

UNE VIE DE NEM1

par **Pierre GOUDET** (Dijon)

■ *La Néoplasie Endocrinienne Multiple de Type 1 (NEM1) est une maladie qui semble bien connue : ses trois atteintes cardinales neuro-endocrines touchent les parathyroïdes (90-100%), le duodéno-pancréas (50-70%), l'hypophyse (20-40%). D'autres atteintes associées sont utiles au diagnostic (surrénales, bronches, thymus, peau, tissu adipeux, tumeurs du système nerveux central). Les manifestations de la maladie peuvent survenir à partir de 10 ans, en ordre dispersé, et donnant lieu à la mise en place de mesures thérapeutiques. L'hyperparathyroïdie ne doit pas être considérée comme la première atteinte obligatoire. La détection de la mutation est licite à partir de cet âge au sein des familles atteintes. Les tumeurs du pancréas, du thymus sont souvent non sécrétantes et potentiellement malignes. Les adénomes hypophysaires peuvent être précocement volumineux. La détection de l'ensemble des lésions repose sur un calendrier rigoureux de bilans biologiques et d'imageries non irradiantes débutées à partir de 10 ans. Il n'existe pas de corrélation génotype- phénotype permettant de se focaliser sur les patients à risque élevé. En revanche, il existe des ressemblances phénotypiques intra-familiales et des différences liées au sexe. La complexité de la prise en charge nécessite des réunions multidisciplinaires du type RENATEN (Réseau National de prise en charge des Tumeurs neuro-ENdocrines Malignes Rares Sporadiques et Héritaires) pour éviter une focalisation excessive d'organe liée à la spécificité du service et du praticien responsables du suivi.*

Mots-clés : Tumeurs neuro endocrines, néoplasie endocrinienne multiples, génétique.

DE LA VARIÉTÉ DES NEM1

La Néoplasie Endocrinienne Multiple de Type 1 est une maladie qui semble bien connue: ses trois atteintes cardinales neuro-endocrines touchent les parathyroïdes (90-100%), le duodéno-pancréas (50-70%), l'hypophyse (20-40%) (1, 2). Des mesures thérapeutiques peuvent être mises en œuvre pour chacune des atteintes. Le gène responsable a été cloné, il est localisé en (11q13). Il code pour la MENINE, protéine dont la structure a été analysée par cristallographie. Il s'agit d'une protéine « échafaudage » (scaffold protein des anglo-saxons) qui n'agit pas directement mais via des partenaires. Cependant, au-delà d'une vision simple, la vie d'un patient atteint de NEM1 doit être pensée de façon très évolutive au cours du temps et très variable d'un patient à l'autre. Des atteintes endocrines moins fréquentes peuvent survenir, touchant les surrénales, les bronches, le thymus, le système nerveux central (3-6). Des atteintes associées sont à connaître car elles peuvent aider au diagnostic, en particulier au niveau de la peau (collagénomes, angiofibromes) ou dans les téguments (lipomes). Une augmentation de certains cancers associés est plausible (7). Des profils familiaux existent. En somme, il n'existe pas de NEM1 stéréotypée. Une vie de NEM1, ce sont des vies de NEM1.

AU SUJET DES FORMES D'ENTRÉE DIVERSES DE LA NAISSANCE À LA MAJORITÉ

L'expression phénotypique est inexistante à la naissance et il n'existe alors aucune justification à la réalisation d'un test génétique.

To be or not to be NEM1 ?

