

# Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines



## Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM1) OMIM 131100

Livret de recommandations pour la prise  
en charge diagnostique et thérapeutique

Elaboré par le Conseil Scientifique du GTE

Document coordonné par Alain Calender, Guillaume Cadiot, Arnaud Murat, Patricia Niccoli-Sire

**Edition mai 2006**

## ÉVALUATION DIAGNOSTIQUE

### I- DÉFINITION - SYNONYMES - PRÉVALENCE

La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM1) est un syndrome héréditaire à transmission autosomique dominante lié aux mutations du gène *MEN1*, situé sur le chromosome 11q13 (1). Cette maladie génétique prédispose au développement de lésions hyperplasiques et tumorales des glandes endocrines, notamment parathyroïdiennes, pancréatique endocrine, anté-hypophysaire, corticosurrénales et dans les contingents cellulaires endocrines diffus du thymus et des bronches (2,3). L'évolution et le pronostic sont liés au risque métastatique des tumeurs pancréatiques, thymiques et plus rarement surrénales, et aux complications liées à l'hypersécrétion 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 ; elle est estimée entre 1/20000 et 1/40000. La pénétrance (probabilité pour un sujet porteur de la mutation de développer la maladie) du syndrome NEM1 est très élevée ; on estime que plus de 90% des sujets porteurs d'une mutation du gène MEN1 présentent ou développeront un ou plusieurs des signes cliniques et/ou biologiques de la maladie avant l'âge de 60 ans (5,6).

### II- CRITÈRES DE DIAGNOSTIC - LÉSIONS MAJEURES

Ils sont résumés dans le Tableau 1.

**La NEM 1 est évoquée quand deux des conditions suivantes sont présentes :**

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 ou non fonctionnelles.
3. **Tumeurs de l'anté-hypophyse** fonctionnelles (que l'hypersécrétion hormonale soit unique ou multiple) ou non fonctionnelles
4. **Tumeurs endocrines de la corticosurrénale** avec ou non hyperplasie, fonctionnelles 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 établis lors de la conférence de consensus de Gubbio (1999 – publiés en 2001) (7)**

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

#### 1. Situations cliniques 'typiques'

Elles sont définies par les 'critères de Gubbio' (1999) (tableau I) (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 observées chez le cas index et au moins un apparenté du premier degré. On parle de NEM1 *a priori* sporadique en l'absence d'antécédent familial. La notion de l'*a priori* est importante car l'anamnèse familiale reste négative dans plus de 70% des cas lors de la découverte initiale du syndrome.

## 2. Situations cliniques dites 'atypiques'

Elles sont très fréquentes en pratique clinique courante ; on en distingue principalement trois :

### a. Atteintes endocrines associées familiales

Il s'agit principalement d'atteintes uniques, parfois de deux glandes endocrines, chez un même patient ou des personnes apparentées au premier, second degré ou **apparemment** supérieur. Par exemple, l'association d'une hyperparathyroïdie primaire chez le patient index et d'un adénome hypophysaire chez un apparenté du premier degré (parent, frère, sœur) rentre tout à fait dans ce cadre de présentation.

### b. Atteintes endocrines isolées familiales

La pathologie est familiale mais uni-lésionnelle et concerne donc 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). Plus rarement, on décrit les formes familiales isolées de tumeurs du cortex surrénalien, et notamment l'adénome de Conn sécrétant de l'aldostérone, déterminant l'hyperaldostéronisme primaire familial de type 2, non suppressible par la dexaméthasone. Dans les deux cas, le diagnostic de NEM1 doit être évoqué en premier lieu avant d'envisager ces diagnostics différentiels.

### c. Atteintes endocrines isolées et sporadiques du sujet jeune (< 50 ans)

Elles doivent évoquer le diagnostic de NEM1 lorsqu'elles surviennent chez des patients de moins de 50 ans. Sur la base de données établies par le réseau du GTE, près de 8% des patients jeunes atteints d'hyperparathyroïdie primaire et 6% de ceux atteints d'une tumeur endocrine duodénale et/ou pancréatique sont par la suite identifiés comme porteurs d'une anomalie du gène MEN1 (10). Dans tous les cas, le diagnostic de NEM1 est évoqué et ne peut être certifié que par une anamnèse personnelle et familiale exhaustive. Les explorations clinique et génétique décrites dans la suite de ce livret seront ensuite engagées au cas par cas.

A l'inverse, plusieurs études montrent que les patients présentant une atteinte tumorale isolée et sporadique de l'antéhypophyse ou de la glande surrénale ne rentrent qu'exceptionnellement dans le cadre syndromique de la NEM1 (11,12). De même, les tumeurs endocrines de l'intestin distal ne rentrent pas dans le contexte de la NEM1.

## III- LÉSIONS MINEURES

Il s'agit de lésions qui ne font pas partie habituellement du cadre diagnostique initial du syndrome. Certaines sont fréquentes et leur prise en compte est importante lors de l'examen clinique dès lors que 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%) : il s'agit de fibromes, angiofibromes, d'une lentiginose plus ou moins diffuse, de collagénomes, naevus, de lipomes sous-cutanés et chez 10 à 20% des patients de lésions mélanocytaires (mélanose, mélanomes) (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 aux facteurs de risque d'irradiation cutanée (rayons solaires) doit être recherchée dans l'anamnèse de tout patient NEM1 et les conseils de protection donnés en conséquence.

