



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Tumeurs neuroendocrines thymiques dans la néoplasie
endocrinienne multiple de type 1 :
à partir d'une série lilloise et d'une revue de la littérature.**

Présentée et soutenue publiquement le 28 septembre 2015 à 16h00
au Pôle Formation
Par Marion Leclerc

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Carnaille

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Wemeau

Monsieur le Professeur Huglo

Monsieur le Docteur Dansin

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Cardot-Bauters

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

NEM1	Néoplasie endocrinienne multiple de type 1
TNE	Tumeur neuroendocrine
ADP	Adénopathie
LOH	Loss Of Heterozygosity (perte d'hétérozygotie)
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie par émission de positons
IRM	Imagerie par résonance magnétique
RCP	Réunions de concertation pluridisciplinaire
GTE	Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines http://www.reseau-gte.org/index.php
RENATEN	REseau NAtional de référence pour la prise en charge des Tumeurs neuro-ENDocrines
RYTHMIC	Réseau tumeurs THYMIques et Cancer http://www.rythmic.org
ITMIG	International Thymic Malignancy Interest Group
COL	Centre Oscar Lambret - Lille

Table des matières

RÉSUMÉ.....	12
CONTEXTE.....	13
LA NÉOPLASIE ENDOCRINIENNE MULTIPLE DE TYPE 1.....	13
1. Considérations historiques.....	13
2. Épidémiologie.....	13
Quelques chiffres.....	13
Survie.....	14
3. Aspects moléculaires.....	15
4. Atteintes de la NEM1.....	19
5. Prise en charge diagnostique et thérapeutique.....	22
5.1... des lésions parathyroïdiennes.....	22
5.2... des lésions hypophysaires.....	23
5.3... des lésions duodéno-pancréatiques.....	23
5.4... des autres tumeurs neuroendocrines.....	26
6. Suivi spécialisé et conseil génétique.....	28
TUMEURS NEUROENDOCRINES THYMIQUES.....	30
1. Généralités.....	30
1.1 Le thymus « normal ».....	30
1.2 Le thymus « pathologique ».....	32
1.3 Classification des tumeurs neuroendocrines.....	32
2. Données épidémiologiques.....	33
3. Anatomopathologie.....	34
4. Génétique.....	37
5. Diagnostics différentiels.....	38
6. Facteurs prédictifs, malignité.....	39
7. Stadification.....	40
8. Clinique.....	42
9. Biologie.....	43
10. Imagerie.....	43
11. Prise en charge thérapeutique.....	49
12. Prévention et suivi.....	52
OBJECTIF.....	54
PATIENTS ET MÉTHODES.....	55
RÉSULTATS.....	78
DISCUSSION.....	80
CONCLUSION.....	90
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	91
ANNEXES.....	100

RÉSUMÉ

Contexte: Les tumeurs neuroendocrines (TNE) thymiques sont une atteinte rare de la NEM1, de prévalence comprise entre 2 et 8% selon les séries. Elles grèvent cependant le pronostic de la maladie par leur caractère invasif, localement et à distance, notamment depuis les améliorations de prise en charge des atteintes parathyroïdienne, hypophysaire, duodéno pancréatique. Il n'existe pas de consensus à ce jour concernant leur prise en charge.

Patients et Méthode: 5 cas de TNE thymique associée à une NEM1 ont été trouvés à partir des dossiers de patients suivis pour NEM1 au CHRU de Lille ou pour tumeur thymique au COL. Une analyse rétrospective de leurs caractéristiques, des modalités du diagnostic initial, du traitement et du suivi a été réalisée à la lumière des connaissances actuelles.

Résultats: Les caractéristiques épidémiologiques étaient semblables à celles de la littérature (âge moyen du diagnostic à 40.2 ans \pm 10.3, prépondérance masculine et tabagisme). Grâce aux évolutions de prise en charge, la mortalité était moindre, la durée de suivi maximale de 17 ans. Le diagnostic initial fut scanographique dans 3 cas sur 5 (2 découvertes radiologiques fortuites), les récurrences révélées par scanner et/ou TEP-FDG, plus aléatoirement par octréoscan. Le traitement initial comporta toujours une résection chirurgicale.

Conclusion: Les améliorations technologiques ouvrent de nouvelles perspectives de dépistage et de suivi des TNE thymiques dans la NEM1. Le rythme et la nature des examens sont discutés chez ces patients prédisposés aux néoplasies, devant initier une surveillance précoce et globale. Désormais l'adaptation des paramètres du scanner, examen morphologique le plus sensible pour le diagnostic et le bilan d'invasivité des TNE thymiques, diminue fortement les doses d'irradiation. L'IRM devient un candidat de choix pour l'étude du médiastin. L'imagerie fonctionnelle est performante pour le dépistage et le suivi, notamment la TEP-FDG ; de nouveaux traceurs spécifiques des TNE (^{68}Ga -DOTA-peptides) sont étudiés. Améliorer le suivi morpho-fonctionnel permet de détecter plus précocement les TNE thymiques et leurs récurrences, diminuant le risque d'invasivité et optimisant le geste chirurgical, seul traitement efficace. Avec l'apport des avancées technologiques, la collaboration multidisciplinaire au sein d'un centre expert est primordiale pour la prise en charge. Les registres informatisés de patients sont un outil d'étude à grande échelle de cette pathologie rare.

CONTEXTE

La néoplasie endocrinienne multiple de type 1

La néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) constitue une pathologie génétique rare caractérisée par la survenue de tumeurs endocrines affectant principalement les parathyroïdes, le pancréas endocrine et l'hypophyse.

1. Considérations historiques

En 1903, Erdheim décrit pour la première fois le cas d'un patient acromégale présentant trois glandes parathyroïdes hyperplasiques. Cinquante ans plus tard, Underdahl et al. rapportent huit cas de patients présentant une triple atteinte : hypophysaire, parathyroïdienne et pancréatique. En 1954, Wermer identifie le caractère dominant de la transmission familiale. Enfin, en 1968 Steiner et son équipe introduisent le terme de « néoplasie endocrinienne multiple » (NEM) pour décrire la combinaison d'atteintes tumorales endocriniennes, désignant par « syndrome de Werner » la NEM de type 1, et par « syndrome de Sipple » la NEM de type 2.

2. Épidémiologie

- **Quelques chiffres**

La prévalence de la NEM1 au sein de la population générale, initialement estimée à 2.2 pour 1000 à partir d'une série d'autopsies, a été ré-estimée à partir des données biochimiques

entre 0.01 et 0.175 pour 1000. En combinant ces données avec celles de l'incidence de l'hyperparathyroïdie primaire, la prévalence des NEM1 est estimée entre 0.15 et 0.3 pour 1000 dans la population générale.(1)

En France, elle est approximativement évaluée par le Groupe des Tumeurs Endocrines (GTE) à 1/60000 habitants (2) et en Tasmanie, isolat géographique particulier, à 1/2000 habitants.

L'étude rétrospective de Trump et al. concernant 709 patients atteints de NEM1 (dont 62 cas familiaux) a permis d'établir une pénétrance de la maladie de 43% à l'âge de 20 ans, 85% à 35 ans et 94% à 50 ans.(3)

- **Survie**

La survie actuarielle des sujets atteints de NEM1 est de 99,8%±0,15 à l'âge de 30 ans et de 83,7%±2,02 à l'âge de 60 ans sur la cohorte de patients du GTE.(2)

La médiane de survie est diminuée par rapport à la population générale. (4) Le pronostic est rendu défavorable par le caractère multiple et plus agressif des tumeurs, par les résistances aux traitements ou par la présence de métastases. Les atteintes liées à la NEM1 sont estimées être responsables de 30% des décès.

L'étude prospective de Geerdink et al. menée chez 87 patients atteints de NEM1 a montré que la cause principale de mortalité en rapport avec la NEM1 est représentée par les tumeurs malignes (71%) : tumeurs neuroendocrines pancréatiques, thymiques et gastriques. Les autres décès sont liés au syndrome de Zollinger-Ellison (24%) ou la maladie de Cushing (6%).(4)

Le pronostic est amélioré par une détection précoce des tumeurs, la mise en place d'un traitement spécifique et un suivi multidisciplinaire par une équipe spécialisée.

Contrairement à la NEM2 où les corrélations génotype/phénotype permettent de proposer des traitements chirurgicaux prophylactiques, il n'en est rien pour la NEM1 à ce jour.(5)

3. Aspects moléculaires

La NEM1 est une pathologie autosomique dominante, liée à des mutations germinales entraînant une « perte de fonction » du gène suppresseur de tumeur *Men1*. L'identification du locus en 1988, situé au niveau du chromosome 11q13, avait été permise par l'étude conjointe de familles atteintes.(6) Le gène de dix exons fut identifié par deux équipes quelques années plus tard en 1996. (7) (8) Vingt-quatre polymorphismes ont été rapportés. Il code pour une protéine de 610 acides aminés appelée ménine (9), dont le niveau d'expression est variable selon les tissus.

In vitro, son inactivation augmente la prolifération cellulaire en entraînant une transition de la phase G0 à la phase G1(10), diminue l'apoptose des cellules soumises aux facteurs mutagènes que sont les rayons UV ou le TNF- α . Au contraire, une surexpression de la protéine induit une apoptose de fibroblastes murins.(11) Enfin, la transfection *in vitro* du gène de la ménine au sein d'une lignée de cellules pancréatiques endocrines mutées diminue la prolifération tumorale et l'expression de marqueurs cellulaires tumoraux.(12)

In vivo, un modèle murin déficient en ménine a été créé par inactivation du gène homologue. Les souris homozygotes décèdent *in utero*, alors que les hétérozygotes présentent un phénotype comparable à la NEM1 humaine : tumeurs pancréatiques productrices d'insuline, adénomes parathyroïdiens, tumeurs corticosurréaliennes ou hypophysaires. L'étude biopsique des tumeurs a montré la perte d'expression de l'allèle *Men1* sauvage, signant la perte d'hétérozygotie et confirmant le caractère suppresseur de tumeur.(13)

Chez l'Homme, les tumeurs prélevées chez les patients atteints de NEM1 présentent également une perte d'expression complète de la ménine. La perte d'hétérozygotie du gène *Men1* chez un patient porteur de la mutation, ou la mutation des deux allèles chez un individu sain, entraîne une prolifération cellulaire et une transformation tumorale.(14)

Cf Annexe 1. Exemple de perte d'hétérozygotie au niveau de la région 11q13 au sein de l'ADN d'une tumeur associée à la NEM1 comparé à un ADN normal.

A l'échelle moléculaire, les connaissances se sont enrichies ces dernières années. La ménine a été co-localisée au sein des cellules germinales au niveau des télomères de cellules en méiose(15) ; son rôle reste ici incertain. Au sein des cellules somatiques, sa localisation peut être nucléaire comme cytoplasmique.

La structure cristalline 3D de la ménine a récemment été identifiée. La partie C-terminale comporte des séquences de localisation nucléaire (NLSs) permettant une interaction directe avec l'ADN. La molécule comporte des domaines d'interaction avec plusieurs catégories de protéines : des activateurs ou des répresseurs transcriptionnels, des protéines impliquées dans des voies de signalisation cellulaire (voie du TGF β , voie Wnt, Ras, Akt, Hedgehog ou encore des récepteurs nucléaires comme les récepteurs aux œstrogènes – Ers - ou PPAR γ), et enfin d'autres protéines impliquées dans divers processus (de la réparation des dommages de l'ADN au maintien de l'intégrité fonctionnelle de la cellule).(16)

Parmi les activateurs transcriptionnels ont été identifiés les facteurs c-Myb, Protein-energy malnutrition (Pem) et Runt-related transcription factor 2 (Runx2). La fonction co-activatrice de la ménine est également assurée par une régulation épigénétique de la transcription via le recrutement de protéines régulatrices de la méthylation des histones (protéines MLL - mixed lineage leukemia proteins)(17) : la ménine est l'un des constituants du complexe moléculaire « histone methyl-transferase » (MLL SET1-like histone methyltransferase, ou HMT)(18) et sert « d'adaptateur » entre les protéines MLL et LEDG (lens epithelium-derived growth factor), autre protéine associée à la chromatine.(19)

D'autres facteurs transcriptionnels interagissent directement ou non avec la ménine, dont notamment le facteur JunD(20) (appartenant à la famille de facteurs de transcription AP-1), NF κ B, l'homeobox HB9 Hlxb9, des histones déacetylases et méthyltransférases, et la protéine arginine méthyltransférase 5 (PRMT5).

L'étude de la structure cristalline 3D de la ménine a montré qu'elle se lie à ses deux principaux partenaires, JunD et MLL1, par un même domaine d'interaction de manière exclusive, et ce via un court domaine peptidique.(21) Ces interactions entraînent des effets transcriptionnels opposés. L'inhibition de l'activité transcriptionnelle de JunD par la ménine peut résulter à la fois de la formation d'un complexe avec la Sin3A/histone deacetylase, mais aussi d'un blocage de la phosphorylation de JunD.

D'un point de vue fonctionnel ces interactions confèrent à la ménine une fonction de co-régulateur transcriptionnel, principalement des gènes du développement (HOX), des gènes des inhibiteurs des kinases cyclines-dépendants via le facteur LEDG, mais aussi du gène de la télomérase humaine et des gènes codant pour des récepteurs nucléaires.(22)

La ménine a également été impliquée dans le contrôle post-transcriptionnel de l'expression de certains gènes via l'expression de microRNA.

Inversement, plusieurs mécanismes de régulation de la ménine elle-même ont été mis en évidence, soit par des voies de signalisation (impliquant par exemple la prolactine, la somatostatine, la voie du TGF β , de la PI3K/Akt...) ou de manière post-transcriptionnelle.

Ces connaissances moléculaires devront être précisées sur des modèles *in vivo*.

Sur le plan génétique, les études combinées génétiques, cliniques, généalogiques et géographiques ont mis en évidence 13 mutations germinales « fondatrices » en Europe, en Amérique du Nord et du Sud, et en Océanie.(23)

L'étude de Lemos et Thakker (24) de 2008 rapporte 1133 mutations germinales et 203 mutations somatiques différentes. Environ 90% des patients présentent une NEM1 familiale, 10% présentent des mutations *de novo*. 23% des mutations sont de type non-sens, 41% sont des délétions ou des insertions à l'origine d'un décalage du cadre de lecture, 6% sont des délétions ou des insertions sans décalage du cadre de lecture, 9% intéressent des sites d'épissage, 20% sont de type faux-sens et 1% sont des délétions atypiques ou intéressant l'ensemble du gène. Dans 5 à 10% des cas de NEM1 aucune mutation de la région codante du gène *Men1* n'est mise en évidence : il peut s'agir de cas de grandes délétions intéressant l'ensemble du gène, de mutations affectant le promoteur ou d'autres régions non transcrites. Ces anomalies comme les grandes délétions ne sont pas facilement détectées lors du séquençage classique de l'ADN. Les nouvelles techniques de séquençage à haut débit dites de nouvelle génération (Next Generation Sequencing ou NGS) seront utiles dans ces situations plus complexes.

75% de ces mutations entraînent une inactivation de la ménine. Les sites de mutations sont répartis sur l'ensemble du gène, sans véritable « hotspots » mis en évidence. Cependant,

neuf de ces sites sont impliqués dans 20% des mutations germinales, et leur analyse a révélé des séquences d'ADN possiblement plus sensibles aux mutations de type délétions ou insertions au cours de la réplication.

Jusqu'à récemment, aucune corrélation n'avait pu être mise en évidence entre génotype et phénotype (22), rendant inutile le séquençage du gène à visée pronostique ou thérapeutique. (23)

L'étude de cohorte de Thevenon et al. portant sur 806 patients du registre du GTE (262 familles) a cependant montré l'existence d'un risque significativement accru de mortalité secondaire aux atteintes de la NEM1 causées par une mutation affectant le domaine d'interaction de la ménine avec JunD.(25) De même, l'étude de Bartsch et al. a montré un risque accru de survenue de TNE pancréatiques malignes causé par une mutation affectant le domaine d'interaction entre la ménine et un autre facteur de transcription, CHES1.(26)

4. Atteintes de la NEM1

Les critères diagnostiques définissant la NEM1 sont issus des recommandations du Vème Workshop (Stockholm, 1995) sur les Néoplasies Endocriniennes Multiples, revus lors du VIIème congrès de Gubbio en 1999. (Figure 1)

- La présence de deux des conditions suivantes évoque la NEM1 :**
1. **Hyperparathyroïdie primaire** avec hyperplasie pluri-glandulaire et/ou adénome et/ou récurrence d'hyperparathyroïdie primaire opérée
 2. **Tumeurs endocrines duodénales et/ou pancréatiques**, fonctionnelles (gastrinome, insulinome, glucagonome, autres sécrétions rares) ou non fonctionnelles, tumeurs multisécrétantes avec ou sans signes fonctionnels ou expression hormonale immunohistochimique, tumeurs gastriques à cellules ECL (enterochromaffin-like)
 3. **Tumeurs de l'anté-hypophyse** fonctionnelles (sécrétion unique ou multiple) ou non
 4. **Tumeurs endocrines de la corticosurrénale** avec ou non hyperplasie, fonctionnelles (adénome de Conn, syndrome de Cushing) ou non fonctionnelles
 5. Tumeurs endocrines de **localisation thymique et/ou bronchique**
 6. **Un apparenté au premier degré atteint** d'au moins une des lésions cardinales (1) à (5)

Figure 1. Critères diagnostiques définissant la NEM1 établis lors de la conférence de consensus de Gubbio (1999).

Le mode de présentation typique de la NEM 1 se caractérise par la survenue d'au-moins deux atteintes parmi les cinq cardinales sus-citées. Le caractère familial est affirmé si un apparenté au premier degré présente l'une des atteintes.

Certaines lésions dites « mineures » (proliférations cutanées ou conjonctives, tumeurs méningées) ne rentrent pas dans ce cadre diagnostique mais sont plus fréquentes chez les patients atteints de NEM1 et doivent être recherchées. L'ensemble des localisations et leur pénétrance sont résumées par la Figure 2.

A côté de ces formes typiques, il en existe d'autres atypiques (paucisymptomatiques, avec atteintes uniques chez plusieurs apparentés...).

Atteinte	Pénétrance
Endocrine	
Parathyroïde	90%
Entéropancréatique	
Gastrinome	40%
Insulinome	10%
Non-fonctionnelle	20%
Autres	2%
Pituitaire	
Prolactinome	20%
Autres	17%
Surrénalienne	
Non-fonctionnelle	20%
Péochromocytome	<1%
TNE de l'intestin antérieur	
Gastrique	10%
Thymique	2%
Bronchique	2%
Non-endocrine	
Angiofibrome de la face	85%
Collagénome	70%
Lipome	30%
Léiomyome	10%
Méningiome	5%
Ependymome	1%

Figure 2. Atteintes de la NEM1 et leur pénétrance.

D'après Piecha G, Chudek J, Wiecek A. Multiple Endocrine Neoplasia type 1. Eur J Intern Med. mars 2008;19(2):99-103. (9)

- Atteinte parathyroïdienne

L'hyperparathyroïdie primaire est l'atteinte la plus fréquente, présente dans plus de 90% des cas de NEM1, et généralement la plus précoce. Elle concerne autant les femmes que les hommes.(27) Il s'agit le plus souvent d'hyperplasie multi glandulaire, voire d'adénome(s). Les carcinomes parathyroïdiens sont moins fréquents dans les NEM1 que dans les cas sporadiques. L'âge moyen du diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire est de 25 ans dans

le cas des NEM1, alors que les cas sporadiques sont généralement diagnostiqués dans la cinquième décennie.

- Atteinte hypophysaire

Les adénomes hypophysaires sont présents chez 15 à 65% des patients atteints de NEM1, atteignant préférentiellement les femmes.(28) Il s'agit le plus souvent de prolactinomes ou d'adénomes non fonctionnels, plus rarement des tumeurs à GH ou ACTH.

- Atteinte duodéno-pancréatique

La prévalence des tumeurs neuroendocrines duodéno-pancréatiques est d'environ 30 à 75% chez les patients atteints de NEM1. Il s'agit le plus souvent de tumeurs non fonctionnelles, souvent multiples. Parmi les tumeurs sécrétantes, les plus fréquentes sont les gastrinomes (syndrome de Zollinger Ellison), puis les insulinomes. Les autres tumeurs sécrétantes sont beaucoup plus rares : glucagonomes, VIPomes, somatostatinoles, tumeurs sécrétant de l'ACTH, de la GHRH, de la PTHrP. Certaines tumeurs sont multisécrétantes.

- Autres tumeurs neuroendocrines

Alors que les tumeurs sporadiques hors NEM1 concernent le plus souvent les structures embryologiquement issues de l'intestin moyen, les tumeurs survenant dans le cadre de la NEM1 concernent surtout les organes issus de l'intestin antérieur (thymus, bronches, estomac, pancréas, duodénum) et sont moins souvent sécrétantes.(28)

La prévalence des tumeurs neuroendocrines autres que gastro-entéro-pancréatiques dans la NEM1 est d'environ 14%.

- Atteinte surrénalienne

Les incidentalomes surrénaliens sont fréquents (40%), de diagnostic morphologique souvent concomitant d'une atteinte pancréatique (29), mais rarement sécrétants.

Une étude observationnelle récente réalisée sur 715 patients atteints de NEM1 issus de la base de données du Groupe des Tumeurs Endocrines (GTE)(30) a montré l'existence d'une anomalie morphologique surrénalienne dans 20.4 % des cas, majoritairement unilatérale. Dans cette étude, seules les lésions tumorales de plus de 10 mm étaient associées à une anomalie sécrétoire. En comparaison aux incidentalomes surrénaliens sporadiques, les cas d'hypersécrétion étaient plus fréquents (15.3% des cas, versus 6.9%) ; notamment, il

s'agissait plus fréquemment d'adénomes de Conn ou de corticosurrénales malins, et moins souvent de phéochromocytomes.

5. Prise en charge diagnostique et thérapeutique...

Un consensus de prise en charge de la NEM1 a été établi par un groupe international d'experts en 2001 puis réactualisé en 2012. (31) (32) Un suivi clinique et paraclinique est préconisé tous les 1 à 3 ans à visée de dépistage d'une hyperparathyroïdie, d'un prolactinome, d'un gastrinome, d'un insulinome et des autres tumeurs entéropancréatiques. Ce suivi doit être systématique, sans attendre la survenue de manifestations cliniques révélatrices souvent discrètes voire manquantes, afin de minimiser le retard diagnostique des lésions.

5.1 ... des lésions parathyroïdiennes

- Dépistage - Pendant longtemps, leur dépistage chez les patients atteints de NEM1 a consisté en un dosage isolé du taux sérique de calcium total. Les données récentes suggèrent un potentiel risque cardiovasculaire accru chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie en l'absence d'hypercalcémie associée.(33) Estimer le caractère adapté ou non de la concentration sérique de PTH en regard de celle du calcium apparaît aujourd'hui essentiel, rendant systématique l'association des deux dosages, ainsi que celui de la 25-OH vitamine D.

- Traitement – Contrairement au cas sporadique où peut être réalisée une chirurgie mini-invasive, la prise en charge en contexte de NEM1 relève d'un chirurgien expérimenté et consiste en l'exploration bilatérale par cervicotomie transverse avec parathyroïdectomie subtotale, le plus souvent associée à une thymectomie cervicale (surtout si seules trois glandes sont visualisées).(32) (34) (35) Une alternative moins recommandée est une parathyroïdectomie totale avec réimplantation de tissu parathyroïdien, plus à risque d'hypoparathyroïdie séquellaire.

Dans la NEM1, les suites opératoires précoces sont plus fréquemment marquées par une hypoparathyroïdie, voire la persistance de l'hyperparathyroïdie, et à plus ou moins long terme la récurrence (14 à 69% selon les séries de patients atteints de NEM1, contre 2% en moyenne dans les cas sporadiques).(36)

5.2 ... des lésions hypophysaires

- Dépistage - Les dosages de la prolactine et de l'IGF-1 sont réalisés annuellement. (32) La prolactinémie est très utile pour dépister les prolactinomes sous réserve d'avoir éliminé les autres causes d'augmentation de la prolactine (grossesse, allaitement, antagonistes dopaminergiques...). Les autres hormones hypophysaires ne sont dosées que sur point d'appel spécifique. L'examen morphologique le plus sensible dans la détection de lésions pituitaires est l'IRM hypophysaire, proposée tous les 3 à 5 ans.

- Traitement - La prise en charge est semblable à celle des cas sporadiques. Les prolactinomes répondent de manière identique aux agonistes dopaminergiques.(9)

5.3 ... des lésions duodéno-pancréatiques

- Dépistage - Le dosage de la gastrinémie est indispensable pour le dépistage des gastrinomes, même si son augmentation n'est pas spécifique puisque observée dans l'hypochlorhydrie et la dyspepsie idiopathique. La confirmation du diagnostic nécessite la réalisation d'un test dynamique de stimulation par la secrétine (37) associé à une mesure du débit acide gastrique basal. L'information du patient quant aux symptômes de Zollinger-Ellison est essentielle pour optimiser la précocité du dépistage (douleurs épigastriques, diarrhées chroniques...).

Le dépistage des insulinomes repose sur le dosage de la glycémie, couplé au moindre doute à celui de l'insulinémie, ainsi qu'à un jeûne glucidique de 72 heures sous surveillance hospitalière. La confirmation diagnostique est apportée par un taux inapproprié d'insuline sérique, de pro-insuline et de C-peptide en regard d'une hypoglycémie, en l'absence de sulfamide hypoglycémiant détecté.

Enfin, le dosage de chromogranine A sérique est très sensible pour le dépistage des tumeurs duodéno-pancréatiques, son taux étant trouvé très augmenté chez tous les patients atteints de NEM1 avec tumeur duodéno-pancréatique visible radiologiquement. Les cas de faux positifs du dosage de la chromogranine A les plus fréquents sont l'hypergastrinémie

secondaire à une achlorhydrie, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons ou encore l'insuffisance rénale.

