

Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 Définition



Elise DESBOIS
CHU Angers

INTRODUCTION

- NEM de type 1 ou Syndrome de Wermer
- Maladie génétique : association de plusieurs hyperplasies et/ou tumeurs des glandes endocrines: « **les 3 P** »
 - Glandes **P**arathyroïdiennes
 - **P**ancréas endocrine
 - Glande **P**ituitaire = anté-hypophyse
 - autres: corticosurrénales, tissu endocrine du thymus et des bronches
 - Plus rarement: SNC, peau, thyroïde, rein
- Mode de transmission autosomique dominant:
 - Mutation du gène MEN1 (protéine ménine)
 - Forte pénétrance = 90%

EPIDEMIOLOGIE

- Maladie rare
- Prévalence: entre 1/20000 et 1/40000
- Sex ratio: 1
- Répartition géographique et raciale homogène
- Début des manifestations cliniques: entre 40 et 50 ans
- Précision f. sporadique/ f. familiale: souvent NEM1 *a priori* sporadique car anamnèse familiale négative lors du diagnostic dans 70% des cas.

ASPECTS GENETIQUES

- Gène MEN1 identifié sur bras long du chr 11 (11q13)
- Gène suppresseur de tumeur
- Théorie de Knudson « double évènement »:
 - 1 mutation germinale (présente à la naissance) sur 1 allèle du gène MEN1
 - 1 mutation somatique sur le 2ème allèle du gène MEN1 dans les cellules endocriniennes tumorales = perte d'hétérozygotie
- Mutations très variables
- Pas de corrélation génotype / phénotype
- Gène codant pour la protéine nucléaire appelée MENINE (rôle inconnu pour l'instant)

CRITERES DIAGNOSTIQUES

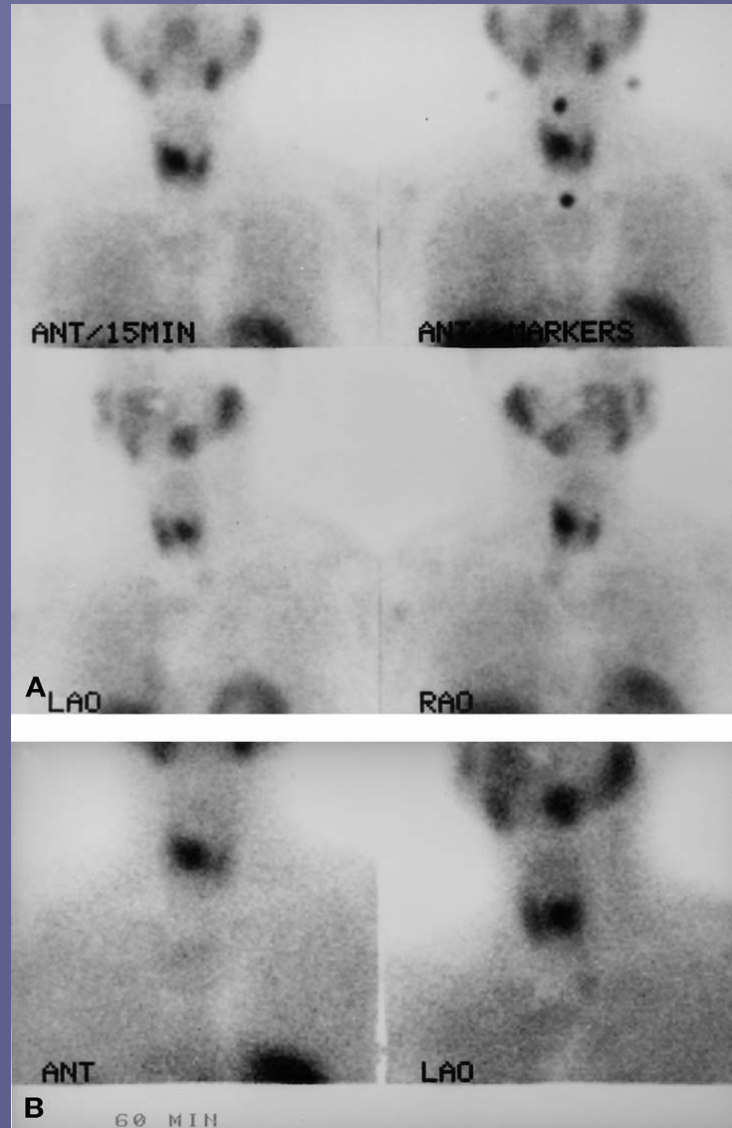
- Evoquer une NEM1 devant l'association d'au moins 2 des endocrinopathies suivantes:
 - **Hyperparathyroïdie primaire** 95-100%
 - **Tumeurs endocrines** dans duodénum et pancréas 50-70%
 - **Tumeurs de l'anté-hypophyse** 20-40%
 - **Tumeurs endocrines de la corticosurrénale** 20-40%
 - Tumeurs endocrines à localisation **thymique et/ou bronchique** moins de 10%
 - **Un apparenté atteint** d'au moins une de ces lésions cardinales