**Tumeurs méningées** ( $\leq 5\%$ ) : ont été décrits des proliférations épendymaires à localisation souvent infra-tentorielle (cervicale, lombaire et queue de cheval), des méningiomes et d'autres lésions atypiques (astro-gangliocytome) intracérébrales dont l'évolution lente contraste avec leurs équivalents sporadiques (16-18).

**Sarcomes des tissus mous ou tumeurs conjonctives** ( $\leq 2\%$ ), à type de léiomyomes, rhabdomyomes ou sarcomes (19).

## DIAGNOSTIC DES ATTEINTES LESIONNELLES DE LA NEM 1

### I- HYPERPARATHYROÏDIE PRIMAIRE

#### 1. Données cliniques

Près de 95% des patients NEM1 ont une hyperparathyroïdie primaire (HPT-I) dont la découverte est 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. Les manifestations cliniques de l'hyperparathyroïdie liée à la NEM1 ne diffèrent pas de celles des formes sporadiques. Il s'agit essentiellement d'épisodes de colique néphrétique, souvent récidivants, survenant chez des sujets dont l'âge est **le plus souvent** inférieur à 60 ans.

#### 2. Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique est fait par le dosage de la calcémie basale, associé à un dosage concomitant de la parathormone (PTH) 1-84 plasmatique. 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 ; en fait la PTH est toujours inadaptée au niveau de la calcémie. La calciurie des 24 heures reste un examen important pour différencier l'hyperparathyroïdie primaire d'un autre syndrome génétique, l'hypercalcémie familiale hypocalciurique (HFH) qui ne relève pas de la même prise en charge (20).

#### 3. Examens morphologiques

L'imagerie peut avoir un intérêt pour le diagnostic topographique à visée pré-chirurgicale pour rechercher une (des) parathyroïde(s) ectopique(s), médiastinale par exemple. Il s'agit de l'échographie cervicale et de la scintigraphie au Sesta-MIBI qui sont considérés inutiles pour certains car l'abord chirurgical par cervicotomie et donc l'exploration des 4 glandes est nécessaire de principe. Une tomодensitométrie thoracique est recommandée à la recherche de tumeurs thymiques associées ou de glandes en position très ectopique (21).

## II- TUMEURS ENDOCRINES DU DUODÉNO-PANCRÉAS

### 1. Signes cliniques évocateurs

Les tumeurs pancréatiques les plus fréquentes sont non fonctionnelles (22). Le syndrome de Zollinger-Ellison (SZE) lié à un gastrinome est la tumeur fonctionnelle la plus fréquente suivie de l'insulinome. Les tumeurs fonctionnelles sont responsables de symptômes liés à l'hypersécrétion tumorale, ceux-ci étant spécifiques du peptide sécrété ; les tumeurs non fonctionnelles ne sont symptomatiques que si elles sont de grande taille ou métastatiques (23). Leur diagnostic est donc souvent fortuit ou lors du bilan systématique d'un sujet atteint de NEM 1. Les tumeurs fonctionnelles sont toujours associées à des tumeurs non fonctionnelles. Les tumeurs fonctionnelles peuvent s'associer, notamment insulinome et SZE.

#### Syndrome de Zollinger-Ellison

Les symptômes du SZE sont liés à une hypersécrétion gastrique acide liée à la sécrétion tumorale de gastrine par le(s) gastrinome(s) (24). Ce syndrome est caractérisé par un ulcère duodénal parfois multiple, pouvant être localisé au delà du genu superius, parfois compliqué d'hémorragie. Au début de la maladie, la cicatrisation est le plus souvent obtenue avec une dose standard d'inhibiteur de la pompe à protons (IPP), ce qui explique le retard au diagnostic. La récurrence est rapide à l'arrêt des IPP, même si *Helicobacter pylori* est éradiqué. Il existe des symptômes de reflux gastro-oesophagien avec souvent une oesophagite sévère à l'endoscopie. La diarrhée est fréquente. La disparition de la diarrhée sous IPP est un signe très évocateur du SZE. Dans les formes évoluées, on constate des vomissements de liquide acide et un amaigrissement. Le retard diagnostique est source de complications parfois fatales (perforation, hémorragie, troubles métaboliques et complications post-opératoires en cas de chirurgie oeso-gastrique inappropriée). Les gastrinomes sont le plus souvent situés dans la paroi duodénale, les tumeurs pancréatiques étant le plus souvent non fonctionnelles.

#### Insulinome

L'insulinome est caractérisé par un tableau classique d'hypoglycémies organiques, non différent de celui des insulinomes sporadiques. La tumeur est le plus souvent unique, parmi de multiples tumeurs pancréatiques le plus souvent non fonctionnelles.

#### Autres tumeurs fonctionnelles

Les autres tumeurs fonctionnelles (glucagonome, somatostatine, VIPome) sont exceptionnelles et souvent de mauvais pronostic (25). Les manifestations des tumeurs fonctionnelles en cas de NEM 1 ne diffèrent pas de celles des tumeurs sporadiques.

