

NEM1

La Néoplasie Endocrinienne Multiple de Type 1

Livret d'information

destiné aux patients et à leur famille



Brochure initialement rédigée par Arnaud Murat

Actualisée en 2024 par:

Magalie Haissaguerre, Sandrine Laboureau, Maëlle Le Bras, Pauline Romanet

Groupes de Relecture :

APTED : Association Française des Patients porteurs de Tumeurs Endocrines Diverses

TENGEN : groupe de laboratoires ayant une expertise dans le diagnostic moléculaire des tumeurs neuro-endocrines rares

Dr Sophie GIRAUD ; Pr Anne BARLIER

Les patients

GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines)

Table des matières

Question N°1 : Qu'est-ce que la Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM1) ?.....	4
Question N°2 : Quelles sont les principales atteintes à rechercher en cas de NEM1 ?.....	6
Question N°3 : Quels sont les traitements des différentes atteintes de la NEM1 ?.....	11
Question N° 4 : La NEM1 est-elle une maladie génétique ?	14
Question N°5 : La NEM1 est-elle une maladie héréditaire ?	15
Question N° 6 : Quel est le risque de transmettre la NEM1 à ses enfants si on est porteur-se d'une NEM1 ?	16
Question N° 7 : Quels sont les intérêts du diagnostic génétique pour la personne et sa famille ?	18
Question N° 8 : Quel est le risque de développer une atteinte de la NEM1 chez une personne porteuse d'un variant pathogène ou probablement pathogène du gène <i>MEN1</i> ?.....	19
Question N° 9 : Quelle surveillance est proposée ?.....	19
Question N° 10 : Existe-t-il un traitement préventif des atteintes de la NEM1 ? Peut-on en guérir ?.....	20
Question N° 11 : Vivre avec une NEM1 au quotidien	20
Question N° 12 : Y-a-t-il de la recherche dans le domaine de la NEM1 ?.....	21
Annexe.....	22
Lexique	24

Question N°1 : Qu'est-ce que la Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM1) ?

La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM 1) est une maladie génétique héréditaire. Il s'agit d'une maladie rare qui touche environ 1 personne sur 30 000 et qui prédispose à la survenue de tumeurs sur les glandes endocrines. On parle alors de Tumeurs Neuro Endocrines (TNE).

Les glandes endocrines sont des organes situés à différents endroits du corps qui fabriquent et libèrent dans le sang des hormones. Les hormones régulent le fonctionnement du corps. Une tumeur est une grosseur due à un amas de cellules formant une masse. Cette masse peut être de petite taille ou plus volumineuse. Elle peut être bénigne (c'est souvent le cas dans la NEM1) ou maligne (c'est-à-dire cancéreuse, ce qui est possible mais rare dans la NEM1) et devenir alors à risque de développer des métastases.

Dans la NEM1, des tumeurs peuvent se développer principalement dans les glandes parathyroïdes, le duodénum, le pancréas, l'hypophyse et les glandes surrénales. Plus rarement, les tumeurs peuvent également apparaître dans les bronches ou le thymus (tumeurs neuroendocrines - TNE, tumeurs carcinoïdes), le tube digestif (TNE estomac), le tissu graisseux sous-cutané (lipome) ou la peau elle-même (angiofibrome et collagénome). Certaines peuvent libérer des hormones dans le sang : on parle alors de TNE fonctionnelles. Chaque TNE est différente dans la NEM1. Certaines peuvent ne pas grossir et d'autres peuvent augmenter de taille avec le temps.

La fréquence des tumeurs dépend de chaque personne et augmente avec l'âge. L'ordre d'apparition, ainsi que le nombre de tumeurs, varient d'un sujet à l'autre, y compris au sein d'une même famille.

Chez des personnes suivies pour NEM1 et présentant au moins une glande atteinte, on observe que l'atteinte des glandes parathyroïdes (responsable d'une hyperparathyroïdie) est présente dans environ 95 % des cas, les TNE du duodénum et/ou du pancréas dans 50 % des cas, les tumeurs hypophysaires (adénome hypophysaire) dans 40 % des cas, les tumeurs

surréaliennes dans 20 % des cas, tandis que les autres tumeurs (bronches, thymus, estomac) sont présentes dans moins de 5 % des cas (cf. figure 1).

Certaines personnes présentent une TNE sans être atteints d'une NEM1. Une NEM1 est suspectée lorsqu'une TNE est découverte chez un sujet jeune, ou bien lorsqu'une personne présente plusieurs TNE, ou encore en cas de TNE chez d'autres membres de la famille. Le diagnostic de NEM1 est recherché par prise de sang lors d'une consultation de génétique avec un médecin expert.

