



RÉGION
**Nouvelle-
Aquitaine**

Dépistage, Diagnostic et Suivi des patients asymptomatiques avec Néoplasie Endocrinienne Multiple de Type 1

Journée régionale RENATEN

Bordeaux

4 mars 2022

Dr Aurélie Miot



GENERALITES

Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1)

- **Maladie génétique autosomique dominante rare :**
 - Prévalence 3 à 20 /100 000
 - Mutation inactivatrice gène suppresseur de tumeur (11q13 MEN1)
 - > 1300 mutations identifiées

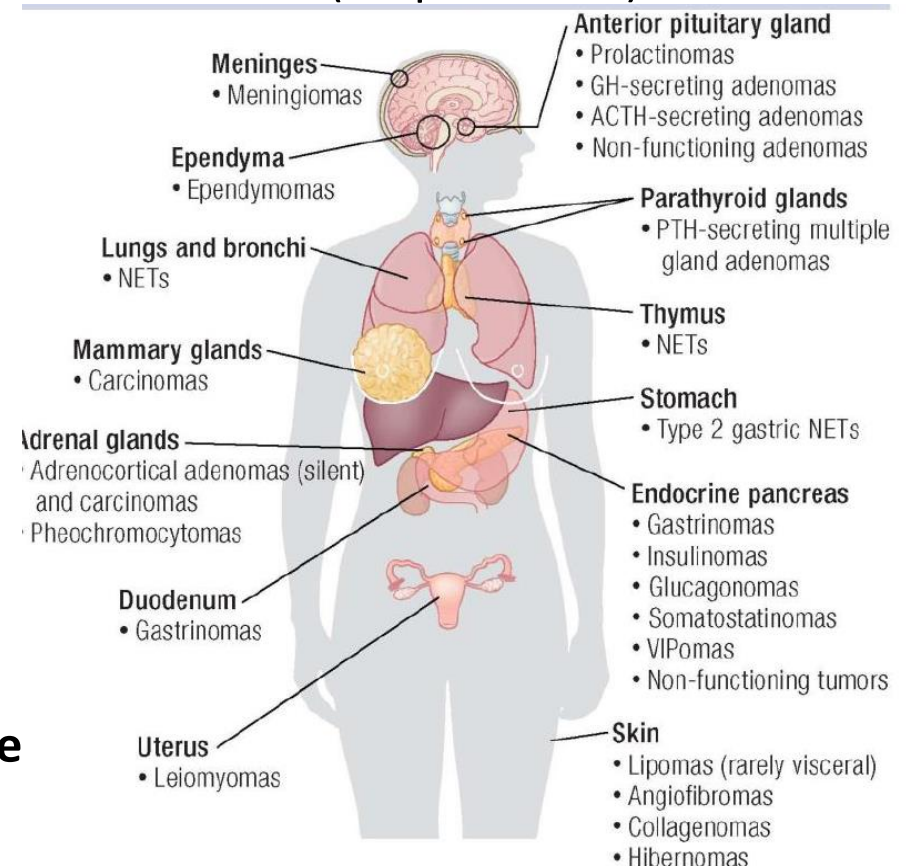
- **Atteintes majeures**

- Parathyroïdes (90-100%)
- Pancréas (30-70 %)
- Hypophyse (30-40 %)

- **Atteintes plus rares/mineures**

- Thymus et bronches
- Cortico surrénale
- Cutanées
- Sein
- Neurologiques

- **Pas de corrélation phénotype / génotype**



DIAGNOSTIC NEM1

Diagnostic de NEM1 (Thakker 2012)

Critères cliniques

≥ 2 tumeurs évoquant une NEM 1 (atteintes majeures)

Critère génétique

présence d'un variant pathogène MEN1 connu

Critère familial

≥ Une atteinte évoquant NEM1

+

Apparenté du 1^{er} degré atteint de NEM1 clinique

Diagnostic de NEM1

- **Limites : Critères cliniques / Familiaux**

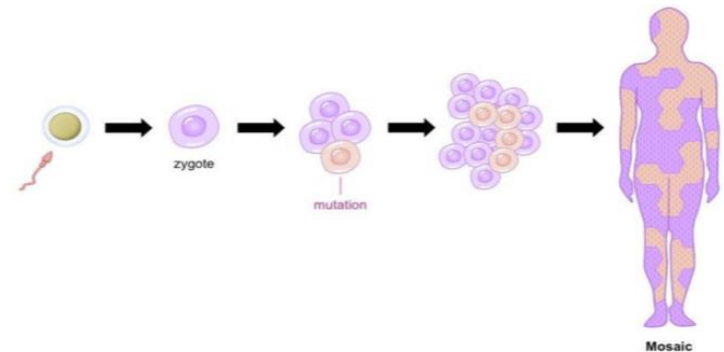
5-25% patients phénotype NEM1 sans mutation dans région codante
(Turner et al. 2010)

