

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 112061 5

ANNEE 1994



THESE N°

15771

**NEOPLASIES ENDOCRINIENNES  
MULTIPLES TYPE 2B (NEM 2B)  
A PROPOS DE DEUX CAS.**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 1994

par

**Béatrice BORDAUX épouse JOURET**

Née le 16 avril 1964 à Carcassonne

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

|                        |                           |               |
|------------------------|---------------------------|---------------|
| Monsieur le Professeur | BOUQUIER Jean-José        | Président     |
| Monsieur le Professeur | BOULESTEIX Jean           | Juge          |
| Monsieur le Professeur | DE LUMLEY-WOODYEAR Lionel | Juge          |
| Monsieur le Professeur | ROCCHICOLI Pierre         | Juge          |
| Madame le Docteur      | GILBERT Brigitte          | Membre invité |
| Monsieur le Docteur    | RONAYETTE Dominique       | Membre invité |

ex 1

Silil:



UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1994



THESE N° 157

**NEOPLASIES ENDOCRINIENNES  
MULTIPLES TYPE 2B (NEM 2B)  
A PROPOS DE DEUX CAS.**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 1994

par

**Béatrice BORDAUX épouse JOURET**

Née le 16 avril 1964 à Carcassonne

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

|                        |                           |               |
|------------------------|---------------------------|---------------|
| Monsieur le Professeur | BOUQUIER Jean-José        | Président     |
| Monsieur le Professeur | BOULESTEIX Jean           | Juge          |
| Monsieur le Professeur | DE LUMLEY-WOODYEAR Lionel | Juge          |
| Monsieur le Professeur | ROCCHICOLI Pierre         | Juge          |
| Madame le Docteur      | GILBERT Brigitte          | Membre invité |
| Monsieur le Docteur    | RONAYETTE Dominique       | Membre invité |

# UNIVERSITE DE LIMOGES FACULTE DE LIMOGES

\*\*\*\*\*

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur PIVA

ASSESEURS : Monsieur le Professeur VANDROUX

Monsieur le Professeur DENIS

## PERSONNEL ENSEIGNANT

### \* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

|                           |   |
|---------------------------|---|
| ADENIS Jean-Paul          | OPHTALMOLOGIE                               |
| ALAIN Luc                 | CHIRURGIE INFANTILE                         |
| ALDIGIER Jean-Claude      | NEPHROLOGIE                                 |
| ARCHAMBEAUD Françoise     | MEDECINE INTERNE                            |
| ARNAUD Jean-Paul          | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE   |
| BARTHE Dominique          | HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE        |
| BAUDET Jean               | CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE        |
| BENSAID Julien            | CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE             |
| BERNARD Philippe          | DERMATOLOGIE                                |
| BESSEDE Jean-Pierre       | OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE                      |
| BONNAUD François          | PNEUMOLOGIE                                 |
| BONNETBLANC Jean-Marie    | DERMATOLOGIE                                |
| BORDESSOULE Dominique     | HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION                  |
| BOULESTEIX Jean           | PEDIATRIE                                   |
| BOQUIER Jean-José         | CLINIQUE DE PEDIATRIE                       |
| BOUTROS-TONI Fernand      | BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE     |
| BRETON Jean-Christian     | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE           |
| CAIX Michel               | ANATOMIE                                    |
| CATANZANO Gilbert         | ANATOMIE PATHOLOGIE                         |
| CHASSAIN Albert           | PHYSIOLOGIE                                 |
| CHRISTIDES Constantin     | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE   |
| COLOMBEAU Pierre          | UROLOGIE                                    |
| CUBERTAFOND Pierre        | CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE             |
| DARDE Marie-Laure         | PARASITOLOGIE                               |
| DE LUMLEY WOODYEAR Lionel | PEDIATRIE                                   |
| DENIS François            | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE                     |
| DESCOTTES Bernard         | ANATOMIE                                    |
| DUDOGNON Pierre           | REEDUCATION FONCTIONNELLE                   |
| DUMAS Michel              | NEUROLOGIE                                  |
| DUMAS Jean-Philippe       | UROLOGIE                                    |
| DUMONT Daniel             | MEDECINE DU TRAVAIL                         |
| DUPUY Jean-Paul           | RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE             |
| FEISS Pierre              | ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE |

GAINANT Alain  
 GAROUX Roger  
 GASTINNE Hervé  
 GAY Roger  
 GERMOUTY Jean  
 HUGON Jacque  
 LABADIE Michel  
 LABROUSSE Claude  
 LABROUSSE François  
 LASKAR Marc  
 LAUBIE Bernard  
 LEGER Jean-Marie  
 LEROUX-ROBERT Claude  
 LIOZON Frédéric  
 MALINVAUD Gilbert  
 MENIER Robert  
 MERLE Louis  
 MOREAU Jean-Jacque  
 MOULIES Dominique  
 OUTREQUIN Gérard  
 PECOUT Claude  
 PERDRISOT Rémy  
 PESTRE-ALEXANDRE Madeleine  
 PILLEGAND Bernard  
 PIVA Claude  
 PRALORAN Vincent  
 RAVON Robert  
 RIGAUD Michel  
 ROUSSEAU Jacques  
 SAUTEREAU Denis  
 SAUVAGE Jean-Pierre  
 TABASTE Jean-Louis  
 TREVES Richard  
 VALLAT Jean-Michel  
 VALLEIX Denis  
 VANDROUX Jean-Claude  
 WEINBRECK Pierre

CHIRURGIE DIGESTIVE  
 PEDOPSYCHIATRIE  
 REANIMATION MEDICALE  
 REANIMATION MEDICALE  
 PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE  
 HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE  
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
 REEDUCATION FONCTIONNELLE  
 ANATOMIE PATHOLOGIE  
 CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO VASCULAIRE  
 ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES  
 PSYCHIATRIE D'ADULTES  
 NEPHROLOGIE  
 CLINIQUE MEDICALE A  
 HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION  
 PHYSIOLOGIE  
 PHARMACOLOGIE  
 NEUROCHIRURGIE  
 CHIRURGIE INFANTILE  
 ANATOMIE  
 CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE  
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE  
 PARASITOLOGIE  
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
 MEDECINE LEGALE  
 HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION  
 NEUROCHIRURGIE  
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
 RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE  
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
 OTO-RHINO-LARINGOLOGIE  
 GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE  
 THERAPEUTIQUE  
 NEUROLOGIE  
 ANATOMIE  
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE  
 MALADIES INFECTIEUSES

MOULIN Jean-Louis

Professeur associé à mi-temps

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

**Maryse POMMARET**

Je dédie ce travail  
A mes parents, grands-parents et ancêtres  
pour l'amour qu'ils m'ont donné

A François  
dont la curiosité ne cesse de m'émerveiller  
et l'humour de me surprendre

A Maxime  
qui éclaire mes jours

A mes sœurs Sylvie et Isabelle  
A Charlie

A toute ma famille

A mes beaux-parents Claude et Eliane  
pour l'affection qu'ils me portent,  
leur générosité et leur soutien constant

A Marie-Claude, Philippe, Pierre-Adrien et Etienne

A Olivier et Régine

A Dominique Borreda, pour son amitié fidèle

Et à tous mes amis,  
ils sauront se reconnaître.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J.J. BOUQUIER

Professeur des Universités  
Médecin des Hôpitaux  
Ancien Chef de Service  
Consultant, Pédiatrie I

Vous nous avez proposé le thème de cet ouvrage.

Vous nous avez manifesté encouragement et confiance.

Vous, dont le grand savoir et la grande expérience clinique, les grandes compétences pédagogiques, les grandes qualités humaines et la permanente disponibilité dans le service, nous ont été précieuses au long de notre formation, vous nous faites l'honneur de présider ce jury.

Que ce travail soit un témoignage de notre respectueuse admiration et de notre gratitude.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur J. BOULESTEIX  
Professeur des Universités  
Médecin des Hôpitaux  
Chef de Service, Pédiatrie II

Vous nous avez ouvert largement votre service.  
Nous avons pu bénéficier de votre très grand sens clinique,  
de votre rigueur et de votre compétence scientifique.  
Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.  
Acceptez ici l'expression de notre sincère et respectueuse  
reconnaissance.

Monsieur le Professeur L. DELUMLEY WOODYEAR  
Professeur des Universités  
Médecin des Hôpitaux  
Chef de Service, Pédiatrie I

Votre inlassable activité scientifique, votre remarquable pratique  
clinique, votre dimension humaine dans le domaine si délicat de l'oncologie,  
nous ont été une permanente leçon.  
Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur P. ROCHICCIOLI  
Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier  
Chef de Service, Pédiatrie et Génétique Médicale

Nous sommes très honoré de pouvoir soumettre ce travail à votre jugement, et le souhaitons digne de votre intérêt et de votre science.

Nous avons bénéficié durant nos études de votre brillant enseignement.

Nous avons constamment pu profiter de votre rayonnement scientifique, de votre permanente disponibilité au sein du service, et de la simplicité que vous mettez dans les relations humaines.

Madame le Docteur B. GILBERT  
Praticien Hospitalier  
Pédiatrie I

Pour ta gentillesse, ton dynamisme au sein du service, ta rigueur et ta passion de la connaissance, la chaleur de ton contact humain.

Sois vivement remerciée pour l'accueil que tu m'as fait, et pour l'intérêt que tu me témoigne en lisant ce travail.

Monsieur le Docteur D. RONAYETTE  
Praticien Hospitalier  
Pédiatrie II

Pour ta grande compétence, ta grande disponibilité, ta passion communicative et tes encouragements, qui m'ont permis de surmonter les difficultés de ma formation.

Trouve ici un témoignage de ma profonde reconnaissance.

J'associe à ces remerciements

Monsieur le Docteur P. FAURE  
Anatomo-pathologiste

Pour les précieux conseils qu'il m'a prodigué dans le domaine de sa compétence.



Σωκράτης:

"Ου γαρ τούτ ην ευδαιμονια, ως εοικεν, κακου  
απαλλαγη, αλλα την αρχην μνδε κτησις.

Και ετιθην... των περι το αγαθον την ιατρικην  
τεχνην."

Socrate:

"Le bonheur n'est pas, semble-t-il, d'être  
débarrassé d'un mal, c'est de ne pas le contracter du tout...

Mais je mets la médecine dans les disciplines qui  
s'occupent du Bien."

Platon, *Gorgias*, 478 c. et 500 b.

# PLAN

|  |       |
|--|-------|
| <b><u>1ère PARTIE:</u></b>                           |       |
| <b><u>SITUATION DU SYNDROME ET CAS CLINIQUES</u></b> | p.11  |
| <b>Introduction</b>                                  | p.12  |
| <b>Historique</b>                                    | p.15  |
| <b>Observations</b>                                  | p.17  |
| <u>Observation 1: enfant suivi à Limoges</u>         | p.18  |
| <u>Observation 2: enfant suivi à Toulouse</u>        | p.31  |
| <b>Classification des NEM</b>                        | p.44  |
| <b>Génétique - Cause déterminante</b>                | p.48  |
| <b>Circonstances de survenue</b>                     | p.55  |
| <b>Généalogie</b>                                    | p.58  |
| <br>   |       |
| <b><u>2ème PARTIE</u></b>                            |       |
| <b><u>ETUDE ANALYTIQUE DU SYNDROME</u></b>           | p.61  |
| <b>Ensemble dysmorphique</b>                         | p.62  |
| <b>Anomalies ophtalmiques</b>                        | p.66  |
| <b>Anomalies endocriniennes</b>                      | p.68  |
| I - CMT  | p.69  |
| II - PHEOCHROMOCYTOME                                | p.88  |
| III - AUTRES ANOMALIES ENDOCRINIENNES                | p.104 |
| <b>Manifestations digestives</b>                     | p.106 |
| <b>Anomalies neuromusculaires</b>                    | p.110 |
| <br>   |       |
| <b>CONCLUSION</b>                                    | p.113 |

**1ère PARTIE:**  
**SITUATION DU SYNDROME**  
**ET CAS CLINIQUES**

# **INTRODUCTION**

Les néoplasies endocriniennes multiples (NEM) se définissent par l'atteinte, chez un même sujet, d'au moins deux glandes endocrines sans lien fonctionnel entre elles.

Les tumeurs endocriniennes multiples, l'adénomatose endocrinienne multiple, la polyadénomatose endocrinienne et la polyoncose endocrinienne, sont des synonymes du sigle NEM, équivalent du "multiple endocrine neoplasia "(MEN) des Anglo-Saxons.

Il s'agit d'affections souvent familiales, de transmission autosomique dominante, et de haut degré de pénétrance pour tous les types décrits. Leur étude a permis de mettre en évidence la séquence évolutive suivante: hyperplasie-adénome-cancer.

Le tableau clinique est très polymorphe. Il dépend de l'âge du patient (plus le sujet est jeune et plus le risque de cancer est grand) ainsi que de l'expressivité des atteintes glandulaires qui peuvent rester longtemps silencieuses.

La NEM 2B ou syndrome de Gorlin-Steiner, ou syndrome de Schimke, pathologie de survenue plus fréquemment sporadique que familiale, associe deux ou plusieurs des atteintes suivantes:

- un cancer médullaire thyroïdien (CMT) bilatéral agressif (dans presque 100% des cas),
- une neuromatose digestive avec neuromes labiaux et hyperplasie des plexus nerveux (dans 100% des cas),
- une hyperplasie des nerfs cornéens,
- un syndrome dysmorphique avec aspect marfanoïde (dans 100% des cas),
- un phéochromocytome (dans 50% des cas),
- un adénome parathyroïdien (dans 10 à 20% des cas) sans hyperparathyroïdie.

Nous avons eu l'occasion d'étudier deux familles atteintes de NEM type 2B.

La rareté de telles observations nous incite à présenter cette affection, dont l'identification clinique est à la fois aisée dès l'inspection, et d'une grande importance pratique, puisqu'il s'agit de reconnaître un "état pré-cancéreux".

# **HISTORIQUE**



L'analyse des syndromes pluri-endocriniens a été d'élaboration lente. L'association d'un cancer thyroïdien et d'un phéochromocytome, reportée en 1922 par Wagenman et Froboesc (57) et publiée pour la première fois en 1932 par Eisenberg et Coll. (17), s'avère par la suite survenir avec une fréquence impliquant un lien particulier entre les deux lésions.

En 1961, Sipple (145) constate que la fréquence des cancers thyroïdiens est quatorze fois plus importante chez les sujets porteurs de phéochromocytome que dans la population générale et, c'est sous le nom de "syndrome de Sipple" qu'est fréquemment décrite, à la suite de cette étude, une telle association. Son caractère génétique (autosomique dominant) est reconnu (168) et la nature du cancer, jusqu'alors considéré comme étant de type indifférencié, s'éclaire après la description de certaines de ses particularités morphologiques (CMT à stroma amyloïde). C'est surtout, à partir de 1967-1968, que la démonstration nous est apportée par Milhaud (96) de la sécrétion de thyrocalcitonine (TCT) par la tumeur et ses métastases.

Ainsi se complète la description d'une affection génétique associant phéochromocytome, CMT, et souvent hyperparathyroïdie (132, 133, 135).

Steiner, en 1968 (148), propose de la dénommer "NEM de type 2" par opposition aux "NEM de type 1" désignant l'adénomatose pluri-endocrinienne décrite par Wermer (166).

Il apparaît de plus que dans certain cas, l'association CMT-phéochromocytome comporte des anomalies morphologiques (aspect longiligne, "marfanoïde"), ainsi qu'une neuromatose muqueuse multiple (59, 134). Tout d'abord considéré comme une simple variante des NEM type 2, cet ensemble paraît en fait posséder une autonomie génétique réelle. Khairi et Coll. (80) proposent de le désigner par l'expression "NEM de type 3", d'autres (11) le dénomment "NEM type 2B", la forme non dysmorphique prenant alors la désignation de "NEM type 2A" (35).

# **OBSERVATIONS**

Observation 1:  
Enfant suivi à Limoges

Hervé D., âgé de 17 ans, est hospitalisé dans le service de Pédiatrie du Professeur Bouquier en novembre 1990, pour des céphalées évoluant depuis de nombreuses années, en recrudescence ces derniers mois. Les céphalées surviennent surtout la nuit et s'accompagnent de cauchemars, de tremblements, ainsi que d'une grande anxiété de l'enfant.

## **I - ANTECEDENTS**

### **1 - Familiaux :**

- Sa mère présente des migraines ophtalmiques depuis l'âge de 9-10 ans.

- Son père présentait un syndrome dysmorphique du visage identique à celui de son fils.

Il souffrait également de céphalées très intenses survenant par crises, pour lesquelles un diagnostic de migraine avait été proposé (un scanner cérébral s'était révélé normal).

Il est décédé d'un accident de voiture en 1981.

- Sa soeur ne présente aucun caractère particulier.

### **2 - Personnels :**

Hervé est né à terme,  
son poids de naissance était de 3,550 Kg,  
sa taille de naissance de 49 cm.

Il présente depuis l'âge de 10 ans (1983) des céphalées rapportées à des crises migraineuses.

Un trouble de croissance lié à un dysfonctionnement neurosécrétoire a été diagnostiqué en 1988 au CHU de Bordeaux, et Hervé a été traité par hormone de croissance (hGH) pendant 1 an à partir de l'âge de 15 ans, sans efficacité.

Il souffre d'une anxiété évoluant depuis mars 1990, pour laquelle il a entrepris une psychothérapie, et suit aussi un traitement médical par anxiolytique et neuroleptique, qui n'a pas fait preuve d'efficacité.

Il existe un tabagisme (5 à 6 cigarettes par jour) depuis 1an.

## **II - HISTOIRE DE LA MALADIE**

Les céphalées évoluent depuis 1983.

Elles sont de courte durée et peu marquées, et se sont intensifiées depuis juin 1990.

Depuis, elles surviennent surtout en deuxième partie de nuit, réveillent Hervé, durent de 5 à 10 minutes et cèdent spontanément.

Leur topographie est fronto-temporale.

Elles sont accompagnées d'une pâleur cutanéomuqueuse, avec sensation de froideur du corps entier, d'un état de nervosité intense avec agitation importante et cris.

Un examen ophtalmique est pratiqué en juin 1990. Il montre une altération du champ visuel et conduit à une consultation au CHU qui met en évidence une hypertonie oculaire et confirme l'altération bilatérale du champ visuel. L'examen du fond d'oeil montre une dysversion papillaire de l'œil gauche.

Le diagnostic porté est celui de glaucome juvénile, traité par collyre bétabloquant.

Un bilan sanguin, des radiographies du crâne et un scanner cérébral, effectués en juillet 1990, s'étaient révélés normaux.

### **III - ETUDE CLINIQUE**

A l'examen, la taille est de 1,57 m, soit -2,8 déviations standards (DS), et le poids de 35 kg, soit -3,4 DS.

Hervé présente une dysmorphie faciale, avec un prognathisme modéré, des lèvres négroïdes dont l'épaississement s'est accentué depuis 3-4 ans. Les paupières sont également épaissies et leurs bords libres sont éversés. Il présente par ailleurs des neuromes muqueux, au niveau du tiers antérieur de la langue.

Son aspect général est longiligne, avec un tronc étroit, des membres longs et grêles et une hyperlaxité ligamentaire. On note une cyphoscoliose et un développement musculaire faible, avec une amyotrophie prédominant sur le segment proximal, responsable d'une fatigabilité importante.

Le développement pubertaire est au stade P2-G2 de la classification de Tanner. Son âge osseux est de 15 ans selon l'atlas de Greulich et Pyle.

L'examen cardiaque découvre une hypertension artérielle (HTA) à 17/12 mmHg. Les pulsations sont à 80/mn. Le reste de l'examen est normal.

Au moment des crises, les signes décrits précédemment sont effectivement retrouvés avec une TA à 17/12 mmHg et des pulsations s'accélération jusqu'à 220/mn.

La palpation de la thyroïde est normale.

## IV - BILAN PARACLINIQUE

### 1 - Etude biologique :

Le bilan standard est normal, avec notamment une vitesse de sédimentation à 5 mm à la première heure.

L'hormonémie thyroïdienne est également normale.

On note par contre une élévation de:

- la TCT à 331 pg/ml (normale < 10 pg/ml), et de
- l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) à 9,6 pg/ml (normale < 5 pg/ml).

Les catécholamines plasmatiques totales sont augmentées:

- Noradrénaline (NADR) = 31,4 nM/l (normale < 8,5 nM/l)
- Adrénaline (ADR) = 2,8 nM/l (normale < 1,1 nM/l)
- Dopamine = 52,0 nM/l (normale < 35,0 nM/l).

De même que les catécholamines plasmatiques libres:

- NADR = 5,9 nM/l (normale < 3 nM/l)
- ADR = 0,7 nM/l (normale < 0,55 nM/l).

Les catécholamines libres urinaires et les dérivés méthoxylés urinaires sont également élevés:

- NADR = 1,09  $\mu$ M/24h (normale < 0,5  $\mu$ M/24h)
- ADR = 1,31  $\mu$ M/24h (normale < 0,11 $\mu$ M/24h)
- Dopamine = 5,9  $\mu$ M/24h (normale < 4,5  $\mu$ M/24h)
- Acide vanylmandélique (AVM) = 120  $\mu$ M/24h (normale < 40  $\mu$ M/24h)
- Acide homovanillique (HVA) = 55  $\mu$ M/24h (10 < normale < 40  $\mu$ M/24h).

Le reste du bilan hormonal surrénalien, parathyroïdien et pancréatique est normal.

Ces résultats nous orientent vers la recherche radiologique d'un CMT ainsi que d'un phéochromocytome.

## 2 - Etude radiologique :

### a - *Recherche du CMT* :

- L'échographie cervicale, montre un nodule hypo-échogène d'un centimètre de diamètre à la partie inférieure du lobe thyroïdien droit, ainsi que des petits nodules au niveau du lobe gauche.

- Le scanner cervical et du médiastin supérieur, met en évidence une petite région hypodense se rehaussant en périphérie paratrachéale droite, accolée au pôle inférieur du lobe droit de la thyroïde, sans prolongement au dessous des clavicules.

### b - *Recherche du phéochromocytome* :

- L'échographie abdominale, (cf. photo 1, p.24) retrouve un processus expansif surrénalien droit mesurant 60x40x50 mm, à limites nettes, grossièrement arrondies, sans calcification intra-lésionnelle mais de nature hétérogène. On retrouve un plan de clivage entre la lésion tumorale et les parenchymes adjacents.

- Le scanner abdominal, avant et après injection de produit de contraste (cf. photo 2, p.24) confirme la présence d'un processus expansif surrénalien droit homogène, grossièrement ovalaire, mesurant 5x4x8 cm, soit 80 cm<sup>3</sup>, prenant faiblement le contraste après injection intra-veineuse, surtout en périphérie, et drainé par une grosse veine.