Certains aimeraient savoir tout de suite, comme le chirurgien qui écrit ces lignes, « mais cela ne se fait pas », nous expliquent les cliniciens et les psychologues. Il faut que le diagnostic génétique puisse potentiellement conduire à des mesures thérapeutiques ou à des examens de surveillance obligatoires. D'où la question : à partir de quand une lésion à surveiller ou à traiter peut-elle vraiment apparaître, rareté exclue ? En pratique, c'est à partir de l'âge de dix ans que les choses commencent à bouger (tableau 1)(8). C'est donc à cet âge que le test génétique serait à conseiller. S'agit-il d'une barrière opposable ? Non, dans la mesure où la prise en charge est familiale. Il peut être plus adapté de tester une fratrie dans son ensemble ; certains seront un peu plus jeunes, d'autres un peu plus vieux. D'autres facteurs de bon sens peuvent entrer en jeu, comme l'existence de cas d'expression phénotypique précoce connus dans la famille pour une lésion particulière. À partir de 10 ans et jusqu'à 20 ans, tout peut arriver, sauf les tumeurs bronchiques (seulement 1 cas connu à 22 ans) et les tumeurs thymiques (seulement 1 cas connu à 15 ans). Les parathyroïdes, l'hypophyse, le duodéno-pancréas, les surrénales peuvent être concernés sans ordre d'apparition établi. L'expression phénotypique croît lentement mais sûrement et des lésions à opérer, même silencieuses, apparaissent. Silencieuses, c'est bien là difficulté. Contrairement à la NEM II où les diagnostics peuvent être établis par des dosages hormonaux sanguins, la NEM 1 présente aussi des Tumeurs Neuro-Endocrines (TNE) non sécrétantes asymptomatiques dont le diagnostic se fait par des examens d'imagerie. Il va falloir commencer à faire des IRM de l'hypophyse, du pancréas et des surrénales sur une base

Tableau 1. - **Apparition des premières lésions NEM1 au cours des 20 premières années.**

Catégories d'âge	Clinique	pHPT*	Adénome hypophysaire	Insulinome	Gastri-nome	NSPT**	Surrénale	NET thymique †
1 à 5 ans	Symptômes cliniques Cas opérés ‡ Total	0 (0%) 0 3		1 (100%) 1 1			1 (100%) 1 1	
6 à 10 ans	Symptômes cliniques Cas opérés ‡ Total	2 (22%) 1 9	0 (0%) 0 2	4 (100%) 3 4	1 (100%) 1 1			
11 à 15 ans	Symptômes cliniques Cas opérés ‡ Total	3 (8%) 5 39	9 (36%) 4 25	7 (100%) 1 7		0 (0%) 4 5		
16 à 20 ans	Symptômes cliniques Cas opérés ‡ Total	16 (22%) 32 71	24 (86%) 5 28	8 (100%) 13 8	2 (100%) 0 2	0 (0%) 1 9	1 (100%) 1 1	1 (100%) 1 1
Total	Symptômes cliniques Cas opérés < 21 ans Total	21 (17%) 38 122	30 (55%) 9 55	20 (100%) 18 20	3 (100%) 1 3	0(0%) 5 14	2 (100%) 2 2	1 (100%) 1 1

* Hyperparathyroïdie primitive

** Tumeur non sécrétante du pancréas

† Tumeur Neuro Endocrine

‡ Nombre de cas opérés pendant la période de 5 ans

régulière à partir de 10 ans. Des TNE du pancréas et de la surrénale, des hyperparathyroïdies, seront à opérer, des adénomes hypophysaires à traiter. Cette détection est difficile pendant la période de l'adolescence où il faut s'habituer à des évaluations annuelles biologiques et/ou morphologiques astreignantes. On insistera tout particulièrement sur les garçons qui présentent significativement plus de macro-adénomes hypophysaires que les filles, et sur la survenue d'insulinomes possibles au voisinage de dix ans (8). Heureusement, pour les insulinomes la clinique parle et des parents bien instruits des signes de la maladie sauront tirer la sonnette d'alarme. Ces tumeurs sont bénignes et s'opèrent avec succès (9, 10). Quant aux grosses TNE du pancréas, elles existent et il n'est pas question de les « rater » sachant que leur malignité dépend de leur taille. Durant ces deux premières décennies, la mortalité est quasi-inexistante, mais le suivi régulier et la surveillance par la famille, instruite de la maladie, est importante. Il fut dit que l'hyperparathyroïdie était le premier signal d'entrée dans la maladie. Cette règle souffre trop d'exception pour que l'on s'y fie. Finalement, 20 % des patients NEM1 auront une lésion ou une autre détectée avant 20 ans.

