

# ATTEINTE PANCRÉATIQUE DE LA NÉOPLASIE ENDOCRINIENNE MULTIPLE DE TYPE 1

par **Hedia BRIXI-BENMANSOUR** et **Guillaume CADIOT** (Reims)

Plus de la moitié des sujets atteints de néoplasie endocrinienne multiple de type I (NEM 1) développent des tumeurs endocrines duodéno-pancréatiques. Celles-ci sont le plus souvent multiples et de petite taille. Il s'agit de tumeurs non fonctionnelles parfois associées à des tumeurs fonctionnelles (avec des symptômes liés à la sécrétion tumorale) : les plus fréquents sont les gastrinomes, responsables du syndrome de Zollinger-Ellison, et les insulinomes. Chez les sujets atteints de NEM 1, la recherche de ces tumeurs est indispensable car l'atteinte pancréatique est la principale cause de décès liée à la NEM 1 et nécessite une prise en charge spécifique. Cette revue prend en compte les recommandations de prise en charge diagnostique et thérapeutique du Groupe des Tumeurs Endocrines (GTE) et du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD), disponibles en ligne et actualisées régulièrement, et la très importante expérience du GTE obtenue grâce à son registre. La principale question qui reste un sujet de débat entre experts concerne les indications de la chirurgie et son type, certains experts ayant une attitude résolument agressive basée sur le potentiel malin de ces tumeurs et d'autres une attitude de surveillance, avec des indications de résection chirurgicale limitées aux tumeurs de grande taille (> 2 cm), évolutives ou fonctionnelles (hors gastrinomes).

**Mots-clé :** NEM 1, tumeur endocrine, pancréas, duodénum, syndrome de Zollinger-Ellison, insulinome, hyperplasie.

## GÉNÉRALITÉS SUR LA NEM 1

La néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM 1) est un syndrome héréditaire à transmission autosomique dominante lié aux mutations du gène MEN1, situé sur le chromosome 11q13 (1). La NEM 1 prédispose au développement de lésions hyperplasiques et tumorales des glandes endocrines, notamment parathyroïdiennes, pancréatique endocrine, anté-hypophysaire, cortico-surrénales et dans les contingents cellulaires endocrines diffus du thymus et des bronches (2-4). 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 prévalence est estimée entre 1/20 000 à 1/40 000. La pénétrance (probabilité pour un individu porteur d'une mutation de développer la maladie) est élevée, environ 90 % avant l'âge de 60 ans (5).

Selon la conférence de Gubbio qui s'est tenue en 1999 (6), la maladie est évoquée quand il existe au moins deux des atteintes suivantes :

Paris, 21-22 novembre 2008

- 1 - Hyperparathyroïdie primaire avec hyperplasie pluri-glandulaire et/ou adénomes et/ou récurrence après chirurgie ;
- 2 - Tumeurs endocrines duodénales et/ou pancréatiques, fonctionnelles ou non fonctionnelles ;
- 3 - Tumeurs de l'ante-hypophyse fonctionnelles ou non fonctionnelles ;
- 4 - Tumeurs endocrines de la corticosurrénales avec ou sans hyperplasie, fonctionnelles ou non fonctionnelles ;
- 5 - Tumeurs endocrines thymiques et/ou bronchiques ;
- 6 - Un apparenté au premier degré atteint d'au moins une des lésions cardinales (1 à 5).

Dans le fichier du GTE, qui répertoriait en 2007 1 001 sujets dont 146 n'ayant qu'une atteinte génétique, la fréquence des différentes atteintes était la suivante : parathyroïdes : 92 %, duodénum et pancréas : 53,3 %, hypophyse : 39 %, surrénales : 18 %, thymus : 3,3 %, bronches : 2,8 % (7).

Cependant des atteintes considérées comme « mineures » sont, en réalité, très fréquentes. C'est le cas des lésions cutanées : angiofibromes et collagénomes étaient présents chez plus de 60 % d'une série de 110 patients atteints de NEM 1 et de gastri-nomes et étaient multiples dans environ 80 % des cas (8). Ces lésions, quand elles sont multiples et associées, ont une haute valeur diagnostique pour la NEM 1. La NEM 1 expose aussi aux lésions mélanocytaires et à la mélanose de Dubreuil (données non publiées du GTE). Dans le contexte particulier du syndrome de Zollinger-Ellison (SZE), on observe chez environ 30 % des patients des tumeurs endocrines du fundus à cellules entérochromaffines-like (EC-L) (9). D'autres atteintes sont plus rares : épendymomes, méningiomes, sarcomes, léiomyomes. Pour plus d'informations, on pourra se référer à une revue récente sur la NEM 1 (3).

Il n'y a pas de corrélation entre les anomalies génotypiques (très nombreuses mutations différentes) et le phénotype de la maladie (3, 10).

## LES TUMEURS ENDOCRINES DE LA RÉGION DUODÉNO-PANCRÉATIQUE DANS LA NEM 1

Qu'elles soient associées ou non à la NEM 1, les tumeurs endocrines de cette région sont, soit fonctionnelles (accompagnées de symptômes en rapport avec la sécrétion tumorale endocrine), soit non fonctionnelles (12). Les principales tumeurs endocrines fonctionnelles du pancréas sont l'insulinome et le gastrinome. Les autres sont exceptionnelles : glucagonome, VIPome, somatostatine et d'autres encore plus rares. La symptomatologie des tumeurs fonctionnelles ne diffère pas qu'il existe ou non un contexte de NEM 1 (revue in 11).

## FRÉQUENCE DE L'ATTEINTE DUODÉNO-PANCRÉATIQUE DANS LA NEM 1

La prévalence de l'atteinte duodéno-pancréatique n'est pas établie avec certitude. Dans une série autopsique, elle a été estimée à 81 % (12). Dans le fichier du GTE dont 1 001 malades ont pu être étudiés en 2007, elle était de 53,3 % (7). La prévalence des tumeurs duodéno-pancréatiques augmente avec l'âge (13). Parmi les malades explorés les plus récemment (après 1998), donc *a priori* de façon plus adéquate, la prévalence dépassait 60 % à 70 ans dans le registre du GTE (13). Ce chiffre est très probablement sous-estimé car dans une autre étude du GTE dans laquelle une échographie du pancréas avait été faite chez 51 patients d'âge médian 39 ans, la prévalence était de 55 % (14) (figure 1).