### 2. Examens biologiques :

Les examens biologiques dépendent de la symptomatologie, mais les dosages de gastrine et de chromogranine A sont systématiques.

- Gastrinémie basale : son augmentation n'a pas de valeur sous IPP. En cas de suspicion de SZE, la gastrinémie basale est couplée à une mesure du débit acide basal ; si l'incertitude diagnostique persiste, un test à la sécrétine doit être fait (24). Il associe une mesure du débit acide en basal et sous sécrétine, et des dosages de la gastrinémie en basal et sous sécrétine ;
- Suspicion d'insulinome : mesure de l'insulinémie, de la pro-insuline, du peptide C, de la glycémie à jeun et du rapport insulinémie/glycémie. Si la suspicion persiste : épreuve de jeûne ;
- Glucagon, somatostatine, VIP en cas de suspicion de sécrétion de ces peptides ;
- Autres peptides ou hormones : ACTH, PTH-rp, polypeptide pancréatique, calcitonine...

- Chromogranine A (qui présente un intérêt dans l'étude de l'évolution tumorale) [26].

### 3. Examens morphologiques :

Le type d'imagerie dépend de l'âge du patient et du degré de suspicion de tumeur duodéno-pancréatique. Des tumeurs multiples de la région duodéno-pancréatique sont très évocatrices de NEM1 (27,28)

- Echographie abdominale transpariétale dont la sensibilité est faible pour la détection des tumeurs pancréatiques. C'est néanmoins, l'examen de dépistage de base chez l'enfant
- TDM : sa sensibilité dépend de la taille tumorale, de la vascularisation tumorale et des modalités techniques
- Echoendoscopie : examen ayant la meilleure sensibilité (75-100%) pour la détection des petites tumeurs pancréatiques ; sensibilité faible pour les tumeurs duodénales (< 50%). Sa forte sensibilité permet de détecter plusieurs tumeurs pancréatiques chez la plupart des patients, ce qui est un argument très en faveur du diagnostic de NEM1 (28)
- IRM : en seconde intention ; son intérêt pour la détection des tumeurs pancréatiques par rapport à l'échoendoscopie est en cours d'évaluation. L'IRM est la technique d'imagerie ayant la plus grande sensibilité pour la détection des métastases hépatiques endocrines (29)
- Fibroscopie oeso-gastro-duodénale pour les tumeurs duodénales et gastriques (présence de tumeurs endocrines fundiques à cellules enterochromaffin-like (EC-L) chez 30% des malades avec SZE)
- Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine, Octreoscan®: intérêt pour évaluer l'extension « générale » ; sa sensibilité est faible pour les tumeurs de moins de 15 mm (40%) ; sa positivité est une information importante en cas de métastases.

## III- TUMEURS DE L'ANTÉHYPOPHYSE

### 1. Signes cliniques

Les syndromes fonctionnels les plus fréquents sont ceux de l'hyperprolactinémie et de l'acromégalie comme dans les formes sporadiques. Les adénomes non fonctionnels peuvent être révélés par des signes tumoraux (céphalées, hémianopsie bi-temporale, autres signes neurologiques). Les signes tumoraux sont le fait des macroadénomes, plus fréquents dans la NEM1 que dans les adénomes sporadiques (30).

### 2. Examens biologiques :

Au minimum dosages plasmatiques de prolactine et d'IGF-1. L'analyse de toutes les fonctions hypophysaires peut être nécessaire (hypersécrétion d'origine tumorale, insuffisance hypophysaire associée). Le dosage de la sous-unité alpha est toujours utile, sans préjuger de l'origine d'une éventuelle hypersécrétion (hypophyse, thymus ...).

### 3. Examens morphologiques :

L'IRM hypophysaire est l'examen de référence.

## IV- TUMEURS DES CORTICOSURRÉNALES

### 1. Signes fonctionnels :

La découverte de ces lésions est habituellement fortuite, même à un stade évolué, car elles sont le

plus souvent non fonctionnelles. Il peut exister des signes d'hypercorticisme, plus rarement d'hyperaldostéronisme. Le phéochromocytome est **exceptionnellement retrouvé chez un patient atteint par la NEM1** (< 0,5%).

## **2. Examens biologiques :**

Le dosage du cortisol libre urinaire (CLU) des 24 heures est proposé en première intention suivi du test de freinage par 1 mg de dexaméthasone. En cas d'anomalies, les autres investigations sont à envisager en milieu spécialisé. Dans un contexte de NEM1, il faut s'assurer de l'origine surrénalienne d'un hypercorticisme (taux bas de l'ACTH).

Si le patient est hypertendu et de principe devant toute tumeur surrénalienne, une recherche d'un hyperaldostéronisme primaire doit être faite par la mesure du rapport aldostérone/rénine après avoir arrêté les éventuels traitements interférant avec le système rénine angiotensine.

En cas de tumeur surrénalienne, une recherche de phéochromocytome doit être systématiquement faite par le dosage des dérivés méthoxylés urinaires et/ou plasmatiques.

