

Génétique et tumeurs endocrines: quel syndrome génétique ? Quand les rechercher ? pourquoi ? Comment suivre les patients?

Pr Frédérique Savagner

Journée patients-soignants

5 octobre 2018



Somatiques



- Uniquement au niveau tumoral (prélèvement congelé ou fixé dans le formol puis inclus en paraffine)



Intérêt thérapeutique et pronostique
% cellules avec variant(s) pathogène(s)

Constitutionnelles



- Dans toutes les cellules de l'organisme (leucocytes)



Intérêt diagnostique
Mode de transmission
Conseil génétique



20 ml EDTA
Température ambiante

Consentement signé par le patient et le prescripteur
Fiche de renseignements cliniques
Si possible courrier circonstancié

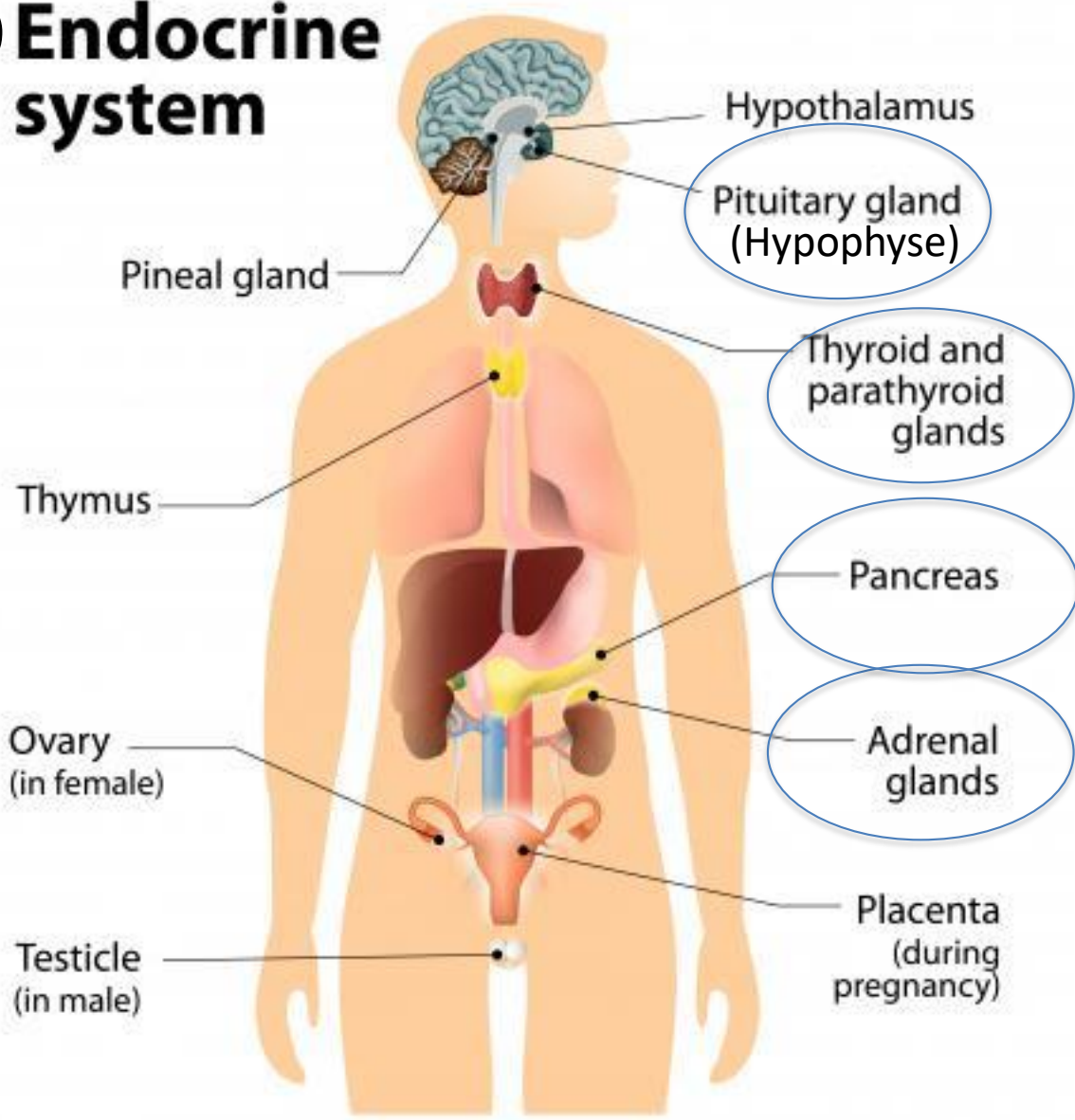
Quand faut-il suspecter une forme familiale?

Caractéristiques communes aux formes familiales des Tumeurs Endocrines

- Âge jeune <40-50 ans
- Caractère multifocal de l'atteinte tumorale
- Certaines caractéristiques anatomopathologiques
- Associations tumorales ou pathologiques caractéristiques d'un syndrome de prédisposition génétique
- Antécédents familiaux (CMT, PGL/ PC, gastrinome) 25-40%

Quels syndromes génétiques?
Néoplasies endocriniennes multiples
Transmission AD

(Neuro) Endocrine system



Ad Hypo.

CMT
HyperparaT

TEDP

PC/PGL

NEM1

NEM2

Pourquoi?

- Modification du diagnostic initial et Examens complémentaires à réaliser
Ex : recherche de tumeurs associées :NEM1 et NEM2
- Stratification du risque, peut être modifié
Ex : PGL avec mutation SDHB
- Conseil génétique et prise en charge précoce de la maladie pour les apparentés

Cadre législatif - Agréments -

- ❖ Loi Bioéthique de 2004
- ❖ Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales.
- ❖ Décret du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale.

