



Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines

Livret de recommandation sur la Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1

(NEM1)

Multiple Endocrine Neoplasia type
1 (MEN1)

OMIM 131100



Elaboré par le Conseil Scientifique du **GTE**
Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines



LIVRET DE RECOMMANDATION SUR LA NEM1

Plan	p 2	
EVALUATION DIAGNOSTIQUE	p 3	
I. Définition – synonymes – prévalence	p 3	
II. Critères de diagnostic – Lésions majeures	p 3	
1. Situations cliniques typiques	p 4	
2. Situations cliniques atypiques	p 4	
III. Lésions mineures	p 5	
IV. Synthèse des critères diagnostiques	p 5	
Figure 1	p 6	
LES ATTEINTES LESIONNELLES DE LA NEM1 et LEUR DIAGNOSTIC	p 7	
I. Hyperparathyroïdie primaire	p 7	
1. Données cliniques	p 7	
2. Diagnostic biologique	p 7	
3. Examen morphologique	p 7	
II. Tumeurs endocrines du pancréas	p 7	
1. Signes cliniques évocateurs	p 7	
2. Signes biologiques	p 8	
3. Imagerie	p 8	
III. Tumeurs de l'anté-hypophyse	p 8	
1. Signes cliniques	p 8	
2. Bilan biologique	p 9	
3. Bilan morphologique	p 9	
IV. Tumeurs des corticosurrénales	p 9	
1. Signes fonctionnels	p 9	
2. Signes biologiques	p 9	
3. Imagerie	p 9	
V. Carcinômes thoraciques	p 10	
VI. Lésions dites mineures	p 10	
COMMENT REALISER LE BILAN DES APPARENTES ASYMPTOMATIQUES ?	p 11	
THERAPEUTIQUE	p 12	
ANALYSE GENETIQUE – DONNEES PRATIQUES	p 14	
1. Les indications de l'analyse génétique du locus MEN1	p 14	
2. Les dispositions légales en matière d'analyse génétique	p 15	
3. La réalisation pratique du test génétique	p 15	
Figure 3 – en cas de recherche négative par séquençage ...	p 16	
<i>ANNEXE 1 :</i>	<i>Consentement éclairé pour la réalisation du diagnostic</i>	<i>p 17</i>
<i>ANNEXE 2 :</i>	<i>Exemple de fiche pratique pour la réalisation des tests</i>	<i>p 18</i>
<i>ANNEXE 3 :</i>	<i>Laboratoires réalisant le diagnostic génétique NEM1</i>	<i>p 19</i>

EVALUATION DIAGNOSTIQUE

I. DEFINITION – SYNONYMES - PREVALENCE

La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM1) est un syndrome héréditaire à transmission autosomique dominante lié aux mutations d'un gène dénommé *MEN1* et situé sur le chromosome 11 [1]. Cette maladie génétique prédispose au développement de lésions hyperplasiques et tumorales des glandes endocrines, et notamment parathyroïdiennes, pancréatique endocrine, anté-hypophysaire, corticosurrénales et dans les tissus endocrines diffus du thymus et des bronches [2,3]. L'évolution et le pronostic sont liés au risque métastatique des tumeurs pancréatiques, surrénaliennes et thymiques, et aux complications liées à l'hyper-sécrétion hormonale des tumeurs.

La dénomination anglo-saxonne de cette affection est 'Multiple Endocrine Neoplasia type 1' (MEN1). Elle est répertoriée dans la classification Mc Kusik 'OMIM 131100' [4] et reportée également sous le nom de **Syndrome de Wermer**. Sa prévalence est mal connue et estimée entre 1/20000 et 1/40000. La pénétrance du syndrome NEM1 est très élevée car on estime que plus de 90% des sujets porteurs d'une mutation du gène MEN1 présentent ou développeront des signes cliniques et/ou biologiques de la maladie avant l'âge de 60 ans [5,6].

II. CRITERES DE DIAGNOSTIC – LESIONS MAJEURES

Ils sont résumés dans le **Tableau 1**.

La présence d'un minimum de deux des signes suivants évoque la NEM1 :

1. **Hyperparathyroïdie primaire** avec hyperplasie pluri-glandulaire et/ou adénome et/ou récurrence d'hyperparathyroïdie primaire opérée
2. **Tumeurs endocrines** dans le duodénum et le pancréas, fonctionnelles (gastrinome, insulinoïde, 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 (GH – acromégalie, PRL – prolactinome, ACTH- adénome corticotrope, etc...) ou non fonctionnelles ou avec profil multi-sécrétoire (GH +/-PRL+/-LH-FSH+/-TSH+/-ACTH)
4. **Tumeurs endocrines de la corticosurrénale** avec ou non hyperplasie, fonctionnelles (adénome de Conn, syndrome de Cushing) ou non fonctionnelles
5. Tumeurs endocrines à localisation **thymique et/ou bronchique**
6. **Un apparenté au premier degré atteint** d'au moins une des lésions cardinales (1) à (5)

Tableau 1 : critères diagnostiques de base de la NEM1 selon les recommandations du V^{ème} Workshop sur les 'Multiple Endocrine Neoplasia' (Stockholm, 1995) et revus lors du VII^{ème} congrès de Gubbio en 1999 [7]

La NEM1 peut se présenter cliniquement sous 2 modes sémiologiques distincts :

1. Situations cliniques typiques

Elles sont définies par les critères de Stockholm et de Gubbio (1999) [7]. Le diagnostic de NEM1 est évoqué dès lors qu'un patient présente **deux** parmi les **cinq atteintes cardinales** suivantes, et par ordre de fréquence (% des patients) :

- ▣ **Hyperparathyroïdie primaire** par hyperplasie et/ou adénome [95-100%]
- ▣ **Tumeur endocrine de la région duodénale et pancréatique** [50-70%]
- ▣ **Adénome anté-hypophysaire** [20-40%]
- ▣ **Hyperplasie ou tumeur de la corticosurrénale** [20-40%]
- ▣ **Tumeur endocrine à localisation bronchique ou thymique** (moins de 10%)

On parle de **NEM1 familiale** lorsque ces atteintes sont retrouvées dans une famille au minimum chez un patient collatéral au premier degré, et de **NEM1 a priori sporadique** lorsque ces atteintes surviennent chez un patient sans antécédents familiaux avérés. La notion de l'*a priori* est importante à considérer car l'anamnèse familiale reste négative dans plus de 70% des cas lors de la découverte initiale du syndrome.