Les autres marqueurs dont le dosage est recommandé annuellement sont le glucagon, le Vaso-Intestinal Peptide (VIP) et le polypeptide pancréatique.(32)

Les examens morphologiques recommandés par la Société Française de Gastro-Entérologie sont le scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté ou l'IRM, précisés par l'écho-endoscopie, et pour le bilan d'extension la scintigraphie aux analogues de la somatostatine (octréoscan) et/ou la TEP-TDM au ¹⁸FDG (si octréoscan négatif, taille supérieure à 1cm ou Ki67 élevé).

■ Traitement – Les modalités thérapeutiques dépendent de l'extension locale ou à distance, du caractère sécrétant ou non, de l'expression des récepteurs à la somatostatine, du grade histologique et du stade.

Traitement curatif des stades localisés

La chirurgie de ces lésions, souvent de petite taille et multiples dans les NEM1, n'est pas systématique. Une étude rétrospective comparant la chirurgie à la surveillance dans la prise en charge des tumeurs pancréatiques non fonctionnelles de petite taille chez les patients atteints de NEM1 n'a pas montré de supériorité de la chirurgie.(38) Les indications chirurgicales, posées en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire RENATEN, sont limitées à des situations particulières : taille supérieure à 2 cm ou en augmentation de plus de 0.5 cm par an, présence d'adénopathies, tumeurs fonctionnelles de type insulinome, glucagonome ou VIPome. Avant toute prise en charge chirurgicale, les patients atteints de NEM1 doivent bénéficier d'un dépistage des tumeurs co-existantes et d'éventuelles métastases.

- Cas du gastrinome

La prise en charge médicamenteuse par inhibiteurs de la pompe à protons est le traitement à long terme du syndrome de Zollinger-Ellison associé aux gastrinomes. Ce traitement a permis de diminuer l'impact de ce syndrome dans la mortalité de la NEM1.(2) Les gastrinomes associés à la NEM1 sont nombreux et de petite taille, rendant souvent inefficaces les techniques d'imagerie classiques. L'écho-endoscopie est la méthode de choix pour l'exploration de ces lésions. La recherche de métastases hépatiques associées doit être systématique, même si elles sont rares. Une surveillance endoscopique annuelle est recommandée.

- Cas de l'insulinome

Les examens les plus sensibles pour la localisation des insulinomes sont l'écho-endoscopie, la scintigraphie aux analogues de la somatostatine et le scanner pancréatique injecté en coupes fines avec visualisation des quatre temps (sans injection, temps artériel, portal, tardif). L'utilisation de l'échographie per-opératoire identifie jusqu'à 90% de ces tumeurs. En cas d'échec des techniques d'imagerie pré-opératoires, il est possible de recourir à la stimulation sélective de la sécrétion d'insuline par injection de calcium au sein des artères pancréatiques, permettant de régionaliser les sources d'hyperinsulinisme par prélèvement veineux des zones de drainage. La chirurgie consiste en une pancréatectomie gauche associée à des énucléations sur le parenchyme restant. En cas d'échec ou d'impossibilité de traitement chirurgical, le traitement consiste en des apports suffisants de sucre associé au diazoxide, ou aux analogues de la somatostatine. Un traitement par everolimus est proposé en cas d'insulinome métastatique ou d'hypoglycémies persistantes en dépit des autres traitements.

(37)

- Traitement symptomatique du syndrome carcinoïde

Le traitement symptomatique du syndrome carcinoïde, de la diarrhée sur VIPome, ou du glucagonome symptomatique utilise les analogues de la somatostatine (octréotide ou lanréotide) à libération prolongée, voire en cas d'échec la chirurgie de réduction tumorale, l'embolisation, la chimioembolisation ou la radiothérapie métabolique en cas de métastases.

Prise en charge des stades avancés

En cas de métastase(s) notamment hépatique(s), les modalités thérapeutiques sont :

- la chirurgie lorsque les métastases sont peu nombreuses et accessibles.
- l'embolisation ou la chimio-embolisation, la radiofréquence, la thérapie par laser, ou la radiothérapie interne sélective par microsphères d'⁹⁰Y.

En cas de maladie largement disséminée et rapidement évolutive (39) :

- l'immunothérapie par interféron alpha, dont l'impact est significatif sur la réponse biologique mais plus marginal en terme de réponse tumorale (taux de réponse objective variant entre 10 et 20%).

- la chimiothérapie systémique, actuellement recommandée pour les TNE pancréatiques bien différenciées inopérables, associant la streptozotocine au 5-FU et/ou à la doxorubicine, avec un objectif de réponse de l'ordre de 35 à 40%.
- les thérapies ciblées par inhibiteurs de l'angiogénèse (notamment le sunitinib, autorisé récemment par l'Agence Européenne du Médicament pour le traitement des TNE pancréatiques bien différenciées, avancées et en progression, ou l'antiVEGF bevacizumab), par inhibiteurs de la tyrosine kinase, par le pasireotide (analogue de la somatostatine) ou l'everolimus (inhibiteur de mTOR indiqué dans le traitement des TNE pancréatiques non résécables localement avancées ou métastatiques).
- la radiothérapie métabolique pour les lésions fixantes à l'octréoscan ou à la TEP au DOTATOC-(⁶⁸Ga), utilisant les analogues radiomarqués de la somatostatine émetteurs bêta que sont le ¹⁷⁷Lutetium-DOTA-Tyr-octreotide (octréotate) ou le ⁹⁰Yttrium-DOTA-octreotide.

5.4 ... des autres tumeurs neuroendocrines

■ Dépistage – A part le dosage de la chromogranine A très sensible (Se >80%) dans la détection des tumeurs neuroendocrines digestives, aucun marqueur biochimique connu à ce jour n'est suffisamment sensible pour dépister les autres tumeurs neuroendocrines associées aux NEM1.

Devant la suspicion de syndrome carcinoïde, le dosage de l'acide 5-hydroxy-indol-acétique (5-HIAA), métabolite de la sérotonine, est recommandé à trois reprises sous régime pauvre en tryptophane, associé au dosage de la sérotonine plaquettaire (moins dépendant du stress et des variations diurnes que le dosage de la sérotonine sérique). Les autres dosages et tests dynamiques seront réalisés en cas de point d'appel clinique évocateur de sécrétion hormonale ectopique (syndrome de Cushing, acromégalie).

Les examens morphologiques et notamment la tomodensitométrie sont les examens de choix pour le dépistage des tumeurs carcinoïdes médiastinales, bronchiques ou digestives. Les autres examens dépendent de la localisation tumorale ; les lésions bronchiques et digestives sont explorées par endoscopie.

Le bilan d'extension comporte la scintigraphie aux analogues de la somatostatine et/ou la TEP-TDM au ¹⁸FDG pour les tumeurs carcinoïdes atypiques, les lésions peu différenciées ou de haut grade, voire la TEP à la F-DOPA pour les TNE du grêle, ou au DOTATOC-(⁶⁸Ga)

si disponible (traceur de forte affinité pour les récepteurs de la somatostatine de type 2, notamment exprimés par les TNE digestives).(37) (40)

■ Traitement – Comme pour les TNE pancréatiques, la prise en charge thérapeutique est multimodale et variable dans le temps du suivi. Les approches dépendent de la localisation tumorale, de l'extension locale ou à distance, du caractère sécrétant ou non, de l'expression des récepteurs à la somatostatine, du grade histologique et du stade.

Les décisions thérapeutiques requièrent une concertation pluridisciplinaire en centre expert dans le cadre du réseau français RENATEN (RÉseau NATIONAL de prise en charge des Tumeurs neuroendocrines).

Lorsque la tumeur est localisée et résécable, la prise en charge thérapeutique curative est l'exérèse chirurgicale.

En cas de tumeur non accessible à un geste chirurgical, métastatique, non symptomatique et peu évolutive, une surveillance attentive est proposée.

En cas de maladie symptomatique ou progressive, les traitements antitumoraux cités précédemment (cf localisations pancréatiques) sont discutés (39) (40) (41) (42) :

- les analogues de la somatostatine à libération prolongée sont recommandés en première ligne, permettant un contrôle tumoral, le traitement symptomatique du syndrome carcinoïde (efficaces sur chez 40 à 90% des patients), voire de l'acromégalie ou du syndrome de Cushing (dans les très rares cas de sécrétion ectopique d'ACTH, dont les traitements médicaux de deuxième intention pourront être les inhibiteurs de la synthèse stéroïdienne que sont le kétoconazole, la métyrapone et l'aminoglutéthimide, le mitotane à visée cytotoxique ou enfin la mifepristone, antagoniste des récepteurs aux glucocorticoïdes).

- en cas de métastase(s) notamment hépatique(s), la chirurgie lorsqu'elles sont peu nombreuses et accessibles, ou les thérapies loco-régionales : embolisation ou chimio-embolisation, radiofréquence (également possible sur les localisations osseuses et pulmonaires), thermothérapie par laser, ou radiothérapie interne sélective par microsphères d'⁹⁰Y.

- en cas de maladie largement disséminée et rapidement évolutive : l'immunothérapie par interféron alpha, les chimiothérapies systémiques (souvent peu efficaces, pour lesquelles

les données sont issues d'études de faibles effectifs, et dont les indications actuelles sont, outre les TNE pancréatiques, les TNE issues de l'intestin antérieur de grade 2 et les TNE de grade 3 de toute localisation), les thérapies ciblées et enfin la radiothérapie métabolique pour les lésions fixantes à l'octréoscan ou à la TEP au DOTATOC-(⁶⁸Ga).

La radiothérapie métabolique utilise les analogues radiomarqués de la somatostatine émetteurs bêta que sont le ⁹⁰Y-DOTATOC ([⁹⁰Y-DOTA0,Tyr³]-octreotide) ou le ¹⁷⁷Lu-DOTATATE ([¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr³,Thr⁸]-octreotide ou le [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr³]-octreotate.

Utilisés depuis une quinzaine d'années dans le cadre de protocoles, ils permettent une réponse partielle ou complète jusque dans 30% des cas, améliorant la survie.(43) Les effets indésirables sont une toxicité néphrologique et hématologique. Les indications de traitement par radiothérapie métabolique sont les TNE métastatiques ou inopérables, exprimant suffisamment le SSTR2 (soit de fixation suffisante sur la scintigraphie à l'octréoscan, évaluée visuellement par le score de Krenning), les tumeurs bien ou moyennement différenciées de grade 1 ou 2 (selon la classification OMS 2010) avec un Ki 67 inférieur ou égal à 20%. La meilleure réponse au traitement est observée pour les TNE gastro-entero-pancreatiques (réponses partielles allant de 9 % à 29 % des cas, et une rémission complète dans 2 % à 6 % des cas) et bronchiques.

6. Suivi spécialisé et conseil génétique

Le dépistage génétique est actuellement recommandé à visée diagnostique (32) pour :

- les cas index présentant au-moins deux atteintes associées à la NEM1,
- les cas asymptomatiques apparentés au premier degré d'un porteur d'une mutation,
- les apparentés au premier degré d'un cas porteur de la mutation dans le cadre d'une NEM1 familiale, avec atteinte clinique, biologique ou radiologique.
- les patients suspects de présenter une NEM1 du fait d'un tableau atypique (hyperparathyroïdie primaire avant l'âge de 30 ans ou sur atteinte pluri-glandulaire, gastrinome, TNE pancréatiques multiples, survenue d'au-moins deux atteintes du spectre de la NEM1 hors triade classique).

Le dépistage d'un apparenté au premier degré d'un patient atteint de NEM1, symptomatique ou non, doit être proposé dès l'âge de 5 ans après une consultation de conseil génétique. Un suivi spécialisé et multidisciplinaire des porteurs de la mutation doit être organisé, faisant intervenir les spécialistes d'organe et de chirurgie endocrinienne, des médecins nucléaires, des radiologues, des anatomopathologistes et des généticiens.

Cet âge est justifié par la survenue possible d'atteintes dès l'enfance. Dans l'étude très récente de P. Goudet et al.(44), menée à partir d'une cohorte issue du registre du GTE comportant 160 patients dont l'histoire clinique de NEM 1 avait commencé avant l'âge de 21 ans, 14% des cas sont survenus avant l'âge de 10 ans, 3% des cas avant 5 ans. Sur cette série, les symptômes présents au diagnostic initial étaient en rapport avec une hyperparathyroïdie primaire dans 75% des cas, une atteinte pituitaire dans 34% des cas, une autre atteinte - duodéno pancréatique, surrénalienne ou thymique maligne - dans respectivement 23%, 1% et 1% des cas. Cette hétérogénéité souligne l'importance d'une recherche systématique des autres atteintes lors de la mise en évidence d'une NEM1 chez un sujet jeune. Par ailleurs, la découverte de l'une de ces atteintes doit faire évoquer une NEM1.

Tumeurs neuroendocrines thymiques

1. Généralités

Chez les patients atteints de NEM1, les atteintes de localisation thymique sont moins fréquentes. Moins connues que les autres néoplasies, elles représentent pourtant une cause majeure de mortalité : une étude basée sur la cohorte du GTE rapporte un risque multiplié par 4.29.(45)

1.1 Le thymus « normal »

Le mot « thymus » dérive du grec thymos (θύμος, thumos), signifiant « excroissance charnue » et siège supposé de l'esprit et de l'âme selon les Grecs et selon Galien, qui fut le premier à constater que sa taille était plus importante durant l'enfance.

Anatomie et embryologie

Le thymus se situe au niveau du médiastin antéro-supérieur et antéro-moyen, constitué de 2 lobes. Sa forme est globalement triangulaire, avec des bords droits ou concaves. Il présente quatre faces : antérieure, supérieure et deux latérales. Sa vascularisation est assurée par des branches des artères thyroïdiennes inférieures, thoracique interne et thymo-thyroïdienne.

A la quatrième semaine de développement embryonnaire, l'évagination de sillons dans le tissu mésenchymateux de l'intestin pharyngien est à l'origine de cinq paires d'arcs branchiaux formant les poches ectoblastiques en dehors et les poches endoblastiques en dedans. La troisième poche branchiale endoblastique présente un récessus dorsal qui bourgeonne à la cinquième semaine pour former l'ébauche des parathyroïdes inférieures, et un récessus ventral qui bourgeonne également à la cinquième semaine pour former l'ébauche du thymus.

Ces ébauches entrent en contact, s'isolent de l'endoblaste puis migrent en direction caudale. L'ébauche thymique rejoint sa situation définitive médiastinale et fusionne avec son homologue controlatéral vers la huitième semaine de développement. Le tissu épithélial

thymique est rejoint à la dixième semaine de développement par des cellules lymphoïdes migrant depuis le foie et la moelle osseuse. Le thymus se divise alors en lobules. La différenciation du cortex et de la médulla est complète à la quinzième semaine. Le développement du thymus se poursuit après la naissance jusqu'à la puberté. Chez le jeune enfant, il est le siège de la maturation des lymphocytes T et occupe une place importante dans le thorax, entre le sternum en avant et le péricarde et les gros vaisseaux en arrière. Il se projette entre le 4e cartilage costal en bas et le bord inférieur de la thyroïde en haut : il est donc partiellement dans le thorax et partiellement dans le cou. Chez l'adulte la glande s'atrophie et devient difficilement reconnaissable.

Parfois persistent quelques fragments de la portion caudale du thymus, isolés ou au sein du corps thyroïde (îlots thymiques accessoires).(46) Des vestiges thymiques ectopiques peuvent être trouvés depuis l'angle des maxillaires inférieurs au niveau cervical, jusqu'aux angles cardiophréniques antérieurs au niveau thoracique (plèvre ; poumon ; péricarde ; aorte ascendante).

Histologie

Le thymus est constitué d'une médulla et d'un cortex entourés d'une capsule d'où partent des travées conjonctives formant des lobules. Le cortex est composé majoritairement de lymphocytes et la médulla de cellules épithéliales. La zone médullaire comporte également des structures épithéliales arrondies à type de corpuscules de Hassal dont la fonction reste imprécise. Le thymus involue avec l'âge, le tissu épithélial s'atrophie alors pour laisser place à du tissu adipeux ; un reliquat peut être visible jusqu'à 40-45 ans. Son épaisseur maximale (plan axial) est de 18 mm avant 20 ans, 13 mm après 20 ans.

Fonction

Chez le jeune enfant, le thymus est le siège de la maturation des lymphocytes T : à leur arrivée dans le thymus les progéniteurs lymphoïdes passent par plusieurs étapes de différenciation, marquées successivement par une expression double négative puis double positive des molécules de surface CD4 et CD8. Une sélection négative se produit alors pour éliminer toute cellule potentiellement autoréactive. A la dernière étape de maturation, une sélection positive aboutit à la formation du répertoire de cellules T matures, soit CD4+, soit CD8+ selon la classe du CMH reconnue.

1.2 Le thymus « pathologique »

La classification histologique de l'OMS des lésions thymiques comporte : les tumeurs épithéliales (dont les thymomes), neuroendocrines, germinales, lymphoïdes, stromales et les lésions pseudotumorales.

Les TNE thymiques ont été décrites pour la première fois en 1972 par l'équipe de Rosai et Higa.(47) Souvent difficiles à différencier d'un carcinome thymique en imagerie morphologique, elles diffèrent des thymomes par leur présentation clinique, leurs caractéristiques histologiques et leur pronostic. La différenciation neuroendocrine est affirmée par la microscopie électronique via l'identification ultrastructurelle des granules de neurosecrétion, et par l'immunohistochimie montrant une positivité pour la chromogranine, la synaptophysine, et, de manière moins spécifique, pour la neuron-specific enolase (NSE) et le CD56. A part, les tumeurs associant à la fois des caractéristiques de carcinome neuroendocrine et, soit de thymome, soit de carcinome thymique, appartiennent à la catégorie des "tumeurs épithéliales thymiques combinées".

1.3 Classification des tumeurs neuroendocrines

La classification des TNE thoraciques publiée en 1999 sous l'égide de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) révisée en 2004 et récemment en 2015, est la base de la classification des TNE (Figure 3).(48)

Au sein des tumeurs thymiques épithéliales, les carcinomes neuroendocrines thymiques (Neuroendocrine Carcinomas - NECs) sont divisés en :

- tumeurs bien différenciées également appelées « carcinoïdes », typiques ou atypiques.
- tumeurs peu différenciées (Large Cell Neuroendocrine Carcinoma – LCNEC ; Small Cell Neuroendocrine Carcinoma – SCC ou SCNEC).

Neuroendocrine Carcinomas (NECs)			
Well-differentiated NEC		Poorly differentiated NEC	
<i>Typical Carcinoid</i>	<i>Atypical Carcinoid</i>	<i>LCNEC*</i>	<i>SCC**</i>
No necrosis; <2 mitoses per 2 mm ² (10HPF)	Necrosis present and/or 2-10 mitoses per 2 mm ² (10 HPF)	Non-small cell NEC with >10 mitoses per 2 mm ² (10 HPF)	Small cell cytology
<i>Morphological Variants</i> Spindle cell type Pigmented type With amyloid (extrathyroidal medullary carcinoma) Oncocytic/oxophilic type Mucinous Angiomatoid type Combinations of the above variants			<i>Variants</i> SCNEC combined with Non-NECs
Thymic NECs with shared features of (atypical) carcinoid and LCNEC/SCC Carcinoid with sarcomatous change ("metaplastic NEC")			
*LCNEC, large cell neuroendocrine carcinoma; **SCC, small cell carcinoma; HPF, high power field			

Figure 3. Classification OMS des tumeurs neuroendocrines thymiques

D'après Travis WD, Elisabeth Brambilla, H. Konrad Müller-Hermelink, Curtis C. Harris, éditeurs. Pathology and genetics of tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press; 2004. (48)

2. Données épidémiologiques

Parmi les tumeurs thymiques épithéliales, les tumeurs neuroendocrines thymiques représentent 2 à 5% des cas. Environ 180 cas ont été décrits entre 1972 et 2008. La récente étude de 2015 de Filosso et al.(49) rapporte une incidence ajustée sur l'âge de 0.18 cas par million d'habitants et par an. Elles représentent environ 1% des tumeurs carcinoïdes totales, et sont majoritairement de type carcinoïdes atypiques.

Parmi ces TNE thymiques, environ 25% sont associées à une NEM1.(50) Les carcinomes neuroendocrines thymiques associés aux NEM1 sont toujours de type carcinoïde. L'association des tumeurs carcinoïdes thymiques à la NEM1 a été rapportée pour la première fois en 1972 par l'équipe de Rosai et Higa.(51)

Les chiffres de prévalence des tumeurs carcinoïdes thymiques parmi les patients atteints de NEM1 sont variables selon les études : évaluée à 2% sur la série de Naykky Singh Ospina et al.(52), environ 4% par l'étude de Teh et al.(50), 3.1% sur la série italienne de Ferolla et al. (53), 5% sur la revue de la littérature de Sugiura et al.(54), 8% dans l'étude prospective de Gibril et al.(55) suivant 85 patients sur 8 ans en moyenne. La probabilité d'occurrence de la maladie à l'âge de 40 ans a été évaluée à 2.6% [1.3-5.5] sur la cohorte de 761 patients issus du registre du GTE, rapportée par P. Goudet et al.(56).

De manière similaire aux cas sporadiques non associés à la NEM1, les hommes adultes sont les plus touchés (93 % sur la revue de la littérature de Sugiura et al.(54), 100% sur les séries de Teh et al. et de Goudet et al.(27)). Le ratio Hommes / Femmes diffère selon les origines, estimé à 20:1 chez les patients de type Européen contre 2:1 chez les patients Japonais.(57) Dans les cas sporadiques comme dans les cas associés à une NEM1, l'âge moyen au diagnostic est compris entre 40 et 50 ans, avec un antécédent de tabagisme dans plus de 70% des cas.(50) (53) (55) (56)

3. Anatomopathologie

- **Macroscopie**

Les tumeurs neuroendocrines thymiques bien différenciées (carcinoïdes) et peu différenciées sont macroscopiquement semblables, souvent non-encapsulées, pouvant être circonscrites ou invasives. Leur taille varie de 2 à 20 cm (en moyenne 8 à 10 cm).

La couleur est de type gris-blanc, la consistance ferme et granuleuse, généralement non lobulaire à l'inverse des thymomes. Des points hémorragiques ou nécrotiques sont visibles dans 70% des cas, et des calcifications dans 30% des cas (plus fréquentes que dans les autres localisations de TNE).

Cf Annexe 2. Aspect macroscopique d'une tumeur thymique carcinoïde atypique

- **Mise en évidence des cellules neuroendocrines**

Les techniques antérieures d'imprégnation argentique ont été supplantées par la microscopie électronique, méthode de référence pour caractériser les cellules

neuroendocrines. Ces cellules contiennent des granules sécrétoires qui ont une membrane et un corps dense central dont l'aspect est variable en fonction du type cellulaire. Elles contiennent également des petites vésicules claires analogues aux vésicules synaptiques des neurones.

La microscopie est complétée par l'immunohistochimie. Les marqueurs neuroendocrines généraux affirment le diagnostic de tumeur neuroendocrine (TNE) et les marqueurs spécifiques permettent de caractériser des produits de sécrétion (peptides et amines biogènes).

- **Architecture**

Les carcinomes neuroendocrines thymiques associés aux NEM1 sont toujours de type carcinoïde. Contrairement aux thymomes, les contingents lymphocytaire et épithélial sont préservés.

Une tumeur carcinoïde typique est constituée de cellules polygonales au cytoplasme granuleux éosinophile, arrangées dans plus de 50% des cas de manière trabéculaire ou en rosettes, accompagnées d'un stroma richement vascularisé. Le noyau est arrondi et relativement petit, et la chromatine finement granulaire. L'invasion lymphovasculaire est fréquente. Une tumeur carcinoïde typique est par définition dépourvue de zone de nécrose et comporte moins de 2 mitoses par 2 mm² (< 2 mitoses / 10 HPF - high power field).

Les carcinoïdes atypiques présentent la même architecture classique mais avec une activité mitotique supérieure (jusqu'à 10 mitoses par 2 mm²) et/ou des points de nécrose. Comparativement aux carcinoïdes typiques, on trouve plus fréquemment un certain degré de polymorphisme nucléaire (tel qu'observé au sein des cellules dites « anaplasiques »), parfois un schéma de croissance de type lymphomateux, un stroma extensif de type desmoplastique ou bien des calcifications.

Cf Annexe 3. Coupes histologiques de tumeurs neuroendocrines de type carcinoïde typique et atypique.

- **Immunohistochimie**

Les marqueurs neuroendocrines généraux permettent d'affirmer le diagnostic de tumeur neuroendocrine.(58)

La différenciation neuroendocrine est révélée par immunoréactivité pour les marqueurs suivants : synaptophysine, chromogranine, neuron-specific enolase (NSE) et NCAM/CD56. Le NCAM et la NSE sont discrètement plus sensibles (environ >90%) que la chromogranine (70-90%) et la synaptophysine (70%) mais sont moins spécifiques. La plupart des tumeurs carcinoïdes et les LCNEC expriment au-moins deux de ces marqueurs au sein de plus de 50 % des cellules tumorales.

Le NSE est un marqueur cytosolique. La synaptophysine est une glycoprotéine membranaire présente dans les vésicules présynaptiques des neurones et dans les petites vésicules claires des cellules neuroendocrines normales et néoplasiques. Les chromogranines A, B, C, sont des protéines solubles de la matrice des grains de sécrétion ; les anticorps antichromogranines sont des marqueurs très spécifiques des cellules neuroendocrines mais le marquage dépend du contenu en granules de la cellule, d'où un manque de sensibilité dans l'identification de certaines TNE très peu différenciées. Enfin, la NCAM (reconnue par les anticorps anti-CD56) est une molécule d'adhérence (Neural Cell Adhesion Molecule) présente sur la plupart des cellules neuroendocrines normales et exprimée par la plupart des TNE, mais est aussi exprimée par de nombreuses autres tumeurs d'où un manque important de spécificité. Il s'agit d'un marqueur très sensible des TNE peu différenciées, mais une positivité avec l'anti-CD56 ne doit pas être interprétée en dehors du contexte.