- Phénocopies

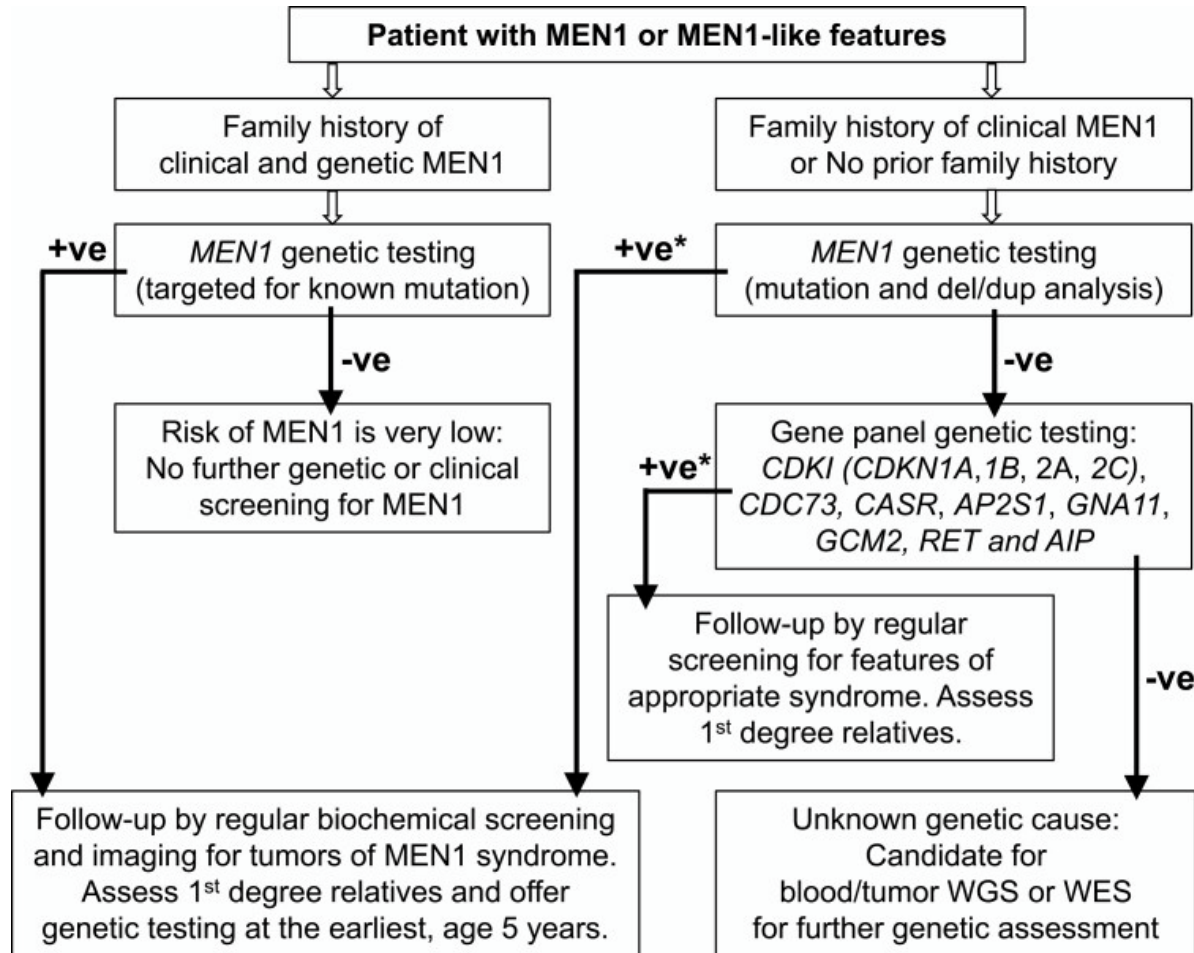
- Associations fortuites ? : Ex : Ad Hypophysaire et HPTP > 50 ans
- Autres mutations génétiques (*CKN1B*, *RET*, *CDKN2B*, *CDKN2C*, *CDKN1A*, *CDC73*, *CASR*, *AIP*...)