## **3. Examens morphologiques :**

La tomodensitométrie en coupe fine est l'examen d'imagerie de première intention pour visualiser les surrénales. L'IRM a la même sensibilité et la même spécificité.

## **V- TUMEURS ENDOCRINES DU THYMUS OU DES BRONCHES**

Le plus souvent il n'y a pas de symptômes : ces tumeurs sont découvertes de façon fortuite ou lors du bilan radiologique systématique. Il n'y a pas de syndrome carcinoïde. Des sécrétions ectopiques peuvent être à l'origine de signes d'hypercorticisme. La sécrétion de sous-unités alpha (sU $\alpha$ ) a été également observée dans des cas de carcinoïdes thymiques (données GTE).

Toutes les études réalisées à ce jour indiquent que seuls les hommes sont concernés par les tumeurs thymiques dans le contexte de la NEM1, suggérant une empreinte génomique parentale ou une éventuelle influence hormonale (21).

Une tomodensitométrie thoracique et un Octreoscan® doivent être faits chez tous les patients atteints de NEM1, quel que 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 et celles des tissus conjonctifs ne sont cherchées que devant des signes cliniques évocateurs (13-19).

## **COMMENT EXPLORER LES APPARENTÉS ASYMPTOMATIQUES GÉNÉTIQUEMENT À RISQUE ?**

Cette problématique concerne les personnes testées dans le cadre d'un dépistage familial et ne présentant aucun symptôme évocateur d'une atteinte déclarée sur le plan clinique. Les explorations

à faire tiennent compte :

- De l'âge,
- Du fait que les patients NEM1 entrent dans la maladie par l'hyperparathyroïdie primaire dans la majorité des cas,
- De la gravité potentielle (malignité) de certaines lésions (pancréas, thymus, bronches, corticosurrénales),
- De 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, mais il n'est pas démontré que ce raisonnement s'applique aux autres lésions,
- De l'âge de la première atteinte dans la famille. L'âge des premières explorations est discuté ; il doit sans doute être d'autant plus précoce que la première atteinte familiale est survenue tôt.

Les recommandations du GTE sont indiquées ci-dessous ; elles sont basées sur les avis des experts du GTE et doivent être adaptées aux particularités de chaque famille (sans méconnaître l'intérêt d'un interrogatoire bien conduit, de l'analyse d'une courbe de croissance staturo-pondérale etc).

### Âge des premières explorations

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parathyroïdes : Biologie à 5 ans</li> <li>• Hypophyse : Biologie à 5 ou 10 ans ?? IRM à 10 ans</li> <li>• Pancréas : Biologie à 10 ans, échographie à 10 ou 15 ans (??), autres examens d'imagerie en fonction de l'échographie. Echoendoscopie systématique à 18 ans</li> <li>• Surrénales, autres lésions : 20 ans</li> </ul> |
|--|

## TRAITEMENT

### I- PARATHYROÏDES

La parathyroïdectomie subtotale (3 glandes et demi sur 4) est l'intervention de référence même si il n'y a apparemment qu'une glande d'atteinte. Une thymectomie de principe est réalisée ainsi qu'une cryopréservation systématique d'un fragment glandulaire. Des dosages per-opératoires de la parahormone peuvent être utiles, notamment en cas de réintervention. La chirurgie des parathyroïdes est faite avant celle du pancréas si celle-ci est nécessaire. Le suivi après parathyroïdectomie est annuel et à vie.

### II- DUODÉNUM et PANCRÉAS

Le traitement doit tenir compte du fait que l'atteinte pancréatique est diffuse, 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. Le risque de développement de métastases est faible en l'absence de tumeur de plus de 2 à 3 cm (22,31). Les règles générales du traitement des principaux types tumoraux rencontrés dans le contexte de la NEM1 sont indiquées ci-dessous.



**Le contrôle des symptômes par les traitements médicaux doit être obtenu en priorité, notamment avant un geste chirurgical (32) :**

- Inhibiteurs de la pompe à protons pour les syndrome de Zollinger-Ellison
- Analogues de la somatostatine pour les glucagonomes et les VIPomes
- Traitement symptomatique par le diazoxide des insulinomes ou perfusion de glucosé

**Syndrome de Zollinger-Ellison :** le traitement chirurgical n'est pas considéré en première intention pour diminuer la sécrétion acide (32). Le traitement est médical avec les inhibiteurs de la pompe à protons à dose adaptée aux symptômes, aux lésions endoscopiques et au débit acide basal. Les tumeurs d'une taille de 2 cm ou supérieure sont résectionnées pour prévenir les métastases hépatiques (23). La chirurgie est également envisagée pour les tumeurs rapidement évolutives en écho-endoscopie entre deux examens réalisés à 1-5 ans d'intervalle. Le geste chirurgical comprend, outre le décollement duodéno-pancréatique et le décollement du pancréas gauche, une endoscopie per-opératoire avec transillumination et une échographie per-opératoire. Le type de geste reste discuté, il doit comprendre une résection des gastrinomes duodénaux et du maximum de tumeurs sans morbidité majeure. Le geste effectué, en plus de la duodénotomie, est celui proposé pour le traitement chirurgical des insulinomes.

