

Résumé des recommandations pour la prise en charge des patients atteints de NEM 1 par les docteurs Abdallah Al Salameh et Régis Cohen (Bobigny).

Rajesh V. Thakker, Paul J. Newey, Gerard V. Walls, John Bilezikian, Henning Dralle, Peter R. Ebeling, Shlomo Melmed, Akihiro Sakurai, Francesco Tonelli, and Maria Luisa Brandi
Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1) J Clin Endocrinol Metab. 2012 ;97: 2990-3011.

Description de la force des recommandations et de la qualité des preuves.

Les Recommandations fortes utilisent l'expression «nous recommandons» => numéro 1

Les recommandations faibles utilisent l'expression «nous suggérons" => numéro 2.

De la même manière, les étoiles indiquent la qualité de la preuve, de sorte que

□●●● preuve médiocre

□□●●preuves de **faible qualité**

□□□● données de qualité moyenne

□□□□ preuves de haute qualité.

Résumé des recommandations

Recommandations générales

Les patients présentant une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) et leurs familles doivent être pris en charge par une équipe multidisciplinaire composée de spécialistes compétents ayant une expérience dans le traitement des tumeurs endocrines (2 □□●●).

Cette équipe devrait être composée de médecins spécialistes (par exemple, endocrinologue, gastro-entérologue et oncologue) dans la gestion des tumeurs neuroendocrines (TNE), chirurgiens endocriniens, anatomopathologistes (avec une expertise dans les TNE), radiologues (y compris les médecins nucléaires) et généticiens cliniques (2 □□●●).

Les tests génétiques

La recherche de mutations germinales de NEM1 doit être proposée aux cas index avec NEM1 et à leurs apparentés du premier degré (symptomatique ou non) (1 □□□●).

La recherche de mutations germinales de NEM1 des apparentés asymptomatiques doit être proposée dès l'âge de 5 ans (2 □□●●).

La recherche de mutations germinales de NEM1 peut être recommandée chez les personnes ayant des phénotypes atypiques NEM1 (par exemple hyperparathyroïdie avec hyperplasie) (2 □□●●).

Tous les individus candidats à la recherche de mutations germinales de NEM1 doivent bénéficier d'une consultation génétique avant le test (1 □□□□).

La recherche de mutations germinales de NEM1 doit être entreprise par un laboratoire labélisé en génétique clinique pour le gène NEM1 (1 □□□□). Si la mutation NEM1 n'est pas

identifiée dans une région codante, il faut rechercher des délétions partielles ou totales, analyser les haplotypes du locus NEM1, ou des gènes candidats connus (1 □□□●●).

Dans la famille d'un patient atteint d'une NEM1 avec une mutation identifiée, l'analyse génétique doit toujours être réalisée avant les tests de dépistage biochimiques et radiologique afin d'éviter des examens inutiles et coûteux (1 □□□●).

Les personnes porteuses d'une mutation germinale NEM1 doivent être évaluées régulièrement (par exemple sur une base annuelle) pour le dépistage des tumeurs associées à la NEM1 (1 □□□●).

Le dépistage des tumeurs

Les personnes identifiées comme présentant un risque élevé de développement de tumeurs associées à la NEM1 [par exemple, cas index, porteurs d'une mutation NEM1] devraient bénéficier d'un programme de dépistage des tumeurs : clinique, biochimique et radiologique (détaillé ci-dessous). La nature et le moment du dépistage dépendent des ressources locales, du jugement clinique et des préférences du patient (2 □□●●).

Tumeurs parathyroïdiennes

Diagnostic

Le dépistage de l'hyperparathyroïdie primaire est réalisé annuellement par les dosages de la calcémie et de la PTH (1 □□□□).