Les carcinomes neuroendocrines thymiques sont théoriquement tous immunoréactifs pour un large spectre de cytokératines (AE1/3, CAM5.2).

Enfin, l'immunohistochimie met en évidence les produits de sécrétion spécifiques. Des hormones peuvent être détectées au sein des NECs thymiques, exprimées par un nombre variable de cellules. L'expression d'ACTH, d'HCG (sous-unité alpha plutôt que beta), de somatostatine, de beta-endorphine, de cholecystokinine, de neurotensine, de calcitonine est plutôt courante, comparativement à celle de sérotonine, de gastrine, ou de parathormone. Les tumeurs « multihormonales » sont fréquentes. Il n'existe pas de corrélation entre les hormones mises en évidence par immunohistochimie et la symptomatologie clinique.

Enfin, l'expression nucléaire de TTF-1 semble absente dans la majorité des cas de tumeur carcinoïde thymique et de LCNEC, bien que ceci reste à préciser ; les données concernant les tumeurs SCC sont limitées.

4. Génétique

Il n'existe guère de données publiées concernant les caractéristiques génétiques des tumeurs thymiques neuroendocrines sporadiques hors NEM1. En revanche, des études observationnelles se sont intéressées à certaines familles atteintes de NEM1 présentant un plus grand nombre de cas de tumeurs carcinoïdes thymiques (« clusters familiaux »). Dans l'étude de Teh et al., six familles atteintes de NEM1 concentrent de nombreux cas apparentés au premier ou au second degré (50) : sur la série de dix cas présentés, deux patients présentaient une délétion située au niveau de la région 1p, alors qu'il n'existait pas de perte d'hétérozygotie (LOH) au niveau du locus 11q13.

La perte d'hétérozygotie observée dans la région MEN1 sur les analyses génétiques des atteintes parathyroïdienne ou pancréatique tumorales de patients atteints de NEM1, ne semble donc pas impliquée dans les cas d'atteinte carcinoïde thymique. Cette observation soulève la question de l'imputabilité d'autres mutations affectant par exemple un gène suppresseur de tumeur situé au niveau 1p qui, associé à des mutations impliquées dans la NEM1, jouerait un rôle dans l'oncogénèse des TNE thymiques.

Les analyses génotypiques réalisées au sein des familles touchées par les atteintes thymiques ont révélé des mutations localisées sur différents exons du gène de la ménine, avec une tendance non significative pour une plus forte prévalence des mutations aboutissant à un codon stop prématuré (59), mais aucune corrélation phénotype / génotype n'a encore pu être mise en évidence (23). D'autres facteurs pourraient être impliqués dans la tumorigénèse comme des facteurs hormonaux, ou le processus de gènes soumis à empreinte.

5. Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels, avant analyse anatomopathologique, sont ceux des autres tumeurs médiastinales (thymome, goître thyroïdien plongeant, paragangliome, lymphome, adénome parathyroïdien, carcinome médullaire thyroïdien...)

Sur le plan anatomopathologique, les TNE thymiques sont parfois difficiles à différencier des métastases médiastinales des TNE pulmonaires bien plus fréquentes.

Il a récemment été montré que l'expression de TTF-1 (Thyroid Transcription Factor-1) était plus spécifique des tissus pulmonaire, thyroïdien et cérébral antérieur. A l'inverse, l'expression du marqueur PAX-8 est plus spécifique des tumeurs épithéliales thymiques et d'un sous-type de TNE gastrointestinales, et n'est pas exprimé par les TNE pulmonaires. Ainsi, l'immunophénotype PAX8+/TTF-1- permet d'orienter l'identification tumorale vers une TNE thymique, à l'inverse de l'immunophénotype PAX8-/TTF-1+ qui oriente vers une TNE pulmonaire.(60) (61) L'absence d'expression de TTF-1 au sein d'une tumeur carcinoïde médiastinale n'exclut pas le diagnostic de métastase d'un primitif d'origine gastrointestinale ou pancréatique.

Par ailleurs, les carcinomes thymiques typiques avec contingent cellulaire endocrine doivent être distingués des TNE thymiques, qui elles expriment les marqueurs neuroendocrines de manière diffuse au sein de plus de 50% des cellules tumorales, alors que la réactivité est limitée à quelques cellules éparses au sein des carcinomes thymiques.(62)

Un cas unique a été rapporté par l'équipe américaine de Miller et al., d'une patiente de 63 ans atteinte de NEM1 et ayant présenté de manière synchrone un thymome et une tumeur carcinoïde thymique.(63)

Les carcinoïdes à cellules fusiformes peuvent ressembler aux autres tumeurs à cellules fusiformes de localisation thymique, comme le thymome de type A et le sarcome synovial, pour lesquels le marquage à la cytokératine est également positif ; ils ne présentent cependant pas de chromatine finement granulaire ni les caractéristiques neuroendocrines.

Les tumeurs touchant les gaines nerveuses sont parfois positives pour les marqueurs NCAM/CD56, mais négatives pour la cytokératine et les marqueurs neuroendocrines plus spécifiques comme la chromogranine ou la synaptophysine.

Parfois le diagnostic différentiel est difficile avec un paragangliome, qui peut mimer une tumeur carcinoïde du fait d'une architecture similaire hautement vascularisée, aux tailles cellulaires et nucléaires variables. Les différences en faveur du paragangliome sont l'expression importante de marqueurs neuroendocrines et la fréquente positivité pour GATA-3, la fréquente négativité pour les cytokératines et TTF-1. Au contraire, les TNE thymiques sont positives pour les cytokératines et parfois TTF-1, mais pas GATA-3.(64)

Les caractéristiques distinctives des tumeurs carcinoïdes incluent d'une part le schéma de croissance trabéculaire (lorsqu'il est présent), et d'autre part l'expression de cytokératines. Dans le cas des tumeurs neuroendocrines positives pour la cytokératine avec une morphologie équivoque, l'analyse ultrastructurelle peut être utile.(48)

6. Facteurs prédictifs, malignité

Aucun facteur prédictif de survenue d'une TNE thymique au cours d'une NEM1 n'a été mis en évidence à ce jour, hormis le sexe masculin.

Sur le plan pronostique, les TNE thymiques doivent être considérées comme de mauvais pronostic d'emblée du fait de leur caractère métastatique. Une étude de cohorte du GTE associe la survenue d'une TNE thymique à un risque de mortalité multiplié par 4.29 chez les patients atteints de NEM1.(45) La médiane de survie après diagnostic est évaluée à 9.5 ans, avec une mortalité directement rapportée à l'atteinte thymique dans 70% des cas.(56)

Les rechutes précoces et tardives (locales ou systémiques) sont extrêmement fréquentes (entre 1 et 10 ans).

Aucun grade histologique n'est réellement prédictif de l'évolutivité des TNE à ce jour. (65) (66) Il apparaît toutefois dans la série de Moran et al., que les tumeurs carcinoïdes typiques seraient de meilleur pronostic que les tumeurs carcinoïdes atypiques (67), avec des

taux de survie à 5 et 10 ans de respectivement 50% et 9% pour les formes typiques, contre 20% et 0% pour les formes atypiques. L'étude rétrospective de Soga et al. sur 342 patients ne retrouve pas de différence significative.(68)

Enfin, les caractéristiques génétiques pourraient être impliquées dans le degré de malignité tumorale. Cependant, à mutation unique du gène de la ménine, une même tumeur peut se comporter différemment dans le temps : l'équipe de Ghazi et al.(69) rapporte le cas d'un patient iranien opéré à plusieurs reprises d'une tumeur thymique carcinoïde atypique sécrétant de l'ACTH, avec des degrés d'invasivité (Ki-67) très différents sur les analyses anatomopathologiques successives (de 5 à 30%).

7. Stadification

Les tumeurs carcinoïdes atypiques localement circonscrites (encapsulées ou infiltrant la graisse médiastinale ou le thymus) constituent 40 à 50% des cas, mais souvent les tumeurs sont invasives localement et/ou présentent des métastases à distance.

L'étude de Soga et al. sur 342 cas de tumeurs neuroendocrines thymiques, incluant tous les cas de TNE y compris hors – NEM1, rapporte un taux élevé de métastases compris entre 30 à 50%.(68) Les métastases ganglionnaires peuvent être médiastinales, cervicales, sus-claviculaires ou systémiques. Les localisations secondaires par voie hématogène concernent les os, le foie, la peau, le cerveau, les reins, le cœur, les surrénales et les tissus mous. Le péricarde et la plèvre peuvent aussi être des sites de récurrence à long terme.(70)

A ce jour, il n'existe pas de référence officielle unique pour la stadification des tumeurs thymiques (thymomes, carcinomes thymiques ou tumeurs neuroendocrines). Plusieurs classifications ont été proposées ces dernières années.(71) L'European Society for Medical Oncology (ESMO) utilise par exemple une stadification TNM (Figure 4). L'ITMIG (International Thymic Malignancy Interest Group) recommande au contraire l'utilisation de la classification de Masaoka-Koga (Figure 5), la plus consensuelle à ce jour, en attendant la publication d'une nouvelle stadification TNM de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et/ou de l'American Joint Commission on Cancer (AJCC) en 2016. L'objectif est d'établir une stadification comme outil prédictif.

Stadification pathologique TNM de l'UICC		
pT	pT1	Completely encapsulated tumor
	pT2	Tumor breaking through capsule, invading thymus or fatty tissue
	pT3	Tumor breaking through the mediastinal pleura or pericardium, or invading neighboring organs, such as great vessels and lung
	pT4	Tumor with pleural or pericardial implantation
pN	pN0	No lymph node metastasis
	pN1	Metastasis in anterior mediastinal lymph nodes
	pN2	Metastasis in intrathoracic lymph nodes excluding mediastinal lymph nodes
	pN3	Metastasis in extrathoracic lymph nodes
pM	pM0	No distant organ metastasis
	pM1	With distant metastasis

Pathological stage grouping			
	Primary tumor	Lymph node status	Distant metastasis
Stage I	T1, T2	N0	M0
Stage II	T1, T2	N1	M0
Stage III	T3	N0, N1	M0
Stage IVa	T4	N0, N1	M0
Stage IVb	any T	N2, N3	M0
Stage IVc	any T	any N	M1

Figure 4. Stadification pathologique TNM de l'UICC des tumeurs thymiques malignes.

D'après Öberg K, Hellman P, Ferolla P, Papotti M, ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. oct 2012;23 Suppl 7:vii120 3. (72)

Masaoka	Critères diagnostiques et consensus ITMIG
Stade I	Tumeur complètement encapsulée, macroscopiquement et microscopiquement Pas d'extension à la graisse médiastinale. <i>Ce groupe inclut les tumeurs avec invasion dans - mais pas au-delà - de la capsule, et les tumeurs sans capsule mais sans invasion des tissus périphériques.</i>
Stade IIa	Invasion microscopique trans-capsulaire (≤ 3mm, confirmation anatomopathologique)
Stade IIb	Invasion macroscopique dans la graisse péri-thymique Invasion macroscopique dans le thymus normal ou la graisse péri-thymique, confirmée à l'examen anatomopathologique. Adhérences macroscopiques, sans invasion, à la plèvre médiastinale ou au péricarde. <i>Ces adhérences peuvent rendre nécessaire la résection de ces structures lors de la chirurgie, avec confirmation anatomopathologique de l'invasion de la graisse péri-thymique, et de l'absence d'invasion de -ou au-delà de- la plèvre médiastinale ou de l'enveloppe fibreuse du péricarde.</i>
Stade III	Extension macroscopique aux organes adjacents (péricarde, gros vaisseaux, poumon) <i>Ce groupe inclut les tumeurs avec , à l'examen anatomopathologique : (1) une invasion microscopique de la plèvre médiastinale ou viscérale ou du péricarde, ou (2) une invasion directe du parenchyme pulmonaire, ou (3) une invasion du nerf phrénique ou du nerf vague, confirmée à l'examen anatomopathologique (une adhérence n'est pas suffisante), ou (4) une invasion des gros vaisseaux, confirmée à l'examen anatomopathologique.</i>
Stade IVa	Tumeur avec implants pleuraux ou péricardiques <i>Ces greffes correspondent à des nodules tumoraux, distinct de la tumeur principale, avec invasion de la plèvre viscérale ou pariétale, ou invasion du péricarde ou de l'épicarde.</i>
Stade IVb	Métastases ganglionnaires : médiastinales antérieures, intra-thoraciques, cervicales antérieures ou inférieures, ou extra-thoraciques. Métastases hématogènes. <i>Ce groupe inclut les métastases extra-thoraciques ET extérieures à la région péri-thymique, dont les tumeurs pulmonaires sans implant pleural associé.</i>

Figure 5. Consensus 2011 sur la classification de Masaoka.

D'après Référentiel RYTHMIC 2015 (73)

8. Clinique

Contrairement aux autres localisations de tumeurs neuroendocrines, et aux TNE thymiques sporadiques primitives, les cas survenant chez les patients atteints de NEM1 ne sont que rarement associés à un syndrome carcinoïde (diarrhée, flushs) ou à un tableau d'hypersécrétion hormonale ectopique. Les patients sont ainsi souvent asymptomatiques. Dans l'étude prospective de Gibril et al., 71% des patients étaient asymptomatiques au moment du diagnostic (55), contre 30 à 37% sur les études rétrospectives de Teh et al.(50) (74) et 37 % chez les patients atteints de TNE thymique primitive sporadique.(68)

L'absence de syndrome carcinoïde s'explique par l'absence de l'enzyme amino-acide-décarboxylase impliquée dans la production de sérotonine.

Les tableaux cliniques en rapport avec une hypersécrétion hormonale sont beaucoup plus rares dans la NEM1 que dans les cas sporadiques primitifs, où l'on peut observer un syndrome de Cushing jusque dans 40% des cas (50) (68) (74) (75) ou plus rarement un tableau d'acromégalie en rapport avec une sécrétion de GH / GHRH.

Les cas décrits de TNE thymiques sécrétantes associées à une NEM1 concernaient :

- ▶ des syndromes de Cushing sur sécrétion d'ACTH, rapportés par quelques récentes études (69) (76) (77) (78) dont un cas révélateur de la maladie chez un patient dont le diagnostic de NEM1 fut posé deux années plus tard.
- ▶ de rares cas d'acromégalie, le plus souvent en rapport avec une sécrétion de GH. Sur les quelques cas décrits de tumeurs carcinoïdes médiastinales sécrétant de la GHRH, seuls deux cas d'acromégalie secondaire à une sécrétion ectopique de GHRH par une tumeur thymique ont été rapportés (75) et seul l'un d'eux rentrait dans le cadre d'une NEM1.(79)

Le caractère symptomatique est parfois lié au syndrome de masse tumorale, généralement au stade invasif et métastatique : douleur thoracique, toux, dyspnée, voire syndrome cave supérieur.

Les métastases, prioritairement ganglionnaires et osseuses, peuvent être symptomatiques et engendrer des douleurs ostéoarticulaires.

Le caractère asymptomatique entraîne un diagnostic fréquemment tardif, expliquant le pronostic globalement péjoratif des TNE thymiques et leur imputabilité dans les causes de mortalité des patients atteints de NEM1.(80)

9. Biologie

Contrairement aux tumeurs neuroendocrines entéro-pancréatiques, aucun marqueur biologique spécifique de tumeur thymique carcinoïde n'a été mis en évidence à ce jour. La chromogranine A est parfois trouvée augmentée mais n'est pas prédictive de la survenue de ces tumeurs.

10. Imagerie

Les explorations morphologiques et fonctionnelles sont complémentaires pour le dépistage, le diagnostic et le suivi des tumeurs neuroendocrines thymiques. Le pronostic défavorable de ce type de néoplasie, surtout au stade métastatique, suggère l'intérêt d'un dépistage le plus précoce possible chez les patients atteints de NEM1 pour envisager une prise en charge radicale de la tumeur primitive.

a) Imagerie morphologique

- La radiographie thoracique s'avère peu sensible du fait de l'interposition des gros vaisseaux et du cœur, même si plusieurs cas ont été détectés fortuitement par une image médiastinale anormale.(50) (81)

- Au contraire, le scanner et l'IRM thoraciques ont une bonne sensibilité pour la détection des pathologies thymiques.

Le thymus est identifiable scanographiquement jusqu'à l'âge de 35 ans en moyenne ; il est trouvé chez 100% des patients de moins de 30 ans, 73% des patients entre 30 et 49 ans, et

17% des patients de plus de 49 ans.(82) Il apparaît en scanner comme une structure homogène bilobée triangulaire localisée dans le médiastin antérieur, le plus souvent antérieur à l'aorte ascendante, à la veine cave supérieure et aux voies artérielles pulmonaires. Le lobe gauche est souvent légèrement plus grand que le droit. La densité du thymus est semblable à celle des muscles chez les plus jeunes patients, se rapprochant de celle de la graisse avec le temps. Différencier le thymus des autres structures médiastinales comme les ganglions lymphatiques ou le sinus supérieur du péricarde est parfois difficile.

L'épaisseur du thymus a largement été étudiée en scanner et en IRM. L'équipe de Baron et al. a analysé 154 thymus normaux en scanner, trouvant une épaisseur moyenne de 1,1 cm (+/-0,4 cm) dans le groupe des patients âgés de 6 à 19 ans et de 0,5 cm (+/- 0,27 cm) dans le groupe de patients âgés de plus de 19 ans, avec une hétérogénéité intra-groupe.(83)

En IRM, chez l'enfant et l'adulte jeune, le signal T1 est souvent inférieur à la graisse médiastinale, légèrement supérieur à celui des muscles, quasi isosignal en T2. L'intensité du signal augmente avec l'âge et l'involution du tissu thymique vers du tissu graisseux.(84) L'épaisseur est trouvée supérieure en IRM, estimée entre 1,5 et 2 cm chez les patients âgés de plus de 20 ans. Elle permet de mieux distinguer les bords du thymus du tissu adipeux environnant.

Cf Annexe 4. Image scanographique de thymus normal

d'après Bogot NR, Quint LE. Imaging of thymic disorders. Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc. 2005;5:139-49. (85)

En pathologie, le rôle de l'imagerie est d'affirmer l'origine thymique de la lésion, d'en analyser les rapports et d'effectuer le bilan d'extension et de résecabilité. Une tumeur neuroendocrine thymique est typiquement décrite comme une masse médiastinale antérieure, large, à prise de contraste hétérogène, comportant fréquemment des zones de nécrose ou hémorragiques, possiblement invasive. L'apparence scanographique est peu spécifique. Les remaniements kystiques souvent présents au sein des thymomes sont ici absents.(86)

Pour sa précision, le scanner est souvent préféré à l'IRM : une étude japonaise de 2007 avait comparé leur caractère prédictif de la nature de masses médiastinales antérieures, précisée à posteriori par analyse histopathologique. De manière significative, le scanner s'était révélé plus précis que l'IRM pour le diagnostic des carcinomes thymiques.

Par ailleurs, le scanner est actuellement l'examen le plus approprié pour le bilan d'extension des tumeurs thymiques, quel que soit l'âge. Les tumeurs épithéliales malignes dont les TNE présentent un fort potentiel d'invasion locale, notamment ganglionnaire ; environ 30% des TNE thymiques sont associées à des métastases lors du diagnostic.(87) La meilleure résolution spatiale du scanner permet l'étude de l'ensemble des vaisseaux et aires ganglionnaires du médiastin, de l'arbre trachéo-bronchique, des poumons, des cavités pleurales et des structures osseuses. Sur le plan technique, les examens sont actuellement réalisés sur des scanners double source après injection de produit de contraste, selon des paramètres d'acquisition, d'injection, de reconstruction et d'irradiation dépendant de l'indication et du morphotype du patient. Comme abordé plus loin, les nouvelles techniques permettent d'optimiser les protocoles pour limiter l'irradiation.

Les progrès technologiques de l'IRM rendent l'examen de plus en plus sensible en pathologie médiastinale. Dans l'étude prospective de Gibril et al.(55) scanners et IRM sont de sensibilité identique pour la détection des TNE thymiques (100% des tumeurs identifiées sur les 4 cas).

De très récents travaux se sont intéressés à la technique de l'IRM de diffusion en pathologie médiastinale, dont le principe consiste à différencier les tissus en fonction du degré de mobilité des molécules d'eau. Cette technique semble être sensible pour différencier les lésions médiastinales bénignes des lésions malignes (88) . Une autre étude récente montre que la combinaison de la courbe de rehaussement cinétique en IRM dynamique injecté (TIC - time intensity curve), de la SUVmax en TEP-TDM au ¹⁸FDG, et du diamètre maximal de la tumeur, permettrait de différencier les différents types de tumeurs solides médiastinales antérieures chez les adultes, alors que le coefficient de diffusion apparent (ADC) ne serait pas discriminant.(89)

Au total, le scanner et l'IRM thoraciques sont les deux méthodes actuellement préconisées tous les 1 à 2 ans dans le suivi d'une NEM1 (recommandations Grade C). (32)

La différenciation parfois difficile entre TNE thymique et thymome (87) en imagerie morphologique justifie de compléter le bilan par des explorations morpho-fonctionnelles.

Cf Annexes 5 et 6. Images scanographiques de tumeurs neuroendocrines thymiques.

b) Imagerie fonctionnelle

o Scintigraphie

L'octréoscan utilise pour traceur le pentetreotide marqué à l'Indium 111 (émetteur monophotonique dont la demi-vie physique est de 68 heures) qui se fixe sur les récepteurs SSTR à la somatostatine et plus particulièrement les sous-types SSTR-2 et SSTR-5.

Les avantages de l'octréoscan sont d'une part sa spécificité et sa valeur prédictive positive, et d'autre part l'exploration du corps entier en vue de rechercher des métastases. En cas de positivité lors du bilan initial, il peut être intégré au suivi des patients et prédire l'accessibilité à un traitement par analogues radiomarqués de la somatostatine.

Sa sensibilité atteint des valeurs de 80 à 100% selon l'expression de récepteurs à la somatostatine (90), la taille des lésions et leur localisation. Alors que le SSTR-2 est très souvent exprimé par les tumeurs neuroendocrines entéropancréatiques (>80%) (90) (91), cela est beaucoup plus aléatoire pour les localisations thymiques. L'étude prospective de Gibril et al. suggère sa plus faible sensibilité comparée à celle du scanner pour la détection des TNE thymiques initiales et de leurs récurrences (55), ainsi que des métastases osseuses de petite taille. La possibilité de faux-négatifs dans le bilan d'extension d'une TNE thymique doit donc faire systématiquement réaliser une IRM rachidienne complémentaire.

De même, l'octréoscan est moins performant que l'imagerie morphologique classique dans la détection des métastases hépatiques des TNE, avec des sensibilités respectives de 95%, 79% et 49% pour l'IRM, le scanner et l'octréoscan.(92)

Les examens scintigraphiques utilisant les autres traceurs actuellement disponibles ont une moindre sensibilité et spécificité et seront demandés au cas par cas :

- un cas a été rapporté de TNE thymique détecté en scintigraphie au MIBI, qui reste peu sensible.(93)
- de même la scintigraphie au métaiodobenzylguanidine marqué à l'¹²³I (MIBG), traceur incorporé par les cellules chromaffines, est peu sensible dans la détection des tumeurs neuroendocrines (36%-85%) (90) mais peut rester utile lorsque les autres explorations sont négatives, afin par exemple de repérer les patients éligibles à un traitement par MIBG-¹³¹I.

L'affinité des différents radiotraceurs diffère parfois entre la TNE primitive et les lésions secondaires, justifiant de combiner les différentes modalités d'imagerie.

Cf Annexe 7. Octréoscan : fixation médiatinaline antérieure par une TNE thymique.

- o Tomographie par émission de positons

La tomographie par émission de positons, couplée à la tomodensitométrie rayons X (TEP-TDM), est très utile dans la démarche diagnostique et de suivi des tumeurs neuroendocrines, avec de nouveaux traceurs en développement.

Le [18F]fluoro-2-deoxy-d-glucose (FDG) est le radiotraceur le plus utilisé, explorant le caractère hypermétabolique des cellules tumorales, lié à l'expression des récepteurs GLUT-1. Les TNE bien différenciées à croissance lente ont un faible métabolisme et fixent peu le FDG, à l'inverse des tumeurs moins bien différenciées, de métabolisme glucidique plus élevé et de croissance potentiellement plus rapide. Ces dernières ont souvent une densité de récepteurs à la somatostatine plus faible, diminuant la probabilité de fixer en octréoscan, rendant les deux techniques complémentaires dans le bilan des tumeurs endocrines métastatiques notamment. (90)

Plus particulièrement pour les localisations thymiques de TNE, la TEP au ¹⁸FDG est efficace dans la détection de la tumeur primitive, des métastases et des récidives.(94) (95) Elle est actuellement largement utilisée dans le diagnostic et le suivi des patients atteints de NEM1, même si sa fréquence de réalisation n'est pas définie à ce jour.

Cf Annexe 8. Images de TEP-TDM au ¹⁸FDG et d'octréoscan d'un patient de 77 ans atteint de TNE thymique.

Outre leur intérêt dans la détection, une récente étude de De Luca et al. a montré l'intérêt de coupler la TEP-TDM au ¹⁸FDG à l'octréoscan pour la caractérisation des masses thymiques. Dans cette étude d'effectif réduit, la TEP-TDM au ¹⁸FDG permet de discriminer d'une part le groupe des tumeurs épithéliales thymiques à haut-risque, des carcinomes thymiques et des tumeurs neuroendocrines, pour lesquels la SUVmax était supérieure ou égale

à 4.5 g/ml, et d'autre part le groupe des thymomes à bas risque. Dans ce premier groupe de tumeurs, celles d'origine endocrine fixaient de façon plus intense en octréoscan. Le couplage des deux examens pour les tumeurs thymiques avides de ^{18}F FDG identifie les TNE avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 83%.(96)

Cf Annexe 9. Traceurs utilisés en médecine nucléaire et cellule neuroendocrine.