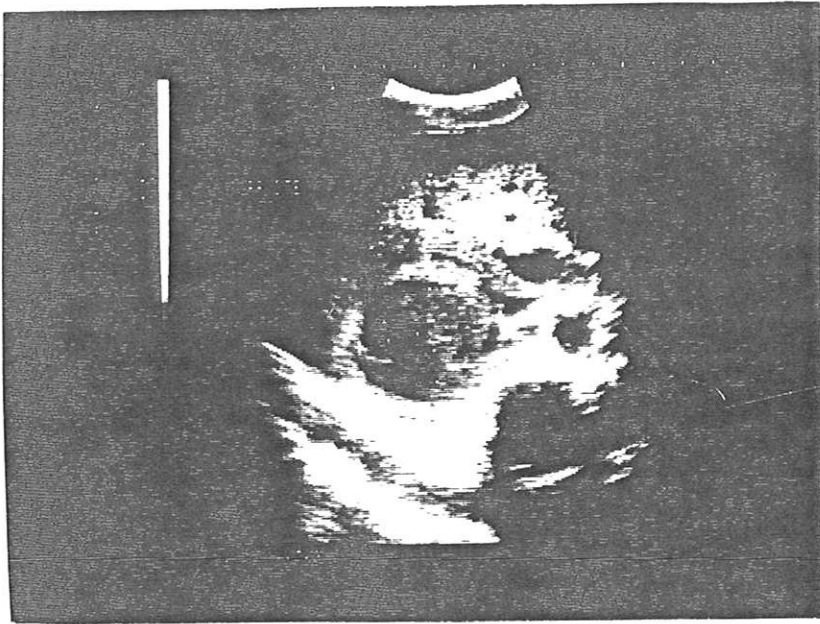


Photo 1: Echographie abdominale (observation 1)

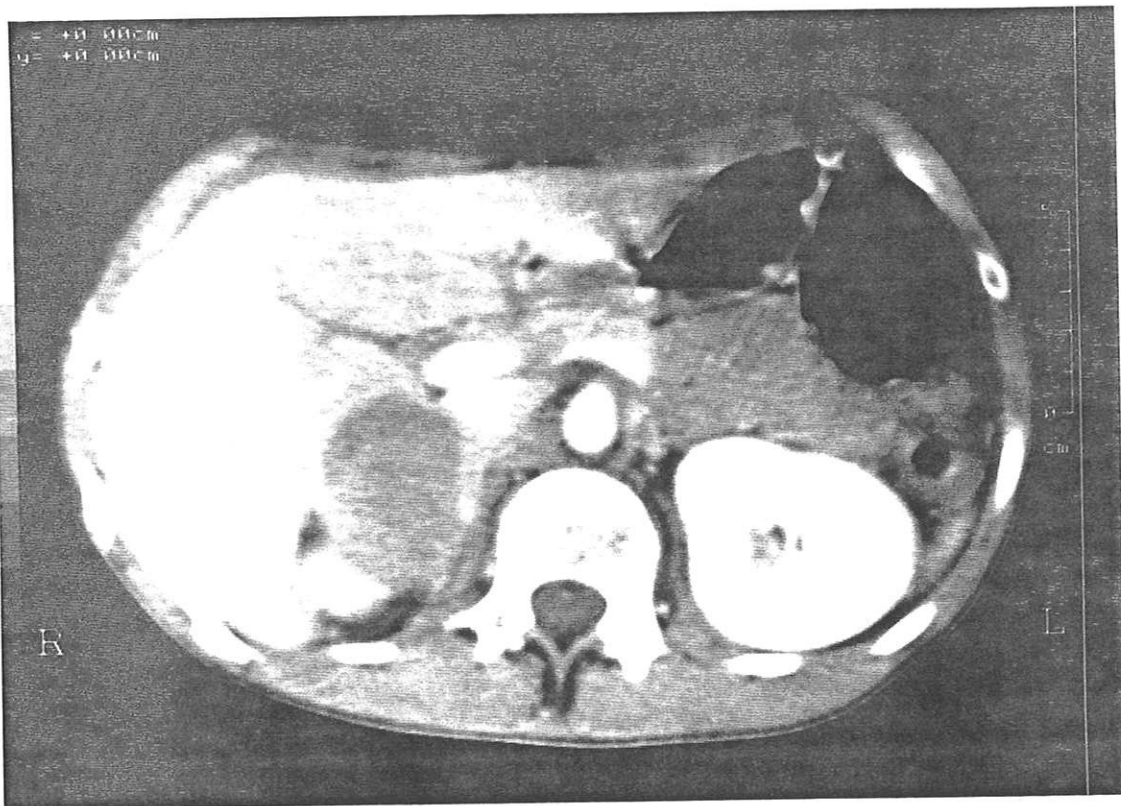


Photo 2: Scanner abdominal (observation 1)

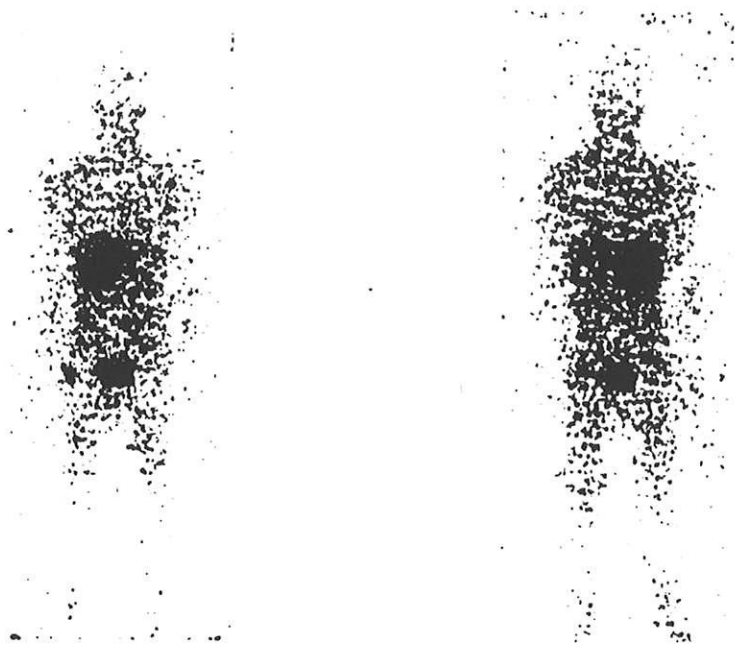


Photo 3: Scintigraphie au MIBG, image à 24 heures (obs.1)

- La scintigraphie au méta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG), (cf. photo 3, p.25) est en accord avec les deux examens précédents. Sur les différents clichés réalisés 24 heures et 48 heures après l'injection du traceur, on retrouve un important foyer hyperfixant le MIBG au niveau de la surrenale droite, sans autre foyer pathologique par ailleurs.

*c - Autres examens :*

Le doppler artériel cervical, l'électro-encéphalogramme et l'échographie cardiaque sont sans anomalie.

## **V - TRAITEMENT**

### **1 - Surrénalectomie droite :**

Le geste chirurgical est préparé, au cours de trois jours d'hospitalisation, par la prise d'alphabloquants, d'Avlocardyl® et de Lexomil®.

L'intervention a lieu le 20 novembre 1990. Elle se déroule sans déséquilibre tensionnel majeur (un seul épisode de chute tensionnelle à 6 mmHg de tension systolique). La palpation per-opératoire de la région surrenalienne gauche, du péritoine latéro-iliaque et rétrovésical, est normale.

La TA post-chirurgicale est normale à 12/7 mmHg.

La pièce opératoire pèse 88,7 g et mesure 8x5x4 cm.

Son examen anatomopathologique au microscope montre un aspect typique de phéochromocytome, avec une architecture cordonnale richement vascularisée, nettement endocrinoïde par place. Les éléments tumoraux sont des cellules volumineuses, à

cytoplasme acidophile. Leurs contours sont souvent imprécis. Certains éléments ont des noyaux très atypiques, volumineux ou multiples. Une capsule fibreuse, épaisse, s'observe à la périphérie de cette lésion. Elle n'est pas envahie et sépare localement la tumeur d'une surrénale de structure microscopiquement normale.

Il s'agit donc d'un phéochromocytome bien encapsulé, sans signe microscopique de malignité.

## 2 - Thyroïdectomie totale et curage jugulo-carotidien bilatéral :

L'intervention a lieu le 29 novembre 1990 et se déroule sans problème.

La pièce de thyroïdectomie totale pèse 9,6 g.

Le compte-rendu anatomo-pathologique montre, à la section macroscopique, dans la partie moyenne du lobe droit, un foyer tumoral blanchâtre induré, avec un petit prolongement supérieur. Un autre foyer est situé symétriquement dans le lobe gauche, qui, de plus, présente à sa partie inférieure un deuxième nodule.

L'examen extemporané du lobe droit, montre la présence d'un foyer carcinomateux à cellules C, formé de plages massives de grandes cellules étroitement tassées les unes contre les autres. De rares vésicules thyroïdiennes persistent au sein de ces îlots. Dans le tissu fibreux, on note la présence de plages d'amylose situées autour des éléments tumoraux. Le foyer tumoral n'est pas nettement limité, et les cellules périphériques ont tendance à infiltrer le tissu thyroïdien. Les cellules tumorales sont le plus souvent de type fusiforme. Elles ne montrent pas d'activité mitotique importante. Dans certaines plages, elles apparaissent plus polyédriques.

Au niveau du lobe gauche, les deux nodules décrits montrent une structure identique.

Il s'agit donc de trois petits foyers carcinomateux à cellules C, avec stroma amyloïde, répartis dans les deux lobes thyroïdiens.

L'étude immuno-histochimique confirme la nature carcinomateuse à cellules C de la population décrite, avec une augmentation du nombre de cellules C dans des vésicules thyroïdiennes péritumorales.

On ne retrouve pas de métastase sur les nombreux curages effectués. De plus, les trois fragments parathyroïdiens présents sont non-tumoraux.

## **VI - SUIVI**

### **1 - Clinique :**

Actuellement, Hervé est asymptomatique. L'examen général montre un enfant beaucoup plus détendu.

Il a grandi de 5 cm et grossi de 2 kg dans les 5 mois qui ont suivi l'intervention chirurgicale. La TA est normale.

Les cicatrices restent chéloïdes.

### **2 - Biologie et Radiologie :**

- La TCT post-opératoire s'est effondrée et est restée non-réactive à la pentagastrine (PG).

Le dernier taux de base était de 1,5 pg/ml, et sous PG à 4,1 pg/ml.

- Le dosage sanguin de l'ACE s'est rapidement normalisé, avec un dernier taux à 1,4 ng/ml.

- Les catécholamines libres et dérivés méthoxylés urinaires sont restés dans les limites de la normale en post-opératoire.
- La dernière échographie cervicale ainsi que le scanner, retrouvaient une image de remaniement, avec l'absence d'adénopathie et de masse visible dans la région cervicale.

### 3 - Thérapeutique :

L'opothérapie substitutive comprend:

- Un-Alpha® à la dose de 0,50 mg par jour,
- Lévothyrox® à la dose de 100 µg par jour.

## VII - SUIVI FAMILIAL

Nathalie, la sœur d'Hervé, qui présente une morphologie normale, a eu à deux reprises un test à la PG qui s'est avéré normal.

L'arbre généalogique a été reconstitué. Il ne permet pas de retrouver de parent atteint de la même pathologie.

Le père présentait cependant un faciès similaire, et souffrait également de violentes céphalées rapportées à des crises migraineuses. Cet ensemble peut évoquer la présence d'un syndrome identique.

Une personne de même patronyme, mais dont la parenté n'est pas établie, présente un CMT pour lequel elle est actuellement traitée au CHU de Bordeaux.

## VIII - CONCLUSION

Il s'agit d'une observation isolée de NEM 2B, probablement familiale par le père.

Ce syndrome a été révélé par un phéochromocytome, qui a fait rechercher un CMT, en raison de l'aspect typique du faciès et de la morphologie.

Cette recherche précoce a permis de retrouver le CMT au stade de carcinome *in situ*.

Observation 2 :  
Enfant suivi à Toulouse



Vanessa R., âgée de 12 ans et 9 mois, est hospitalisée dans le service de Pédiatrie et Génétique médicale du professeur Rochiccioli en octobre 1987 pour un retard de croissance et des troubles thyroïdiens.

## **I - ANTECEDENTS**

### **1 - Familiaux :**

Vanessa est l'aînée d'une fratrie de quatre.

- Sa mère présente un syndrome dysmorphique avec des lèvres négroïdes, un visage allongé acromégaloïde, des neuromes lingaux et des pieds creux (cf. photo 4, p.33).

Elle a subi une thyroïdectomie totale avec évidemment jugulo-carotidien à l'âge de 16 ans pour un goître, mais aucune précision n'a pu être apportée à ce sujet.

Un bilan complémentaire réalisé dans le service d'endocrinologie a permis de retrouver l'existence d'un phéochromocytome, pour lequel elle a bénéficié d'une surrénalectomie.

Elle est décédée en janvier 1992, des suites de l'évolution du CMT (métastases pulmonaires).

- Sa sœur, Marie-Charlotte, âgée de 5 ans, présente un faciès dysmorphique identique, avec des neuromes muqueux au niveau des paupières et du tiers antérieur de la langue. Elle présente également des pieds creux (cf. photo 5, p.34).

Elle se plaint d'une alternance de diarrhée et de constipation.



Photo 4: Mère de Vanessa

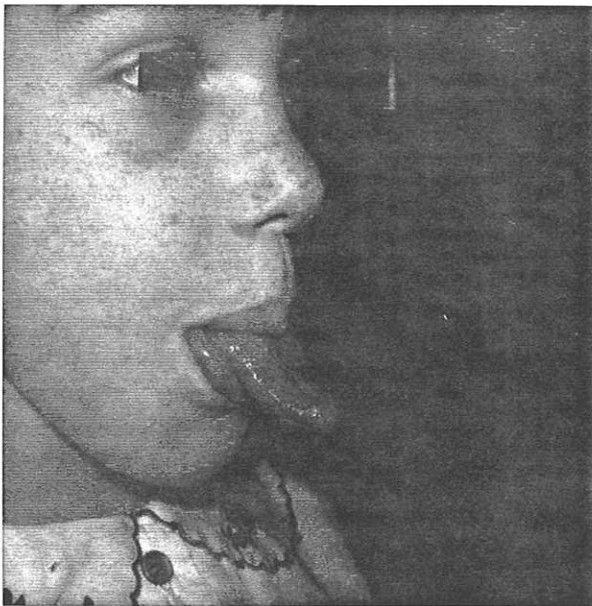


Photo 5: Sœur de Vanessa

Une exploration thyroïdienne est réalisée.

L'hormonémie thyroïdienne est tout à fait normale, de même que l'échographie. La scintigraphie ne montre pas de fixation anormale. Cependant, le test à la PG est très nettement positif avec une ascension de la TCT > 1500 pg/ml. Une thyroïdectomie est donc réalisée et révèle alors l'existence d'un CMT *in situ*.

## 2 - Personnels :

Vanessa est née à terme. Elle a présenté quelques difficultés néonatales, mal précisées. Son poids de naissance était de 2,340 kg et sa taille de 47 cm.

On retrouve essentiellement la notion de troubles du transit avec des alternance de diarrhée et constipation, ainsi que des troubles urinaires à type de dysurie, d'énurésie, associées à des infections urinaires récidivantes non fébriles. Ces dernières ont été explorées en 1987: l'urographie intraveineuse s'est révélée normale, et l'examen cystographique en faveur d'un problème de contractibilité vésicale, motivant une rééducation sphinctérienne associée à un traitement antiseptique urinaire.

Vanessa présente un retard scolaire pour lequel elle est placée en institut médico-pédagogique en novembre 1983 (à l'âge de 7 ans et demi).

## II - EXAMENS CLINIQUES ET PARACLINIQUES

A l'examen clinique, la taille est de 1,34 m (-3 DS), le poids de 27 kg (-2,7 DS) (cf. courbe 1, p.37).

La morphologie est longiligne.

Il existe une dysmorphie de la face, avec des lèvres volumineuses, une langue décapillée et des neuromes linguaux (cf. photo 6, p.38).

Elle présente, elle aussi, des pieds creux.

Le développement pubertaire est au stade S2-P2 de la classification de Tanner.

L'examen thyroïdien révèle un goître dur, irrégulier, sans adénopathie satellite, sans signe de dysthyroïdie. L'échographie confirme l'existence d'un goître, prédominant au niveau du lobe droit, multinodulaire, avec présence de microcalcifications.

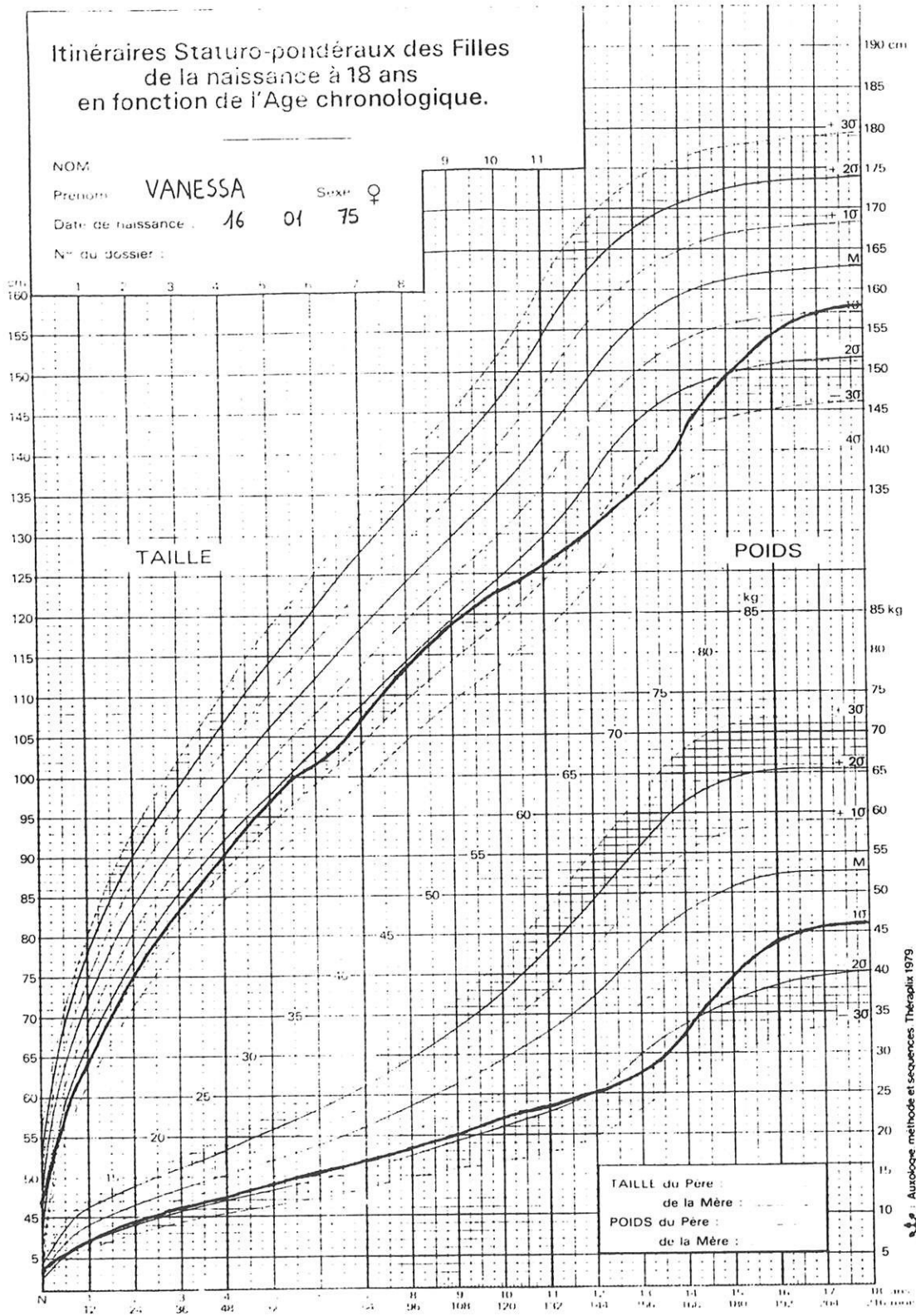
L'hormonémie thyroïdienne est normale (T3, T4 totale, T4 libre et TSH).

La scintigraphie thyroïdienne révèle deux zones lacunaires (cf. photo 7, p.39).

Le dosage de la TCT est très élevé (> 1500 pg/ml), de même que l'ACE (524 ng/ml).

Ce bilan permet d'évoquer l'existence d'un CMT.

Une intervention est réalisée en novembre 1987. Elle permet une thyroïdectomie pratiquement totale après découverte de deux volumineux nodules blanchâtre, l'un dans le lobe droit et l'autre dans le lobe gauche.



Courbe 1: Courbe de croissance de Vanessa



Photo 6: Vanessa



MED NUCLEAIRE/PR REGIS/HOP RANGUEIL/TOULOUS16/12/87 10:22

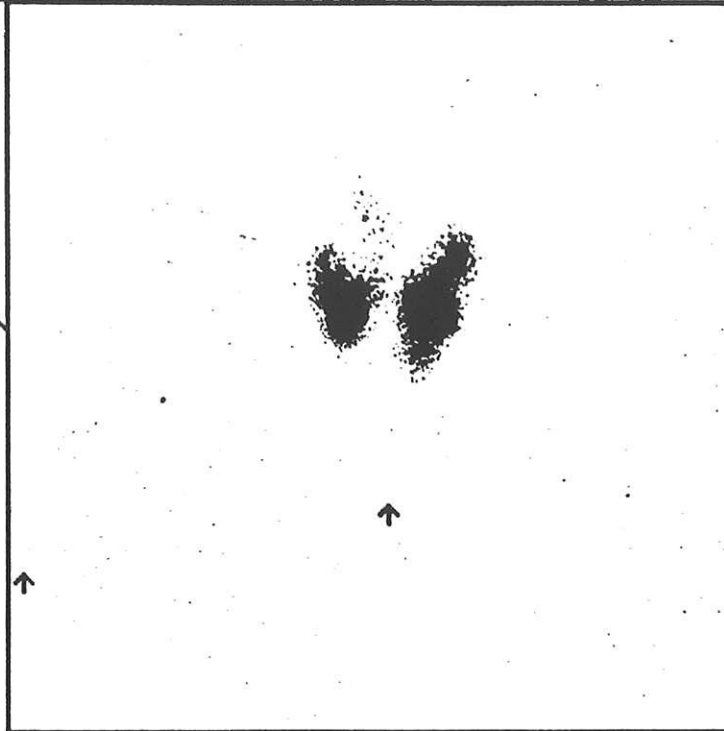
40 G 1 874801 VANESSA  
123 0 J123 16/12

TCNT= 38K  
RATE= 1K  
T/FR= 263S

TAUX DE  
FIXATION

24H=19%

REPERE  
STERNAL ↑



MED NUCLEAIRE/PR REGIS/HOP RANGUEIL/TOULOUS17/10/87 11:12

18 G 1 VANESSA  
0 TC99M 27/10

FR 1  
ROT 02 1.0  
TCNT= 58K  
RATE= 1K  
T/FR= 129S

TAUX DE  
FIXATION

REPERE  
STERNAL ↑

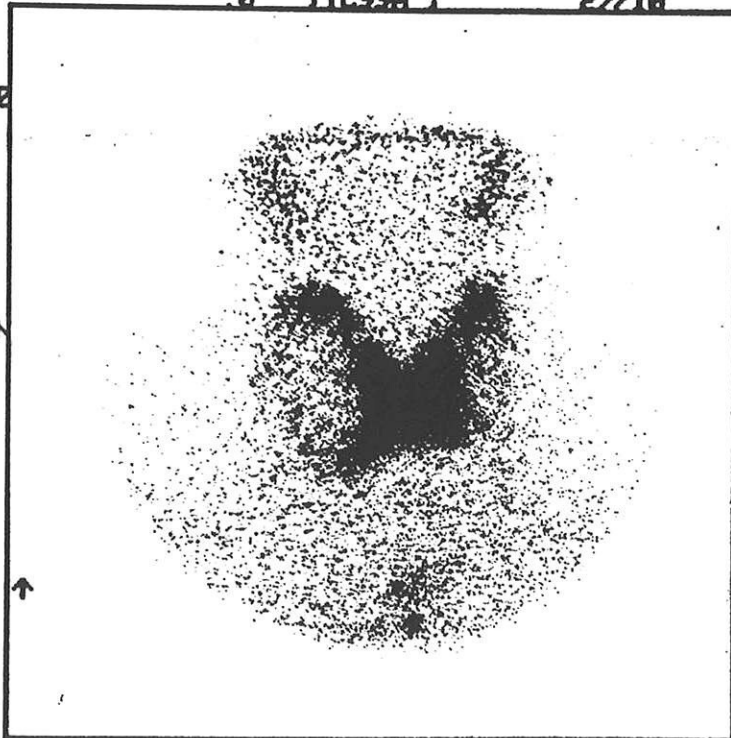


Photo 7: Scintigraphie thyroïdienne (observation 2)



L'examen anatomopathologique confirme le diagnostic de CMT, avec en immuno-histo-chimie, une forte positivité cytoplasmique, révélant de nombreuses cellules tumorales (anti-kératine (KL1), anti-LEU7, anti-LEUM1).

