

Les Tumeurs Endocrines Héréditaires

Symposium Infirmier du GTE
Paris 2 décembre 2016



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille

Catherine Cardot-Bauters



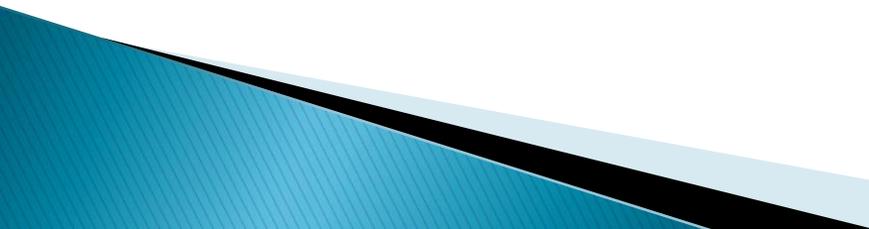
Différents sièges de tumeurs endocrines :

- ❑ Les Tumeurs Endocrines Gastro-Entéro-Pancréatiques GEP
 - ❑ Mais aussi :
 - ❑ Les Tumeurs Endocrines Bronchiques et Thymiques
 - ❑ Les Phéochromocytomes et les Paragangliomes PHEO et PGL
 - ❑ Le Carcinome Médullaire de la Thyroïde CMT
 - ❑ L'Hyperparathyroïdie Primaire HPT
- 

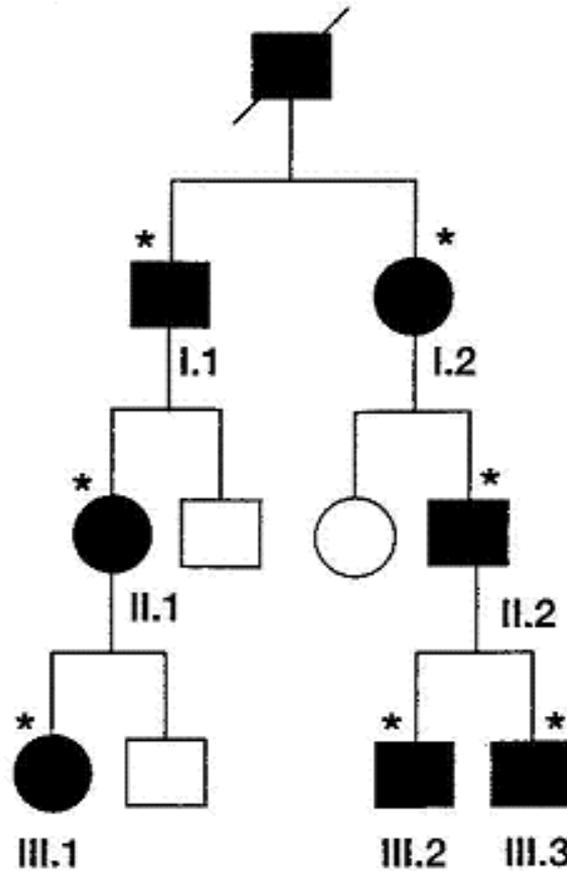
Caractéristiques communes :

- Origine embryologique
 - Caractéristiques anatomo-pathologiques
 - Capacités de sécrétion hormonale : syndromes sécrétoires
 - Différents potentiels évolutifs
-
- Soit sporadiques dans 70 à 90 % des cas
 - Soit héréditaires : **Syndromes de prédisposition familiaux (syndromes de prédisposition génétique)**, dans 10 à 30% des cas selon le siège tumoral
- 

Les syndromes de prédisposition familiaux :

- Association chez un même patient de plusieurs types de tumeurs endocrines mais aussi d'autres atteintes extra-endocriniennes
 - Différents types d'associations tumorales selon le syndrome
 - Caractère héréditaire = notion de **formes familiales**
 - Dans la très grande majorité des cas : **mode de transmission autosomique dominant**
 - Anomalie sur un gène suppresseur de tumeur, parfois un proto-oncogène
- 

Transmission **autosomique dominante**
L'anomalie génétique est transmise de
parent à enfant avec un **risque de 50%**



- ❑ Depuis les trente dernières années, identification progressive des différents gènes de prédisposition aux tumeurs endocrines
 - ❑ Probablement d'autres gènes à découvrir
 - ❑ Notion de **dépistage familial**
 - ❑ Notion de **surveillance**, de **diagnostic précoce**, de **traitement précoce**, de **prise en charge prophylactique...**
- 

Quand faut-il suspecter une forme familiale?