D'autres radiotraceurs ont été étudiés en TEP :

- la ^{18}F -DOPA, possédant l'AMM en France depuis 2006, mais commercialisée depuis 2010 pour les « suspicions raisonnables de récurrence ou de maladie résiduelle » des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques, surtout les tumeurs carcinoïdes bien différenciées du tube digestif, et pour les autres tumeurs digestives lorsque la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine est négative.

- les ^{68}Ga -DOTA-peptides, c'est-à-dire les analogues de la somatostatine marqués au ^{68}Ga : ^{68}Ga -DOTA NaI^3 octreotide (^{68}Ga -DOTA-NOC) ; ^{68}Ga -DOTA Tyr^3 octreotide (^{68}Ga -DOTA-TOC) et ^{68}Ga -DOTA Tyr^3 octreotate (^{68}Ga -DOTA-TATE).

La meilleure résolution spatiale et l'affinité plus importante de ces peptides marqués pour les récepteurs de la somatostatine font de la TEP-TDM aux ^{68}Ga -DOTA-peptides un examen de choix pour le bilan des TNE, bien plus performant que l'octréoscan. Les études récentes sur ces nouveaux traceurs se sont surtout intéressées aux TNE gastro-entéro-pancréatiques et rapportent une meilleure sensibilité pour le DOTATOC, puis le DOTATATE et le DOTANOC (plus performant pour la détection des lésions hépatiques(97), avec une sensibilité de 97 % contre 52 % pour l'octréoscan. (98)

La TEP aux ^{68}Ga -DOTA-peptides est en voie de supplanter la tomoscintigraphie à l' ^{111}In -octreotide dans la détection et la caractérisation des TNE aux États-Unis(99) mais son utilisation est encore rare en France. Les contraintes d'utilisation sont d'ordre technique actuellement (achat d'un générateur de Gallium et de trousse de peptides, radiopharmacie habilitée à recevoir une enceinte de marquage...) et empêchent un accès en routine à cet examen.

Enfin, une dernière perspective d'utilisation de ces traceurs est d'établir une meilleure cartographie corps-entier des récepteurs à la somatostatine, pour un usage thérapeutique en

radiothérapie métabolique (^{177}Lu -DOTA-TATE ou ^{90}Y -DOTA-TOC, actuellement à l'étude dans le cadre de protocoles).

- le ^{11}C -5-hydroxytryptophane
- le ^{64}Cu -TETA-octreotide.

11. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique des tumeurs neuroendocrines thymiques, sporadiques ou associées à la NEM1, n'est actuellement pas consensuelle.

- **Atteinte localisée**

Tout comme pour les TNE thymiques sporadiques pour lesquelles l'expérience thérapeutique est plus importante, la chirurgie est souvent le traitement de choix chez les patients atteints de NEM1, recommandée en première intention aux États-Unis.(32)

Les études menées sur des séries de cas sporadiques comme celle de Gaur et al.(100) portant sur 160 cas du registre américain SEER (Epidemiology, and End Results, National Cancer Institute), ou celle plus récente de Filosso et al.(49) sur 205 patients combinant les données de l'ITMIG (International Thymic Malignancy Interest Group) et de l'ESTS (European Society of Thoracic Surgeons) montrent que la chirurgie améliore la survie globale.

Les voies d'abord chirurgicales sont fonction des caractéristiques de la lésion (taille, étendue, localisation). En cas de petite taille (inférieure à 4-5 cm) la voie transcervicale reste possible. Les autres voies sont la sternotomie médiane, la thoracotomie latéralisée, voire la thoracoscopie vidéo- ou robot-assistée.

Avant la chirurgie d'exérèse, pour préciser l'étendue d'une éventuelle atteinte ganglionnaire médiastinale, ou pour éliminer un diagnostic différentiel de type lymphomateux, une biopsie peut être réalisée par voie transbronchique écho-guidée ou médiastinoscopie, ou de manière plus invasive par médiastinotomie antérieure ou thoracoscopie vidéo-assistée (VATS).

- **Atteinte avancée**

La prise en charge radicale est parfois impossible au stade tardif. Une chirurgie à visée réductrice est éventuellement réalisée, à visée symptomatique d'une part, mais aussi pour améliorer la réponse au traitement adjuvant (radiothérapie et/ou traitement systémique). Lorsque la croissance tumorale est lente, la survie est prolongée par la résection chirurgicale complète de la tumeur carcinoïde primitive, et ce malgré la présence de métastases à distance. Le cas de tumeur carcinoïde atypique chez une patiente japonaise de 56 ans rapporté par Otake et al.(95) montre le bénéfice de la thymectomie sur la survie à moyen terme de cette patiente, alors que des métastases myocardiques et osseuses mises en évidence deux années plus tard étaient potentiellement déjà évolutives au moment de la chirurgie.

Les récurrences au décours de la chirurgie sont fréquentes et le pronostic reste péjoratif avec une survie moyenne de 4.5 ans (1 à 7 ans). De ce fait la surveillance à long terme des patients opérés est primordiale.

A ce jour, les alternatives thérapeutiques à la chirurgie sont peu nombreuses et peu efficaces.

Une radiothérapie externe complémentaire est proposée en cas de tumeur localement invasive, lorsque la chirurgie d'exérèse n'est pas complète. Les études menées sur les cas de TNE sporadiques ne montrent pas de bénéfice significatif, sous réserve de leur caractère rétrospectif et sur un nombre de cas limités.(49) (100)

En cas de métastases hépatiques peu nombreuses non accessibles à la chirurgie, les thérapies loco-régionales sont une option thérapeutique même si peu d'études rapportent leur utilisation.

Les analogues retard de la somatostatine sont utilisés dans le traitement des TNE carcinoïdes avec sécrétion hormonale symptomatique. Sur les 18 cas de sécrétion ectopique de GHRH rapportés dans la littérature, l'un concerne une tumeur carcinoïde thymique dans le cadre d'une NEM1 ; l'utilisation d'un analogue retard a permis une amélioration clinique avec

diminution des symptômes, une normalisation du taux d'IGF1 sans normalisation du taux de GHRH, mais avec une extension métastatique. (79)

La chimiothérapie constitue le traitement de référence des TNE thymiques métastatiques hors NEM1, associée à la chirurgie lorsqu'elle est possible. Il n'existe pas de recommandations spécifiques aux cas de TNE thymique associés à la NEM1 ; l'efficacité des molécules actuelles reste limitée.

Les traitements recommandés par l'ESMO (European Society of Medical Oncology) des TNE thymiques sporadiques de type carcinoïde typique et atypique (et des LCNEC) comportent l'association 5-FU et interféron α , des associations à base de streptozotocine, l'association etoposide-cisplatine ou des chimiothérapies combinant le cyclophosphamide, la doxorubicine et la vincristine.(72) Une équipe japonaise rapporte le cas d'un patient atteint de NEM1 avec TNE thymique de type carcinoïde atypique de 4 cm et lésions osseuses secondaires, traité par l'association etoposide-cisplatine, ayant permis une réponse partielle avec régression tumorale de 30%.(101)

Enfin, la radiothérapie métabolique utilisant les analogues radiomarqués de la somatostatine peut être envisagée pour les TNE métastatiques ou inopérables exprimant suffisamment le SSTR2, avec une fixation suffisante sur la scintigraphie à l'octréoscan ou la TEP aux ^{68}Ga -DOTA-peptides. Les TNE thymiques expriment cependant faiblement le SSTR2, et les résultats de la radiothérapie métabolique obtenus sur les tumeurs thymiques sont moins probants comparativement aux TNE gastro-entéro-pancréatiques et bronchiques. (102)

La technique de radiothérapie métabolique sus-citée par ^{177}Lu -DOTA-TATE et ^{90}Y -DOTA-TOC est étudiée dans le cadre de protocoles. Une étude sur quelques cas de TNE issues embryologiquement de l'intestin antérieur rapporte une efficacité partielle sur les TNE bronchiques et gastriques, mais ne peut conclure quant aux TNE thymiques devant le faible nombre de cas (deux uniquement, l'une stable et l'autre progressant après traitement).(102)

12. Prévention et suivi

La thymectomie prophylactique lors d'un geste de parathyroïdectomie subtotale chez les patients atteints de NEM1 est préconisée en vue de réduire la morbidité.(74) Généralement le geste est motivé par la volonté d'éviter une récurrence d'hyperparathyroïdie liée à une glande surnuméraire intrathymique.

La faible morbidité permet de concevoir aisément l'utilité d'un geste de thymectomie, même partielle, en vue de réduire le risque de développement tumoral.

Hors chirurgie parathyroïdienne, la thymectomie prophylactique par voie cervicale n'est pas indiquée, n'empêchant pas la survenue de TNE thymique à distance du geste chirurgical (55) du fait de tissu résiduel thymique :

- d'une part parce que la thymectomie ne peut être complète en raison de la localisation intra-médiastinale profonde. Le caractère sain des pièces opératoires sur le plan anatomopathologique ne présume en rien le développement tumoral ultérieur.
- d'autre part du fait de l'origine embryonnaire du tissu thymique dérivant du troisième arc branchial, potentiellement présent au niveau cervical comme thoracique (plèvre ; poumon ; péricarde ; aorte ascendante).

Pour ces raisons, la thymectomie par voie cervicale ne dispense pas d'une surveillance morphologique post-opératoire.(53) (55) (56)

Les modalités de surveillance morphologique ne font pas l'objet de consensus. Plusieurs schémas de surveillance de la NEM1 ont successivement été proposés :

- Radiographie thoracique annuelle et scanner thoracique tous les trois ans (Teh et al., 1997).(74)
- Tomoscintigraphie à l'octréotide, scanner ou IRM thoracique tous les cinq ans après l'âge de 25 ans chez les patients de sexe masculin atteints de NEM1 (Burgess et al., 2001).(103)
- Scanner ou IRM thoracique tous les 1 à 2 ans (JCEM – recommandations internationales d'experts de 2012).(32)

Lors de la prise en charge chirurgicale d'une hyperparathyroïdie primaire chez un patient atteint de NEM1, il est préconisé de réaliser préalablement une imagerie thoracique en vue d'une exérèse concomitante en cas de tumeur médiastinale synchrone.

Par ailleurs, chez un patient sans antécédent connu, la mise en évidence d'une tumeur thymique carcinoïde incite à réaliser une recherche génétique de NEM1. La positivité justifie alors au dépistage des autres atteintes tumorales associées à la maladie.

La mise en commun des expériences cliniques permettrait d'établir des recommandations en vue d'optimiser le suivi de ces patients.

OBJECTIF

Chez les patients atteints de NEM1, les tumeurs neuroendocrines thymiques sont rares mais grèvent le pronostic de la maladie. A partir d'une analyse rétrospective des cas de TNE thymique chez les patients suivis au CHRU de Lille pour NEM1 au cours de ces vingt dernières années, et à la lumière des connaissances et avancées techniques actuelles, l'objectif a été de discuter des modalités de prise en charge diagnostique, thérapeutique et de suivi, pour détecter au plus tôt ces tumeurs, et prévenir leur récurrence.

PATIENTS ET MÉTHODES

Une analyse rétrospective a été menée à partir des dossiers de patients suivis pour NEM1 au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, et de ceux suivis pour tumeur thymique au Centre Oscar Lambret de Lille dans le cadre du réseau RYTHMIC. Cinq cas de patients ayant présenté une TNE thymique en contexte de NEM1 ont été trouvés entre 1993 et 2015.

Les histoires cliniques ont été résumées, et les caractéristiques des cinq cas répertoriées : sexe, tabagisme, âge au diagnostic de NEM1, mutation, atteintes de la NEM1, caractère familial ou sporadique de la NEM1, antécédents familiaux de TNE, antécédent de thymectomie associée à la parathyroïdectomie, âge au moment du diagnostic de tumeur neuroendocrine thymique, délai entre les diagnostics de NEM1 et de TNE thymique, et délai total de suivi du patient depuis le diagnostic de TNE thymique.

Pour la première survenue de TNE et pour les récurrences, ont été répertoriés le caractère symptomatique, les éventuelles anomalies biologiques des marqueurs endocrines, le type d'examen ayant mis en évidence la TNE, le délai entre le dernier examen morphofonctionnel étiqueté normal et l'examen pathologique, le caractère fixant à l'octréoscan ou en TEP-TDM au ¹⁸FDG, le type de prise en charge et l'anatomopathologie.

Pour la première survenue ont aussi été mentionnées la taille de la lésion et la présence de métastase(s) synchrones.

Pour chaque récurrence ont été mentionnés la localisation et le délai de survenue.

Le diagnostic définitif de TNE thymique fut posé après confirmation anatomopathologique selon la classification OMS des TNE de référence.

La prise en charge diagnostique, thérapeutique et de suivi fut centralisée au sein du Service d'Endocrinologie du CHRU de Lille, en collaboration avec les praticiens de la région

Nord-Pas-de-Calais. Pour l'un des patients la prise en charge initiale fut en partie réalisée à l'Institut Gustave Roussy (Villejuif).

Les dossiers ont fait l'objet de présentations en Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) soit des Tumeurs Endocrines (réseau RENATEN national ou RCP du CHRU de Lille) soit des Tumeurs Thymiques (réseau RYTHMIC des Tumeurs THYMiques et Cancer).

Aucun protocole fixe de prise en charge n'a été suivi, avec une variabilité inter-opérateur, inter-patients et inhérente aux progrès techniques.

HISTOIRE CLINIQUE N°1

- Sexe : masculin
- Diagnostic de NEM1 : 1998 (44 ans)
- Diagnostic de TNE thymique : 1998 (44 ans)
- Sévérité initiale : pas d'envahissement local ni à distance ; résection thymique complète R0.
- Durée de suivi depuis le diagnostic de TNE thymique : 17 ans
- Statut en 2015 : vivant – adénopathie sus-claviculaire gauche sous surveillance.

► Ce patient s'est vu diagnostiquer fortuitement une hyperparathyroïdie primaire asymptomatique lors d'un bilan biologique en 1993, traitée par parathyroïdectomie subtotale associée à une thymectomie droite et gauche par voie cervicale. L'examen anatomopathologique montre la présence de 3 adénomes parathyroïdiens (supérieur et inférieur droits, et inférieur gauche) ainsi que l'existence d'un reliquat parathyroïdien dans le thymus droit.

► Quatre années plus tard et alors que le patient bénéficie de radiographies thoraciques fréquentes pour un antécédent d'asthme, une opacité médiastinale supérieure gauche est découverte fortuitement en Médecine du Travail. En tomodensitométrie, cette opacité antérieure gauche est hypodense et mesure 50 x 35 x 30 mm, sans autre anomalie particulière. Les premières hypothèses diagnostiques évoquées sont celles d'un thymome ou d'une maladie de Hodgkin de localisation thymique. Un électromyogramme est demandé à la recherche de signes de myasthénie latente, qui s'avère normal.

Décision est prise de surseoir à la ponction sous guidage scanographique devant le risque de pneumothorax, et à la biopsie par médiastinotomie antérieure gauche afin d'éviter une effraction capsulaire.

Le patient bénéficie donc d'une thymectomie par sternotomie partielle en 1998, permettant l'exérèse macroscopiquement complète d'une volumineuse masse bien limitée développée aux dépens du lobe thymique gauche. Les suites sont simples et le compte-rendu anatomopathologique montre la présence d'un carcinome neuroendocrine bien différencié de type carcinoïde atypique mesurant 6 x 8 cm, sans envahissement de la chaîne médiastinale antérieure gauche, de résection complète.

► Devant les deux atteintes que sont l'hyperparathyroïdie primaire et la TNE thymique, l'hypothèse de NEM1 est alors évoquée, d'autant qu'un rapprochement est fait avec les dossiers du frère et de la nièce du patient déjà suivis pour NEM1. Confirmation est faite d'une mutation consistant en une délétion complète du gène MEN1 ; une enquête génétique familiale permet de mettre en évidence la mutation chez sa mère (atteintes hypophysaire et pancréatique) et sa sœur (hyperparathyroïdie). Le patient bénéficie alors d'explorations complémentaires de dépistage des autres atteintes de la NEM1 : il n'existe pas d'argument pour une atteinte hypophysaire. En revanche, deux localisations pancréatiques gauches non secrétantes sont mises en évidence pour lesquelles une surveillance est initialement décidée, puis une pancréatectomie caudale 10 ans plus tard devant le caractère évolutif et hypermétabolique en TEP-TDM au ¹⁸F DG.

► Sur le plan de la surveillance thoracique, la radiographie et le scanner réalisés à 2 et 5 ans de la chirurgie thymique montrent une intégrité du médiastin, et l'octréoscan à 5 ans ne montre pas d'anomalie de fixation.

► Six années plus tard en 2004 est mis en évidence un nodule hépatique du segment III, hétérogène, bien vascularisé. Une hépatectomie partielle gauche est réalisée dont l'anatomopathologie est compatible avec une localisation secondaire d'une tumeur neuroendocrine bien différenciée de type carcinoïde atypique, de 1.8 cm de plus grand axe, de morphologie identique à celle de la lésion thymique avec un index de prolifération faible de 1%, et arrivant au contact des berges d'exérèse chirurgicale.

► En 2005 soit à 7 ans du diagnostic initial de TNE thymique, le scanner thoracique de surveillance révèle une récurrence de la loge thymique sous la forme de deux néoformations médiastinales de 2 à 3 cm de diamètre transversal sur 2.5 cm de haut. La TEP-TDM au ¹⁸F DG montre une volumineuse lésion hypermétabolique (de SUVmax 5 g/ml) de forme bilobée au sein de la loge thymique. Biologiquement, le dosage de la chromogranine A est normal à 53 ng/ml (<100) et du NSE limite à 12,5 KU/l (N < 12,5). Il est alors décidé en RCP de réaliser une reprise chirurgicale par voie thoracique latérale gauche (en raison de l'antécédent de sternotomie, de reprise risquée pour le tronc veineux innominé) : une exérèse difficile des deux masses est réalisée, une masse étant rétrosternale au contact intime avec le confluent veineux innominé et l'apex pulmonaire gauche, l'autre étant située au niveau de la face

antéro-latérale de la crosse aortique, dont l'anatomopathologie est identique à la tumeur thymique carcinoïde atypique initiale ainsi qu'à la localisation hépatique.

Les marges de résection étant atteintes, une radiothérapie externe complémentaire sera réalisée.

► La surveillance thoracique réalisée à 1 et 2 ans de la récurrence thymique (scanners, TEP-TDM au ^{18}F FDG et octréoscans) ne montre pas de récurrence. L'octréoscan à 3 ans est rassurant. A 5 ans sont réalisés un scanner thoracique, une TEP-TDM au ^{18}F FDG et un octréoscan, puis une TEP-TDM au ^{18}F FDG à 7 ans et des scanners thoraciques annuels, trouvés normaux.

► Sur le plan abdominal, la pancréatectomie caudale menée en 2008 met en évidence cinq TNE bien différenciées. Un nodule juxta-porte gauche est réséqué dans le même temps, correspondant à une localisation ganglionnaire de carcinome endocrine bien différencié, sans pouvoir affirmer l'origine pancréatique ou thymique.

► En 2015, à 10 ans de la récurrence thymique, une adénopathie de 17 mm partiellement nécrosée sus-claviculaire gauche est mise en évidence sur le scanner thoracique. Une échographie cervicale montre un caractère hypoéchogène de l'adénopathie mesurée à 17 mm de grand axe, ponctionnée pour étude cytologique et dosage in situ de la thyroglobuline (négatif). Le volume thyroïdien est normal par ailleurs ; un aspect d'hypertrophie parathyroïdienne probable est objectivé en regard du moignon laissé en place en supérieur gauche. La cytologie montre la présence de cellules tumorales malignes compatibles avec une origine neuroendocrine mais sans précision possible du fait de matériel insuffisant. La TEP au ^{18}F FDG ne montre qu'une faible fixation.

Le dossier est alors présenté en RCP des tumeurs endocrines. Un scanner de contrôle est décidé à deux mois : l'adénopathie a alors diminué de volume, mesurant 7 mm de grand axe. Dès lors, une surveillance échographique et scanographique est décidée à 6 mois (prévue en décembre 2015).



HISTOIRE CLINIQUE N°2

- Sexe : masculin
- Diagnostic de NEM1 : 2011 (40 ans)
- Diagnostic de TNE thymique : 2004 (33 ans)
- Sévérité initiale: envahissement local (séreuses) ;
résection thymique R1 + péricardectomie + pleurectomie.
- Durée de suivi depuis le diagnostic de TNE thymique : 11 ans
- Statut en 2015 : vivant avec récurrence métastatique sous chimiothérapie

► L'histoire de la maladie commence avec la découverte fortuite en 2004 d'une TNE thymique à l'âge de 33 ans sur une radiographie thoracique prescrite par la Médecine du Travail. Aucun antécédent familial n'est rapporté en dehors du décès du père du patient par néoplasie, sans autre précision du fait de l'absence de contact avec la branche paternelle de sa famille.

Le patient est adressé en consultation de pneumologie puis à l'Institut Gustave Roussy (IGR). Un scanner thoracique confirme la présence d'une masse médiastinale antéro-supérieure hétérogène de 122 mm x 81 mm x 97 mm, refoulant les structures adjacentes sans les envahir, d'allure thymique. Une biopsie est réalisée montrant un carcinome neuroendocrine thymique bien différencié. Le bilan d'extension (scanners cérébral et abdominal et scintigraphie osseuse) est négatif. Le traitement consiste alors en 3 cycles de chimiothérapie première par PARAPLATINE-ETOPOSIDE, s'avérant peu efficace (stabilité scanographique des lésions).

Le dossier est présenté en RCP à l'IGR où sont décidés :

- une recherche d'hyperparathyroïdie, revenue négative.
- la réalisation d'un octréoscan montrant une nette fixation thymique sans autre foyer de fixation, et d'une IRM ne montrant pas de lésion notamment hépatique ni osseuse.

Une exérèse subtotale est finalement réalisée en 2005, complétée par de la radiothérapie externe sur le reliquat (60 Gy). En anatomopathologie, la pièce opératoire est en 3 fragments de 11x10x6 cm ; 6x5x2.5 cm ; 3 cm, correspondant à un carcinome neuroendocrine thymique bien différencié avec 1 à 2 mitoses par champ au plus fort grossissement et une invasion de la séreuse.

► La surveillance post-thérapeutique précoce montre une stabilité des reliquats tumoraux sur le scanner, une nette diminution de fixation en octréoscan.

► La surveillance à 18 mois montre la persistance d'une fixation modérée de la loge thymique mais l'apparition d'une fixation médiastinale postérieure gauche compatible avec les séquelles de radiothérapie. Est alors préconisée une surveillance par scanner et octréoscan à six mois puis scanner à un an...

► ...qui sera réalisée à 3 ans : une radiographie thoracique de contrôle montre une opacité médiastinale antérieure, complétée par un scanner thoraco-abdomino-pelvien confirmant l'infiltration tissulaire médiastinale antérieure (masse paracardiaque de 48 mm) avec adénopathie de l'angle cardio-phrénique gauche de 11 mm.

En TEP au ¹⁸FDG, il existe une fixation intense de la masse médiastinale.

Les IRM hépatique et osseuse ne montrent pas d'anomalie.

Biologiquement, la chromogranine A est augmentée à 322 ng/ml (N < 120) et une hypercalcémie est re-découverte (déjà existante en 2005), avec un profil d'hyperparathyroïdie primaire motivant une recherche de NEM1.

Le patient rapporte alors la notion de pathologie génétique du côté paternel.

► Devant la récurrence de TNE thymique, une reprise chirurgicale est réalisée en 2010 à 5 ans de la prise en charge de la TNE thymique initiale. L'anatomopathologie montre un carcinome neuroendocrine thymique bien différencié, de sous-type carcinoïde atypique, avec en moyenne six mitoses pour 10 champs, et un index de prolifération à 10%.

► Le diagnostic de NEM1 est finalement confirmé en 2011 suite à la mise en évidence d'une mutation sur l'exon 10 du gène MEN1. Le lien avec l'ensemble des membres de sa famille suivis au CHRU de Lille pour NEM1 est alors établi et le patient y initie un suivi.

► L'hyperparathyroïdie primaire est traitée par parathyroïdectomie subtotale mettant en évidence un adénome parathyroïdien supérieur droit atypique de 2,5 cm de grand axe et une hyperplasie parathyroïdienne supérieure gauche.

► Les explorations systématiques à la recherche d'autres lésions associées à la NEM1 comportent une IRM hypophysaire, mettant en évidence une TNE latéro orbitaire gauche qui

sera opérée à deux reprises avec radiothérapie orbitaire complémentaire (dose totale de 45 grays). L'anatomopathologie révèle le caractère métastatique de lésion neuroendocrine, avec en moyenne 14 mitoses pour 10 champs. L'IRM orbitaire de contrôle à six mois est trouvée normale.

► Le suivi morphologique thymique est assuré par tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne ; la première imagerie à 3 mois post-opératoire montre une infiltration résiduelle de l'espace médiastinal antérieur rétro-sternal et para-médiastinale inférieure droite à surveiller.

Les scanners thoraciques annuels révèlent une formation tissulaire médiastinale antérieure droite augmentant de taille sur chaque examen, de 10x19 mm initialement, à 37x26 mm en 2013 puis à 60 x 135 mm en janvier 2015, avec l'apparition d'autres formations médiastinales, engainant et sténosant les vaisseaux.