- Génétique négative (G-)

- Mosaïsme : quand y penser ?
 - ≥ 2 atteintes majeures et G-
 - Fausse mutation de novo
- Mutations dans les régions non codantes de *MEN1* qui affectent l'expression de la ménine (== > indication WGS ?)



Diagnostic de NEM1



INDICATION DE DEPISTAGE

NEM1 :

Quand proposer un dépistage génétique ?

Critères cliniques

≥ 2 tumeurs évoquant une
NEM 1

Critère familial

Apparenté 1^{er} degré
patient NEM1
symptomatique ou non
> 5 ans

NEM1 :

Pourquoi un dépistage génétique ?

- **Dépistage génétique pour :**
 - Confirmation d'un diagnostic clinique de NEM1
 - Identifier au sein d'une famille les apparentés devant faire l'objet d'une surveillance adaptée afin de proposer un traitement précoce
 - Exclure des protocoles de surveillance et ainsi rassurer les apparentés non porteurs du variant familial
 - Confirmer une suspicion de NEM1 maladie « non complète »

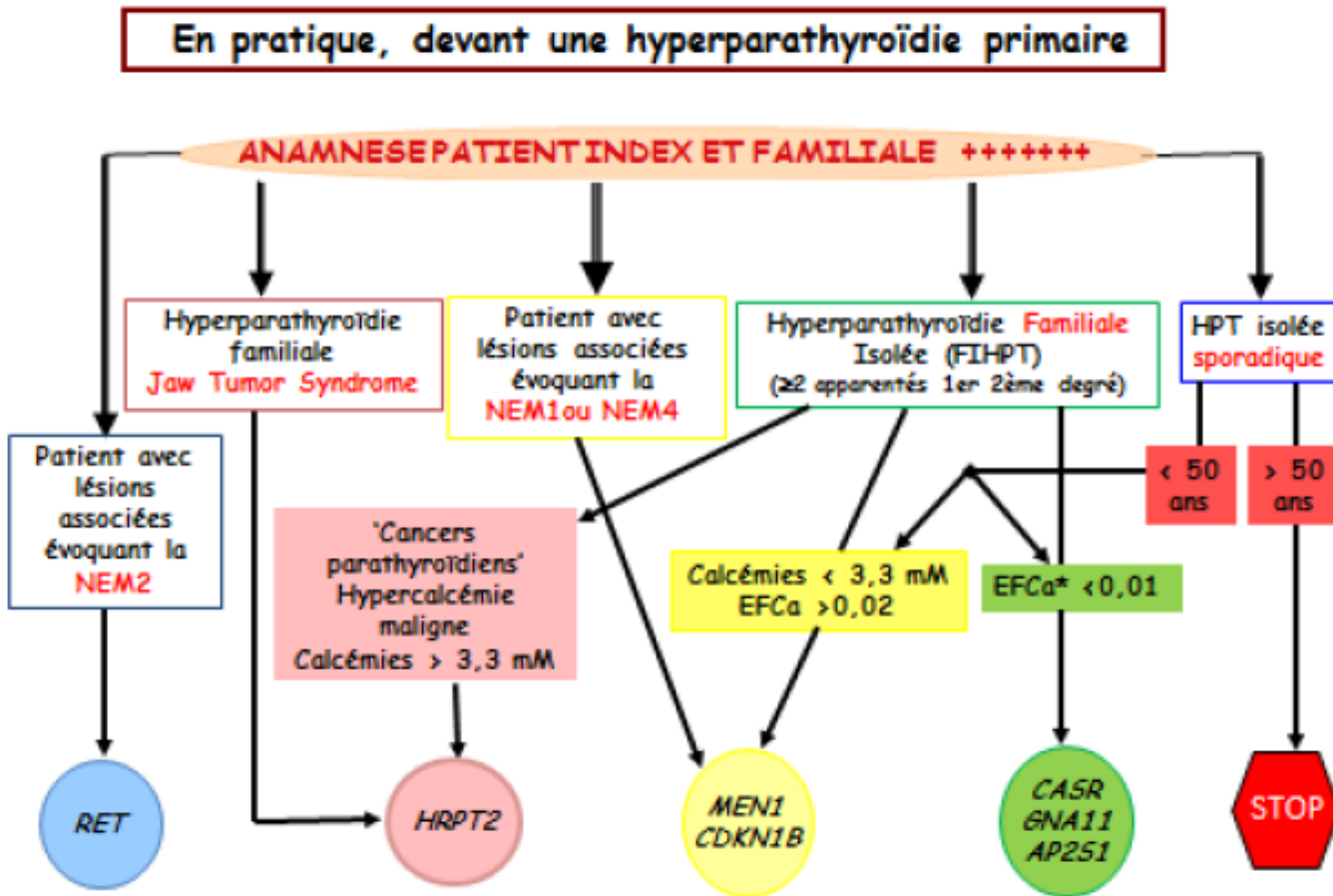
NEM1 :

Quand y penser devant une atteinte unique ?