**Insulinomes :** pancréatectomie corporeo-caudale avec énucléation des tumeurs de la tête.

**Autres tumeurs fonctionnelles, glucagonomes, VIPomes ... :** en raison du risque élevé de malignité, la chirurgie sera toujours envisagée (25).

**Tumeurs non fonctionnelles :** mêmes règles que pour les gastrinomes avec un geste d'exérèse si la taille tumorale est supérieure à 2 cm ou si la taille des tumeurs augmente dans le temps (33).

### III- 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 (34).

### IV- CORTICOSURRÉNALES

Les indications de traitement sont les mêmes que pour les tumeurs surrénales sporadiques (34).

**Point IMPORTANT :** si le pancréas doit être opéré, la surrénale doit être opérée dans le même temps.

### V- THYMUS / BRONCHES

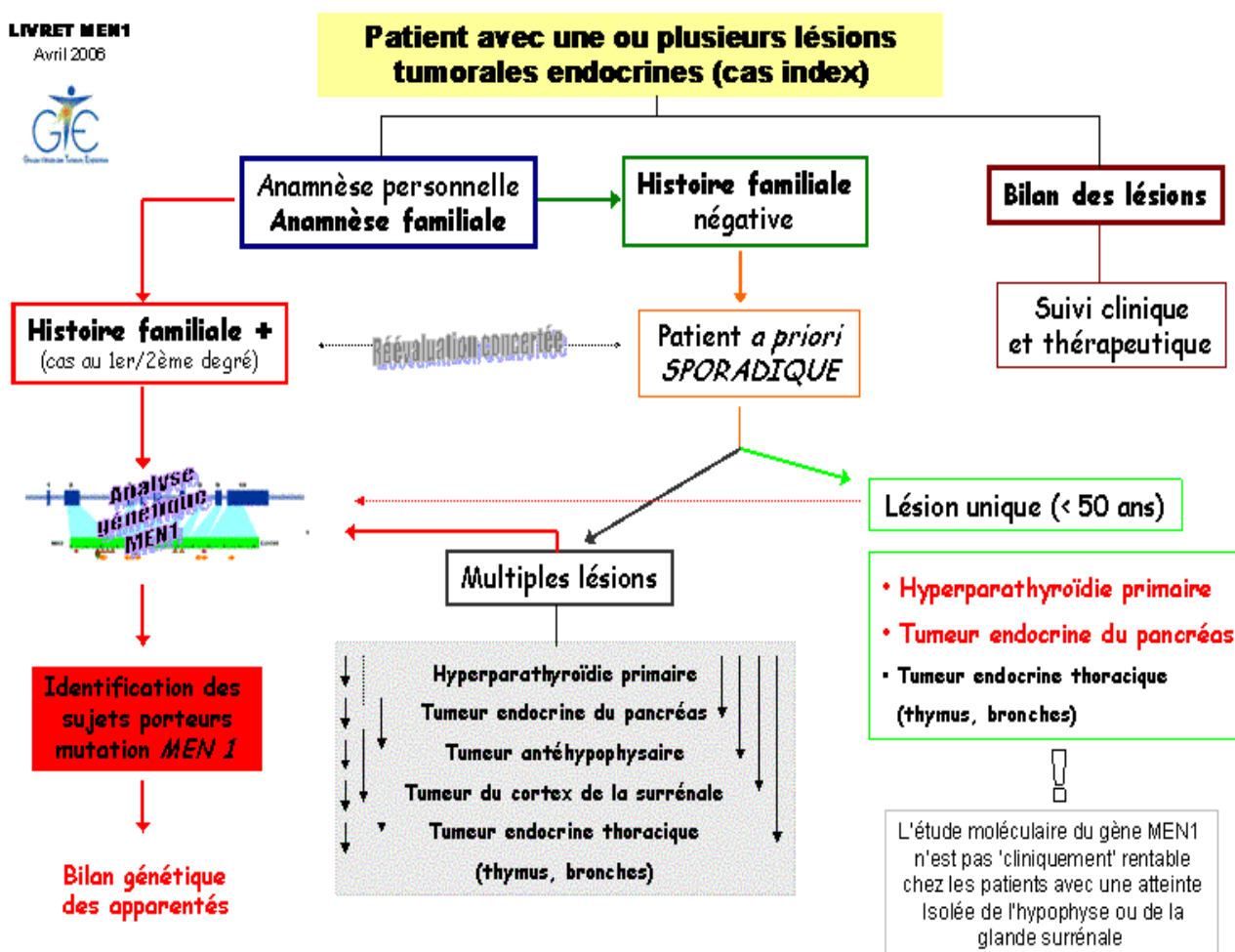
La chirurgie est le seul mode thérapeutique à envisager.

## ANALYSE GÉNÉTIQUE

### I- 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 médecin 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 1 donne un schéma synoptique des indications du test moléculaire en fonction des principaux modes de présentation.

