

Pathologies hypophysaires et NEM1 – Projet GTE 2018

La néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) est une pathologie rare qui concerne 1 individu sur 30 000, à transmission autosomique dominante et à pénétrance quasi complète. Elle se manifeste par des tumeurs des glandes endocrines : principalement les parathyroïdes, le pancréas et l'hypophyse.

Les tumeurs hypophysaires constituent une entité fréquente chez les patients NEM1 avec une incidence variant selon les séries entre 10 et 60% (1), voire jusqu'à 65% dans des séries autopsiques, ce qui semble indiquer que les atteintes hypophysaires sont sous-diagnostiquées (2). On peut différencier les microadénomes (<10 mm) des macroadénomes (\geq 10 mm). L'âge médian au diagnostic est de 40 ans, mais il a été décrit des présentations plus précoces, dès l'âge de 5 ans (4,5). Le pronostic et la gravité des tumeurs hypophysaires sont conditionnés par le syndrome tumoral (risque d'atteinte visuelle en cas de macroadénome), le syndrome sécrétoire (hypersécrétion hormonale de prolactine, d'ACTH ou de GH notamment), et la iatrogénie (complications chirurgicales notamment).

En comparaison aux adénomes hypophysaires sporadiques, ceux des patients NEM1 auraient une présentation plus agressive (caractère invasif, taille tumorale, moindre réponse au traitement). L'étude de référence du Pr Vergès date de 2002 (8). Il s'agit d'une série rétrospective observationnelle menée sur 321 patients issus de la cohorte Franco-Belge, dont 136 présentaient une lésion hypophysaire. Les données montraient que l'atteinte hypophysaire était la 1^{ère} manifestation pour 17 % des NEM1. L'atteinte était plus fréquente chez les femmes (50% vs 31% p<0,001) et en cas de présentation sporadique (59% vs familiaux : 34%). Dans la plupart des cas, il s'agissait de macroadénomes (85% dont 32% d'invasif) et le plus souvent de prolactinomes. Le caractère agressif de ces lésions était souligné par les auteurs du fait d'une moins bonne réponse au traitement par rapport à un groupe contrôle. Dans cette cohorte, aucun microadénome non sécrétant n'avait été rapporté.

Le caractère agressif a par la suite été confirmé par l'étude anatomopathologique de 2008 réalisée par J. Trouillas et son équipe. 77 échantillons hypophysaires de patients NEM1 ont été étudiés et appariés avec un groupe contrôle : les tumeurs étaient plus grandes et plus souvent invasives histologiquement. Les patients atteints étaient souvent plus jeunes.(9)

Suite à ces études, il est d'usage de proposer chez les patients NEM1 une surveillance hypophysaire rapprochée. Le livret des recommandations du GTE (publié en 2006 et réactualisé en 2012) propose

un dépistage des sujets apparentés à partir de l'âge de 5 ans, afin de pouvoir mettre en place précocement une surveillance clinique, biologique et morphologique. Les premiers dosages sanguins sont réalisés à partir de 5 ans et la première IRM hypophysaire est en général pratiquée à partir de l'âge de 10 ans. La recherche de tumeurs hypophysaires s'effectue par le dosage de prolactine, d'IGF-1 et d'un cortisol libre urinaire ou d'un freinage minute de manière annuelle. La réalisation d'une IRM hypophysaire est conseillée tous les 3-5 ans chez les sujets asymptomatiques (3). Les modalités de surveillance IRM des patients porteurs de lésion hypophysaire n'ont pas fait l'objet de recommandations spécifiques.