- **Hyperparathyroïdie primaire répondant aux critères suivants (et/ou) :**
 - diagnostiquée avant 40 ans (Thakker et al. 2012)
 - hyperplasie parathyroïdienne
 - atteinte multiple
 - récurrence d'hyperparathyroïdie primaire opérée
- **TNE duodéno pancréatiques répondant aux critères suivants (et/ou) :**
 - Gastrinome (syndrome de Zollinger-Ellison), quel que soit l'âge
 - TNE pancréatiques multiples, quel que soit l'âge
 - TNE duodéno pancréatique diagnostiquée avant 50 ans
- **Adénome hypophysaire, sécrétant ou non, répondant aux critères suivants**
 - Macroadénome diagnostiqué avant 30 ans (GTE)
 - Microadénome diagnostiqué avant 18 ans ? (Cuny et al. 2013)

➔ Pas de recommandation établie concernant l'intérêt d'un dépistage systématique des patients présentant une TNE pulmonaire, thymique, surrénalienne à un âge jeune...

HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE

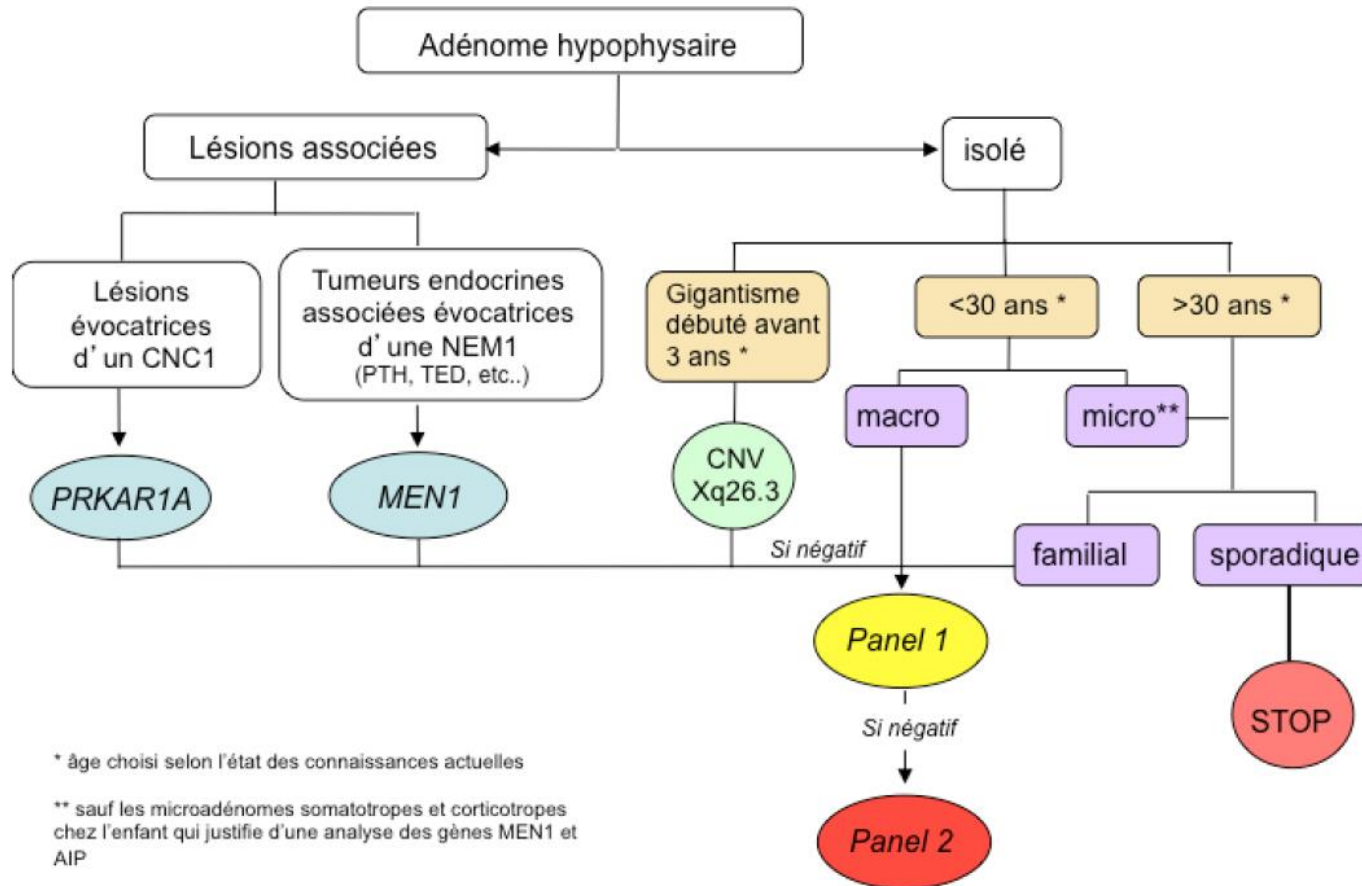


< 40 ANS ?