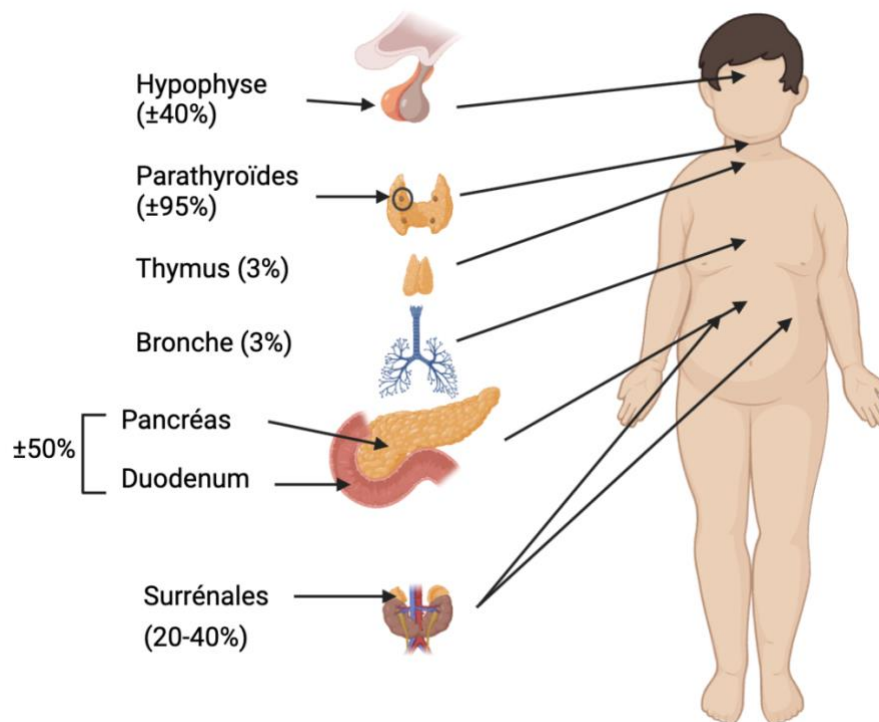


Figure 1 : Principales atteintes de la NEM1 : localisation et fréquence

Si on est porteur-se d'un variant NEM1, a-t'on obligatoirement un cancer?

La réponse est NON.

On peut être porteur-se d'un variant génétique et ne pas développer de maladie. De plus, les atteintes de la NEM1 sont le plus souvent bénignes, c'est-à-dire non cancéreuses. Un suivi dans un centre expert est conseillé pour dépister d'éventuelles complications hormonales et tumorales, qui peuvent être traitées avec succès lorsque la prise en charge se fait précocement.

Question N°2 : Quelles sont les principales atteintes à rechercher en cas de NEM1 ?

Atteinte des glandes parathyroïdes

Les glandes parathyroïdes sont quatre petites glandes situées dans le cou (juste à côté de la thyroïde) qui fabriquent et libèrent dans le sang une hormone appelée parathormone (PTH). La PTH régule le calcium dans le sang (calcémie). Chez certaines personnes atteintes de NEM1, une ou plusieurs glandes parathyroïdes peuvent augmenter de taille (on parle d'hyperplasie parathyroïdienne ou d'adénomes). Elles peuvent alors libérer trop de PTH dans le sang : c'est une hyperparathyroïdie primaire.

L'hyperparathyroïdie primaire peut entraîner :

- une **élévation du calcium sanguin (hypercalcémie)**. Lorsque l'hypercalcémie est modérée, elle ne provoque aucun symptôme. En revanche, quand elle est importante ou qu'elle dure dans le temps, elle peut être la cause d'une grande fatigue, de troubles cardiaques, de douleurs musculaires et articulaires, de constipation,
- une **diminution du calcium dans les os** (déminéralisation avec risque d'ostéoporose et/ou de fractures osseuses),
- une **augmentation du calcium dans les urines** avec une augmentation du risque de calcul rénal (qui peut entraîner une colique néphrétique).

Le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire se fait par une prise de sang (calcium élevé et PTH normale ou élevée) et une analyse d'urine (calcium souvent élevé dans les urines).

Atteinte du duodénum et/ou du pancréas endocrine

Dans le pancréas, il y a deux parties différentes : le « pancréas endocrine » (qui contient les cellules qui sécrètent des hormones dont l'insuline qui régule le sucre dans le sang) et le « pancréas exocrine » (qui contient les cellules qui fabriquent les enzymes de la digestion). Le pancréas endocrine est formé de multiples petits îlots dispersés au sein du pancréas exocrine. En cas de NEM1, une ou plusieurs TNE peuvent se développer progressivement dans le duodénum (la partie de l'intestin grêle située près du pancréas) et/ou le pancréas endocrine : on parle alors de TNE duodéno-pancréatique.

Il est utile de préciser que seule la partie endocrine du pancréas est touchée. Dans la NEM1, il n'y a pas plus de risque d'avoir un cancer du pancréas exocrine (appelé adénocarcinome) que dans la population générale.

Les TNE duodénales et/ou pancréatiques sont souvent multiples. Elles peuvent parfois produire des hormones. Les sécrétions les plus fréquentes sont les suivantes :

- Sécrétion de *gastrine* : on parle alors de gastrinome. Cette sécrétion entraîne un excès d'acide dans l'estomac et un risque d'ulcères du duodénum, qui se manifestent par des douleurs ou des brûlures à l'estomac. Il peut y avoir aussi une diarrhée qui est habituellement améliorée par des médicaments qui réduisent la sécrétion de l'estomac (inhibiteurs de la pompe à protons).
- Sécrétion d'*insuline* : on parle alors d'insulinome. L'excès d'insuline diminue le taux de sucre dans le sang et peut occasionner des malaises (malaises hypoglycémiques), typiquement à jeun, améliorés par la prise d'aliments sucrés, avec souvent une prise de poids associée.
- D'autres sécrétions sont possibles (cf. tableau 1 de l'annexe)

Chez les patient·e·s porteur·se·s de NEM1, des symptômes comme des **brûlures à l'estomac**, des **diarrhées**, des **malaises** peuvent être évocateurs d'un dérèglement hormonal : ***parlez-en à votre médecin!***

Il arrive que ces TNE ne secrètent aucune hormone : il n'y a alors pas de symptômes, et on ne peut habituellement pas les sentir en palpant le ventre. C'est pour cette raison qu'il est utile de les rechercher par des examens radiologiques (I.R.M., scanner par exemple) chez toutes les personnes suivies pour une NEM1. Ces examens permettent de découvrir les TNE lorsqu'elles sont petites afin de pouvoir les surveiller ou les traiter. Les TNE du pancréas sont souvent bénignes, mais certaines d'entre elles peuvent devenir cancéreuses, une surveillance régulière est donc conseillée.

Atteintes de l'hypophyse

L'hypophyse est une petite glande qui se situe sous le cerveau, proche des nerfs qui contrôlent la vue. L'hypophyse produit et libère de nombreuses hormones qui régulent le fonctionnement des autres glandes de l'organisme. Les tumeurs de la glande hypophysaire s'appellent des adénomes, ce sont des tumeurs bénignes. Les patients qui présentent une NEM1 peuvent développer un adénome hypophysaire.