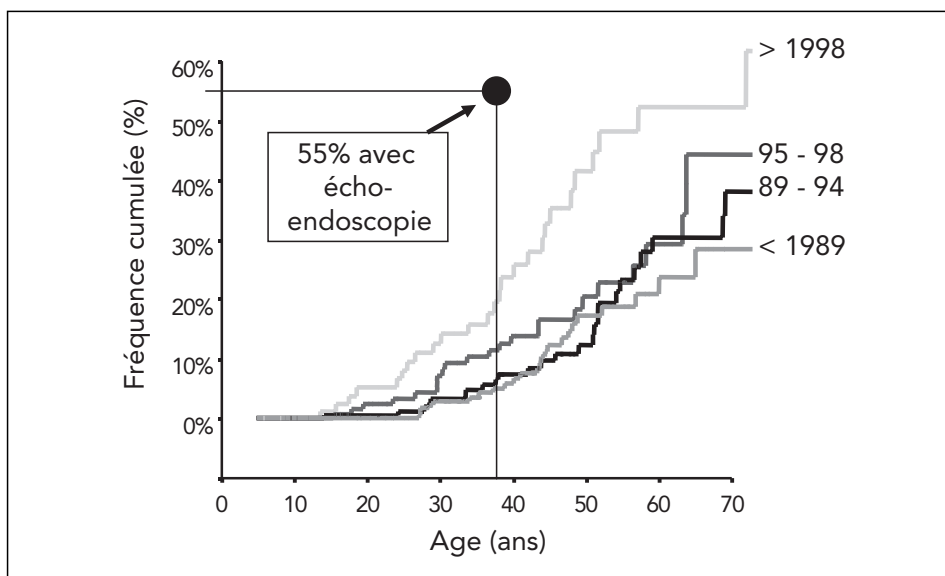


Figure 1. – **Pénétrance de l'atteinte pancréatique selon l'âge en fonction de l'année du diagnostic** (15). La valeur de 55 % représente la prévalence obtenue dans l'étude échographie (14).

### TYPE DE L'ATTEINTE DUODÉNO-PANCRÉATIQUE DANS LA NEM 1

Il était admis que le gastrinome était l'atteinte la plus fréquente. L'étude à partir du registre du GTE a montré que l'atteinte pancréatique non fonctionnelle est en réalité la plus fréquente (13). La sous-estimation de l'atteinte non fonctionnelle était liée au fait que ces tumeurs n'étaient pas diagnostiquées en raison de la sensibilité insuffisante des examens radiologiques conventionnels, ce qui n'est plus le cas avec l'écho-endoscopie. Les syndromes fonctionnels les plus fréquents sont le SZE et l'insulinome (7, 13, 15). Les autres sont exceptionnels (7, 13, 15). Dans le registre du GTE, seulement 3 % des malades avaient un glucagonome, un VIPome ou un somatostatinoïde (15). En cas de SZE intégré à la NEM 1, les gastrinomes sont dans la majorité des cas localisés dans la paroi duodénale, les tumeurs pancréatiques étant majoritairement des tumeurs non fonctionnelles (16). Lorsqu'il survient dans le cadre d'une NEM 1, l'insulinome est le plus souvent unique et coexiste avec plusieurs tumeurs pancréatiques qui sont le plus souvent non fonctionnelles (17). L'immunoréactivité des tumeurs pancréatiques à de multiples peptides ne préjuge pas de leur caractère fonctionnel, qui est défini par l'existence de symptômes.

### CARACTÉRISTIQUES MORPHOLOGIQUES ET ANATOMO-PATHOLOGIQUES DES TUMEURS ENDOCRINES DUODÉNO-PANCRÉATIQUES DE LA NEM 1

L'écho-endoscopie et l'analyse anatomo-pathologique des pièces opératoires ont montré que l'atteinte pancréatique était constituée dans la plupart des cas de tumeurs multiples et de petite taille (14, 18, 19). Dans la série échographie du GTE, la taille médiane des tumeurs était de 6 mm ; 71 % des tumeurs mesuraient moins de 10 mm et 7,5 % plus de 20 mm (14). Dans une autre série de patients atteints de SZE et de NEM 1, 13 % des tumeurs pancréatiques avaient une taille supérieure à 3 cm (20). Les travaux récents de Anlauf et coll. ont montré que ces tumeurs se dévelop-

paient à partir d'une hyperplasie duodénale et pancréatique des cellules endocrines, expliquant ainsi leur multiplicité (21). Cette hyperplasie est liée à la mutation du gène de la ménine. Dans le duodénum, il s'agit de cellules exprimant la gastrine et la somatostatine et dans le pancréas de cellules exprimant le glucagon (21). Les tumeurs endocrines de la région duodéno-pancréatique sont toujours bien différenciées en cas de NEM 1.

#### MODES DE RÉVÉLATION DE L'ATTEINTE PANCRÉATIQUE

L'atteinte duodéno-pancréatique est un mode de révélation de la NEM 1 beaucoup moins fréquent que l'hyperparathyroïdie, bien que celle-ci soit presque constamment déjà présente, parfois sans hypercalcémie (22, 23). Les symptômes des tumeurs fonctionnelles ne diffèrent pas de ceux des tumeurs sporadiques (revue in 11). Il pourrait y avoir des différences sans grandes conséquences cliniques quant à la fréquence de certains symptômes. Par exemple, une large série a montré qu'en cas de SZE la fréquence de l'œsophagite sévère et de l'endobrachyœsophage était plus élevée en cas de NEM 1 qu'en son absence (24).