* Élimination fractionnelle du calcium

+ atteinte pluriglandulaire / ectopique

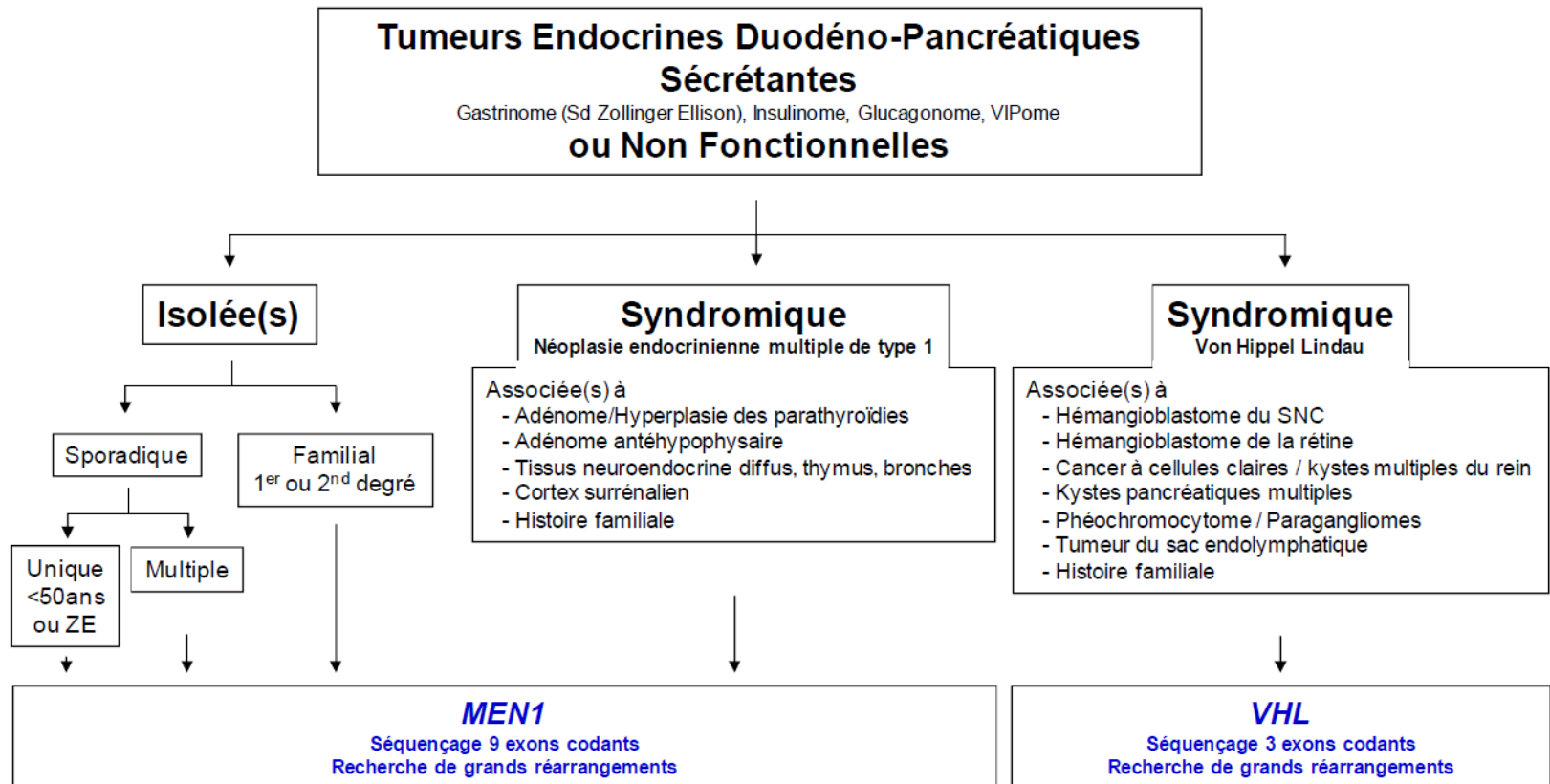
ADÉNOME HYPOPHYSAIRE