**Figure 1** : Stratégies de décision des analyses moléculaires dans la NEM1



## II- QUE FAIRE DANS LES SITUATIONS FAMILIALES DE TUMEUR ENDOCRINE HOMOGENE ET ISOLEE ?

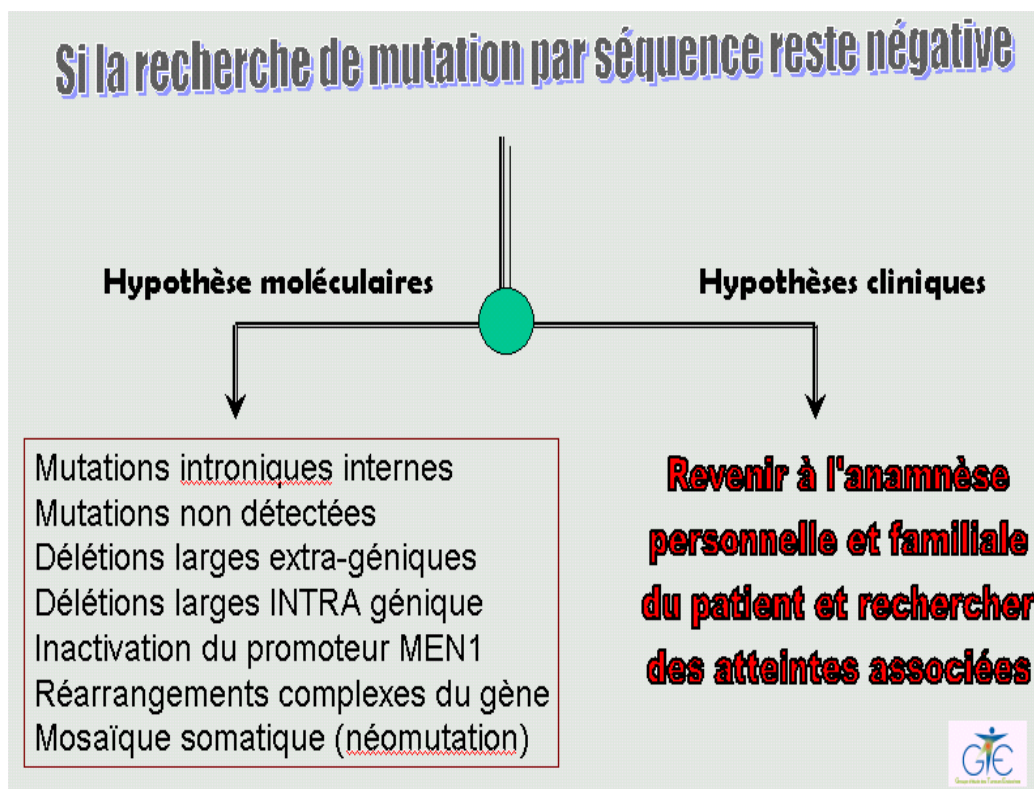
Ces situations concernent 3 contextes cliniques évoqués précédemment :

- 1. Devant une hyperparathyroïdie familiale isolée (FIHPT – Familial Isolated Hyperparathyroidism)**, le premier diagnostic à évoquer est la NEM1. Une recherche génétique sur le locus *MEN1* doit être réalisée en premier lieu. Si celle-ci est négative, et en l'absence de tout autre type de tumeur endocrine associée au syndrome NEM1 dans la famille, il faut analyser les caractéristiques cliniques de l'hyperparathyroïdie chez les patients. Toute lésion parathyroïdienne évolutive (tumeur de grosse taille, cancer parathyroïdien) et la mise en évidence chez un ou plusieurs patients de calcémies supérieures à 3 mM et/ou d'une hypercalcémie maligne (> 3,5 mM) doit faire évoquer le syndrome HRPT2 (Hyperparathyroidism type 2) qui associe d'autres lésions tumorales, notamment rénales et osseuses (mandibulaires). La réalisation d'un orthopantomogramme (panoramique maxillo-mandibulaire) et d'une échographie abdominale standard (à visée rénale) permettra dans la mesure du possible de compléter le bilan avant l'étude génétique spécifique de ce syndrome. L'analyse moléculaire est complexe compte tenu de la taille du gène concerné (HRPT2 – 15/17 exons) et une concertation préalable avec les laboratoires de génétique moléculaire cités en Annexe doit être réalisée avant toute demande de biologie moléculaire. Les rarissimes formes de cancer parathyroïdien familial doivent évoquer systématiquement le diagnostic du syndrome HRPT2.
- 2. Devant une forme familiale isolée de tumeur antéhypophysaire**, l'analyse moléculaire du gène *MEN1* doit être systématiquement demandée en première instance. Si elle est négative, situation fréquente, l'étude génétique de ces familles entre dans le cadre d'un protocole de recherche au sein du GTE.
- 3. Devant les agrégations familiales de tumeur de la glande surrénale** (adénome de Conn familial), il est important de prendre contact avec un des laboratoires de génétique moléculaire du réseau et d'exclure en première instance une mutation du gène *MEN1*. L'étude de ces familles entre ensuite dans le cadre de protocoles de recherche du GTE.