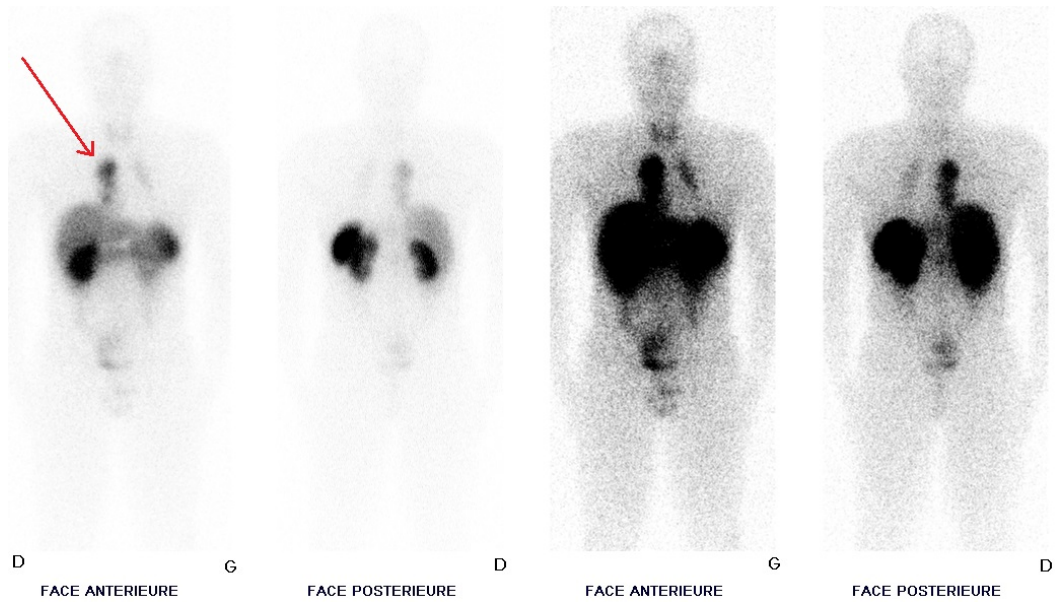
► Le patient est toujours asymptomatique. Biologiquement, sur les trois ans du suivi post opératoire, la chromogranine A est toujours restée augmentée à 265, 169 puis 176 ng/ml (N < 120) ; le NSE à 18.1, 19 et 37 ng/ml (N < 17).

► Les dernières RCP de décembre 2014 et janvier 2015 préconisent la réalisation :

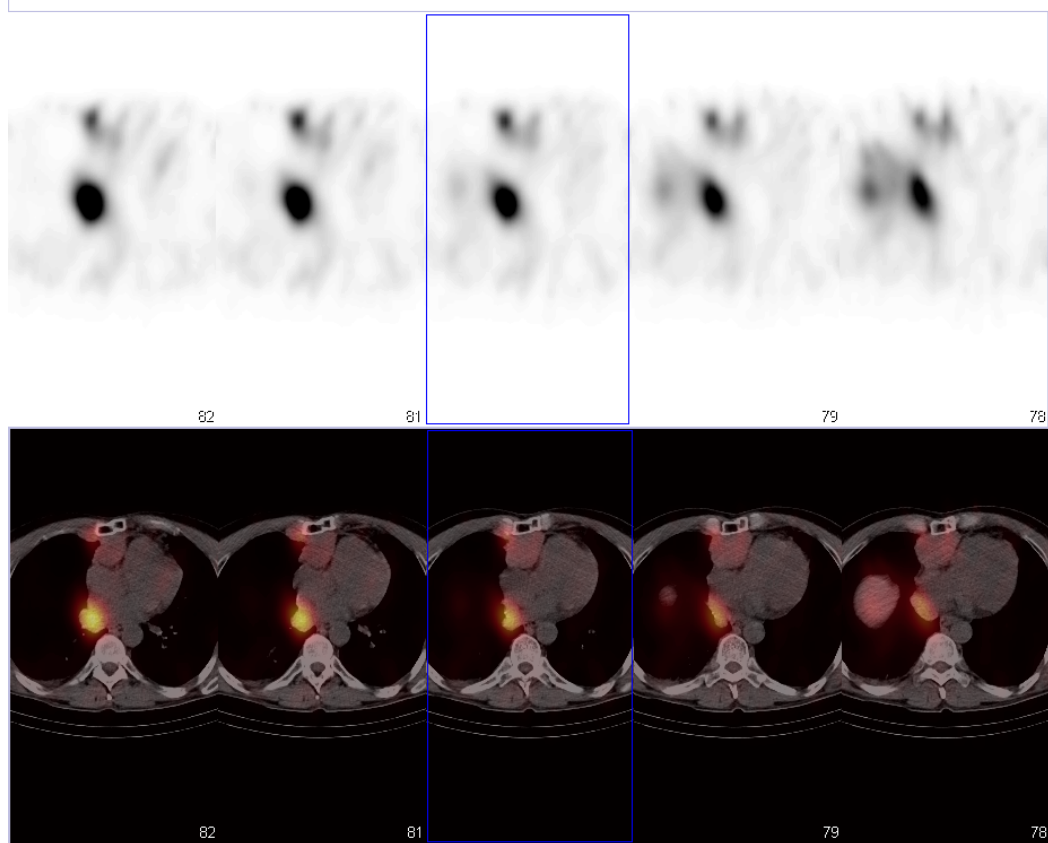
- d'un octréoscan pour évaluer les possibilités de traitement par analogues marqués de la somatostatine : fixation marquée des volumineuses lésions médiastinales droites confluentes.
- d'une TEP-TDM au ¹⁸FDG pour compléter le bilan lésionnel : hypermétabolisme intense de la lésion thymique (SUV max à 10.8 ng/ml), de lésions péricardiques (SUV max 11.3 g/ml), de foyers ganglionnaires mammaires internes bilatéraux et péricardiques, pleurale gauche, de l'aileron sacré droit et d'un foyer testiculaire droit (SUV max 13.3 g/ml).
- d'une échocardiographie transthoracique, confirmant l'absence de retentissement hémodynamique mais montrant une compression extrinsèque des cavités droites.
- de marqueurs de tumeur primitive testiculaire négatifs (α FP, β HCG, ACE) ; échographie scrotale en attente.

► Dans ce contexte, une chimiothérapie par FOLFOX est débutée avec des cycles toutes les deux à trois semaines (en cours).

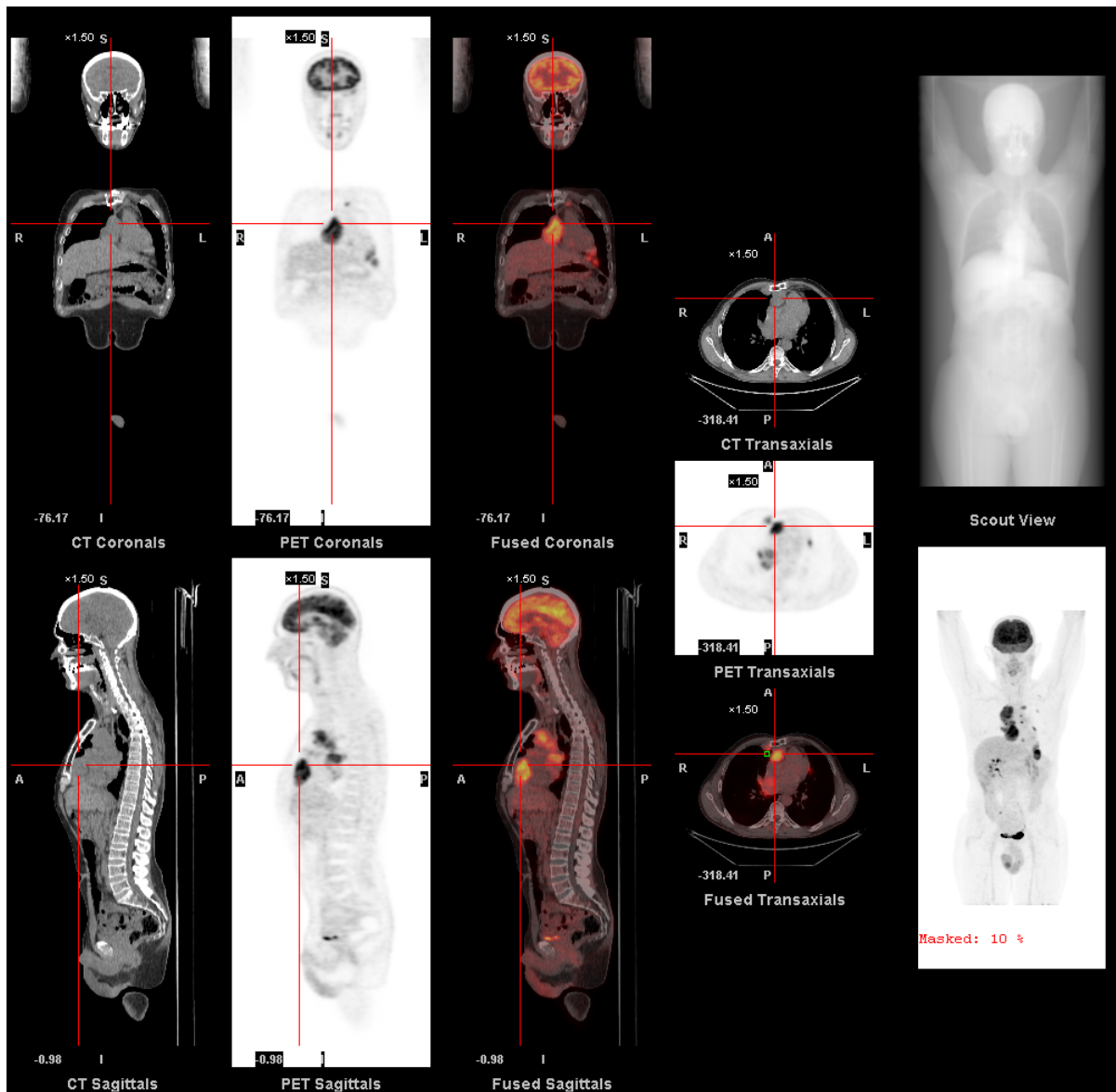
(A)



(B)



Octréoscan (01/2015) : images planaires (A) (précoces 4h, tardives 24h) et TEMP-TDM (B) montrant la récurrence de la TNE thymique. Fixation marquée des analogues de la somatostatine par les volumineuses lésions confluentes médiastinales droites, débutant dans la partie supérieure de la chaîne latéro-trachéale et s'étendant jusqu'au médiastin inférieur en arrière du plan des oreillettes, et par les lésions ganglionnaires mammaires internes droites.



TEP-TDM au ^{18}F FDG (01/2015) : Hyperfixation intense de la lésion thymique (SUV max à 10.8 g/mL), de foyers ganglionnaires mammaires internes bilatéraux, péricardiques, de masses para cardiaque droite et sous cardiaque gauche, pleurale gauche et de l'aileron sacré droit, suspects de localisations secondaires.

HISTOIRE CLINIQUE N°3

- Sexe : féminin
- Première prise en charge : 1984 (16 ans - insulinome)
- Diagnostic de NEM1 : 1988 (20 ans – hyperparathyroïdie primaire)
- Diagnostic de TNE thymique : 2006 (38 ans)
- Sévérité initiale : envahissement local (ganglionnaire, pleural, tronc veineux innominé gauche, nodule pulmonaire droit) et à distance (hépatique, osseux). Résection thymique + curage extensif sus-claviculaire et médiastinal bilatéral 10N+/1RC+/21N
- Durée de suivi depuis le diagnostic de TNE thymique : 14 mois
- Statut : décédée à 14 mois (suites opératoires)

► L'histoire de la patiente débute avec la survenue d'un insulinome multiple à l'âge de 16 ans en 1984, traité par pancréatectomie caudale et énucléation céphalique. A l'âge de 20 ans fut découverte une hyperparathyroïdie primaire opérée à 2 reprises à dix ans d'intervalle laissant poser le diagnostic de NEM1 en 1988. La première intervention parathyroïdienne réalisée cette même année révéla une glande adénomateuse et trois hyperplasiques dont la supérieure gauche en ectopie intra-thymique cervicale ; une thymectomie gauche fut donc associée à la parathyroïdectomie subtotale.

La maladie est sporadique avec une mutation est située au niveau d'un site d'épissage de l'intron 3, en position 764+1 et de type IVS3+1 G>T.

Surviennent par la suite une hyperprolactinémie sur adénome hypophysaire contrôlée après traitement médico-chirurgical, et un syndrome de Zollinger-Ellison sur gastrinomes à l'âge de 33 ans, récidivant malgré deux exérèses chirurgicales et de fortes doses d'inhibiteurs de la pompe à proton.

La patiente présente également une hypertrophie nodulaire surrénalienne bilatérale aux caractéristiques scanographiques d'allure bénigne.

► Fin 2006, alors que la patiente est âgée de 38 ans, surviennent des douleurs thoraciques et brachiales droites intenses relativement brutales, indiquant la réalisation en urgence d'un scanner thoracique révélant une volumineuse masse médiastinale comprimant le tronc veineux innominé et la veine cave. La patiente bénéficie d'une consultation de chirurgie thoracique mettant en évidence des adénopathies sus-claviculaires bilatérales. Une pathologie lymphomateuse est suspectée.

La scintigraphie à l'octréoscan montre une fixation hétérogène anormale du médiastin antérieur et des creux sus-claviculaires.

Une scintigraphie osseuse révèle des anomalies de fixation du gril costal, du rachis lombaire, de l'os occipital suspects dans le contexte.

La TEP au ¹⁸FDG montre une fixation intense du traceur en regard de la masse médiastinale (SUV max à 11.6 g/ml) et au niveau d'adénopathies latéro-trachéales bilatérales, sus-claviculaires bilatérales, jugulocarotidiennes et sous-claviculaires gauches. Il existe une fixation au niveau de la masse pancréatique connue, du petit foyer de la région cœliaque et des fixations osseuses multiples.

L'analyse anatomopathologique de la biopsie de la formation sus-claviculaire droite est en faveur d'une métastase ganglionnaire d'un carcinome neuroendocrine moyennement différencié, de type carcinoïde atypique selon la classification OMS.

Un nouveau scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté à deux mois du premier (janvier 2007) montre de multiples adénomégalies cervicales bilatérales, sus-claviculaires bilatérales, axillaires droites et médiastinales au sein de la loge de Baretty. La volumineuse masse médiastinale antérieure discrètement hétérogène se rehausse dès le temps artériel et est mesurée à 6x4x7cm. Par ailleurs persistent la masse rétro-pancréatique hétérogène, des nodules surrenaliens gauches, une masse rénale gauche et de multiples lésions hépatiques infra-centimétriques hypodenses évoquant des lésions secondaires, ainsi qu'une masse de 19 mm utérine endocavitaire.

Une biopsie de l'adénopathie susclaviculaire droite est réalisée, révélant une métastase ganglionnaire de carcinome neuroendocrine moyennement différencié de type carcinoïde atypique.

Le dossier est présenté en RCP et une intervention chirurgicale médiastino-cervicale est décidée. Compte-tenu de la faible chimio-sensibilité des carcinomes neuroendocrines moyennement différenciés et pour ne pas retarder la prise en charge chirurgicale, aucune chimiothérapie pré-opératoire n'est retenue. Une chimiothérapie ou un traitement par analogues marqués de la somatostatine ne sont pas exclus en post-opératoire pour contrôler l'évolution de la tumeur pancréatique métastatique.

► La patiente bénéficie en février 2007 d'une thoracotomie pour chirurgie d'exérèse de la tumeur carcinoïde atypique, thymectomie et curage sus-claviculaire et médiastinal bilatéral.

L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire révèle un carcinome neuroendocrine bien différencié de type carcinoïde atypique (OMS) avec franchissement capsulaire, la présence de métastases ganglionnaires (10N+/1RC+/21N), de métastases pleurales, du tronc veineux innominé gauche et un nodule pulmonaire supérieur droit.

Les suites opératoires sont lourdes marquées par une détresse respiratoire aiguë sur embolie pulmonaire bilatérale, et une hémorragie digestive sévère sur rupture d'ulcère duodénal dans le cadre du syndrome de Zollinger-Ellison ayant nécessité une réintervention chirurgicale en urgence pour duodénotomie et suture de l'artère gastro-duodénale.

L'hospitalisation sera prolongée en réanimation chirurgicale du fait de l'apparition d'une large fistule gastro-cutanée sur la laparotomie médiane, nécessitant une nouvelle réintervention à six mois de la thymectomie pour mise à plat et fermeture de la fistule au prix d'une gastrectomie partielle au niveau de l'antrum, et mise en place de sondes de gastrostomie et de jéjunostomie.

Enfin, malgré un retour à domicile la patiente présente une insuffisance respiratoire sévère mixte restrictive sur la résection parenchymateuse pulmonaire, et post-embolique, conduisant à son décès quelques mois plus tard en janvier 2008.

HISTOIRE CLINIQUE N°4

- Sexe : masculin
- Diagnostic de NEM1 : 2004 (25 ans)
- Diagnostic de TNE thymique : 2009 (30 ans)
- Sévérité initiale : extension locale paracardiaque droite.
Résection thymique + médiastinectomie large + péricardectomie + pleurectomie. 1 micrométastase ganglionnaire.
- Durée de suivi depuis le diagnostic de TNE thymique : 6 ans
- Statut 2015 : vivant – récurrence ganglionnaire sous surveillance

► L'histoire de la maladie commence avec le diagnostic d'une hyperparathyroïdie primaire en 2002 chez un homme de 23 ans en contexte d'épisode lithiasique.

Les antécédents familiaux sont marqués par un cancer de la plèvre chez sa grand-mère paternelle, un AVC chez son père à l'âge de 50 ans et surtout un adénome parathyroïdien réséqué 9 ans plus tôt chez sa mère, de caractère isolé, laissant ainsi évoquer une prédisposition de type HRPT2. Il n'existe alors pas d'argument clinico-biologique pour une NEM1. Après scintigraphie concordante, un geste chirurgical est décidé trouvant un adénome parathyroïdien supérieur droit unique, sans hyperplasie, avec repérage visuel d'une parathyroïde inférieure droite intrathymique normale. Trois mois plus tard, le patient récidive et une reprise chirurgicale est menée, trouvant cette fois trois parathyroïdes hyperplasiques du seul côté gauche, et réalisant l'exérèse subtotale de la parathyroïde inférieure droite. L'anatomopathologie révèle une hyperplasie des quatre glandes.

► La recherche de mutation HRPT2 se révélera négative. En deuxième intention dans ce contexte d'hyperparathyroïdie du sujet jeune et de récurrence sur hyperplasie pluriglandulaire, une recherche de NEM1 est réalisée. Une mutation ponctuelle du gène MEN 1 est identifiée chez le patient et sa mère, située dans l'exon 6 (p Pro 277 Leu) de type C940C>T, qui n'avait jamais été répertoriée dans la littérature en contexte de NEM1. Seule une mutation au niveau du même codon du gène MEN 1 avait été rapportée comme responsable d'hyperparathyroïdie familiale isolée.

Après confirmation du diagnostic, les explorations biologiques et morphologiques (IRM hypophysaire, TDM thoracique et abdominale) mettent en évidence un nodule surrénalien de 13 mm et un microadénome hypophysaire non sécrétants, sans argument pour une atteinte pancréatique.

► Trois ans plus tard fut mise en évidence une hyperfixation médiastinale antérieure paracardiaque sur une scintigraphie au MIBI réalisée pour récurrence de l'hyperparathyroïdie primaire, trouvant un foyer d'hyperfixation parathyroïdien probable.

Le scanner cervicothoracique confirme la formation parathyroïdienne et la présence d'une masse médiastinale antérieure rétro-sternale et paracardiaque droite, hétérogène, mesurant 4.3 x 3.8 x 6.8 cm, évoquant une localisation thymique, sans adénopathie médiastino-hilaire ni micronodule pulmonaire.

L'octroscan montre une accumulation pathologique du traceur en regard de la masse médiastinale associée à un 2ème foyer médiastinal à proximité, plus petit, rétro-sternal et plus médian.

La TEP au ¹⁸FDG montre une fixation intense du traceur par les deux masses médiastinales antérieures (SUV max à 15,7 et 4.7 g/ml).

Biologiquement, la chromogranine A plasmatique est augmentée à 204 ng/ml

Une indication chirurgicale est retenue en réunion de concertation pluridisciplinaire des TNE : une médiastinectomie large est réalisée en 2010 dont l'anatomopathologie révèle un carcinome neuroendocrine bien différencié atypique sur deux lésions séparées mesurant 8x5x4 cm et 2.5x1.5x1.5 cm, avec un taux de mitoses de 4 à 8 / 10 HPF, un Ki 67 à 25%, un envahissement microscopique de la capsule sans rupture visible, et 1 micrométastase ganglionnaire de 1 mm.

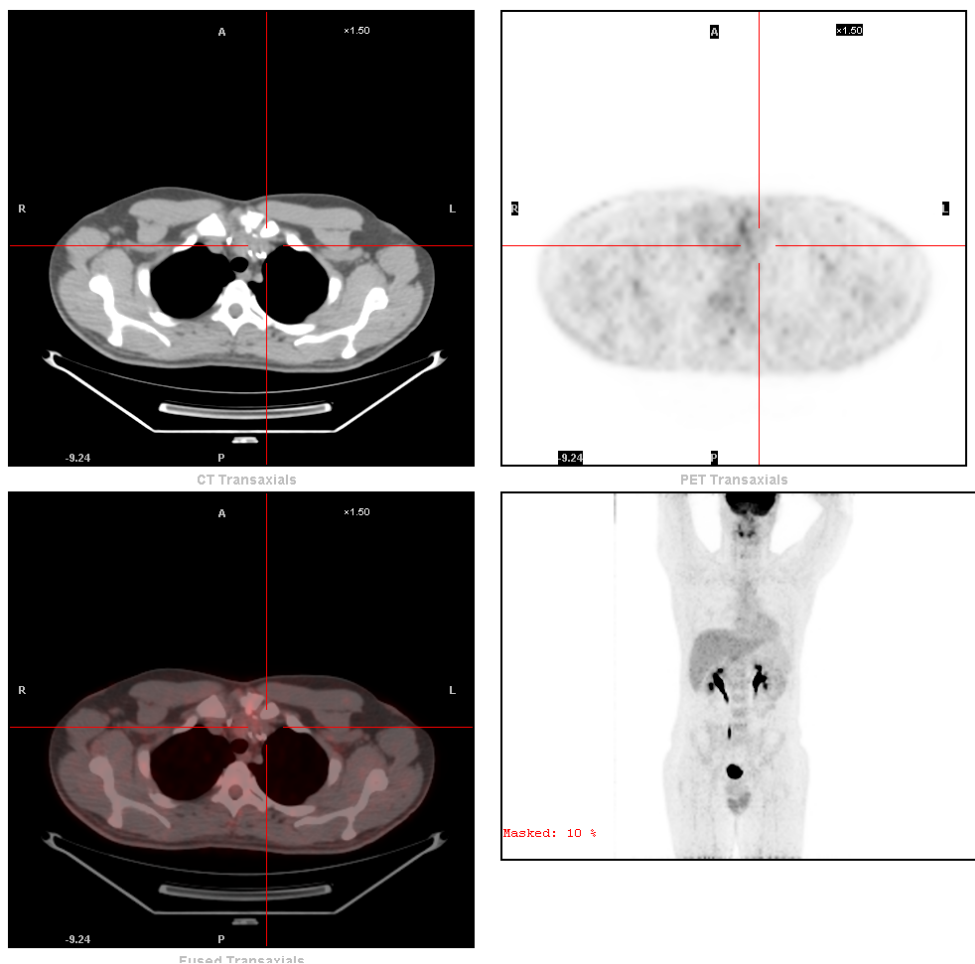
► Un scanner thoracique et une TEP-TDM au ¹⁸FDG sont réalisés 3 mois après la chirurgie : le scanner ne met en évidence qu'un micronodule pulmonaire, mais la TEP montre une hyperfixation intense médiastinale rétro-sternale au niveau du site opératoire (SUV 12.3 g/ml), laissant un doute sur l'origine inflammatoire simplement réactionnelle, ainsi qu'une petite hyperfixation d'allure ganglionnaire en arrière de l'articulation sterno-claviculaire gauche compatible avec une origine inflammatoire.

► Il est décidé de poursuivre la surveillance à 6 mois en RCP nationale des tumeurs endocrines. La TEP au ¹⁸FDG de contrôle en février 2011 montre une augmentation de l'intensité de fixation rétro-sternale (SUV max 15.7 g/ml) et rétro-sterno-claviculaire gauche (SUV max 4.7 g/ml), et le scanner thoracique un épaissement tissulaire médiastinal antérieur dans la région rétro-sternale pré-aortico-cave, au contact du péricarde pariétal,

d'épaisseur maximale 12 mm et s'étendant environ sur 50 mm de hauteur. Il existe une adénomégalie pré-vasculaire de 13 mm et un ganglion infracentimétrique pré-vasculaire, sans nodule ni micronodule pulmonaire.

