



GROUPE DES TUMEURS ENDOCRINES



Brochure d'information

La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1

Brochure rédigée par
Dr Arnaud Murat
Service d'Endocrinologie
Consultation d'oncogénétique tumeurs endocrines
CHU Nantes

Avec la contribution

Pr Anne-Paule Gimenez-Roqueplo (Médecin Généticienne, Paris)

Dr Khadija Lahlou-Laforêt (Psychiatre, Paris)

Pr Benoît Dupas (Radiologue, Nantes)

Dr Delphine Vezzosi (Endocrinologue, Toulouse)

Pr Guillaume Cadiot (Gastro-entérologue, Reims)

Dr Régis Cohen (Endocrinologue, Bobigny)

NEM France-Association de Malades de Néoplasie Endocriniennes Multiples

Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines

Table des matières

Question 1 : qu'est-ce que la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 ?.....	4
Question 2 : comment l'atteinte des différentes glandes s'exprime-t-elle ?	4
Question 3 : quelle est la fréquence des différentes atteintes ?	5
Question 4: quels sont les traitements des différentes atteintes ?	6
Question 5 : existe-t-il un traitement préventif et peut-on guérir de la maladie ?	7
Question 6 : la NEM1 est-elle une maladie familiale ?	7
Question 7 : la NEM1 est-elle une maladie génétique ?	7
Question 8 : comment la maladie se transmet-elle ?	7
Question 9 : quels sont les intérêts du diagnostic génétique ?	7
Question 10 : selon que je suis porteur ou non porteur d'une mutation du gène MEN1, quels sont les risques pour mes enfants ?	8
Question 11 : s'il s'avère que je suis porteur d'une mutation du gène MEN1, quel est mon risque de développer une lésion ?	8
Question 12 : quelle surveillance me sera proposée ?	9
Lexique	10

Question 1 : qu'est-ce que la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 ?

Pour répondre à cette question, il faut d'abord connaître la définition d'une *glande endocrine* : il s'agit d'un organe fabriquant une substance appelée *hormone* qui passe dans le sang et agit à distance. L'atteinte d'une seule glande endocrine est banale dans la population générale. Mais lorsqu'elle survient chez un sujet jeune ou si plusieurs glandes sont atteintes, une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 ou NEM1 doit être suspectée.

La néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1 ou syndrome de Wermer) est une maladie héréditaire se manifestant par des tumeurs le plus souvent bénignes des glandes endocrines. Les glandes les plus souvent concernées sont les parathyroïdes, le duodénum, le pancréas, l'hypophyse et les surrénales. Plus rarement, ces tumeurs peuvent se développer dans les bronches ou le thymus (tumeur carcinoïde), le tube digestif (estomac et intestin), le tissu graisseux sous-cutané (lipome) ou la peau elle-même (angiofibrome et collagenome).

La NEM1 est une maladie rare qui touche environ 1 personne sur 30 000.

L'atteinte d'une seule glande endocrine est banale dans la population générale. Lorsqu'elle survient chez un sujet jeune, une NEM1 doit être recherchée.

Question 2 : comment l'atteinte des différentes glandes s'exprime-t-elle ?

Les glandes parathyroïdes

Les glandes parathyroïdes sécrètent dans le sang une hormone, appelée *parathormone*, qui contribue au maintien d'un taux normal de calcium dans le sang (calcémie). Les 4 glandes parathyroïdes vont augmenter de volume, devenir hyperactives et sécréter trop de parathormone. Ceci entraîne une élévation de la calcémie. Si elle est modérée, elle ne provoque aucun symptôme. L'hypercalcémie peut entraîner une élévation du calcium urinaire et la formation de calculs rénaux. Lorsqu'il y a des symptômes (qu'il ne faut pas attendre), l'hypercalcémie peut se traduire par une fatigue, des douleurs musculaires et osseuses, une constipation, une colique néphrétique ...

Le pancréas endocrine

Quelques cellules du pancréas sont des cellules endocrines qui fabriquent des hormones. En cas de NEM1, une ou plusieurs tumeurs pancréatiques peuvent se développer et produire des quantités excessives de différentes hormones.

Lorsqu'une tumeur sécrète de *la gastrine*, cela entraîne un excès de sécrétion acide au niveau de l'estomac et un risque majeur d'ulcères. Une diarrhée peut également être observée.

Lorsqu'une tumeur fabrique trop d'*insuline*, cette dernière abaisse le taux de sucre dans le sang et donc expose à des malaises hypoglycémiques.