Caractéristiques communes aux formes familiales des Tumeurs Endocrines

- Âge jeune
 - Caractère multifocal de l'atteinte tumorale
 - Certaines caractéristiques anatomopathologiques
 - Associations tumorales ou pathologiques caractéristiques d'un syndrome de prédisposition génétique
 - Antécédents familiaux
- 

Comment rechercher une forme familiale?

Consultation spécialisée d'oncogénétique

- Par un médecin exerçant au sein d'une équipe multidisciplinaire
 - Plusieurs étapes
 - Dans un contexte législatif défini
- 

1^{ère} consultation : médecin + psychologue

Recueil des antécédents familiaux et arbre généalogique

Analyse de la situation clinique du patient

Information du patient

Recueil du consentement écrit du patient

Prélèvement

Etape d'analyse du prélèvement par le laboratoire d'oncogénétique

Plusieurs semaines à plusieurs mois selon le ou les gène(s) étudiés

2^{ème} consultation : médecin + psychologue

Rendu du résultat au patient

Explications sur les modalités de prise en charge proposées



Absence de mutation

STOP



Présence d'une mutation

**PRISE EN CHARGE
SPECIFIQUE**

1. Conséquences pour le patient

2. Conséquences familiales +++

Dépistage des sujets asymptomatiques
Mode de transmission le plus souvent
autosomique dominant avec dans
certains cas empreinte génomique.

Cadre législatif

- ❖ 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.