Certains adénomes peuvent libérer des hormones. Le plus souvent il s'agit d'adénomes sécrétant de la prolactine ; on parle alors de prolactinomes. Chez la femme avant la ménopause, les prolactinomes entraînent des troubles du cycle menstruel pouvant aller jusqu'à l'absence totale des règles (la prise de pilule masque ces symptômes) et l'apparition de lait au niveau des seins. Chez l'homme, la maladie peut se manifester par une diminution de la libido et des troubles de l'érection. D'autres sécrétions sont possibles (cf. tableau 2 de l'annexe).

Comme pour les tumeurs pancréatiques, certains adénomes hypophysaires ne fabriquent aucune hormone en excès et n'entraînent aucun symptôme. Pour cette raison, il est utile de les dépister par la réalisation régulière d'une I.R.M. Certains adénomes hypophysaires peuvent grossir sur plusieurs années et venir au contact des nerfs qui contrôlent la vue ; d'autres peuvent se mettre à fabriquer des hormones. Pour ces raisons une surveillance régulière est nécessaire.

Atteintes des surrénales

Les deux glandes surrénales se situent dans le ventre, juste au-dessus de chacun des reins (d'où leur nom). Elles fabriquent différentes hormones qui régulent la pression artérielle. En cas de NEM1, l'une d'entre elle (ou parfois les deux) peut grossir. Il s'agit le plus souvent de tumeurs bénignes appelées adénomes corticosurrénaux.

Rarement, l'adénome surrénal peut produire un excès d'hormones : sécrétion de cortisol (responsable d'un syndrome de Cushing), ou d'aldostérone (responsable d'une hypertension artérielle et d'une diminution du potassium dans le sang). Le plus souvent, ces adénomes surrénaux ne produisent pas d'hormones : ils sont dits « non fonctionnels ». Il est utile de les rechercher par des examens radiologiques réguliers (scanner ou I.R.M.).

Les cancers de la glande surrénale (on parle alors de corticosurrénaux) existent, mais ils sont très rares dans la NEM1.

Atteintes des bronches et du thymus

Il s'agit de TNE comme celles qui existent dans le pancréas endocrine. Quand elles sont situées au niveau des bronches ou du thymus, on parle de tumeurs carcinoïdes bronchiques ou thymiques. Elles sont plus rares que les TNE pancréatiques en cas de NEM1. Il existe un risque de forme cancéreuse important, en particulier chez l'homme. Le plus souvent ces tumeurs ne fabriquent pas d'hormone et n'entraînent aucun symptôme particulier. Elles sont donc repérées lors d'un dépistage radiologique systématique et régulier par scanner ou I.R.M. des poumons.

Autres atteintes possibles (hors glandes endocrines)

En dehors des glandes endocrines, la NEM1 peut occasionner :

- des atteintes de la peau : lipomes (tumeur bénigne graisseuse parfois volumineuse sous la peau), lentiginose (petites taches sur la peau), collagénomes (petite papule souvent autour du nez), grains de beauté nécessitant une consultation annuelle en dermatologie
- une tumeur bénigne des méninges (enveloppe du cerveau) : méningiome (visible sur les imageries cérébrales)
- un risque supérieur à la population générale de cancer du sein, mais qui reste modéré ; une surveillance régulière est conseillée chez les femmes à partir de 40 ans

Question N°3 : Quels sont les traitements des différentes atteintes de la NEM1 ?

La variété possible des traitements est grande, en fonction du type d'organe touché et du profil du patient : il s'agit d'une prise en charge personnalisée. Afin d'établir un état précis de la maladie et d'évaluer les différentes stratégies de traitements possibles, des examens (biologiques, radiologiques, scintigraphiques) sont réalisés. Les décisions diagnostiques et thérapeutiques sont prises lors de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP), regroupant des médecins spécialistes connaissant bien la NEM1, dans l'idéal dans des centres spécialisés. Quelle que soit la localisation, les tumeurs de petite taille et qui ne fabriquent pas d'hormone en excès sont habituellement surveillées par des examens réguliers. La surveillance active est donc une modalité de la prise en charge chez les personnes atteintes de NEM1.

Les glandes parathyroïdes

En cas d'hyperfonctionnement des parathyroïdes et lorsque la calcémie est trop élevée et risque d'entraîner des symptômes, le traitement est chirurgical. L'indication chirurgicale est discutée dans un centre expert en NEM1, en fonction du taux de la calcémie, des résultats des imageries (échographie parathyroïdienne, scintigraphie parathyroïdienne au ^{99m}Tc-MIBI et/ou TEP/TDM à la ^{18F}-Choline) et de la présence ou non de calculs rénaux ou d'ostéoporose. En général, le chirurgien spécialisé retire trois glandes parathyroïdes sur quatre et laisse la 4^{ème} en place (selon sa taille). Parfois, il n'opère qu'un seul côté et enlève deux glandes parathyroïdes sur les quatre présentes. Chaque patient est différent.

Même après la chirurgie, la surveillance de la calcémie est maintenue à vie. En effet, une récurrence est toujours possible sur la ou les glandes parathyroïdes laissées en place. Les récurrences de l'hyperparathyroïdie primaire, quelques années après la chirurgie, ne sont pas rares en cas de NEM1 et sont traitées au cas par cas par des équipes spécialisées dans la prise en charge de la NEM1.

Le pancréas endocrine

Pour les TNE du pancréas, plusieurs types de traitements sont possibles. Ils sont personnalisés et discutés au cas par cas en centre expert, dans le cadre d'une RCP dite RENATEN (réseau national de référence pour la prise en charge des TNE rares sporadiques et héréditaires <https://www.reseau-gte.org/renaten/>).

Les TNE à gastrine (gastrinomes) se développent dans le duodénum et/ou le pancréas. Les gastrinomes sont multiples et de très petite taille et il est souvent impossible de les enlever tous chirurgicalement. Le traitement des gastrinomes est habituellement médicamenteux avec des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), qui bloquent la sécrétion acide de l'estomac secondaire à la production de gastrine et soulagent les symptômes (brûlures à l'estomac, diarrhée).