2. Situations cliniques atypiques

Relativement fréquentes en pratique clinique courante, elles se définissent dans trois cadres de présentation distincts.

a. Atteintes endocrines associées familiales

Il s'agit principalement d'atteintes uniques, parfois de deux glandes endocrines, chez des personnes apparentées au premier, second degré ou supérieur. L'association d'une hyperparathyroïdie primaire chez un patient index associée à la notion d'un adénome hypophysaire chez un apparenté entre tout à fait dans ce cadre de présentation..

b. Atteintes endocrines isolées familiales

La pathologie est familiale mais uni-lésionnelle et concernant le même secteur anatomique chez tous les patients. Il s'agit essentiellement de l'**hyperparathyroïdie familiale isolée (FIHPT ou Familial Isolated Hyperparathyroidism)** [8] et des **tumeurs hypophysaires familiales isolées (F-HYP)** [9]. Dans les deux cas, le diagnostic de NEM1 doit être évoqué avant d'envisager ces diagnostics différentiels.

c. Atteintes endocrines isolées du sujet jeune

Elles doivent évoquer le diagnostic de NEM1 syndromique associé à une mutation germinale du gène *MEN1* lorsqu'elles surviennent chez des patients de moins de 50 ans. Sur la base de données établies par le réseau du GTE, près de **9%** des patients jeunes présentant une **hyperparathyroïdie primaire** et **6%** de ceux atteints par une **tumeur endocrine duodénale et/ou pancréatique** sont par la suite identifiés comme des patients prédisposés à la NEM1 [10]. Dans tous les cas, le diagnostic de NEM1 est évoqué et ne peut être certifié que par une

anamnèse personnelle et familiale exhaustive et les bilans clinique et génétique décrits dans la suite de ce livret. A l'inverse, plusieurs études montrent que les patients présentant une atteinte hypophysaire et surrénalienne isolée et sporadique ne rentrent qu'exceptionnellement dans le cadre syndromique de la NEM1 [11,12].

III. LESIONS MINEURES

Il s'agit d'atteintes qui ne font pas habituellement partie du cadre diagnostique initial du syndrome. Elles peuvent être fréquentes et leur prise en compte est importante lors de l'examen clinique lorsque le diagnostic de NEM1 est évoqué sur la base des lésions cardinales. On observe par ordre de fréquence des :

▣ **proliférations cutanées**, très hétérogènes (30-40%) : fibromes et angiofibromes, lentiginose plus ou moins diffuse, collagénomes, naevus, lipomes sous-cutanés et parfois lésions de type mélanome [13,14]. Les données du GTE suggèrent que plus de 20% des patients prédisposés à la NEM1 développent une mélanose de Dubreuil dans les régions du corps exposées au soleil et ceci à un âge plus précoce que les personnes non prédisposées à la NEM1 [15]. L'exposition au facteur de risque d'irradiation cutanée (rayons solaires) doit être recherché dans l'anamnèse de tout patient NEM1 et les conseils de protection donnés en conséquence.

▣ **tumeurs méningées** ($\leq 5\%$), épendymome à localisation souvent infra-tentorielle, méningiome, et autres lésions atypiques (astrogangliocytome) intracérébral dont l'évolution lente contraste avec leurs équivalents sporadiques [16,17,18].

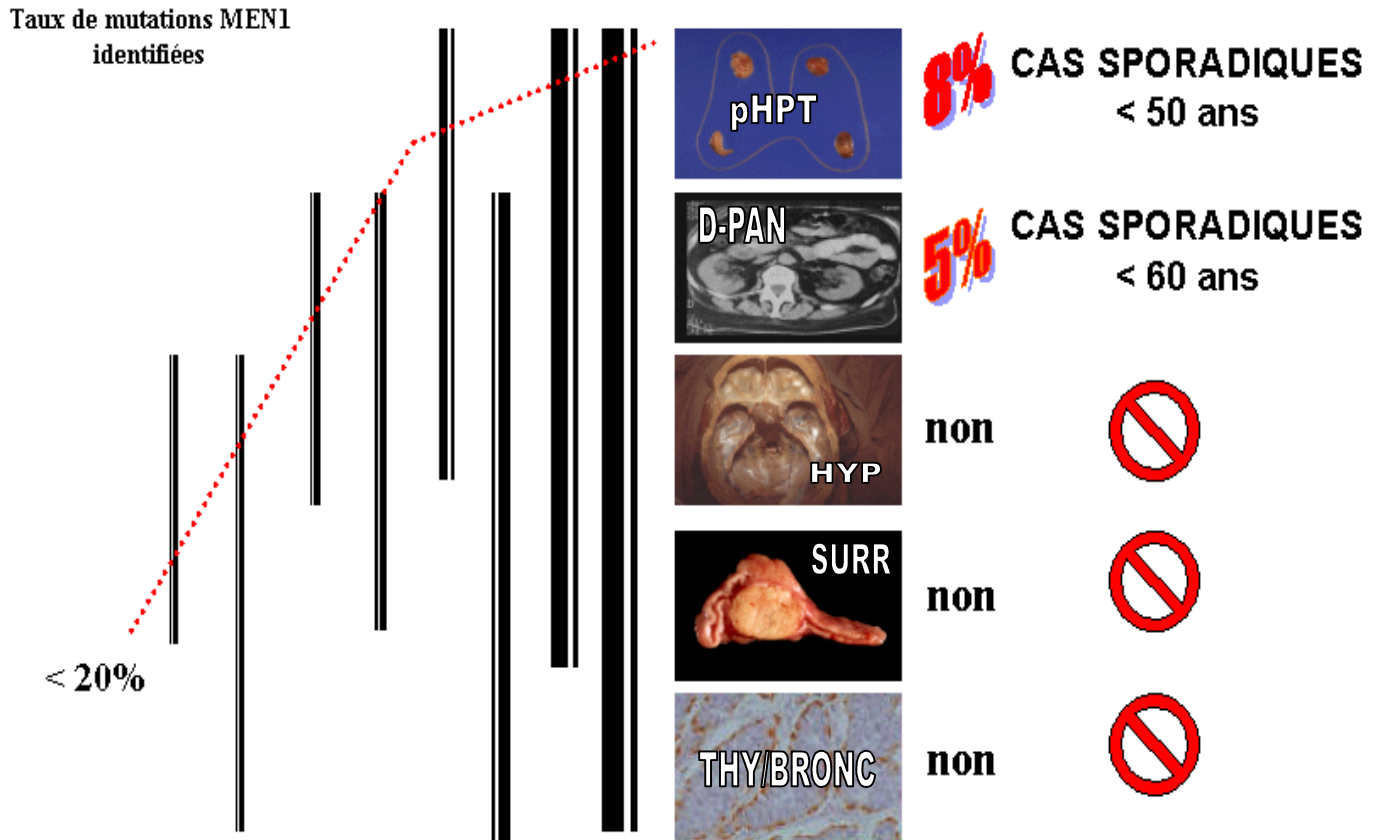
▣ **sarcomes ou tumeurs conjonctives** ($\leq 2\%$), à type de léiomyomes, rhabdomyomes ou sarcomes [19].