Panel 1 : MEN1 et AIP

Panel 2 : MEN1, AIP, CDKN1B et PRKAR1A

TNE Duodeno-pancréatique



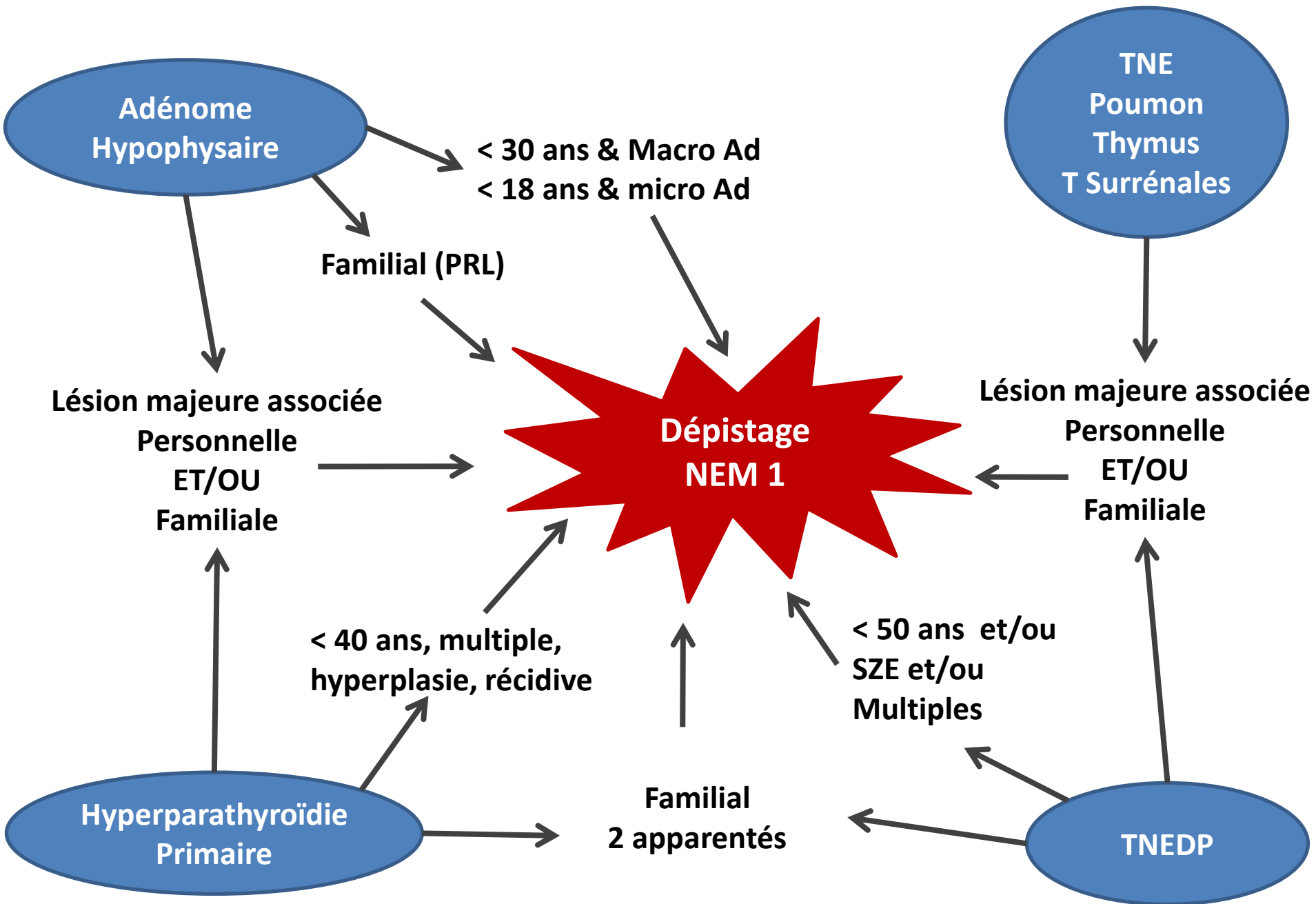
NEM1 :

Quand y penser ?