Les TNE du pancréas qui fabriquent d'autres hormones (notamment l'insuline) sont traitées chirurgicalement.

Les TNE pancréatiques ne sécrétant pas d'hormone et ne donnant pas de symptôme sont généralement surveillées. La chirurgie est discutée en cas d'augmentation de taille sur plusieurs années et/ou lorsque la taille dépasse 2 cm.

L'hypophyse

Les adénomes hypophysaires non sécrétants et de petite taille sont habituellement surveillés. Lorsqu'ils sont volumineux ou grossissent ou bien en cas de sécrétion hormonale, le traitement peut être chirurgical ou médicamenteux. Le choix du traitement est discuté au cas par cas pour chaque patient par une équipe médicale experte.

Les surrénales

Les adénomes surrénaux non fonctionnels sont surveillés. Les adénomes fonctionnels sont souvent opérés et selon les cas, un traitement médicamenteux est parfois proposé.

Les bronches et du thymus

Ce type de TNE dit « carcinoïde » est souvent traité par chirurgie, en centre expert, en fonction de la taille de la tumeur et de son évolution dans le temps.

En cas de tumeur cancéreuse

Les TNE cancéreuses sont rares mais possibles dans la NEM1. On parle de cancer lorsque les cellules anormales se sont propagées dans d'autres parties du corps : en cas de métastases au foie par exemple. Ces TNE devenues cancéreuses (l'origine pouvant être pancréatique, pulmonaire, thymique ou surrénalienne) relèvent de traitements différents. Certains traitements ciblent une région précise du corps, ce sont les traitements « loco-régionaux », comme la thermoablation ou la radiothérapie d'une tumeur par exemple. D'autres traitements ciblent toutes les cellules cancéreuses où qu'elles se trouvent : ce sont les traitements « systémiques » ou généraux, comme la chimiothérapie, les thérapies ciblées ou la radiothérapie interne vectorisée (RIV), par exemple. Les traitements sont discutés en fonction de chaque situation dans le cadre d'une RCP spécialisée RENATEN.

Question N° 4 : La NEM1 est-elle une maladie génétique ?

La NEM1 est une maladie génétique héréditaire rare. Cf Figure 2.

Dans le génome (=ADN) de chaque personne, il existe deux versions du gène *MEN1* portée chacune par un chromosome. Ce gène permet la fabrication d'une protéine appelée Ménine. Les personnes atteintes de NEM1 présentent, sur une de leurs deux versions du gène *MEN1*, une anomalie qui rend la protéine Ménine absente ou défectueuse. C'est cette anomalie qui prédispose les personnes à développer dans le temps les tumeurs décrites plus haut.

Cette anomalie génétique s'appelle « variant pathogène » (ou parfois « variant probablement pathogène ») du gène *MEN1* ; autrefois, on parlait de mutation génétique. C'est un variant dit « hétérozygote », car une seule des deux versions du gène *MEN1* porte l'anomalie. Ce variant peut être identifié par un test génétique effectué à partir d'une prise de sang car il est présent dans toutes les cellules de l'organisme. Il s'agit d'un variant constitutionnel (= « germinal ») car il y est présent dès la naissance, y compris dans les cellules composant les organes de la reproduction (les spermatozoïdes et les ovules). C'est pourquoi il s'agit d'une maladie héréditaire (avec un risque de transmission à la descendance).

La prise de sang qui permet le dépistage génétique est réalisée lors d'une consultation spécifique avec un médecin spécialiste expert dans les NEM1. Cette recherche nécessite la signature d'un consentement « éclairé » (la personne qui le signe doit être majeure et sans tutelle ou curatelle). **Les résultats de ce test nécessitent parfois plusieurs mois d'analyse** et seront remis au patient, en mains propres, lors d'une consultation spécifique, obligatoirement par le médecin qui a réalisé le test.

Le fait d'être porteur de la NEM1 ne veut pas dire qu'on est malade ; cela signifie qu'on a un risque de développer des atteintes d'organes endocrines dans le temps, nécessitant des dépistages réguliers, tous les 1 à 5 ans selon les cas.

Question N°5 : La NEM1 est-elle une maladie héréditaire ?

Oui, la NEM1 est une maladie génétique héréditaire avec un risque de transmission de parent à enfant. Il peut arriver toutefois que l'anomalie génétique apparaisse pour la première fois dans le génome d'une personne et n'ait pas été héritée d'un des deux parents ; on parle alors de variation *de novo*, c'est une situation rare (10% des cas). Le plus souvent, l'anomalie génétique est présente dans le génome d'un des deux parents (cf. Figure 2). D'autres personnes de la famille peuvent avoir des tumeurs caractéristiques de la maladie.

La NEM1 ne s'exprime pas toujours de la même façon d'une famille à l'autre et d'une personne à l'autre dans une même famille : la sévérité de l'atteinte chez une personne ne permet pas de prédire la sévérité chez les autres membres de la famille. **Autrement dit : au sein d'une même famille, chaque personne porteuse du variant génétique aura une présentation différente et les atteintes peuvent être différentes.**

Dans une famille, si un individu est porteur d'un variant pathogène (ou probablement pathogène) constitutionnel du gène *MEN1*, ses parents, ses frères, ses sœurs et ses enfants, que l'on nomme "parents au premier degré" peuvent également être porteurs de l'anomalie génétique et donc atteints de maladie. Lorsque c'est possible, on commence par analyser le père et la mère de l'individu chez qui le variant a été identifié. S'ils ne portent pas le variant, le variant est *de novo* et seuls les enfants de l'individu porteur risquent également d'être atteints de la maladie. Cependant, on testera quand même les frères et sœurs de l'individu porteur afin d'éliminer un variant qui serait présent uniquement dans certains tissus comme les gamètes (c'est-à-dire les ovocytes et les spermatozoïdes) chez l'un des deux parents et qui ne serait donc pas détectable dans le sang, on parle de variant en mosaïque.