Une sécrétion excessive de *glucagon* ou de *somatostatine* peut augmenter le taux de sucre dans le sang et donc se traduire par un diabète.

Une tumeur sécrétant du *vaso-intestinal peptide* va entraîner des diarrhées profuses.

Une tumeur pancréatique endocrine peut ne sécréter aucune hormone et donc n'entraîner aucun symptôme. Dans ce cas le dépistage systématique radiologique proposé aux patients atteints de NEM1 est très important pour que le diagnostic soit fait avant que la tumeur n'atteigne une taille importante.

L'hypophyse

L'hypophyse contient différentes cellules produisant plusieurs types d'hormones. L'expression de l'atteinte hypophysaire sera différente selon que la tumeur, appelée adénome, fabrique telle ou telle hormone.

Les adénomes à *prolactine* entraînent chez la femme avant la ménopause des troubles des règles pouvant aller jusqu'à l'absence totale de règles (si elle ne prend pas la pilule qui masque ce trouble) et la formation de lait au niveau des seins. Chez l'homme, la maladie peut se manifester par une diminution de la libido.

Les adénomes fabriquant de l'*hormone de croissance* provoquent, une augmentation de la vitesse de croissance chez l'enfant et l'adolescent, des modifications morphologiques telles qu'un épaissement au niveau des extrémités (mains, pieds, tête) et des déformations osseuses.

Les adénomes à *ACTH*, plus rares, stimulent les glandes surrénales qui produisent un excès de cortisol (prise de poids, arrondissement de la face, vergetures, hypertension artérielle...). Les adénomes à *TSH* sont très rares et entraînent une stimulation de la glande thyroïde qui elle-même produira trop d'*hormones thyroïdiennes*.

Comme pour les tumeurs pancréatiques, certains adénomes hypophysaires ne fabriquent aucune hormone en excès et n'entraînent donc aucun signe clinique précoce (d'où l'importance du dépistage radiologique systématique). Comme tous les autres adénomes, la tumeur peut grossir et dès lors comprimer les tissus avoisinants, ce qui peut entraîner une destruction de la partie normale de l'hypophyse et/ou une compression des nerfs qui permettent la vision et qui se situent à proximité de la glande.

Les surrénales

Le plus souvent, il s'agit d'adénomes non sécrétants qui seront dépistés lors des examens radiologiques systématiques (scanner).

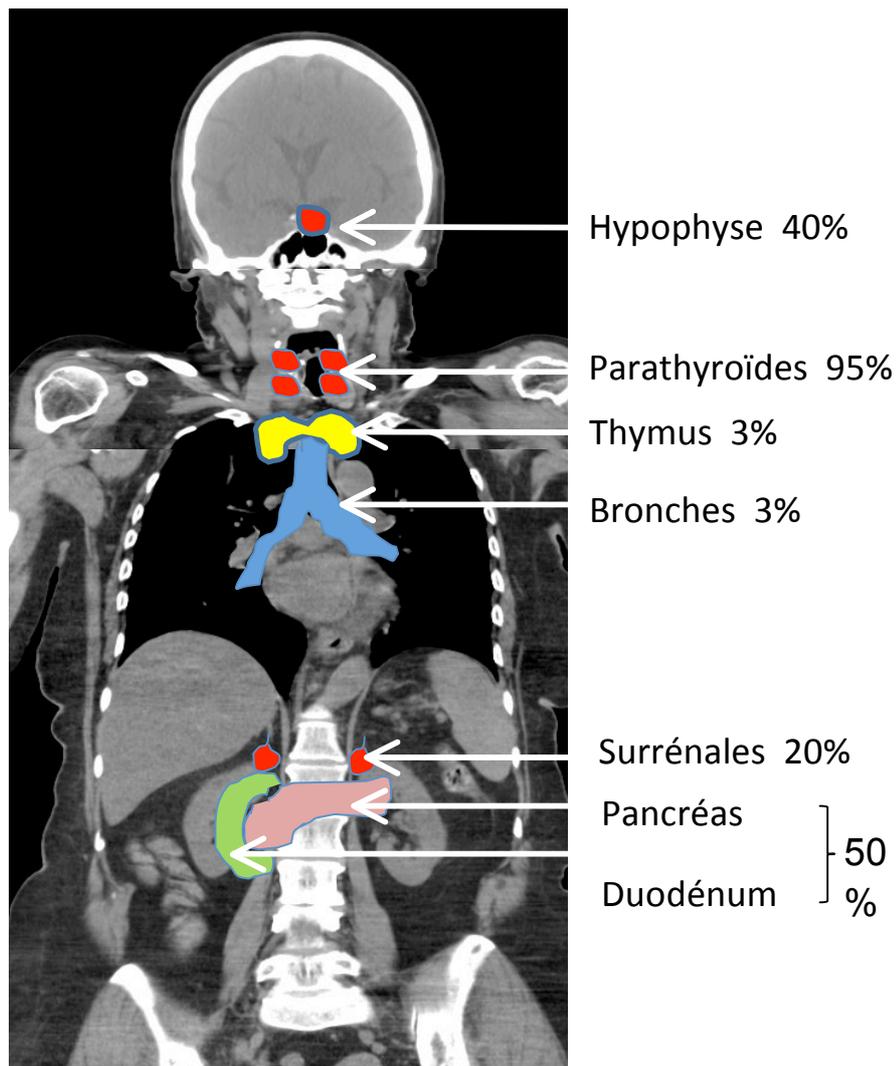
Plus rarement, il s'agit d'adénomes fabriquant soit du *cortisol* (syndrome de Cushing), soit de l'*aldostérone* (hypertension artérielle avec éventuellement abaissement du potassium sanguin), soit des *catécholamines* (hypertension artérielle).