**Consentement pour l'examen des caractéristiques GENETIQUES d'une personne
et la conservation des échantillons dans une banque d'ADN ou un centre de ressources biologiques**

IDENTIFICATION du PATIENT (étiquette ou nom, prénom et date de naissance)	IDENTITE du REPRESENTANT LEGAL (Si patient mineur ou majeur sous tutelle) Nom : Prénom : Lien avec le patient :
---	--

Je soussigné(e) reconnais avoir été informé(e) par le : Dr.....
 Conseiller en génétique, sous la responsabilité du Dr.....

Quant à l'examen des caractéristiques génétiques qui sera réalisé à partir :

- Du (des) prélèvement(s) pratiqué(s) sur moi-même
 Du (des) prélèvement(s) pratiqué(s) sur mon enfant mineur ou sur la personne majeure placée sous tutelle

Pour (préciser obligatoirement le nom de la pathologie ou l'indication de l'examen réalisé, et sa nature) :

Je reconnais avoir reçu l'ensemble des informations permettant la compréhension de cet examen et sa finalité.
Le résultat de l'examen me sera rendu et expliqué en l'état actuel des connaissances par le médecin qui me l'a prescrit. Ce dernier m'expliquera les moyens de prise en charge nécessaire le cas échéant.

* Je souhaite être informé du résultat de l'examen réalisé oui non

* J'autorise, dans le respect du secret médical :

- La transmission des informations de mon/son dossier médical nécessaires aux médecins concernés par cet examen des caractéristiques génétiques. oui non
- La conservation d'un échantillon de matériel biologique issu de mes/ses prélèvements et son utilisation ultérieure pour poursuivre les investigations dans le cadre de cette même démarche diagnostique, en fonction de l'évolution des connaissances. oui non
- La conservation des données utiles à la gestion de la démarche diagnostique et de mon/son dossier dans des bases de données informatiques déclarées à la CNIL. oui non

J'ai compris que si une anomalie génétique pouvant être responsable d'une prédisposition ou d'une affection grave était mise en évidence, je devrai permettre la transmission de cette information au reste de ma/sa famille. J'ai été averti que mon silence pouvait leur faire courir des risques ainsi qu'à leur descendance, dès lors que des mesures de prévention, y compris de conseil génétique ou de soins, peuvent être proposées. Ainsi, lors du rendu des résultats, je devrai choisir entre :

- Assurer moi-même cette diffusion d'information génétique aux membres de ma/sa famille. oui non
- Autoriser le médecin prescripteur à cette diffusion d'information génétique aux membres de ma/sa famille. oui non

D'ores-et-déjà, j'autorise, dans le respect du secret médical, l'utilisation des résultats par le médecin prescripteur au profit des membres de ma/sa famille si ces résultats apparaissent médicalement utiles pour eux. oui non

Des informations génétiques sans lien direct avec ma/sa pathologie mais pouvant avoir un impact sur ma/sa santé ou celle de mes apparentés peuvent être révélées.
Je souhaite que mon/son médecin me tienne informé(e) oui non

Dans le cadre de la démarche diagnostique, une partie de mon/son prélèvement peut ne pas être utilisée. Elle peut être importante pour la recherche scientifique. Ainsi, sans que l'on puisse me recontacter :

J'autorise le stockage de mon/son prélèvement et son utilisation pour la recherche oui non

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, je dispose d'un droit d'opposition, d'accès et de rectification par l'intermédiaire du Dr.....

**Les items comportant un astérisque (*) doivent être obligatoirement renseignés
Tout consentement non signé empêche la réalisation de l'examen.**

Fait à	Le
Patient ou représentant légal : Nom, prénom et signature	Médecin prescripteur ou conseiller en génétique : Signature et cachet
Patient mineur ou majeur sous tutelle (si possible) : Nom, prénom et signature	

Consentement selon recommandations ANPGM (2017)

Accepte que soient réalisés sur ma personne mon enfant la personne sus nommée

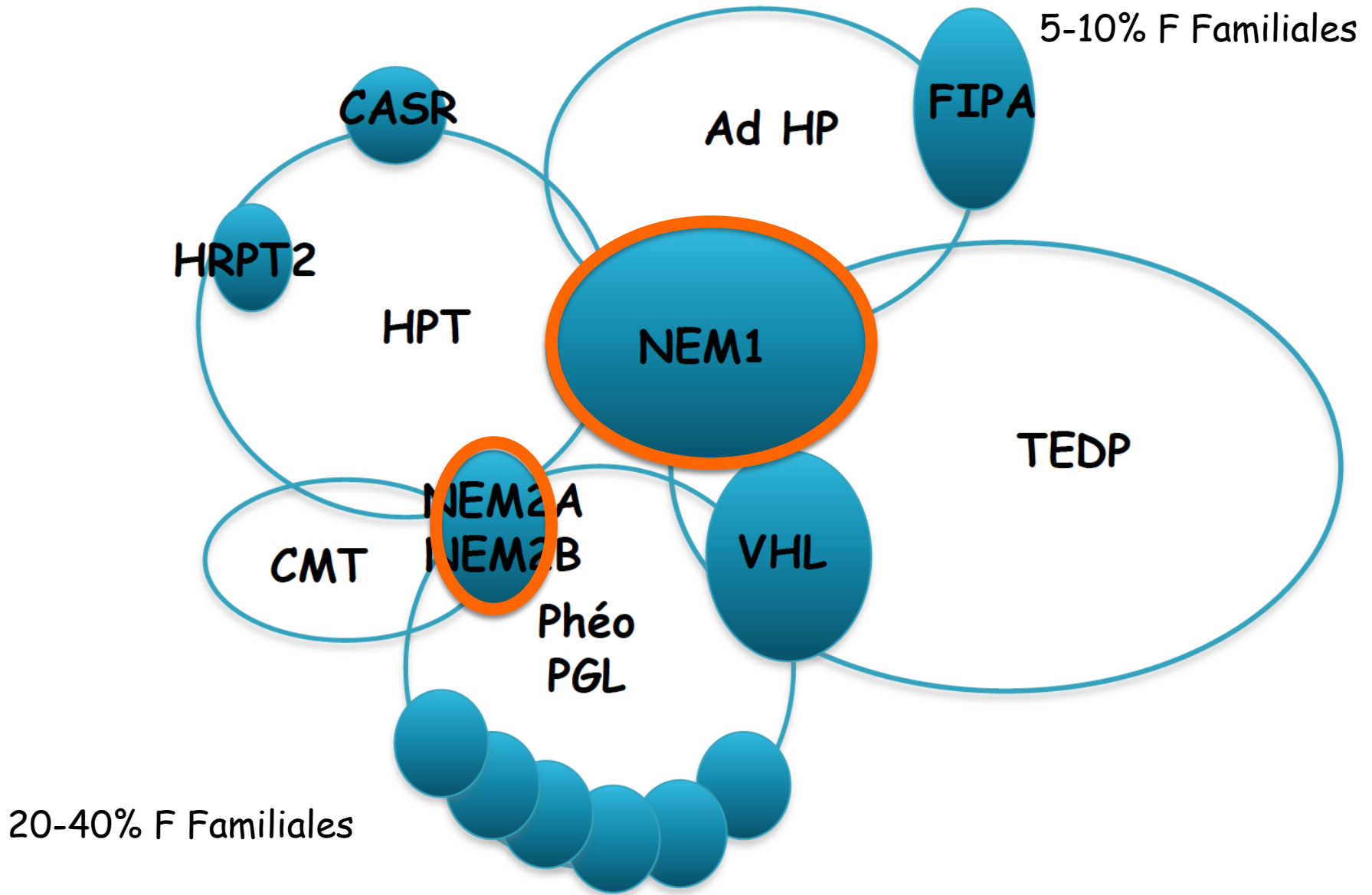
Nature du test ~~maladie rare~~ ~~RENT~~