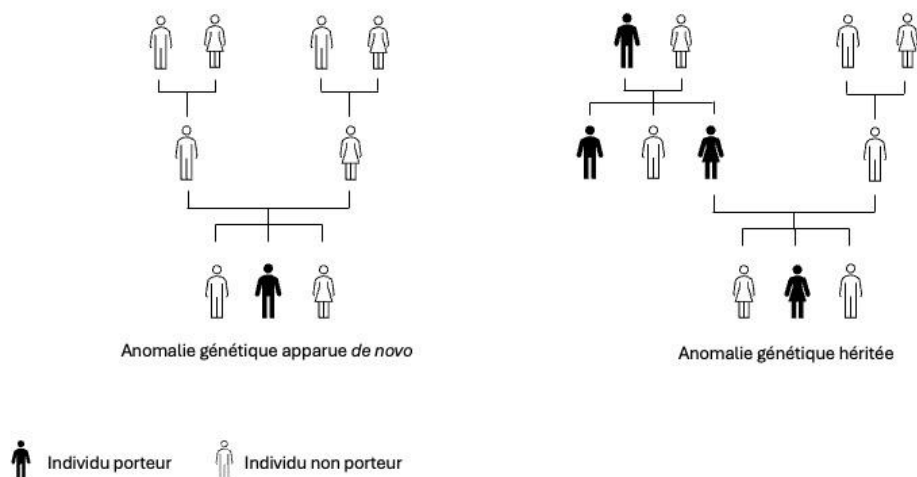


Figure 2 : Hérédité de la NEM1

Question N° 6 : Quel est le risque de transmettre la NEM1 à ses enfants si on est porteur-se d'une NEM1 ?

La NEM1 est une maladie génétique héréditaire à transmission autosomique dominante. Cela signifie qu'une personne atteinte de NEM1 porte un variant pathogène (ou probablement pathogène) sur l'un des deux versions du gène *MEN1* de son génome. Lorsque cette personne a des enfants, l'une ou l'autre version de ce gène *MEN1* va leur être transmise, aléatoirement. Il y a donc pour chacun de ses enfants ou futurs enfants (cf. Figure 3) :

- un risque sur 2 (50 %) que l'enfant ait reçu ou reçoive la version du gène avec l'anomalie génétique familiale et soit atteint de la NEM1
- une chance sur 2 (50 %) que l'enfant ait reçu ou reçoive la version du gène sans l'anomalie génétique familiale. On considère alors que le risque de développer la maladie est égal à celui de la population générale.

TRANSMISSION DOMINANTE D'UNE ANOMALIE GÉNÉTIQUE

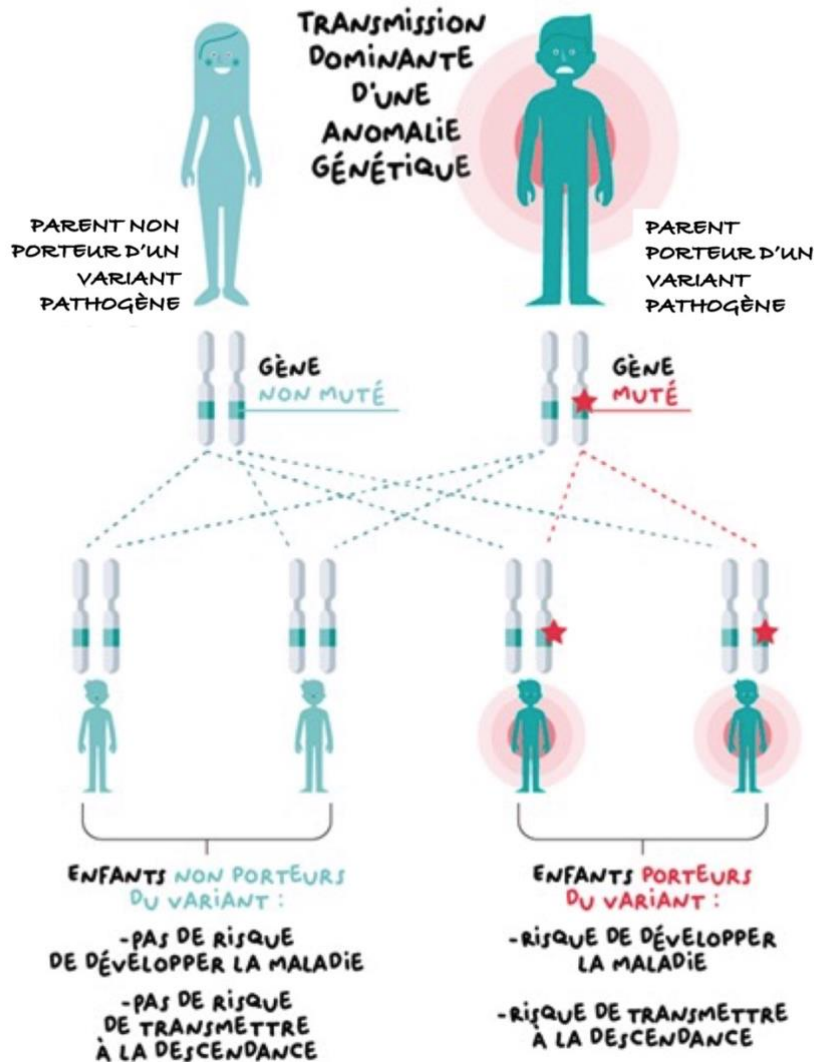


Figure 3 : Risque de transmission de la NEM1 aux enfants

En cas de projet parental, certaines personnes porteuses de NEM1 souhaitent avoir accès à un dépistage prénatal ou à un diagnostic préimplantatoire (ces techniques longues et complexes ne sont possibles que si un variant génétique a été identifié). Elles doivent en parler à leur médecin généticien ou spécialiste de la NEM1 et déposer une demande devant un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (<http://www.cpdpn.fr/>).