Une supplémentation thyroïdienne a par ailleurs été instituée.

Le diagnostic de NEM 2B est porté sur l'existence de ce CMT, l'aspect morphologique de Vanessa, les neuromes linguaux et les antécédents familiaux.

Le bilan est donc complété par la recherche d'un phéochromocytome.

Les dosages de l'AVM et des catécholamines sont normaux, ainsi que le scanner surrénalien, et éliminent donc cette éventualité.

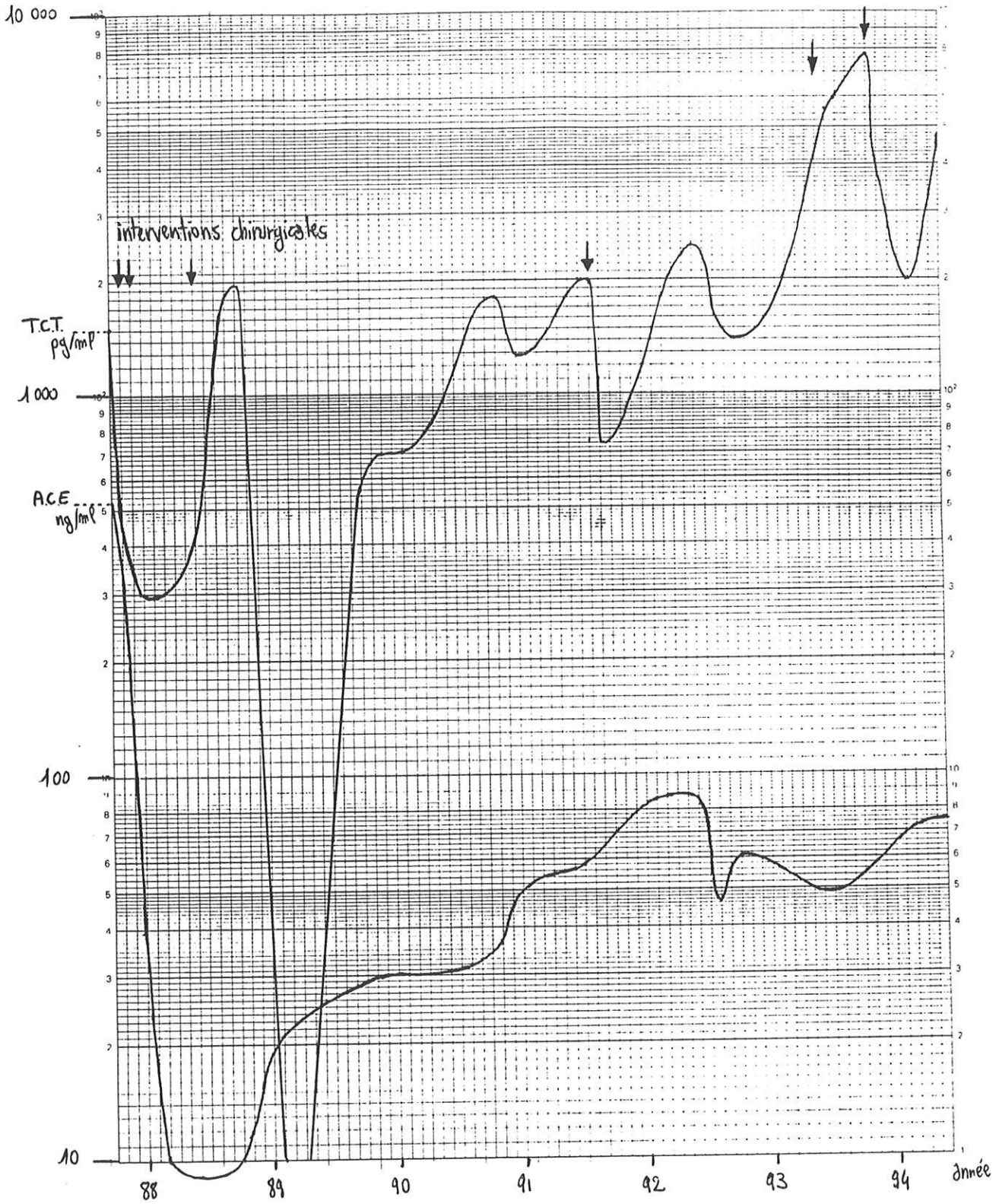
L'électromyogramme des membres inférieurs révèle un ralentissement des vitesses de conduction, en faveur d'une atteinte axono-démyélinisante, sensitivo-motrice du sciatique poplité externe droit.

La biopsie rectale faite en juin 1988 devant l'existence d'un énorme fécalome montre une discrète hyperplasie schwannienne.

### **III - SURVEILLANCE**

La surveillance biologique (cf. courbe 2, p.41) par les marqueurs tumoraux montre la persistance d'un taux élevé de TCT et d'ACE.

Une scintigraphie du corps entier au MIBG montre l'existence d'un résidu thyroïdien du lobe droit, avec un taux de fixation à 19%.



Courbe 2: Surveillance biologique (TCT et ACE)



- Une totalisation chirurgicale est donc effectuée (décembre 1987) qui permet l'ablation d'un résidu thyroïdien.

L'examen anatomo-pathologique confirme la présence d'une micrométastase du CMT.

Cependant, malgré cette nouvelle intervention, le taux de TCT reste élevé à 300 pg/ml alors que le taux d'ACE est revenu à la normale.

Une nouvelle scintigraphie au MIBG montre l'absence de fixation thyroïdienne, mais une possible extension ganglionnaire cervicale.

- Une troisième intervention est donc réalisée en juin 1988 avec un curage ganglionnaire jugulocarotidien.

L'examen anatomo-pathologique confirme la présence de deux métastases ganglionnaires au niveau de deux adénopathies.

La surveillance biologique, par le taux d'ACE et de TCT, de base et sous PG, est maintenue régulièrement, ainsi qu'une échographie thyroïdienne biannuelle.

- Une quatrième intervention est motivée en août 1991 par des signes échographiques montrant une adénopathie jugulo-carotidienne gauche associée à un résidu thyroïdien ou à une fibrose, et devant une nouvelle élévation des marqueurs tumoraux, malgré une scintigraphie au MIBG normale.

L'examen anatomo-pathologique confirme la récurrence du CMT au niveau du lobe gauche, ainsi qu'une adénopathie sus-carotidienne gauche.

- Le suivi se poursuit de façon identique et une cinquième intervention est réalisée en juin 1993 devant la palpation d'une petite adénopathie jugulo-carotidienne gauche et un taux élevé des marqueurs tumoraux (TCT de base à 1398 pg/ml, à 2104 pg/ml sous PG, et ACE à 54 ng/ml).

L'examen anatomo-pathologique confirme la récurrence d'un CMT au niveau du curage jugulo-carotidien gauche.

- Une sixième intervention est pratiquée en novembre 1993, motivée par la palpation d'une petite adénopathie jugulo-carotidienne droite non douloureuse de consistance un peu dure, confirmée à l'échographie, et un taux de TCT élevé à 7960 pg/ml.

L'anatomo-pathologie confirme elle aussi: il s'agit bien d'une métastase au niveau du curage jugulo-carotidien droit.

L'évolution actuelle reste défavorable avec un taux de TCT toujours élevé à 4654 pg/ml, et un taux d'ACE également élevé à 75 ng/ml. La dernière scintigraphie au MIBG, en août 1994, est normale.

#### **IV - CONCLUSION**

Il s'agit d'une observation familiale de NEM 2B. La mère présentait un faciès dysmorphique et des neuromes linguaux associés à un CMT et un phéochromocytome. Deux de ses enfants présentent les mêmes caractères morphologiques, ainsi qu'un CMT, mais n'ont pas développé jusqu'à présent de phéochromocytome.

Le dépistage du CMT par le test à la PG a permis de révéler l'existence d'un carcinome *in situ* chez la jeune sœur de Vanessa alors que le reste de l'exploration était normal. Cela démontre la grande valeur de ce test dans l'amélioration du pronostic vital.

## **CLASSIFICATION DES NEM**

Le terme de NEM correspond à des affections polyglandulaires répondant à deux critères:

- Elles sont familiales, héréditaires, transmises sur le mode autosomique dominant avec une forte pénétrance.

- Elles associent, de façon synchrone ou non, des lésions hypersécrétantes d'au moins deux glandes endocrines (hyperplasie, tumeur bénigne ou plus rarement maligne) (cf. tableau 1, p.46-47) (9, 44, 58, 110, 122, 131).

Notons cependant que certains auteurs n'exigent pas la présence du caractère familial, car dans une proportion importante des cas (plus faible chez l'enfant que chez l'adulte), l'enquête familiale est négative (46).

Les cellules qui constituent ces néoplasies dérivent de la crête neurale, y compris, contrairement à une opinion antérieurement admise (110), les cellules parathyroïdiennes. En effet, Weber a montré en 1985 que ces dernières contiennent une enzyme glycolytique spécifique des cellules du système neuro-endocrine, la Neuron Spécific Enolase (19).

Les NEM sont donc des neurocristopathies (94), affections touchant les cellules dérivées de la crête neurale.

Ces cellules sécrètent des hormones polypeptidiques, elles appartiennent au système APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation).

Tableau 1: NEM: principales atteintes.

| <b>NEM I<br/>(Syndrome de Wermer)</b>   |   |
|---|---|
| <p style="text-align: center;"><b>Principales localisations tumorales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- parathyroïdes</li> <li>- pancréas:               <ul style="list-style-type: none"> <li>gastrinome</li> <li>insulinome</li> <li>glucagonome</li> <li>vipome</li> </ul> </li> <li>- hypophyse               <ul style="list-style-type: none"> <li>prolactinome</li> <li>adénome somatotrope</li> <li>adénome corticotrope</li> <li>tumeur non fonctionnelle</li> </ul> </li> </ul> | <p style="text-align: center;"><b>Autres localisations</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- glandulaires:<br/>(en règle non-fonctionnelles)               <ul style="list-style-type: none"> <li>cortico-surrénale</li> <li>thyroïde</li> </ul> </li> <li>- non-glandulaires:               <ul style="list-style-type: none"> <li>carcinoïde</li> <li>lipome</li> </ul> </li> </ul>  |
| <b>NEM 2</b>  |   |
| <p style="text-align: center;"><b>NEM 2A</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CMT</li> <li>- phéochromocytome</li> <li>- néoplasie parathyroïdienne</li> </ul>  | <p style="text-align: center;"><b>NEM 2B</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CMT</li> <li>- phéochromocytome</li> <li>- anomalies associées:               <ul style="list-style-type: none"> <li>. morphotype marfanoïde</li> <li>. neuromatose multiple:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>neuromes myéliniques muqueux</li> <li>hypertrophie des nerfs cornéens</li> <li>pseudo-hirschprung</li> </ul> </li> <li>. ± néoplasie parathyroïdienne</li> </ul> </li> </ul> |



| <b>NEM 3</b>   |   |
|--|---|
| <b>NEM 3A</b>  | <b>NEM 3B</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- phéochromocytome</li> <li>- carcinoïde duodénal</li> <li>- maladie de Recklinghausen</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- phéochromocytome</li> <li>- tumeur pancréatique</li> <li>- maladie de Von Hippel Lindau</li> </ul> |

Leurs caractères communs sont de 3 ordres:

- Histochimiques:

présence d'amines fluorogènes (catécholamines, sérotonine),  
captation des précurseurs des amines (precursor uptake),  
présence d'amino-acide-décarboxylase.

- Ultrastructuraux:

cytoplasme granuleux en période d'activité, car ces granules contiennent les produits de sécrétion,  
présence d'un important réticulum endoplasmique, d'un corps de Golgi volumineux, de nombreuses mitochondries,  
synthèse d'une substance amyloïde (APUD-Amyloïdose), essentiellement dans les CMT et les insulinomes.

- Fonctionnels:

production d'une hormone aminique ou polypeptidique de faible poids moléculaire,

les cellules APUD gardent leur potentialité multisécrétoire et, lors de leur transformation maligne, cette potentialité s'exprime de façon manifeste, probablement par dépression des gènes de synthèse.

Ces néoplasies sont des apudomatoses, (112, 128) ou adénomatoses poly-endocriniennes (APE) (110).



**Génétique**  
**Cause déterminante**

NEM 2B et NEM 2A sont des entités génétiquement distinctes, car ces 2 syndromes ne coexistent pas dans une même famille.

## **I - LE GENE DE LA NEM 2B**

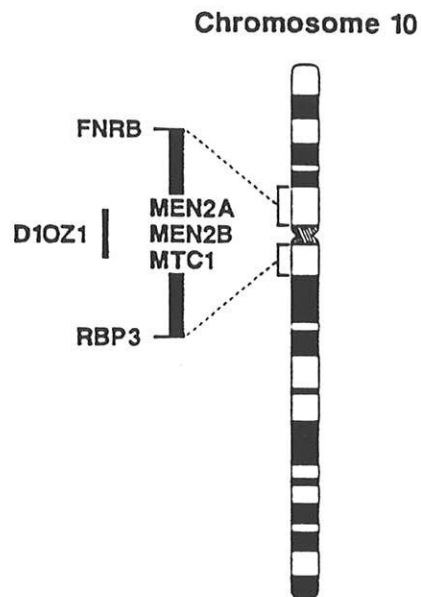
Il s'agit d'un gène de prédisposition.

Il a été localisé dans la même région que celui de la NEM 2A et du CMT familial isolé, c'est à dire dans la région du chromosome 10: 10 cen (centromère)-q (bras long) 11.2 (région n°11, bande n°2), bien que sa position précise ne soit pas déterminée (32, 97).

On ignore si la NEM 2A, la NEM 2B et le CMT familial sont dûs à la mutation de 3 gènes distincts mais proches, ou s'ils sont dûs à des altérations différentes d'un gène unique (101).

Cependant, le gène de la NEM 2B a été récemment localisé dans une région de 10q11.2 flanquée par les loci D10S141 et RBP3 (112), alors que le gène de la NEM 2A a été localisé dans une région plus petite de 10q11.2 flanquée par les loci D4S141 et D10S94 (qui ne sont distants que de 0,55 centimorgans) (55, 107) (cf. schéma 1, p.50).

Ces résultats suggèrent la possibilité selon laquelle le CMT familial, la NEM 2B et la NEM 2A peuvent être des mutations alléliques dans un locus génétique unique responsable du contrôle de la croissance ou de la différenciation dans les tissus endocrines (modèle de la dystrophie musculaire de Duchenne, récessivité liée à l'X, et de la dystrophie musculaire de Becker, moins fréquente et moins sévère, qui correspond à la mutation allélique d'un gène unique (45, 85)).



Shéma 1: Chromosome 10.

Représentation schématique des marqueurs dans la région péricentromérique du chromosome 10.

Les localisations physiques des marqueurs délimitants RBP3 et FNRB sont indiqués sur l'idiogramme (87).

L'association variée de tumeurs endocrines et d'autres anomalies, dans les symptomatologies cliniques de la NEM 2A, de la NEM 2B et du CMT familial, pourrait résulter du chevauchement de gènes ou de complexes de gènes à l'origine de la crête neurale ou de la régulation du développement du tissu endocrine.

L'exemple du WAGR (locus 11p (bras court) 13) associant une tumeur de Wilms, une aniridie, une atteinte génito-urinaire et un retard mental, fournit un modèle de ce mécanisme explicatif. Cette pathologie correspond à une délétion large comprenant les gènes contribuant au développement du rein, de l'iris, du tractus génito-urinaire, et du système nerveux central (124).

L'évolution agressive du CMT dans le cadre d'une NEM 2B, aussi bien que la multiplicité des atteintes: squelettique, neurectodermique, anomalie du phénotype, peut suggérer un plus large ou plus sévère défaut dans la région du chromosome 10 (10 cen q 11.2) (32, 97).

La nature même de l'anomalie génique est inconnue, mais il ne s'agit pas d'une anomalie décelable par les techniques usuelles d'étude du caryotype. Il pourrait s'agir d'une microdélétion ou plutôt d'une mutation ponctuelle, dont l'identification exige que le gène soit cloné et que sa séquence soit connue, ce qui n'est pas encore le cas.

Quoi qu'il en soit, cette anomalie est germinale, transmise héréditairement sur le mode autosomique dominant (112).

La NEM 2B s'exprime chez les individus qui sont porteurs d'une copie du gène anormal.

A la naissance, chaque enfant d'un parent malade possède 50% de risque de développer la maladie. La pénétrance, c'est à dire la probabilité de développer la maladie, quand on est porteur du gène anormal, est proche de 100%, mais elle est variable en fonction de l'âge: à 12 ans, 50% des sujets n'ont pas encore révélé la maladie (CMT), et à 25 ans cette proportion est de 10% (53).

D'une pénétrance incomplète et tardive, et d'une expressivité clinique variable, il résulte que le fait d'avoir des parents apparemment indemnes n'est pas suffisant pour déclarer qu'un sujet n'est pas à risque.

De même, les enquêtes familiales ne peuvent reposer sur le seul examen clinique, mais doivent aussi comporter chez tous les apparentés au premier degré, quel que soit leur âge, un dosage de la TCT avec stimulation.

Les contraintes que nous venons de citer démontrent l'intérêt d'une approche génétique du caractère familial, approche permise par les progrès de la biologie moléculaire.

Les avantages des études génétiques sont considérables:

- l'analyse est réalisée sur un simple échantillon de sang, à n'importe quel âge dès la naissance, et une fois pour toutes.
- l'enquête génétique permet d'identifier dans une famille le porteur du gène, plus précocément et avec plus de précision que le seul test de stimulation.

Cependant, la discrimination entre sujets porteurs ou non de l'hérédité ne peut actuellement être faite dans les familles comportant plusieurs membres sains et malades, sans un petit risque de faux négatif.

L'identification du gène, ou des gènes de la maladie permettra, certes, de faire la discrimination entre formes familiales et sporadiques, ainsi qu'entre sujets atteints ou indemnes, mais les tests biologiques resteront nécessaire pour détecter l'expression du CMT (32).

Malheureusement, du fait de la rareté et de l'agressivité de la NEM 2B, il est difficile de collecter des prélèvements portant sur des échantillons assez larges, et dans un nombre suffisant de générations, pour démontrer les recombinaisons entre des marqueurs géniques étroitement liés (87).

Il semble que ce gène de prédisposition soit responsable de l'hyperplasie des cellules C de la thyroïde ainsi que de l'hyperplasie médullo-surrénale, et bien plus rarement sinon jamais, parathyroïdiennes.

## **II - AUTRES ANOMALIES GENIQUES**

Dans ce syndrome, on envisage un modèle de tumorigénèse par inactivation des deux copies homologues du gène suppresseur de tumeur (164), gène nécessaire à la régulation normale de la croissance ou de la différenciation cellulaire. Le rétinoblastome héréditaire est le prototype de ce mécanisme (50).

Dans ce modèle, le premier proposé, Knudson envisage que la première mutation est héritée de la lignée germinale.

La deuxième mutation est somatique, c'est à dire non transmise par les gamètes, et apparue lors des mitoses des cellules hyperplasiques: les cellules C de la thyroïde et les cellules principales de la médullo-surrénale. Elle résulte de l'inactivation de l'allèle normal restant, l'ensemble conduisant à la formation de la tumeur (84).

La perte d'hétérozygotie est déterminée par le RFLP (Restriction Length Fragment Polymorphism, pour polymorphisme de longueur de fragments de restriction).

Ce RFLP correspond aux liaisons entre une anomalie génétique et des points de repère sur un même chromosome, où des marqueurs, détectés sur les fragments polymorphiques d'ADN par des sondes moléculaires reconnaissent des régions chromosomiques spécifiques par analogie de séquence. Il permet d'estimer la probabilité que présente un membre de la famille à risque de développer l'affection, et étudie la transmission conjointe, avec un faible taux d'erreur. Il s'agit d'un diagnostic indirect.

Le RFLP a été étudié sur le chromosome 1p et a été trouvé dans les cellules de phéochromocytome et de CMT de patients avec des NEM 2A et des NEM 2B (87, 91, 97), suggérant qu'un deuxième locus suppresseur de tumeur se différencie du locus du gène de la maladie sur le chromosome 10, et peut être responsable du passage de l'hyperplasie cellulaire à la tumeur (CMT, phéochromocytome), et/ou de la croissance de la tumeur.

Cela reste encore à l'état d'hypothèse, et une compréhension des bases de la génétique moléculaire pour chaque association clinique (NEM 2A, NEM 2B et CMT familial) doit attendre l'identification et la caractérisation des gènes responsables de ces syndromes cancéreux familiaux.

Récemment, Mulligan et Coll. (100) ont découvert que la région q11.2 sur le chromosome 10 environne le RET proto-oncogène, c'est à dire le gène du récepteur de la thyrosine-kinase, gène qui s'exprime dans le CMT, le phéochromocytome, ainsi que le tissu thyroïdien et adrénalien normal. Des mutations sur une des cystéines du domaine extra-cellulaire sont trouvées chez les patients atteints de NEM 2A, de CMT familial, mais non sur ceux atteints de NEM 2B.

L'explication génétique, bien qu'encore incomplète, semble de plus en plus prometteuse.

Il est donc nécessaire d'inclure cette recherche dans le bilan initial du syndrome de NEM 2B, pour espérer ainsi une meilleure compréhension de cette maladie.

## **CIRCONSTANCES DE SURVENUE**



## **I - EPIDEMIOLOGIE**

La NEM 2B est rare. Kaufman et Coll. ne font état en 1972 que de 75 cas publiés depuis que la NEM 2B a été individualisée, en 1966 (78).

Elle semble plus rare que la NEM 2A, même chez l'enfant: sur 17 enfants âgés de moins de 12 ans, Telander et Coll. notaient seulement 3 NEM 2B pour 14 NEM 2A (152). Sur les 12 patients de Khan et Coll., il y avait 3 NEM 2B et 9 NEM 2A (79). Cependant, certains estiment que la NEM 2B est la cause majeure du CMT (112), et que sa fréquence réelle est sous-évaluée.

