

**TUMEURS ENDOCRINES DUODENO-PANCREATIQUES**

Référence : **ANPGM\_118**

Page : 1/7  
 Numéro de version : **1.0**

Date de Création : **mars 2011**

Date de validation en assemblée plénière: **20/03/2013**

Date de la remise à jour :

Motif :

Validation :

	Nom	Hôpital	Date
Rédacteur(s)	<i>Dr B PARFAIT, Dr E PASMANT avec V Barbu, A Barlier, S Bezieau, B Bressac, A Calender, A Carrié, E Clauser, AP Gimenez Roqueplo, S Giraud, M Guillaud-Bataille, MO North, MF Odou, P Pigny, N Porchet, S Pinson, D Prunier, F Savagner, V Rohmer</i>	<i>Hôpital Beaujon, AP-HP</i>	juin 2011
Vérificateur(s)	Conseil Scientifique du GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines)		Septembre 2011
Approbateur(s)	<b>Bureau ANPGM :</b> Michel GOOSSENS Marc DELPECH Michel VIDAUD	Hôpital Henri Mondor-APHP Hôpital Cochin-APHP Hôpital Cochin-APHP	20/03/2013



TUMEURS ENDOCRINES DUODENO-PANCREATIQUES

Référence : ANPGM\_ 118

Page : 2/7  
Numéro de version : 1.0

**SOMMAIRE**

**I. Rappels sur la pathologie ..... 3**

**II. Contexte clinique pour l'analyse génétique ..... 4**

    A. Proposant .....4

    B. Apparentés .....4

    C. Enquête familiale.....4

**III. Arbres décisionnels pour l'analyse moléculaire ..... 4**

    A. Etape préanalytique.....4

    B. Analyse des gènes *MEN1* et *VHL* .....4

        Proposant .....5

        Apparentés.....6

## TUMEURS ENDOCRINES DUODENO-PANCREATIQUES

Référence : ANPGM\_118

Page : 3/7  
Numéro de version : 1.0**I. Rappels sur la pathologie**

Les tumeurs endocrines duodéno-pancréatiques sont rares. Elles peuvent s'inscrire dans le cadre d'un syndrome de prédisposition héréditaire de type :

- Néoplasie Endocrinienne de type I (NEM1 gène **MEN1**)
- Syndrome de von Hippel-Lindau

**La NEM1** est un syndrome de prédisposition héréditaire aux tumeurs responsable d'une hyperplasie ou de tumeurs de certaines glandes endocrines, notamment (3 atteintes cardinales) les parathyroïdes (95% des cas), le duodéno-pancréas (30-80% des cas) et l'hypophyse antérieure (15-90% cas).

Il s'agit d'une maladie génétique rare qui touche environ un individu sur 30 000, et qui est transmise sur le mode autosomique dominant à pénétrance quasi complète.

La présentation clinique revêt deux formes : une forme familiale et une forme sporadique. La forme familiale typique est caractérisée par l'existence d'au moins une des lésions cardinales de la NEM1 chez au moins deux sujets apparentés au premier degré. La forme sporadique est caractérisée par l'existence chez un sujet d'au moins deux des lésions cardinales de la NEM1 sans atteinte des apparentés.

En dehors des 3 atteintes cardinales, il existe d'autres lésions moins fréquentes, endocrines ou non endocrines. Il s'agit de tumeurs cortico-surréaliennes, de tumeurs carcinoïdes des bronches, du fundus gastrique (en cas de syndrome de Zollinger-Ellison) et du thymus, de tumeurs cutanées (lipomes, angiofibromes, collagénomes) et de méningiomes. Une vingtaine d'associations lésionnelles différentes ont pu être décrites, mais la lésion la plus fréquente et la plus constante est celle des parathyroïdes (plus de 95% des sujets sont atteints dans la quatrième ou cinquième décennie), classiquement de type hyperplasie multiglandulaire.

**Le gène MEN1** responsable de ce syndrome est localisé en 11q13 ; il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur, qui code une protéine de 610 acides aminés, principalement nucléaire, la ménine.

Les fonctions de cette protéine sont encore mal très connues, mais elles concernent la régulation transcriptionnelle (différenciation, prolifération, cycle cellulaire, apoptose), la stabilité du génome (réplication, réparation) et s'exercent dans de très nombreux types cellulaires (expression ubiquitaire). Cette protéine exerce ses fonctions anti-oncogéniques via des interactions moléculaires avec de très nombreuses protéines nucléaires : JunD, NF-kB1, NF-kB2, RelA (p65), Smad3...