AU SUJET DE LA VARIATION PHÉNOTYPIQUE À L'ÂGE ADULTE

La question de la corrélation génotype-phénotype s'est posée et se pose toujours. Il existe une grande variété de mutations possibles sur ce très long gène en 11q13. Pour autant, aucune corrélation n'a jamais pu être mise en évidence entre les grands type de mutation (deletion, changement du cadre de lecture...) et l'expression phénotypique si l'on utilise ce type classique de corrélation. En revanche, il existe des corrélations phénotypiques d'organe intra-familiales, ce que les cliniciens avaient pressenti depuis longtemps (11). Comment l'expliquer ? Non par le gène NEM1 lui-même mais, plus probablement, par l'association à d'autres gènes présents dans chaque famille. La forme extrême est le « cluster » qui se voit dans les tumeurs thymiques. Les TNE thymiques sont rares (5 %) mais il existe des familles où leur incidence est forte et se voit facilement sur les arbres généalogiques (12). Ces tumeurs affectent surtout les garçons. Plus récemment, le même phénomène a été observé à propos des tumeurs bronchiques (en cours de publication). D'autres approches sont en cours d'évaluation afin de comprendre la variabilité fonctionnelle de la ménine. La ménine est une protéine qui a la forme d'une main. Sur cette main existent des sites d'interaction avec ses partenaires. Ces partenaires sont responsables de la signalisation d'aval car la ménine n'agit pas directement. L'hypothèse de mutations touchant un site d'interaction précis de la protéine avec un partenaire donné pourrait représenter une famille homogène de mutations sur le plan fonctionnel. Il a ainsi été mis en évidence qu'une mutation touchant la zone d'interaction avec le partenaire JunD augmente l'agressivité des TNE de la NEM1 et diminue significativement la survie (13).

DE L'IMPORTANCE DU SEXE DANS L'EXPRESSION PHÉNOTYPIQUE

L'expression phénotypique dépend du sexe en ce qui concerne deux atteintes : l'atteinte hypophysaire plus fréquente chez la femme et l'atteinte thymique qui existe surtout chez l'homme. L'atteinte hypophysaire sporadique hors NEM1 est elle aussi plus fréquente chez la femme dans les études de population (14). L'atteinte hypophysaire est banalisée chez la femme et le réflexe de la replacer éventuellement dans le cadre d'une NEM1 n'est pas systématique. Raison probable pour laquelle le délai diagnostique de NEM1 est plus long chez la femme que chez l'homme lorsque la première atteinte est celle de l'hypophyse (15). La découverte d'un adénome hypophysaire doit s'accompagner d'un dosage de la calcémie et d'un interrogatoire familial détaillé. Les TNE thymiques sont quasiment l'apanage des hommes, en Europe, aux Etats-Unis mais pas au Japon... Mystère de plus dans la variété

de l'expression phénotypique qui peut faire avancer l'hypothèse à vérifier d'une expression phénotypique de la maladie variable en fonction des continents.