Les tumeurs carcinoïdes des bronches et du thymus

Le plus souvent ces tumeurs ne fabriquent pas d'hormone et sont donc repérées lors d'un dépistage radiologique systématique.

Question 3 : quelle est la fréquence des différentes atteintes ?

La fréquence des atteintes dépend bien sûr de l'âge du sujet. L'ordre d'apparition, ainsi que le nombre d'atteintes, varient d'un sujet à l'autre. Chez des patients suivis pour NEM1 et présentant au moins une atteinte, on observe que l'hyperparathyroïdie est présente dans environ 95 % des cas, l'atteinte duodéno-pancréatique dans 50 % des cas, l'atteinte hypophysaire dans 40 % des cas, l'atteinte surrénalienne dans 20 % des cas, tandis que les autres tumeurs (bronches, thymus, estomac) sont présentes dans moins de 10 % des cas.



Localisations des glandes endocrines et fréquences des atteintes

(scanner)

Question 4: quels sont les traitements des différentes atteintes ?

Lorsqu'une tumeur est de petite taille et ne fabrique pas d'hormone en excès, elle est simplement surveillée.

En cas d'hyperparathyroïdie, lorsque l'on estime que le niveau de l'hypercalcémie est menaçant, le traitement est chirurgical. En général, on enlève en totalité 3 glandes parathyroïdes sur 4 et on laisse tout ou partie de la 4^{ème} selon sa taille. Même après chirurgie, la surveillance de la calcémie est maintenue afin de vérifier qu'il n'y a pas de récurrence sur du tissu endocrine laissé en place.

Pour les tumeurs du pancréas, plusieurs types de traitement sont possibles. Les tumeurs fabriquant de la gastrine sont souvent multiples et de très petite taille et il est difficile d'être certain de les enlever toutes chirurgicalement. Dans ce cas, on utilise des médicaments efficaces qui bloquent la sécrétion acide de l'estomac secondaire à la production de gastrine. Les tumeurs du pancréas qui fabriquent d'autres hormones, sont traitées chirurgicalement.

Pour les adénomes de l'hypophyse, un traitement médicamenteux et/ou un traitement chirurgical peuvent être indiqués

Les rares tumeurs cancéreuses relèvent de traitements plus lourds (chimiothérapie, différents types de radiothérapies).

Question 5 : existe-t-il un traitement préventif et peut-on guérir de la maladie ?

A l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement préventif. Il n'y a pas de véritable guérison de la maladie puisque des atteintes peuvent apparaître tout au long de la vie. Par contre, les lésions peuvent être reconnues tôt et être traitées précocement.

Question 6 : la NEM1 est-elle une maladie familiale ?

Oui il s'agit d'une maladie génétiquement déterminée, mais cette maladie peut avoir une présentation sporadique ou familiale.

On parle de *présentation sporadique* lorsqu'un patient présente deux des trois atteintes endocrines principales associées à la NEM1 (atteinte des parathyroïdes, atteinte du duodénum et du pancréas, atteinte de l'hypophyse) mais n'a pas d'apparenté touché par la maladie (enquête familiale négative). Ce patient pourra néanmoins transmettre la maladie à sa descendance.