#### QUAND FAUT-IL RECHERCHER UNE NEM 1 EN CAS DE TUMEUR ENDOCRINE DE LA RÉGION DUODÉNO-PANCRÉATIQUE ?

La prévalence de la NEM 1 est très variable selon le type de tumeur endocrine (tableau 1). En cas de SZE, la NEM 1 est présente dans environ 25 % des cas et en cas d'insulinome, dans environ 5-8 % des cas (11). Pour les autres tumeurs fonctionnelles, les données sont peu fiables, mais la probabilité d'une NEM 1 est très faible. Pour les tumeurs non fonctionnelles, les données manquent également ; elles surviennent rarement dans le cadre d'une NEM 1, sauf si les tumeurs sont multiples ou si elles sont diagnostiquées chez un sujet jeune (ce dernier point est supposé compte tenu du caractère héréditaire de la maladie, mais n'a pas été évalué correctement). La recherche de NEM 1 est nécessaire en cas de tumeur endocrine de la région duodéno-pancréatique car la prise en charge de l'atteinte pancréatique diffère selon qu'il existe ou non une NEM 1 (23, 25, 26). Toutefois, cette recherche sera plus ou moins poussée selon la probabilité de NEM 1. Selon les recommandations nationales du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD), si le risque est faible (exemple : tumeur non fonctionnelle unique du pancréas sans atteinte familiale évocatrice de NEM 1), la simple recherche d'une hyperparathyroïdie primaire est suffisante (25). En revanche, la recherche des principales atteintes liées à la NEM 1 et d'une anomalie génétique doit être faite en cas de risque considéré élevé (exemple : syndrome de Zollinger-Ellison ou tumeurs duodéno-pancréatiques multiples ou sujet jeune ou antécédents familiaux de NEM 1 ou colique néphrétique ou association d'une atteinte majeure et d'une atteinte mineure, etc.) (25, 26).

Tableau 1. – **Prévalence de la NEM1 en fonction du type de tumeur endocrine de la région duodéno-pancréatique** (modifié d'après 11).

Type de tumeur	NEM1 (%)
Syndrome de Zollinger-Ellison	25
Insulinome	5-8
VIPome	10
Glucagonome	< 5
Somatostatinoïde	< 5
Tumeur non fonctionnelle	Inconnu

## QUAND RECHERCHER UNE ATTEINTE DUODÉNO-PANCRÉATIQUE EN CAS DE NEM 1 ?

Chez l'adulte, la recherche de tumeurs endocrines duodéno-pancréatiques est nécessaire dès le diagnostic de NEM 1, d'une part car elles nécessitent une prise en charge spécifique, tant sur le plan des symptômes que sur le plan tumoral et, d'autre part car le pronostic de la NEM 1 est très largement dépendant de leur existence (2, 3, 25). Chez l'enfant, il n'y a pas de réel consensus. On sait toutefois, à partir de travaux du GTE non publiés en intégralité (27), que ces tumeurs, notamment les insulinomes, peuvent exister très tôt, même avant l'âge de 10 ans. Des recommandations ont été publiées par le GTE (26).

## COMMENT RECHERCHER UNE ATTEINTE DUODÉNO-PANCRÉATIQUE EN CAS DE NEM 1 ?

Chez l'adulte, la recherche de tumeurs endocrines duodéno-pancréatiques repose sur l'interrogatoire (symptômes évoquant une hypersécrétion), les explorations biologiques et les explorations morphologiques (tableau 2) (2, 3, 26). Toutefois c'est l'imagerie, notamment l'écho-endoscopie qui affirmera le diagnostic. De ce fait les explorations biologiques ont surtout pour but d'affirmer qu'il s'agit d'une tumeur fonctionnelle, notamment d'un SZE.

Tableau 2. – **Explorations à la recherche d'une atteinte duodéno-pancréatique de la NEM1 chez l'adulte atteint de NEM1 selon les recommandations du GTE (26).**

### **Interrogatoire :**

- Recherche de signes de SZE, d'insulinome ou d'une autre tumeur fonctionnelle

### **Explorations biologiques :**

- Chromogranine A plasmatique
- Gastrinémie à jeun à distance d'un traitement par IPP, test à la sécrétine si suspicion réelle de SZE
- Dosages des taux d'insuline et de peptide C si suspicion d'insulinome et, si besoin, épreuve de jeûne
- Dosage des taux de glucagon
- Autres dosages en fonction des symptômes : VIP, somatostatine...

### **Explorations morphologiques :**

- Echo-endoscopie précédée d'une gastroscopie
- Scanographie

*D'autres explorations seront effectuées en fonction des résultats de ces explorations de première intention.*

Les tumeurs non fonctionnelles ne sont symptomatiques que quand elles sont volumineuses ou métastatiques : elles se manifestent alors par des douleurs ou pesanteurs de l'hypocondre droit, un ictère (exceptionnel), la compression d'un organe de voisinage par la masse tumorale ou une altération de l'état général. Il est exceptionnel que la NEM 1 soit diagnostiquée dans un tel contexte. L'interrogatoire a donc pour objectif essentiel de chercher des signes en rapport avec la sécrétion tumorale (revue in 11). Dans le cas particulier du SZE, des signes minimes doivent attirer l'attention, notamment des signes de reflux gastro-œsophagien, même intermittents (brûlures épigastriques, pyrosis), une diarrhée ou simplement des selles un peu plus molles qu'auparavant. Un signe nous paraît, par expérience, très sensible, bien que non signalé dans la littérature : c'est la disparition de la diarrhée ou même l'apparition d'une constipation dès le début d'un traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP). En effet, la diarrhée du SZE est entièrement liée à l'hypersécrétion acide et est très sensible aux IPP. Classiquement, les ulcères duodénaux du SZE sont multiples, compliqués, étendus dans le duodénum, résistants au traitement ou récidivants après celui-ci et non associés à l'infection à *Helicobacter pylori* ou la prise de substances gastrotoxiques. En réalité,

au début de la maladie, il s'agit souvent d'une maladie ulcéreuse duodénale paraissant banale, cicatrisant avec un traitement IPP à dose standard (22). De plus, une infection à *H. pylori* peut être associée de façon fortuite sans lien avec l'ulcère qui est dû à l'hypersécrétion gastrique acide. Les signes biologiques (hypergastrinémie) pouvant être absents au début, il faut s'attacher à rechercher les signes cliniques indiqués plus haut : reflux gastro-œsophagien, modification du transit par les IPP, et ne pas hésiter à poursuivre les investigations biologiques au moindre doute (test à la sécrétine). En cas d'insulinome, les signes précoces liés à l'hypoglycémie, bien que pouvant être très trompeurs, sont mieux connus (28).