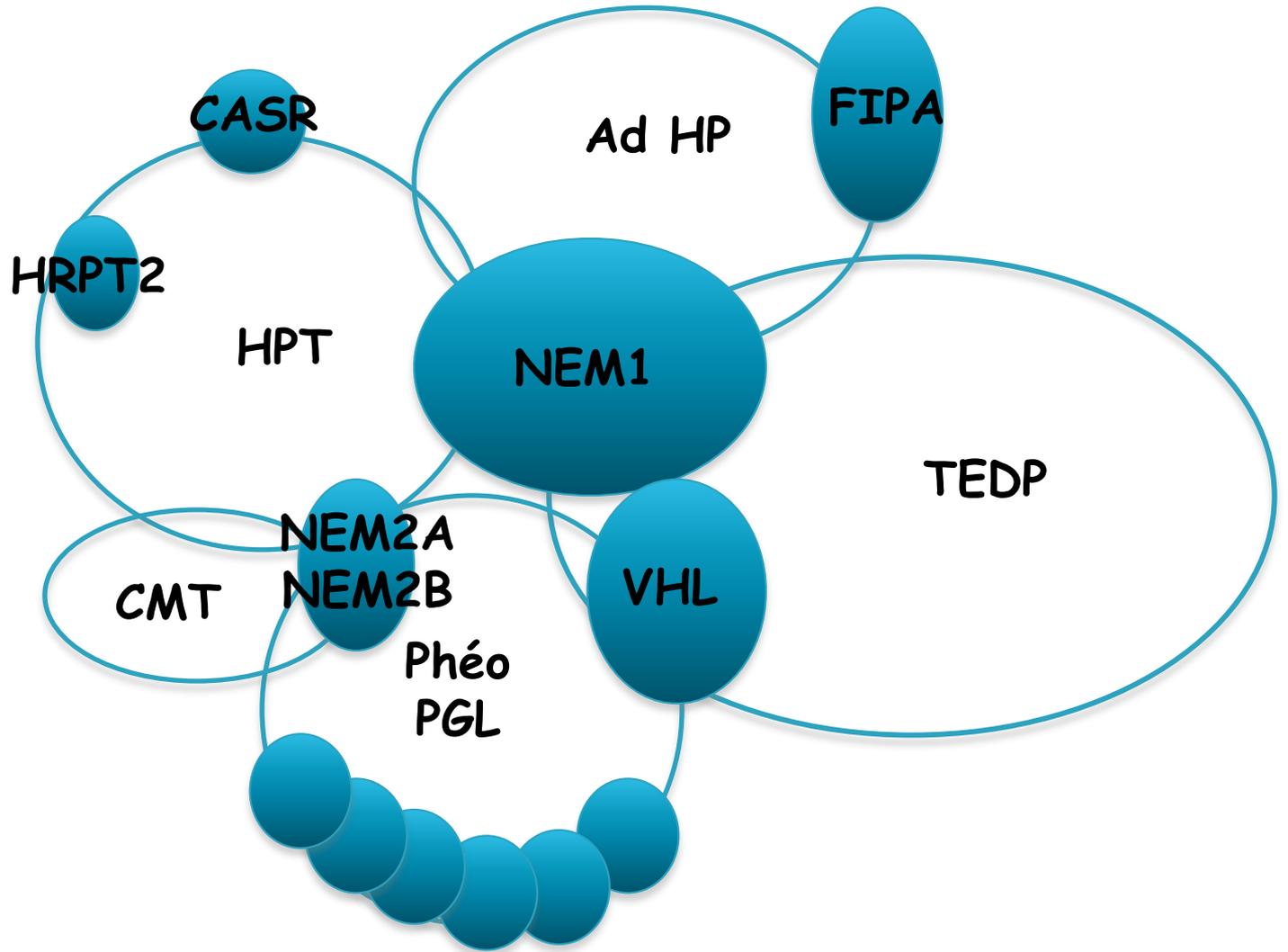
20 ml EDTA
Température ambiante

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

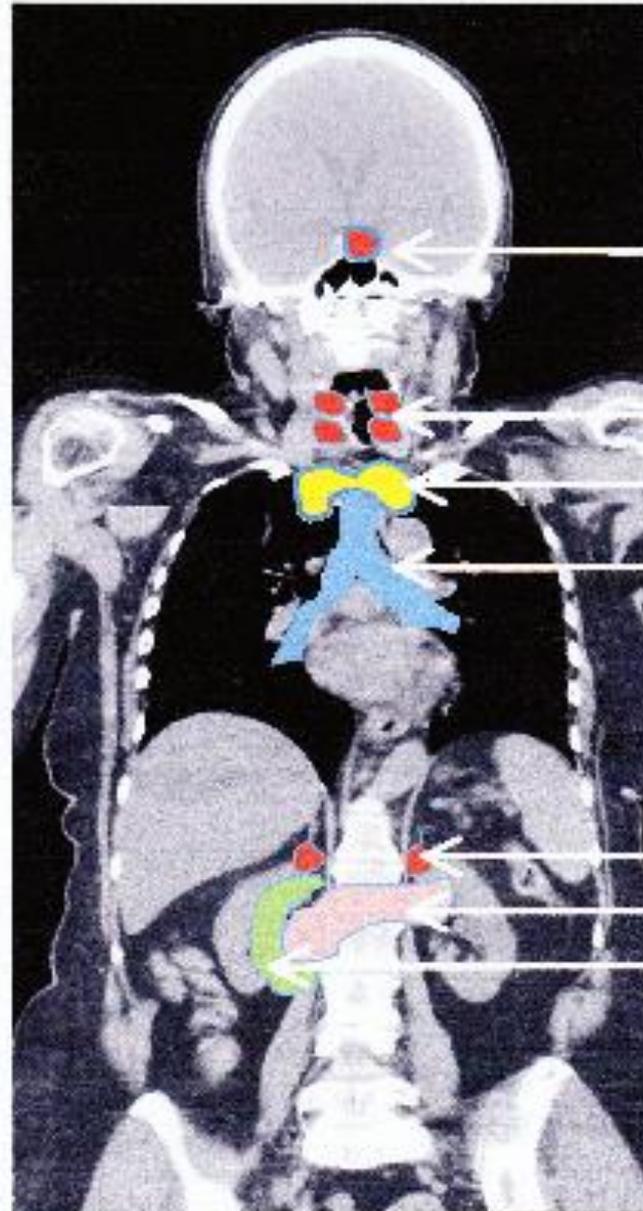
www.reseau-gte.org

Groupe d' ' étude des Tumeurs Endocrines
SFE, RENATEN

Arbres décisionnels des explorations génétiques
Formulaire de consentement et fiche de renseignements cliniques
Liste des laboratoires du réseau d'oncogénétique