On parle de *présentation familiale* lorsque l'on observe un cas de NEM1 chez un patient ayant au moins un apparenté atteint de l'une des trois tumeurs endocrines caractéristiques de la maladie.

Question 7 : la NEM1 est-elle une maladie génétique ?

Oui il s'agit bien d'une maladie génétique. Cela signifie que, dans le patrimoine génétique (appelé ADN) de la personne atteinte, il existe une anomalie génétique (appelée mutation) sur le gène *MEN1*. La mutation responsable de la maladie chez un patient peut être identifiée, dans la plupart des cas, par le *test génétique* qui sera effectué à partir d'une prise de sang.

Question 8 : comment la maladie se transmet-elle ?

Elle se transmet selon le *mode autosomique dominant*, ce qui veut dire qu'un sujet porteur d'une mutation du gène *MEN1* a un risque sur deux (50 %) de la transmettre à ses descendants. La maladie se transmet indépendamment du sexe. Un sujet est à risque de développer la maladie si la mutation du gène *MEN1* identifiée dans sa famille est présente dans son génome.

Question 9 : quels sont les intérêts du diagnostic génétique ?

Un résultat positif au test génétique permettra de poser le diagnostic de néoplasie endocrinienne de type 1 de façon certaine. Ainsi la certitude que l'atteinte d'une glande endocrine est bien en rapport avec une NEM1 permettra d'optimiser la prise en charge de la maladie et sa surveillance par un dépistage régulier de l'éventuelle survenue d'autres atteintes endocriniennes.

L'identification d'une mutation du gène *MEN1* chez un patient permettra de proposer un *test génétique de dépistage* aux apparentés du premier degré de ce patient. Les apparentés identifiés

comme étant porteurs de la mutation familiale par le test génétique seront à risque de développer la maladie et pourront bénéficier d'examens permettant de dépister de petites tumeurs même s'ils ne présentent aucun symptôme. Cette maladie ne s'exprime pas toujours de la même façon chez les différents apparentés, autrement dit la sévérité de l'atteinte chez un sujet ne permet pas de prédire le degré d'atteinte chez d'autres membres de sa famille.

Par contre, les sujets identifiés comme étant non porteurs de la mutation familiale par le test génétique seront dispensés de cette surveillance.

Dans les centres spécialisés, répartis dans toute la France, une lettre d'information aux apparentés sera remise au patient qu'il pourra communiquer à ses apparentés pour les inciter à se rendre dans une consultation multidisciplinaire d'oncogénétique agréée où ils pourront rencontrer un médecin spécialiste et/ou un généticien et/ou un psychologue ou psychiatre. En effet, le diagnostic génétique peut représenter un choc psychologique si l'annonce du résultat n'a pas été suffisamment préparée.

Question 10 : selon que je suis porteur ou non porteur d'une mutation du gène MEN1, quels sont les risques pour mes enfants ?

Le risque que chacun de vos enfants soient atteints, si vous êtes porteur d'une mutation, est de 50 %. La maladie s'exprime peu avant l'adolescence, cependant vous pourrez demander un test génétique de dépistage pour vos enfants une fois qu'ils auront atteint l'âge de 5 ans. Si le test est positif un programme de surveillance simple sera débuté. Si vos enfants sont mineurs, il faudra que vous consultiez avec votre conjoint à la consultation multidisciplinaire d'oncogénétique pour demander la réalisation du test génétique pré symptomatique pour vos enfants. S'ils sont majeurs, ils pourront faire cette démarche seuls auprès d'une consultation multidisciplinaire d'oncogénétique.

Si vous n'êtes pas porteur, vos enfants n'ont pas plus de risque que celui qui existe dans la population générale de développer une atteinte de telle ou telle glande endocrine.

Question 11 : s'il s'avère que je suis porteur d'une mutation du gène MEN1, quel est mon risque de développer une lésion ?

Le risque de développer une lésion d'au moins une glande endocrine est d'environ 90 % lorsque l'on atteint l'âge de 50 ans. On peut être atteint de multiples façons de MEN1. Les atteintes varient d'un membre à l'autre d'une même famille. L'âge de survenue de la première lésion est imprévisible. On peut avoir à 50 ans une atteinte modérée des parathyroïdes ne justifiant qu'une simple surveillance, alors qu'inversement un autre patient peut développer des lésions parathyroïdiennes, pancréatique ou hypophysaire dès l'âge de 20 ans, justifiant une prise en charge thérapeutique.

Question 12 : quelle surveillance me sera proposée ?