Le gène **MEN1** a une taille de 10kb et comporte 10 exons, dont 9 codants. A ce jour plus de 400 mutations différentes ont été décrites et sont réparties dans toute la partie codante, sans véritable hot spot.

**La maladie de von Hippel-Lindau** est une affection héréditaire à transmission autosomique dominante dont la pénétrance est complète à l'âge de 60 ans. L'incidence minimale est estimée à un nouveau cas pour 36 000 naissances. Six lésions majeures caractérisent cette maladie : hémangioblastomes du système nerveux central et de la rétine, tumeur du sac endolymphatique, phéochromocytome, cancers à cellules claires et kystes des reins, kystes et tumeurs neuroendocrines du pancréas. La définition clinique repose sur la présence de deux lésions majeures dont un hémangioblastome en l'absence d'histoire familiale ou d'une seule lésion en présence d'antécédents familiaux. Les manifestations cliniques apparaissent habituellement entre 18 et 30 ans.

**Le gène VHL** responsable de ce syndrome est localisé en 3p25-26. Il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur qui code la protéine VHL de 213 acides aminés jouant un rôle majeur dans la régulation de l'angiogénèse. La pVHL fait partie d'un complexe multiprotéique impliqué dans la dégradation des protéines cellulaires. La pVHL régule le niveau d'expression du facteur de transcription inductible par l'hypoxie «HIF» en le ciblant pour sa dégradation dans le protéasome. HIF joue un rôle critique dans la réponse tissulaire à l'hypoxie et est responsable de l'activation de plus de 40 gènes cibles impliqués dont le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) dans l'angiogénèse, le métabolisme ou l'apoptose. La pVHL possède d'autres fonctions indépendantes du facteur HIF et le nombre de ses gènes cible s'accroît régulièrement. La pVHL est ainsi impliquée notamment dans la régulation du cycle cellulaire, la différenciation et la polarité cellulaire, l'inhibition de contact des cellules cancéreuses et l'assemblage de la matrice extracellulaire. Le gène **VHL** a une taille de 10kb et comporte 3 exons codants. A ce jour plus de 200 mutations différentes ont été décrites, mutations ponctuelles dans 70% des cas et délétions étendues dans 30% des cas.