- **En pratique : si patient avec TNE**
 - Dosage PTH et Calcémie : HPTP ?
 - Age des premiers symptômes
 - Ad HYP : Macro Ad < 30 ans ou micro AD < 18 ans
 - Hyperparathyroïdie < 40 ans
 - TNE DP < 50 ans
 - Autres Atteintes : pas de recommandation
 - ATCD **familiaux** au 1^{er} degré avec ≥ 1 atteinte (Majeure ou mineure)
 - TNE DP multiples ; SZE



DEPISTAGE GENETIQUE NEM1



Qui doit y penser?

Adénome
Hypophysaire

NEUROCHIRURGIEN

ENDOCRINOLOGUE

IMAGEUR

CHIRURGIEN
VISCERAL

ENDOCRINOLOGUE

Hyperparathyroïdie
Primaire

Bronche
Thymus
Surrénales

PNEUMOLOGUE

ENDOCRINOLOGUE

CHIRURGIENS

IMAGEUR

ONCOLOGUE

GASTRO
ENTEROLOGUE

TNEDP

Evoquer
NEM 1

DEPISTAGE GENETIQUE

19 décembre 2014

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 63 sur 168

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTÉ ET DES DROITS DES FEMMES

Arrêté du 8 décembre 2014 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale

NOR : AFSP1429154A

2.2. Le prescripteur

En fonction de la situation, le prescripteur d'un examen de génétique peut être :

- un médecin généticien ;
- un médecin non généticien connaissant la situation clinique (maladie, prise en charge thérapeutique) et les conséquences familiales et capable d'en interpréter le résultat. Ce médecin doit travailler en relation avec une équipe de génétique clinique.

NEM1 :

Quand **NE PAS** y penser ?

- Fausses HPT tertiaires
- TNE jejuno-iléales
- Cancers thyroïdiens différenciés
- ...

SUIVI DES PATIENTS NEM1 ASYMPTOMATIQUES

Suivi des patients NEM1 asymptomatiques

- Pénétrance de la maladie élevée (>95 %)
 - 50 % à 20 ans
 - 95 % à 40 ans
- Décès patients NEM1 (Goudet et al World J Surg 2010)
 - 70 % liés à NEM1
 - TNE pancréas / thymique métastatique
- Pas de corrélation génotype-phénotype
- Intérêt du dépistage radiologique et biochimique à long terme :
 - diagnostic précoce
 - interventions appropriées
 - amélioration survie des patients

Enjeux

- « Primum non nocere »
- Pas de recommandations récentes
 - Histoire naturelle TNE
 - Bénéfice/ risque
- Traitement curatif vs qualité de vie
 - Dépistage précoce = formes asymptomatiques
 - Traitement chirurgical : morbidité +/- définitive
- Prendre en compte
 - Niveau de preuve
 - PEC ultérieure
 - Impact économique, psychologique

Primum Non Nocere



PARATHYROIDES

- Prévalence HPTP 75 % cohorte GTE < 21 ans (asymptomatique++)
- Symptomatique 3ème décade
- Recommandations PEC Chirurgicale
 - Formes symptomatiques (Rein/os/Ca > 0,25 mmol/l LSN)
 - Présence Gastrinome
- ➔ Suivi patient asymptomatique
 - Bilan biologique annuel
 - Si HPTP minime
 - Uro TDM
 - ODM

DUODENO-PANCREAS

- Responsable de 60% des décès
 - Gastrinome
 - TNE agressives métastatiques
 - Clinique : TNE fonctionnelles
 - Gastrinome > Insulinome > Autres (Vipome, glucagonome, somatostatine...)
 - Suivi annuel
 - Clinique : Sd sécrétoire ? (Malaise , SF digestifs)
 - Biologie : gastrine et GAJ
 - Imagerie : IRM tous les 1, 2 ans, 3 ans... ?
- ➔ Bonne survie si TNEp NF \leq 20 mm (Triponez et al 2017)
- ➔ Cible : recherche syndrome sécrétoire et TNE > 10 mm

Proposition de suivi (Pr Cadiot GTE 2017) :

- Patient avec NEM 1 : EE + IRM à la prise en charge initiale
 - Pas de tumeur: Suivi à 5 ans
 - Tumeurs < 10 mm Suivi à 3 ans :
 - Tumeurs \geq 10 mm Suivi à 1-2 ans
- Suivi par IRM si les tumeurs sont visibles
- Limiter EE aux situations douteuses, progression à l'IRM, explorations pré-opératoires, nécessité de biopsie
- Limiter les intervalles ultérieurs de surveillance ?