Les explorations hormonales (biologiques) de dépistage comprennent au minimum un dosage des taux de chromogranine A, de gastrine et de glucagon. Cependant la valeur diagnostique de ces différents peptides pour l'atteinte pancréatique est probablement très faible car il existe de nombreux faux négatifs et faux positifs. L'élévation des taux de chromogranine A dépend en grande partie de la masse tumorale endocrine, notamment métastatique, sauf dans le SZE (29, 30). Il existe de très nombreuses autres causes d'élévation des taux de chromogranine A, notamment toutes les autres situations d'hypergastrinémie (maladie de Biermer, traitements par IPP), l'insuffisance rénale, le stress. Enfin, dans le cadre de la NEM 1, une élévation du taux de chromogranine A peut être en rapport avec une tumeur endocrine autre que pancréatique, notamment thymique ou bronchique. Au début du SZE, la gastrinémie n'est pas constamment élevée. C'est le test à la sécrétine qui permettra d'affirmer le diagnostic de SZE (11, 31). Il existe aussi de multiples causes d'élévation de la gastrinémie non liée au SZE : prélèvement fait chez un sujet qui n'est pas à jeun, traitement par IPP, maladie de Biermer, insuffisance rénale, sténose digestive haute, infection par *H. pylori* (11, 31). L'élévation isolée de la gastrinémie n'a donc pas de grande valeur diagnostique et c'est le test à la sécrétine qui permettra de conclure (31). Toutefois, le contexte clinique et l'analyse des symptômes suffisent souvent à expliquer une élévation de la gastrinémie. La maladie de Biermer ou la gastrite atrophique chronique fundique liée à *H. pylori* sont très fréquentes, même dans un contexte de NEM 1 et sont facilement éliminées par des biopsies fundiques. Le délai de l'arrêt du traitement par IPP, indispensable pour pouvoir interpréter un taux de gastrinémie, est au minimum de 5 à 7 jours, idéalement 10 jours. Cependant l'arrêt des IPP en cas de SZE peut être responsable de complications graves : diarrhée avec déshydratation et troubles métaboliques, perforation ou hémorragie ulcéreuse, sténose œsophagienne (11, 32). Le test doit se faire en milieu spécialisé et l'arrêt des IPP ne doit avoir lieu qu'après constatation endoscopique de la cicatrisation des lésions ulcérées. L'interprétation d'une élévation du taux de glucagon est difficile quand il existe une tumeur endocrine pancréatique en l'absence de syndrome de glucagonome, une fois les faux positifs éliminés (diabète, hypoglycémie, cirrhose, insuffisance rénale...) (33). S'agit-il d'un réel glucagonome avec le mauvais pronostic qui caractérise cette tumeur ? Aucune étude ne l'a évalué. Il est probable que les autres dosages, notamment d'insuline, de peptide C et de VIP n'aient d'intérêt qu'en cas de suspicion clinique d'insulinome ou de VIPome (15). L'épreuve de jeûne peut être nécessaire pour affirmer le diagnostic d'insulinome (28). Le dosage du polypeptide pancréatique en basal et son évolution au cours d'un repas test ne présente plus d'intérêt, les techniques d'imagerie actuelle permettant de mettre en évidence des lésions pancréatiques de toute petite taille.

L'examen ayant la plus grande sensibilité pour visualiser les tumeurs pancréatiques est l'écho-endoscopie. Elle est longue à réaliser, nécessite une anesthésie générale et sa qualité est dépendante de l'opérateur ; l'écho-endoscopie a, en outre, ses propres limites,

liées à l'isoéchogénéité ou à la petite taille de certaines tumeurs, rendant difficile leur détection au sein du parenchyme pancréatique. Cet examen n'est pas très performant pour la visualisation des tumeurs duodénales. Il détecte 50 % des gastrinomes duodénaux dans le SZE sporadique (34). Ses performances sont probablement bien plus faibles en cas de SZE intégré à la NEM 1 car les gastrinomes duodénaux sont multiples et de petite taille. La gastroscopie qui précède l'écho-endoscopie détecte environ 30 % des gastrinomes dans un contexte sporadique (34). La scanographie et l'IRM sont peu performantes pour les tumeurs pancréatiques de moins de 1 cm et une technique irréprochable est nécessaire pour obtenir un examen correct du pancréas (35). Dans l'étude du GTE, la majorité des tumeurs visualisées en écho-endoscopie ne l'était pas en scanographie (14). Un des intérêts majeurs de l'écho-endoscopie est aussi de permettre une mesure fiable de la taille des tumeurs (14). L'intérêt de la scanographie et de l'IRM est surtout de faire une évaluation de l'extension tumorale (recherche de métastases hépatiques) et de rechercher une atteinte surrénalienne, très fréquente en cas d'atteinte pancréatique. La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine est nécessaire une fois le diagnostic de tumeur endocrine duodéno-pancréatique fait, comme c'est le cas pour toute tumeur endocrine (25). Sa faible sensibilité pour les tumeurs de petite taille (positivité 40 % pour les tumeurs < 15 mm) réduit son intérêt pour le diagnostic de l'atteinte pancréatique, constituée le plus souvent de petites tumeurs. Néanmoins il a été montré que dans le cadre du SZE avec NEM 1, la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine apportait des informations utiles à la prise en charge chez environ 20 % des patients, notamment en détectant des lésions intra-thoraciques, ce qui justifie sa réalisation ; la scanographie thoracique systématique est également utile dans ce contexte (36). Le TEP scan n'a aucun intérêt dans le bilan de ces tumeurs qui sont bien différenciées et le plus souvent peu proliférantes (37). La recherche de métastases hépatiques est systématique une fois le diagnostic de l'atteinte pancréatique fait. Une étude récente a montré que la sensibilité de l'IRM (95,2 %) dépassait celle de la scanographie (78,5 %) et de la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (49,3 %) pour la détection des lésions hépatiques (38).