IV. SYNTHÈSE DES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Ils sont résumés sur le schéma synoptique de la **Figure 1**. L'objectif est de définir les situations cliniques qui devront orienter le clinicien vers un bilan clinique et para-clinique adapté à la recherche des lésions caractéristiques de la Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1. Les pourcentages indiqués sur la **Figure 1** donnent une estimation de la probabilité de se trouver effectivement devant un cas de NEM1 au sens syndromique et génétique du terme [20]. Ces paramètres sont de nature statistique et basés sur l'expérience rétrospective du GTE/GENEM. En résumé :

- L'étude clinique et génétique à la recherche d'une NEM1 est justifiée devant toutes les associations de lésions cardinales suivant les critères précédemment définis (**Tableau 1**)
- Elle est de même justifiable dans les associations de une, deux ou trois lésions non cardinales dès lors que l'atteinte est familiale
- Les données récentes du GTE et d'autres équipes suggèrent qu'environ 5 à 8% des patients présentant une hyperparathyroïdie primaire ou une tumeur endocrine duodéno-pancréatique *a priori* sporadiques et âgés de moins de 50 ans sont en fait des patients NEM1, identification du cas index d'une nouvelle famille.

Indications d'un bilan génétique de NEM1 devant différentes présentations cliniques typiques ou atypiques



Le pourcentage indique la probabilité de trouver une mutation germinale du gène *MEN1* devant les différentes associations cliniques schématisées. Cette probabilité croît avec le nombre d'associations chez un même patient et dès lors que les lésions cardinales (parathyroïdes, pancréas, hypophyse) sont présentes.

LEGENDE :
 pHPT : hyperparahyroidie primaire
 D-PAN : duodénum / pancréas
 HYP : anté-hypophyse
 SURR : corticosurrénale
 THY/BRONC : thymus et bronches

Figure 1

LES ATTEINTES LESIONNELLES DE LA NEM1 ET LEUR DIAGNOSTIC

I. HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE

1. Données cliniques

Près de 95% des patients NEM1 présentent les signes cliniques et/ou biologiques d'une **hyperparathyroïdie primaire (HPT-I)** dont la découverte est de nos jours le plus souvent fortuite sur une hypercalcémie asymptomatique. Les signes cliniques, induits par l'hypercalcémie, sont parfois observés ou retrouvés de manière rétrospective dans l'anamnèse personnelle. Il n'y a pas de spécificité des manifestations cliniques dans l'hyperparathyroïdie des NEM1 si on les compare à celles des formes sporadiques. Il s'agit essentiellement d'épisodes de colique néphrétique, souvent récidivants, survenant chez des sujets dont l'âge est inférieur à 60 ans.

2. Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique est réalisé par le dosage de la **calcémie**, associé à un dosage concomitant du phosphore et de la **parathormone (PTH)** totale plasmatiques. L'élévation de la calcémie est souvent associée à celle de la PTH mais ces deux paramètres peuvent être dissociés, calcémie haute avec PTH normale, calcémie supra-normale avec PTH élevée. La **calciurie des 24 heures** reste un examen important pour différencier l'hyperparathyroïdie primaire du syndrome hypercalcémique hypocalciurique [21]

3. Examens morphologiques

L'imagerie peut avoir un intérêt pour le diagnostic topographique à visée chirurgicale (parathyroïde(s) ectopique(s) médiastinale(s) ...). Il s'agit de **l'échographie cervicale et de la scintigraphie au Sesta-MIBI** pour la chirurgie initiale. L'intérêt de l'imagerie reste controversé et leur interprétation doit être réalisée en milieu spécialisé. Une **tomodensitométrie thoracique** est recommandée à la recherche de tumeurs thymiques associées ou de glandes en position très ectopiques [22].

II. TUMEURS ENDOCRINES DU DUODENO-PANCREAS

1. Signes cliniques évocateurs

Ils sont directement liés au type de sécrétion majeure de la tumeur. Leur présentation, notamment pour les tumeurs non fonctionnelles, peut être fortuite, par l'identification d'images pancréatiques ou de lésions secondaires à l'occasion d'un bilan systématique ou de douleurs abdominales atypiques. Les tumeurs les plus fréquentes sont le gastrinome, caractérisé par des douleurs ulcéreuses et un risque d'hématémèse spontanée, et l'insulinome avec l'hypoglycémie organique qui est pathognomonique. Plus rarement, glucagonomes, VIPomes, et somatostatines donneront leurs manifestations spécifiques. Globalement, il n'existe pas de différence significative entre les modes de découverte sémiologiques des tumeurs endocrines digestives associées au Syndrome de Wermer et leur contrepartie sporadique. De douleurs abdominales chroniques, à la palpation d'une masse, vers l'existence de signes endocriniens

spécifiques, le diagnostic des tumeurs endocrines du pancréas rentre dans le contexte général de la pathologie abdominale.

2. Signes biologiques :

Les dosages seront adaptés à la situation clinique et **réalisés dans des unités d'exploration fonctionnelle spécialisées.**

- Gastrinémie basale et pour des valeurs supra-limites ne permettant pas d'affirmer le diagnostic >>>>
- Gastrinémie sous sécrétine (test à la sécrétine)
- Débit Acide Basal (DAB) et DAB sous sécrétine
- Insuline, peptide C et glycémie à jeun et recherche d'un rapport INSULINE/GLYCEMIE anormal et suivant l'évaluation des résultats, test de jeûne
- Glucagon et Polypeptide Pancréatique (PP)
- **Chromogranine A** (qui présente un intérêt dans l'étude de l'évolution tumorale) [23,24]

3. Imagerie :

L'imagerie est celle de toute lésions pancréatique ou duodénale :

- Echographie transpariétale
- TDM en coupes fines
- **Echo endoscopie**
- Fibroscopie oeso-gastro-duodénale
- Bilan d'extension : scintigraphie 'octréoscan'
- **IRM à discuter lorsque les marqueurs biologiques sont positifs, signes cliniques évocateurs, et lorsque la TDM est négative. L'indication d'une IRM est généralement complémentaire de l'examen écho endoscopique** qui est à ce jour l'examen le plus performant dans la détection des tumeurs endocrines du pancréas.

III. TUMEURS DE L'ANTEHYPOPHYSE

1. Signes cliniques

La sémiologie hormonale est le plus souvent celle de l'hyperprolactinémie ou de l'acromégalie comme dans les formes sporadiques. Mais les signes tumoraux (céphalées, hémianopsie bi-temporale, autres signes neurologiques) peuvent témoigner d'une découverte à un stade tardif. Les signes tumoraux sont le fait des macroadénomes plus fréquents dans la NEM1 [25]. On rappellera la prévalence significative des adénomes non fonctionnels ou des prolactinomes chez l'homme, 60% d'entre eux étant découverts par les signes tumoraux.

2. Bilan biologique :

Au minimum peuvent être réalisés les dosages plasmatiques de :

- Prolactine et IGF-1
- Une analyse de toutes les fonctions hypophysaires au moyen des tests appropriés doit être effectuée par une unité spécialisée en incluant un dosage des sous unités alfa ($sU\alpha$). Parfois, les sous unités alpha sont le seul marqueur pathologique dans le bilan des adénomes non fonctionnels

3. Bilan morphologique :

La résonance magnétique nucléaire est actuellement l'examen de référence .