DUODENO-PANCREAS

Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 and the Pancreas: Diagnosis and Treatment of Functioning and Non-Functioning Pancreatic and Duodenal Neuroendocrine Neoplasia within the MEN1 Syndrome – An International Consensus Statement

Neuroendocrinology 2021;111:609–630

- Dépistage à partir de 16 ans si asymptomatique :
 - Biologie : GAJ, insuline, Gastrine
 - Imagerie : IRM +/- EE
- À espacer tous les 1,2,3 ans si asymptomatique

HYPOPHYSE

- Bilan biologique anté-hypophysaire annuel (PRL, IGF1 ++)
- IRM Hypophysaire :
 - Tous les 2 ans à 3 ans
 - Puis espacer ? : Le Bras *et al* Eur J Endocrinol 2021
 - Adénomes NEM1 moins agressifs qu'autrefois décrits
 - Majorité de microadénomes non sécrétants
 - Progression tumorale est rare
 - Pas de décès en lien avec l'atteinte hypophysaire

Autres tumeurs

- Surrénales :
 - IRM tous les 1 à 2 ans (suivi pancréas)
 - biologie si point d'appel clinique
- Thorax
 - Faible croissance et agressivité des TNE
 - TDM 1 à 3 ans
- THYMUS
 - 3 à 5 % des patients NEM1
 - Mortalité NEM1, sex ratio H/F 4:1,
 - Thymectomie prophylactique lors de la chirurgie HPTP
- SEINS
 - Mammographie à partir de 40 ans ? /2 ans?

Suivi des patients NEM1 asymptomatiques : quand débiter?

Suggested statements on MEN1 (Thakker RV, JCEM, 2012)

			Imaging Test (time interval)
Parathyroid	8	Calcium, PTH	None
Pancreatic NET			
Gastrinoma	20	Gastrin (\pm gastric pH)	None
Insulinoma	5	Fasting glucose, insulin	None
Other pancreatic NET	<10	Chromogranin-A; pancreatic polypeptide; glucagon; VIP	MRI, CT or EUS (annually)
Anterior pituitary	5	PRL; IGF-1	MRI (every 3 years)
Adrenal	<10	None, unless symptoms or signs of functioning tumor and/or tumor >1 cm are identified on imaging	MRI or CT (annually with pancreatic imaging)
Thymic and bronchial carcinoid	15	None	CT or MRI (every 1–2 years)

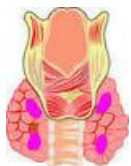
Recommendations under debate in the GTE group (not validated)

Parathyroid	5	Calcium	None
Pancreatic NET			
Gastrinoma	10 ^a	Gastrin	None
Insulinoma	5 ^a	Fasting glucose	None
Other pancreatic NET	10	None	MRI every 2 years
NET	18 (?)		EUS (?)
Anterior pituitary	10	PRL; IGF-1	MRI every 2 years
Adrenal	10	None, unless tumor >1 cm is identified on imaging	MRI every 2 years
Thymic/bronchial NET	15	None	CT or MRI? Frequency?
			In men only? Families with clusters?

^a Parents should be taught about related clinical signs of the Zollinger Ellison-Syndrome and insulinoma as soon as the genetic testing is ascertained.

DEPISTAGE SUJETS ASYMPTOMATIQUES

PTH



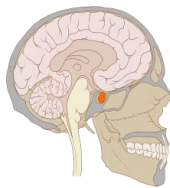
PTH
Calcémie

DP



Biologie

HP

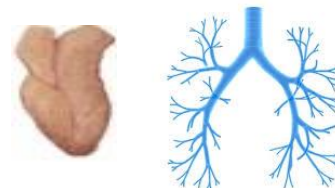


Biologie

SR



THORAX



+ Mammographie
à partir de 40 ans

+Surveillance dermato

EXAMEN CLINIQUE ANNUEL

IRM/TDM

EE

Tous les
1 à 5 ans

IRM HP

Tous les
2 à 5 ans

IRM/TDM

Tous les
2-3 ans

IRM/TDM

Tous les
1 à 3 ans

Histoire Familiale ?
Age patient ?

CONCLUSION

- Diagnostic et dépistage de NEM1
 - Critères cliniques classiques
 - Atteintes uniques
 - Limites critères cliniques : collaboration généticiens
- Suivi des pré-symptomatiques
 - Primum non nocere
 - Pas de recommandations récentes : « désescalade »?
 - Attente nouvelles recommandations GTE ?