Elle dépendra de votre âge et s'il faut ou non surveiller une lésion déjà connue. En l'absence de symptôme une visite annuelle sera nécessaire pour un examen médical, une prise de sang et un examen des urines pour vérifier le taux de vos hormones en circulation. En l'absence d'élévation d'hormone, des examens morphologiques vous seront aussi régulièrement proposés (par exemple IRM de l'hypophyse ou d'autres organes, scanner, échographie, scintigraphie(s), examens gastro-entérologiques ...).

Lexique

Adénome : lésion nouvellement formée non cancéreuse secondaire à une prolifération de cellules

ADN : abréviation d'acide désoxyribonucléique : molécule retrouvée dans les chromosomes. Élément structural des gènes, l'ADN renferme l'ensemble des informations nécessaires au développement et au fonctionnement d'un organisme. L'ADN est le support de l'information génétique héréditaire.

Aldostérone : hormone sécrétée par les surrénales. Elle a une action principalement au niveau du rein et a un rôle important dans la régulation du potassium sanguin et de la pression artérielle.

Anomalie génétique : anomalie des gènes qui peut se transmettre à la descendance de l'individu porteur de l'anomalie

Autosomique : relatif à un chromosome dont les informations génétiques n'interviennent pas dans la détermination du sexe, par opposition aux chromosomes sexuels (X et Y).

Bénin/bénigne: caractérise une lésion non cancéreuse, localisée et n'entraînant aucune dissémination de métastases dans les tissus voisins (par opposition à malin/maligne).

Bronche : conduit qui apporte l'air de la trachée aux poumons

Calcémie : taux de calcium contenu dans le sang.

Calcium: élément chimique présent dans le corps humain, indispensable à la solidité osseuse et au fonctionnement des cellules musculaires et nerveuses.

Calculs rénaux: concrétion pierreuse qui se forme par précipitation de certains composants de l'urine (calcium,..).

Cancer: ensemble de cellules indifférenciées qui, échappant au contrôle de l'organisme, se multiplie indéfiniment, envahissent les tissus voisins en les détruisant, et se répandent dans l'organisme sous la forme de métastases.

Catécholamines: Groupe d'hormones (adrénaline, noradrénaline, dopamine) sécrétées par la glande surrénale et certaines cellules nerveuses qui jouent un rôle dans l'adaptation de l'organisme aux situations de stress et d'urgence.

Chimiothérapie: méthode de traitement des maladies par des substances chimiques.

Colique néphrétique: douleur violente liée à la distension des voies urinaires, le plus souvent secondaire à des calculs rénaux.

Cortisol : il s'agit d'une hormone sécrétée par les surrénales. Elle a de multiples rôles :

- rôle sur le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines
- rôle dans la formation et le renouvellement des os

- rôle sur le rein
- rôle dans la régulation de la pression artérielle
- rôle dans la régulation de certaines cellules du sang
- rôle dans la cicatrisation cutanée

Dépistage: ensemble d'examens et de tests effectués au sein d'une population apparemment saine afin de diagnostiquer, et donc de traiter, une maladie à un stade précoce.

Duodénum: segment initial de l'intestin faisant suite à l'estomac.

Endocrinienne (ou endocrine) (ou glande endocrine): se dit des sécrétions (hormones) qui passent directement dans la circulation sanguine ainsi que des organes et des tissus qui produisent ces sécrétions

Familial(e): se dit d'un caractère, d'une maladie qui s'observe chez plusieurs membres d'une même famille (en général, le caractère familial d'une affection traduit son origine génétique.)

Gène : segment d'A.D.N. permettant la synthèse d'une ou de plusieurs protéines et, donc, la manifestation et la transmission d'un caractère ou d'une fonction biologique déterminé.

Génétique : science qui étudie les gènes et l'hérédité.

Généticien: médecin ou biologiste spécialiste de la génétique.

Génome: ensemble du matériel génétique, c'est-à-dire des molécules d'A.D.N., d'un individu.

Hormone : substance sécrétée par une glande endocrine, libérée dans la circulation sanguine et destinée à agir de manière spécifique sur un ou plusieurs organes cibles afin d'en modifier le fonctionnement.

Hormones thyroïdiennes: hormones fabriquées par la thyroïde. On les nomme T4 et T3.

Hypercalcémie: augmentation anormale du taux de calcium dans le sang

Hyperparathyroïdie: affection caractérisée par une production anormalement élevée de parathormone par une ou plusieurs glandes parathyroïdes. L'hyperparathyroïdie entraîne une augmentation du taux sanguin de calcium en favorisant l'absorption intestinale de celui-ci.