Indication du test ~~phénotypage~~

Nom de la maladie / le nom du gène (panel de gènes)

Information parentèle

Découverte fortuite



Cancer médullaire de la thyroïde

Nodule euthyroïdien ou GMN
ADNP (20% cas = seul signe)
Flush , diarrhées

CT sg >100 pg/ml

Génétique? Recommandations InCa = 1/3 cas familiaux

Analyse génétique et enquête familiale

1. Devant tout cancer médullaire de la thyroïde (CMT), l'enquête familiale doit être la règle. L'analyse du gène RET doit être réalisée systématiquement, y compris pour les CMT de présentation apparemment sporadique.
2. Pour tous les cas suspects sans confirmation génétique, il faudra rechercher les autres composantes d'une NEM2 chez le cas index et les apparentés à risque, initialement et au cours d'un suivi (accord professionnel).

Néoplasies Endocriniennes Multiples de type 2

NEM2B	NEM2A	FMTC
Gorlin	Sipple	Farndon
5%	60%	35%
CMT	CMT	CMT
Phéochromocytome	Phéochromocytome	-
-	HPT	-
Syndrome marfanoïde	Notalgia	
Ganglioneuromatose		

Gène RET

Sujet Symptomatique -CMT-

Prescription par le médecin référent d'une Analyse gène RET

1ere consultation : Discuter caractère familial/ apparemment sporadique

Prélèvement EDTA

Consentement

Fiche de renseignements cliniques



Laboratoires réseau Tumeurs neuroendocrines

Analyse Sanger, 8 exons/20 (2 - 3 mois)