Exemple de la Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1



Hypophyse 40%

Parathyroïdes 95%

Thymus 3%

Bronches 3%

Surrénales 20%

Pancréas }
Duodénum } 50
%

Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1

➤ 5 atteintes endocriniennes majeures

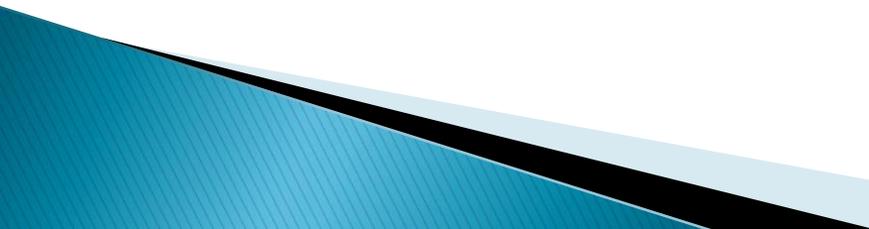
- ① Hyperparathyroïdie primaire : 90-100%
- ② Tumeurs endocrines duodéno-pancréatiques : 30-75%
- ③ Tumeurs de l'antéhypophyse : 15-65%
- ④ Hyperplasies ou tumeurs de la corticosurrénale : 20-40
- ⑤ Tumeurs endocrines thymiques ou bronchiques : 5-10%

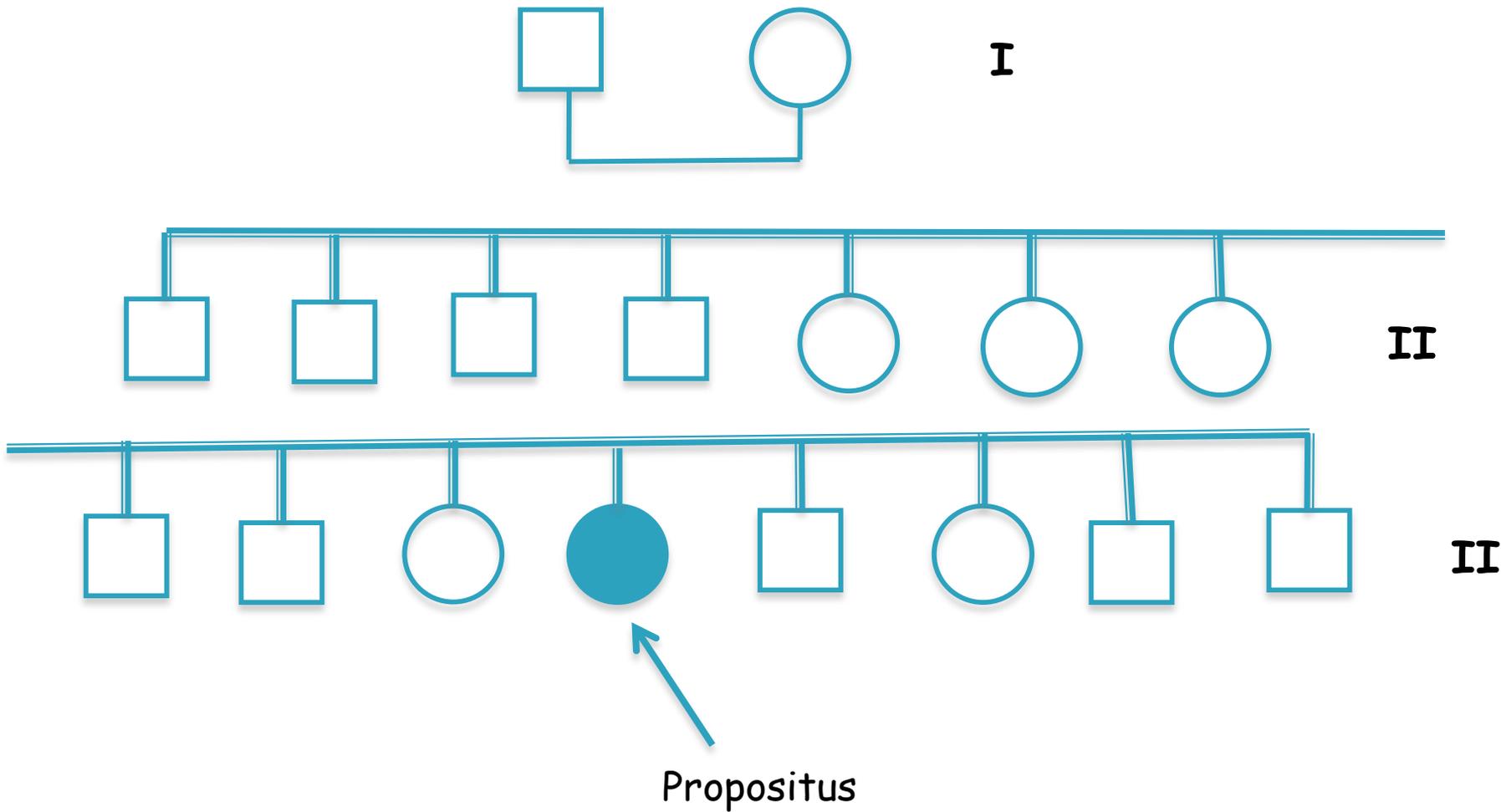
➤ Lésions non endocriniennes associées

- Proliférations cutanées diverses : 30-40% (lipomes, fibromes, angiofibromes, lentigines, collagénomes, naevi, mélanomes)
- Ependymomes, méningiomes
- Tumeurs conjonctives