Chez l'enfant, le GTE recommande de faire des explorations biologiques (gastrinémie, insulïnémie, peptide C) et morphologiques par échographie abdominale à partir de l'âge de 10 ou 15 ans (26). Avant l'âge de 18 ans, l'écho-endoscopie ne doit être faite qu'en cas de suspicion de tumeur duodéno-pancréatique (26). Néanmoins il est précisé que ces recommandations sont basées sur des avis d'expert et doivent être adaptées aux particularités de chaque famille et à la symptomatologie qui peut nécessiter des explorations plus complètes à un âge plus précoce.

#### PRONOSTIC DE L'ATTEINTE DUODÉNO-PANCRÉATIQUE DE LA NEM 1

La survie actuarielle des sujets atteints de NEM 1 est bonne. Dans le registre du GTE, elle est de 99,8 %  $\pm$  0,15 % à l'âge de 30 ans et de 83,7 %  $\pm$  2,02 % à l'âge de 60 ans (7). Cependant il existe une sur-mortalité liée à la NEM 1, puisque 50 à 70 % des décès sont liés à la NEM 1, la moitié d'entre-eux étant dus aux conséquences sécrétoires et surtout tumorales de l'atteinte duodéno-pancréatique (20, 39-40). Le risque métastatique, qui reste modéré dans la NEM 1, dépend essentiellement de la taille des tumeurs pancréatiques et peut-être aussi de leur nature. Il est également probable que le pronostic est différent selon qu'il existe ou non des apparentés avec métastases hépatiques dans la famille (41). L'équipe de Jensen a décrit une forme agressive de tumeurs rapidement évolutives chez 14 % de leurs malades atteints d'un SZE et de NEM 1 (42). Ces malades développent tous des métastases hépatiques

(contre 10 % dans la forme non agressive) et 38 % développent des métastases osseuses (contre 0 %) et ont une survie significativement moins bonne : survie à 5 ans 88 % (IC 95 % : 53-98) contre 100 % (IC 95 % : 92-100) (42).

Dans la série du GTE, la survie à 10 ans des malades atteints de glucagonomes, de VIPomes et de somatostatinoles (53,8 % ; IC 95 % : 15,5-92,1) était moins bonne que celle des malades avec insulinomes (91,4 % ; IC 95 % : 83,3-99,5 ;  $p = 0,01$ ) ou avec gastrinomes (81,7 % ; IC 95 % : 74,9-88,5 ;  $p = 0,20$ ) et proche de celle des malades avec des tumeurs non fonctionnelles (62,2 % , IC 95 % : 41,0-83,9 ; ns) (15). Dans une série de 77 sujets atteints de SZE et de NEM 1 suivis en moyenne 8,5 ans, nous avons montré que le seuil à partir duquel le risque métastatique était élevé était de 3 cm (20). Le risque de métastases hépatiques était de 40 % dans ce groupe contre 5 % pour les malades ayant des tumeurs plus petites (20). Plus récemment, Triponez et coll. ont montré, à partir du registre du GTE, que ce seuil était de 2 cm pour les tumeurs pancréatiques non fonctionnelles (13) et que la survie des sujets ayant des tumeurs de moins de 2 cm n'était pas significativement différente de celle des sujets n'ayant pas de tumeur pancréatique décelable (43). D'autres auteurs ont évalué que le risque métastatique était très faible en dessous de 15 mm (44). Il existe encore un risque de complications mortelles liées à la sécrétion tumorale : hypoglycémies en cas d'insulinome et complications ulcéreuses en cas de SZE, notamment quand le diagnostic de SZE n'est pas fait à temps, ce qui n'est pas une situation exceptionnelle (22).

## TRAITEMENT

Le traitement des tumeurs endocrines duodéno-pancréatiques de la NEM 1 comporte deux volets : le traitement des symptômes et le traitement tumoral, bien que les deux puissent être liés.

Le traitement médical des symptômes n'est pas différent qu'il existe ou non une NEM 1 (2, revue *in* 32). Cependant, en l'absence de NEM 1 la résection chirurgicale de la tumeur, qui est la règle en l'absence de métastases non résecables, guérit souvent le syndrome, ce qui n'est pas toujours le cas dans la NEM 1, notamment en cas de SZE car les tumeurs sont multiples à la fois dans le duodénum et le pancréas (45). Le traitement du SZE repose donc sur les IPP à une dose permettant d'assurer le contrôle de l'hypersécrétion acide (32). En cas d'insulinome lié à la NEM 1, la pancréatectomie subtotale associée à l'énucléation des tumeurs de la tête du pancréas fait disparaître ou permet d'assurer le contrôle des hypoglycémies chez la majorité des patients (46, 47). Le traitement des autres tumeurs fonctionnelles, qui sont exceptionnelles, repose sur la chirurgie et les analogues de la somatostatine.