Question N° 7 : Quels sont les intérêts du diagnostic génétique pour la personne et sa famille ?

Le test génétique permet de confirmer la maladie NEM1. Ainsi la personne sera prise en charge et aura accès à une surveillance de tous les organes qui peuvent être atteints et, si besoin, aux traitements adaptés aux particularités de la NEM1. Cela permettra également de proposer un conseil génétique à ses apparentés (c'est-à-dire les membres de sa famille).

Le conseil génétique est délivré au cours d'une consultation d'oncogénétique auprès d'un médecin généticien, d'un conseiller en génétique ou d'un médecin spécialiste de la NEM1. Le conseil génétique comprend la réalisation d'un test génétique de dépistage à la recherche du variant familial de *MEN1*. Dans le cadre de la NEM1, ce dépistage est généralement proposé à partir de l'âge de 5 ans ou 10 ans, en fonction du contexte familial.

Après ce test, les personnes porteuses de l'anomalie génétique familiale NEM1 pourront être pris en charge de façon adaptée.

Les personnes qui ne sont pas porteuses du variant génétique familial après deux prélèvements sanguins indépendants seront généralement exclus de la surveillance spécifique de la NEM1 : le risque de développer une atteinte est alors identique à celui de la population générale (risque très faible).

Conformément à la réglementation française, et comme la NEM1 est une maladie potentiellement grave, il est obligatoire pour un individu chez qui un variant pathogène constitutionnel de *MEN1* a été identifié, d'informer sa famille pour leur permettre d'avoir un conseil génétique adapté. L'équipe médicale constitue alors un arbre génétique et identifie les membres de la famille qui doivent bénéficier d'un conseil génétique. L'équipe médicale peut remettre une lettre d'information destinée aux apparentés, afin de les informer et de leur proposer une consultation d'oncogénétique où ils pourront rencontrer un médecin spécialiste et/ou un généticien et avoir accès au dépistage génétique (prise de sang).

Question N° 8 : Quel est le risque de développer une atteinte de la NEM1 chez une personne porteuse d'un variant pathogène ou probablement pathogène du gène *MEN1* ?

Chez une personne porteuse d'un variant pathogène de la NEM1, le risque de développer une atteinte est imprévisible, il varie d'une personne à l'autre. Néanmoins, on sait qu'il augmente avec l'âge. Le risque d'avoir développé au moins une atteinte est d'environ 90% chez les patients de 50 ans ou plus.

Il existe des recommandations officielles qui précisent les examens à pratiquer et leur fréquence, pour le dépistage des atteintes, adaptées à chaque personne. Un suivi annuel est recommandé. Compte-tenu de la rareté de la NEM1, un suivi réalisé par une équipe pluridisciplinaire spécialisée est conseillé.

Question N° 9 : Quelle surveillance est proposée ?

La surveillance et le dépistage des différentes atteintes dépend de l'âge et de la présence ou de l'absence d'une atteinte déjà connue. Cf Tableau 3.

Lors du diagnostic initial de NEM1, le bilan est très complet : examen clinique, prise de sang, analyse urinaire, examens radiologiques pour l'hypophyse, le pancréas, les glandes surrénales, les bronches et le thymus. En cas d'anomalie, le bilan est complété par d'autres examens.

En l'absence d'atteinte de la NEM1, la surveillance repose sur une visite médicale annuelle (examen clinique et prise de sang) et des examens de radiologie tous les 1 à 5 ans selon les organes à surveiller.

Question N° 10 : Existe-t-il un traitement préventif des atteintes de la NEM1 ? Peut-on en guérir ?

Il n'existe pas de traitement préventif pour les différentes atteintes possibles de la NEM1.

On ne « guérit » pas d'une NEM1 puisque c'est une maladie génétique, héréditaire. En revanche, grâce à une surveillance et un suivi régulier, on peut prendre en charge précocement les différentes atteintes lorsqu'elles apparaissent.

La NEM1 est une prédisposition à développer des tumeurs, elles sont souvent bénignes mais certaines, en l'absence de traitement et de suivi, peuvent devenir cancéreuses.

Question N° 11 : Vivre avec une NEM1 au quotidien

Il n'y a pas de conseils « spécifiques » pour les personnes porteuses de NEM1. Qu'on soit ou non porteur-se de NEM1, qu'on soit ou non malade, qu'on ait ou non un traitement, les « bonnes habitudes » au quotidien sont universelles :

- Pratiquer une activité physique régulière est importante. Cela peut aider à mieux respirer et à améliorer la santé du cœur, des vaisseaux sanguins et des muscles. Cela améliore le bien-être et le sommeil et contribue à réduire le stress. L'activité physique doit être adaptée à chacun·e et la notion de plaisir est essentielle.
- Manger équilibré est important. Cela permet d'apporter à votre corps les nutriments nécessaires à son bon fonctionnement.
- Essayer de diminuer voire cesser la consommation d'alcool, de drogues et de tabac.
- Prendre soin de sa santé mentale est important. Aucune activité, aucune profession n'est interdite. Maintenir des liens avec l'entourage, trouver du plaisir dans la vie est essentiel.

- De façon générale, prendre le temps : de bien manger, de faire de l'exercice tous les jours, de faire des activités plaisir, d'entretenir des relations positives avec son entourage.

L'équipe médicale et paramédicale (kinésithérapeute, coach d'activité physique, diététicien·ne, psychologue, assistant·e social·e ...) est aussi là pour accompagner et orienter vers des professionnels, en fonction des demandes et des besoins spécifiques de chacun·e.

Question N° 12 : Y-a-t-il de la recherche dans le domaine de la NEM1 ?

En France, plusieurs équipes de médecins et de chercheurs travaillent sur différents aspects de la NEM1 : génétique, diagnostic, pronostic, traitements, mais aussi vécu, qualité de vie ... A titre d'exemple, il existe une base nationale de données anonymisées sur la NEM1 qui est gérée par le centre d'investigation clinique du CHU de Dijon.