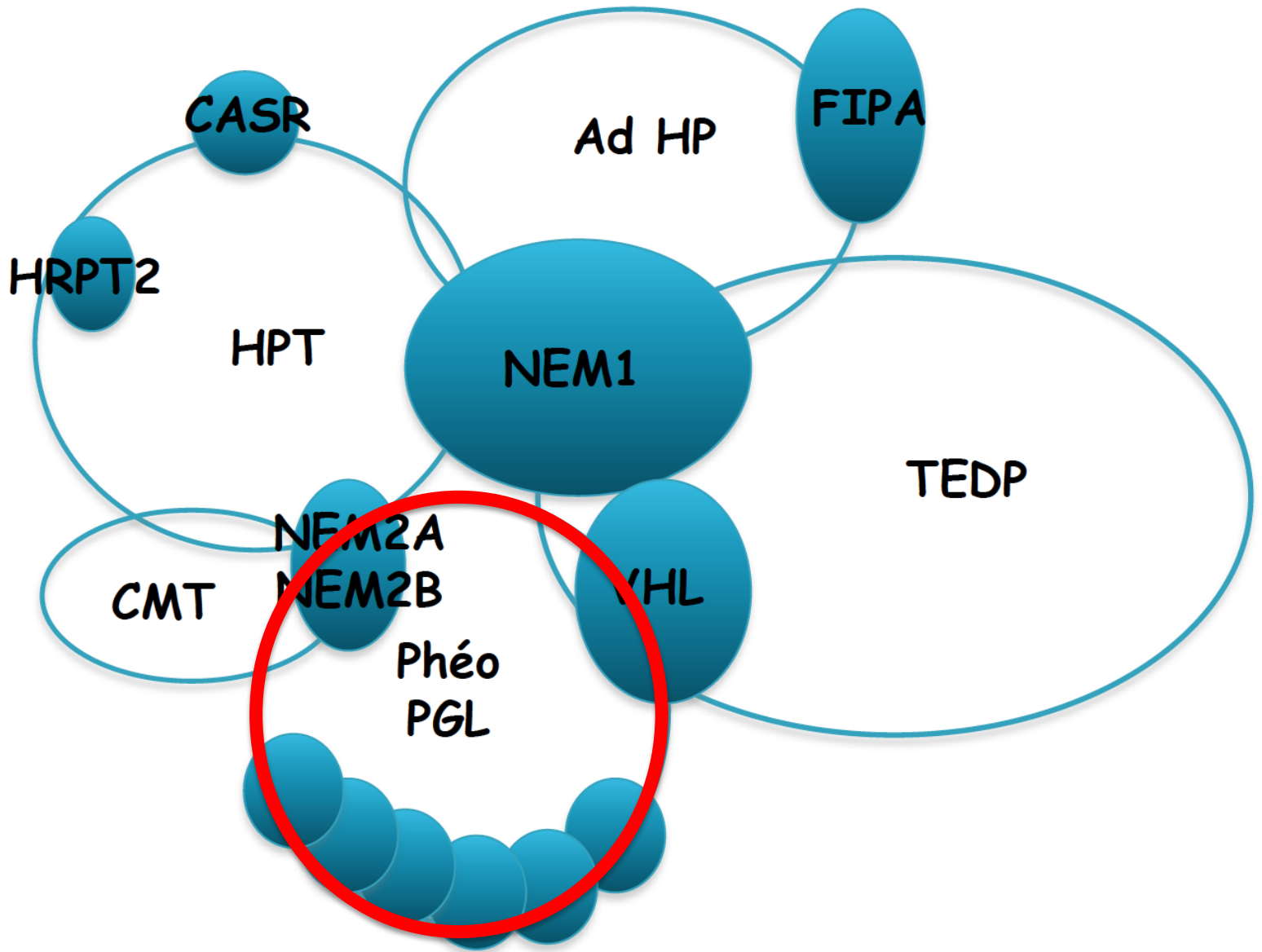


Résultat rendu à la seconde consultation

Second prélèvement (positif ou négatif)

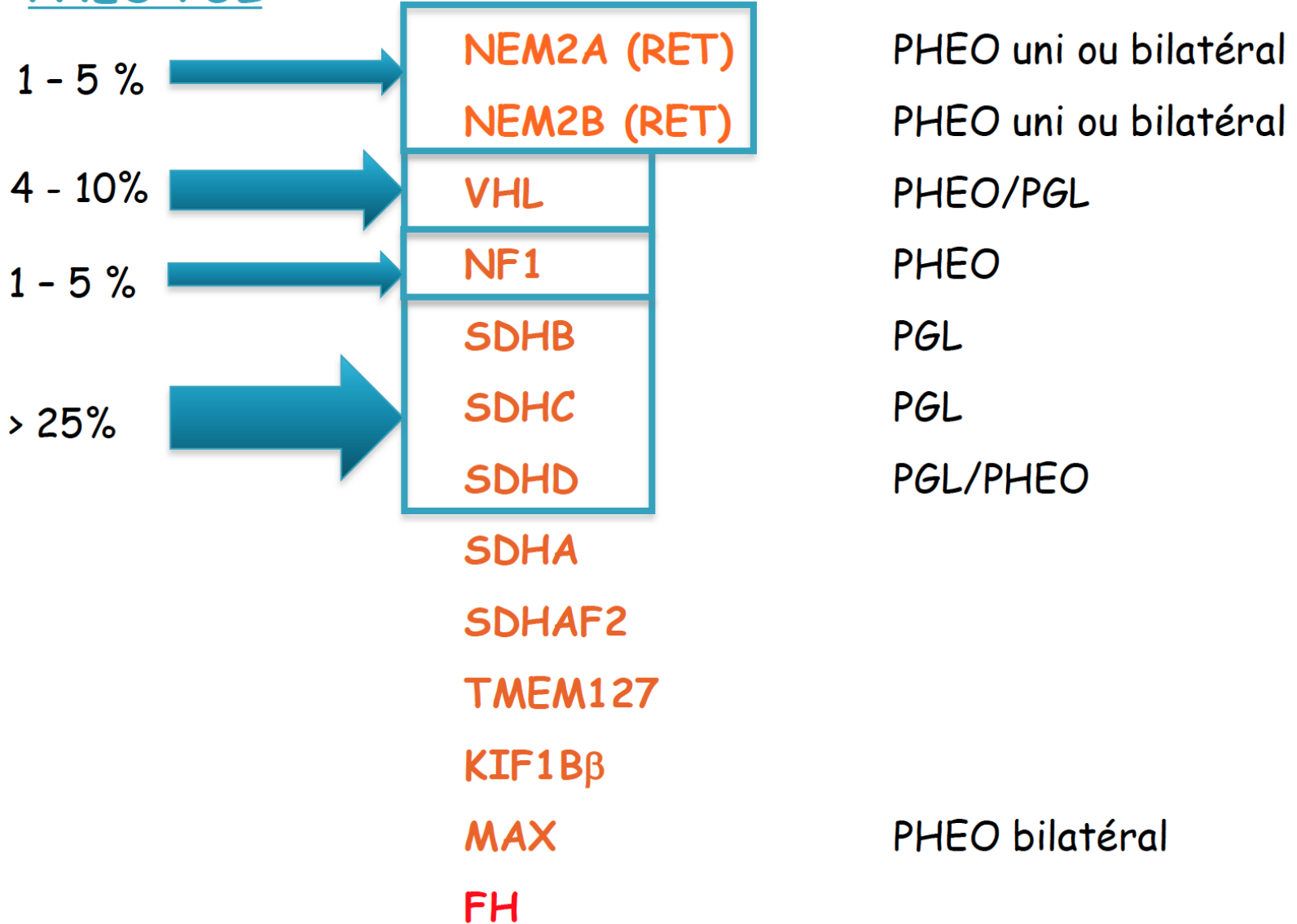
Positif : Exploration
familiale (sujets Asymptomatiques)
Equipe pluridisciplinaire

- Négatif sans point d'appel NEM2
Et sans contexte familial
- Négatif mais contexte familial
POURSUIVRE



Phéochromocytomes (PC) et paragangliomes (PGL) sécrétants ou non sécrétants
 RET, VHL, NF1, SDHx...