De 1968 à 1991, l'enquête française menée par le GETC (groupe d'étude des tumeurs à TCT) a réuni 1667 cas. A ce jour, 100 familles ont été répertoriées, correspondant à 30% des malades, selon la répartition exposée ci-dessous:

100 familles :    53 familles de NEM 2A,  
                          41 familles de CMT isolés,  
                          6 familles de NEM 2B.

Au fur et à mesure du développement des enquêtes familiales, il est possible de prévoir une évolution, avec une augmentation du nombre des formes héréditaires, au détriment des formes apparemment sporadiques, ainsi qu'une augmentation des NEM 2 au détriment des CMT isolées (32).

## II - TERRAIN

La NEM 2B a pu être reconnue chez le nourrisson dès l'âge de 2 mois (78, 99, 112). Cependant, la majorité des cas est identifiée chez l'enfant ou l'adolescent.

L'âge moyen de début est de 30 ans.

Les deux sexes sont également atteints pour les formes familiales.

Il semble qu'il y ait un excès de femmes pour les cas sporadiques (126).

On distingue:

- Des formes sporadiques, pour lesquelles l'enquête familiale est négative, faisant envisager une mutation *de novo*.

- Des formes familiales, qui semblent les plus rares (38), probablement du fait de la mortalité élevée avant l'âge de 20 ans (dans la moitié des cas environ) (63).

# **GENEALOGIE**

La découverte d'une NEM impose dans la famille du sujet atteint un dépistage rigoureux et précoce, permettant d'enrayer l'évolution vers la cancérisation. L'enquête familiale est astreignante et source d'angoisse: elle doit être menée en ménageant les patients et leur famille afin de gagner leur confiance et leur concours.

La généalogie se révèle d'un grand intérêt théorique et pratique. L'établissement des arbres généalogiques à l'échelon national par A. Chaventré de l'institut national d'études démographiques se révèle fructueux sous plusieurs aspects.

Le rattachement familial de cas apparemment sporadiques à des familles de NEM, et la réunion de branches familiales dispersées dans l'hexagone permettent de remonter au porteur de la première mutation.

Les indications fournies au réseau des coordonnateurs régionaux du GETC sont très précieuses pour améliorer la qualité et l'efficacité des enquêtes familiales, en épargnant les branches qui ne descendent pas de l'ancêtre commun et en approfondissant l'étude des branches à risque (70).

L'esprit de collaboration au sein du GETC (créé en 1983 à l'initiative du Dr. C. CALMETTES (20)) a permis l'établissement d'une carte du CMT en France, avec l'établissement des régions d'origine des familles (cf. schéma 2, p.60).

L'étude généalogique rend donc plus facile les analyses de liaison génétique, et accroît la population pouvant bénéficier d'un dépistage au stade précancéreux (70).



Shéma 2: Localisation des familles françaises atteintes de CMT (32).

**2ème PARTIE:**  
**ETUDE ANALYTIQUE**  
**DU SYNDROME**

# **ENSEMBLE DYSMORPHIQUE**

Un ensemble dysmorphique caractéristique permet de reconnaître aisément les sujets atteints du syndrome de NEM 2B.

## **I - NEUROFIBROMES MUQUEUX**

L'élément le plus constant, présent dans 100% des cas (82), est la neuromatose des muqueuses.

Elle donne l'aspect de petites élevures rosées ou blanchâtres, toujours notifiées avant l'âge de 10 ans (63, 80) (parfois présentes dès la période néonatale (99)), et qui accentuent leur caractère avec l'âge (110).

Ces lésions siègent surtout sur la muqueuse buccale et les bords latéraux de la langue, dans son tiers antérieur. Toutes les muqueuses peuvent être atteintes: la muqueuse buccale, mais aussi le palais, les gencives, le pharynx, la muqueuse nasale, le larynx, les bronches et la vessie (80). On les retrouve également tout le long du tube digestif, depuis la cavité buccale jusqu'à l'anus. Les paupières, dont elles épaississent et éversent plus ou moins le bord libre, sont aussi atteintes. La lèvre est infiltrée, épaissie de façon parfois irrégulière par la neuromatose profonde, donnant une grosse lèvre "lippue" et "négroïde" (35).

Ces formations sont nombreuses, mesurant de 0,1 à 3 cm de diamètre, soit de 2 à 6 mm<sup>3</sup>, ne saignent pas, sont pédiculées et indolores (44). Elles sont mal limitées et non encapsulées.

Ces neurofibromes sont particulièrement faciles à prélever et à analyser au niveau de la langue. L'exérèse d'une de ces lésions peut être effectuée pour confirmation histologique ou raison fonctionnelle (18, 82, 138).

L'examen histologique montre une prolifération très plexiforme d'éléments fusiformes, agencés en volutes, voire en nodules.



Ils sont constitués de neurofibrilles amyéliniques et de cellules de Schwann associées à un stroma conjonctif fibreux, d'abondance variable, qui peut être très lâche, œdémateux ou myxoïde.

Les lésions sont relativement bien limitées au chorion, ou à la *lamina propria* de la muqueuse digestive. Il n'a jamais été noté d'infiltration du tissu adjacent, ou d'image de transformation sarcomateuse (80).

Ces neurofibromes plexiformes diffèrent de ceux de la maladie de Recklinghausen par le moindre développement du tissu conjonctif (35).

## **II - ATTEINTE CUTANEE**

Des neurofibromes peuvent être retrouvés au niveau cutané (80).

Plus rarement, apparaissent des taches café-au-lait (44, 52, 82, 110), qu'il faut distinguer d'une neurofibromatose de Recklinghausen (34).

De même ont été décrits une anomalie de la pigmentation, avec pigmentation diffuse des mains et des pieds (28), et une lentiginose de la face (102).

## **III - MORPHOLOGIE GENERALE**

Le visage est allongé, avec un élargissement de la base du nez, les pommettes sont saillantes, les sourcils proéminents. Il existe un certain degré de prognathisme (31, 35, 80, 106); l'ensemble donnant un aspect acromévaloïde (110, 122).

Le palais peut être haut et ogival (37, 82, 83).

Le morphotype est précocément marfanoïde (106). L'aspect général est longiligne, avec un tronc étroit, en *pectus excavatus* ou carène (83, 90, 110), des membres grêles et relativement longs (augmentation du rapport segment inférieur/segment supérieur), une arachnodactylie ébauchée (89).

Il peut exister des troubles de la statique vertébrale à type de cyphoscoliose (37, 110), une hyperlaxité ligamentaire et une diminution de la graisse sous-cutanée (82, 122).

Le diagnostic différentiel avec le syndrome de Marfan est relativement aisé: on ne retrouve pas d'ectopie du cristallin, pas de malformation cardiovasculaire, les pieds sont le plus souvent creux (alors qu'ils sont plats dans le cas du syndrome de Marfan) (110). De plus, l'histologie ne montre pas d'anomalie du tissu élastique.

Les anomalies squelettiques rencontrées peuvent être:

un *genu valgum* (37, 89),  
une déformation en *valgus* des orteils (37),  
une augmentation de la mobilité articulaire secondaire à la faiblesse musculaire, et  
des pieds creux (37, 52, 82, 102).

Une épiphysiolyse de la tête fémorale a été décrite dans plusieurs observations (22, 30, 61, 82, 90).

Ces enfants présentent ainsi entre eux une ressemblance frappante.

# **ANOMALIES OPHTALMIQUES**

L'examen à la lampe à fente (89) révèle précocément (habituellement dès l'âge de 2 ans (75)) une hypertrophie des nerfs cornéens, qui forment un réseau de rameaux blanchâtres très épais (90).

Pratiquement constant lors de l'évolution de la maladie, cet aspect résulte probablement d'une myélinisation, et est caractéristique mais non pathognomonique de la NEM 2B (35). En effet, l'hypertrophie des nerfs cornéens a été retrouvée dans la maladie de Recklinghausen, et de façon atténuée au cours du kératocône, de l'amylose primitive et de la maladie de Refsum (8).

Les nerfs iriens et conjonctivaux sont également épaissis (44).

Il peut s'associer à cela une xérophtalmie et une anisocorie, attribuées à des anomalies des corps ciliaires.

Ont aussi été décrits une augmentation de la pression intra-oculaire, des nodules dans la chambre antérieure, une cataracte, une paralysie oculaire, et des douleurs rétro-oculaires, mais pas avec une assez grande fréquence pour qu'il soit possible d'affirmer que ces troubles appartiennent au syndrome.

Le fond d'œil ne montre pas d'autre anomalie qu'une rétinopathie hypertensive consécutive au phéochromocytome, et dont la surveillance est importante (110).

# **ANOMALIES ENDOCRINIENNES**

## **I - LE CMT**

Il est généralement au premier plan, et fait toute la gravité de l'affection.

Il est constant lors de l'évolution naturelle du syndrome ,et existe donc dans 100% des cas (90, 110) mais est parfois découvert secondairement, lors du bilan complet. Dans ces cas, la thyroïde est histologiquement normale, ou présente une hyperplasie à cellules C, qui selon Jones et Coll. (10, 75) débute le plus souvent avant l'âge de 4 ans.

Le diagnostic de CMT dans le cadre des NEM 2B est plus précoce que dans le cadre des NEM 2A, soit environ 10 ou 15 ans plus tôt. L'âge de découverte se situe dans la troisième décade, en moyenne 20 ans (30, 44, 83, 122). Du fait de son origine familiale, la découverte peut se faire très tôt, parfois dès l'âge de 6 mois (151).

Appelé "médullaire" du fait d'une analogie d'aspect avec la moëlle, le CMT représente 5 à 10% des cancers thyroïdiens, et survient sous une forme familiale dans plus de 20% des cas (3).

Il se distingue par son origine, puisqu'il se développe à partir des cellules C (parafolliculaires) qui sécrètent de la TCT, marqueur sensible et fiable, mais aussi par l'existence de formes héréditaires et d'associations pathologiques, définissant les NEM de type 2.

## 1 - Sémiologie

Elle associe 2 syndromes:

### 1.1 - Le syndrome hormonal:

Dû à des polypeptides sécrétés par le CMT, ce syndrome comprend une diarrhée et des bouffées vaso-motrices.

- *La diarrhée* est encore physiologiquement mal comprise. Le débit hydro-ionique à la sortie du grêle est parfois augmenté, mais l'anomalie essentielle semble être une accélération du transit intestinal, entraînant une malabsorption colique de l'eau avec une augmentation des acides organiques fécaux (60, 90).

A son origine, on incrimine la kinine, la sérotonine (12), les prostaglandines E2 et F2, la substance P, mais leur hypersécrétion est loin d'être constante. L'effet sécrétoire de la TCT sur l'intestin grêle ne semble pas jouer de rôle important.

Cette diarrhée est observée dans 30% des cas. Elle est rarement révélatrice, mais peut être retrouvée rétrospectivement par l'interrogatoire, celui-ci précisant qu'elle a pu précéder de un an ou plus la découverte du cancer.

Elle revêt l'aspect d'une diarrhée motrice:

- de survenue le plus souvent post-prandiale immédiate, ou séparée du repas par un court intervalle libre,
- avec une envie impérieuse d'aller à la selle, souvent précédée de coliques abdominales qui sont soulagées par la défécation,
- ainsi qu'une émission de selles en nombre quotidien accru et parfois élevé, mais dont le poids journalier reste en général modéré.

Les selles sont liquides et fécales, et contiennent des fragments alimentaires (surtout végétaux) non digérés, et parfois consommés peu de temps avant leur émission.

La diarrhée peut entraîner une déperdition hydro-électrolytique parfois importante avec chute de poids.

- *Les bouffées vaso-motrices* sont également attribuées à la sérotonine et à l'histamine. Elles sont beaucoup plus rares que la diarrhée et sont volontiers déclenchées par le repas, la prise d'alcool.

Il s'agit de bouffées de chaleur, qui se manifestent comme des poussées congestives de la face et du cou, accompagnées de sueurs (112).

## 1.2 - Le syndrome tumoral:

- *La tumeur thyroïdienne* est souvent révélatrice et motive la consultation.

Elle revêt un aspect nodulaire. Il s'agit de nodules bien limités, durs et parfois sensibles, siégeant souvent à l'union du tiers supérieur et des deux tiers inférieurs de la glande.

Ces nodules sont toujours multiples bien qu'en nombre variable, et de taille inégale en général. Ils sont répartis dans les deux lobes, et surtout localisés à la partie supérieure de la thyroïde.

La lésion est souvent déjà évoluée quand le malade est examiné en consultation: la masse prenant la majeure partie d'un lobe, voire de l'ensemble de la thyroïde (3, 82, 110, 122).

- *Des métastases* sont présentes au moment du diagnostic dans 76% des cas (32, 44). Elles sont perçues cliniquement sous forme d'adénopathies, le plus souvent multiples (137).



Elles surviennent précocément (notées dès l'âge de 3 ans dans un cas de NEM 2B (78)), et sont d'autant plus graves que leur diagnostic est fait tardivement (106).

Des adénopathies cervicales tumorales peuvent être révélatrices du CMT, que la tumeur thyroïdienne soit ou non cliniquement décelable, mais dans 90% des cas, cette dernière est déjà palpable et bilatérale (156).

Uni ou bilatérales, les adénopathies sont essentiellement jugulo-carotidiennes et récurrentielles.

De volume variable, les ganglions atteints sont durs, parfois sensibles à la pression, éventuellement adhérents aux plans superficiel et/ou profond.

Des métastases pulmonaires, hépatiques, osseuses, ou plus rarement de localisation autre, sont bien plus exceptionnellement révélatrices (42). Elles sont cliniquement latentes, découvertes par des examens complémentaires systématiques (122).

## **2 - Données paracliniques**

Systématiquement recherchées, certaines sont fournies par l'imagerie, et permettent de suspecter la présence d'un CMT et d'orienter le bilan complémentaire (33).

## 2.1 - Radiologie:

- 2.1.1 Au niveau de la thyroïde:

### \* La radiographie cervicale:

Elle peut révéler des calcifications denses et homogènes au niveau de la (ou des) tumeur(s), plus rarement des calcifications des ganglions atteints par des métastases, calcifications dont la présence est en faveur du CMT (31).

### \* L'échographie:

L'aspect évocateur mais non spécifique de CMT est celui d'un nodule hypo-échogène médio-lobulaire, entouré de mouchetures hyper-échogènes disséminées (qui correspondraient à de petites calcifications entourées de substance amyloïde).

Ce nodule est souvent accompagné d'adénopathies de même échostructure (33); la bilatéralité rend l'image encore plus suspecte (32, 122).

L'échographie à fréquence élevée permet l'étude de la loge thyroïdienne et des aires ganglionnaires adjacentes.

Elle constitue également la méthode d'analyse la plus simple du parenchyme hépatique et permet la réalisation d'examen cytologiques, par ponctions guidées, ce qui permet une confirmation étiologique.

### \* La tomодensitométrie (TDM):

Elle permet de découvrir des lésions à un stade où elles ne sont pas encore visibles sur les clichés en radiologie conventionnelle.

Le scanner cervico-thoracique analyse le cou, le médiastin, le parenchyme pulmonaire et le squelette vertébro-costal.

Le foie peut bénéficier d'une étude en coupe fine (32).

\* L'imagerie par résonnance magnétique nucléaire (IRM):

Elle constitue la plus fine méthode d'analyse des localisations nerveuses et vertébrales (32).

\* La scintigraphie:

Cette technique fait appel à divers produits, choisis en fonction de l'orientation diagnostique.

-a- Le technétium marqué ( $Tc^{99m}$ ) ou l'iode radioactif ( $I^{123}$ ) sont utilisés dans l'exploration d'une tumeur de la thyroïde de nature non encore précisée, ainsi que dans la recherche d'un CMT chez un sujet à thyroïde d'aspect cliniquement et échographiquement normal, mais chez lequel existe une suspicion de CMT pour des raisons extra-thyroïdiennes (par exemple en cas de test à la PG positif lors d'une enquête familiale).

Ces deux produits se fixent sur les cellules folliculaires mais pas sur les cellules tumorales.

Le CMT apparaît sous forme d'un nodule hypofixant, nodule "froid", faisant suspecter un cancer du fait de la présence d'adénopathies cervicales, dont les caractéristiques sont le siège à la partie moyenne et externe du lobe thyroïdien, ainsi que la bilatéralité. La scintigraphie n'est démonstrative que si la lésion atteint un certain volume (110).

-b- D'autres produits sont utilisés après que soit posé le diagnostic de CMT. En effet, s'ils permettent de visualiser la tumeur thyroïdienne, ils permettent surtout d'identifier d'autres localisations en se fixant sur les cellules tumorales.

La méta-iodo-benzyl-guanidine marquée à l'iode<sup>131</sup> ( $I^{131}$ MIBG) ou l'iode<sup>123</sup> ( $I^{123}$ MIBG), sont des marqueurs potentiels de toutes les tumeurs qui dérivent du système APUD (32), et sont captés par la tumeur thyroïdienne de façon faible et inconstante (tout au plus dans 40% des cas). Cependant, ils permettent de visualiser le ou les phéochromocytome(s) éventuel(s) ainsi que les métastases. L'intensité de la fixation par la tumeur permet de

poser la possible indication de l'utilisation de ce produit en thérapeutique (19).

Les anticorps monoclonaux anti-ACE et anti-TCT, après avoir été marqués par un isotope radioactif, permettent également de localiser des métastases (163), et pourraient être utilisés en thérapeutique contre la tumeur et ses métastases (immuno-radiothérapie).

Le DMSA (di-mercapto-succinic-acid) marqué au  $Tc^{99m}$  pentavalent est en cours d'évaluation (32).

-c- La somatostatine marquée en injection intra-veineuse, permet la mise en évidence scintigraphique des récepteurs de la somatostatine, donc des CMT qui en contiennent (10 cas sur 26 dans l'étude de Reubi et Coll. (120)).

- 2.1.2 Les métastases viscérales et osseuses:

Elles sont recherchées systématiquement quand le diagnostic de cancer thyroïdien est posé, mais peuvent aussi être révélatrices de l'affection.

Leur recherche pourrait être réalisée par la scintigraphie au MIBG, ou par les anticorps monoclonaux dirigés contre l'ACE (163).

Cependant, en pratique, les différentes localisations sont explorées ainsi:

- \* Les métastases pulmonaires:

La radiographie pulmonaire (RP) peut révéler des adénopathies médiastinales plus ou moins étendues, et des métastases pulmonaires sous forme de nodules disséminés à prédominance péri-hilaire, ou de masses tumorales hilaires.

La TDM et l'IRM peuvent reconnaître des métastases passées inaperçues à la radiographie pulmonaire.

\* Les métastases hépatiques:

Elles sont identifiées par la radiographie de l'abdomen sans préparation (ASP), qui peut révéler des calcifications, et par l'échographie et la TDM, qui ont rendu la scintigraphie classique quelque peu obsolète.

\* Les métastases osseuses:

Elles sont généralement ostéolytiques, et sont reconnues par les radiographies du squelette et la scintigraphie.

L'immuno-scintigraphie avec anticorps anti-ACE marqués à l'indium <sup>111</sup> (43) détecte des métastases osseuses crâniennes et de la crête iliaque chez des patients qui ont des radiographies et une TDM normales.

La présence de métastases témoigne de la nature maligne de la tumeur thyroïdienne, mais n'est pas spécifique du CMT (112).

## 2.2 - Explorations biologiques:

\* Dosage de la TCT plasmatique:

Il constitue l'examen essentiel dans ce domaine, réalisé:

- soit par méthode radio-immunologique (IRA: immuno-radiologic assay), utilisant des anticorps polyclonaux variables d'un laboratoire à l'autre; la limite de détection par cette méthode est de l'ordre de 100 pg/ml,

- soit par méthode immuno-radiométrique (IRMA) utilisant deux anticorps monoclonaux.

Cette méthode est plus spécifique et plus sensible que la précédente, sa limite de détection étant de l'ordre de 5 pg/ml.

- Le taux plasmatique basal de TCT est toujours augmenté chez les malades symptomatiques ayant une tumeur thyroïdienne décelable. En effet, il existe une corrélation directe entre ce taux et le volume de la tumeur (118, 163), taux largement supérieur à la normale quelle que soit la méthode de dosage (65). Des taux particulièrement importants indiquent la présence de métastases (152).

Cependant, quand le dosage de base est normal, la possibilité de CMT déduite de l'enquête familiale conduit à mettre en œuvre:

- Une épreuve de stimulation de la sécrétion de TCT.

Dans ce cas, plusieurs tests sont possibles:

-a- test à la pentagastrine (Peptavlon®).

C'est aujourd'hui le test le plus utilisé (sinon le seul), bien que les modalités soient diverses (30, 38, 83):

- injection en 10 secondes de 0,5 mg/kg de poids, dilués dans 1ml de sérum salé isotonique, avec prélèvements sanguins aux temps 0, 2, 5, 10, 15 mn (cependant, les prélèvements aux temps 0, 2 et 5 mn paraissent suffisants (63)),

- injection de 0,5 mg/kg en 3mn, avec prélèvements aux temps -10, 0, 3, 5, 10 ou 11mn.

L'interprétation des résultats est dépendante de la méthode choisie (cf. tableau 2, p.77).

Tableau 2: Stimulation par la pentagastrine (65):

| Dosage par IRA                     | Dosage par IRMA   |
|------------------------------------|---|
| S > 2,5 --- test pathologique      | $\Delta < 30$ pg/ml --- sujets sains<br>$30 < \Delta < 100$ pg/ml --- douteux<br>$\Delta > 100$ pg/l --- hyperplasie à cellules C ou microcarcinome |
| S = taux de TCT à 3mn/taux de base | $\Delta$ = taux de TCT à 3mn - taux de base   |

L'injection de PG entraîne des effets secondaires, comme des douleurs abdominales ou thoraciques durant quelques minutes, ou plus rarement une réaction de type vaso-vagal, qui peut être prévenue par la mise en position de Trendelenbourg pour la durée du test.

-b- La stimulation par perfusion de calcium n'est plus guère utilisée.

Elle consiste en une perfusion en 4 heures de 15 mg/kg de poids de calcium élément, suivie d'un dosage de la TCT à 0, 1, 2, 4 heures.

-c- La double stimulation, par calcium (2 ou 3 mg/kg en 1mn) puis par PG, ne donne pas de meilleurs résultats par rapport à la stimulation par la seule PG, selon la plupart des auteurs (112).

Le dépistage du CMT doit toujours être très précoce dans le cas de NEM 2B, car il est, dans ce syndrome, grave et d'évolution rapide.

La limite d'âge inférieure à partir de laquelle il est possible de débiter les explorations est discutée: dès l'âge de 1 an pour certains (21, 77), à partir de 5 ans pour beaucoup.

La fréquence des tests, objet de controverses, peut être annuelle, notamment entre 5 et 25 ans, période pendant laquelle le taux de dépistage est le plus élevé (74).

Les tests seront poursuivis jusqu'à 30 ou 35 ans.

Cette enquête permet le dépistage des tumeurs infracliniques, sans anomalie scintigraphique ni échographique, pour lesquelles l'indication chirurgicale ne repose que sur le dosage de la TCT après stimulation (3).

Quand aucune technique d'imagerie ne permet de localiser le site tumoral, le cathétérisme veineux étagé peut mettre en évidence un gradient de concentration de la TCT plasmatique, et focaliser l'attention à un niveau particulier, cervical ou hépatique (10, 32).