IV. TUMEURS DES CORTICOSURRENALES

1. Signes fonctionnels :

La découverte de ces lésions est fortuite le plus souvent car asymptomatiques et les tumeurs sont identifiées, parfois à un stade évolué, lors de l'imagerie abdominale appliquée aux patients NEM1. Il peut exister des signes d'hypercorticisme. Il faudra se méfier d'une HTA dès lors qu'elle survient dans un contexte clinique de NEM1 ou de prédisposition génétique à la NEM1, dans l'hypothèse d'un hyperaldostéronisme primaire d'origine tumorale.

2. Signes biologiques :

Le bilan est celui de la corticosurrénale, avec un dosage en première intention du **Cortisol Libre Urinaire (CLU)** des 24 heures, qui reste un examen simple et praticable en ambulatoire. Mais actuellement, le premier examen proposé en ambulatoire par les unités spécialisées est le **test de freinage par 1 mg de Dexaméthasone** : administration à 23h de 1mg de Dexaméthasone per os (Dectancyl ou Decadron) et dosage le lendemain matin du cortisol plasmatique. Le test est dit **normal si le cortisol plasmatique est < 100 nmol/l** (=4ug/dl, = 40ug/l). Dans le cas contraire, il faut poursuivre les investigations en milieu spécialisé (cortisol libre urinaire, cycle du cortisol plasmatique, voire cortisol salivaire et dosage de l'ACTH plasmatique).

Il est en effet important de différencier l'origine surrénalienne par le dosage de l'ACTH qui doit être abaissé. Le dosage des dérivés méthoxylés urinaires et/ou plasmatiques permettra **d'éliminer chez tous les patients un phéochromocytome**, même si cette lésion médullosurrénalienne n'est pas classiquement décrite dans la NEM1. Si le patient est hypertendu, il faut impérativement rechercher un hyperaldostéronisme primaire par la mesure du rapport aldostérone/rénine après avoir arrêté les éventuels traitements interférant avec le système rénine angiotensine

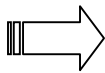
3. Imagerie :

La tomodensitométrie en coupe fine est pour l'instant l'examen d'imagerie le plus performant et précis pour visualiser les surrénales. Il est donc à pratiquer en première intention.

V. CARCINOÏDES THORACIQUES

Les signes fonctionnels les plus fréquents sont les douleurs thoraciques. Dans nombre de cas, la découverte est réalisée lors d'imagerie (Radio Pulmonaire) et d'un bilan TDM

thoracique. Il est important de noter l'absence de signes sécrétoires et notamment de syndrome carcinoïde. Des sécrétions ectopiques peuvent être à l'origine de signes d'hyper corticisme. Des sécrétions de sous unités alfa ($sU\alpha$) ont été également observées dans des cas de carcinoïdes thymiques (données GTE).

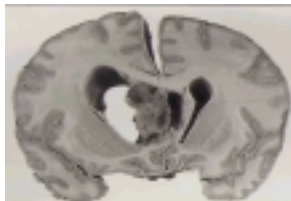


Point important, toutes les études réalisées à ce jour semblent indiquer que seuls les hommes sont concernés par ces tumeurs thymiques dans le contexte de la NEM1, suggérant une empreinte génomique parentale ou une éventuelle influence hormonale. [22]

Le bilan d'imagerie, incluant les radiographies standard, la tomодensitométrie thoracique et la scintigraphie 'octroscan' devra cependant être réalisé chez tout patient symptomatique de la NEM1, quelque soit le sexe.

VI. LÉSIONS MINEURES

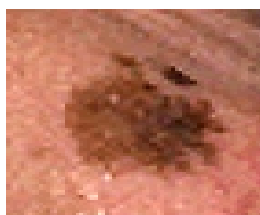
Les lésions cutanées (angiofibrome, fibrome, mélanose des zones exposées, lentiginose, lipome) sont un critère important du diagnostic, dans des situations de doute clinique. **Les tumeurs méningées** ne seront recherchées que devant des signes évocateurs. De même, les atteintes tumorales des tissus conjonctifs seront évoquées et recherchées devant une sémiologie ou parfois découverte lors du bilan de la NEM1. Elles restent cependant rares. Aucun examen spécifique ne doit être réalisé en l'absence de signes spécifiques [13-19]



Méningiome intraventriculaire



Ependymome cervical



Lésion pré mélanocytaire (mélanose de Dubreuilh)