De façon récente, plusieurs données nouvelles soulèvent des interrogations :

- L'amélioration des techniques d'imagerie et de leur performance (IRM en coupes fines et utilisation de champs magnétiques plus puissants 3T) augmente le nombre d'anomalies hypophysaires dépistées. Quelle prise en charge et quelle surveillance faut-il proposer lors de la découverte de microlésions chez les patients NEM1, dont l'histoire naturelle est probablement différente des macroadénomes ?
- Dans une étude rétrospective de 2015 portant sur 323 patients néerlandais NEM1 dont 123 avec une atteinte hypophysaire, les atteintes hypophysaires correspondaient principalement à des microadénomes non sécrétant, dont 91% n'ont pas nécessité d'intervention. La fréquence des macroadénomes était de 23% seulement. Parmi les microadénomes, seuls 3 ont montré une progression modérée. Dans cette étude, le taux de réponse des prolactinomes au traitement par agonistes dopaminergiques était tout à fait satisfaisant (>90% de réponse anti-sécrétoire)(11).
- Les patients NEM1, et particulièrement ceux porteurs de tumeurs hypophysaires, présentent une peur de la maladie altérant leur qualité de vie, ce qui ne paraît pas adéquat si la majorité de ces tumeurs s'avère finalement bénigne et de progression tumorale lente (12).

Devant ces données non univoques, on peut s'interroger sur l'histoire naturelle des adénomes hypophysaires et l'intérêt de déterminer s'il s'agit bien de 2 entités distinctes, nécessitant une prise en charge différente. Notre souhait serait de pouvoir réaliser une nouvelle étude descriptive plus large sur la cohorte du GTE, qui s'est considérablement étoffée depuis 2002, afin de pouvoir actualiser les données épidémiologiques des atteintes hypophysaires avec les progrès de l'IRM, et d'évaluer le risque sécrétoire et tumoral réel en fonction de la taille. Une meilleure connaissance de ces adénomes hypophysaires permettrait d'affiner les modalités de surveillance des micro et des macroadénomes (rythme de surveillance, possibilité d'espacer ou non cette surveillance en cas de stabilité confirmée sur plusieurs années).

1. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2001;86(12):5658-71.
2. Ballard HS, Fame B, Hartsock RJ. FAMILIAL MULTIPLE ENDOCRINE ADENOMA-PEPTIC ULCER COMPLEX. *Medicine (Baltimore).* juill 1964;43:481-516.
3. LIVRET DE RECOMMANDATION SUR LA NEM1. :24.
4. Stratakis CA, Schussheim DH, Freedman SM, Keil MF, Pack SD, Agarwal SK, et al. Pituitary macroadenoma in a 5-year-old: an early expression of multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2000;85(12):4776-80.
5. Vannucci L, Marini F, Giusti F, Ciuffi S, Tonelli F, Brandi ML. MEN1 in children and adolescents: Data from patients of a regional referral center for hereditary endocrine tumors. *Endocrine.* févr 2018;59(2):438-48.
6. Goudet P, Dalac A, Le Bras M, Cardot-Bauters C, Niccoli P, Lévy-Bohbot N, et al. MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2015;100(4):1568-77.
7. Manoharan J, Raue F, Lopez CL, Albers MB, Bollmann C, Fendrich V, et al. Is Routine Screening of Young Asymptomatic MEN1 Patients Necessary? *World J Surg.* 2017;41(8):2026-32.
8. Vergès B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2002;87(2):457-65.
9. Trouillas J, Labat-Moleur F, Sturm N, Kujas M, Heymann M-F, Figarella-Branger D, et al. Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients. *Am J Surg Pathol.* avr 2008;32(4):534-43.
10. Galland F, Vantghem M-C, Cazabat L, Boulin A, Cotton F, Bonneville J-F, et al. Management of nonfunctioning pituitary incidentaloma. *Ann Endocrinol (Paris).* juill 2015;76(3):191-200.

11. de Laat JM, Dekkers OM, Pieterman CRC, Kluijfhout WP, Hermus AR, Pereira AM, et al. Long-Term Natural Course of Pituitary Tumors in Patients With MEN1: Results From the DutchMEN1 Study Group (DMSG). *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2015;100(9):3288-96.
12. van Leeuwaarde RS, Pieterman CRC, Eveline MD, Bleiker A, Dekkers O, van der Horst-Schrivers A, Hermus A, de Herder W, Drent M, Bisschop P, Havekes B, Vriens M, Valk. High fear of disease occurrence is associated with low quality of life in patients with Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (MEN1): Results from the Dutch MEN1 Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Jun 1;103(6):2354-2361