Le traitement à visée tumorale reste un sujet de débat parmi les experts, aussi bien pour les indications de la chirurgie que pour le type de chirurgie (2, 3, 43, 45-53). Ce débat concerne le SZE et les tumeurs pancréatiques non fonctionnelles. Deux attitudes s'opposent : une attitude agressive sur le plan chirurgical considérant le potentiel malin des tumeurs (48-49) et une attitude plus attentiste, considérant que les bénéfices potentiels de la chirurgie (réduction du risque métastatique, amélioration de la survie, contrôle des symptômes) sont inférieurs à la morbidité à court et long terme de la chirurgie duodéno-pancréatique (20, 43, 45). Les risques de diabète induit par la chirurgie sont estimés entre 25 % et 80 % (49-51). Les risques de fistule dépassent 30 % (52) et la mortalité théorique de la duodéno-pancréatectomie céphalique est d'environ 5 %. Enfin le risque de récurrence atteint 100 % dans certaines séries (49). Les données s'accumulent montrant que le risque évolutif des petites tumeurs pancréatiques



(< 2 cm) est faible (14, 20, 43, 44) et justifie de surveiller l'évolution de leur taille par l'écho-endoscopie et de limiter la chirurgie aux tumeurs mesurant plus de 2 cm ou dont la taille augmente entre deux écho-endoscopies successives (20, 43). Cette attitude est celle recommandée par le GTE (26).

Le type de geste chirurgical dépend de la localisation des tumeurs au niveau du pancréas. Quand il existe une indication chirurgicale, le geste habituel est la pancréatectomie subtotalaire, l'énucléation des tumeurs de la tête, la résection des gastrinomes duodénaux après duodénotomie (quand il existe un SZE) et le curage ganglionnaire (47). Parfois une duodéno-pancréatectomie est nécessaire en cas de volumineuse tumeur de la tête du pancréas, mais très rarement une pancréatectomie totale compte tenu des risques liés au diabète, aux hypoglycémies et à la dénutrition, même si à court terme ce geste induit une morbidité plus faible que la duodéno-pancréatectomie céphalique.

### SUIVI

Pour l'atteinte duodéno-pancréatique, on recommande au minimum un suivi annuel comportant un interrogatoire portant sur les symptômes liés à la sécrétion tumorale pancréatique et permettant d'évaluer l'efficacité des traitements, des explorations biologiques ciblées en fonction du type tumoral, une mesure systématique des taux de chromogranine A, la recherche de métastases hépatiques par échographie, scanographie ou IRM selon de degré de risque (26). L'écho-endoscopie est faite tous les 1 à 5 ans selon la taille des tumeurs, la rapidité d'évolution au cours des examens antérieurs et d'autres facteurs pronostiques péjoratifs (métastases hépatiques dans la famille, type de sécrétion ?) (14, 26, 43). Une proposition simplifiée est donnée dans la figure 2. Une étude est en cours pour évaluer si l'IRM, examen non invasif, pourrait remplacer l'écho-endoscopie pour le suivi de la taille tumorale.

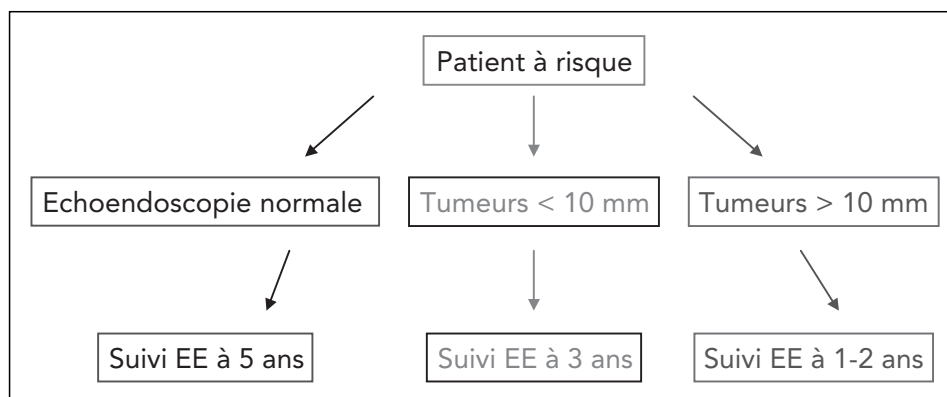


Figure 2. – Proposition de suivi par écho-endoscopie (EE) des tumeurs endocrines de la région duodéno-pancréatique de la NEM1 en fonction de la taille.

### CONCLUSION

L'atteinte duodéno-pancréatique de la NEM 1 est fréquente ; elle est la principale cause de la morbidité et de la mortalité de cette entité pathologique. Le diagnostic morphologique est basé sur l'écho-endoscopie, à faire chez l'adulte dès que le diagnostic de NEM 1 est porté. Ne pas faire le diagnostic d'un syndrome fonctionnel, notamment de SZE ou d'insulinome, est source de complications. Le risque de métastases hépa-

tiques métachrones est d'environ 10 % à 10 ans chez les sujets atteints d'un SZE. Le principal marqueur de risque de métastases, bien qu'imparfait, est la taille tumorale > 2 cm. Malgré la discussion qui persiste entre experts, les recommandations en France sont de réserver la chirurgie à visée tumorale aux tumeurs de plus de 2 cm ou aux tumeurs dont la taille augmente significativement au cours de la surveillance.

**Service d'Hépatogastroentérologie  
Centre Hospitalier Universitaire de Reims**

**Adresse pour la correspondance :** Professeur Guillaume Cadiot, Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Robert Debré, 51092 Reims Cedex, France.

**E-mail :** gcadiot@chu-reims.fr

**ENDOCRINE PANCREATIC TUMOURS  
IN MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 1**

by **Hedia BRIXI-BENMANSOUR** and **Guillaume CADIOT** (Reims, France)

Service d'Hépatogastroentérologie  
Hôpital Robert Debré, 51092 Reims Cedex, France

**ABSTRACT**

*Duodeno-pancreatic endocrine tumours are present in more than 50 % of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). Tumours are multiple and most often small. Non-functioning tumours are constantly present, sometimes associated with functioning tumours, mainly gastrinomas responsible for the Zollinger-Ellison syndrome, and insulinomas. The search for such tumours is mandatory because prognosis of MEN1 is largely based on their presence, main causes of death being due to these tumours. This review takes into account the French national recommendations of diagnosis and treatment of such tumours from the Groupe des Tumeurs Endocrines (GTE) and from the Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD), available on line and regularly updated, and the large experience of the GTE mainly due to its registry. The main subject of debate concerns indication and type of surgery. Some experts claim that systematic surgery is mandatory because of the potential malignancy of the tumours and others prone surveillance and resection limited to large tumours (> 2 cm), tumours increasing in size or functioning (except gastrinomas).*