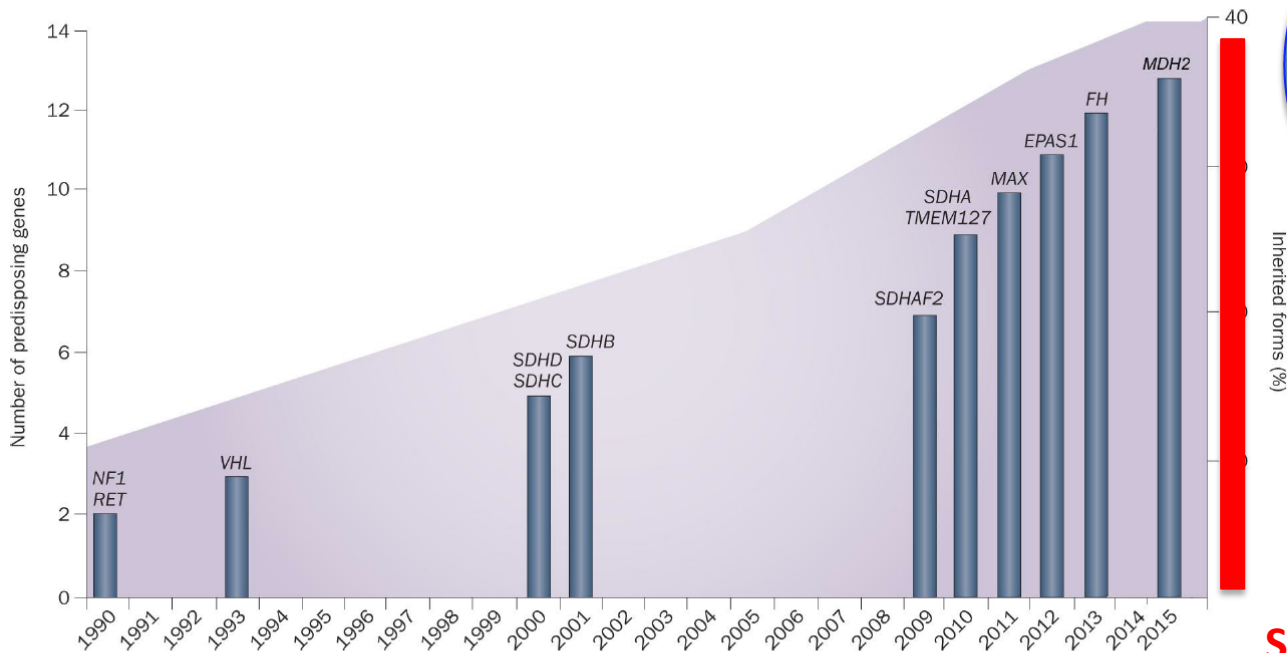
PHEO PGL



40% des patients ont un variant constitutionnel

Phéochromocytomes & Paragangliomes (PPGL)

❖ Nombreux gènes de prédisposition



Favier J, Amar L & Gimenez-Roqueplo AP. *Nat Rev Endocrinol*. 2015

SDHAF3 (2017)

Forte
héritabilité

Hétérogénéité
génétique

Particularités des PGLS SDHD et SDHB

- ▶ Transmission autosomique dominante avec empreinte génomique maternelle*
- ▶ Pénétrance élevée (75% à 40 ans)
- ▶ Âge de début plus précoce
- ▶ Contexte familial ++ (80%)

- ▶ Localisations multiples (> 50% des cas), **cervicales**, thoraciques, abdominopelviennes
- ▶ Malignité rare

SDHD

- ▶ Transmission autosomique dominante
- ▶ Pénétrance modérée**

- ▶ Âge de début plus tardif
- ▶ Pas toujours d' ATCD familial (40%)

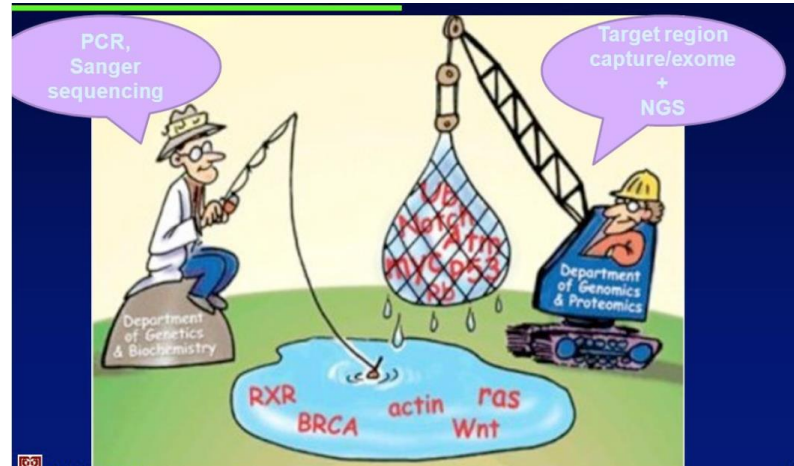
- ▶ Localisations thoraciques et **abdominopelviennes** préférentielles