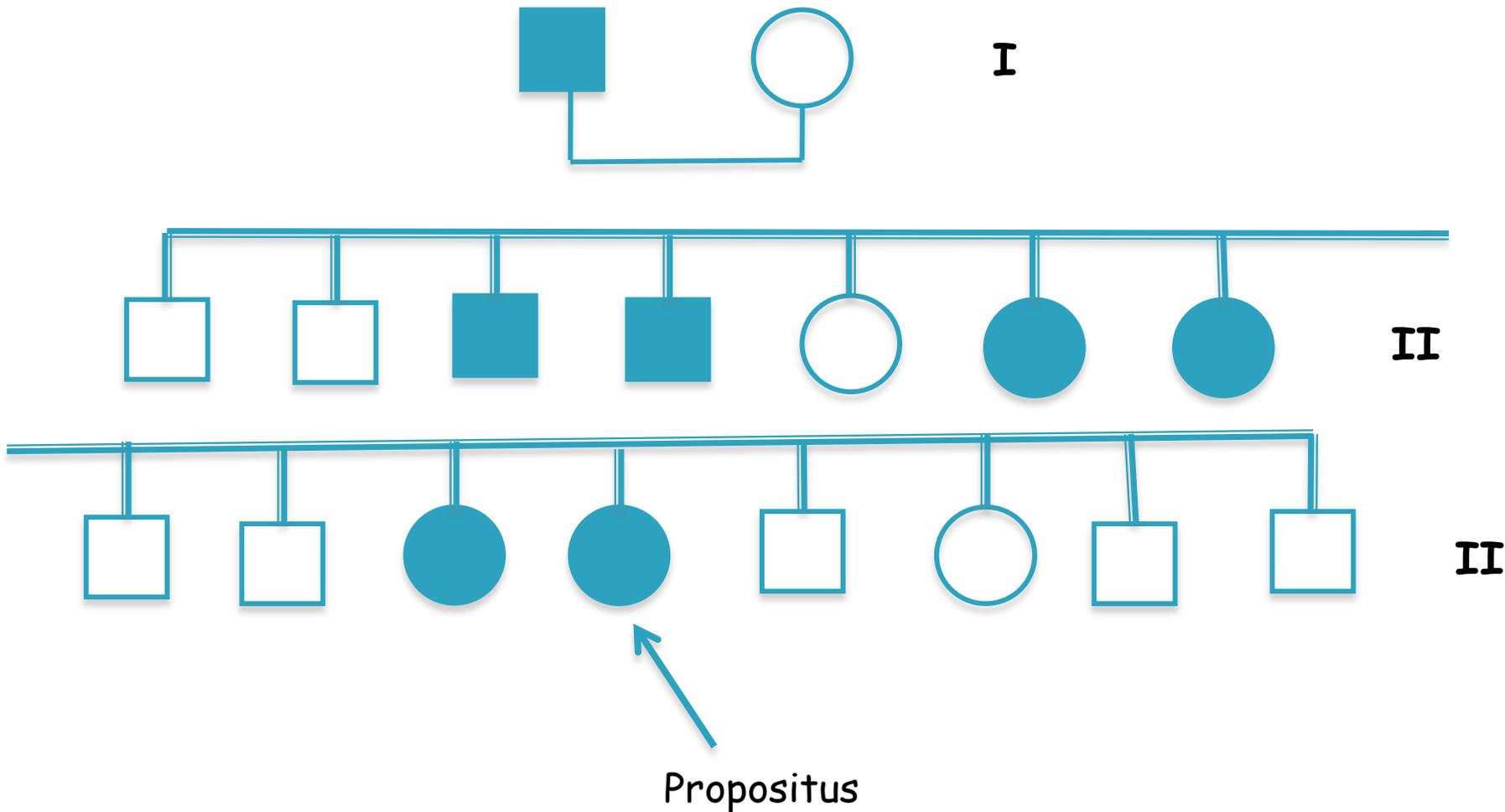
Gène *MEN1*

**Suppresseur de tumeur
Ménine**

- Famille de NEM 1
 - Propositus : F de 31 ans ans consultant pour aménorrhée-galactorhée
 - Diagnostic d' adénome à prolactine
 - Hypercalcémie révélant une hyperparathyroïdie primaire
 - Hypoglycémies révélant un insulinome
 - NEM1, enquête familiale
 - 1993 : analyses de liaison
 - Fratrie de 15!!!!
- 