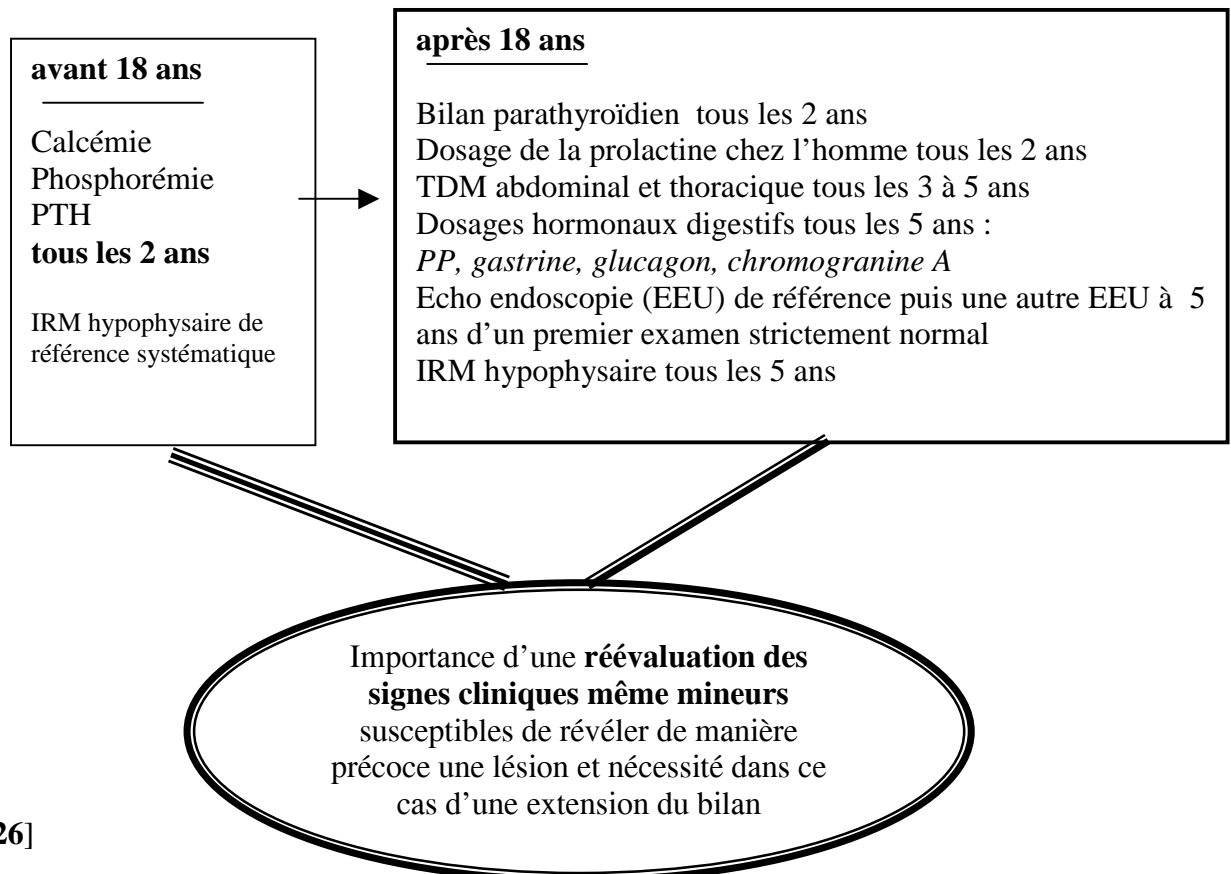
Nodule fibromateurs sous cutané

COMMENT REALISER LE BILAN DES APPARENTES ASYMPTOMATIQUES DU CAS INDEX et démontrés comme GENETIQUEMENT A RISQUE ?

Cette problématique concerne les personnes testées dans le cadre d'un dépistage familial et **ne présentant aucune sémiologie évocatrice** d'une atteinte déclarée sur le plan clinique. Le bilan à réaliser devra tenir compte des paramètres objectifs suivants :

- **L'âge** du sujet testé
- Le fait que les patients NEM1 rentrent dans la maladie par **l'hyperparathyroïdie primaire** dans la majorité des cas
- La **gravité potentielle (malignité) des lésions** (carcinoïdes thoraciques, tumeurs du pancréas, tumeur de la corticosurrénale)
- Le poids clinique ou **l'expressivité de la maladie dans une famille donnée**. Une forte prévalence de tumeurs carcinoïdes thymiques dans une famille doit induire un bilan systématique en conséquence chez tous les apparentés à risque. Le même raisonnement doit être appliqué aux autres lésions. Cette analyse 'famille par famille' est cruciale dans la prise en charge optimisée des patients NEM1.
- **L'âge au premier bilan paraclinique** est souvent évalué à 5 ans avant l'âge de la première survenue de tumeur dans une famille. Ainsi, la mise en évidence chez un parent d'une tumeur endocrine du pancréas à l'âge de 20 ans fera réaliser un premier bilan chez son enfant vers l'âge de 15 ans. Cette évaluation reste pour l'instant subjective, dans l'attente de données précises sur l'histoire naturelle de la maladie

Un organigramme simple de décision a pu ainsi être proposé par les équipes du GTE :



THERAPEUTIQUE

Pour la thérapeutique, les données du livret ne sont que des recommandations très générales correspondant à un consensus professionnel au sein du GTE, mais ne répondant pas aux critères de l'Evidence Based Medicine' (Médecine fondée sur les Preuves) en raison de la faible prévalence de cette pathologie. (Niveau C ou D)

Résumées de manière synthétique sur les secteurs anatomiques, ils concernent surtout :

⇒ PARATHYROÏDES

La **parathyroïdectomie subtotale** (3 et demi / 4) est l'intervention de référence même si il n'y a apparemment qu'une glande d'atteinte. Une thymectomie de principe sera réalisée ainsi qu'une cryopréservation systématique d'un fragment glandulaire. Le bilan de suivi post-chirurgical doit être réalisé tous les ans et la chirurgie des parathyroïdes dans tous les cas être réalisée avant celle du pancréas si nécessaire

⇒ DUODENUM et PANCREAS

L'approche thérapeutique est liée au fait que la maladie est diffuse compte tenu de sa base génétique, que certaines tumeurs auront une capacité évolutive dans le temps avec risque métastatique, et enfin que l'hypersécrétion hormonale est elle-même à l'origine d'une morbidité voire d'une mortalité significatives. Nous donnerons ici les indications générales pour les principaux types tumoraux rencontrés dans le contexte de la NEM1 :

Pour **les gastrinomes** : le traitement chirurgical n'est pas considéré en première intention pour diminuer la sécrétion acide. Le traitement est donc médical avec les inhibiteurs de la pompe à protons. Cependant, toute tumeur d'une taille de 2 cm ou supérieure est réséquée pour prévenir les métastases hépatiques. La chirurgie sera également envisagée pour les tumeurs rapidement évolutives en écho-endoscopie entre deux examens réalisés par exemple à 6 ou 12 mois d'intervalle. Les décisions sont le plus souvent de consensus multidisciplinaire.

Pour **les insulïnomes** : on envisagera une pancréatectomie gauche avec énucléation ou une pancréatectomie corporeo-caudale avec énucléation. Ces gestes sont standardisés car le contexte de la NEM1 confère un risque de localisations multiples.

Pour **les autres tumeurs, glucagonomes, VIPomes ...** , leur rareté est proportionnelle à leur malignité potentielle et la chirurgie sera toujours envisagée.

Pour **les tumeurs non fonctionnelles** : on utilisera la même règle que pour les gastrinomes avec un geste d'exérèse si la taille tumorale est supérieure à 2 cm

On rappellera enfin **les traitements médicaux** :

- *Inhibiteurs de la pompe à protons pour les gastrinomes*
- *Analogues de la somatostatine pour les glucagonomes et les VIPomes*
- *Traitement symptomatique par le diazoxide des insulïnomes non guéris par la chirurgie*
- *Protocoles de chimiothérapie pour les formes malignes*
- *Perspectives des traitements radiothérapeutiques par les analogues marqués de la somatostatine*

⇒ **HYPOPHYSE**

Les indications thérapeutiques sont identiques à celles des formes sporadiques et dépendent de la nature de l'hypersécrétion, de la sensibilité aux agents pharmacologiques et du volume tumoral.

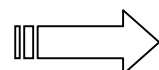
⇒ **CORTICOSURRENALES**

Les indications de traitement sont les mêmes que pour les tumeurs surrénales sporadiques non symptomatiques. Au delà de 4 cm, la décision chirurgicale doit être prise rapidement compte tenu et en fonction de l'importance de l'évolutivité radiologique. La chirurgie sera plus rapidement envisagée pour les atteintes symptomatiques, quelque soit la taille de la lésion.

Point IMPORTANT : si on doit opérer le pancréas, traiter la surrénale dans le même temps

⇒ **THYMUS / BRONCHES**

La chirurgie est le seul mode thérapeutique à envisager.