**Key words :** MEN 1, endocrine tumour, pancreas, Zollinger-Ellison, insulinoma, hyperplasia

**BIBLIOGRAPHIE**

- Larsson C., B. Skogseid, K. Oberg et al. :** Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature* 1988, **332** : 85-87. – **2. Calender A., G. Cadiot, M. Mignon :** Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 : aspects génétiques et cliniques. *Gastroenterol Clin Biol* 2001, **25** : B38-B48. – **3. Chanson P., A. Murat, G. Cadiot et al. pour le Groupe des Tumeurs Endocrines :** Néoplasie endocrinienne multiple de type 1, pp 1114-1125. In : Chanson P., Young J. (eds). *Traité d'Endocrinologie. Médecine-Sciences, Flammarion*. Paris, 2007. – **4. Murat A., M.F. Heymann, S. Bernat et al. :** Tumeurs neuroendocrines thymiques et bronchiques au cours de la néoplasie endocrine multiple de type 1 (NEM1). *Presse Med* 1997, **26** : 1616-1621. – **5. Carty S.E., A.K. Helm, J.A. Amico et al. :** The variable penetrance and spectrum of manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 1998,

Mises au point cliniques d'Endocrinologie

124 : 1106-1113. – **6. Brandi M.L., R.F. Gagel, A. Angeli et al.** : Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, **86** : 5658-5671. – **7. Goudet P., C. Bonithon, A. Costa et al.** : Observatoire francophone des néoplasies endocriniennes multiples de type 1. Un outil du Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007, **68** : 154-159. – **8. Asgharian B., M.L. Turner, F. Gibril et al.** : Cutaneous tumors in patients with multiple endocrine neoplasm type 1 (MEN1) and gastrinomas : prospective study of frequency and development of criteria with high sensitivity and specificity for MEN1. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, **89** : 5328-5336. – **9. Lehy T., G. Cadiot, M. Mignon et al.** : Influence of multiple endocrine neoplasia type 1 on gastric endocrine cells in patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *Gut* 1992, **33** : 1275-1279. – **10. Wautot V., C. Vercherat, J. Lespinasse et al.** : 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* 2002, **20** : 35-47. – **11. Cadiot G., M. Mignon** : Stratégie diagnostique des tumeurs endocrines duodéno-pancréatiques. *Gastroenterol Clin Biol* 2003, **27** : 1S6-1S14. – **12. Ballard H.S., B. Frame, R.J. Hartsock** : Familial multiple endocrine adenoma-peptic ulcer complex. *Medicine* 1964, **43** : 481-516. – **13. Triponez F., D. Dosseh, P. Goudet et al.** : Epidemiology data on 108 MEN 1 patients from the GTE with isolated nonfunctioning tumors of the pancreas. *Ann Surg* 2006, **243** : 265-272. – **14. Thomas-Marques L., A. Murat, B. Delemer et al.** : Prospective endoscopic ultrasonographic evaluation of the frequency of nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Gastroenterol* 2006, **101** : 266-273. – **15. Lévy-Bohbot N., C. Marle, P. Goudet et al.** : Prevalence, characteristics and prognosis of MEN 1 -associated glucagonomas, VIPomas and somatostatinomas. Study from the GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines) registry. *Gastroenterol Clin Biol* 2004, **28** : 1075-1081. – **16. Pipeleers-Marichal M., G. Somers, G. Willems et al.** : Gastrinomas in the duodenum of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1999, **322** : 723-727. – **17. Cougard P., P. Goudet, J.L. Peix et al.** : Les insulinomes dans les néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (NEM1). A propos d'une série de 44 cas du groupe d'étude des néoplasies endocriniennes multiples (GENEM). *Ann Chir* 2000, **125** : 118-123. – **18. Hellman P., J. Hennings, G. Akerström, B. Skogseid** : Endoscopic ultrasonography for evaluation of pancreatic tumours in multiple endocrine neoplasia type 1. *Br J Surg* 2005, **92** : 1508-1512. – **19. Le Bodic M.F., M.F. Heymann, M. Lecomte et al.** : Immunohistochemical study of 100 pancreatic tumors in 28 patients with multiple endocrine neoplasia, type I. *Am J Surg Pathol* 1996, **20** : 1378-1384. – **20. Cadiot G., A. Vuagnat, I. Doukhan et al.** : Prognostic factors in patients with Zollinger-Ellison syndrome and multiple endocrine neoplasia type 1. *Gastroenterology* 1999, **116** : 286-293. – **21. Anlauf M., A. Perren, G. Klöppel** : Endocrine precursor lesions and microadenomas of the duodenum and pancreas with and without MEN1 : criteria, molecular concepts and clinical significance. *Pathobiology* 2007, **74** : 279-284. – **22. Gibril F., M. Schumann, A. Pace et al.** : Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome : a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature. *Medicine* 2004, **83** : 43-83. – **23. Cadiot G., P. Houillier, A. Allouch et al.** : Oral calcium tolerance test in the early diagnosis of primary hyperparathyroidism and multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with the Zollinger-Ellison syndrome. Groupe de Recherche et d'Etude du Syndrome de Zollinger-Ellison. *Gut* 1996, **39** : 273-278. – **24. Hoffmann K.M., F. Gibril, L.K. Entsuaeh et al.** : Patients with multiple endocrine neoplasia type 1 with gastrinomas have an increased risk of severe esophageal disease including stricture and the premalignant condition, Barrett's esophagus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 204-212. – **25. Thésaurus National de Cancérologie Digestive** : Tumeurs endocrines digestives. 2008. <http://www.tncd.org/> – **26. Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines : Paillard M., Mignon M., Gresze** : Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1. Livret de recommandations pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique. 2006. [http://www.sf-endocrino.net/index1.php?pagelD=sommaire\\_gte](http://www.sf-endocrino.net/index1.php?pagelD=sommaire_gte) – **27. Dalac A., A. Murat, C. Cardot-Bauters et al.** : Expression of MEN1 in young patients before 20 years of age : a study from the data collected in the MEN1 registry of the "Groupe des Tumeurs Endocrines" (GTE). *Ann Endocrinol (Paris)* 2006, **67** : 1S30. – **28. Hartemann-Heurtier A., P. Chanson** : Hypoglycémies chez l'adulte non diabétique, pp 820-827. In : Chanson P., Young J. (eds). *Traité d'Endocrinologie. Médecine-Sciences, Flammarion*, Paris, 2007. – **29. Arnold R., A. Wilke, A. Rinke et al.** : Plasma chromogranin A as marker for survival in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008, **6** : 820-827. – **30. Abou-Saif A., F. Gibril, J.V. Ojeaburu et al.** : Prospective study of the ability of serial measurements of serum chromogranin A and gastrin to detect changes in tumor burden in patients with gastrinomas. *Cancer* 2003, **98** : 249-261. – **31. Mignon M., P. Jaïs, G. Cadiot et al.** : Clinical features and advances in biological diagnostic criteria for Zollinger-Ellison syndrome. In : *Endocrine Tumors of the Pancreas : Recent Advances in Research and Management*. Mignon M., Jensen R.T. (eds). Karger Basel. *Front Gastrointest Res* 1995, **23** : 223-239. – **32. Cadiot G., M. Mignon** : Tumeurs endocrines du pancréas. Traitements symptomatiques, pp 317-321. In : Lévy P., Ruszniewski P., Sauvanet A. (eds). *Traité de Pancréatologie Clinique. Médecine-Sciences, Flammarion*, Paris 2005. – **33. Wermers R.A., V. Fatourech, L.K. Kvols** : Clinical spectrum of hyperglucagonemia associated with malignant neuroendocrine tumors. *Mayo Clin Proc* 1996, **71** : 1030-1038. – **34. Cadiot G., R. Lebtahi, L. Sarda et al.** : Preoperative detection of duodenal gastrinomas and peripancreatic lymph nodes by somatostatin receptor scintigraphy. *Gastroenterology* 1996, **111** : 845-854. – **35. Rockall A.G., R.H. Reznak** : Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007, **21** : 43-68. – **36. Cadiot G., G. Bonnaud, R. Lebtahi et al.** : Usefulness of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *Gut* 1997, **41** : 107-114. – **37. Eriksson B., M. Bergström, A. Sundin et al.** : The role of PET in localization of neuroendocrine and adrenocortical tumors. *Ann N Y Acad Sci* 2002, **970** :