## III- LES DISPOSITIONS LEGALES EN MATIERE D'ANALYSE GENETIQUE

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. 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 sur la Figure 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. Dans l'état actuel des connaissances, la prise en charge du patient suspect de NEM1 et pour lequel la recherche génétique est restée négative doit être prudente, comme si 'la génétique n'avait pas existé', ceci dans l'attente de données et études complémentaires qui relèvent de la recherche clinique dans le cadre du GTE.

Figure 2



L'analyse de première intention est effectuée par des techniques dites de 'screening' (analyse en chromatographie liquide haute performance sur gel dénaturant ou dHPLC) puis les régions anormales du gène 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. De ce fait, le délai moyen de rendu du résultat peut passer de 3-4 mois à 6 mois au plus. Il s'agit en effet de protocoles de recherche clinique. 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 NEM1 si le tableau clinique répond aux critères de Gubbio. 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 a priori non familiales 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'anatomopathologiste, 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, c'est à dire au-delà de la fécondation dans l'embryon en développement. Ces protocoles relèvent de la recherche clinique.

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. Un point délicat est le rendu d'un résultat négatif chez un patient pour lequel il existe une conviction clinique de NEM1. 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 sur le plan légal selon l'arrêté du 2 Mai 2001 (JO N° 110 du 12/05/2001 page 7547).

#### **IV- LA REALISATION PRATIQUE DU TEST GENETIQUE**

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 casse 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 patient,
- des informations administratives minimales suivantes : nom, prénom, nom de jeune fille, date et lieu de naissance,
- de toute autre information (arbre généalogique, particularités diagnostiques) utile au généticien pour éventuellement orienter sa stratégie de tests.

# ANNEXES

- 1) Formulaire d'Information et de Consentement de Participation aux Fichiers du GTE
- 2) Consentement écrit pour une étude génétique à des fins médicales
- 3) Liste des laboratoires de génétique inscrits au Journal Officiel pour l'activité spécifique NEM1

# Annexe 1

## Formulaire d'Information et de Consentement

### de Participation aux Fichiers du GTE

Le Dr ..... m'a informé(e) de l'existence de **Fichiers Nationaux** de patients porteurs de **tumeur(s) endocrine(s) sporadique(s) ou héréditaire(s)**. Ces fichiers sont gérés par le **Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE)** et déclarés à la **Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL)**.

**Le GTE a pour but de développer, d'étudier et de comparer les méthodes diagnostiques et thérapeutiques mises en oeuvre pour ces pathologies, dont la rareté impose de regrouper les données de plusieurs centres, afin d'améliorer la prise en charge de chacun des patients.**

Parmi les méthodes de diagnostic et de suivi, ont pu être effectués une recherche généalogique, une analyse génétique, des dosages biologiques, des analyses sur des prélèvements tissulaires, sur moi-même et éventuellement chez mes enfants mineurs.

J'ai été informé(e) de la réalisation de ces types de prélèvements pour lesquels je donne mon consentement. J'accepte que les résultats de ces analyses soient transmis aux fichiers du GTE.

Les données me concernant seront transmises aux responsables médecins du GTE qui auront connaissance de mon identité et qui attribueront à mon dossier un code confidentiel. L'analyse des données à partir du fichier sera non nominative.

L'inclusion dans les fichiers n'influencera en rien le traitement et le suivi de ma maladie, sous la responsabilité du Dr .....

Je soussigné(e) .....

donne mon accord pour ces analyses et l'inclusion de ces données dans les fichiers du GTE.

Lu et Approuvé le ..... à .....

## Annexe 2

### Consentement écrit pour une étude génétique à des fins médicales

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

Atteste, que conformément au décret n° 2000-570 du 23 juin 2000, j'ai donné mon accord pour que soit effectuée une analyse génétique à partir d'une prise de sang.

sur moi-même

sur mon enfant mineur dénommé.....

né(e) le .....

Cette analyse repose sur l'étude de mon patrimoine génétique (ADN).

Elle a pour but de déterminer s'il existe une anomalie sur le gène impliquée dans la maladie suivante (*en clair*) :.....

pour laquelle je suis suivi

pour laquelle mon enfant est suivi

présente dans ma famille (dépistage familial des sujets génétiquement à risque)

Cette prise de sang ne pourra être utilisée à une autre fin, sans mon accord préalable.

Mon accord devra être recueilli pour la réalisation d'une enquête familiale. **Dans cette hypothèse, il m'appartiendra de prendre les contacts nécessaires auprès de membres de ma famille.**

Je reconnais avoir eu une information claire et complète sur cette analyse génétique et la maladie qui lui est associée, la possibilité de poser toute question complémentaire et avoir obtenu les réponses adéquates.

Les résultats me seront rendus et expliqués par le médecin qui a prescrit l'analyse. Les résultats ne seront transmis à aucun membre de ma famille. Si cette transmission apparaissait médicalement essentielle, elle n'interviendrait qu'avec mon accord.

Fait à ....., le .....