ANALYSE GENETIQUE - DONNEES PRATIQUES

1. Les indications de l'analyse génétique du locus MEN1

Elles ont été présentées dans le chapitre clinique de ce livret de recommandation. Il est important de rappeler ici qu'en dehors des situations cliniques typiques, la recherche d'une **concertation avec le généticien** qui va réaliser l'analyse est la meilleure stratégie afin d'éviter un excédent d'études moléculaires non informatives, ceci hors protocoles de recherche. Cette concertation permet d'orienter parfois l'analyse vers d'autres gènes de prédisposition aux tumeurs endocrines, indépendants du contexte syndromique de la NEM1. La **Figure 2** donne un schéma synoptique des indications du test moléculaire en fonction des différents modes de présentation principaux.

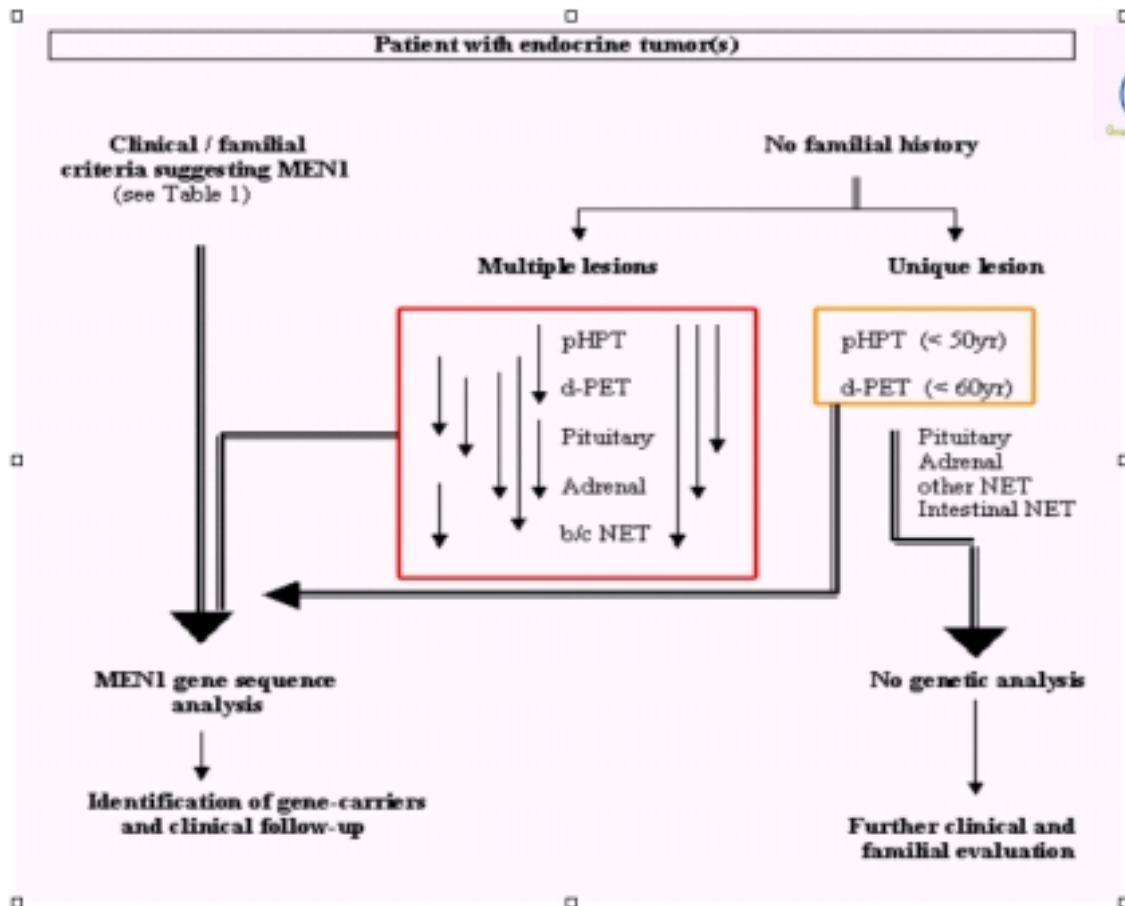


Figure 2 : stratégies de décision des analyses moléculaires dans la NEM1

2. Les dispositions légales en matière d'analyse génétique

Le conseil génétique d'un cas index et de sa famille peut être réalisé par tout médecin dans la mesure où il est apte à donner une information exhaustive sur la maladie. **Le consentement éclairé** signé de la main de la (des) personne(s) prélevée(s) devra être recueilli suivant le modèle général donné en **ANNEXE 1**. Une information devra être donnée sur le **délai variable de rendu de résultat**, le caractère parfois difficile de l'interprétation de ces résultats (négativité, mutations faux sens ou polymorphismes potentiels, anomalies complexes de type délétion large dont l'étude rentre dans un cadre technologique plus complexe ..). Afin d'aider le clinicien traitant, ce livret propose en **ANNEXE 2** une vision stratégique résumée des hypothèses génétiques lorsque l'analyse moléculaire par séquençage d'un cas index NEM1 se révèle négative, malgré des critères cliniques évocateurs.

Le rendu du résultat, quel qu'il soit, **doit être réalisé lors d'une nouvelle consultation de visu** et en aucun cas transmis par courrier au patient et/ou à son médecin traitant de famille. Un point délicat est le rendu d'un résultat négatif chez un patient pour lequel vous avez une conviction clinique de NEM1. Dans l'état actuel des connaissances, la **Figure 3** donne des indications sur les hypothèses stratégiques et moléculaires, et de ce fait, la prise en charge du patient doit être prudente, comme si 'la génétique n'avait pas existé', ceci dans l'attente de données complémentaires.

L'étude des apparentés asymptomatiques exige une consultation réalisée dans le cadre d'une consultation individuelle par un médecin oeuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire déclarée selon l'arrêt du 2 Mai 2001(JO N° 110 du 12/05/2001 page 7547)

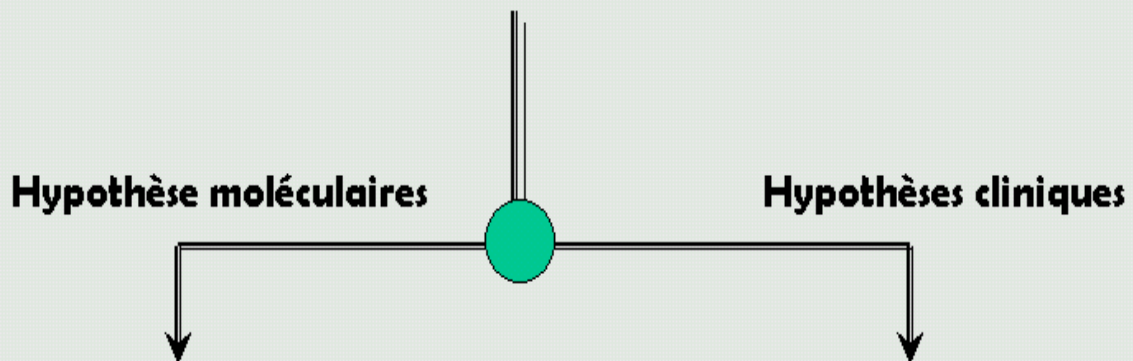
3. La réalisation pratique du test génétique (exemple de fiche pratique en ANNEXE 2)