1/ HYPERPLASIE DES PARATHYROIDES ET NEM 1

- <5% des HPP s'intègrent dans NEM1
- 10 à 20% des lésions multiples ou récidivantes s'intègrent dans NEM1
- Clinique:
 - symptômes identiques à ceux de la forme « classique »
 - HPP souvent asymptomatique
- Biologie:
 - Bilan phospho-calcique, PTH plasmatique
 - Si pas de contexte évocateur, pas de recommandation pour recherche autre atteinte endocrinienne
- Imagerie:
 - Écho cervicale et scinti au Sesta-MIBI pour dgc topographique à visée chirurgicale
 - TDM thoracique recommandée (recherche tumeurs thymiques associées)

Adénome parathyroïdien droit

Scintigraphie au sesta MIBI



2/TUMEURS ENDOCRINES DU DUODENO-PANCREAS ET NEM 1

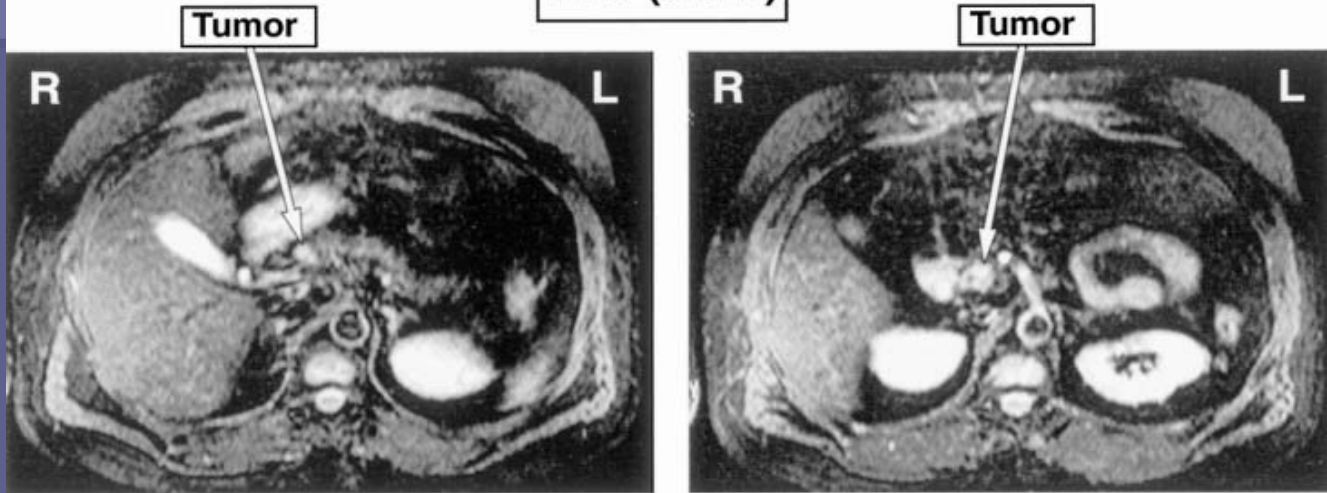
- Diagnostic clinique: pas de différence entre mode de découverte de ces tumeurs dans le cadre de NEM 1 et dans leur forme sporadique
 - Lié au type de sécrétion majeure de la tumeur (1/3 non fonctionnelles)
 - Lié à la masse: douleurs abdominales chroniques...
- Gastrinomes:
 - 25 à 50% s'intègrent dans NEM1
 - Souvent multiples, récidivants, malins (> 50%) avec métas ggl ou hépatiques
 - Pancréatiques + agressifs car taille > et plus de risque de métas hépatiques
 - rechercher les atteintes des autres organes systématiquement
- Insulinomes:
 - < 10% s'intègrent dans NEM1, souvent en association avec gastrinome
 - Si lésions multifocales ou contexte familial: penser à NEM1
- Imagerie: écho endoscopie, TDM, scinti aux analogues marqués de la somatostatine(octéoscan)