**TUMEURS ENDOCRINES DUODENO-PANCREATIQUES**

Référence : ANPGM\_ 118

Page : 4/7  
 Numéro de version : 1.0

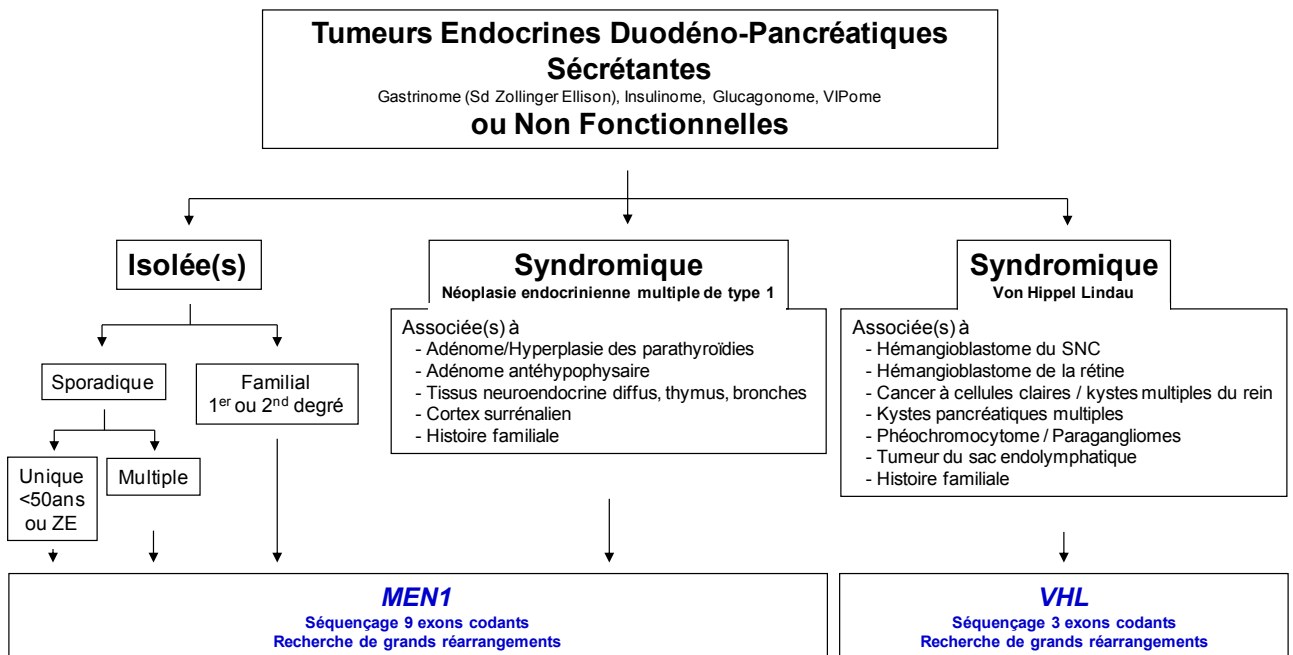
Sources : <http://www.orpha.net>

**II. Contexte clinique pour l'analyse génétique**

**A. Proposant**

Le contexte clinique justifiant la prescription d'une étude moléculaire chez les sujets atteints de tumeurs duodéno-pancréatiques est indiqué ci-dessous.

Chez Les patients présent une tumeur endocrine duodéno-pancréatiques isolée, d'allure sporadique, une recherche de mutation n'est proposée qu'en cas de survenue précoce (< 50 ans) ou de tumeurs multiples. Le patient peut également présenter une/des tumeurs endocrines duodéno-pancréatiques soit isolée(s) dans un contexte familial ou bien syndromique(s) évoquant une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 ou un syndrome de von Hippel Lindau (Figure 1).



**Figure 1** : Tumeurs endocrines duodéno-pancréatiques et analyse moléculaire des gènes *MEN1* ou *VHL*

**B. Apparentés**

Lorsqu'une mutation des gènes *MEN1* ou *VHL* est identifiée chez un cas index, sa recherche ciblée peut être réalisée chez les apparentés en vue d'un diagnostic génotypique prédictif. Une analyse de contrôle sur un deuxième prélèvement indépendant est systématiquement demandée et réalisée.

Le diagnostic génotypique prédictif est conseillé à partir de 5 ans pour *MEN1*. L'âge minimal à partir duquel le diagnostic génotypique prédictif peut être proposé chez les enfants de patients est également précoce, les premières manifestations cliniques du *VHL* pouvant apparaître dès 5 ans (phéochromocytome et atteinte rétinienne).

**C. Enquête familiale**

**TUMEURS ENDOCRINES DUODENO-PANCREATIQUES**Référence : **ANPGM\_118**Page : 5/7  
Numéro de version : **1.0**

Il convient de considérer le cas particulier des mutations qui sont identifiées chez un cas index, alors qu'elles n'ont pas été rapportées dans la littérature et les bases de données et dont l'interprétation en termes de pathogénicité reste délicate (mutation faux-sens, mutation intronique). Dans ce contexte, des prélèvements chez les membres atteints et non atteints de la famille peuvent être proposés et réalisés à l'initiative du médecin dans le cadre d'une enquête familiale. Ces mutations font également l'objet d'études de validation au sein du réseau des laboratoires d'oncogénétique des tumeurs endocrines.

**III. Arbres décisionnels pour l'analyse moléculaire***A. Etape préanalytique*

**Lorsque l'étude moléculaire des gènes *MEN1* ou *VHL* est prescrite, il convient de contacter le laboratoire choisi pour la réalisation de l'étude afin de définir les modalités de prélèvements et d'acheminement des échantillons. Ces modalités peuvent être différentes en fonction des laboratoires et sont susceptibles d'évoluer en fonction des avancées techniques et scientifiques.**

Pour l'analyse de l'ADN, le clinicien prescrit classiquement le prélèvement d'au moins un tube EDTA (adulte, 15 mL ; enfant < 10 ans, 5 mL) qui doit être adressé au laboratoire choisi pour la réalisation de l'étude accompagné :

- d'une copie du consentement éclairé signé par le médecin prescripteur et le patient ou de l'attestation de consultation
- d'un courrier justifiant la demande : fiche de renseignements cliniques ou courrier.

Des études complémentaires sur ARN peuvent être proposées par le laboratoire réalisant l'analyse qui proposera d'être contacté pour définir de nouvelles modalités de prélèvement (PAXgene RNA Blood ou lignée lymphoblastoïde).