\* Le dosage de la Katalcalcine:

Le dosage de ce petit peptide de l'extrémité terminale du précurseur de la TCT, a été proposé. Son taux est élevé en cas de CMT, et s'accroît sous stimulation par la PG (112).

\* Le dosage de l'ACE plasmatique:

Il est réalisé par méthode radio-immunologique, en utilisant deux anticorps monoclonaux.

Le taux de base (normalement inférieur à 6 ng/ml) est en général élevé en cas de tumeur thyroïdienne ou de métastase, mais cette élévation n'est ni constante, ni pathognomonique.



\* Dosage de l'histaminase:

Notons qu'un taux sérique élevé d'histaminase est souvent associé à la présence de métastases (56).

## 2.3 - Anatomo-pathologie:

La biopsie à l'aiguille fine de la tumeur, au besoin sous contrôle échographique, permet de prélever des cellules présentant une architecture typique (32, 83).

### • 2.3.1 Aspect macroscopique:

Le CMT présente un aspect typique dans les formes symptomatiques, c'est-à-dire ayant une expression clinique.

En effet, la tumeur siège initialement à l'union du tiers supérieur et du tiers moyen du lobe thyroïdien concerné, en position centrale, puis s'étend et atteint une taille variable à l'intérieur de ce lobe, son diamètre allant de 1-2 mm à 8-10 cm ou plus, tout un lobe pouvant être tumoral.

La tumeur est généralement multifocale (uni ou bilatérale), faite de nodules susceptibles de confluer, et toujours bilatérale dans les formes familiales (3, 49, 83, 95, 110, 137, 138).

En effet, quand la tumeur est macroscopiquement unique, l'étude histologique révèle la présence controlatérale d'un microcarcinome (multifocal ou non), ou tout au moins la présence d'une hyperplasie (nodulaire ou non) des cellules C (40, 47, 48). Le CMT est, en effet, rapidement plus agressif dans le cas des NEM 2B (40, 83), et présente une progression rapide (30).

Sa consistance est dure ou ferme. A la coupe, la tumeur apparaît pleine, de couleur blanc crayeux ou rougeâtre, bien limitée ou au contraire avec des limites irrégulières infiltrant le tissu thyroïdien adjacent (cette distinction est intéressante dans la détermination du pronostic).

Dans les formes asymptomatiques dépistées par le dosage de la TCT (taux basal et sous stimulation):

- on peut retrouver un nodule tumoral, unique ou non, de quelques millimètres de diamètre,
- tout peut se résumer à un micro-carcinome multifocal de la taille d'une tête d'épingle, de couleur blanc crayeux,
- l'aspect macroscopique de la thyroïde peut être normal (112).

- 2.3.2 Aspect histologique:

En microscopie optique, la tumeur peut être encapsulée (avec ou sans rupture de la capsule), ou peut infiltrer le tissu thyroïdien adjacent.

Cette tumeur est constituée de cellules groupées en amas, ou en longs cordons d'axes conjonctivo-vasculaires au sein d'un stroma plus ou moins abondant d'une tumeur à l'autre, voire d'un secteur à l'autre d'une même tumeur. Ce stroma comprend des bandes conjonctivo-vasculaires et fibro-hyalines dans lesquelles se trouvent des amas abondants ou discrets de substance amyloïde (prennant le rouge congo, fluorescente avec la thioflavine T). Ces amas sont parfois parsemés de calcifications. Les cellules sont rondes ou polyédriques, parfois fusiformes voire plasmocytoïdes. Leur cytoplasme est d'importance variable, éosinophile et finement granuleux. Des grains neuro-sécrétoires sont mis en évidence par le Grimélius dans plus de 50% des cas. Les noyaux sont généralement de même morphologie, avec des mitoses rares ou absentes. On peut rencontrer des cellules multinuclées (110, 112, 138).

- 2.3.3 Immuno-histochimie:

Des peptides (hormonaux ou non) peuvent être identifiés dans les cellules tumorales thyroïdiennes, et souvent aussi dans les métastases. Donovan et Coll. (38), les répartissent en deux groupes:

- certains sont le produit de gènes que la cellule exprime normalement, les cellules tumorales l'exprimant à un plus haut niveau. Il s'agit essentiellement de la TCT, mais aussi du calcitonin-gene-related-peptide (CGRP), de la chromogranine A, de l'histaminase, etc...(2, 95).

- d'autres sont le produit de gènes que normalement la cellule n'exprime pas, ou exprime faiblement. Il s'agit essentiellement de l'ACE présent dans 80% des cellules tumorales, mais aussi de la proopiomélanocortine (63), du vasoactive-intestinal-peptide (VIP), de la neurotensine, etc...(66).

#### • 2.3.4 Diagnostic différentiel:

Il s'agit du carcinome non médullaire, qui, dans sa forme histologiques, n'est ni franchement papillaire ni franchement vésiculaire.

Il existe en effet des formes trabéculaires ou oncocytaires qui miment par leur architecture et leur cytologie les CMT. Cela d'autant mieux que le stroma amyloïde est inconstant dans les CMT.

L'importance de l'examen histochimique pour étayer le diagnostic, réside dans le fait que les carcinomes thyroïdiens non médullaires expriment la thyroglobuline de façon assez constante, alors que les CMT montrent de façon très constante un marquage pour la chromogranine A, et dans la plupart des cas pour la TCT.

Cependant, de très rares cas de marquage mixte avec thyroglobuline et TCT ont été décrits.

A cela, plusieurs explications ont été proposées:

-a- La présence de formations thyroïdiennes non tumorales incluses dans la tumeur.

-b- La liaison à un cancer mixte, médullaire et vésiculaire, associant l'aspect morphologique du CMT avec TCT, et l'aspect morphologique du cancer vésiculaire avec thyroglobuline.

-c- L'existence de l'éventualité d'une sécrétion mixte par les cellules du CMT d'une certaine quantité de thyroglobuline et de TCT. Cet aspect est classé dans le groupe des tumeurs intermédiaires.

- 2.3.5 L'hyperplasie à cellules C:

La présence d'une hyperplasie des cellules C est le fait des formes familiales, mais de rares tumeurs ne paraissant pas ainsi génétiquement déterminées peuvent présenter ce caractère, en raison d'un facteur stimulant, d'origine tumorale ou autre.

Parfois patente sur les colorations standards, elle n'est le plus souvent reconnue qu'après immuno-marquage identifiant la TCT et l'ACE.

Quand elle est discrète, l'hyperplasie se traduit par l'augmentation du nombre de cellules C par vésicule thyroïdienne, l'augmentation du nombre de vésicules comportant des cellules C par lobule, et l'augmentation du nombre de lobules présentant les anomalies précitées.

Cette hyperplasie n'est donc pas pathognomonique du CMT et peut être réactionnelle (sans être pré-cancéreuse) à certaines situations inflammatoires ou péri-tumorales (112). De plus, elle peut être difficile à différencier du micro-cancer, dans sa forme nodulaire.

De ce fait, l'examen histologique conventionnel et un marquage immuno-histochimique comportant la chromogranine A doit permettre d'évoquer le diagnostic de CMT. Celui-ci n'est affirmé que par la positivité de l'anticorps anti-TCT. Une négativité de l'immuno-marquage par cet anticorps n'élimine pas le diagnostic.

### **3 - Traitement**

#### **3.1 - La thyroïdectomie totale:**

Sa réalisation est admise à la quasi-unanimité en matière de CMT (3, 10, 32, 63, 82, 83, 86, 90, 95, 137, 138).

#### **3.2 - Le curage ganglionnaire:**

Il doit être bilatéral, et intéresser les chaînes centrales (récurrentielles, rétro-sternales et sus-isthmiques), et latérales (jugulo-carotidiennes, spinales et sus-claviculaires). Il s'agit d'une véritable cellulo-lymphadénectomie, ôtant le tissu lymphoïde et cellulo-graisseux par dissection minutieuse des éléments vasculo-nerveux du cou. La veine jugulaire interne est préservée pour faciliter d'éventuels dosages veineux étagés ultérieurs.

L'association d'une thyroïdectomie totale et d'un curage cervical bilatéral augmente le risque d'hypo-parathyroïdie, qui est efficacement palliée par la réimplantation immédiate des parathyroïdes dévascularisées dans des logettes musculaires.

#### **3.3 - Autres traitements:**

- 3.3.1 Radiothérapie:

Bien que peu efficace pour certains auteurs (10, 129), et même délétère pour d'autres (129, 130), son administration post-opératoire a fait preuve d'un effet favorable sur le taux de récurrences et sur la survie, en cas de persistance d'un taux élevé de TCT sans métastases évidente (32, 127, 136, 137). Elle diminuerait le taux de rechute loco-régionale d'un facteur 4.

L'emploi de l'I<sup>131</sup>, qui n'est normalement pas fixé par les cellules C, a paru cependant bénéfique à plusieurs équipes. D'autres n'ont pas observé d'effets significatifs (129).

- 3.3.2 La chimiothérapie:

Elle n'a jusqu'à ce jour, pas fait la preuve d'une réelle efficacité (32, 106, 156). Elle ne donne que des résultats partiels et transitoires, et ne doit être entreprise qu'en cas d'évolutivité nette (10, 137).

La réponse à l'Adriamycine, drogue la plus efficace, est très inconstante, partielle et peu durable (136).

L'effet d'autres drogues est en cours d'évaluation. Les essais de phase II se poursuivent dans le cadre des groupes coopérateurs, dont le GETC (32).

## 4 - Suivi

Après chirurgie, le taux sanguin de TCT se normalise dans les 24 heures. Cette chute est authentifiée par l'absence de réponse à la pentagastrine, seul examen capable de détecter un taux résiduel. Le dosage de l'ACE se normalise plus lentement, environ 2 mois après la chirurgie (3, 63).

La persistance post-opératoire d'un taux élevé de TCT pose un problème souvent difficile. Ce taux résiduel peut s'observer en cas de curage incomplet. Il convient alors de totaliser ce curage.

Un taux résiduel après un curage présumé complet pose des problèmes plus délicats encore:

- Il peut être lié à la présence de métastases à distance du cou, qui doivent être dépistées par les examens adaptés, selon la localisation.

- En l'absence de métastases évidentes, il témoigne le plus souvent de cellules laissées en place au niveau du cou ou du médiastin.

Ces taux résiduels s'observent plus fréquemment en cas d'élévation importante du taux de TCT pré-opératoire (165) et en cas d'envahissement ganglionnaire.

Les curages intéressant la totalité du tissu cellulograisieux du cou et du médiastin supérieur en diminueraient la fréquence, au prix d'interventions durant 8 à 12 heures (157).

Cependant, malgré des curages complets, la plupart des équipes observent un taux résiduel de TCT après un certain nombre d'interventions (19% pour la Mayo-Clinic (159)).

Ces taux font poser la question de la nécessité d'une réintervention.

- En cas de tumeur résiduelle mise en évidence par échographie ou TDM, la réintervention s'impose, pouvant parfois nécessiter une sternotomie.

- En l'absence de tumeur résiduelle, plusieurs attitudes sont possibles:

- la reprise chirurgicale systématique du curage cervical, en tentant de le rendre complet. Possible mais difficile, elle comporte un risque élevé de complications iatrogènes, notamment nerveuses. Cependant, plusieurs patients ont ainsi pu voir leur taux de TCT se normaliser (155).

- la reprise chirurgicale guidée par le résultat des prélèvements veineux étagés, ayant focalisé la zone tumorale résiduelle, paraît plus logique.

Cependant, malgré quelques succès, ces réinterventions laissent souvent persister un taux résiduel de TCT. Aussi, en l'absence de foyer tumoral persistant, un taux de TCT résiduel modéré et stable peut ne justifier qu'une surveillance biologique et locale. Certains patients peuvent ainsi demeurer sans évolutivité pendant de nombreuses années (159).

## 5 - Pronostic

Le pronostic est, de façon significative, meilleur dans les formes familiales.

Le CMT dans les NEM 2B découverts cliniquement, est de pronostic très péjoratif, le décès survenant habituellement dans la troisième ou la quatrième décennie (3).

La survie du malade dépend de la taille de la tumeur et de l'existence d'adénopathies (125).

Elle a été très significativement améliorée par la précocité du diagnostic et la qualité des traitements (70), en soulignant le rôle essentiel du chirurgien, dont la qualité du geste initial conditionne le pronostic (3).

Le dosage de la TCT est le fil directeur de la surveillance, puisqu'il permet de confirmer la guérison, ou de dépister précocément récidives et métastases.

Après un dépistage familial biologique et bientôt génétique, la thyroïdectomie à un stade infraclinique devrait assurer un taux élevé de guérison (137), et le profil du CMT s'en trouver profondément modifié (32).



## **II - LE PHEOCHROMOCYTOME**

Le phéochromocytome est rarement révélateur du syndrome de NEM 2B, et se présente *a fortiori* exceptionnellement de façon initiale et isolée (35, 80, 82, 138).

Il survient dans 45% à 55% des cas de NEM 2B (80, 110, 112), et se manifeste après la deuxième décennie dans 90% des cas (23, 35, 80).

La tumeur est le plus souvent bilatérale (29, 63, 83), soit d'emblée, soit secondairement. Elle est multifocale (35, 111) dans 70% des cas (82, 138), rarement extra-surrénalienne (24, 26, 138, 145), et plus fréquente à droite (37, 112).

### **1 - Anatomie pathologique**

Le phéochromocytome est toujours bénin pour certains auteurs (35), mais peut être malin pour d'autres, bien que rarement (29, 83, 116, 138).

Cependant, les critères de détermination de la malignité sont difficiles à préciser.

La malignité est affirmée sur:

- la présence d'un envahissement loco-régional (63), ainsi que sur

- la présence de métastases, dont les principales localisations sont l'os, les ganglions lymphatiques, le poumon et le foie.

La localisation extra-surrénalienne serait aussi un argument en faveur de la malignité (123).

En dehors de ces constatations, il n'existe pas de critère clinique ni histologique de malignité, les critères histologiques classiques ne permettant pas de trancher (4, 37).

En microscopie optique, la tumeur est le plus souvent nodulaire et encapsulée. Avant la formation tumorale, il existe une hyperplasie nodulaire (31, 39, 138) ou diffuse (63). Cette tumeur est faite de cellules disposées en travées ou en cordons irrégulièrement anastomosés au sein d'un stroma conjonctivo-vasculaire grêle, donnant un aspect typiquement endocrinoïde à la tumeur.

Les cellules sont volumineuses, irrégulières et pléïomorphes. Le cytoplasme est abondant et basophile. La coloration de Grimélius y révèle des granules de neuro-sécrétion. Les noyaux sont très polymorphes, voire atypiques. La chromatine est irrégulièrement disposée. Il existe toujours une activité mitotique plus ou moins marquée.

L'immuno-histochimie permet d'affirmer le diagnostic de phéochromocytome, notamment par la positivité de l'anti-chromogamine A. Cette technique permet aussi d'identifier d'autres substances comme l'ADR, la NADR, la dopamine, la sérotonine, le VIP et la somatostatine (112).

## **2- Symptomatologie clinique**

### **2.1 - Symptômes les plus fréquents**

- HTA paroxystique:

La tension systolique peut atteindre 25 mmHg, avec une tension diastolique en rapport.

L'HTA paroxystique ne se rencontre que dans 10% des cas, mais constitue un élément classique de la description du phéochromocytome.

Notons qu'à un stade précoce la tension artérielle est normale (32).

L'hypotension orthostatique est plus fréquente chez les adolescents. Elle correspond à une inhabilité de l'activité réflexe sympathique.

Brutalement, le malade peut présenter une céphalée très intense, habituellement pulsatile, hémicrânienne ou diffuse, une tachycardie extrême et des sueurs profuses (32). A cette triade (HTA-céphalées-sueurs) peuvent s'associer des palpitations, un tremblement, une cécité brutale, des troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements) et cardio-vasculaires (douleur précordiale constrictive).

L'examen clinique identifie au cours de la crise une pâleur du visage avec une expression anxieuse, ainsi qu'une labilité émotionnelle.

La crise dure de quelques minutes à plusieurs heures, généralement moins d'une heure. Sa brièveté fait que l'HTA peut avoir disparu quand le malade est examiné. Elle se termine le plus souvent brusquement: les symptômes disparaissent tandis que le visage devient érythrosique. L'asthénie post-critique est marquée.

L'évolution se fait vers la répétition des crises, en fonction des facteurs déclenchants:

- palpation abdominale,
- changement brusque de position,
- émotion,

- prélèvement sanguin, ou même

- induction d'une anesthésie, réalisée pour une affection chirurgicale sans rapport avec le phéochromocytome.

Généralement, les crises tendent à se rapprocher.

- HTA permanente:

Présente dans 90% des cas, elle peut être sans particularité, mais peut aussi être sévère, accompagnée de manifestations traduisant la vasoconstriction périphérique (marbrures cutanées, extrémités froides avec acrocyanose).

Elle est rarement maligne chez l'enfant, et entraîne un retentissement oculaire (rétinopathie hypertensive précoce et susceptible d'être grave) et cérébral (crises convulsives, accidents vasculaires) plus que rénal. L'ensemble peut simuler une tumeur cérébrale. Sur un fond d'HTA permanente, peuvent survenir des poussées, reproduisant sur un mode atténué le tableau de l'HTA paroxystique. (37, 112).

Enfin, elle peut s'accompagner d'une augmentation de l'activité rénine plasmatique, dont la cause doit être recherchée (29). En effet, il peut s'agir:

- d'une sténose de l'artère rénale, organique (par compression de l'artère par un phéochromocytome, ou lésion artérielle intrinsèque), ou fonctionnelle (spasme de l'artère induit par l'excès de catécholamines),
- d'une ischémie par déplétion volumique,
- d'une lésion intrinsèque du parenchyme rénal, associée.

## 2.2 - Manifestations moins fréquentes

- Troubles digestifs:

- douleurs abdominales intermittentes, liées à des infarctus de l'intestin grêle ou du colon;
- épisodes de distension abdominale avec constipation chronique;
- accès de nausées et de vomissements;

- Une polydipsie, une polyurie avec énurésie, pouvant simuler un diabète insipide.

- Une cardiomyopathie dilatée:

Elle est induite par l'action directe des catécholamines sur la fibre myocardique, responsable d'une défaillance cardiaque congestive ainsi que d'une myocardite active (51, 72, 161).

- Une anomalie du métabolisme glucidique:

Lors d'une surproduction de catécholamines, apparaissent une hyperglycémie et une glycosurie, ainsi qu'une augmentation des acides gras libres.

- Troubles neurologiques:

Outre les accès de céphalées revêtant surtout l'aspect de migraines voire de "cluster headache", il s'agit de crises de tremblements, d'éclipses cérébrales, exceptionnellement d'hémorragie méningée révélant un anévrysme intracrânien (36).

- Troubles visuels:

On rencontre des symptômes variés, tels que des scotomes parfois scintillants, des accès de vue trouble voire d'amaurose.

Ces troubles sont généralement régressifs, brusquement ou rapidement, au bout de quelques secondes à quelques heures.

- Mort subite:

Elle peut être révélatrice d'un phéochromocytome chez l'adulte, et pourrait aussi se rencontrer chez l'enfant (112).

- Fièvre au long cours:

Parfois élevée (39° ou plus), elle s'accompagne d'un syndrome inflammatoire biologique marqué (1).

- Troubles osseux:

On rencontre ainsi des retards de croissance.

On découvre exceptionnellement des lésions osseuses métaphysaires bilatérales et symétriques au niveau des grosses articulations, ou plus rarement des phalanges, revêtant l'aspect de zones densifiées, avec parfois des géodes en leur sein (68).

Il peut aussi exister une brachydactylie acquise bilatérale de l'index et de l'auriculaire (69).

### 3 - Diagnostic positif

#### 3.1 - Biologie

- 3.1.1 Catécholamines urinaires et plasmatiques:

Ce dosage est indispensable. En effet, il est rare de trouver un taux urinaire normal de norépinéphrine, d'épinéphrine et de leurs métabolites, en présence d'un phéochromocytome sécrétant. La mise en évidence de leur hypersécrétion donne un diagnostic de certitude.

##### *\* Le dosage urinaire:*

Il porte sur les urines de 24 heures, en prenant les précautions d'usage:

- éviction depuis au moins 48 heures de certains aliments (banane, avocat, céréales, chocolat, épices, orange, soda, thé, vanille, etc...), bien que ces aliments provoquent une augmentation des métabolites conjugués des catécholamines, mais n'influencent guère l'excrétion d'HVA ou de VMA (111),

- éviction de certains médicaments (chlorpromazine, inhibiteurs de la mono-amine-oxydase (IMAO), sympathomimétiques et tétracyclines).

Le dosage des dérivés méthoxylés, sous leurs diverses appellations (méthoxyamines, bloc métadrénaline-noradrénaline, bloc méta, métanéphrines) est classiquement le plus fiable.

La sensibilité de ce dosage serait de 96 à 98%. Les interférences alimentaires et médicamenteuses sont moins fréquentes que dans le dosage du VMA.

La catécholamine excrétée de façon prédominante par les enfants est le plus souvent la norépinéphrine, alors que chez les adultes, épinéphrine et norépinéphrine sont toutes deux augmentées (41).

Il s'agit du meilleur index de la présence d'un phéochromocytome, bien que la mesure des VMA et métanéphrines urinaires soit un test satisfaisant.

Notons cependant que ces derniers ne doivent pas être recherchés seuls, car leur fiabilité ne dépasse pas 50%. Leur dosage doit être associé à celui des catécholamines libres urinaires (ADR,  $\pm$  NADR, dopamine et dérivés), si possible sur trois recueils séparés des urines de 24 heures (114).

L'anomalie la plus précoce semble être l'augmentation de l'excrétion urinaire d'ADR, supérieure à celle de la NADR, contrairement au sujet normal, et au phéochromocytome dit sporadique (103).

\* Le dosage sanguin:

La détermination d'un taux élevé d'ADR plasmatique semble un marqueur particulièrement utile de la maladie surrénalienne (162). En effet, l'élévation de l'ADR supérieure à celle de la NADR plasmatique semblerait constituer un bon marqueur, particulièrement si elle est permanente au cours du nyctémère (25).

Ce dosage se fait par chromatographie à haute pression en phase liquide (HPLC), de préférence à la méthode radio-enzymatique. La HPLC devient la méthode de référence, car elle évite les interférences médicamenteuses.

Le mode de prélèvement suivant est impérativement respecté:

- sujet à jeun,
- installé confortablement en décubitus depuis au moins 30 mn avant le prélèvement,
- mise en place d'une aiguille de gros calibre 20mn au préalable, car l'appréhension et la douleur lors de la piqûre élèvent transitoirement le taux de catécholamines (13).

Pour Bravo et Coll., ce dosage possède une sensibilité de 94%, alors que pour Plouin et Coll., cité par Bravo et Coll., les faux négatifs sont relativement fréquents (3/15).

Le tube de prélèvement est aussitôt placé dans de la glace et congelé à -20°C.

Il est capital d'utiliser des méthodes éprouvées, et de s'adresser à des laboratoires spécialisés.

Les mesures conventionnelles des catécholamines plasmatiques et urinaires détectent rarement une hyperplasie de la médullo-surrénale, et il est courant que l'excès de catécholamines ne soit diagnostiqué qu'à un stade où le phéochromocytome est détectable radiologiquement (54).

Cela présume qu'il faut une certaine masse de tissu sécrétant pour détecter l'excès de catécholamines.