DE LA VARIABILITÉ DE LA SURVIE ET DU RAISONNEMENT SUR LA DÉTECTION DES LÉSIONS

Il existe des atteintes significativement associées à la diffusion métastatique et à la diminution de la survie. Il s'agit des atteintes thymiques (très rares), des tumeurs non sécrétantes du pancréas au-delà d'une certaine taille (2 cm), du syndrome de Zollinger-Ellison dû au gastrinome de localisation duodénale et des rarissimes TNE pancréatiques du groupe Glucagonome/VIPome/somatostatinoïde (GVS)(16-19). Les TNE thymiques sont rares mais portent le pire des pronostics (12). Elles posent un problème majeur de détection. Il existe un cas connu, et un seul, de TNE du thymus à l'âge de 15 ans. Ce jeune homme est mort un an après le diagnostic. Statistiquement, la littérature nous montre que l'âge de survenue d'une tumeur thymique est, à cette exception près, supérieur à 20 ans. Au vu d'un cas isolé, faut-il recommander la détection des TNE thymiques dès l'âge de 15 ans parce que la lésion est très agressive? C'est le choix qui a été fait. C'est ce que disent les recommandations. Dès lors, quelle imagerie et à quelle fréquence? Tous les ans, vue l'évolution rapide. Et avec quel outil? Pour le GTE, pas le scanner, il est irradiant... donc l'IRM. Tout semble clair. Erreur! Les données de cohorte du GTE, sur plus de 1 000 patients, montrent que la règle de surveillance annuelle est rarement suivie. Cet exemple illustre la vraie vie des NEM1.

La même remarque de détection non irradiante est applicable au pancréas sachant que le principal facteur de dégénérescence et d'agressivité est la taille de la tumeur qui ne doit pas dépasser 2 cm, ou qui ne doit pas croître trop rapidement. Cependant, l'évolutivité d'une TNE pancréatique est beaucoup plus lente et la périodicité de surveillance morphologique plus longue que celle du thymus (deux à 3 ans) (20).

DE LA VARIABILITÉ DE PRISE EN CHARGE

Selon les centres, selon les praticiens, selon l'atteinte prédominante la plus préoccupante, les patients NEM1 peuvent être suivis par des spécialistes différents (endocrinologues, gastro-entérologues, pédiatres, médecins internistes, chirurgiens). Ce type de prise en charge est tout à fait possible mais présente un risque bien observable dans la cohorte du GTE. Celui de négliger la surveillance des organes qui ne sont pas directement liés à sa spécialité propre. Il est donc conseillé de présenter régulièrement les dossiers en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). La RCP la plus adaptée est la RCP RENATEN régionale la plus proche. Cette RCP RENATEN est dédiée à la surveillance des patients atteints de tumeurs endocrines rares. La présence de gastro-entérologues, endocrinologues, oncologues, chirurgiens, radiologues, médecins nucléaires, fréquemment de généticiens, représente une garantie. Ce que l'on pourrait appeler « un contrôle de qualité ». Cette RCP participe de notre volonté nationale d'un égal accès efficace aux ressources, aux conseils et aux soins.

**Service de chirurgie oncologique, digestive et endocrinienne. INSERM U866. CHU de Dijon.
(GTE/Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines et AFCE/Association Française de Chirurgie Endocrinienne).**

Adresse pour la correspondance : Service de chirurgie oncologique, digestive et endocrinienne - INSERM U866 - CHU de Dijon.

A MEN1 PATIENT'S LIFE
by **Pierre GOUDET** (Dijon - France)

ABSTRACT

Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (MEN1) is an apparently well-known disease. The three main involved organs by neuro-endocrine tumors are the parathyroid glands (90-100%), the duodeno-pancreas (50-70%), and the pituitary (20-40%). Other organs may be also involved (adrenals, bronchi, thymus, skin, adipose tissue, central nervous system). The first manifestations of the disease may occur around ten years of age in variable order. Early therapeutic measures may be necessary. Hyperparathyroidism is not always the first manifestation of the disease. Genetic testing may be proposed at this age for pre-symptomatic patients within MEN1 families. Pancreatic tumors and thymic tumors are often non secreting tumors and potentially malignant. Pituitary adenomas may be macro-adenomas at a young age. All MEN1 lesions must be screened following a precise calendar. Regular biological testing and non-irradiating imaging must be carried out from age 10. No genotype-phenotype correlation has ever been evidenced. By contrast, intra-familial phenotypic similarities exist as well as gender related differences. MEN1 patient management is difficult and requires multidisciplinary meetings (RENATEN ; Réseau National de prise en charge des Tumeurs neuro-ENdocrines Malignes Rares Sporadiques et Héritaires). Care should be taken to avoid an exclusive focus on a particular organ.