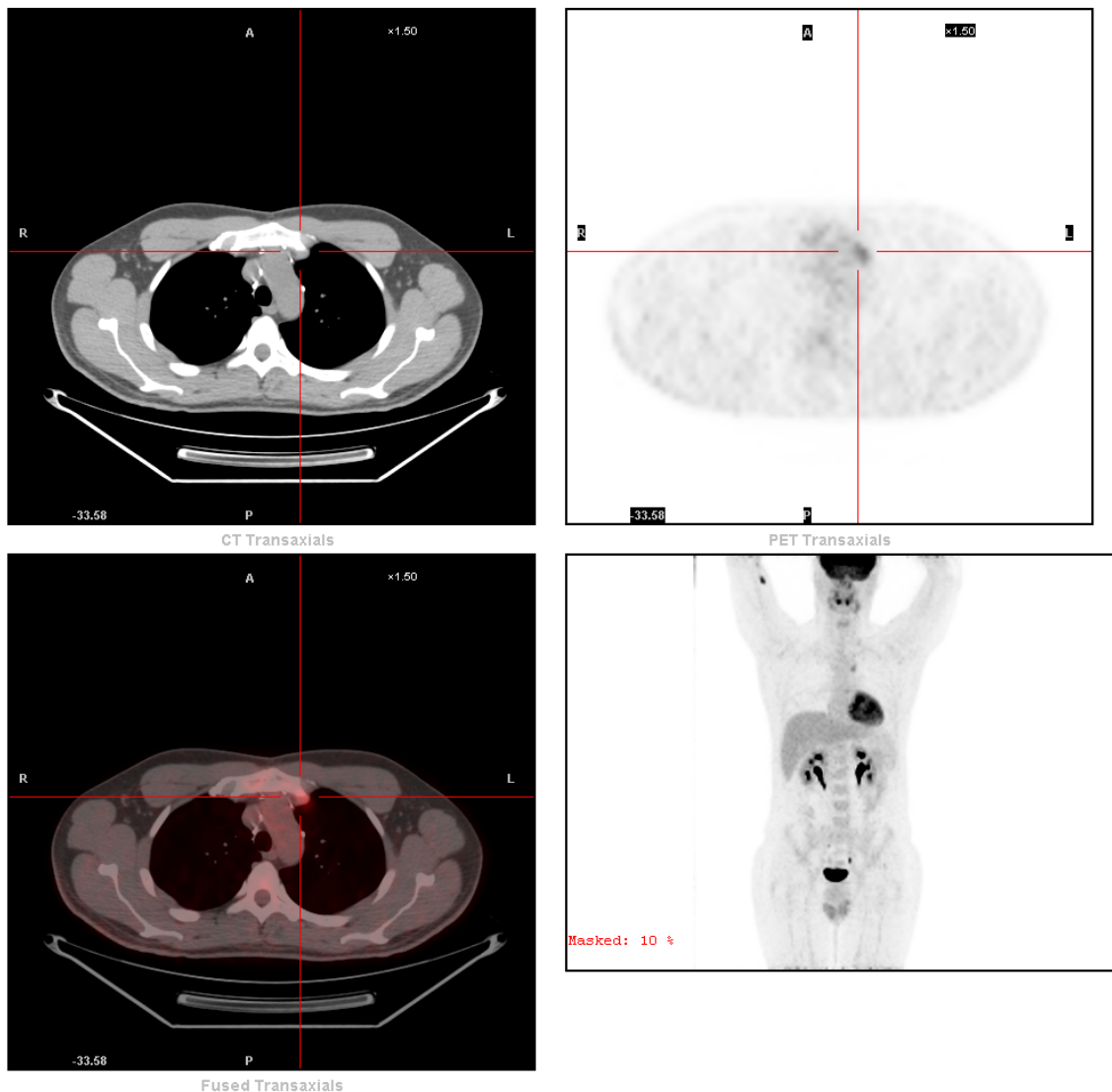
Une 2ème intervention thymique avec curage médiastinal est réalisée en mai 2011 ; l'anatomopathologie révèle la présence de 5 métastases ganglionnaires dont une avec effraction capsulaire.

► Sur la TEP au ^{18}F FDG post opératoire d'août 2011 persiste une petite zone d'hyperactivité rétro-sternale du site opératoire à contrôler, et une stabilité de la fixation modérée rétro-sterno-claviculaire gauche toujours compatible avec une origine inflammatoire.



TEP-TDM au ^{18}F FDG (post – 2e chirurgie) : léger renforcement de fixation rétro-sterno-claviculaire gauche (SUV max à 4 g/ml) d'interprétation délicate (phénomènes inflammatoires post-chirurgicaux ? Maladie résiduelle ?)

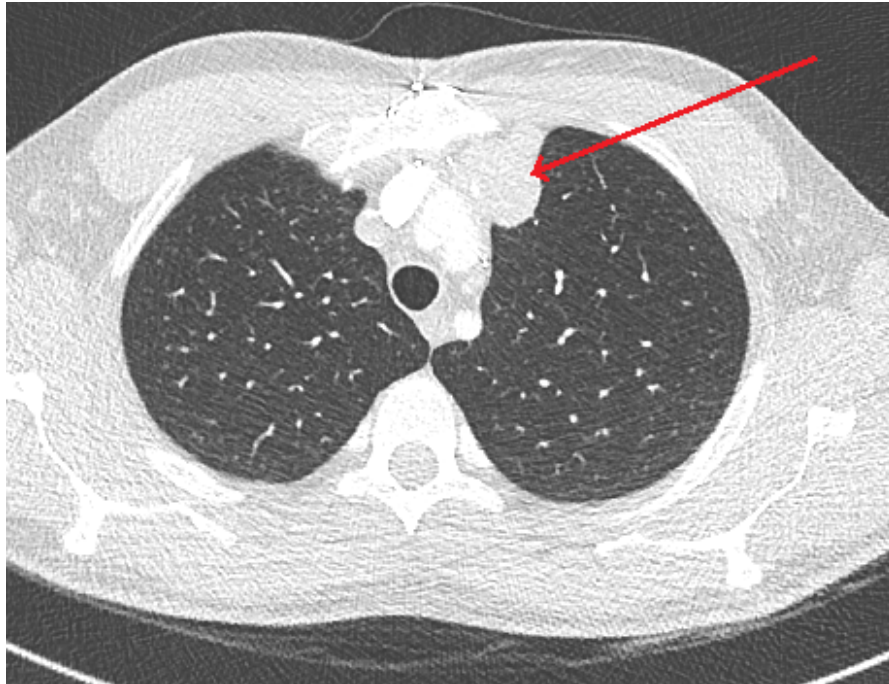
► Sur la TEP au ^{18}F FDG à six mois en mars 2012, l'intensité de cette dernière lésion a diminué (SUV max 2,6) mais sont apparus deux foyers de fixation mammaires internes gauches d'intensité modérée.



TEP-TDM au ^{18}F FDG (mars 2012) : Diminution d'intensité de fixation du foyer en arrière de l'articulation sterno-claviculaire gauche (SUV max 2,6 g/mL) ; apparition de deux foyers d'intensité modérée (SUV max 4,7 g/mL) d'allure ganglionnaire en regard de la chaîne mammaire interne gauche.

► Il est alors décidé de réaliser un scanner thoracique à 6 mois, finalement réalisé à 16 mois de manière concomitante à la surveillance pancréatique et surrénalienne. Il existe alors une majoration en taille de la masse médiastinale antéro-supérieure pré-vasculaire et rétro-

mammaire interne gauche, mesurée à 30 x 30 mm dans le plan axial contre 12 mm précédemment, en faveur d'une récurrence loco-régionale.

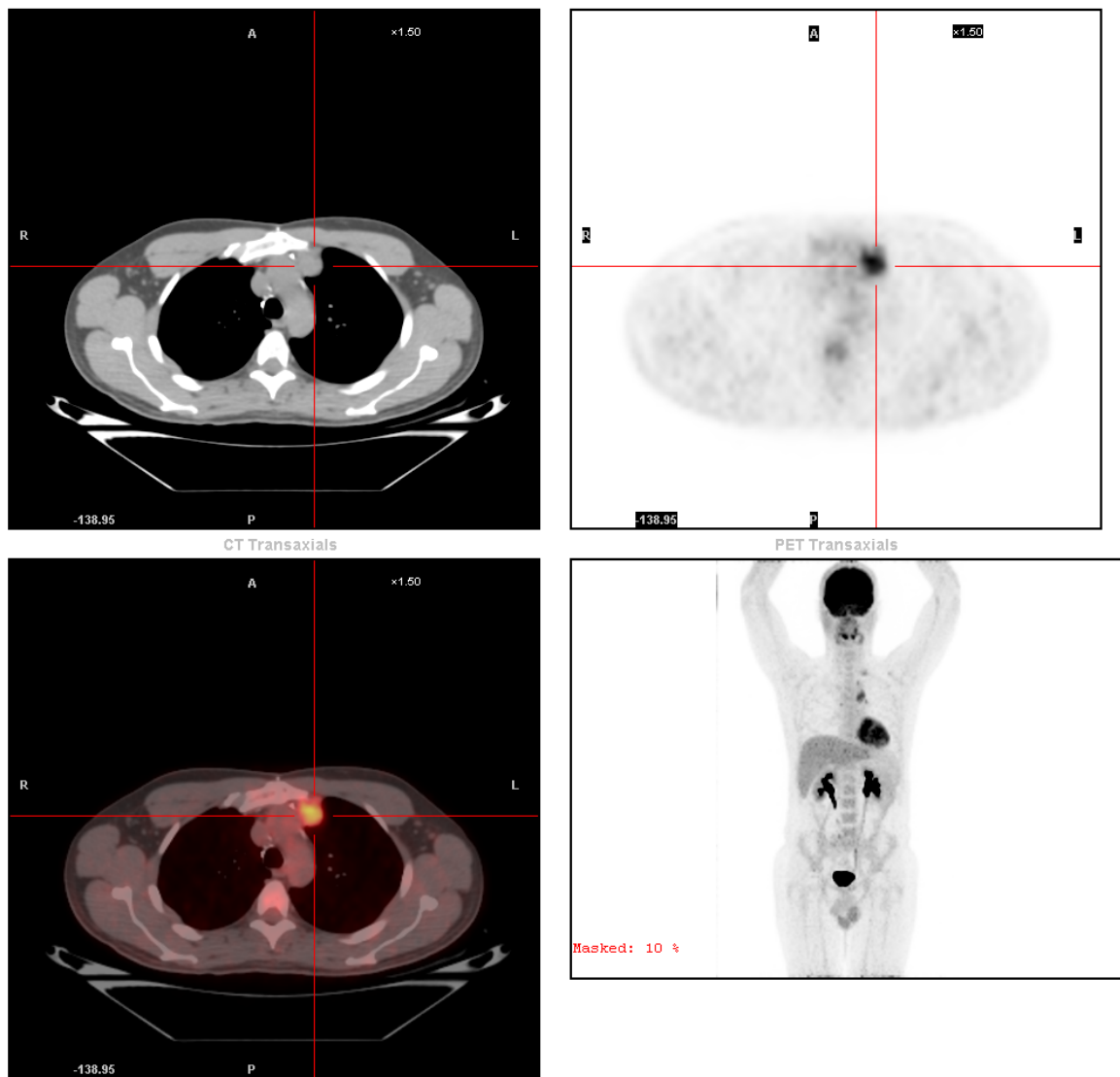


Scanner thoracique injecté (07/2013) : Majoration en taille de la masse médiastinale antéro-supérieure de topographie pré-vasculaire et rétro-mammaire interne gauche (30x30 mm contre 12 mm précédemment) en faveur d'une récurrence loco-régionale.

La TEP au ^{18}F FDG de juillet 2013 confirme la récurrence avec une augmentation du foyer décrit au niveau de la région mammaire interne gauche et l'apparition d'autres petits foyers de fixation sus-claviculaires, latérotrochéal gauche, hilaire gauche et para-sternal droit.

Biologiquement, le NSE est augmenté à 38 ng/ml et la chromogranine A normale à 48 ng/ml (<120).

Par ailleurs, la surveillance échographique cervicale évoque un doute sur une récurrence d'adénome parathyroïdien inférieur gauche.



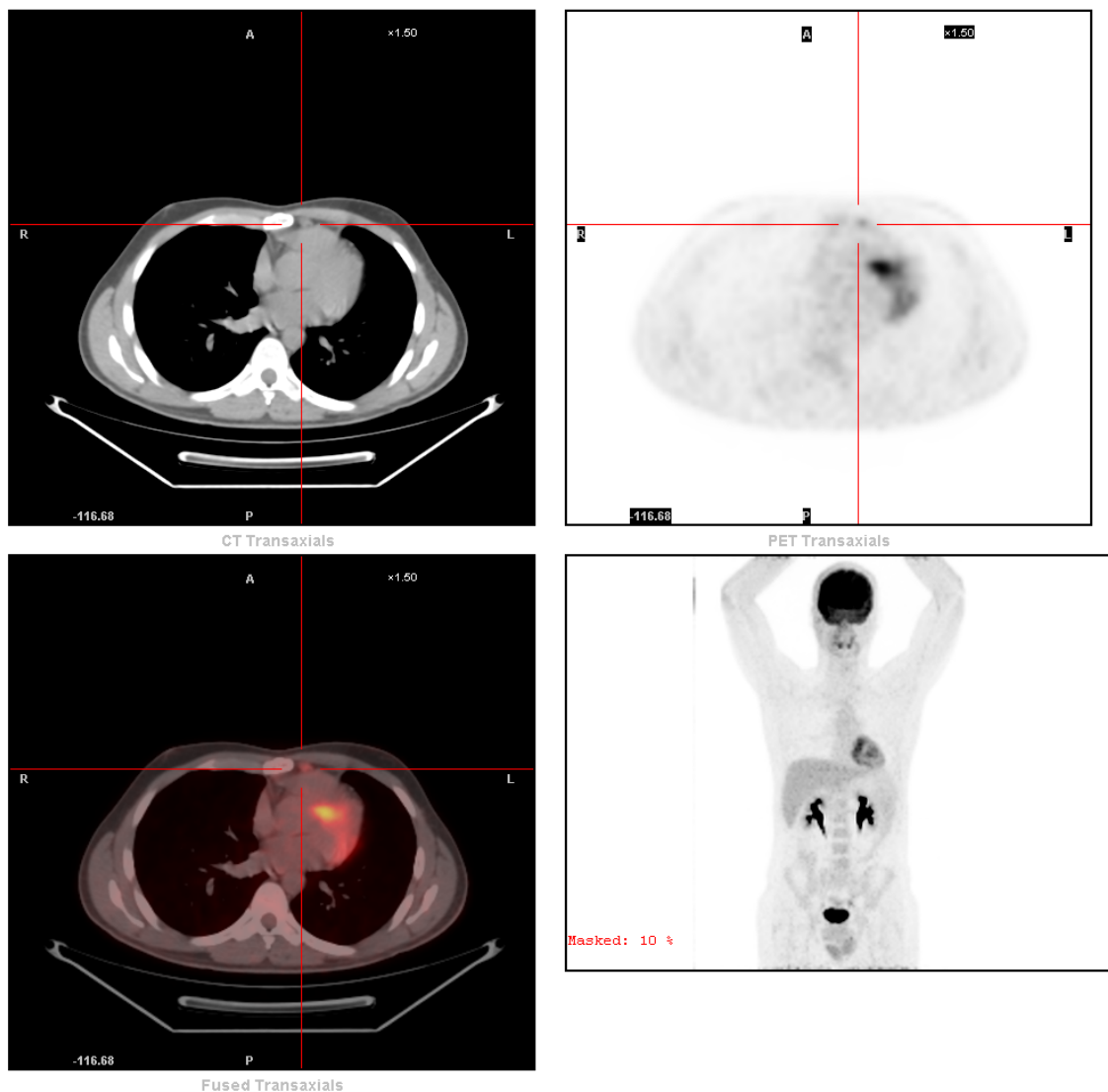
TEP-TDM au ^{18}F FDG (07/2013) : Augmentation en volume et en intensité (SUV max 7.2 g/ml) du foyer de la chaîne mammaire interne gauche.

Il est ainsi décidé en RCP une troisième intervention chirurgicale à 2 ans + 4 mois de la précédente (septembre 2013), à type d'exérèse de la récurrence médiastinale antérieure latéro-sternale gauche avec curage médiastinal gauche. L'anatomopathologie confirme les localisations ganglionnaires métastatiques du carcinoïde atypique, avec 6 mitoses sur 10 champs et un Ki67 à 15%. Compte-tenu de l'existence d'un ganglion latéro-trachéal droit dans une zone difficile d'accès en chirurgie et de la limite du curage gauche à hauteur du défilé cervico-thoracique, une radiothérapie externe médiastinale complémentaire de 50 Gy est décidée, avec un complément de 10 Gy sur l'orifice cervico-thoracique.

► Une surveillance par scanner thoracique post opératoire est préconisée en RCP, puis à six mois par l'association TEP-TDM au ^{18}F FDG + scanner thoracique.

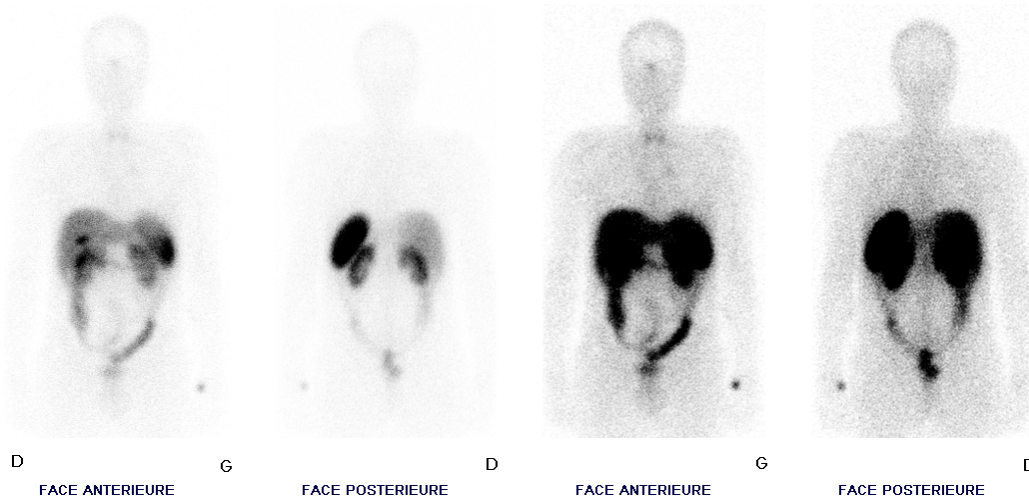
La TEP-TDM au ^{18}F FDG montre alors l'apparition d'un nouveau foyer hypermétabolique ganglionnaire mammaire interne gauche situé à hauteur du 3ème espace intercostal, mesuré à 12 x 8 mm, de SUVmax à 4.2 g/ml, sans hypermétabolisme résiduel au sein de la loge opératoire.

Le scanner thoracique montre des remaniements post-thérapeutiques et confirme l'apparition de 3 formations ganglionnaires mammaires internes gauches.



TEP-TDM au ^{18}F FDG (post – 3e chirurgie) (08/2014) : Apparition d'un foyer hypermétabolique ganglionnaire mammaire interne gauche de 12 x 8 mm (SUVmax à 4.2 g/ml) ; absence d'hypermétabolisme résiduel au sein de la loge opératoire.

► Le dossier est discuté en RCP des tumeurs endocrines début 2015 ; il est décidé de réaliser un octréoscan en vue d'un éventuel traitement par octréotate. Mais l'examen révèle l'absence de fixation significative des analogues de la somatostatine notamment en mammaire interne gauche.



Octréoscan (coupes planaires précoces 4h et 24h) : absence de fixation significative des analogues de la somatostatine en regard de l'adénopathie mammaire interne gauche et de l'autre petit nodule thoracique du 2ème espace intercostal connus.

► Après discussion du dossier en RCP nationale des tumeurs thymiques, sont préconisées une surveillance puis une réintervention chirurgicale en cas de progression des adénopathies.

La surveillance scanographique semestrielle est actuellement en cours et le dernier examen montrait une stabilité des lésions.

|

HISTOIRE CLINIQUE N°5

- Sexe : masculin
- Première prise en charge : 1979 (22 ans - hyperparathyroïdie primaire)
- Diagnostic de NEM1 : 2010 (53 ans – TNE pancréatique)
- Diagnostic de TNE thymique : 2013 (56 ans)
- Sévérité initiale : pas d'envahissement local + doute sur lésions hépatiques secondaires (TNE pancréatique?).
Résection thymique complète R0 + curage ganglionnaire mammaire interne N0
- Durée de suivi depuis le diagnostic de TNE thymique : 2 ans
- Statut 2015 : vivant – résection de la TNE thymique en juin 2015

► L'histoire débute avec la mise en évidence d'une hyperparathyroïdie primaire en 1979 en contexte d'urétrite, sur hyperplasie multiglandulaire opérée chez un patient alors âgé de 22 ans. Trois des quatre glandes sont atteintes et réséquées ; les deux inférieures sont intrathymiques. Le patient étant pupille de la nation et enfant unique, aucun antécédent familial n'est identifié.

Trente ans plus tard, suite à des épigastralgies avec accélération du transit, une TNE pancréatique est mise en évidence avec une pancréatite chronique calcifiante sur consommation éthylique chronique. Il bénéficie d'une pancréatectomie subtotale avec splénectomie et dans le même temps surrénalectomie gauche pour hyperplasie corticosurrénalienne bénigne. L'anatomopathologie confirme le carcinome neuroendocrine bien différencié de grade 1 ENETS G1 du pancréas.

Dans ce contexte, le diagnostic de NEM1 est évoqué et confirmé sur deux prélèvements par la mise en évidence d'une mutation du gène MEN1 au sein de l'exon 2CD. Cette mutation n'est alors pas répertoriée dans les banques de données internationales, mais considérée comme responsable de la pathologie devant la biosynthèse prévisible d'une protéine tronquée.

► La surveillance annuelle par tomodensitométrie et octréoscan est rassurante pendant trois ans, jusqu'à l'apparition fin 2013 d'une formation tissulaire médiastinale antérieure de 19 x 18 mm, de plusieurs adénomégalies médiastinohilaires ainsi qu'un micro-nodule lobaire moyen droit de 7 mm de diamètre. Le taux de NSE est alors limite à 17 ng/ml (N < 17).

► Le contrôle scanographique thoracique à six mois montre une augmentation de volume de la lésion médiastinale et des adénomégalies.

La TEP au ^{18}F FDG révèle un caractère modérément hypermétabolique de la masse médiastinale antérieure (SUV max 7,4 ng/ml), d'une autre petite formation médiastinale antérieure et de plusieurs ganglions latéro-trachéaux et hilaires droits (SUV max 5,5 ng/ml).

Enfin, un coloscanner trouve de multiples nodules hypodenses hépatiques évoquant des localisations secondaires. Les biopsies des nodules révèlent un aspect histologique en faveur de localisations d'une tumeur neuroendocrine de grade 2, de Ki 67 à 17%. Ces lésions hépatiques sont suspectes d'être secondaires à la lésion pancréatique opérée 4 ans plus tôt.

Biologiquement, le NSE est faiblement augmenté à 18 ng/ml (N < 17) et la chromogranine A difficilement interprétable sous inhibiteurs de la pompe à protons (2584 ng/ml ; N < 120).

► Le dossier est alors discuté en RCP des tumeurs endocrines fin 2014 où sont décidés :

- un octréoscan pour évaluer les possibilités de recours à un traitement par analogues marqués de la somatostatine : l'examen montre une fixation marquée, supérieure ou égale à la fixation hépatique (score de Krenning élevé entre 3 et 4 / 4), des lésions confluentes médiastinales droites et de la chaîne mammaire interne droite, ainsi que des renforcements moins intenses d'une lésion tissulaire rétro-sternale et d'une adénopathie cardiophrénique antérieure gauche, et des hétérogénéités de fixation hépatique douteuses des segments III et IV.

- une biopsie des lésions médiastinales pour caractériser leur origine, soit secondaire à la TNE pancréatique, soit primitivement thymique. Réalisée sous médiastinoscopie en février 2015, elle révèle des ganglions anthracosiques bénins.

- une TEP au ^{18}F FDG montrant une nette diminution de l'hypermétabolisme en regard de la masse thymique (SUV max passant de 7,4 à 2,9 ng/ml) et des ganglions médiastinaux.

► Une thymectomie est réalisée en juin 2015 par thoracoscopie assistée par robot et curage ganglionnaire de la chaîne mammaire interne et du territoire cervical VI latéral, révélant sur l'anatomopathologie un carcinome neuroendocrine bien différencié de grade 1 de 15x10 mm de résection complète ; sans métastase ganglionnaire.

► Le dossier du patient est présenté en RCP des tumeurs thymiques (RYTHMIC) en post-opératoire, qui préconise une simple surveillance devant le statut R0 sans envahissement ganglionnaire, et sera rediscuté en RCP RENATEN.

RÉSULTATS

Sur un total de 206 patients répertoriés atteints de NEM1, cinq cas de TNE thymiques ont été trouvés soit une incidence de 2.4 %. Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau en [Annexe 10](#).

A partir du registre de 120 patients suivis pour tumeur thymique dans le cadre du réseau RYTHMIC au Centre Oscar Lambret, deux cas de tumeurs neuroendocrines hors NEM1 ont été trouvés (un cas de TNE carcinoïde atypique diagnostiqué à 55 ans chez un patient sans antécédent personnel ni familial notable avec bilan phospho-calcique normal ; calcémie à 91 mg/l (N :86-102) ; un autre cas de TNE peu différenciée à petites cellules chez une patiente de 19 ans sans antécédent).

L'âge moyen au diagnostic de NEM1 était de 35.6 ans \pm 14.9 (16-53), et au diagnostic de TNE thymique de 40.2 ans \pm 10.3 (30-56). Le ratio hommes:femmes était de 4:1. La durée de suivi moyen entre le diagnostic de NEM1 et de TNE fut de 8.75 ans (0-22) sur la moyenne de quatre cas, l'un des cas de TNE thymique étant survenu 7 ans avant le diagnostic de NEM1 et pris en charge initialement hors du CHU de Lille.

Trois des cinq patients étaient consommateurs de tabac, l'un ne l'était pas. La donnée n'est pas consignée pour l'un d'entre eux.

Sur le plan génétique, 4 des 5 patients avaient une mutation du gène MEN1 déjà connue et répertoriée dans la littérature. La nouvelle mutation décrite aboutit à la synthèse d'une protéine tronquée. Trois des cinq cas concernaient une NEM1 familiale, deux étaient sporadiques, et aucun d'entre eux ne présentait d'antécédent familial de TNE thymique.

Quatre des cinq patients avaient présenté une hyperparathyroïdie primaire préalable à l'atteinte thymique. Trois avaient bénéficié d'une thymectomie associée au geste de parathyroïdectomie.

Un seul des cinq cas de TNE thymique était symptomatique avec une douleur du bras droit par compression du tronc veineux innominé et de la veine cave, des sueurs nocturnes et une dyspnée au moindre effort.

Le diagnostic initial de TNE thymique fut posé via une tomodensitométrie dans trois cas sur les cinq ; deux diagnostics furent fortuits sur une radiographie thoracique prescrite par la médecine du travail.

Le traitement initial de la TNE thymique fut chirurgical pour tous les patients. L'anatomopathologie était de type carcinoïde atypique pour tous les cas, avec un indice de prolifération allant de 10 à 25 %.