Traitement

La chirurgie effectuée par un chirurgien endocrinien expérimenté est le traitement de choix, même si le calendrier optimal n'a pas été défini. L'exploration conventionnelle bilatérale en chirurgie ouverte consiste en général en une parathyroïdectomie subtotalaire (au moins 3,5 glandes) ou parathyroïdectomie totale (1 □□□●). Parallèlement, la thymectomie transcervicale est également souhaitable au moment de la chirurgie (2 □□●●). La parathyroïdectomie totale avec autotransplantation peut être envisagée (2 □□□●). La parathyroïdectomie mini-invasive n'est généralement pas recommandée, car plusieurs glandes sont habituellement touchées (1 □□□●).

TNE pancréatique

Diagnostic

Le dépistage des TNE gastro duodéno pancréatiques doit inclure, au minimum, une évaluation annuelle à jeun des hormones gastro-intestinales comprenant : la gastrine, le glucagon, le vasointestinal polypeptide, le polypeptide pancréatique, la chromogranine A, l'insuline avec une glycémie à jeun associée (2 □□●●).

Un consensus de dépistage radiologique optimal n'a pas été établie et dépend des ressources locales, du jugement clinique et des préférences du patient. Un protocole minimum et annuel d'imagerie suggéré comprend une visualisation du pancréas et du duodénum par imagerie par résonance magnétique (IRM), ou par tomodensitométrie (TDM), ou par écho-endoscopie (2 □□●●).

Traitement

L'objectif principal est de maintenir les patients sans maladie et sans symptôme aussi longtemps que possible avec une bonne qualité de vie (1 □□□□).

L'objectif du traitement pour les personnes atteintes d'une TNE du pancréas symptomatique, comme l'insulinome est de parvenir à la guérison, si possible, par la chirurgie (1 □□□□).

L'extension de la maladie devrait être évaluée de façon précise avant d'envisager un traitement spécifique (1 □□□●).

Le traitement de référence du gastrinome reste controversé. La chirurgie d'un gastrinome pancréatique non métastasé peut être curative et doit être envisagée avec un chirurgien endocrinien expérimenté (2 □□●●). Cependant, la plupart des patients atteints de NEM1 ont de multiples petits gastrinomes sous-muqueux duodénaux, et la prise en charge de ces tumeurs reste controversée. Nous suggérons une prise en charge médicale utilisant les inhibiteurs de la pompe à protons pour la plupart des patients (2 □□●●). Cependant, dans les centres chirurgicaux expérimentés, l'exérèse locale de ces tumeurs avec curage ganglionnaire, duodénectomie, ou, moins fréquemment une duodéno-pancréatectomie peut également être discutée selon les préférences des patients, parce que de telles approches peuvent améliorer les taux de guérison (2 □□●●). Bien que la duodéno-pancréatectomie de Whipple offre les meilleures chances de guérison pour le gastrinome des NEM1, nous ne la suggérons pas pour la majorité des patients, car elle est associée à une mortalité opératoire et une morbidité à long terme non négligeable mais aussi les opérations moins invasives sont associées à une excellente survie à long terme (2 □□□●).

Les approches médicales comprennent les inhibiteurs de la pompe à protons et les analogues de la somatostatine pour supprimer l'hyperacidité (1 □□□□). Une surveillance périodique par fibroscopie est indiquée chez les personnes atteintes hypergastrinémie pour l'identification de ulcères gastro-duodénaux et la présence de carcinoïde gastrique (2 □□●●).

Le rôle de la chirurgie du pancréas pour les tumeurs non fonctionnelles est controversé. Nous suggérons d'envisager la chirurgie pour des tumeurs qui sont de plus de 1 cm et/ou qui ont une croissance importante démontrée après 6 à 12 mois de surveillance (2 □□●●).

Un anatomopathologiste spécialisé dans TNE devrait examiner tous les tissus tumoraux. Les tumeurs doivent être classées en fonction de la classification OMS 2010, le stade doit être déterminé selon le score TNM de l'Union internationale contre le cancer (7e édition) et selon le stade T de la Société européenne des tumeurs neuro-endocrines en fonction du site tumoral (1 □□□□).

Le traitement d'une masse tumorale non résécable comprend soit les analogues de la somatostatine, les biothérapies, la radiothérapie métabolique, les traitements loco-régionaux et la chimiothérapie (1 □□□●).