Tumeurs du pancréas

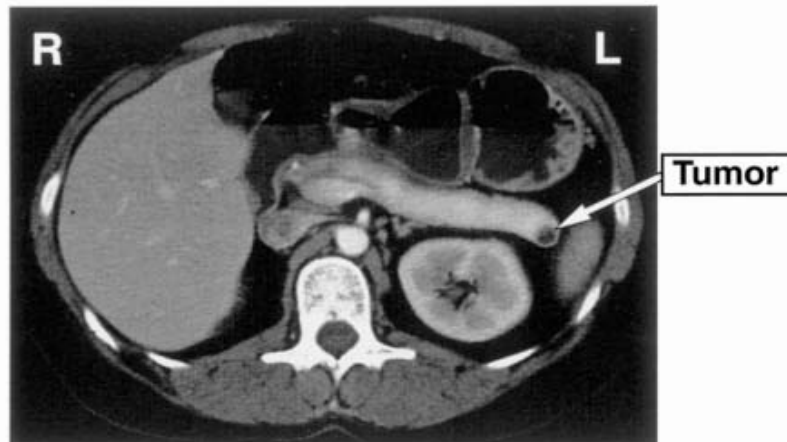
En haut: patient présentant 2 tumeurs pancréatiques céphaliques

En bas: patient présentant une tumeur solitaire caudale

MRI (STIR)