La taille maximale de la lésion thymique atteignait 122 x 81 mm, et était dans tous les cas supérieure ou égale à 15 mm.

Sur les cinq cas, un décès survint, soit une mortalité de 20%, imputable à une insuffisance respiratoire mixte restrictive (sur résection parenchymateuse pulmonaire et post-embolique) ainsi qu'aux complications de la TNE thymique fortement invasive, métastatique et aux comorbidités de la patiente. Pour les quatre autres patients, le délai de suivi depuis le diagnostic initial de TNE thymique varie de 1 à 17 ans.

Trois des cinq patients (Cas 1 – 2 – 4) ont présenté des récurrences, dans un délai allant de 3 mois à 16 mois. Les localisations des récurrences étaient variées : dans le premier cas thymique et hépatique avec un doute sur une localisation ganglionnaire porte pour l'un d'eux, dans le deuxième cas thymique, orbitaire avec un doute sur des dernières lésions sacrée et testiculaire, et enfin dans le quatrième cas ganglionnaires médiastinales et mammaire interne. Le traitement des récurrences associa dans tous les cas chirurgie et radiothérapie, et chimiothérapie pour l'un d'eux.

Dans les cas où une TEP-TDM au ¹⁸F¹⁸FDG a été réalisée, la fixation par la tumeur initiale, la récurrence ou la localisation métastatique était le plus souvent intense, avec une SUV max allant de 5 à 15.7 g/ml. En revanche la fixation en octreoscan était variable.

Les dosages biologiques des marqueurs endocrines (chromogranine A, NSE) n'ont pas toujours été réalisés ; les valeurs étaient très variables.

DISCUSSION

Prévalence de la pathologie

La prévalence de 2.4 % de TNE thymique dans notre série est concordante avec les données des autres études rétrospectives, inférieure à celle de 8% de l'étude prospective de Gibril et al.(55)

Caractéristiques des patients atteints

La littérature rapporte un ratio Hommes / Femmes de 20:1 chez les patients de type européen contre 2:1 chez les patients japonais. Dans cette série le ratio est de 4:1 chez des patients tous de type européen, justifiant des modalités de suivi identiques pour les deux sexes.

Trois des cinq cas de notre série présentent une NEM1 familiale. Aucun d'entre eux n'avait d'apparenté atteint de TNE thymique contrairement aux cas de « clusters » familiaux de NEM1 rapportés dans la littérature (33% sur l'étude de Goudet et al.(56)).

Sur le plan génétique, 4 des 5 mutations du gène MEN1 étaient déjà connues et répertoriées dans la littérature. La nouvelle mutation décrite, consistant en une duplication sur l'exon 2CD, aboutit à une protéine tronquée. Aucune mutation prédisposante de TNE thymique n'est rapportée à ce jour.

Sur le plan anatomopathologique, les tumeurs étaient de type carcinoïde atypique, de manière concordante avec les données de la littérature, avec des indices de prolifération compris entre 10 et 25 %.

Suivi des patients atteints de NEM1 : à quel âge commencer la surveillance thymique ?

Chez les patients connus porteurs de NEM1, les recommandations internationales de 2012 préconisent de débiter le dépistage de l'atteinte pituitaire et de l'hyperparathyroïdie primaire précocement. En effet, les âges les plus précoces de survenue des atteintes pituitaire, parathyroïdienne, pancréatique à type d'insulinome ou de TNE non sécrétante dépassant 2 cm

sont respectivement de 5, 8, 8 et 12 ans. Il est estimé que plus de 40% des enfants de moins de 20 ans auront développé au-moins une atteinte liée à la NEM1.

Dans le cas des TNE thymiques, il n'existe pas de consensus. Dans cette série, les âges au diagnostic de TNE thymique varient de 30 à 46 ans, avec une moyenne de 40.2 ans, soit plutôt jeune mais concordant avec l'intervalle [40-50] ans de la littérature. Cependant, le plus jeune patient de l'étude de Goudet et al.(56) avait 16 ans. Il semble légitime de recommander, dès la deuxième décennie, de porter une attention particulière sur la loge thymique sur les imageries morphologiques.

Par quel type d'examen ?

Sur les 5 cas rapportés, outre les deux diagnostics fortuits de masses médiastinales sur des radiographies, l'examen ayant permis de suspecter une TNE thymique est la tomodensitométrie thoracique. Dans les 3 cas où une TEP-TDM au ¹⁸FDG a été effectuée, toutes les lésions fixaient le traceur de manière intense (SUV max allant de 7.4 à 15.7 g/ml). Les récurrences ont été dépistées aussi bien par le scanner thoracique que la TEP. Le caractère invasif des TNE thymiques semble justifier l'utilisation des deux examens comme outil de dépistage.

A quelle fréquence ?

La durée entre le dernier examen de surveillance normal et l'examen pathologique varie de 1 à 3 ans, avec des récurrences diagnostiquées parfois précocement à 6 mois de la prise en charge chirurgicale. Seule 1 patiente sur les 5 cas était symptomatique. Ceci justifie une surveillance paraclinique systématique, mais dont le rythme mérite d'être précisé en tenant compte des autres atteintes plus fréquentes de la NEM1.

Également, la question se pose quant à la fréquence de la surveillance post-opératoire précoce et tardive. Une chirurgie d'exérèse carcinologique est l'objectif, mais est rarement effective, et les récurrences précoces légitiment une surveillance tous les 6 mois durant les deux années suivant la chirurgie.

Le caractère itératif des examens pose la question du risque carcinogène induit par le cumul de doses d'irradiation, surtout chez des patients prédisposés à développer des néoplasies devant débiter une surveillance précocement.

Les doses d'irradiation reçues lors d'un scanner thoracique diminuent d'années en années grâce aux importantes améliorations technologiques, notamment aux ajustements de paramètres effectués pour chaque examen et aux techniques de reconstructions itératives. Il y a encore quelques années, la dose efficace reçue était d'environ 6.7 mSv pour un scanner thoracique injecté (104) (soit environ 900 jours de rayonnements naturels) ; elle est actuellement de 0.4 mSv pour un scanner « ultra low dose » chez un adulte de moins de 90 kg. Pour comparaison, la dose de l'irradiation naturelle annuelle moyenne est en France de l'ordre de 2.4 à 3 mSv. Pour la TEP au ¹⁸FDG la dose reçue liée à l'activité injectée est estimée en moyenne à 6.65 mSv et pour l'octréoscan 6.59 mSv (pour un adulte de 70 kg), à laquelle il faut additionner la dose imputable au scanner couplé.

Ces améliorations technologiques contribuent à l'optimisation de la radioprotection, explicitée dans la directive européenne EURATOM 97/43 par trois principes : 1/ limitation de la dose ; 2/ justification de l'indication ; 3/ optimisation.

La balance bénéfice / risque est l'élément fondamental à discuter :

► Concernant le(s) risque(s) : alors qu'il n'existe aucun doute sur les effets déterministes liés aux fortes doses d'irradiation (effet seuil ; doses supérieures à 2000 mGy à l'origine d'une mort cellulaire) et sur l'augmentation du risque de développer la plupart des types de tumeurs malignes lors d'une exposition à des doses d'irradiation supérieures à 200-500 mSv, ceci devient plus incertain à des doses comprises entre 100 et 200 mSv et inconnu à des doses de l'ordre de 5 à 20 mSv. A ce jour, les études portant sur l'impact de faibles doses d'irradiation comprises entre 5 et 50 mSv n'ont pas apporté de réponse définitive. Les résultats sont contradictoires et peu fiables du fait :

- d'incertitudes quant aux doses d'irradiation effectives, ce qui prend une importance significative lorsqu'une étude épidémiologique porte sur l'impact imputable à de faibles doses d'irradiation.

- de l'exposition possible à des irradiations extérieures, d'origine médicale ou non, dont l'ordre de grandeur peut être similaire à celui des doses étudiées, entraînant un biais significatif.

- d'autres facteurs individuels d'ordre génétique, d'exposition environnementale, sociodémographique... qui deviennent des facteurs confondants à l'origine de biais dans l'estimation du risque.

L'incertitude des études épidémiologiques, la puissance statistique et la précision insuffisantes des études individuelles, empêchent de pouvoir répondre à la question du risque induit par l'exposition à de faibles doses d'irradiation.(105)

► Concernant les bénéfices apportés par l'ensemble des examens de dépistage, ceux-ci sont indéniables compte-tenu du pronostic péjoratif lié à l'invasivité des TNE thymiques.

Au total, grâce aux améliorations de performance et à la diminution majeure de l'irradiation induite par le scanner « ultra low dose », la question du risque se pose de moins en moins. Les progrès techniques font aussi de l'IRM une alternative de choix dans la détection des pathologies médiastinales. Ces deux aspects offrent la perspective d'une optimisation du suivi morphologique des patients jeunes atteints de NEM1.

Quelque soit la méthode d'imagerie utilisée, il est souhaitable que la surveillance morphologique d'une même région anatomique soit réalisée au sein d'un centre d'imagerie unique. Le protocole d'acquisition, adapté à l'indication et au morphotype, est ainsi reproduit ce qui rend l'examen plus performant et moins irradiant.

Adapter la surveillance aux autres atteintes de la NEM1 ?

Sur la série présentée, quatre des cinq patients ont développé une hyperparathyroïdie primaire préalablement à l'atteinte thymique, avec un délai de 3 à 5 ans entre les deux atteintes. Se pose la question de ne débiter le dépistage des TNE thymiques qu'après la survenue de l'hyperparathyroïdie. Cependant, le patient ayant présenté une TNE thymique inaugurale n'était pas connu comme porteur de NEM1 et sept ans se sont déroulés entre la survenue de l'atteinte thymique et le diagnostic d'hyperparathyroïdie.

Par ailleurs, quatre des cinq patients présentent également une atteinte duodéno-pancréatique, expliquant la poursuite de surveillance par octréoscan malgré sa faible sensibilité pour les TNE thymiques.

La généralisation des nouveaux traceurs TEP de type ⁶⁸Gallium-DOTA-peptides permettrait de combiner la surveillance des deux types de TNE, thymiques et entéropancréatiques.

Il serait intéressant de comparer l'efficacité des TEP utilisant ces traceurs à celle de la TEP au ¹⁸FDG pour les atteintes thymiques spécifiquement.

En cas de non infériorité, un bon rapport coût/efficacité pourrait être obtenu en réalisant une surveillance alternant tomодensitométrie thoraco-abdominale et TEP-⁶⁸Gallium-DOTA-peptides (remplaçant l'association de l'octréoscan pour les TNE duodéno-pancréatiques à la TEP au ¹⁸FDG pour les localisations thymiques).

Place de la biologie dans le dépistage et le suivi

Le caractère labile et non spécifique de la chromogranine A et du NSE ne permettent pas leur utilisation comme moyen de dépistage. Sur la série de six patients de Habbe et al. (106) par exemple, seul l'un d'entre eux avait un taux de chromogranine A augmenté et tous avaient un taux de NSE normal. On observe cependant sur la série rapportée ici que, lorsque leur dosage a été effectué au moment du diagnostic, les taux sont fréquemment augmentés pour la chromogranine A, et limite supérieure ou augmentés pour le NSE. Devant l'absence d'autre marqueur spécifique à ce jour, et compte-tenu de la difficulté diagnostique des TNE thymiques, il n'est pas aberrant de s'aider de l'évolutivité intra-individuelle des taux de chromogranine A et de NSE dans le suivi d'une NEM1. Une franche élévation sans autre étiologie évidente peut justifier une attention particulière de la part du praticien.

La question de la thymectomie concomitante de la parathyroïdectomie

Celle-ci ne peut être prophylactique de la survenue d'une TNE thymique du fait de son caractère partiel, la partie médiastinale profonde du thymus n'étant pas accessible par cet abord chirurgical. Cependant, le geste restant simple et non morbide, et il est concevable qu'une réduction de la quantité de tissu thymique diminue le risque de développement néoplasique.

Morbi-mortalité et TNE thymique

Sur la série étudiée, 1 décès a été observé sur les 5 patients, lié aux suites opératoires et comorbidités de la patiente (insuffisance respiratoire sévère séquellaire mixte, restrictive sur résection parenchymateuse pulmonaire et post-embolique, associée à une dénutrition). Le délai maximal de suivi des autres patients est à ce jour de 17 ans, et ce malgré la survenue de récurrence(s) ou métastase(s) intercurrentes. Ces résultats sont encourageants quant aux modalités de prise en charge et de suivi, ayant permis une moindre mortalité que celle rapportée dans la littérature et notamment dans ces deux récentes études rétrospectives :

- l'étude publiée en mai 2015 par l'équipe de Naykky Singh Ospina et al.(52) rapporte quatre décès sur sept cas de TNE thymique (pour un total de 348 patients suivis entre 1977 et

2013 au centre Mayo Clinic de Rochester, Minnesota). Dans cette série américaine, la mortalité est donc de 43%, potentiellement en rapport avec le stade avancé de la maladie au moment du diagnostic, celui-ci ayant été porté sur des radiographies thoraciques anormales chez des patients symptomatiques.

- l'étude de Goudet et al.(56) rapporte quant à elle une mortalité de 47.6% et des décès survenus entre 1 et 14.7 années après le diagnostic initial, mais fut réalisée à plus grande échelle (10 décès sur les 21 cas).

Dans notre étude, les quatre patients vivants ont bénéficié d'un suivi morphologique rapproché. Ceci pourrait expliquer la plus faible mortalité, se rapprochant du résultat de l'étude prospective de Gibril et al.(55) qui ne rapporte aucun décès sur les sept cas de TNE thymique trouvés chez les 85 patients atteints de NEM1 inclus et suivis de manière systématique, et ce malgré la survenue de métastases osseuses pour deux d'entre-eux.

Alors que 71% des cas de cette étude prospective étaient asymptomatiques, 80% des patients l'étaient également dans notre étude. La patiente symptomatique correspond à l'unique cas de décès. Comme déjà cité, le caractère symptomatique est souvent lié à l'invasivité tumorale et ne doit pas être attendu pour réaliser les explorations morpho-fonctionnelles.

Une étude rétrospective récente de 2015 de Filosso et al. rapporte la plus grande série de TNE thymiques décrite à ce jour(49), sans précision quant à la nature sporadique ou associée à une NEM1, portant sur 205 patients traités dont 178 cas de tumeur neuroendocrine histologiquement prouvée avec majoritairement des carcinoïdes atypiques (40%). Elle fut menée à partir des bases de données du groupe international d'étude des tumeurs thymiques malignes (ITMIG) et de la société européenne de chirurgie thoracique (ESTS), et portait sur le devenir des patients atteints de TNE thymique. On retrouvait une prépondérance masculine (77%), un âge moyen de 54 ans (19-82) sans influence géographique, une taille tumorale moyenne de 8 cm (2.1-30) avec un stade avancé dans la majorité des cas (69% de stades III à IV de Masaoka-Koga). La durée moyenne de suivi fut de 4.06 ans, avec des données de survie disponibles pour 156 patients. 52 décès furent notés.

Sur les 4 cas vivants de notre étude, 3 ont présenté au-moins une récurrence (l'un étant en cours de prise en charge pour la première lésion). Dans l'étude de Filosso et al.(49), 36 cas de récurrence étaient notés sur les 94 patients (38%) pour lesquels les données concernant les récurrences étaient disponibles. La survie globale était de 7.5 ans, la survie à 5 et 10 ans était

de 68% et 39% respectivement. Enfin l'incidence cumulée de récurrences à 5 et 10 ans était de 34% et 54% respectivement.

Cette étude montre que les facteurs de meilleur pronostic significatifs pour la survie globale sont le traitement par chirurgie, l'absence d'envahissement des marges de résection, et le stade Masaoka-Koga inférieur ou égal à II (en analyse univariée).

Prise en charge thérapeutique

Cette étude de Filosso et al. montre ainsi le rôle prépondérant de la chirurgie. La résection complète R0 doit être l'objectif, justifiant une prise en charge par un centre expert.

L'étude italienne multicentrique de Cardillo et al.(107) parue en 2012 sur 35 cas de TNE thymiques opérées (tous types confondus) montre que pour être complète, la résection doit souvent être large, le long du péricarde, de la plèvre et des gros vaisseaux, et que la survenue d'une récurrence n'altère pas la survie si une résection complète est possible. Cette étude, comme celle de Gaur et al.(100) portant sur les 160 cas du registre américain SEER parue en 2010, met en évidence l'importance significative de la taille tumorale (seuil arbitraire de 7 cm) comme facteur pronostique.

Les voies d'abord chirurgicales sont fonction de la taille, de l'étendue de la lésion et de la localisation : en cas de taille inférieure à 4-5 cm, la voie peut être transcervicale, par thoracoscopie vidéo-assistée (video-assisted thoracoscopic surgery [VATS]) ou robot-assistée comme ce fut le cas pour la récente chirurgie du cinquième patient rapporté dans notre série. Sept cas en avaient également bénéficié dans l'étude de Filosso et al.. Les autres voies d'abord sont la sternotomie médiane et possiblement une thoracotomie latéralisée en fonction des caractéristiques de la lésion.

Si l'indication d'une chirurgie première n'est pas justifiée à un stade évolutif métastatique, elle reste indiquée lors d'un syndrome de masse tumorale à visée de décompression des organes de voisinage.

Trois des cinq patients de notre série ont bénéficié d'une radiothérapie externe complémentaire devant une extension locale ou une résection chirurgicale incomplète. Les recommandations américaines du NCCN (National Comprehensive Cancer Network), non spécifiques de la NEM1, proposent l'utilisation de la radiothérapie dans cette indication.

L'étude de Filosso et al suggère cependant l'absence de bénéfice sur la survie, ni sur les récurrences, apporté par les traitements adjuvants que sont la radio- et la chimiothérapie. Ces données restent à être confirmées par d'autres études.

Variabilité de prise en charge des patients de l'étude

Les modalités de prise en charge ont été variables dans notre série pour plusieurs raisons. D'une part, du fait d'une grande diversité de profils des patients : le suivi initial n'a pas toujours été réalisé au CHRU de Lille, le statut de NEM1 familiale était méconnu pour l'un des patients retardant le suivi, et enfin le caractère aléatoire de l'observance a pénalisé la régularité de réalisation des examens complémentaires.

D'autre part, avec le temps, la performance des techniques d'imagerie morpho-fonctionnelles et la connaissance de la pathologie se sont améliorées, et le suivi des patients atteints de NEM1 s'est « centralisé » au sein d'un même service d'endocrinologie. Les familles atteintes sont désormais connues des praticiens, répertoriées au sein du registre du GTE ; les dossiers sont discutés en comité d'experts lors des RCP des tumeurs neurendocrines.

Ces réunions permettent d'adapter le suivi à la diversité des présentations des cas de TNE thymiques. Tout comme pour d'autres atteintes de la NEM1, de grandes lignes de recommandations constitueraient une aide à la prise en charge.

Par ailleurs, le recoupement des données et la collaboration entre les deux réseaux français du Groupe des Tumeurs Endocrines (GTE) et du Réseau Tumeurs THYMiques et Cancer (RYTHMIC) permet d'une part d'optimiser le diagnostic de TNE rentrant dans le cadre de NEM1 (notamment si la famille est déjà connue et suivie) et d'autre part de mettre à profit les compétences des spécialistes du thymus pour la prise en charge de ces TNE de localisation moins fréquente que les autres localisations de TNE dans la NEM1.

Limites et perspectives

Notre étude est rétrospective, et aucun protocole de suivi standardisé n'a été réalisé. Cependant, sur les dernières années le suivi des patients atteints de NEM1 fut « piloté » au sein d'un même service d'endocrinologie, par un ou deux praticiens, et la présentation des dossiers en RCP des Tumeurs Endocrines a permis une relative standardisation des pratiques.

Tout comme pour les autres atteintes de la NEM1, de grandes lignes de recommandations pourraient constituer une aide à la prise en charge diagnostique, thérapeutique, et de suivi.

Pour établir de telles recommandations et les améliorer au cours du temps, il serait intéressant :

- de mener une étude prospective à grande échelle en vue de tester un schéma de suivi consensuel établi au vue des connaissances actuelles, et ce même si la pathologie est rare, sur le modèle du protocole de suivi des NEM1 rapporté par l'étude de Gibril et al..

Aucune étude comparative des différentes techniques d'imagerie n'est éthiquement acceptable du fait du caractère agressif de la pathologie, les moyens diagnostiques les plus performants devant être proposés au patient.

- de compléter les registres de données des centres experts de prise en charge des tumeurs thymiques sur le modèle du registre du GTE, notamment celui de l'ITMIG (International Thymic Malignancy Interest Group) et de l'ESTS (European Society of Thoracic Surgeons) par les données médicales et génétiques, notamment concernant l'association à une NEM1 ou non. Dans ces registres, l'étude de Filosso et al. rapporte que sur les 205 cas répertoriés, les données du traitement chirurgical n'étaient disponibles que pour 132 cas, anatomopathologiques pour 96 cas, et sur la survenue de récurrences pour 94 cas. Sur le modèle du registre des tumeurs neuroendocrines du GTE accessible en ligne et standardisé, il serait intéressant de standardiser le recueil de données des registres des tumeurs thymiques pour minimiser les informations manquantes, et de le compléter par les données médicales et génétiques pour redresser de potentiels diagnostics de NEM1.

Le registre du GTE permet de faciliter l'élaboration de protocoles épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques, avec des effectifs importants (plus de 1000 cas de NEM1 répertoriés). Une collaboration entre les différents registres de NEM1 à l'échelle européenne permettrait d'augmenter le nombre de cas et donc d'atteintes thymiques répertoriées.

Grâce aux récentes avancées techniques à l'échelle moléculaire, de nouvelles perspectives peuvent être envisagées :

- sur le plan du diagnostic : depuis quelques mois de nouvelles techniques de séquençage sont disponibles, dites de nouvelle génération (Next Generation Sequencing ou NGS). Contrairement à la première méthode de séquençage de l'ADN reposant sur la méthode Sanger, le séquençage est désormais réalisé à haut débit et permet d'obtenir la séquence complète du génome rapidement. Les analyses génétiques sont ainsi plus accessibles à la pratique clinique courante (moindre coût) avec un rendu de résultats plus rapide. Dans la NEM1, cette technique ouvre la perspective d'une analyse complète plus aisée du gène MEN1, permettant de résoudre certaines situations difficiles comme celles des réarrangements de grande taille.

- sur le plan thérapeutique : les mécanismes moléculaires impliquant la ménine sont de mieux en mieux connus, ouvrant des perspectives thérapeutiques ciblant les voies de signalisation altérées dans la NEM1. Une étude récente de 2015 présente le cas d'une inhibition pharmacologique de l'interaction entre la ménine et les protéines de fusion MLL, bloquant la progression de la leucémie aiguë lymphoïde avec anomalies du gène MLL.(108) Plus spécifiquement chez des souris déficientes en ménine, une autre étude a montré que l'utilisation d'un antagoniste ciblant la voie de signalisation de la β -catenin anormalement activée au sein des tumeurs neuroendocrines pancréatiques permet d'inhiber la prolifération tumorale.(109) Une étude semblable sur les TNE thymiques pourrait permettre de développer de telles thérapies ciblées.

CONCLUSION

Les tumeurs neuroendocrines thymiques sont une atteinte rare mais agressive de la NEM1. Les améliorations dans la prise en charge de l'hyperparathroïdie primaire, de l'atteinte hypophysaire et des TNE duodéno-pancréatiques impliquent que les TNE thymiques deviennent un déterminant important de la survie à long terme des patients atteints de NEM1. Il n'existe pas de consensus à ce jour concernant leur prise en charge, compte-tenu des données limitées liées à leur faible prévalence, aux séries de faible effectif, et du manque d'essais prospectifs.

La particularité de la NEM1 et la complexité de la chirurgie, qui constitue un important facteur pronostique, nécessitent une prise en charge multidisciplinaire dans un centre expert.

Celle-ci pourra être facilitée par la mise en commun des expériences et l'élaboration de recommandations évolutives. Les registres informatisés répertorient les NEM1 d'une part, les tumeurs thymiques d'autre part, sont un outil primordial pour augmenter le nombre de cas de tumeurs neuroendocrines thymiques et donc la puissance des études concernant leur prise en charge.

Les améliorations technologiques rendent l'IRM et le scanner de plus en plus performants pour le dépistage et le suivi des lésions médiastinales, avec des doses d'irradiation scanographique de moins en moins importantes. Ces moindres contraintes permettent d'envisager de pouvoir intégrer la surveillance du thymus au sein de celle, plus globale, de la NEM1. La généralisation de l'utilisation de nouveaux traceurs en TEP comme les ^{68}Ga -DOTA-peptides sera une aide majeure dans l'exploration fonctionnelle de la pathologie neuroendocrine.

Le choix de la technique d'imagerie, objet d'une discussion pluridisciplinaire, pourra être personnalisé en fonction de l'âge du patient, des autres atteintes, du centre de prise en charge.