- ▶ Risque de malignité élevé

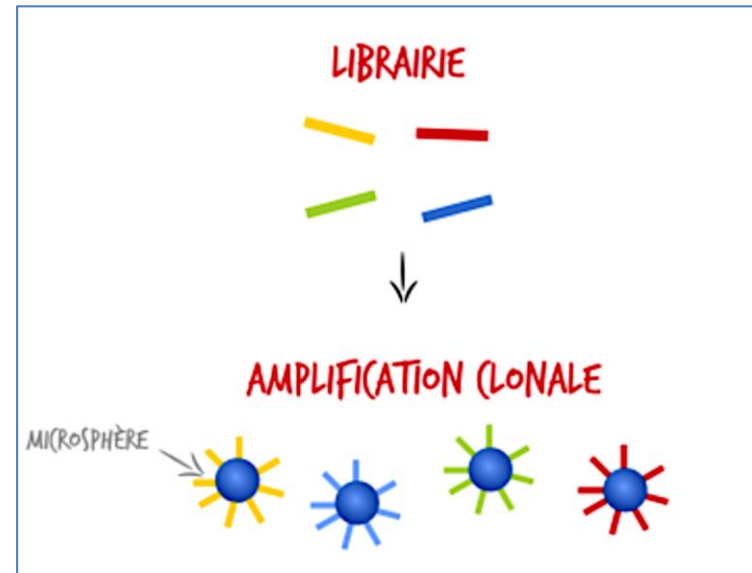
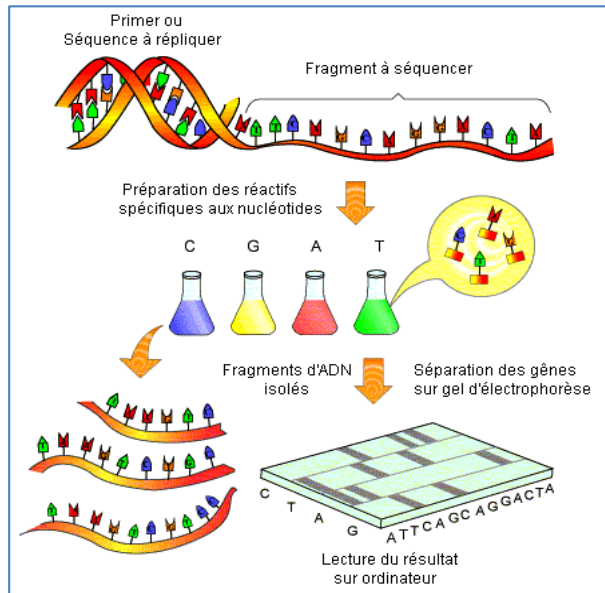
SDHB

Le séquençage Sanger vs le NGS (Next Generation Sequencing)