L'analyse d'un nouveau patient index nécessite le prélèvement de 5 à 10 ml de sang périphérique sur tube héparine – lithium ou EDTA. L'envoi vers le laboratoire se fait à température ambiante par la Poste en pli normal en veillant toutefois à éviter tout risque de brisure des tubes dans le contenant. **Les études moléculaires ne sont pas facturées au patient.** Toute demande d'analyse génétique doit être accompagnée :

- d'un **courrier clinique circonstancié** et/ou d'un compte rendu d'hospitalisation ou de bilan clinique et paraclinique
- du **consentement éclairé** dûment signé de la main du (des) patient(s)
- des **informations administratives** minimales suivantes : nom, prénom, nom de jeune fille, date (et si possible lieu) de naissance du (des) patient(s)
- de toute autre information (**arbre généalogique**, particularités diagnostiques) utile au généticien pour éventuellement orienter sa stratégie de test.

Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (MEN1) - (OMIM 131100)
Syndrome de Wermer
Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM1)

Si la recherche de mutation par séquence reste négative



Mutations introniques internes
 Mutations non détectées
 Délétions larges extra-géniques
 Délétions larges INTRA génique
 Inactivation du promoteur MEN1
 Réarrangements complexes du gène
 Mosaïque somatique (néomutation)

**Revenir à l'anamnèse
 personnelle et familiale
 du patient et rechercher
 des atteintes associées**

Figure 3

L'analyse de première intention est effectuée par des techniques dites de screening (hétéroduplex ou analyse en dHPLC) puis les séquences anormales sont séquencées base par base. Si cette étude ne révèle aucune mutation susceptible d'expliquer le tableau clinique, des études complémentaires sont nécessaires pour rechercher des anomalies moléculaires atypiques comme celles montrées dans la Figure 2. De ce fait, le délai moyen de rendu du résultat peut passer de 3-4 mois à 6 mois au plus. Cette notion doit être expliquée au patient index et à sa famille.

En aucun cas une analyse par séquence négative ne peut exclure le diagnostic de MEN1/NEM1 si le tableau clinique répond aux critères de Stovkholm précédemment définis. Dans tous les cas, la concertation entre le clinicien traitant et le généticien réalisant les études moléculaires reste le pivot de la décision et des stratégies de prise en charge, notamment dans les formes sporadiques et/ou atypiques. Dans la mesure du possible, la collecte en azote liquide (-196°C) ou au minimum en congélation à -80°C d'un fragment de tumeur, après sélection par l'anatomo pathologiste, présente un grand intérêt à moyen terme pour rechercher les patients en mosaïque somatique, dont la mutation causale est survenue en phase post-zygotique tardive, soit au-delà du stade blastocyttaire.



ANNEXE 1

**Consentement éclairé pour la réalisation des
actes diagnostiques en génétique moléculaire**

modèle type

Décret du 23 Juin 2000



Forme type

CONSENTEMENT ECLAIRE POUR UNE ETUDE GENETIQUE A DES FINS MEDICALES

Je soussigné(e), Monsieur, Madame.....

Agissant pour moi-même ou en qualité de.....

Pour la personne dénommée....., né(e) le

Atteste avoir eu un entretien avec le docteur exerçant dans le
service deà l'hôpital..... pour être
informé(e) sur mon état de santé ou celui de..... .. et sur les motifs qui
ont conduit l'équipe médicale de ce service à prescrire une recherche génétique du gène
..... pour la maladie désignée

**Je reconnais avoir eu une information claire et complète sur cette recherche génétique, la
possibilité de poser toute question complémentaire et avoir obtenu les réponses adéquates.**

Après avoir eu connaissance de l'ensemble de ces informations et n'étant pas dans une situation
d'urgence ou de danger immédiat, j'ai donc pu, en toute connaissance, donner mon
consentement éclairé à la réalisation de cette recherche génétique.

Fait à
Le

Signature du Praticien

**Signature du patient ou de son
représentant**

ANNEXE 2

Exemple de fiche pratique pour la réalisation et
l'envoi des prélèvements sanguins



Exemple type

Lyon, le

Cher(e) Confrère,

Conformément au décret n° 2000-570 du 23 juin 2000, nous nous voyons dans l'obligation de vous demander les informations suivantes relatives à votre patient :

Pour l'analyse du gène

- une fiche de consentement signée par le patient ou son tuteur
- les renseignements cliniques à propos du patient
- les renseignements généalogiques de la famille
- un bon référencé de demande extérieure d'examens
- la photocopie de la carte de sécurité sociale

Aucune analyse ne sera effectuée, ni rendue, en l'absence de ces documents légaux.

Veillez croire, Cher(e) Confrère, en l'expression de nos sentiments distingués.

Docteurs

.....



ANNEXE 3

Liste des laboratoires associés au GTE réalisant le diagnostic de la **Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1** en France

**MINISTÈRE DE LA SANTÉ, DE LA FAMILLE
ET DES PERSONNES HANDICAPÉES**
Direction de l'hospitalisation
et de l'organisation des soins

Circulaire DHOS-OPRC n° 2003/221 du 7 mai 2003 relative à l'organisation en réseau des laboratoires hospitaliers ayant bénéficié d'un soutien financier exceptionnel en faveur de leur activité d'oncogénétique moléculaire constitutionnelle

Note : seuls les laboratoires inscrits au Journal Officiel pour l'activité spécifique NEM1 sont inscrits ici. Cette liste pourra être actualisée dans les versions ultérieures du livret



LABORATOIRES 'NEM1'

au 4 Mai 2004

• Rhône-Alpes	CHU	Hospices civils de Lyon, Edouard-Herriot
---------------	-----	---

Professeur Alain CALENDER

Docteur Stéphane PINSON – Docteur Sophie GIRAUD

Unité de Génétique – UF21437 - Pavillon E

Place d'Arsonval

Hôpital Edouard Herriot

F-69437 **LYON** Cedex 03

☎ (+33) 04 72 11 73 80

☎ (+33) 04 72 11 73 81

@ alain.calender@chu-lyon.fr

• Nord-Pas-de-Calais	CHU	CHU de Lille, Hôpital Huriez
----------------------	-----	------------------------------

Professeur Nicole PORCHET

Docteur Marie Françoise ODOU

Laboratoire de Biochimie – Biologie Moléculaire

Oncologie – Pôle de Biologie Pathologie – EURASANTE – CHRU

59037 **LILLE** Cedex

☎ (+33) 03 20 44 61 54

☎ (+33) 03 20 44 56 93

@ MF-ODOU@CHRU-LILLE.FR

• Provence-Alpes-Côte d'Azur	CHU	Assistance publique-Hôpitaux de Marseille
------------------------------	-----	---

