



## VEILLE BIBLIOGRAPHIQUE

### Initiation du dépistage des tumeurs neuroendocrines pancréatiques chez les jeunes patients porteurs de NEM1 : résultats de du groupe d'étude DutchMEN.

- [Klein Haneveld MJ et al. Initiating pancreatic neuroendocrine tumour \(pNET\) screening in young MEN1 patients: results from the DutchMEN Study Group, J Clin Endocrinol Metab. 2021 Aug 1;dgab569. doi: 10.1210/clinem/dgab569.](#)

#### Commenté par Paul Sibilia, CHU Angers (Angers)

Il s'agit d'une étude parue dans le JCEM en août 2021, le 1<sup>er</sup> auteur est M. Klein Haneveld, et le dernier auteur R. S. van Leeuwen.

Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques (pNETs) sont présentes chez tous les patients porteurs de NEM1 à l'âge de 80 ans, et ont une pénétrance forte. Si ces tumeurs peuvent être sécrétantes, elles sont le plus souvent non fonctionnelles (NF-pNETs) mais représentent une cause de mortalité importante. Les recommandations actuelles préconisent le dépistage des tumeurs pancréatiques dès l'âge de 10 ans, en cas de NEM1. Cependant, ces recommandations reposent sur trois études seulement. De ce fait, les auteurs ont cherché à déterminer l'âge de survenue des tumeurs pancréatiques significatives, afin de déterminer l'âge optimal du début du dépistage.

L'étude a inclus les patients suivis par le groupe d'étude DutchMEN, qui est une base de données rétrospective néerlandaise créée en 2008. Elle inclut 95% des patients NEM1 suivis en centres hospitaliers universitaires au Pays Bas. Tous les patients de cette base de données qui avaient une mutation prouvée, un dépistage pancréatique régulier et qui n'avaient pas de maladie métastatique documentée au début du suivi ont été inclus. Le critère de jugement principal était l'âge de survenue d'une NF-pNET significative, défini par une indication opératoire : taille de plus de 20 mm, croissance de plus de 1.6 mm en un an avec taille de plus de 15 mm. Les auteurs ont également utilisé une estimation de probabilité cumulative de survenue des événements pour analyser ces critères. Les objectifs secondaires comprenaient l'âge de diagnostic d'une NF-pNET (sur imagerie ou histologie), l'âge de survenue d'une progression métastatique (en imagerie conventionnelle ou fonctionnelle).

Au total, 350 patients ont été inclus sur les 447 que comptait la base de données. 337 patients, non opérés du pancréas au début du suivi, ont pu être analysés pour le critère de jugement primaire. 334 patients qui n'avaient aucune pNET documentée au début du suivi ont pu être analysés pour le critère de jugement primaire ainsi que les secondaires. Pour le critère d'apparition des métastases, les 350 patients ont été analysés. L'apparition d'une NF-pNET significative est survenue chez 127 des 337 patients ; 5 avant l'âge de 18 ans, et 14 au total avant l'âge de 21 ans. Sur ces 14 patients, 8 d'entre

eux ont été diagnostiqués sur une imagerie pancréatique. Les probabilités cumulatives estimées (IC 95%) de développer une NF-pNET significative aux âges de 15, 18 et 21 ans étaient respectivement de 3.6%, 4.7% et 7.8%. Il n'y avait pas de différence significative de survie sans tumeur en fonction du sexe ou du génotype, ou de l'âge du diagnostic de la NEM1. Les âges médians correspondant à un risque de développer une NF-pNET significative de 1%, 2.5% et 5% respectivement étaient 9.5 ans, 13.5 ans et 17.8 ans.

177 des 334 patients analysables ont développé une NF-pNET, significative ou non. Le patient le plus jeune au moment du diagnostic avait alors 14 ans. 7 patients ont développé un syndrome sécrétoire (insulinome ou gastrinome). Les probabilités cumulatives estimées (IC 95%) de développer une NF-pNET aux âges de 15, 18 et 21 ans étaient respectivement de 8.6%, 12% et 16.1%. A l'âge de 70 ans, la probabilité cumulative estimée de développer une NF-pNET était de 80%. Il n'y avait pas de différence de survie sans NF-pNET en fonction du sexe, ni du génotype.

Les métastases sont apparues chez 66 des 350 patients. Aucun patient n'était métastatique avant l'âge de 18 ans, mais trois l'étaient avant l'âge de 30 ans. La probabilité cumulée (IC 95%) d'avoir une métastase de pNET à l'âge de 70 ans était de 41.2%. Il n'y avait pas de différence de durée de survie sans métastase en fonction du sexe. Cependant, le génotype était associé à des probabilités cumulatives estimées de survenue de métastases différentes : celles-ci, à l'âge de 70 ans, étaient de 10% en cas de mutation faux-sens, et de 53.9% en cas de mutations non-sens ou du cadre de lecture. De plus, la modalité du diagnostic de NEM1 était aussi associée à des probabilités cumulatives estimées de survenue des métastases différentes à l'âge de 70 ans : 60.7% en cas de diagnostic clinique (porté devant une atteinte de la maladie), 34.6% en cas de diagnostic génétique initial, 39.8% en cas de diagnostic familial initial.

Au total, dans cette base de données représentant la quasi-totalité des patients NEM1 des Pays Bas, 5 patients parmi les 354 analysés ont présenté une NF-pNET significative avant 18 ans, dont 2 ont eu des métastases ganglionnaires associées. La pénétrance totale des NF-pNETs chez les patients NEM1 est élevée, avec des probabilités cumulatives estimées d'avoir une NF-pNET aux âges de 18 et 21 ans de 12% et 16.1% respectivement. Les données de cette étude sont cohérentes avec une étude Tasmanienne précédente (1), mais les fréquences de survenue des NF-pNETs sont plus élevées que dans l'étude du Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines publiée dans le JCEM en 2015 (2). Les différences constatées pourraient être expliquées par des modalités de surveillance différentes, des fréquences de dépistages peu standardisées, ainsi que par des variations phénotypiques entre les différentes populations étudiées. Un résultat intéressant est l'association du génotype et de la probabilité estimée de survenue de métastase : cela est cohérent avec le fait que les mutations non-sens et du cadre de lecture entraînent un phénotype plus sévère par comparaison aux mutations faux sens. De même, les patients diagnostiqués par la génétique ou l'enquête familiale ont un risque moindre de métastases, car pris en charge plus précocement.

Cette étude a utilisé pour la première fois dans cette thématique un modèle de survie pour prédire le risque de NF-pNETs significatives. Dans ce travail, les auteurs préconisent le dépistage des tumeurs pancréatiques chez les patients NEM1 dès la deuxième décennie de vie, idéalement à partir de 13 à 14 ans. Le risque pourrait être ajusté individuellement, par exemple en fonction du génotype. Il faut également tenir compte du retentissement psychologique que peut entraîner cette surveillance

médicale pendant l'enfance. Les auteurs soulignent que la relation avec le médecin et la communication à propos du suivi jouent un rôle important dans la gestion de ce retentissement.

**Références bibliographiques :**

(1) Herath M, Parameswaran V, Thompson M, Williams M, Burgess J. Paediatric and young adult manifestations and outcomes of multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol.* 2019;91(5):633-638.

(2) Goudet P, Dalac A, Le Bras M, Cardot-Bauters C, Niccoli P, Lévy-Bohbot N, du Boullay H, Bertagna X, Ruzniewski P, Borson-Chazot F, Vergès B, Sadoul JL, Ménégaux 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(4):1568-1577.