Key-words: Neuro Endocrine Tumors, Multiple Endocrine Neoplasia, genetics.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Wermer P.** Duality of pancreatogenous peptic ulcer. *N Engl J Med.* 1968; **278**: 397-398. - 2. **Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR, Debelenko LV, Zhuang Z, Lubensky IA, Liotta LA, Crabtree JS, Wang Y, Roe BA, Weisemann J, Boguski MS, Agarwal SK, Kester MB, Kim YS, Heppner C, Dong Q, Spiegel AM, Burns AL, Marx SJ.** Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science.* 1997; **276**: 404-407. - 3. **Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al.** Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; **86**: 5658-5671. - 4. **Kouvaraki MA, Lee JE, Shapiro SE, Gagel RF, Sherman SI, Sellin RV, et al.** Genotype-phenotype analysis in multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg.* 2002; **137**: 641-647. - 5. **Sachithanandan N, Harle RA, Burgess JR.** Bronchopulmonary carcinoid in multiple endocrine neoplasia type 1. *Cancer.* 2005; **103**: 509-515. - 6. **De Laat JM, Pieterman CR, van den Broek MF, Twisk JW, Hermus AR, Dekkers OM, et al.** Natural Course and Survival of Neuroendocrine Tumors of Thymus and Lung in MEN1 Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; **99**: 3325-3333. - 7. **Dreijerink KMA, Goudet P, Burgess JR, Valk GD.** Breast-Cancer Predisposition in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *N Engl J Med* 2014; **371**: 583-584. - 8. **Goudet P, Dalac A, Le Bras M, Cardot-Bauters C, Niccoli P, Lévy-Bohbot N, du Boullay H, Bertagna X, Ruzsiewicz P, Borson-Chazot F, Vergès B, Sadoul JL, Ménégau F, Tabarin A, Kühn JM, d'Anella P, Chabre O, Christin-Maitre S, Cadiot G, Binquet C, Delemer B.** MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; **100**: 1568-1577. - 9. **Cougard P, Goudet P, Peix JL, Henry JF, Sarfati E, Proye C, Calender A.** Insulinomas in multiple endocrine neoplasia type 1. Report of a series of 44 cases by the multiple endocrine neoplasia study group. *Ann Chir.* 2000; **125**: 118-123. - 10. **Vezzosi D, Cardot-Bauters C, Bouscaren N, Lebras M, Bertholon-Grégoire M, Niccoli P, Levy-Bohbot N, Groussin L, Bouchard P, Tabarin A, Chanson P, Lecomte P, Guilhem I, Carrere N, Mirallié E, Pattou F, Peix JL, Goere D, Borson-Chazot F, Caron P, Bongard V, Carnaille B, Goudet P, Baudin E.** Long-term results of the surgical management of insulinoma patients with MEN1: a Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE) retrospective study. *Eur J Endocrinol.* 2015; **172**: 309-319. - 11. **Thevenon J, Bourredjem A, Faivre L, Cardot-Bauters C, Calender A, Le Bras M, Giraud S, Niccoli P, Odou MF, Borson-Chazot F, Barlier A, Lombard-Bohas C, Clauser E, Tabarin A, Pasmant E, Chabre O, Castermans E, Ruzsiewicz P, Bertherat J, Delemer B, Christin-Maitre S, Beckers A, Guilhem I,**