Les études sont réalisées dans le cadre de sociétés savantes, avec un cadre réglementaire strict permettant de respecter le secret médical. La liste des études ouvertes est disponible sur le site du GTE/RENATEN : www.reseau-gte.org.

N'hésitez pas à vous renseigner auprès de votre médecin référent.

Annexe

Tableau 1. Différentes hormones qui peuvent être fabriquées en excès par le pancréas chez les patient·e·s porteur·se·s de NEM1 et les symptômes qui s’y rapportent

Type d’hormone sécrétée	On parle alors de...	Symptômes possibles
Gastrine	Gastrinome (ou « Zollinger-Ellison »)	Brulures à l’estomac, diarrhée
Insuline	Insulinome	Malaises le plus souvent à jeun, pouvant aller jusqu’à des pertes de connaissance
VIP	VIPome	Diarrhée très importante, pouvant aller jusqu’à la déshydratation
Glucagon	Glucagonome	Perte de poids, phlébite, taches sur la peau très particulières (érythème nécrolytique migrateur)
Somatostatine	Somatostatinome	Fatigue, soif en lien avec un diabète (augmentation du taux de sucre dans le sang)
Calcitonine	Tumeur à calcitonine	Diarrhée
ACTH	Syndrome de Cushing	Prise de poids localisée en particulier à la partie supérieure du corps, peau fragile, vergetures, fatigue, phlébite
PTHrp	Hypercalcémie paranéoplasique	Fatigue, soif en lien avec un excès de calcium dans le sang

Tableau 2. Différentes hormones qui peuvent être fabriquées en excès par l'hypophyse chez les patient·e·s porteur·se·s de NEM1 et les symptômes qui s'y rapportent.

Type d'hormone sécrétée	On parle alors de...	Symptômes possibles
Prolactine	Prolactinome	Problèmes de libido, écoulement de lait Chez les femmes avant la ménopause : règles anormales Chez les hommes : problèmes d'érection
Hormone de croissance GH et IGF1	Acromégalie	Chez l'enfant et l'adolescent : croissance accélérée Chez l'adulte : augmentation de la taille des mains et des pieds, changements du visage, sueurs, douleurs articulaires, maux de tête
ACTH et cortisol	Syndrome de Cushing	Prise de poids localisée en particulier à la partie supérieure du corps, peau fragile, vergetures, fatigue, phlébite
TSH et hormones thyroïdiennes	Hyperthyroïdie	Perte de poids, palpitations, tremblements, fatigue, irritabilité

Tableau 3. Les différents examens possibles dans le cadre du bilan initial et du suivi d'une personne porteuse de NEM1.

A	Bilan initial (= au diagnostic)	Suivi au long cours : annuel Imageries tous les 1 à 5 ans selon situations
Examen clinique	Recherche de symptômes particuliers : diarrhées, douleurs abdominales, malaises à jeun ou en cas de saut de repas. Poids, Taille, Tension artérielle. Examen de la peau.	
Prise de sang	Bilan parathyroïdien : calcium au minimum, phosphore, PTH, 25 OH Vitamine D Bilan hypophysaire : cortisol, ACTH, IGF1, TSH, LH, FSH, Testostérone/Œstradiol +/- glycémie, peptides digestifs selon les situations.	
Imagerie hypophysaire	IRM hypophysaire	Fréquence des IRM adaptée à chaque situation
Imagerie abdominale	TDM ou IRM étudiant le pancréas et les surrénales	Fréquence des IRM adaptées à chaque situation
Imagerie thoracique	TDM ou IRM étudiant le poumon et le thymus	Fréquence adaptée à chaque situation
Autres examens possibles	Selon calcémie : Échographie du cou, des reins, et ostéodensitométrie Selon situations : examen ophtalmologique ou fibroscopie digestive ou TEPscan	

Lexique

Adénome : tumeur bénigne des glandes.

ADN - acide désoxyribonucléique : l'ADN est le support de l'information génétique dans la cellule. Il est présent dans le noyau où il forme les chromosomes et constitue notre génome. Le génome contient toutes les informations nécessaires au développement et au fonctionnement de notre organisme.

Autosomique dominant : une maladie génétique est dite de transmission autosomique dominante quand l'anomalie génétique est sur un chromosome non sexuel (chromosome 1 à 22) et que la présence d'une seule version du gène avec l'anomalie suffit pour que la maladie s'exprime.

Bénin/bénigne : non cancéreuse.

Calculs rénaux : petites pierres formées par des sels minéraux (comme le calcium) qui s'accumulent dans le rein. On parle aussi de « lithiase rénale » pour dire que les reins fabriquent des calculs qui peuvent être douloureux (colique néphrétique).

Cancer ou carcinome : tumeur maligne. Dans la NEM1, on parle de cancer lorsque les cellules anormales se sont propagées ailleurs, dans d'autres parties du corps : il s'agit de métastases.

Colique néphrétique : douleur intense de la région lombaire et abdominale, souvent due à la présence de calculs rénaux qui font obstacle dans les voies urinaires.

CRMR - Centre de Référence maladies rares : structures qui rassemblent une équipe hospitalière hautement spécialisée ayant une expertise avérée pour une maladie rare ou un groupe de maladie rare.

Conception : Processus par lequel un enfant, est conçu dans les voies génitales de sa mère. Le moment de la conception est celui de la fécondation de l'ovule.

Conseil génétique : processus par lequel des patient·e·s présentant un risque de maladie héréditaire sont conseillé·e·s et informé·e·s de la nature et des conséquences ; le conseil génétique intervient également pour communiquer l'information sur la maladie génétique aux membres de la famille concernés.

Cortisol : hormone sécrétée par les glandes surrénales.

Corticosurréalome : tumeur maligne des glandes surrénales.

Dépistage anténatal : pratique médicale ayant pour but de détecter *in utero* chez l'embryon ou le fœtus une affection grave.