Compte tenu d'une corrélation supposée entre masse tumorale et anomalie hormonale, il faut savoir répéter ces dosages dans de bonnes conditions en cas de suspicion clinique, tous les 3 à 6 mois (63).



- 3.1.2 Tests dynamiques:

Ce n'est qu'en cas de forte suspicion clinique en présence de dosages de base normaux, que l'on est amené à effectuer des tests dynamiques.

- *Les tests de stimulation pharmacodynamiques* sont dangereux (110) et doivent être évités.

- *Les tests de stimulation par l'orthostatisme, l'exercice physique ou l'immersion de la main dans l'eau froide,* sont utiles dans certains cas (153).

On observe une élévation du rapport ADR/NADR, à l'opposé de ce qui se passe chez un sujet normal, et dans le cas de l'HTA essentielle.

- *Le test de freinage à la clonidine:*

C'est actuellement le test le plus valable (14, 32), selon la technique suivante:

administration de 0,3mg de clonidine au temps 0,

dosage de l'ADR et de la NADR aux temps -20, 0, 120 et 180mn.

Ce test risque d'entraîner une hypotension artérielle orthostatique et ne peut donc être pratiqué qu'en milieu hospitalier.

ADR et NADR baissent en fin de test.

Notons qu'il existe des faux positifs comme des faux négatifs (150).

- 3.1.3 La chromogranine A plasmatique:

La réalisation de ce dosage nécessite moins de précautions, et pourra peut-être dans l'avenir apporter des arguments supplémentaires (108).

Cependant, ce composé n'est pas spécifique de la médullo-surrénale, et son dosage n'a de valeur dans le dépistage d'un phéochromocytome que si le CMT est en rémission complète.

- 3.1.4 Autres dosages:

Sans apporter au diagnostic positif du phéochromocytome, le bilan biologique peut révéler les éléments suivants:

- \* Hyperglycémie et glycosurie:

Elles sont inconstantes.

L'hyperglycémie provoquée de type para-diabétique est fréquente.

- \* Hypercalcémie:

La possibilité d'une hypercalcémie modérée a été signalée: 6 cas sur 8 pour Deal et Coll. (29).

Elle est due à la sécrétion de parathormone-related-protein (PTHrP) par la tumeur, sécrétion confirmée par la présence de PTHrP-RNA messenger dans le phéochromocytome.

Il a cependant été rencontré des phéochromocytomes sécrétant des taux plasmatiques élevés de TCT, expliquant ainsi l'hypercalcémie (29, 81, 109, 117).

- \* Autres sécrétions hormonales:

D'autres sécrétions tumorales ont été observées, en particulier celle d'ACTH, bien que le développement d'un syndrome de Cushing associé à un phéochromocytome ne semble avoir été rapporté que chez l'adulte (147).

C'est donc un suivi indéfini dans le temps, réalisant des dosages urinaires au moins annuels, éventuellement complétés par des prélèvements sanguins, qui permet le dépistage du phéochromocytome chez les personnes à risque (154).

## 3.2 - Radiologie

### \* La scintigraphie au MIBG:

Le MIBG est marqué à l'I<sup>131</sup> ou l'I<sup>123</sup>, qui tous deux se concentrent dans le tissu sympatho-adrénalien.

Cette technique peut détecter des tumeurs avant que les taux sanguins de catécholamines ne deviennent pathologiques (158).

Elle permet aussi de détecter les formes ectopiques, les formes multiples, des tumeurs de volume très réduit, susceptibles de passer inaperçues en TDM, ainsi que les métastases des exceptionnels phéochromocytomes malins.

En outre, elle guide des examens morphologiques plus précis vers les sites de fixation.

Notons qu'elle ne visualise pas, en principe, la médullo-surrénale normale, non plus que les reliquats normaux des cellules chromaffines.

La fixation de l'isotope par la tumeur est le plus souvent homogène, mais il existe des formes hétérogènes. Le contraste est suffisant au diagnostic dès la 24<sup>ème</sup> heure, et augmente à la 48<sup>ème</sup> heure et même plus tard.

Les faux négatifs sont rares: il s'agit de tumeurs kystiques ou présentant des nécroses étendues, notées dans 1 cas sur 13 dans l'étude de Charbonnel et Coll. (27).

Les faux positifs sont dûs à une erreur technique, ou à la fixation sur d'autres tumeurs dans le cadre des APUDomes (CMT, paragangliome parasymphatique sécrétant, etc...). Selon Dluhy citant une étude de E. Bravo, la sensibilité serait de 77,5% et la spécificité de 100% (140).

\* La TDM:

Cet examen permet d'explorer plus de 90% des sites de phéochromocytomes, situés entre le diaphragme et le pôle inférieur des reins.

La recherche des sites ectopiques est par contre longue: elle nécessite des coupes de 10mm, étagées du dôme hépatique au pubis, avec opacification digestive. Il est ainsi préférable d'utiliser cet examen en deuxième intention, après la scintigraphie au MIBG.

Elle révèle la tumeur quand son diamètre dépasse 1cm (142): tumeur solide, souvent hétérogène, avec présence de zones nécrotiques, hémorragiques, plus rarement de calcifications. L'injection de produit de contraste rehausse les images.

Son siège est surrénal ou ectopique, parfois multiple.

Il existe des faux positifs, du fait de la confusion entre la surrénale et une tumeur (144, 146, 149). La sensibilité serait de 97,9% et la spécificité de 69,8% (140).

Par ailleurs, d'autres explorations sont utilisables.

\* L'IRM:

Réalisé avant et après injection de produit de contraste (gadolinium), cet examen est utilisé en deuxième intention, soit pour préciser les rapports d'une tumeur décelée par MIBG ou TDM avec les structures adjacentes, soit pour rechercher une tumeur ectopique non décelée par MIBG.

On effectue une série de coupes para-sagittales abdomino-pelviennes en T2, permettant l'étude rapide de 98% des localisations tumorales.

La tumeur est hypo ou iso-intense en T1, d'aspect non spécifique.

En T2, elle est en hyper-signal persistant sur les divers échos, hyper-signal plus important que celui de toute autre lésion surrénale (adénome fonctionnel, métastases) (119) et qui est considéré comme étant presque spécifique.

La sensibilité serait de 100%, la spécificité de 66,7% (140).

\* L'échographie:

Elle met en évidence des tumeurs surrénales dont le diamètre est supérieur à 1 cm à droite, à 2 cm à gauche.

L'échostructure est variable: hyperéchogène ou mixte, avec des zones hypoéchogènes (112).

\* Les radiographies sans préparation:

De tels examens peuvent révéler des calcifications surrénales, ou la présence d'une tumeur thoracique, mais ces éventualités sont rares.

Au total, la reconnaissance du phéochromocytome est aisée quand le dosage des catécholamines et/ou de leurs dérivés est formel.

Dans les cas où ces dosages ne sont pas significatifs, la mise en évidence par imagerie d'une tumeur dont le siège est compatible avec celui d'un phéochromocytome, est un argument diagnostique essentiel chez un sujet dont le tableau clinique et éventuellement les antécédents sont évocateurs.

La localisation est généralement permise par l'imagerie précitée. Il peut cependant être nécessaire de recourir à des examens invasifs:

\* Aortographie et artériographie sélective:

Ces méthodes sont susceptibles de révéler une tumeur de petite taille (0,3 cm) et de la localiser, et d'identifier des tumeurs multiples.

Cependant, ces examens pourraient déclencher une libération de catécholamines, d'où l'intérêt de réaliser l'angiographie chez un patient sous alpha bloquant (92, 139).

\* Prélèvements sanguins étagés:

Le dosage des catécholamines plasmatiques dans des prélèvements étagés de sang obtenus par cathétérisme de la veine cave inférieure peut permettre d'étayer le diagnostic, en localisant le ou les phéochromocytomes.

Cette méthode, bien qu'intéressante, est réalisée en dernière intention (31).

## 4 - Traitement

Le traitement est chirurgical.

Etant donnés les risques encourus lors de cette intervention, l'acte chirurgical sur le phéochromocytome est prioritaire par rapport à celui effectué sur le CMT.

Cette intervention est difficile, et a donné lieu pendant de nombreuses années à un risque opératoire majeur, allant jusqu'à 20% de mortalité.

Une meilleure connaissance de la maladie, l'amélioration des techniques d'anesthésie, ainsi que de la surveillance péri-opératoire, ont permis une évolution tout à fait favorable, et le taux de mortalité est actuellement presque nul. Les statistiques Lyonnaises des 13 dernières années sur 82 interventions ont révélé une mortalité nulle, malgré l'absence de stratégie pré-opératoire systématisée, et la diversité des conditions (somme des interventions réalisées par 14 chirurgiens et 16 anesthésistes).

Cependant la morbidité reste importante, surtout représentée par des crises d'HTA, des troubles du rythme avant ablation de la tumeur, ou une chute tensionnelle avec collapsus après l'exérèse.

Néanmoins, toutes les précautions prises pendant cette période à risque, le monitoring renforcé, ainsi que la correction immédiate des troubles cardiovasculaires, améliorent le pronostic.

Un consensus est actuellement établi sur l'exclusion de certains anesthésiques comme l'halothane (71, 141).

De même, la substitution des volumes sanguins, dès l'induction de l'anesthésie, est réalisée par tous, et une substitution de chaque volume perdu constitue une des règles générales.

Par contre, le débat n'est pas clos sur la nécessité d'une préparation médicale pré-opératoire ainsi que sur le type de médicaments à utiliser. Certains recommandent plutôt des alpha-bloquants (71), d'autres des alpha- et bêta-bloquants (5, 141). Plus récemment ont été proposées de nouvelles molécules comme les inhibiteurs calciques (115), l'adénosine (62), l'esmolol (105), ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (113).

Il semble qu'il n'y ait, en fait, pas de corrélation entre la survenue d'un accident cardio-vasculaire et la présence ou non d'une préparation médicale d'une part, et le type de préparation d'autre part (98). Par conséquent, la préparation médicale ne semble pas indispensable. Par contre, une surveillance étroite

permet de corriger immédiatement soit les poussées hypertensives par un alpha-bloquant ou un calcium-bloquant, soit les troubles du rythme par un bêta-bloquant par exemple (143).

L'approche chirurgicale est elle aussi controversée. Certains auteurs préfèrent une voie latérale, rétro-péritonéale, en raison d'une morbidité post-opératoire plus faible (73). D'autres utilisent systématiquement un abord antérieur, permettant l'exploration systématique des deux loges surrénaliennes et de la cavité abdominale (116).

Pour certains auteurs, en raison du risque de bilatéralisation du phéochromocytome dans les NEM 2B, une surrénalectomie bilatérale doit être proposée d'emblée (83, 160).

Pour d'autres en revanche, elle peut ne pas être nécessaire, et ne doit pas être systématique, d'autant plus que dans le cas d'une ablation totale de la surrénale, l'insuffisance surrénalienne consécutive impose une opothérapie substitutive (39).



### **III - AUTRES ANOMALIES ENDOCRINIENNES**

#### **1 - L'hyperparathyroïdie**

Elément constitutif de la NEM 2A, elle apparaît exceptionnelle au cours de la NEM 2B (16, 31, 35, 138, 166). Il faut cependant la rechercher systématiquement.

Elle peut correspondre à un adénome parathyroïdien (dans 20% des cas) unique ou multiple, qui posera ses problèmes propres.

Il s'agit plus fréquemment d'une hyperplasie des parathyroïdes (retrouvée dans 80% des cas) (64, 138), qui serait réactionnelle à une augmentation du taux physiologique de TCT circulante (82) ou même de catécholamines (138).

Le dépistage est réalisé par un dosage annuel de la calcémie, de la phosphorémie et de la parathormone immuno-réactive (iPTH) plasmatique.

Le recours à des tests dynamiques (perfusion calcique avec dosage de la PTH 1-84, charge orale de calcium avec dosage de l'adénine monophosphate cyclique (AMPC) urinaire) est habituellement inutile en présence d'une calcémie ionisée élevée avec iPTH élevée de manière inappropriée (64).

La résistance du taux d'iPTH à la perfusion calcique, qui semble être le signe le plus sensible du trouble au cours de la NEM 2A, n'a pas été observée au cours de la NEM 2B (67).

Les données de l'échographie, voire de la scintigraphie au thallium-technétium, sont à prendre en compte, mais un bilan négatif ne dispensera pas le chirurgien de l'exploration per-opératoire des parathyroïdes (32).

## **2 - L'hypercortisolisme paranéoplasique**

Cette pathologie a été décrite au cours de certains CMT, mais ne paraît pas avoir été formellement démontrée au cours des NEM 2B. Une observation pourrait évoquer cette possibilité (6).

Williams et Coll. (169) ont retrouvé une hyperplasie corticale surrénalienne, ou polyadénomatoze corticosurrénale, dans 2 à 4% des cas.

En fait, le CMT peut produire une substance ACTH-like provoquant un syndrome de cushing (110).

# **MANIFESTATIONS DIGESTIVES**

Les manifestations digestives sont très fréquentes, constantes pour certains auteurs, et souvent précoces, puisque rapportées dès la période néonatale.

Elles sont donc généralement révélatrices (14 des 16 cas de Carney et Coll. (23)). Elles précèdent la détection des NEM, mais leur signification peut être méconnue ou négligée, si bien que des troubles digestifs peuvent évoluer depuis de nombreuses années avant que le diagnostic ne soit porté, en raison de l'apparition de tumeurs endocriniennes (CMT le plus souvent).

Ces troubles sont de deux ordres:

## **I - LES MANIFESTATIONS INTESTINALES**

Ce sont les plus classiques.

- Douleurs abdominales

Elles surviennent par épisodes récurrents, à type de coliques plus ou moins associées à une distension abdominale.

Le lavement baryté montre au niveau du colon des aires de spasmes et de dilatations, et souvent une distension importante (21, 90).

- Constipation chronique

Ce trouble est généralement présent depuis la naissance (61, 79).

La constipation, voire même un syndrome plus ou moins complet de colon non fonctionnel, peut conduire dans certains cas, à la colectomie.

Il s'agit là d'un trouble très particulier à la NEM 2B.

Le substratum en est une ganglio-neuromatose intestinale qui affecte l'ensemble du tube digestif, de l'œsophage à l'anus.

Il s'agit d'une hyperplasie des plexus de Meisner et Auerbach, portant à la fois sur les cellules ganglionnaires et les éléments schwanniens de soutien. Cette lésion est étendue à toutes les tuniques pariétales. Elle s'accompagne d'une activité acétylcholinestérasique intense (18). Paradoxalement, alors que les plexus myentériques sont très hyperplasiques, ils restent sub-normaux au niveau de la sous-muqueuse.

Une diverticulose colique est parfois associée (44, 82).

- Anorexie

Elle s'accompagne d'une cassure de la courbe pondérale (61, 90).

Ces troubles peuvent conduire au diagnostic clinique et radiologique de maladie de Hirschprung (30, 61, 79, 90, 104), de dilatation colique segmentaire (61) ou même de constipation idiopathique.

C'est l'anatomo-pathologie qui fait le diagnostic différentiel en identifiant la ganglio-neuromatose, après biopsie rectale par voie endoscopique (82).

- Diarrhée

Une alternance de diarrhée et de constipation peut également apparaître comme le premier symptôme.

L'apparition secondaire de la diarrhée annonce parfois la présence du CMT, dont elle peut précéder de nombreuses années l'éclosion clinique (34).

Les liens entre cette diarrhée motrice et le CMT sont certains, car elle cède dès l'ablation de la tumeur (cf. page 70).

Une diarrhée chronique isolée se retrouve dans les formes les plus sévères, corrélée à un taux plus élevé de TCT.

Le diagnostic de maladie de Crohn a même pu être porté, de façon éronnée (79).

## **II - LES MANIFESTATIONS DIGESTIVES HAUTES**

Elles sont signalées dans la majorité des cas publiés, mais leur signification reste méconnue, du moins en début d'évolution.

Il peut s'agir de l'apparition précoce chez le nourrisson de difficultés d'alimentation (notamment difficulté de succion) susceptible d'entraîner une malnutrition (75).

Une dyskinésie œsophagienne avec ou sans vomissements est aussi parfois identifiée par le transit œsophagien, et surtout par la manométrie œsophagienne (112).

# **ANOMALIES NEUROMUSCULAIRES**

## **I - ANOMALIES DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME**

Le dysfonctionnement du système nerveux autonome se traduit par les troubles gastro-intestinaux et œsophagiens précités.

Il entraîne aussi, de façon constante, l'absence d'aréole inflammatoire autour du point d'injection intradermique d'histamine. Cette anomalie n'est pas corrigée par l'ablation du CMT (7, 15, 35).

On rencontre plus rarement d'autres manifestations dys-autonomiques:

- une alacrymie,
- des troubles pupillaires,
- des troubles de la régulation thermique,
- des troubles des sécrétions nasales et salivaires,
- des troubles mictionnels (44, 112, 122),
- une sudation excessive (83).

## **II - LES TROUBLES NEUROMUSCULAIRES**

Certains sont imputables à la neuromatose.

Une hypotonie marquée du nourrisson, parfois présente dès la période néonatale (75), a pu faire évoquer une maladie de Werdnig-Hoffman (167).

Des observations font état d'une fatigabilité anormale à l'effort, allant jusqu'à un déficit moteur franc, avec amyotrophie prédominant à la racine des membres (76, 88, 93), bien qu'une amyotrophie des péroniers ait aussi été décrite (110).

La nature de ces troubles n'est pas élucidée. Il n'existe aucun trouble sensitif ou réflexe.



Certaines constatations électro-myographiques (28, 76, 134) et histologiques (28) plaident en faveur d'un processus myopatique.

Des anomalies des troncs nerveux sont parfois décrites (44, 76, 88, 134).

Il s'agit d'une hypertrophie de ces troncs, et d'anomalies ultrastructurales, telles qu'une hypertrophie de l'interstitium, la présence de rares formations "en bulbes d'oignon", et de discrètes anomalies des fibres non myéliniques.

Un cas d'épilepsie a été retrouvé dans les observations de NEM 2B colligées (15).

## **CONCLUSION**

Dans le cadre de la NEM 2B, l'identification clinique de la dysmorphie et de la neuromatose est d'une importance capitale.

Elle doit conduire, en vue d'un dépistage et d'un traitement précoces des tumeurs, à des études biologiques suffisantes et répétées régulièrement en cas de négativité.

Malgré sa rareté, ce syndrome, et particulièrement le CMT qui donne à cette pathologie un profil si agressif, nécessite qu'on lui porte un intérêt constant et soutenu. C'est, en effet, le CMT qui conditionne le pronostic de la maladie.

La mise en évidence d'une NEM 2B chez un patient nécessite la réalisation d'une enquête familiale sérieuse, et la mise en place d'une surveillance familiale clinique et paraclinique régulière, notamment biologique. Cette dernière semble pouvoir être limitée aux seuls sujets présentant neuromatose et dysmorphie.

Ce n'est qu'au prix d'un dépistage précoce que des succès thérapeutiques peuvent être escomptés, avec la guérison définitive du CMT.

# **GLOSSAIRE**

|        |   |
|--------|---|
| ACE    | : antigène carcino-embryonnaire                     |
| ACTH   | : adreno-corticotrophin hormon                      |
| ADR    | : adrénaline  |
| ADN    | : acide désoxyribonucleique                         |
| AMPc   | : adénine monophosphate cyclique                    |
| APUD   | : amine précursor uptake and decarboxylation        |
| ASP    | : abdomen sans préparation                          |
| AVM    | : acide vanylmandélique                             |
| cf     | : confère   |
| CGRP   | : calcitonin gene related peptide                   |
| CHU    | : centre hospitalier universitaire                  |
| cm     | : centimètre  |
| CMT    | : cancer médullaire de la thyroïde                  |
| DMSA   | : di mercapto succinic acid                         |
| DS     | : déviation standard                                |
| G      | : gonade  |
| GETC   | : groupe d'étude des tumeurs à TCT                  |
| h      | : heure   |
| Hg     | : mercure   |
| hGH    | : human growth hormone                              |
| HPLC   | : chromatographie à haute pression en phase liquide |
| HVA    | : acide homovanillique                              |
| I 123  | : iode 123  |
| IMAO   | : inhibiteur de la monoamine oxydase                |
| iPTH   | : parathormone immuno-réactive                      |
| IRA    | : immuno-radiologic assay                           |
| IRM    | : imagerie par résonance magnétique nucléaire       |
| IRMA   | : immuno-radiometric assay                          |
| kg     | : kilogramme  |
| l      | : litre   |
| m      | : mètre   |
| mg     | : milligramme                                       |
| MIBG   | : méta-iodo-benzyl-guanidine                        |
| ml     | : millilitre  |
| mM     | : micromole   |
| mm     | : millimètre  |
| mn     | : minute  |
| NADR   | : noradrénaline                                     |
| NEM    | : néoplasie endocrinienne multiple                  |
| nM     | : nanomole  |
| P      | : pilosité  |
| pg     | : picogramme  |
| PG     | : pentagastrine                                     |
| PTHrP  | : parathormone related protein                      |
| RFLP   | : restriction lenght fragment polymorphism          |
| RNA    | : ribonucleic acid                                  |
| RP     | : radiographie pulmonaire                           |
| TA     | : tension artérielle                                |
| Tc 99m | : technétium 99 métastable                          |
| TCT    | : thyrocalcitonine                                  |
| TDM    | : tomodensitométrie                                 |
| TSH    | : thyreostimulin hormone                            |
| VIP    | : vasoactive intestinal peptide                     |

## **BIBLIOGRAPHIE**

- 1 **ALAGILLE D., FRILEUX C., GENTIL C. et al.**  
Phéochromocytome à expression inflammatoire prolongée chez un enfant de 10 ans.  
Arch. Fr. Pédiatr., 1968, 25, 215-225.
- 2 **AMARA S.G. , EVANS R.M. et ROSENFELD M.G.**  
Calcitonin/ calcitonin gene-related peptide transcription unit: tissue-specific expression involves selective use of alternative polyadenylation sites.  
Mol. Cel. Biol., 1984, 4, 2151-2160.
- 3 **BACOURT F.**  
Cancer médullaire de la thyroïde.  
Ann. chir., 1991, 45, n°10, 859-862.
- 4 **BADET C. et MORNEX R.**  
Phéochromocytomes.  
Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Paris) F.r. 10-015-B-50, 1ère éd. 1992
- 5 **BAILEY R.R.**  
Labetalol in the treatment of a patient with pheochromocytoma: a case report.  
Br. J. Clin. Pharmacol., 1979, 8, 141S-2.
- 6 **BARTLETT R.C., MYALL R.W.T. , BEAN L.R. et MANDELSTAM P.A.**  
Neuropolyendocrine syndrome: mucosal neuroma pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma.  
Oral Surgery, 1971, 31, 206.
- 7 **BAUM J.L.**  
Abnormal intradermal histamine reaction in the syndrome of pheochromocytoma, medullary carcinoma of the thyroid gland and multiple mucosal neuromas.  
N. Engl. J. Med., 1971, 284, 963.
- 8 **BAUM J.L., ADLER M.E.**  
Pheochromocytoma medullary thyroid carcinoma multiple mucosal neuroma.  
Arch. Ophthalm., 1972, 87, 574.
- 9 **BERTRAND J., RAPPAPORT R. et SIZONENKO P.C.**  
in Endocrinologie Pédiatrique et Physiopathologie Clinique.  
Ed. Douin, 1982, 667-672.
- 10 **BIESINGER E., BOOTZ F. et WEBER B.**  
Die lebensrettende blickdiagnose bei der multiplen endokrinen neoplasie typ 2B.  
Laryngo-Rhino-Otol., 1992, 71, 50-52.
- 11 **BLOCK M.B., ROBERTS J.P. , KADRE R.G.**  
Multiple endocrine adenomatosis type 2B.  
J. Amer Med. Ass., 1975, 234, 710.
- 12 **BOUVERET J.P.**  
Néoplasies endocriniennes multiples de type 3. Syndrome neuromatose muqueuse multiple, aspect marfanoïde, cancer médullaire de la thyroïde. Phéochromocytome. A propos de 3 cas familiaux.  
Thèse de médecine, 1976, Paris VII, UER Lariboisière - Saint Louis.
- 13 **BRAVO E.L. et GIFFORD R.W.Jr.**  
Pheochromocytoma: diagnosis, localisation and management.  
N. Engl. J. Med., 1984, 311, 20, 1298-1303.
- 14 **BRAVO E.L. , TARAZI R.C. , FOWED F.M. et al.**  
Clonidine suppression test: a useful test in the diagnosis of pheochromocytoma.  
N. Engl. J. Med., 1981, 305, 623-626.