*B. Analyse des gènes *MEN1* et *VHL**

La plupart des patients ont une mutation privée sans localisation préférentielle au sein de la séquence de ces deux gènes suppresseurs de tumeurs.

Proposant

La stratégie diagnostique est présentée dans la Figure 2 ci-dessous.

**TUMEURS ENDOCRINES DUODENO-PANCREATIQUES**

Référence : ANPGM\_118

Page : 6/7  
Numéro de version : 1.0

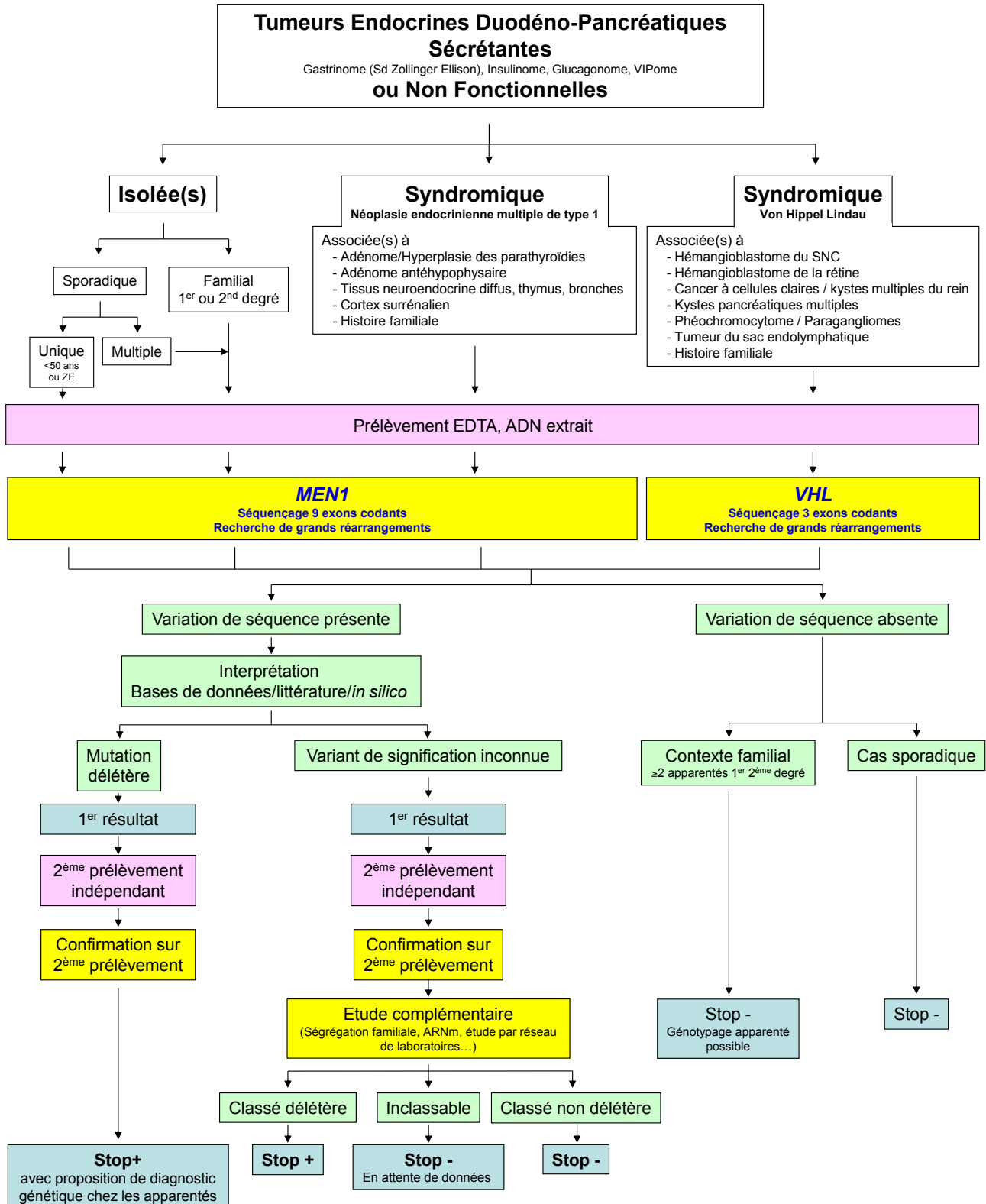


Figure 2 : Stratégie diagnostique pour l'analyse des gènes MEN1 et VHL dans le cadre d'une étude moléculaire chez un patient présentant une/des tumeurs endocrines duodéno-pancréatiques.