Enfin, l'amélioration des techniques et des connaissances à l'échelle moléculaire ouvre la perspective de thérapies ciblées complémentaires du traitement chirurgical.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Piecha G, Chudek J, Więcek A. Primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Int J Endocrinol*. 2010;2010:928383.
2. Goudet P, Bonithon C, Costa A, Cadiot G, Baudin E, Murat A, et al. [A Multiple endocrine neoplasia type-1 observatory in a French-speaking area. A tool from the Endocrine Tumor study Group (GTE)]. *Ann Endocrinol*. juin 2007;68(2-3):154-9.
3. Trump D, Farren B, Wooding C, Pang JT, Besser GM, Buchanan KD, et al. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *QJM Mon J Assoc Physicians*. sept 1996;89(9):653-69.
4. Geerdink EAM, Van der Luijt RB, Lips CJM. Do patients with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 benefit from periodical screening? *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. déc 2003;149(6):577-82.
5. Marsh DJ, Gimm O. Multiple endocrine neoplasia: types 1 and 2. *Adv Otorhinolaryngol*. 2011;70:84-90.
6. Larsson C, Skogseid B, Oberg K, Nakamura Y, Nordenskjöld M. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature*. 3 mars 1988;332(6159):85-7.
7. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science*. 18 avr 1997;276(5311):404-7.
8. Lemmens I, Van de Ven WJ, Kas K, Zhang CX, Giraud S, Wautot V, et al. Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. The European Consortium on MEN1. *Hum Mol Genet*. juill 1997;6(7):1177-83.
9. Piecha G, Chudek J, Wiecek A. Multiple Endocrine Neoplasia type 1. *Eur J Intern Med*. mars 2008;19(2):99-103.
10. Schnepf RW, Chen Y-X, Wang H, Cash T, Silva A, Diehl JA, et al. Mutation of tumor suppressor gene Men1 acutely enhances proliferation of pancreatic islet cells. *Cancer Res*. 1 juin 2006;66(11):5707-15.
11. Schnepf RW, Mao H, Sykes SM, Zong W-X, Silva A, La P, et al. Menin induces apoptosis in murine embryonic fibroblasts. *J Biol Chem*. 12 mars 2004;279(11):10685-91.
12. Stålberg P, Grimfjård P, Santesson M, Zhou Y, Lindberg D, Gobl A, et al. Transfection of the multiple endocrine neoplasia type 1 gene to a human endocrine pancreatic tumor cell line inhibits cell growth and affects expression of JunD, delta-like protein 1/preadipocyte factor-1, proliferating cell nuclear antigen, and QM/Jif-1. *J Clin*

- Endocrinol Metab. mai 2004;89(5):2326-37.
13. Crabtree JS, Scacheri PC, Ward JM, Garrett-Beal L, Emmert-Buck MR, Edgemon KA, et al. A mouse model of multiple endocrine neoplasia, type 1, develops multiple endocrine tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 30 janv 2001;98(3):1118-23.
 14. Farnebo F, Teh BT, Dotzenrath C, Wassif WS, Svensson A, White I, et al. Differential loss of heterozygosity in familial, sporadic, and uremic hyperparathyroidism. *Hum Genet*. mars 1997;99(3):342-9.
 15. Falchetti A, Marini F, Luzi E, Giusti F, Cavalli L, Cavalli T, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): not only inherited endocrine tumors. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. déc 2009;11(12):825-35.
 16. Suphapeetiporn K, Grealley JM, Walpita D, Ashley T, Bale AE. MEN1 tumor-suppressor protein localizes to telomeres during meiosis. *Genes Chromosomes Cancer*. sept 2002;35(1):81-5.
 17. Matkar S, Thiel A, Hua X. Menin: a scaffold protein that controls gene expression and cell signaling. *Trends Biochem Sci*. août 2013;38(8):394-402.
 18. Yang Y-J, Song T-Y, Park J, Lee J, Lim J, Jang H, et al. Menin mediates epigenetic regulation via histone H3 lysine 9 methylation. *Cell Death Dis*. 2013;4:e583.
 19. Jiao Y, Shi C, Edil BH, de Wilde RF, Klimstra DS, Maitra A, et al. DAXX/ATRAX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science*. 4 mars 2011;331(6021):1199-203.
 20. Stratakis CA, éditeur. *Endocrine tumor syndromes and their genetics*. Basel: Karger; 2013.
 21. Agarwal SK, Guru SC, Heppner C, Erdos MR, Collins RM, Park SY, et al. Menin interacts with the AP1 transcription factor JunD and represses JunD-activated transcription. *Cell*. 8 janv 1999;96(1):143-52.
 22. Huang J, Gurung B, Wan B, Matkar S, Veniaminova NA, Wan K, et al. The same pocket in menin binds both MLL and JUND but has opposite effects on transcription. *Nature*. 23 févr 2012;482(7386):542-6.
 23. Lips CJ, Dreijerink KM, Höppener JW. Variable clinical expression in patients with a germline MEN1 disease gene mutation: clues to a genotype-phenotype correlation. *Clin São Paulo Braz*. 2012;67 Suppl 1:49-56.
 24. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat*. janv 2008;29(1):22-32.
 25. Thevenon J, Bourredjem A, Faivre L, Cardot-Bauters C, Calender A, Murat A, et al. Higher risk of death among MEN1 patients with mutations in the JunD interacting domain: a Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE) cohort study. *Hum Mol Genet*. 15 mai 2013;22(10):1940-8.

26. Bartsch DK, Slater EP, Albers M, Knoop R, Chaloupka B, Lopez CL, et al. Higher risk of aggressive pancreatic neuroendocrine tumors in MEN1 patients with MEN1 mutations affecting the CHES1 interacting MENIN domain. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2014;99(11):E2387-91.
27. Goudet P, Bonithon-Kopp C, Murat A, Ruzsiewski P, Niccoli P, Ménégau F, et al. Gender-related differences in MEN1 lesion occurrence and diagnosis: a cohort study of 734 cases from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* juill 2011;165(1):97-105.
28. Duh QY, Hybarger CP, Geist R, Gamsu G, Goodman PC, Gooding GA, et al. Carcinoids associated with multiple endocrine neoplasia syndromes. *Am J Surg.* juill 1987;154(1):142-8.
29. Skogseid B, Larsson C, Lindgren PG, Kvanta E, Rastad J, Theodorsson E, et al. Clinical and genetic features of adrenocortical lesions in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 1992;75(1):76-81.
30. Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A, Niccoli P, Cardot-Bauters C, Rohmer V, et al. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines database. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* févr 2012;166(2):269-79.
31. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2001;86(12):5658-71.
32. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2012;97(9):2990-3011.
33. Hagström E, Lundgren E, Rastad J, Hellman P. Metabolic abnormalities in patients with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population-based screening. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* juill 2006;155(1):33-9.
34. Lairmore TC, Govednik CM, Quinn CE, Sigmond BR, Lee CY, Jupiter DC. A randomized, prospective trial of operative treatments for hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery.* déc 2014;156(6):1326-34; discussion 1334-5.
35. Twigt BA, Scholten A, Valk GD, Rinkes IHB, Vriens MR. Differences between sporadic and MEN related primary hyperparathyroidism; clinical expression, preoperative workup, operative strategy and follow-up. *Orphanet J Rare Dis.* 1 avr 2013;8:50.
36. Powell AC, Alexander HR, Pingpank JF, Steinberg SM, Skarulis M, Bartlett DL, et al. The utility of routine transcervical thymectomy for multiple endocrine neoplasia 1-related hyperparathyroidism. *Surgery.* déc 2008;144(6):878-83; discussion 883-4.
37. snfge. Thésaurus National de Cancérologie Digestive - Chapitre 11 tumeurs neuroendocrines digestives. In: *Le Thésaurus National de Cancérologie Digestive* [Internet]. 2014. Disponible sur:

- http://www.snfge.org/sites/default/files/recommandations/tncd_chap-11-tned_2014-06-30.pdf
38. Triponez F, Goudet P, Dosseh D, Cougard P, Bauters C, Murat A, et al. Is surgery beneficial for MEN1 patients with small (< or = 2 cm), nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. *World J Surg.* mai 2006;30(5):654-62; discussion 663-4.
 39. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology.* 2012;95(2):157-76.
 40. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2 févr 2015;
 41. TNE bronchiques Référentiel 2015.pdf [Internet]. [cité 2 août 2015]. Disponible sur: http://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/referentiels/TNE_2015.pdf
 42. O'Toole D. [Current trend: endocrine tumors of the stomach, small bowel, colon and rectum]. *Gastroentérologie Clin Biol.* févr 2006;30(2):276-91.
 43. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, Pavel ME, Hörsch D, O'Dorisio MS, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* mai 2013;40(5):800-16.
 44. Goudet P, Dalac A, Le Bras M, Cardot-Bauters C, Niccoli P, Lévy-Bohbot N, et al. MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2015;100(4):1568-77.
 45. Goudet P, Murat A, Binquet C, Cardot-Bauters C, Costa A, Ruzsniwski P, et al. Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. *World J Surg.* févr 2010;34(2):249-55.
 46. Jolibert M. « Le thymus sur le divan »: sémiologie normale et pathologique [Internet]. Poster électronique présenté à: Journées Françaises de Radiologie 2011; 2011; France. Disponible sur: <http://pe.sfrnet.org/ModuleConsultationPoster/consultationPoster.aspx?intIdPoster=5162>
 47. Rosai J, Higa E. Mediastinal endocrine neoplasm, of probable thymic origin, related to carcinoid tumor. *Clinicopathologic study of 8 cases.* *Cancer.* avr 1972;29(4):1061-74.
 48. Travis WD, Elisabeth Brambilla, H. Konrad Müller-Hermelink, Curtis C. Harris, éditeurs. *Pathology and genetics of tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart.* Lyon: IARC Press; 2004. 344 p.
 49. Filosso PL, Yao X, Ahmad U, Zhan Y, Huang J, Ruffini E, et al. Outcome of primary neuroendocrine tumors of the thymus: a joint analysis of the International Thymic

- Malignancy Interest Group and the European Society of Thoracic Surgeons databases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* janv 2015;149(1):103-9.e2.
50. Teh BT, Zedenius J, Kytölä S, Skogseid B, Trotter J, Choplin H, et al. Thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg.* juill 1998;228(1):99-105.
 51. Rosai J, Higa E, Davie J. Mediastinal endocrine neoplasm in patients with multiple endocrine adenomatosis. A previously unrecognized association. *Cancer.* avr 1972;29(4):1075-83.
 52. Singh Ospina N, Thompson GB, C Nichols F, D Cassivi S, Young WF. Thymic and Bronchial Carcinoid Tumors in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: The Mayo Clinic Experience from 1977 to 2013. *Horm Cancer.* 13 juin 2015;
 53. Ferolla P, Falchetti A, Filosso P, Tomassetti P, Tamburrano G, Avenia N, et al. Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid) in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: the Italian series. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2005;90(5):2603-9.
 54. Sugiura H, Morikawa T, Itoh K, Ono K, Okushiba S, Kondo S, et al. Thymic carcinoid in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1: report of a case. *Surg Today.* 2001;31(5):428-32.
 55. Gibril F, Chen Y-J, Schrupp DS, Vortmeyer A, Zhuang Z, Lubensky IA, et al. Prospective study of thymic carcinoids in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2003;88(3):1066-81.
 56. Goudet P, Murat A, Cardot-Bauters C, Emy P, Baudin E, Boullay Choplin H du, et al. Thymic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: a comparative study on 21 cases among a series of 761 MEN1 from the GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines). *World J Surg.* juin 2009;33(6):1197-207.
 57. Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, Miya A, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicentre database. *Clin Endocrinol (Oxf).* avr 2012;76(4):533-9.
 58. Saint André JP, Valo I, Guyétant S. Anatomie pathologique des tumeurs neuroendocrines. *Mém L'Académie Natl Chir.* 2003;2(3):47-52.
 59. Lim LC, Tan MH, Eng C, Teh BT, Rajasoorya RC. Thymic carcinoid in multiple endocrine neoplasia 1: genotype-phenotype correlation and prevention. *J Intern Med.* avr 2006;259(4):428-32.
 60. Weissferdt A, Tang X, Wistuba II, Moran CA. Comparative immunohistochemical analysis of pulmonary and thymic neuroendocrine carcinomas using PAX8 and TTF-1. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* déc 2013;26(12):1554-60.
 61. Oliveira AM, Tazelaar HD, Myers JL, Erickson LA, Lloyd RV. Thyroid transcription factor-1 distinguishes metastatic pulmonary from well-differentiated neuroendocrine tumors of other sites. *Am J Surg Pathol.* juin 2001;25(6):815-9.
 62. Hishima T, Fukayama M, Hayashi Y, Fujii T, Arai K, Shiozawa Y, et al. Neuroendocrine differentiation in thymic epithelial tumors with special reference to

- thymic carcinoma and atypical thymoma. *Hum Pathol.* avr 1998;29(4):330-8.
63. Miller BS, Rusinko RY, Fowler L. Synchronous thymoma and thymic carcinoid in a woman with multiple endocrine neoplasia type 1: case report and review. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* sept 2008;14(6):713-6.
 64. Weissferdt A, Kalhor N, Liu H, Rodriguez J, Fujimoto J, Tang X, et al. Thymic neuroendocrine tumors (paraganglioma and carcinoid tumors): a comparative immunohistochemical study of 46 cases. *Hum Pathol.* déc 2014;45(12):2463-70.
 65. Tiffet O, Nicholson AG, Ladas G, Sheppard MN, Goldstraw P. A clinicopathologic study of 12 neuroendocrine tumors arising in the thymus. *Chest.* juill 2003;124(1):141-6.
 66. Fukai I, Masaoka A, Fujii Y, Yamakawa Y, Yokoyama T, Murase T, et al. Thymic neuroendocrine tumor (thymic carcinoid): a clinicopathologic study in 15 patients. *Ann Thorac Surg.* janv 1999;67(1):208-11.
 67. Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid tumor) of the thymus. A clinicopathologic analysis of 80 cases. *Am J Clin Pathol.* juill 2000;114(1):100-10.
 68. Soga J, Yakuwa Y, Osaka M. Evaluation of 342 cases of mediastinal/thymic carcinoids collected from literature: a comparative study between typical carcinoids and atypical varieties. *Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia.* oct 1999;5(5):285-92.
 69. Ghazi AA, Dezfooli AA, Mohamadi F, Yousefi SV, Amirbaigloo A, Ghazi S, et al. Cushing syndrome secondary to a thymic carcinoid tumor due to multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* août 2011;17(4):e92-6.
 70. Tsuchida M, Yamato Y, Hashimoto T, Saito M, Hayashi J. Recurrent thymic carcinoid tumor in the pleural cavity. 2 cases of long-term survivors. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg Off Publ Jpn Assoc Thorac Surg Nihon Kyōbu Geka Gakkai Zasshi.* nov 2001;49(11):666-8.
 71. Filosso PL, Ruffini E, Lausi PO, Lucchi M, Oliaro A, Detterbeck F. Historical perspectives: The evolution of the thymic epithelial tumors staging system. *Lung Cancer Amst Neth.* févr 2014;83(2):126-32.
 72. Öberg K, Hellman P, Ferolla P, Papotti M, ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* oct 2012;23 Suppl 7:vii120-3.
 73. *Referentiel_RYTHMIC_2015.pdf* [Internet]. [cité 30 août 2015]. Disponible sur: http://www.rythmic.org/01/images/RYTHMIC/Doc/Referentiel_RYTHMIC_2015.pdf
 74. Teh BT, McArdle J, Chan SP, Menon J, Hartley L, Pullan P, et al. Clinicopathologic studies of thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1. *Medicine (Baltimore).* janv 1997;76(1):21-9.

75. Jansson JO, Svensson J, Bengtsson BA, Frohman LA, Ahlman H, Wängberg B, et al. Acromegaly and Cushing's syndrome due to ectopic production of GHRH and ACTH by a thymic carcinoid tumour: in vitro responses to GHRH and GHRP-6. *Clin Endocrinol (Oxf)*. févr 1998;48(2):243-50.
76. Hasani-Ranjbar S, Rahmanian M, Ebrahim-Habibi A, Soltani A, Soltanzade A, Mahrampour E, et al. Ectopic Cushing syndrome associated with thymic carcinoid tumor as the first presentation of MEN1 syndrome-report of a family with MEN1 gene mutation. *Fam Cancer*. juin 2014;13(2):267-72.
77. Li X, Su J, Zhao L, Wu J, Ding X, Fang F, et al. Familial Cushing syndrome due to thymic carcinoids in a multiple endocrine neoplasia type 1 kindred. *Endocrine*. sept 2014;47(1):183-90.
78. Takagi J, Otake K, Morishita M, Kato H, Nakao N, Yoshikawa K, et al. Multiple endocrine neoplasia type I and Cushing's syndrome due to an aggressive ACTH producing thymic carcinoid. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2006;45(2):81-6.
79. Boix E, Picó A, Pinedo R, Aranda I, Kovacs K. Ectopic growth hormone-releasing hormone secretion by thymic carcinoid tumour. *Clin Endocrinol (Oxf)*. juill 2002;57(1):131-4.
80. Wilkinson S, Teh BT, Davey KR, McArdle JP, Young M, Shepherd JJ. Cause of death in multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg Chic Ill* 1960. juin 1993;128(6):683-90.
81. Kondo R, Yamanda T, Makiuchi A, Numanami H, Takasuna K, Machida E, et al. [A case of thymic carcinoid with multiple endocrine neoplasm (MEN)-type I]. *Kyobu Geka*. sept 1999;52(10):875-8.
82. Nishino M, Ashiku SK, Kocher ON, Thurer RL, Boisselle PM, Hatabu H. The thymus: a comprehensive review. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. avr 2006;26(2):335-48.
83. Baron RL, Lee JK, Sagel SS, Peterson RR. Computed tomography of the normal thymus. *Radiology*. janv 1982;142(1):121-5.
84. Takahashi K, Al-Janabi NJ. Computed tomography and magnetic resonance imaging of mediastinal tumors. *J Magn Reson Imaging JMRI*. déc 2010;32(6):1325-39.
85. Bogot NR, Quint LE. Imaging of thymic disorders. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc*. 2005;5:139-49.
86. Nasser F, Eftekhari F. Clinical and radiologic review of the normal and abnormal thymus: pearls and pitfalls. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. mars 2010;30(2):413-28.
87. Scarsbrook AF, Ganeshan A, Statham J, Thakker RV, Weaver A, Talbot D, et al. Anatomic and functional imaging of metastatic carcinoid tumors. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. avr 2007;27(2):455-77.
88. Gümüştaş S, Inan N, Sarisoy HT, Anik Y, Arslan A, Ciftçi E, et al. Malignant versus

- benign mediastinal lesions: quantitative assessment with diffusion weighted MR imaging. *Eur Radiol.* nov 2011;21(11):2255-60.
89. Yabuuchi H, Matsuo Y, Abe K, Baba S, Sunami S, Kamitani T, et al. Anterior mediastinal solid tumours in adults: characterisation using dynamic contrast-enhanced MRI, diffusion-weighted MRI, and FDG-PET/CT. *Clin Radiol.* 10 août 2015;
 90. Otake Y, Aoki M, Nakanishi T, Hashimoto K. Atypical carcinoid of thymus associated with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* oct 2010;58(10):534-7.
 91. Intenzo CM, Jabbour S, Lin HC, Miller JL, Kim SM, Capuzzi DM, et al. Scintigraphic imaging of body neuroendocrine tumors. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* oct 2007;27(5):1355-69.
 92. Satta J, Ahonen A, Parkkila S, Leinonen L, Apaja-Sarkkinen M, Lepojärvi M, et al. Multiple endocrine neoplastic-associated thymic carcinoid tumour in close relatives: octreotide scan as a new diagnostic and follow-up modality. Two case reports. *Scand Cardiovasc J SCJ.* 1999;33(1):49-53.
 93. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, Caillet H, Laplanche A, Boige V, et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 janv 2005;23(1):70-8.
 94. Perez-Monte JE, Brown ML, Clarke MR, Watson CG, Carty SE. Parathyroid hyperplasia, thymic carcinoid and pituitary adenoma detected with technetium-99m-MIBI in MEN type I. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* nov 1997;38(11):1767-9.
 95. Abe T, Sato M, Okumura T, Shioyama Y, Kiyoshima M, Asato Y, et al. FDG PET/CT findings of thymic carcinoid and bronchial carcinoid in a patient with multiple neuroendocrine neoplasia type 1. *Clin Nucl Med.* nov 2008;33(11):778-9.
 96. De Luca S, Fonti R, Palmieri G, Federico P, Del Prete G, Pacelli R, et al. Combined imaging with 18F-FDG-PET/CT and 111In-labeled octreotide SPECT for evaluation of thymic epithelial tumors. *Clin Nucl Med.* 2013;38(5):354-8.
 97. Wild D, Bomanji JB, Benkert P, Maecke H, Ell PJ, Reubi JC, et al. Comparison of 68Ga-DOTANOC and 68Ga-DOTATATE PET/CT within patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* mars 2013;54(3):364-72.
 98. Ambrosini V, Campana D, Tomassetti P, Fanti S. 68Ga-labelled peptides for diagnosis of gastroenteropancreatic NET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* févr 2012;39 Suppl 1:S52-60.
 99. Hofman MS, Lau WFE, Hicks RJ. Somatostatin receptor imaging with 68Ga DOTATATE PET/CT: clinical utility, normal patterns, pearls, and pitfalls in interpretation. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* avr 2015;35(2):500-16.
 100. Gaur P, Leary C, Yao JC. Thymic neuroendocrine tumors: a SEER database analysis of 160 patients. *Ann Surg.* juin 2010;251(6):1117-21.

101. Amano H, Yamada T, Jujoh T, Kuroda F, Sakao S, Tada Y, et al. [Case of thymic carcinoid associated with multiple endocrine neoplasia type I treated effectively with chemotherapy]. *Nihon Kokyūki Gakkai Zasshi J Jpn Respir Soc.* nov 2010;48(11):855-9.
102. van Essen M, Krenning EP, Bakker WH, de Herder WW, van Aken MO, Kwekkeboom DJ. Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate in patients with foregut carcinoid tumours of bronchial, gastric and thymic origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* août 2007;34(8):1219-27.
103. Burgess JR, Giles N, Shepherd JJ. Malignant thymic carcinoid is not prevented by transcervical thymectomy in multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf).* nov 2001;55(5):689-93.
104. IRSN - Doses délivrées aux patients en scanographie et en radiologie conventionnelle - Résultats d'une enquête multicentrique en serveur public - IRSN-Rapport-dosimetrie-patient-2010-12.pdf [Internet]. [cité 12 août 2015]. Disponible sur: http://www.irsn.fr/FR/expertise/rapports_expertise/Documents/radioprotection/IRSN-Rapport-dosimetrie-patient-2010-12.pdf
105. Shore RE. Radiation impacts on human health: certain, fuzzy, and unknown. *Health Phys.* févr 2014;106(2):196-205.
106. Habbe N, Waldmann J, Bartsch DK, Fendrich V, Rothmund M, Langer P. Multimodal treatment of sporadic and inherited neuroendocrine tumors of the thymus. *Surgery.* nov 2008;144(5):780-5.
107. Cardillo G, Rea F, Lucchi M, Paul MA, Margaritora S, Carleo F, et al. Primary neuroendocrine tumors of the thymus: a multicenter experience of 35 patients. *Ann Thorac Surg.* juill 2012;94(1):241-5; discussion 245-6.
108. Borkin D, He S, Miao H, Kempinska K, Pollock J, Chase J, et al. Pharmacologic inhibition of the Menin-MLL interaction blocks progression of MLL leukemia in vivo. *Cancer Cell.* 13 avr 2015;27(4):589-602.
109. Jiang X, Cao Y, Li F, Su Y, Li Y, Peng Y, et al. Targeting β -catenin signaling for therapeutic intervention in MEN1-deficient pancreatic neuroendocrine tumours. *Nat Commun.* 2014;5:5809.

AUTEUR : Nom : LECLERC

Prénom : Marion

Date de Soutenance : 28 septembre 2015

Titre de la Thèse : Tumeurs neuroendocrines thymiques dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 : à partir d'une série lilloise et d'une revue de la littérature.

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : Endocrinologie

DES d'Endocrinologie, Diabétologie, Maladies Métaboliques

Mots-clés : tumeur neuroendocrine thymique, néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1)

Résumé :

Contexte : Les tumeurs neuroendocrines (TNE) thymiques sont une atteinte rare de la NEM1, de prévalence comprise entre 2 et 8% selon les séries. Elles grèvent cependant le pronostic de la maladie par leur caractère invasif, localement et à distance, notamment depuis les améliorations de prise en charge des atteintes parathyroïdienne, hypophysaire, duodéno pancréatique. Il n'existe pas de consensus à ce jour concernant leur prise en charge. **Patients et Méthode:** 5 cas de TNE thymique associée à une NEM1 ont été trouvés à partir des dossiers de patients suivis pour NEM1 au CHRU de Lille ou pour tumeur thymique au COL. Une analyse rétrospective de leurs caractéristiques, des modalités du diagnostic initial, du traitement et du suivi a été réalisée à la lumière des connaissances actuelles. **Résultats:** Les caractéristiques épidémiologiques étaient semblables à celles de la littérature (âge moyen du diagnostic à 40.2 ans \pm 10.3, prépondérance masculine et tabagisme). Grâce aux évolutions de prise en charge, la mortalité était moindre, la durée de suivi maximale de 17 ans. Le diagnostic initial fut scanographique dans 3 cas sur 5 (2 découvertes radiologiques fortuites), les récurrences révélées par scanner et/ou TEP-FDG, plus aléatoirement par octréoscan. Le traitement initial comporta toujours une résection chirurgicale. **Conclusion:** Les améliorations technologiques ouvrent de nouvelles perspectives de dépistage et de suivi des TNE thymiques dans la NEM1. Le rythme et la nature des examens sont discutés chez ces patients prédisposés aux néoplasies, devant initier une surveillance précoce et globale. Désormais l'adaptation des paramètres du scanner, examen morphologique le plus sensible pour le diagnostic et le bilan d'invasivité des TNE thymiques, diminue fortement les doses d'irradiation. L'IRM devient un candidat de choix pour l'étude du médiastin. L'imagerie fonctionnelle est performante pour le dépistage et le suivi, notamment la TEP-FDG ; de nouveaux traceurs spécifiques des TNE (^{68}Ga -DOTA-peptides) sont étudiés. Améliorer le suivi morpho-fonctionnel permet de détecter plus précocement les TNE thymiques et leurs récurrences, diminuant le risque d'invasivité et optimisant le geste chirurgical, seul traitement efficace. Avec l'apport des avancées technologiques, la collaboration multidisciplinaire au sein d'un centre expert est primordiale pour la prise en charge. Les registres informatisés de patients sont un outil d'étude à grande échelle de cette pathologie rare.

Composition du Jury :

Président : Professeur Carnaille

Asseseurs : Professeur Wemeau, Professeur Huglo, Docteur Dansin, Docteur Cardot-Bauters