Diagnostic pré-implantatoire : processus permettant de détecter la présence d'éventuelles anomalies génétiques dans les embryons conçus après fécondation *in vitro*. Le but étant de différencier les embryons atteints d'un variant génétique de ceux non atteints.

Gène : segment d'ADN localisé à un endroit défini d'un chromosome qui est l'unité de base de l'hérédité. Les gènes sont les supports de l'hérédité et déterminent les caractères transmissibles (exemple : gène qui détermine la couleur des yeux).

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

Glande endocrine : organe qui sécrète des hormones.

Héréditaire : qui se transmet des parents aux enfants selon les lois de la génétique.

Hormone : substance sécrétée par une glande endocrine, libérée dans le sang et destinée à agir sur le fonctionnement d'un ou plusieurs organes, à distance.

Hyperplasie : augmentation du nombre de cellules d'un tissu qui se voit à l'examen au microscope (ce n'est pas un cancer).

I.R.M. : abréviation de « imagerie par résonance magnétique ». Technique d'examen qui consiste à créer des images précises d'une partie du corps grâce à des ondes et un champ magnétique. Technique non irradiante (elle n'utilise pas de rayons X comme le scanner) mais est plus longue et un peu bruyante ; cet examen est souvent difficile pour les personnes claustrophobes.

Métastase : cellules anormales cancéreuses qui se sont détachées d'une première tumeur (cancer primitif) et qui se sont propagées ailleurs, dans d'autres parties du corps.

Mutation : survenue d'une modification d'un gène qui peut avoir des conséquences sur les cellules et le fonctionnement du corps ; on parle aujourd'hui de variants génétiques.

Néoplasie : prolifération cellulaire excessive qui conduit à une tumeur qui n'est pas forcément cancéreuse.

Oncogénétique : spécialité médicale qui étudie les facteurs héréditaires pouvant favoriser le développement de certains cancers chez une personne ou au sein d'une famille.

Prophylactique : traitement préventif qui a pour but d'éviter la survenue d'une maladie à un stade incurable (= qu'on ne peut pas guérir).

Radiothérapie : méthode de traitement local fondée sur l'action de rayons qui détruisent les cellules cancéreuses ou stoppent leur développement.

RCP - Réunion de Concertation Pluridisciplinaire : réunion de médecins spécialisés pour discuter à plusieurs de la situation d'un patient et proposer la meilleure prise en charge possible.

Récidive : réapparition d'une maladie qui était considérée guérie.

RENATEN - REseau National de référence pour la prise en charge des Tumeurs neuro-Endocrines Malignes Rares Sporadiques et Héréditaires : il s'agit d'un label délivré par l'Institut National du Cancer (INCa) en 2009, devenu ENDOCAN-RENATEN. Ce réseau comprend 4 centres coordonnateurs et 23 centres de compétences régionaux, répartis sur l'ensemble du territoire français, spécialisés dans la prise en charge des néoplasies neuro-endocrines.

Scanner (= TDM TomoDensitoMétrie) : examen qui permet d'obtenir des images du corps en coupes fines au moyen de rayons X. Un ordinateur reconstitue les images pour obtenir une analyse précise de la région du corps examinée.

Scintigraphie : examen de médecine nucléaire qui permet d'obtenir une image après injection dans l'organisme d'un produit faiblement radioactif et non toxique qui se fixe sur un organe précis. Cet examen permet de déceler certaines tumeurs ou des métastases.

TEP - Tomographie par Emission de Positons : examen de médecine nucléaire qui permet d'obtenir une image après injection dans l'organisme d'un produit faiblement radioactif et non toxique, qui se fixe sur un organe précis. Cet examen permet de déceler certaines tumeurs ou des métastases. Il est aussi appelé TEP-scanner, simplement TEP ou bien PET-scan.

Test génétique : test qui permet de rechercher une anomalie génétique chez une personne (prise de sang ou prélèvement de salive) ou parfois dans une tumeur.

Tissu : ensemble de cellules similaires qui se regroupent pour former par exemple un organe (le tissu cutané = la peau, le tissu parathyroïdien = les parathyroïdes).

Tumeur : Prolifération anormales de cellules au sein d'une formation de taille et de forme variable qui peut être soit bénigne (non cancéreuse) ; soit cancéreuse.

Tumeur endocrine ou neuroendocrine (TNE) : tumeur constituée de cellules endocrines, souvent au niveau d'une glande endocrine.

Variant : modification permanente de la séquence d'ADN qui constitue le gène. Ce type de modification génétique était autrefois appelé mutation génétique, mais comme les changements dans l'ADN ne provoquent pas toujours de maladie, le terme de variant génétique est plus précis. Un variant peut être non pathogène (absence de maladie en lien), pathogène (altération génétique responsable d'une maladie ou augmentant la prédisposition de la développer) ou probablement pathogène ou de signification incertaine (incertitude concernant le caractère pathogène du variant, intérêt d'investigations supplémentaires).

**Ce livret est destiné à
apporter des informations concernant la NEM1 aux patients.**

Il permet également d'échanger avec les proches et d'expliquer à la famille l'importance d'une consultation d'**oncogénétique** spécifique. Le dépistage des membres de la famille permet un diagnostic précoce de la maladie et une surveillance adaptée pour une prise en charge rapide, avant que d'éventuelles complications n'apparaissent.

S'ils le souhaitent, ils pourront rencontrer un médecin spécialiste, un **généticien** mais aussi un psychologue si nécessaire. Il existe des associations de patients dont les coordonnées peuvent vous être transmises lors de la consultation spécialisée.

La NEM1 est une maladie prise en charge par la filière Maladies Rares Endocriniennes FIRENDO. Informations complémentaires sur le site internet <https://www.firendo.fr/accueil-filiere-firendo> afin d'accéder à un annuaire interactif, aux documents d'informations, aux programmes d'éducation thérapeutique des CRMR (Centre de Référence maladies rares) ou à une aide aux démarches administratives.