= Nombre de gènes explorés et sensibilité de détection de variants



Panel de gènes



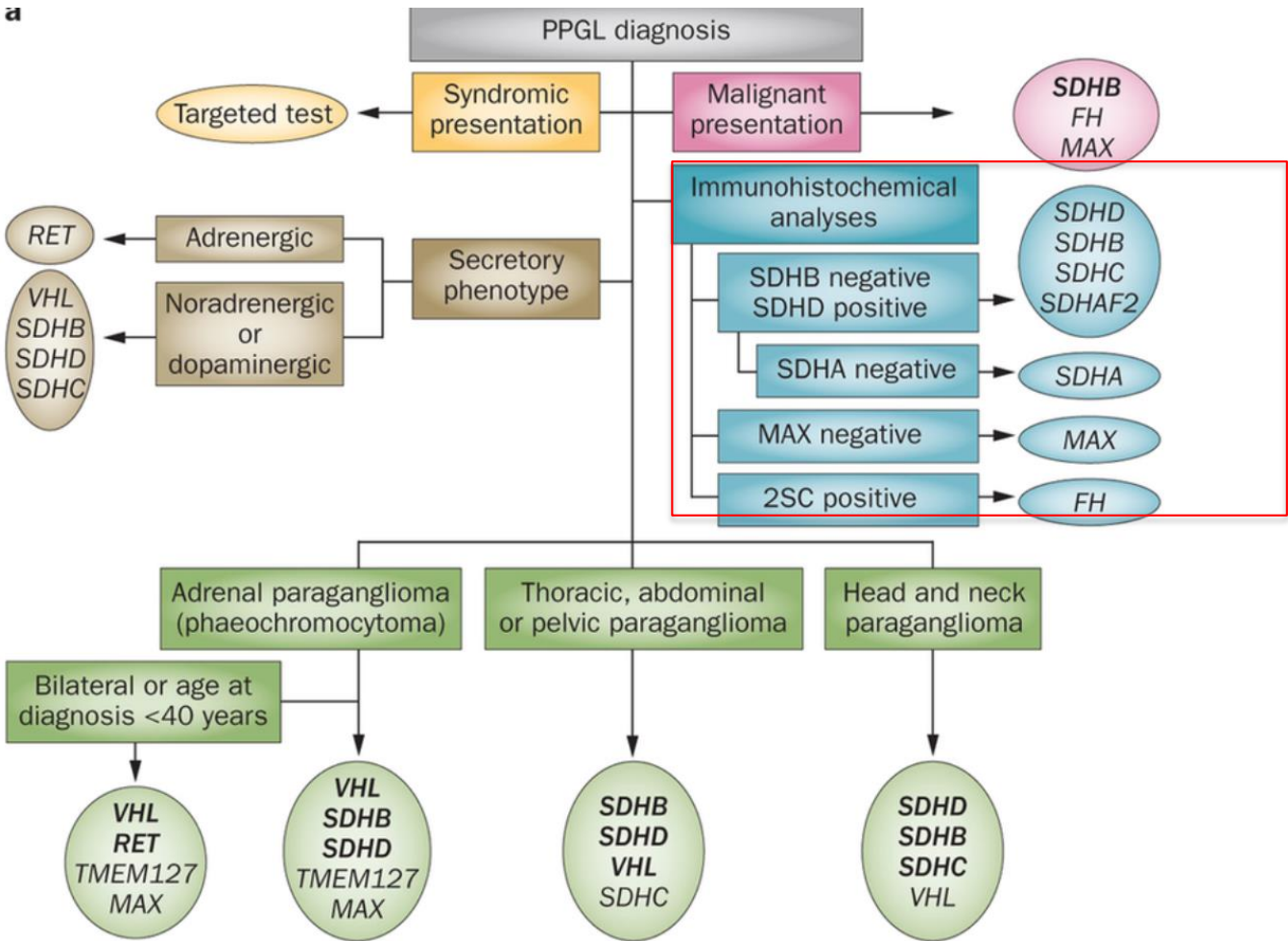


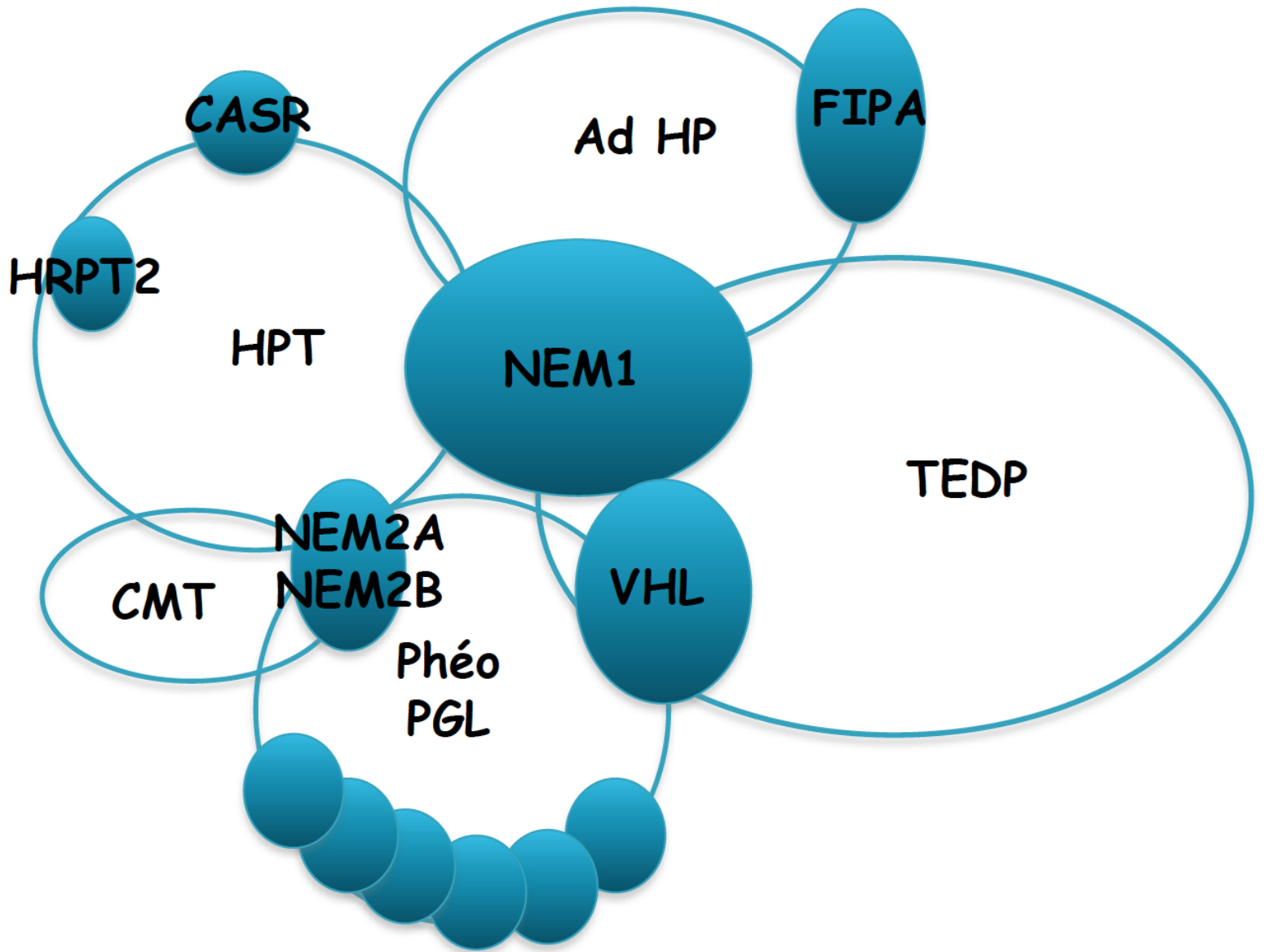
2015

RESEAU TENGEN DES LABORATOIRES D'ONCOGENETIQUE, TUMEURS ENDOCRINES RARES
 GTE-DHOS-INCA
 PARAGANGLIOMES ET PHEOCHROMOCYTOMES

Référence : ANPGM_00X
 Page 1/10

Numéro de version : X





NEM1 et HPT

Hyperparathyroïdies primaires: 5 - 10% familiales

Syndrome	Gène	Atteinte parathyroïdienne	Autres manifestations
NEM1 (OMIM 131 100)	MEN1 (11q13)	90 % multiglandulaire Hyperplasie Adénomes	Tumeur endocrine duodéno pancréatique Adénome hypophysaire Atteinte surrénalienne Tumeur endocrine thymique Tumeur endocrine bronchique
! Calcitonine! NEM2A (OMIM 171 400)	RET (10q11.2)	15 à 20 % Adénome(s) Hyperplasie	CMT Phéochromocytome Notalgia
HPT-JT (OMIM 145 001)	HRPT2 (1q25-q32)	Adénome(s) Adénomes atypique(s) Carcinome(s)	
FIHP (OMIM 145 000)	MEN1, CASR, HRPT2, autre ?	Hyperplasie multiglandulaire	
FHH (OMIM 145 980)	CASR htz (3q13.3-q21)	Hyperplasie	
NS HPT (OMIM 145 980)	CASR hmz (3q13.3-q21)	Hyperplasie	

HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE

- Contexte familial
- Découverte simultanée d'une autre atteinte endocrinienne
- Hyperparathyroïdie primaire isolée du sujet jeune < 40 ans (< 50 ans)
- Hypercalcémie sévère
- Atteinte multiglandulaire
- Hyperplasie, adénome atypique, carcinome
- Hyperparathyroïdie récidivante après chirurgie

ADENOMES HYPOPHYSAIRES

94% adénomes hypophysaires sporadiques

6% adénomes hypophysaires familiaux ... ou plus?