- 15 **BROWN R.S., COLLEE. et TASHJIAN A.J. Jr.**  
The syndrome of multiple mucosal neuromas and medullary thyroid carcinoma in childhood: importance of recognition of the phenotype for the early detection of malignancy.  
*J. Pediat.*, 1975, 86, 77.
- 16 **BRUNT L.M. et WELLS S.A. Jr.**  
The multiple endocrine neoplasia syndromes.  
*Ann. Chir. Gynaeco.*, 1983, 72 (3), 153-159.
- 17 **BURGDORF W. et HURWITZ S.**  
Multiple mucosal neuroma syndrome (letter and reply).  
*Arch. Dermatol.*, 1975, 111, 931.
- 18 **BYARD R.W., CHAN H.S.L. et CUTZ E.**  
Pathological features of multiple endocrine neoplasia type 2B in childhood.  
*Pediatric Pathology*, 1990, 10, 581-591.
- 19 **CAILLOU B., TAR TOUR E. et SCHLUMBERGER M.**  
Les tumeurs neuroendocrines.  
*Rev. Prat. (Paris)*, 1992, 42, 7, 839-843.
- 20 **CALMETTES C.**  
Cancer de la thyroïde. A propos d'une expérience de 20 ans en France.  
*Ann. Endocrinol. (Paris)*, 1988, 49, 10-16.
- 21 **CALMETTES C.**  
Problèmes posés par le cancer médullaire de la thyroïde.  
*Rev. Med. Interne*, 1984, 5, 279-282.
- 22 **CARNEY J.A., BIANCO A.J., SIZEMORE G.W. et HAYLES A.B.**  
Multiple endocrine neoplasia with skeletal manifestations.  
*J. Bone Joint Surg.*, 1981, 63-A, 405-410.
- 23 **CARNEY J.A., GO V.L.W, SIZEMORE G.W. et al.**  
Alimentary-tract ganglioneuromatosis: a major component of the syndrome of multiple endocrine neoplasia, type 2B.  
*N. Engl. J. Med.*, 1976, 295, 1287-1291.
- 24 **CARNEY J.A., SIZEMORE G.W. et TYCE G.M.**  
Bilateral adrenal medullary hyperplasia in multiple endocrine neoplasia, type 2.  
*Mayo Clin. Proc.*, 1975, 50, 3-10.
- 25 **CARON J., DELISLE M.J., GRULHET H. et al.**  
Cycle nyctéméral des catécholamines libres plasmatiques au cours des cancers médullaires du corps thyroïde.  
*Ann. Endocrinol. (Paris)*, 1988, 49, 66 A.
- 26 **CHABLOZ R., CAVIN R., BURCKHARDT P., ANANI P. et SAEGESSER F.**  
Une variété rare de néoplasies polyendocriniennes le syndrome MEN 2B ou MEN 3.  
*Schweiz Med. Wochenschr.*, 1982, 112, 842-852.
- 27 **CHARBONNEL B., COORNAERT S., TELLIER J.L. et al.**  
Localisation des phéochromocytomes par la scintigraphie à la MIBG. Comparaison avec la TDM.  
*Presse Med.*, 1984, 13, 14, 863-866.
- 28 **CUNLIFE W.J., HUDSON P., FULTHORPE J.J., BLACK M.M., HALI R. et al.**  
A calcitonin secreting medullary thyroid carcinoma associated with mucosal neuromas. Marfanoid features myopathy and pigmentation.  
*Amer. j. Med.*, 1970, 48, 120.



- 29 **DEAL J.E., SEVER P.S., BARRATT T.M. et DILLON M.J.**  
Pheochromocytoma-investigation and management of 10 cases.  
Arch. Dis. Child., 1990, 65, 3, 269-274.
- 30 **DECKER R.A., TOYAMA W.M., O'NEAL L.W., TELANDER R.L. et WELLS S.A.**  
Evaluation of children with multiple endocrine neoplasia type 2B following thyroidectomy.  
J. Ped. Surg., 1990, 25, 9, 939-943.
- 31 **DEFTOS L.J. et CATHERWOOD B.D.**  
Syndromes involving multiple endocrine glands. in: GREENSPAN F.S. et FORSHAM P.H., eds. Basic and clinical endocrinology. Los Atlos, CA: Lange Med. Pubs., 1986, 644-657.
- 32 **DELISLE M.J.**  
Le cancer médullaire de la thyroïde et les syndromes de néoplasie endocrinienne multiple.  
Rev. Prat. (Paris) 1992, 42, 7, 845-850.
- 33 **DELISLE M.J.**  
Les différentes modalités de l'imagerie dans le diagnostic, le traitement et la surveillance du CMT;  
in: CALMETTE C. et GULIANA J. M.: Cancer médullaire de la thyroïde, John Libbey Eurotext Ltd. et les éditions de l'INSERM, 1991, vol.211, 103-110.
- 34 **DEMOS T.C., BLONDER J., SCHEY W.L. et al.**  
Multiple endocrine neoplasia syndrome type 2B: gastro-intestinal manifestations.  
Am. J. Radiol., 1983, 140, 73-78.
- 35 **DESBOIS J.C., BIENAYME J., BOUVERET J.P., COHEN-SOLAL J. et HERRAULT A.**  
Les néoplasies endocriniennes multiples de type 2B (syndrome "aspect marfanoïde, neuromatose muqueuse multiple, cancer médullaire de la thyroïde, phéochromocytome"). Etude d'une famille et revue de la littérature.  
Ann. Pédiat., 1977, n°8-9, 587-597.
- 36 **DE SOUZA T.G., BERLAD L, SAPHIRO K et al.**  
Pheochromocytoma and multiple intracerebral anevrysms.  
J. Pediatr., 1986, 108, n°6, 947-949.
- 37 **DILLON R.S.**  
in: Handbook of Endocrinology: Diagnosis and Management of Endocrine and Metabolic Disorders.  
Lea & Febiger, 1980.
- 38 **DONOVAN D.T. et GAGEL R.F.**  
Medullary thyroid carcinoma and the multiple endocrine neoplasia syndromes; in: FALLA S.:  
Thyroid disease. Raven Press Edit., 1990, 501-525.
- 39 **DRALLE H., SCHURMEYER T.H., KOTZERKE T.H. et al.**  
Surgical aspects of familial pheochromocytoma.  
Horm. Metab. Res., Suppl., 1989, 21, 34-38.
- 40 **DUH Q.Y., SANCHO J.J., GREENSPAN F.S. et al.**  
Medullary thyroid carcinoma. The need for early diagnosis and total thyroidectomy.  
Arch. Surg., 1989, 124, 1206-1210.
- 41 **DUNCAN M.W., COMPTON P., LAZARUS L. et al.**  
Measurment of norepinephrin and 3,4 dihydroxyphenylglycol in urine and plasma for the diagnosis of pheochromocytoma.  
N. Engl. J. Med., 1988, 319, 3, 136-142.
- 42 **DUPOND J.L.**  
Cancer médullaire de la thyroïde - appel pour un diagnostic précoce.  
Prat. Med. Quot., 1985, 141, 1-3.

- 43 **EDINGTON H.D., WATSON C.G., LEVINE G. et al.**  
Radioimmunoimaging of metastasing medullary carcinoma of the thyroïd gland using an indium-111-labeled monoclonal antibody to CEA.  
Surgery, 1988, 104, 1004-1010.
- 44 **EMY P., PINSARD D., CHADENAS D., ODENT S. et MARNEFFE-LEBREQUIER H.**  
NéopLasie Endocrinienne Multiple (1. Stratégie diagnostique - Etude clinique)  
Le Concours Médical, 1986, 108, 44, 3801-3807.
- 45 **ENGLAND S.B., NICHOLSON L.V.B., JOHNSON M.A., FORREST S.M., LOVE D.R. et al.**  
Very mild muscular dystrophy associated with the deletion of 46% of dystrophin.  
Nature, 1990 (London), 343, 180-182.
- 46 **FITZPATRICK L.A.**  
Hypercalcémias in the multiple endocrin néoplasia syndrome.  
Endocrinol. Metab. Clin. North. Am., 1989, 18, n°3, 741-752.
- 47 **FRANC B.**  
Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT): acquisitions récentes.  
Arch. Anat. Cytol. Pathol., 1989, 37, 29-35.
- 48 **FRANC B., CAILLOU B., CARRIER A.M. et al.**  
Immunohistochemistry in medullary thyroïd carcinoma: prognosis and distinction between hereditary and sporadic tumors.  
Henry Ford Hosp. Med. J., 1987, 35, 139-142.
- 49 **FRANK K., RAUE F., GOTTSWINTER J., HEINRICH U., MEYBIER H. et ZIEGLER R.**  
Importance of early diagnosis and follow-up in multiple endocrine neoplasia (MEN 2B).  
Eur. J. Pediatr., 1984, 143, 112-116.
- 50 **FRIEND S.H., BERNARDS S., ROGEL J.S., WEINBERG R.A., RAPPAPORT J.M. et al.**  
A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma.  
Nature (London), 1986, 323, 643-646.
- 51 **FRUSTACI A., LOPERFIDO F., GENTILONI N., CALDARULO M., MORGANTE E. et al.**  
Catecholamine-induced cardiomyopathy in multiple endocrine neoplasia.  
Chest, 1991, 99, 382-385.
- 52 **FRYNS J.P. et CHRZANOWSKA K.**  
Mucosal neuromata syndrome (MEN type 2B (3)).  
J. Med. Genet., 1988, 25, 703-706.
- 53 **GAGEL R.F., JACKSON C.E., BLOCK M.A., FELMAN Z.T., REICHLIN S. et al.**  
Age-related probability of development of hereditary medullary thyroïd carcinoma.  
J. Pediatr., 1982, 101, 941-946.
- 54 **GAGEL R.F., TASHJIAN A.H., CUMMINGS T. et al.**  
The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2A.  
N. Engl. J. Med., 1988, 318, 478-484.
- 55 **GARDNER E., PAPI L., EASTON D.F. et al.**  
Genetics linkage studies map the multiple endocrine neoplasia type 2 loci to a small interval on chromosome 10q11.2.  
Human Molecular Genetics, 1993, 2, n°3, 241-246.

- 56 **GIRVAN D.P. et HOLIDAY R.L.**  
Pediatric implications of multiple endocrine neoplasia.  
J. Pediatr. Surg., 1987, 22, n°9, 806-808.
- 57 **GORLIN R.J., COHEN M.M.Jr et LEVIN L.S.**  
in: Syndromes of the head and neck, 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1990, 385-389.
- 58 **GORLIN R.J. et MUKIN B.L.**  
Multiple mucosal neuromas, pheochromocytomas, medullary carcinoma of the thyroid gland, and marfanoid body chid with muscle wasting: syndrome of hyperplasia and neoplasia of neural crest derivatives; an unitarian concept.  
Z. Kinderheild, 1972, 113, 313-325.
- 59 **GORLIN R.J., SEDANO H.O., VICKERS R.A. et CERVENXA J.**  
Multiple mucosal neuromas, pheochromocytoma and medullary carcinoma of thyroid.  
Cancer (Philad), 1968, 22, 293.
- 60 **GRAY T.K., BIEBERDOF F.A. et FORDTRAN J.S.**  
Thyrocalcitonin and the jejunal absorption of calcium, water and electrolytes in normal subjects.  
J. Clin. Invest., 1973, 52, 3084.
- 61 **GRIFFITHS A.M, MACK D.R, BYARD R.W, STRINGER D.A and SHANDLING B.**  
Multiple endocrine neoplasia 2B: an unusual cause of chronic constipation.  
J. Pediatr., 1990, 116, n°2, 285-288.
- 62 **GRONDAL S., BINDSLEV S., SOLLEVI A., HAMBERGER B. et al.**  
Adenosine: a new antihypertensive agent during pheochromocytoma removal.  
World J. Surg., 1989, 68, 808-813.
- 63 **GUILLAUSSEAU P.J., CALMETTES C., FEINGOLD N., FRANC B., GUILLAUSSEAU-SCHLOLER C. et al.**  
Néoplasies endocriniennes multiples de type 2; aspects récents.  
La Presse Médicale, 1991, 20, n°44, 2256-2262.
- 64 **GUILLAUSSEAU P.J., GUILLAUSSEAU-SCHOLER C., SARFATI E. et al.**  
Hyperparathyroïdie et néoplasie endocrinienne multiple type 2A. Aspects cliniques, biologiques et chirurgicaux. in: Medullary Thyroid Cancer Colloque, CALMETTES C.  
Inserm-John Libbey Eurotext ed. Paris, 1991, 211, 175-181.
- 65 **GUILLOTEAU D. et BELLET D.**  
Calcitonine et ACE pour le dépistage et le suivi des CMT; in Calmettes C. et Guliana J.M.:  
Cancer médullaire de la thyroïde.  
John Libbey Eurotext Ltd. et les éditions de l'INSERM, 1991, vol.211, 73-80.
- 66 **GULIANA J.M. et MODIGLIANI E.**  
Les marqueurs tumoraux du cancer médullaire de la thyroïde. Leurs aspects fondamentaux et endocriniens.  
Ann. Endocrinol. (Paris), 1988, 49, 34-50.
- 67 **HEATH H III, SIZEMORE C.W. et CARNEY J.A.**  
Preoperative diagnosis of occult parathyroid hyperplasia by calcium infusion in patients with multiple endocrine neoplasia, type 2A.  
J. Clin. Endocr., 1976, 43, 428.
- 68 **HOEFFEL J.C., DIARD F., LOIRAT C. et al.**  
Bone lesions secondary to benign phaeochromocytoma. Four cases in childhood.  
J. Bone Joint Surg., 1991, 73-B, 1, 158-161.
- 69 **HOEFFEL J.C., GALLOY M.A., WORMS A.M. et al.**  
Brachydactylie secondary to phaeochromocytoma.  
Am. J. Dis. Child., 1993, 147, 3, 260-261.

- 70 **HOUDENT C., AVRONSART B., DUBUISSON M., OZENNE G., TESTARD J. et al.**  
Cancer médullaire familial de la thyroïde. Apport de la généalogie et de la génétique à l'étude de deux familles.  
Presse Méd., 1990, 19, 549-552.
- 71 **HULL C.J.**  
Pheochromocytoma: diagnosis, preoperative preparation and anaesthetic management.  
Br. j. Anaesth., 1986, 58, 1453-1458.
- 72 **IMPERATO-McGINLEY J., GAUTIER T., EHLERS K. et al.**  
Reversibility of catecholamine-induced dilated cardiomyopathy in a child with pheochromocytoma.  
N. Engl. J. Med., 1987, 316, 793.
- 73 **IRVING G.L., FISHMAN L.M., SHER J.A., YEUNG L.K., IRANI H.I. et al.**  
Pheochromocytoma: lateral versus anterior operative approach.  
Ann. Surg., 1989, 209, 774-778.
- 74 **JANSSON S., TISSEL L.E., FJALLING M., LINDBERG S., JACOBSSON L. et al.**  
Early diagnosis of and surgical strategy for adrenal medullary disease in MEN 2 gene carriers.  
Surgery, 1988, 103, 11-18.
- 75 **JONES B.A. et SISSON J.C.**  
Early diagnostic and thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2B.  
J. Pediatr., 1983, 102, n°2, 219-223.
- 76 **JOOSTEN E., GABREELS FESTEN A., HORSTINGS M. et al.**  
Hypertrophy of peripheral nerves in the syndrome of multiple mucosa neuromas endocrines tumors and marfanoid habitus.  
Acta Neuropath. (Berl.), 1974, 30, 251.
- 77 **KAKUDO K., CARNEGIE J.A. et SIZEMORE G.W.**  
Medullary Carcinoma of Thyroid, Biologic Behavior of the Sporadic and Familial Neoplasm.  
Cancer, 1985, 55, 2818-2821.
- 78 **KAUFMAN F.R., ROE T.F., ISAACS H.J.R. et al.**  
Metastatic medullary thyroid carcinoma in young children with mucosal neuroma syndrome.  
Pediatrics, 1982, 70, n°2, 263-267.
- 79 **KHAN A.H., DESJARDINS J.G., YOUSSEF S. et al.**  
Gastrintestinal manifestations of Sipple syndrome in children.  
J. Pediatr. Surg., 1987, 22, n°8, 719-723.
- 80 **KHAIRI M.R.A., DEXTER R.N., BURZYNSKI N.J. et JOHNSTON C.C.**  
Mucosal neuroma, pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: multiple endocrine neoplasia type 3.  
Medecine (Baltimore), 1975, 54, 2, 89-112.
- 81 **KIMURA S., NISHIMURA Y., YAMAGUCHI K. et al.**  
A case of pheochromocytoma producing parathyroid hormone related protein and presenting with hypercalcemia.  
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1990, 70, 6, 1559-1563.
- 82 **KIRK J.F., FLOWERS F.P., RAMOS-CARO F.A., BROWDER J.F. et al.**  
Multiple endocrine neoplasia type 3: case report and review.  
Ped. Dermatol., 1991, vol 8, n°2, 124-128.
- 83 **KLONOFF C.D.**  
Syndromes affecting multiple endocrine glands: in Greenspan F.S. and Forsham P.H.: Basic and Clinical Endocrinology. Lange 1983, 25, 609-625.

- 84 **KNUDSON A.G.Jr., HETHCOTE H.W. et BROWN B.W.**  
Mutation and childhood cancer: a probabilistic model for the incidence of retinoblastoma.  
Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1975, 72, 5116-5120.
- 85 **KOENIG M., HOFFMAN E.P., BERTELSON C.J., MONACO A.P., FINER C. et al.**  
Complete Cloning of the Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) cDNA and Preliminary Genomic  
Organization of the DMD Gene in Normal and Affected Individuals.  
Cell, 1987, 50, 509-517.
- 86 **KOMOROWSKI R.A. et HANSON G.A.**  
Occult thyroid pathology in the young adult: an autopsy study of 138 patients without clinical thyroid  
disease.  
Hum. Pathol., 1988, 19, 689-696.
- 87 **LAIRMORE T.C., HOWE J.R., KORTE J.A., DILLEY W.G., AINE L. et al.**  
Familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2B map to the same region  
of chromosome 10 as multiple endocrine neoplasia type 2A.  
Genomic, 1991, 9, 181-192.
- 88 **LEVY M., HABIB R., LYON G., SCHWEISCHGUTH O., LEMERLE J. et al.**  
Neuromatose et épithélioma à stroma amyloïde de la thyroïde de l'enfant.  
Arch. Franç. Pédiat., 1970, 27, 561.
- 89 **MACKEN P.L., FRANCIS I.C., LEUNG B.F., HOOPER M.J., VICARY. D. et al.**  
Multiple endocrine neoplasia type 2B.  
Austr. N. Zeal. J. Opht., 1990, 18, 2, 224-225.
- 90 **MAHAFFEY S.M., MARTIN L.W., McADAMS A.J., RYCKMAN F.C. et TORRES M.**  
Multiple endocrine neoplasia type IIB with symptoms suggesting Hirschsprung's disease: a case report.  
J. Pediatr. Surg., 1990, 25, 1, 101-103.
- 91 **MATHEW C.G.P., SMITH B.A., THORPE K., WONG Z., ROYLE N.J. et al.**  
Deletions of genes of chromosome 1 in endocrine neoplasia.  
Nature (London), 1987, 328, 524-526.
- 92 **MEANEY T.F. et BUONOCORE E.**  
Selective arteriography as a localizing and provocative test in the diagnosis of the pheochromocytoma.  
Radiology, 1966, 87, 309.
- 93 **MICHALOWSKY R.**  
Multiple fibrillare neurome der augenlider, lippen und zunge mit genitalhypoplasie und  
gelenkanomalies.  
Arch. Klin. Exp. Derm., 1967, 231, 20.
- 94 **MICHEL J.P., BORDESSOULE D., CLEMENT A., VIDAL E., CATANZANO C. et al.**  
Système endocrinien diffus, Apudomes et neurocristopathies.  
Rev. Med. Limoges, 1977, 8, 3, 137-149.
- 95 **MILHAUD G.**  
Réflexions sur le cancer médullaire de la thyroïde.  
Ann. Endocrinol., 1988, 49, 1-3.
- 96 **MILHAUD G., LUBRANA M., PARMENTIER C. et COUTRIS G.**  
Epithélioma de la thyroïde sécrétant de la thyrocalcitonine.  
C. R. Acad. Sci. (Paris), 1968, 266, 608.

- 97 **MOLEY J.F., BROTHER M.B., FONG C., WHITE P.S., BAYLIN S.B. et al.**  
Consistent association of 1p loss of heterozygosity with pheochromocytomas from patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes.  
Cancer Research, 1992, 52, february 15, 770-774.
- 98 **MORNEX R., PEYRIN L. et BADET C.**  
Le phéochromocytome. Enseignements tirés d'une série de 85 cas personnels.  
Bull. Acad. Natl. Med., 1992, 176, 545-555.
- 99 **MOYES C.D. et ALEXANDER F.W.**  
Mucosal neuroma syndrome presenting in a neonate.  
Dev. Med. Child. Neurol. 1977, 19, 518.
- 100 **MULLIGAN L.M., CHARIS E.N.G., HEALEY C.S., CLAYTON D., KWOK J.B.J. et al.**  
Specific mutations of the RET proto-oncogene ara related to disease phenotype in NEM 2A and familial CMT.  
Nature Genetics vol 6 january 1994.
- 101 **MULLIGAN L.M., GARDNER E., JONES C. et al.**  
Clinical and molecular genetics of multiple endocrine neoplasia type 2A (MEN 2A).  
in: Calmettes C, Galiana J.M: cancer médullaire de la thyroïde. John Libbey Eurotext Ltd et les édition de l'INSERM 1991, vol 221, 137-143.
- 102 **NASIR M.A., YEE R.W., PIEST K.L. et REASNER C.A.**  
Multiple endocrine neoplasia type 3.  
Cornea, 1991, 10, 5, 454-459.
- 103 **NEWSOME H.H.**  
The lack of normal catecholamine reponse in patients with pheochromocytomas.  
Surgery, 1983, 94, 132-137.
- 104 **NEZELOF C., GUY-GRAND D. et THOMINE E.**  
Les mégaccolons avec hyperplasie des plexus myentériques.  
Press. Med., 1970, 78, 1501.
- 105 **NICHOLAS E., DEUTSCHMAN C.S., ALLO M. et ROCK P.**  
Use of esmolol in the intraoperative management of pheochromocytoma.  
Aneth. Anal., 1988, 67, 1114-1117.
- 106 **NORTON J.A., LYNN C., FROOME L.C., FARRELL R.E., WELLS R.N. et al.**  
Multiple endocrine neoplasia type 2B; the most aggressive form of medullary thyroid carcinoma.  
Surg. Clin. North Am., 1979, 59, 1, 109-119.
- 107 **NORUM R.A. et al.**  
Linkage of the multiple endocrine neoplasia type 2B gene (MEN 2B) to chromosome 10 markers linked to men 2A.  
Genomics, 1990, 8, 313-317.
- 108 **O'CONNOR D.T. et DEFTOS L.**  
Secretion of chromogranin A by peptide producing endocrine neoplasms.  
N. Engl. J. Med., 1986, 314, 1145-1151.
- 109 **O'CONNOR D.T., FRIGON R.P., DEFTOS L.J. et al.**  
Immunoreactive calcitonin in catecholamine storage vesicles of human pheochromocytoma.  
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1983, 56, 582-585.
- 110 **PARENT P., LE FUR J.M., COLIN J., NICOLET H., CLAVIER M. et al.**  
Néoplasie endocrinienne multiple type 2B.  
Le Concours Médical, 1987, 109, 32, 2947-2952.