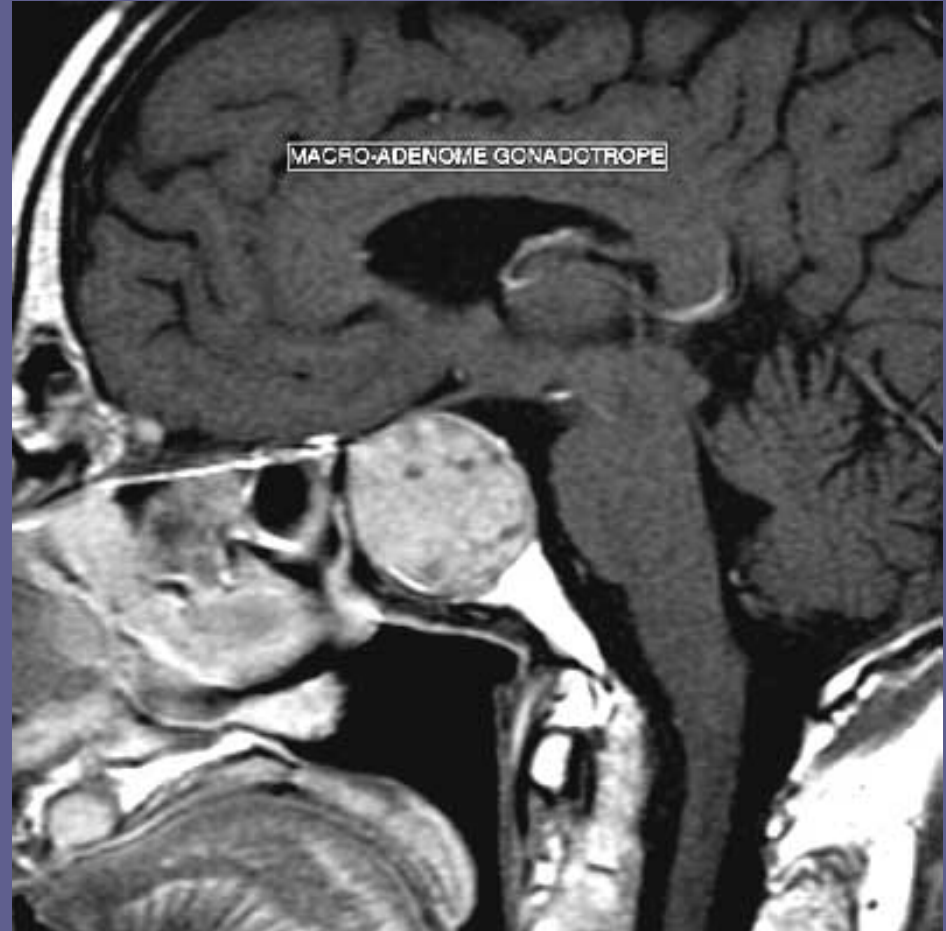
CT Scan



3/ TUMEURS DE L' ANTEHYPOPHYSE ET NEM 1

- 10% s'intègrent dans NEM1
- Signes cliniques:
 - Liés à la masse tumorale: surtout macro adénomes (plus fréquents dans NEM1)
 - Lié à la sécrétion: PRL (60%), GH (25%) , ACTH (3%)
 - Adénomes non fonctionnels (12%) plus fréquents dans les NEM1
- Bilan biologique:
 - identique à celui de la forme « classique »
 - Toujours ajouter une recherche d'HPP
- Imagerie:
 - IRM= examen de référence

IRM : MACROADENOME HYPOPHYSAIRE SANS INJECTION PUIS AVEC INJECTION DE GADOLINIUM



4/ TUMEURS DES CORTICOSURRENNALES

- < 5% s'intègrent dans NEM1
- Souvent: multi adénomes, atteinte bilatérale
- Signes fonctionnels:
 - Asymptomatiques car tumeurs souvent non fonctionnelles. Découverte fortuite.
 - Parfois signes d'hypercorticisme= syndrome de Cushing
- Signes biologiques:
 - Éliminer un phéochromocytome (méthanéphrines urinaires)
- Imagerie: TDM coupes fines

ANALYSE GENETIQUE ET ASPECT MEDICO-LEGAL

- Conditions de réalisation du test génétique:
 - Après consultation avec un médecin apte à donner 1 info exhaustive sur NEM1
 - Consentement éclairé signé par le patient
 - Courrier clinique du médecin/ compte rendu d'hospitalisation
 - Informations administratives (nom...)
 - Rendu des résultats en consultation et non par courrier
- « Étude des apparentés asymptomatique=consultation individuelle par un médecin dans le cadre d'une équipe pluridisciplinaire » (loi du 02/05/2001)
- Études moléculaires gratuites pour le patient

CONCLUSION

- Maladie génétique rare et grave
- Y penser devant atteinte d'au moins 2 glandes et/ou devant un contexte familial évocateur
- Interrogatoire « policier » et anamnèse familiale primordiaux
- Tests génétiques possible car gène MEN1 connu
- Prise en charge pluridisciplinaire

bibliographie

- Livret de recommandation sur la NEM1.(GROUPE D' ETUDE DES TUMEURS ENDOCRINES)
- Multiple endocrine neoplasia type 1.(F. Marini, A. Falchetti).(Orphanet journal of rare diseases).oct 2006
- Long term follow-up of patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. (A.Sakurai,M.Katai).march 2007
- L'identification du gène associé à la prédisposition aux NEM1: une nouvelle voie de recherche dans la physiopathologie des tumeurs neuro-endocrines. (Consortium Européen sur les MEN)
- CHU-PS: ressources en endocrinologie.(<http://www.chups.jussieu.fr>)