La chimiothérapie est indiquée pour les TNE pancréatiques inopérables ou métastatiques (1 □□□●). Le sunitinib et l'everolimus peuvent être envisagés chez les patients à un stade avancé (non-opérable ou métastatique) pour une tumeur bien différenciée qui progresse (1 □□□●).

Les tumeurs hypophysaires

Diagnostic

Le dépistage hormonal des tumeurs hypophysaires, dépend des ressources locales et du jugement clinique. Il peut comprendre une évaluation annuelle de la prolactine et de l'IGF-I (2 □□□●), ainsi qu'une IRM hypophysaire tous les 3-5 ans (2 □□●●). Pour les patients ayant des anomalies hypothalamo-hypophysaires, d'autres dosages doivent être effectués pour mieux caractériser la nature des lésions hypophysaires et ses effets sur la sécrétion des autres hormones hypophysaires (1 □□□●).

Traitement

Le traitement des tumeurs hypophysaires associées aux NEM1 est similaire à celui des non-porteurs de NEM1 et se compose d'un traitement médical approprié (par exemple, agoniste de la dopamine pour prolactinome; octréotide ou lanréotide pour l'acromégalie) ou une hypophysectomie trans sphénoïdale sélective, la radiothérapie étant réservée pour des tumeurs résiduelles non résécables (1 □□□□).

Diagnostic des TNE thymique, broncho-pulmonaire, et gastrique

L'évaluation hormonale par les dosages de l'acide 5-hydroxytryptophane urinaire et de la chromogranine A n'est pas utile (1 □□□□).

Les scanners ou IRM thoraciques tous les 1-2 ans sont recommandés pour la détection des tumeurs carcinoïdes bronchiques ou thymiques (2 □●●●).

La fibroscopie gastrique (avec biopsies) tous les 3 ans chez les personnes atteintes d'hypergastrinémie pour la recherche d'ulcérations gastro-duodénales ou de carcinoïdes de

type II est recommandée (2 □□●●). L'échoendoscopie et la scintigraphie aux analogues de la somatostatine peuvent aider au diagnostic (1 □□□□).

Traitement

La chirurgie curative, lorsque cela est possible, est le traitement de choix pour les lésions thymiques et carcinoïdes bronchiques (1 □□□□).

Lorsque la maladie est avancée et qu'une chirurgie curative n'est pas possible, d'autres thérapies comme la radiothérapie et la chimiothérapie peuvent être envisagées (2 □●●●).

Le traitement optimal des carcinoïdes gastriques de type II n'a pas été établi. Pour les lésions de petite taille (<10 mm) on peut envisager une surveillance endoscopique. Pour les tumeurs plus volumineuses une résection endoscopique ou une gastrectomie partielle ou totale doit être envisagée. Les indications des analogues de la somatostatine dans le traitement des tumeurs carcinoïdes gastriques de type II ne sont pas définies (2 □□●●).

Tumeurs de la surrénale

Diagnostic

Le dépistage doit comprendre au minimum un scanner abdominal ou IRM tous les 3 ans (2 □□●●). Les lésions surrénaliennes doivent rester sous la surveillance radiologique et doivent être évaluées pour leur potentiel malin (1 □□□●).

Les images doivent être examinées par un radiologue expérimenté dans l'imagerie des surrénales (1 □□□●).

L'évaluation hormonale des lésions surrénaliennes doit être restreinte à ceux qui ont des manifestations cliniques ou des tumeurs de plus de 1 cm et devrait se concentrer sur l'évaluation pour l'hyperaldostéronisme primaire et hypercorticisme primaire (1 □□□●).

Traitement

Le traitement des tumeurs surrénales associées à une NEM1 est semblable à celui des tumeurs surrénales non-NEM1. La chirurgie est indiquée pour les tumeurs fonctionnelles (par exemple hyperaldostéronisme primaire ou hypercorticisme), et pour les tumeurs non-fonctionnelles avec caractéristiques atypiques, de taille supérieure à 4 cm, ou ayant une croissance significative sur un intervalle de 6 mois (1 □□□●).