- 111 **PAUNIER L.**  
Anomalies de la sécrétion des hormones médullo-surrénales. in: Bertrand J., Rappaport R. et Sizonenko P.C.: Endocrinologie Pédiatrique et Physiopathologie Clinique. Ed. Douin, 1982, 485-488.
- 112 **PERELMAN R.**  
Pédiatrie pratique III, 2ème édition. Maladies des glandes endocrines. Maloine, 1994.
- 113 **PLOUIN P.F., CHATELLIER G., ROUGEOT M.A. et al.**  
Plasma renin activity in pheochromocytoma: effects of beta-blockade and converting enzyme inhibition.  
J. Hypertension, 1988, 6, 579-585.
- 114 **PLOUIN P.F., DUCLOS J.M., MENARD J. et al.**  
Biochemical tests for diagnosis of pheochromocytoma: urinary versus plasma determination.  
Br. Med. J., 1981, 282, 853-854.
- 115 **PROYE C., THEVENIN D., CECAT P. et al.**  
Exclusive use of calcium channel blockers in preoperative and intraoperative control of pheochromocytomas: hemodynamics and free catecholamine assays in ten consecutive patients.  
Surgery, 1989, 106, 1149-1154.
- 116 **PROYE C., VIX M., GOROPOULOS A. et al.**  
Malignant pheochromocytomas in surgical unit: 26 cases out of 100 patients operated from 1971 to 1991.  
J. Endocrinol. Invest., 1992.
- 117 **RAUE F.**  
Hypercalcitoninemia in patients with pheochromocytoma.  
Klin. Wochenschr., 1978, 56, 697-701.
- 118 **RAUE F., SCHMIDT-GAYK H. et ZIEGLER R.**  
Tumormarker beim C-Zell-Carcinom (medullärem Schilddrüsenkarzinom).  
Deutsch Med. Wochenschr., 1983, 108, 283-287.
- 119 **REASNER C.A., GHIATAS A.A., SIRINEK K.R. et YEE R.W.**  
Multiple endocrine neoplasia type 2B identified by magnetic resonance imaging.  
South. Med. J., 1990, 83, 3, 343-345.
- 120 **REUBI J.C., MODIGLIANI E., CALMETTES C. et al.**  
In vitro and in vivo identification of somatostatin receptors in medullary thyroid carcinomas, pheochromocytomas and paragangliomas; in Calmettes C. et Guliana J.M. Cancer médullaire de la thyroïde, John Libbey Eurotext Ltd. et les éditions de l'INSERM, 1991, vol.211, 149-157.
- 121 **ROBERTS J. M., YAP A.S., KHAFAGI F.A. et LLOYD M.H.**  
Multiple endocrine neoplasia type 2B: long-term follow-up of a case.  
Med. J. Aust., 1990, 153, 292-295.
- 122 **ROCHICCIOLI P., TAUBER M.T. et PIENKOWSKI C.**  
Un cas familial de néoplasie endocrinienne multiple (NEM IIb). Intérêt du dépistage du cancer médullaire de la thyroïde.  
J. Génét. Hum., 1987, 37, 3, 207-214.
- 123 **ROSAI J.**  
Adrenal gland and other paragangliomas. in: ROSAI J. (ed) Ackerman's surgical pathology . 7th edn, vol 1. Mosby, St. Louis Toronto Washington/ DC, 789-818.
- 124 **ROSE E.A., GLASER T., JONES C., SMITH C.L., LEWIS W.H. et al.**  
Complete physical map of the WAGR region of 11p13 localizes a candidate Wilms' tumor gene.  
Cell., 1990, 60, 495-508.



- 125 **ROSENBERG-BOURGIN M., FARKAS D., CALMETTES C., FEINGOLD N. et al.**  
Epidemiologic and genetic analysis of medullary thyroid carcinoma in France. In: CALMETTES C., medullary thyroid carcinoma, ed. John Libbey, 1991, vol 211, 149-157.
- 126 **ROSENBERG-BOURGIN M., GARDET P., DE SAHB R. et al.**  
Comparison of sporadic and hereditary forms of medullary thyroid carcinoma.  
Henry Ford Hosp. Med. J., 1989, 37, 141-143.
- 127 **ROUGIER P., PARMENTIER C. et LAPLANCHE A.**  
Medullary thyroid carcinoma: prognostic factors and treatment.  
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1983, 9, 161-163.
- 128 **ROYER P.**  
Système APUD et pathologie pédiatrique.  
Arch. Ped. Fr., 1977, 34, 590-594.
- 129 **SAAD M.F., ORDONEZ N.G., RASHID R.K., GUIDO J.J., HILL S. et al.**  
Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognosis factors in 161 patients.  
Medecine, 1984, 63 (6) , 319-342.
- 130 **SAMAAN N.A., SCHULTZ P.N. et HICKEY R.C.**  
Medullary thyroid carcinoma: prognosis of familial versus non familial disease and the role of radiotherapy.  
Horm. Metab. Res., Suppl., 1989, 21, 21-24.
- 131 **SCHAAF L., GRESCHNER M., GEISSLER W., SEIF F.J. et USADEL K.H.**  
The importance of multiple endocrine neoplasia syndromes in differential diagnosis.  
Klin. Wochenschr., 1990, 68, 669-672.
- 132 **SCHIMKE R.N.**  
Familial Tumoral Endocrinopathies.  
Birth Defects., 1971, 7, 55.
- 133 **SCHIMKE R.N.**  
Multiple Endocrine Adenomatosis Syndromes.  
Adv. Intern. Med., 1976, 21, 249-265.
- 134 **SCHIMKE R.N., HARMAN W.H., PROUT T.E. et RIMOIN D.L.**  
Syndrome of bilateral pheochromocytome medullary thyroid carcinoma and multiple neuromas.  
New. Engl. J. Med., 1968, 279, 1.
- 135 **SCHIMKE R.V. et HARTMANN U.M.**  
Familial amyloid producing medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma: a distinct genetic entity.  
Ann. Intern. Med., 1965, 63, 1027-1039.
- 136 **SCHLUMBERGER M., GARDET B., DE VATHAIRE F., SARRAZIN D. et PARMENTIER C.**  
External radiotherapy and chemotherapy of MTC patients. 1er congrès européen sur le CMT .  
Paris. Novembre 1990.
- 137 **SCHLUMBERGER M. et KALIFA C.**  
Cancérologie; pour la pratique.  
Rev prat (Paris) 1992, 42, 7, 851-854.
- 138 **SCHRÖDER S. et PADBERG B.C.**  
Pathologie der multiplen endokrinen neoplasien 2A und 2B-eine aktuelle bestandsaufnahme.  
Pathologe, 1991, 12, 131-137.



- 139 **SCOTT H.W.Jr., OATES J.A., NIES A.S. et al.**  
Pheochromocytoma: present diagnosis and management.  
Ann. Surg., 1976, 183, 587.
- 140 **SCULLY R.E., MARK E.J., Mc NEELY W.F et al.**  
Weekly clinicopathological exercises. Case 16-1991.  
N. Engl. J. Med., 1991, 324, n°16, 1119-1127.
- 141 **SHAPIRO B. et FIG L.M.**  
Management of pheochromocytoma.  
Endocrinol. Metab. Clin. North Am., 1989, 18, 443-481.
- 142 **SHAPIRO M., SIMCHA A., ROSENMAN E. et al.**  
Hypoglycemia associated with neonatal neuroblastoma and abnormal responses of serum glucose and free fatty acids to epinephrine injection.  
Isr. J. Med. Sci., 1966, 2, 705.
- 143 **SHEPS S.G., JIANG N.S., KLEE G.G., VAN HEERDEN J.A. et al.**  
Recent developments in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma.  
Mayo Clin. Proc., 1990, 65, 88-95.
- 144 **SHULKIN B.L., SHEN S.W., SISSON J.C. et al.**  
Iodine-131 MIBG scintigraphy of the extremities in metastatic pheochromocytoma and neuroblastoma.  
J. Nucl. Med., 1987, 28, 315.
- 145 **SIPPLE J.H.**  
The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland.  
Amer. J. Med., 1961, 31, 163-166.
- 146 **SISSON J. C. , FRAGER M. S. , VALK T. W. et al.**  
MIBG scintigraphic localization of pheochromocytoma.  
N. Engl. Med., 1981, 305, 12.
- 147 **SPARK R.F., CONNOLLY P.B., GLUCKI D.S. et al.**  
ACTH secretion from a functioning pheochromocytoma.  
N. Engl. J. Med., 1979, 301, 8, 416-418.
- 148 **STEINER A.L., GOODMAN A.D., POWERS S.R. et al.**  
Study of a kindred with pheochromocytoma medullary thyroid carcinoma hyperparathyroidism and cushing's disease. Multiple endocrine neoplasia , type 2.  
Medecine, 1968, 47, 371.
- 149 **SWENSEN S.J., BROWN M.L., SHEPS S.C. et al.**  
Use of 131 I-MIBG scintigraphy in the evaluation of suspected pheochromocytoma.  
Mayo Clin. Proc., 1985, 60, 229.
- 150 **TAYLOR H.C., MAYES D., ANTON H. et al.**  
Clonidine suppression test for pheochromocytoma: example of misleading results.  
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1986, 63, 238-242.
- 151 **TELANDER R.I., ZIMMERMAN D., SIZEMORE G.W. et al.**  
Medullary carcinoma in children. Results of early detection and surgery.  
Arch Surg., 1989, 124, 7, 841-843.
- 152 **TELANDER R.I., ZIMMERMAN D., VAN HEERDEN J.A. et al.**  
Results of early thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia type 2.  
J. Pediatr. Surg., 1986, 21, n°12, 1190-1194.

- 153 **TELENIUS BERG M., ADOLFSEN L., BERG B. et al.**  
Catecholamine release after physical exercise.  
*Acta Med. Scand.*, 1987, 222, 351-359.
- 154 **TELENIUS BERG M., BERG B., HAMBERGER B. et al.**  
Impact of screening on prognosis in MEN type 2 syndromes: natural history and treatment results in 105 patients.  
*Henry Ford Hosp. Med. J.*, 1984, 32, 225-232.
- 155 **THOMSPON N.**  
Discussion in VAN HEERDEN J. A. et al.: Long-term course of patients with persistent hypercalcitonemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma.  
*Ann. Surg.*, 1990, 212, 395-401.
- 156 **TISSEL L.E., HANSSON G., JANSSON S. et al.**  
Surgical treatment of medullary carcinoma of the thyroid.  
*Horm. Metab. Res. Suppl.*, 1989, 21, 29-31.
- 157 **TISSEL L.E., HANSSON G., JANSSON S., SALANDER H. et al.**  
Reoperation in the treatment of asymptomatic metastasizing medullary thyroid carcinoma.  
*Surgery*, 1986, 99, 60-66.
- 158 **VALK T.W., FRAGER D.S., GROSS M.D. et al.**  
Spectrum of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia.  
*Ann. Intern. Med.*, 1981, 94, 762-767.
- 159 **VAN HEERDEN J.A., GRANT C.S., GHARIB H., HAY I.D., ILSTRUP D.M. et al.**  
Long-term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma.  
*Ann. Surg.*, 1990, 212, 395-401.
- 160 **VAN HEERDEN J.A., SIZEMORE G.W., CARNEY J.A. et al.**  
Surgical management of the adrenal glands in the multiple endocrine neoplasia type 2 syndrome.  
*World J. Surg.*, 1984, 8, 612-621.
- 161 **VAN VLIET P.D., BURCHELL H.B., TITUS J.L. et al.**  
Focal myocarditis associated with pheochromocytoma.  
*N. Engl. J. Med.*, 1966, 27, 1102.
- 162 **VISTELLE R., GRULET H., CHAUFOUR-HIGEL B., DELEMER B., FAU R. et al.**  
High permanent plasma adrenaline levels: a marker of adrenal medullary disease in medullary thyroid carcinoma.  
*Clin. Endocrinol.*, 1991, 34, 133-138.
- 163 **VUILLEZ J.P., PELTIER P., CARAVEL J.P., CHETANNEAU A., SACCAVINI C., CHATAL J.F. et al.**  
Immuno-scintigraphy using  $^{111}\text{In}$ -labeled F(ab')<sub>2</sub> fragments for anticarcino-embryonic antigen monoclonal antibody for detecting recurrences of medullary thyroid carcinoma.  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992, 74, n°1, 157-163.
- 164 **WEINBERG R.A.**  
Gènes supprimeurs de tumeurs et pathogénie du cancer.  
*Triangle*, XXXII, 2, 1992.
- 165 **WELLS S.A.**  
Discussion in VAN HEERDEN J. A. et al. Long-term course of patient with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma.  
*Ann. Surg.*, 1990, 212, 395-401.

- 166 **WERMER P.**  
Genetic aspects of adonomatosis of endocrine glands.  
Amer. J. Med., 1954, 16, 363.
- 167 **WHITE M.P, GOEL K.M, CONNOR J.M et al.**  
Mucosal neuroma syndrome - a phenotype for malignancy.  
Arch. Dis. Child., 1985, 60, 876-877.
- 168 **WILLIAMS E.D.**  
A review of 17 cases of medullary thyroïd carcinoma and pheochromocytome.  
J. Clin. Path., 1965, 18, 288.
- 169 **WILLIAMS E. et POLLOCK D.J.**  
Multiple mucosal neuromata with endocrine tumor: a syndroma allied to Von Recklinghausen's disease.  
J. Path. Med., 1966, 91, 71-80.



**TABLE DES MATIERES  
& ILLUSTRATIONS**

|  |      |
|--|------|
| <b>LISTE DU CORPS ENSEIGNANT</b>                     | p.1  |
| <b>REMERCIEMENTS</b>                                 | p.3  |
| <b>PLAN</b>  | p.9  |
| <b><u>1ère PARTIE:</u></b>                           |      |
| <b><u>SITUATION DU SYNDROME ET CAS CLINIQUES</u></b> | p.11 |
| <b>INTRODUCTION</b>                                  | p.12 |
| <b>HISTORIQUE</b>                                    | p.15 |
| <b>OBSERVATIONS</b>                                  | p.17 |
| <u>Observation 1 : enfant suivi à Limoges</u>        | p.18 |
| I - ANTECEDENTS                                      | p.19 |
| II - HISTOIRE DE LA MALADIE                          | p.20 |
| III - ETUDE CLINIQUE                                 | p.21 |
| IV - BILAN PARACLINIQUE                              | p.22 |
| 1 - <u>Etude biologique</u>                          | p.22 |
| 2 - <u>Etude radiologique</u>                        | p.23 |
| a - <i>Recherche du CMT</i>                          | p.23 |
| b - <i>Recherche du phéochromocytome</i>             | p.23 |
| c - <i>Autres examens</i>                            | p.26 |
| V - TRAITEMENT                                       | p.26 |
| 1 - <u>Surrénalectomie droite</u>                    | p.26 |
| 2 - <u>Thyroïdectomie</u>                            | p.27 |
| VI - SUIVI   | p.28 |
| 1 - <u>Clinique</u>                                  | p.28 |
| 2 - <u>Biologie et radiologie</u>                    | p.28 |
| 3 - <u>Thérapeutique</u>                             | p.29 |
| VII - SUIVI FAMILIAL                                 | p.29 |
| VIII - CONCLUSION                                    | p.30 |

|  |      |
|--|------|
| <u>Observation 2 : enfant suivi à Toulouse</u> | p.31 |
| I - ANTECEDENTS                                | p.32 |
| 1 - <u>Familiaux</u>                           | p.32 |
| 2 - <u>Personnels</u>                          | p.35 |
| II - EXAMENS CLINIQUES ET PARACLINIQUES        | p.36 |
| III - SURVEILLANCE                             | p.40 |
| IV - CONCLUSION                                | p.41 |
| <b>CLASSIFICATION DES NEM</b>                  | p.44 |
| <b>GENETIQUE - CAUSE DETERMINANTE</b>          | p.48 |
| I - LE GENE DE LA NEM                          | p.49 |
| II - AUTRES ANOMALIES GENETIQUES               | p.53 |
| <b>CIRCONSTANCES DE SURVENUE</b>               | p.55 |
| I - EPIDEMIOLOGIE                              | p.56 |
| II - TERRAIN                                   | p.57 |
| <b>GENEALOGIE</b>                              | p.58 |
| <br>   |      |
| <b><u>2ème PARTIE:</u></b>                     |      |
| <b><u>ETUDE ANALYTIQUE DU SYNDROME</u></b>     | p.61 |
| <b>ENSEMBLE DYSMORPHIQUE</b>                   | p.62 |
| I - NEUROFIBROMES MUQUEUX                      | p.63 |
| II - ATTEINTE CUTANEE                          | p.64 |
| III - MORPHOLOGIE GENERALE                     | p.64 |
| <b>ANOMALIES OPHTALMIQUES</b>                  | p.66 |
| <b>ANOMALIES ENDOCRINIENNES</b>                | p.68 |
| I - LE CMT                                     | p.69 |

|  |       |
|--|-------|
| <b>1 - Sémiologie</b>                      | p.70  |
| 1.1 <u>Syndrome hormonal</u>               | p.70  |
| 1.2 <u>Syndrome tumoral</u>                | p.71  |
| <b>2 - Données paracliniques</b>           | p.72  |
| 2.1 <u>Radiologie</u>                      | p.73  |
| 2.1.1 <i>Thyroïde</i>                      | p.73  |
| 2.1.2 <i>Métastases</i>                    | p.75  |
| 2.2 <u>Biologie</u>                        | p.76  |
| 2.3 <u>Anatomo-pathologie</u>              | p.80  |
| 2.3.1 <i>Aspect macroscopique</i>          | p.80  |
| 2.3.2 <i>Aspect histologique</i>           | p.81  |
| 2.3.3 <i>Immuno-histochimie</i>            | p.81  |
| 2.3.4 <i>Diagnostic différentiel</i>       | p.82  |
| 2.3.5 <i>Hyperplasie à cellules C</i>      | p.83  |
| <b>3 - Traitement</b>                      | p.84  |
| 3.1 <u>Thyroïdectomie totale</u>           | p.84  |
| 3.2 <u>Curage ganglionnaire</u>            | p.84  |
| 3.3 <u>Autres traitements</u>              | p.84  |
| 3.3.1 <i>Radiothérapie</i>                 | p.84  |
| 3.3.2 <i>Chimiothérapie</i>                | p.85  |
| <b>4 - Suivi</b>                           | p.85  |
| <b>5 - Pronostic</b>                       | p.87  |
| <b>II - LE PHEOCHROMOCYTOME</b>            | p.88  |
| <b>1 - Anatomie pathologique</b>           | p.88  |
| <b>2 - Symptomatologie clinique</b>        | p.89  |
| 2.1 <i>Symptômes les plus fréquents</i>    | p.89  |
| 2.2 <i>Manifestations moins fréquentes</i> | p.91  |
| <b>3 - Diagnostic positif</b>              | p.93  |
| 3.1 <u>Biologie</u>                        | p.93  |
| 3.1.1 <i>Catécholamines</i>                | p.93  |
| 3.1.2 <i>Tests dynamiques</i>              | p.96  |
| 3.1.3 <i>Chromogranine A</i>               | p.96  |
| 3.1.4 <i>Autres dosages</i>                | p.97  |
| 3.2 <u>Radiologie</u>                      | p.98  |
| <b>4 - Traitement</b>                      | p.101 |



|                                       |       |
|---------------------------------------|-------|
| III - AUTRES ANOMALIES ENDOCRINIENNES | p.104 |
| 1 - Hyperparathyroïdie                | p.104 |
| 2 - Hypercortisolisme                 | p.105 |
| MANIFESTATIONS DIGESTIVES             | p.106 |
| I - MANIFESTATIONS INTESTINALES       | p.107 |
| II - MANIFESTATIONS DIGESTIVES HAUTES | p.109 |
| ANOMALIES NEUROMUSCULAIRES            | p.110 |
| I - SYSTEME NERVEUX AUTONOME          | p.111 |
| II - TROUBLES NEUROMUSCULAIRES        | p.111 |
| CONCLUSION                            | p.113 |
| GLOSSAIRE                             | p.115 |
| BIBLIOGRAPHIE                         | p.117 |
| TABLE DES MATIERES & ILLUSTRATIONS    | p.131 |
| SERMENT D'HIPPOCRATE                  | p.136 |

### ILLUSTRATIONS

|  |         |
|--|---------|
| Photo 1: Echographie abdominale (observation 1)        | p.24    |
| Photo 2: Scanner abdominal (observation 1)             | p.24    |
| Photo 3: Scintigraphie du corps entier (observation 1) | p.25    |
| Photo 4: Mère de Vanessa                               | p.33    |
| Photo 5: Sœur de Vanessa                               | p.34    |
| Photo 6: Vanessa                                       | p.38    |
| Photo 7: Scintigraphie thyroïdienne (observation 2)    | p.39    |
| Courbe 1: Courbe de croissance (observation 2)         | p.37    |
| Courbe 2: Surveillance biologique (observation 2)      | p.41    |
| Shéma 1: Gène de la NEM 2B                             | p.50    |
| Shéma 2: Carte du CMT en France                        | p.60    |
| Tableau 1: Principales atteintes des NEM               | p.46-47 |
| Tableau 2: Stimulation par la pentagastrine            | p.78    |



## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 57

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

**Vu, le Doyen de la Faculté.**

**VU et PERMIS D'IMPRIMER**

**LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ**

## **RESUME**

La NEM 2B est un syndrome associant deux ou plusieurs des atteintes suivantes:

- un cancer médullaire de la thyroïde,
- une neuromatose digestive avec neuromes labiaux et hyperplasie des nerfs cornéens,
- un syndrome dysmorphique avec aspect marfanoïde,
- un phéochromocytome,
- un adénome parathyroïdien.

C'est une affection rare, le plus souvent familiale, de transmission autosomique dominante.

A propos de deux observations d'enfants, nous faisons une revue de la littérature concernant les diverses manifestations cliniques de la NEM 2B chez l'enfant.

## **MOTS-CLE**

- NEM 2B
- Transmission génétique familiale
- CMT
- Phéochromocytome
- Enfant