Rohmer V, Goichot B, Caron P, Baudin E, Chanson P, Groussin L, Du Boullay H, Weryha G, Lecomte P, Schillo F, Bihan H, Archambeaud F, Kerlan V, Bourcigaux N, Kuhn JM, Vergès B, Rodier M, Renard M, Sadoul JL, Binquet C, Goudet P. Unraveling the intrafamilial correlations and heritability of tumor types in MEN1: a Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines study. *Eur J Endocrinol.* 2015 Dec; **173(6)**: 819-26. doi: 10.1530/EJE-15-0691. Epub 2015 Sep 21 - **12. Goudet P, Murat A, Cardot-Bauters C, Emy P, Baudin E, du Boullay Choplin H, Chapuis Y, Kraimps JL, Sadoul JL, Tabarin A, Vergès B, Carnaille B, Niccoli-Sire P, Costa A, Calender A;** GTE network (Groupe des Tumeurs Endocrines). Thymic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: a comparative study on 21 cases among a series of 761 MEN1 from the GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines). *World J Surg.* 2009 Jun; **33(6)**: 1197-207. - **13.** Higher risk of death among MEN1 patients with mutations in the JunD interacting domain: a Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE) cohort study. **Thevenon J, Bourredjem A, Faivre L, Cardot-Bauters C, Calender A, Murat A, Giraud S, Niccoli P, Odou MF, Borson-Chazot F, Barlier A, Lombard-Bohas C, Clauser E, Tabarin A, Parfait B, Chabre O, Castermans E, Beckers A, Ruzsniwski P, Le Bras M, Delemer B, Bouchard P, Guilhem I, Rohmer V, Goichot B, Caron P, Baudin E, Chanson P, Groussin L, Du Boullay H, Weryha G, Lecomte P, Penfornis A, Bihan H, Archambeaud F, Kerlan V, Duron F, Kuhn JM, Vergès B, Rodier M, Renard M, Sadoul JL, Binquet C, Goudet P.** *Hum Mol Genet.* 2013 May 15; **22(10)**: 1940-8. doi: 10.1093/hmg/ddt039. Epub 2013 Jan 31 - **14. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA.** Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; **72**: 377-382. - **15. Goudet P, Bonithon-Kopp C, Murat A, Ruzsniwski P, Niccoli P, Ménégau F, Chabrier G, Borson-Chazot F, Tabarin A, Bouchard P, Cadiot G, Beckers A, Guilhem I, Chabre O, Caron P, Du Boullay H, Vergès B, Cardot-Bauters C.** Gender-related differences in MEN1 lesion occurrence and diagnosis: a cohort study of 734 cases from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. *Eur J Endocrinol.* 2011; **165**: 97-105. - **16. Goudet P, Murat A, Binquet C, Cardot-Bauters C, Costa A, Ruzsniwski P, Niccoli P, Ménégau F, Chabrier G, Borson-Chazot F, Tabarin A, Bouchard P, Delemer B, Beckers A, Bonithon-Kopp C.** Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. *World J Surg.* 2010; **34**: 249-255. - **17. Triponez F, Goudet P, Dosseh D, Cougard P, Bauters C, Murat A, Cadiot G, Niccoli-Sire P, Calender A, Proye CA;** French Endocrine Tumor Study Group. Is surgery beneficial for MEN1 patients with small ($or = 2\text{ cm}$), nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. *World J Surg.* 2006; **30**: 654-662. - **18. Triponez F, Dosseh D, Goudet P, Cougard P, Bauters C, Murat A, Cadiot G, Niccoli-Sire P, Chayvialle JA, Calender A, Proye CA.** Epidemiology data on 108 MEN 1 patients from the GTE with isolated nonfunctioning tumors of the pancreas. *Ann Surg.* 2006; **243**: 265-272. - **19. Lévy-Bohbot N, Merle C, Goudet P, Delemer B, Calender A, Jolly D, Thiéfin G, Cadiot G;** Groupe des Tumeurs Endocrines. 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. - **20. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML.** Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; **97**: 2990-3011.

TRENTE-SEPTIÈMES
JOURNÉES NICOLAS GUÉRITÉE D'ENDOCRINOLOGIE
ET MALADIES MÉTABOLIQUES

SE TIENDRONT LES

VENDREDI 24 ET SAMEDI 25 NOVEMBRE 2017

au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Saints-Pères
à Paris (VI^e)