Professeur Alain ENJALBERT

Docteur Anne BARLIER-SETI

Laboratoire de Biologie Moléculaire

Hôpital La Conception

147 Boulevard Baille

13385 **MARSEILLE** Cedex 05

☎ (+33) 04 91 38 39 16

☎ (+33) 04 91 38 30 12

@ labo.icne@jean-roche.univ-mrs.fr



BIBLIOGRAPHIE SUCCINCTE DE REFERENCE

1. Larsson C, Skogseid B, Oberg K, Nakamura Y, Nordenskjold M (1988). Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature* 332: 85-87
2. Sheperd JJ (1991). The natural history of multiple endocrine neoplasia type 1 : highly uncommon or highly unrecognized ?.. *Arch Surg* 126: 935-952
3. Trump D, Farren B, Wooding C, Pang JT, Besser GM, Buchanan KD, Edwards CR, Heath DA, Jackson CE, Jansen S, Lips K, Monson JP, O'Halloran D, Sampson J, Shalet SM, Wheeler MH, Zink A, Thakker RV (1996). Clinical studies of Multiple Endocrine Neoplasia type 1. *Q J Med* 89: 653-669
4. McKusick VA (1994). *Mendelian Inheritance in Man: a Catalogue of Human Genes and Genetic Disorders* 11th ed, The John Hopkins University Press: Baltimore & London. See also <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>
5. Bassett JH, Forbes SA, Pannett AA, Lloyd SE, Christie PT, Wooding C, Harding B, Besser GM, Edwards CR, Monson JP, Sampson J, Wass JA, Wheeler MH, Thakker RV (1998). Characterization of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Hum Genet* 62: 232-244
6. Carty SE, Helm AK, Amico JA, Clarke MR, Foley TP, Watson CG, Mulvihill JJ (1998). The variable penetrance and spectrum of manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 124: 1106-1113
7. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA Jr, Marx SJ (2001). Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 5658-71
8. Marx SJ, Simonds WF, Agarwal SK, Burns AL, Weinstein LS, Cochran C, Skarulis MC, Spiegel AM, Libutti SK, Alexander HR Jr, Chen CC, Chang R, Chandrasekharappa SC, Collins FS (2002). Hyperparathyroidism in hereditary syndromes: special expressions and special managements. *J Bone Miner Res* 17 Suppl 2: N37-43
9. Verloes A, Stevenaert A, Teh BT, Petrossians P, Beckers A (1999). Familial acromegaly: case report and review of the literature. *Pituitary* 1: 273-77.
10. Langer P, Wild A, Hall A, Celik I, Rothmund M, Bartsch DK (2003). Prevalence of multiple endocrine neoplasia type 1 in young patients with apparently sporadic primary hyperparathyroidism or pancreaticoduodenal endocrine tumours. *Br J Surg* 90: 1599-603
11. Schulte KM, Mengel M, Heinze M, Simon D, Scheuring S, Kohrer K, Roher HD (2000). Complete sequencing and messenger ribonucleic acid expression analysis of the MEN I gene in adrenal cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 85: 441-48
12. Farrell WE, Simpson DJ, Bicknell J, Magnay JL, Kyrodinou E, Thakker RV, Clayton RN (1999). Sequence analysis and transcript expression of the MEN1 gene in sporadic pituitary tumours. *Br J Cancer* 80: 44-50
13. Darling TN, Skarulis MC, Steinberg SM, Marx SJ, Spiegel AM, Turner M (1997). Multiple facial angiofibromas and collagenomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Dermatol* 133: 853-857

14. Nord B, Platz A, Smoczynski K, Kytola S, Robertson G, Calender A, Murat A, Weintraub D, Burgess J, Edwards M, Skogseid B, Owen D, Lassam N, Hogg D, Larsson C, Teh BT (2000). Malignant melanoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and involvement of the MEN1 gene in sporadic melanoma. *Int J Cancer* 87: 463-467
15. Données en cours de publication du GTE (Murat A et coll)
16. Giraud S, Choplin H, Teh BT, Lespinasse J, Jouvet A, Labat-Moleur F, Lenoir G, Hamon B, Hamon P, Calender A (1997). A large multiple endocrine neoplasia type 1 family with clinical expression suggestive of anticipation. *J Clin Endoc Metab* 82: 3487-3492
17. Kato H, Uchimura I, Morohoshi M, Fujisawa K, Kobayashi Y, Numano F, Goseki N, Endo M, Tamura A, Nagashima C (1996). Multiple endocrine neoplasia type 1 associated with spinal ependymoma. *Intern Med* 35: 285-289
18. Asgharian B, Chen YJ, Patronas NJ, Peghini PL, Reynolds JC, Vortmeyer A, Zhuang Z, Venzon DJ, Gibril F, Jensen RT (2004). Meningiomas may be a component tumor of multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Cancer Res* 10: 869-80
19. McKeeby JL, Li X, Zhuang Z, Vortmeyer AO, Huang S, Pirner M, Skarulis MC, James-Newton L, Marx SJ, Lubensky IA (2001). Multiple leiomyomas of the esophagus, lung, and uterus in multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Pathol* 159: 1121-1127
20. Wautot V, Vercherat C, Lespinasse J, Chambe B, Lenoir GM, Zhang CX, Porchet N, Cordier M, Beroud C, Calender A (2002). Germline mutation profile of MEN1 in multiple endocrine neoplasia type 1: search for correlation between phenotype and the functional domains of the MEN1 protein. *Hum Mutat* 20: 35-47
21. Fuleihan Gel-H (2002). Familial benign hypocalciuric hypercalcemia. *J Bone Miner Res.* 17 Suppl 2:N51-6.
22. Teh BT, Zedenius J, Kytola S, Skogseid B, Trotter J, Choplin H, Twigg S, Farnebo F, Giraud S, Cameron D, Robinson B, Calender A, Larsson C, Salmela P (1998). Thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg* 228: 99-105
23. Le Bodic MF, Heymann MF, Lecomte M, Berger N, Berger F, Louvel A, De Micco C, Patey M, De Mascarel A, Burtin F, Saint-Andre JP (1996). Immunohistochemical study of 100 pancreatic tumors in 28 patients with multiple endocrine neoplasia, type I. *Am J Surg Pathol* 20: 1378-1384
24. Baudin E, Bidart JM, Bachelot A, Ducreux M, Elias D, Ruffie P, Schlumberger M (2001). Impact of chromogranin A measurement in the work-up of neuroendocrine tumors. *Ann Oncol* 12 suppl 2: S79-82
25. Verges B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, Cougard P, Chambe B, Montvernay C, Calender A (2002). Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endoc Metab* 87: 457-65
26. Chanson P, Cadiot G, Murat A (1997). Management of patients and subjects at risk for multiple endocrine neoplasia type 1: MEN 1. (Groupe d'Etude des Neoplasies Endocriniennes Multiples de type 1). *Horm Res.* 47: 211-20