Signature



# Annexe 3

## Liste de laboratoires de génétique inscrits au Journal Officiel pour l'activité spécifique MEN 1

### 1) RHONE-ALPES : CHU DE LYON, HOPITAL 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

Tel : (+33) (0) 4 72 11 73 80 – Fax : (+33) (0) 4 72 11 73 81

@ : [alain.calender@chu-lyon.fr](mailto:alain.calender@chu-lyon.fr)

### 2) NORD-PAS-DE-CALAIS : CHU DE LILLE, HOPITAL CLAUDE HURIEZ

#### Professeur Nicole PORCHET

Docteur Marie Françoise ODOU

Laboratoire de Biochimie – Biologie Moléculaire

Oncologie – Pôle de Biologie Pathologie – EURASANTE – CHRU

59037 LILLE Cedex

Tel : (+33) (0) 3 20 44 61 54 – Fax : (+33) (0) 3 20 44 56 93

@ : [mf-odou@chru-lille.fr](mailto:mf-odou@chru-lille.fr)

### 3) PROVENCE-ALPES-COTE D'AZUR : ASSISTANCE PUBLIQUE-HOPITAUX DE MARSEILLE

#### Professeur Alain ENJALBERT

Docteur Anne BARLIER-SETI

Laboratoire de Biologie Moléculaire

Hôpital La Conception – 147 Boulevard Baille

13385 MARSEILLE Cedex 05

Tel : (+33) (0) 4 91 38 39 16 – Fax : (+33) (0) 4 91 38 30 12

@ : [labo.icne@jean-roche.univ-mrs.fr](mailto:labo.icne@jean-roche.univ-mrs.fr)

### 4) ILE DE FRANCE – PARIS

#### Professeur Michel VIDAUD

Dr Dominique VIDAUD

Dr Béatrice PARFAIT

Service de Biochimie et Génétique Moléculaire

Hôpital Beaujon AP-HP – 100, bd du Général Leclerc

92118 CLICHY Cedex

Tel : (+33) (0) 1 40 87 55 80 – Fax : (+33) (0) 1 40 87 53 84

@ : [michel.vidaud@bjn.aphp.fr](mailto:michel.vidaud@bjn.aphp.fr)

**RÉFÉRENCES CITÉES DANS LE TEXTE**

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*. 11<sup>th</sup> 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 al)
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 Endocrinol 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. Fuleihan Gel-H (2002). Familial benign hypocalciuric hypercalcemia. *J Bone Miner Res.* 17 Suppl 2:N51-6.
21. 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.
22. Triponez F, Dosseh D, Goudet P, Cougard P, Bauters C, Murat A, Cadiot G, Niccoli-Sire P, Chayvialle JA, Calender A, Proye CAG (2006). Epidemiology data on 108 MEN 1 patients from the GTE with isolated nonfunctioning tumors of the pancreas. *Ann Surg* 243:265-72.
23. Calender A, Cadiot G, Mignon M, GRESZE, GENEM (2001). Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 : aspects génétiques et cliniques. *Gastroenterol Clin Biol* 25:B38-B48.
24. Cadiot G, Mignon M (2003). Stratégie diagnostique des tumeurs endocrines duodéno-pancréatiques. *Gastroenterol Clin Biol* 27:1S6-1S14.
25. Lévy-Bohbot N, Merle C, Goudet P, Delemer B, Calender A, Jolly D, Thiéfin G, Cadiot G (2004). Prevalence, characteristics and prognosis of MEN 1 –associated glucagonomas, VIPomas and somatostatinomas. Study from the GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines) registry. *Gastroenterol Clin Biol* 28:1075-81.
26. 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.
27. 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.
28. Thomas-Marques L, Murat A, Delemer B, Penfornis A, Cardot-Bauters C, Baudin E, Niccoli-Sire P, Levoir D, du Boullay Choplin H, Chabre O, Jovenin N, Cadiot G for the Groupe des Tumeurs Endocrines (GTE) (2006). Prospective endoscopic ultrasonographic evaluation of the frequency of nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Gastroenterol* 101:266-73.
29. Dromain C, de Baere T, Lumbrosos J, Caillet H, Laplanche A, Boige V, Ducreux M, Duvallard P, Elias D, Schlumberger M, Signal R, Baudin E (2005). Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol.* 23:70-8.
30. 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.
31. Cadiot G, Vuagnat A, Doukhan I, Murat A, Bonnaud G, Delemer B, Thiéfin G, Beckers A, Veyrac M, Proye C, Ruszniewski P and Mignon M for GENEM and GRESZE (1999). Prognostic factors in patients with Zollinger-Ellison syndrome and multiple endocrine neoplasia type 1. *Gastroenterology* 116:286-93.
32. Cadiot G, Mignon M (2005). Tumeurs endocrines du pancréas. Traitements symptomatiques. In : *Traité de pancréatologie clinique*. P Lévy, P Ruszniewski, A Sauvanet eds. Médecine-Sciences. Flammarion, Paris : pp 317-321.
33. Triponez F, Goudet P, Dosseh D, Cougard P, Bauters C, Murat A, Cadiot G, Niccoli-Sire P, Calender A, Proye C (2006). Is surgery beneficial for MEN1 patients with small ( $\leq 2$  cm), non functioning pancreaticoduodenal endocrine tumor ? An analysis of 65 patients from the GTE. *World J Surg* 30:1-9.
34. 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.