159-169. – **38. Dromain C., T. de Baere, J. Lumbroso et al.** : Detection of liver metastases from endocrine tumors : a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2005, **23** : 70-78. – **39. Doherty G.M., J.A. Olson, M.M. Frisella et al.** : Lethality of multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg* 1998, **22** : 581-587. – **40. Wilkinson S., B.T. Teh, K.R. Davey et al.** : Cause of death in multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg* 1993, **128** : 683-690. – **41. Burgess J.R., T.M. Greenaway, V. Parameswaran et al.** : Enteropancreatic malignancy associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Cancer* 1998, **83** : 428-434. – **42. Gibril F., D.J. Venzon, J.V. Ojeaburu et al.** : Prospective study of the natural history of gastrinoma in patients with MEN1 : definition of an aggressive and a nonaggressive form. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, **86** : 5282-5293. – **43. Triponez F., P. Goudet, D. Dosseh et al.** : Is surgery beneficial for MEN1 patients with small (< 2 cm) in non functioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. *World J Surg* 2006, **30** : 1-9. – **44. Kann P.H., E. Balakina, D. Ivan et al.** : Natural course of Small, asymptomatic neuroendocrine pancreatic tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 : an endoscopic ultrasound imaging study. *Endocr Relat Cancer* 2006, **13** : 1195-1202. – **45. Norton J.A., D.L. Fraker, H.R. Alexander et al.** : Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1999, **341** : 635-644. – **46. Cougard P., P. Goudet, J.L. Peix et al.** : Les insulinomes dans les néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (NEM1). A propos d'une série de 44 cas du groupe d'étude des néoplasies endocriniennes multiples (GENEM). *Ann Chir* 2000, **125** : 118-123. – **47. Proye C.A., J.S. Lokey** : Current concepts in functioning endocrine tumors of the pancreas. *World J Surg* 2004, **28** : 1231-1238. – **48. Akerstrom G., O. Hessman, B. Skogseid** : Timing and extent of surgery in symptomatic and asymptomatic neuroendocrine tumors of the pancreas in MEN 1. *Langenbecks Arch Surg* 2002, **386** : 558-569. – **49. Hausman M.S. Jr, N.W. Thompson, P.G. Gauger et al.** : The surgical management of MEN-1 pancreaticoduodenal neuroendocrine disease. *Surgery* 2004, **136** : 1205-1211. – **50. You Y.N., G.B. Thompson, W.F. Young et al.** : Pancreatoduodenal surgery in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 : opérative outcomes, long-term function, and quality of life. *Surgery* 2007, **142** : 829-836. – **51. Tonelli F., G. Fratini, A. Falchetti et al.** : Surgery for gastroenteropancreatic tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 : review and personal experience. *J Intern Med* 2005, **257** : 38-49. – **52. Tonelli F., G. Fratini, G. Nesi et al.** : Pancreatectomy in multiple endocrine neoplasia type 1-related gastrinomas and pancreatic endocrine neoplasias. *Ann Surg* 2006, **244** : 61-70.

**VINGT-NEUVIÈMES JOURNÉES**  
**NICOLAS GUÉRITÉE**  
**d'ENDOCRINOLOGIE et MALADIES MÉTABOLIQUES**

SE TIENDRONT LES

**VENDREDI 27 et SAMEDI 28 NOVEMBRE 2009**

au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Saints-Pères  
à Paris