Syndrome	gène	localisation	année	fréquence
NEM1	MEN1	11q13	1997	3 à 4%
CCN	PRKAR1A	17q22-24	2000	rares
FIPA	AIP	11q13	2006	3 à 4%

Mais aussi : (Panel de gènes)

Mc Cune Albright (GNAS)

MEN4 (Gène CDKN1B (12q13) (protéine P27Kip1)

Syndromes de prédisposition aux paragangliomes SDH (SDHB, SDHC, SDHD)

Somatiques



- Uniquement au niveau tumoral (prélèvement congelé ou fixé dans le formol puis inclus en paraffine)



Intérêt thérapeutique et pronostique
% cellules avec variant pathogène

Constitutionnelles

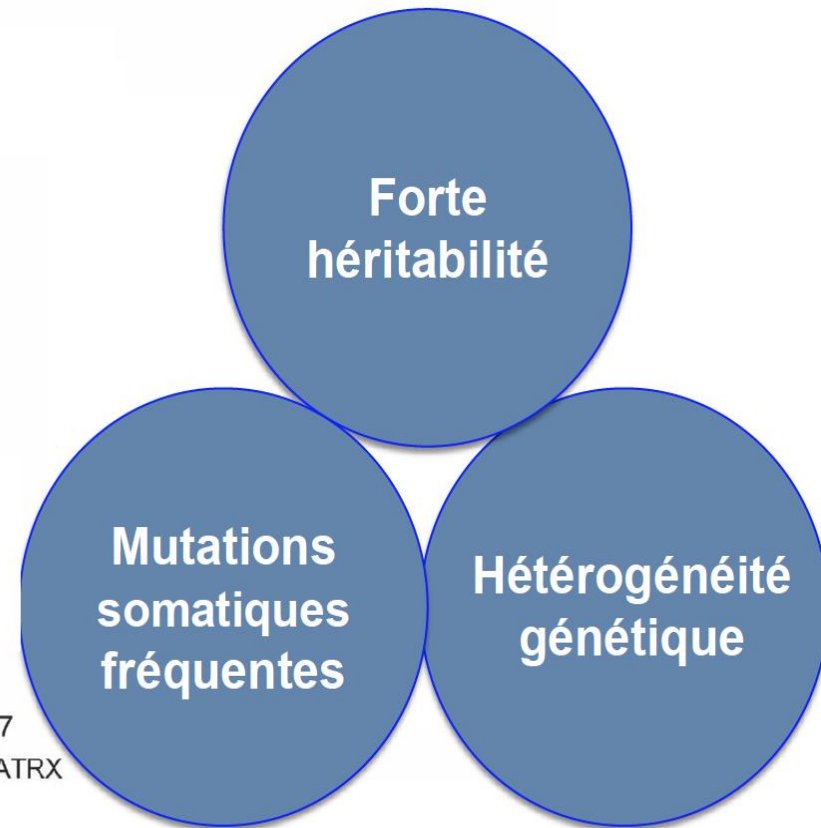
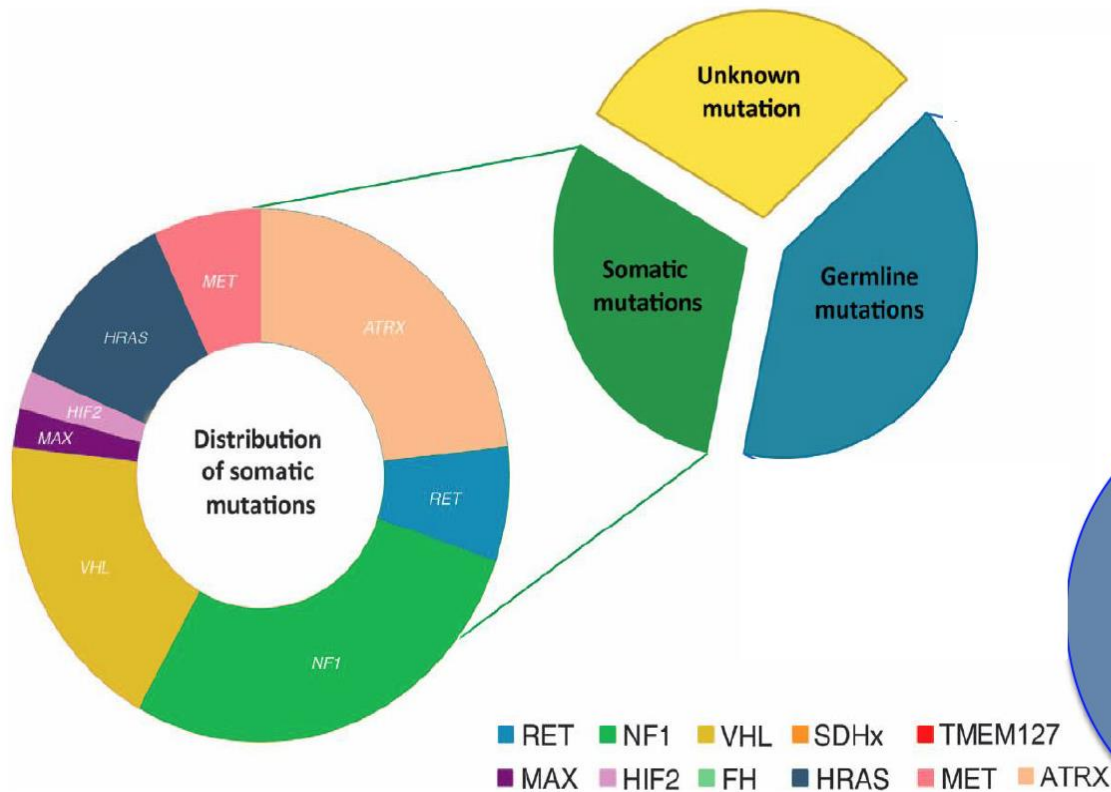


- Dans toutes les cellules de l'organisme (leucocytes)



Intérêt diagnostique
Mode de transmission
Conseil génétique

Phéochromocytomes & Paragangliomes (PPGL)



Intérêts d'identifier des Variants somatiques :

- CMT :RET M918T facteur prédictif de réponse au Vandetanib
- TNE pancréas : NEM1 et ATRX et meilleure survie

Que retenir?

- 10 (AdH) à 40 %(PC/PGL) d'origine familiale
- Analyse génétique constitutionnelle: Consentement, cadre législatif
Panel de gènes : env 20 NEM2/ phéo
env 10 NEM1 et hyperpara
- Recherche de variants somatiques et intérêt thérapeutique