TUMEURS ENDOCRINES DUODENO-PANCREATIQUES

Référence : ANPGM\_ 118

Page : 7/7  
 Numéro de version : 1.0

Apparentés

L'étude moléculaire des gènes *MEN1* ou *VHL* est restreinte au séquençage de l'exon dans lequel se trouve la mutation identifiée chez le cas index (Figure 3).

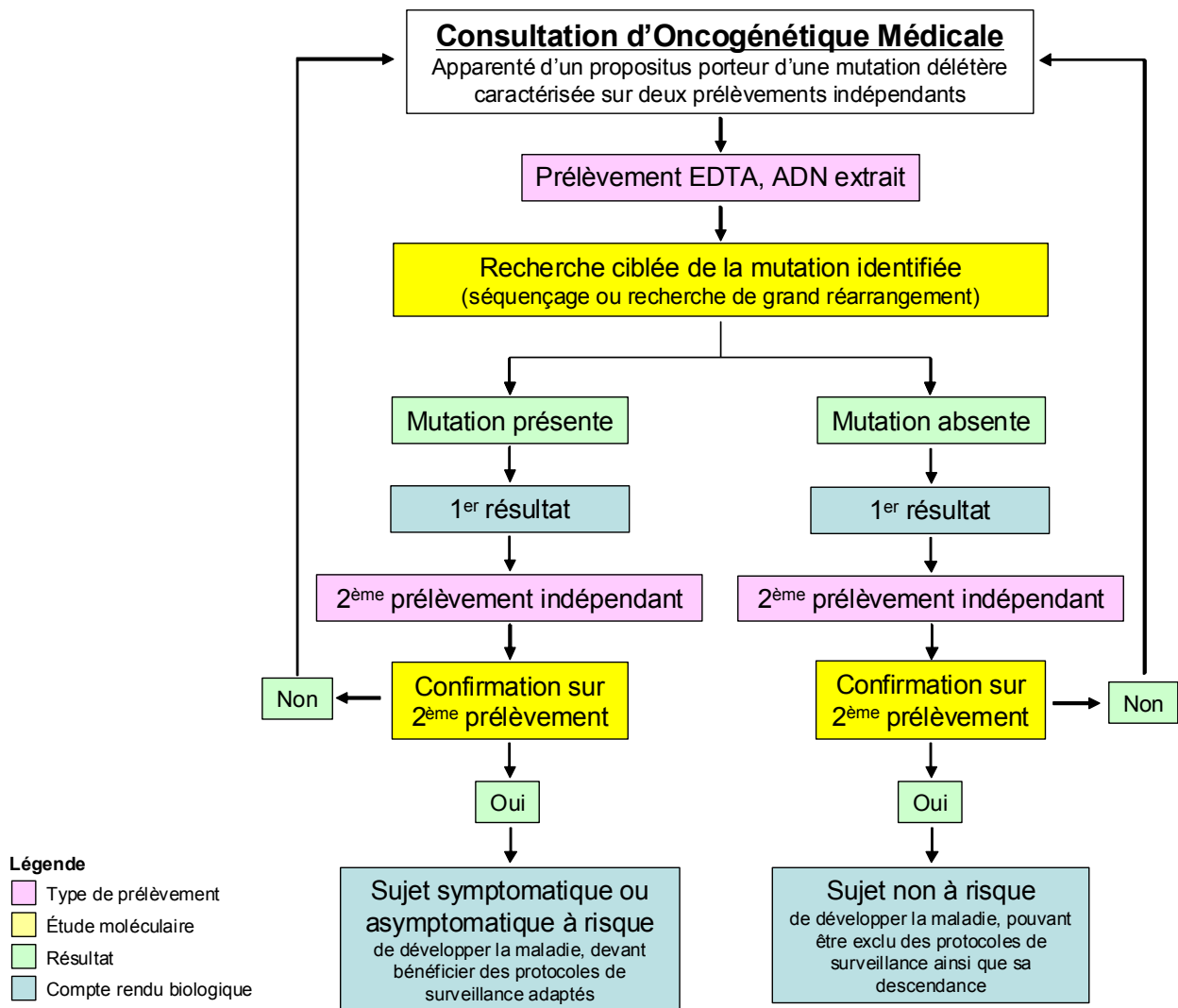


Figure 3 : Stratégie diagnostique pour l'analyse des gènes *MEN1* et *VHL* dans le cadre d'une étude moléculaire chez un apparenté.