Hyperplasie : augmentation de volume d'un tissu ou d'un organe secondaire à une augmentation du nombre de ses cellules

Hypophyse : glande située à la base du cerveau et sécrétant des hormones qui commandent la plupart des autres organes endocrines de l'organisme (thyroïde, surrénales, ovaires, testicules...).

Maladie génétique: maladie liée à une anomalie (ou mutation) sur un ou plusieurs gènes ou chromosomes, pouvant être transmise à la descendance.

Malaise hypoglycémique : malaise secondaire à une diminution du taux de sucre dans le sang (glycémie). Ils peuvent être très variés : faim intense, sueurs, fatigue, maux de tête, cauchemars nocturnes, perte de connaissance, crise convulsive, troubles visuels...

Multidisciplinaire: qui concerne plusieurs disciplines ou domaines d'étude.

Mutation: modification de la séquence d'ADN d'un gène induisant la production d'une protéine anormale.

Oncogénétique: spécialité de la génétique, visant à identifier les gènes responsables du développement de tumeurs ou cancers dans des familles ayant présenté plusieurs cas, puis à rechercher des mutations de ces gènes chez des sujets à risque

Organe : ensemble de tissus concourant à la réalisation d'une fonction dans le corps humain. Ex : cœur, rein...

Pancréas : glande annexée au tube digestif, située derrière l'estomac et au dessus des reins ayant deux rôles :

- fabrique des substances qui seront libérées dans l'intestin et qui auront ainsi un rôle dans la digestion (fonction indemne dans la NEM1).
- fabrique des substances nommées hormones (insuline, gastrine, glucagon en particulier) qui seront libérées dans la circulation sanguine. Cette fonction peut être atteinte dans la NEM1

Parathormone: hormone sécrétée par les glandes parathyroïdes, qui assure la régulation du calcium et du phosphore dans l'organisme.

Parathyroïde: glandes endocrines situées derrière la thyroïde, produisant la parathormone. Elles sont le plus souvent au nombre de 4.

Patrimoine génétique: ensemble du génome d'une personne qui se transmet de génération à génération. On le reçoit de ses ascendants et on le transmet à ses descendants.

Potassium : élément chimique présent dans le corps humain intervenant dans de nombreux mécanismes tels que la contraction musculaire et la contraction cardiaque.

Radiothérapie: méthode de traitement fondée sur l'action biologique des rayonnements ionisants et plus spécialement des rayons X.

Risque: probabilité qu'un événement, souvent considéré comme un mal ou un danger, apparaisse.

Scanner: appareil d'imagerie médicale utilisant des rayons X permettant d'avoir des vues en coupe ou en trois dimensions des organes internes.

Sporadique: se dit d'une maladie qui ne touche que quelques personnes isolément

Surrénale: Il s'agit d'une glande endocrine paire importante pour le fonctionnement de l'organisme. Elle est située au-dessus des deux reins et est divisée en deux parties. La corticosurrénale sécrète l'aldostérone et le cortisol alors que la médullosurrénale sécrète les catécholamines.

Symptôme: manifestation objective ou subjective d'une maladie.

Tension ou pression artérielle: pression du sang dans les artères. On parle d'hypertension artérielle lorsque la pression du sang dans les artères est trop élevée

Test génétique: analyse d'un ou plusieurs gènes connus comme pouvant être être porteur d'une mutation dans le cadre d'une maladie donnée.

Thymus: organe situé à la base du cou ayant un rôle dans la maturation du système immunitaire chez l'enfant. Il n'a plus de rôle à l'âge adulte.

Tissu: ensemble de cellules vivantes ou de fibres, nettement délimité, exerçant une fonction définie.

Traitement préventif/prophylactique: ensemble des méthodes employées pour prévenir une maladie avant son apparition ou tenter de la guérir précocement.

Tumeur: processus pathologique où la prolifération exagérée des cellules aboutit à une surproduction tissulaire qui persiste et à tendance à s'accroître. Une tumeur peut être bénigne ou maligne.

Ulcère de l'estomac: perte de substance d'une partie de la paroi de l'estomac

Vergeture: petite strie blanche, rose ou rouge apparaissant sur la peau lorsque celle-ci est soumise à une tension exagérée (prise de poids, grossesse, hypersécrétion de cortisol...). Elle est secondaire à une perte du réseau élastique de la peau.