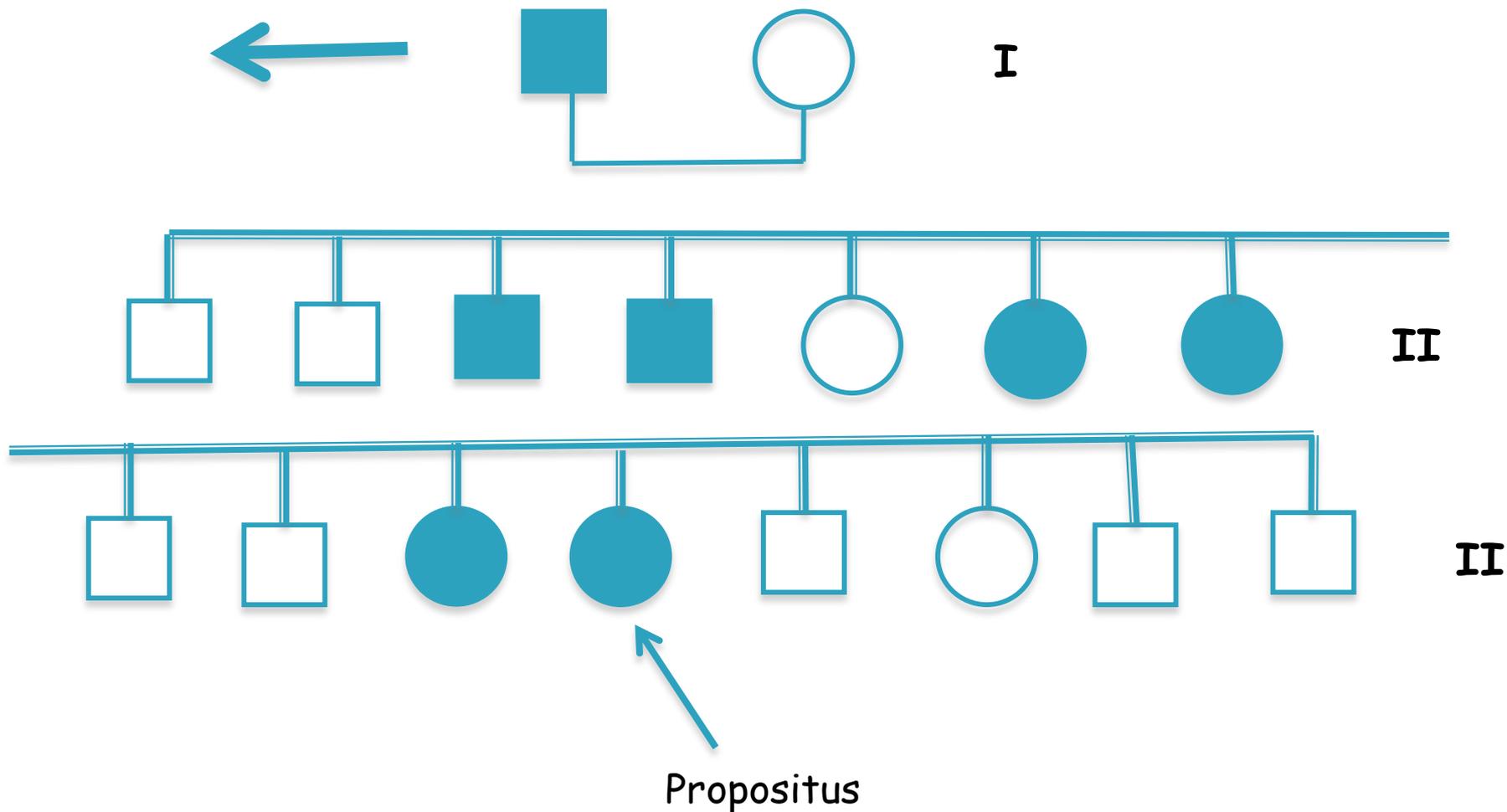


Analyses de liaison
Délétion totale du gène MEN1

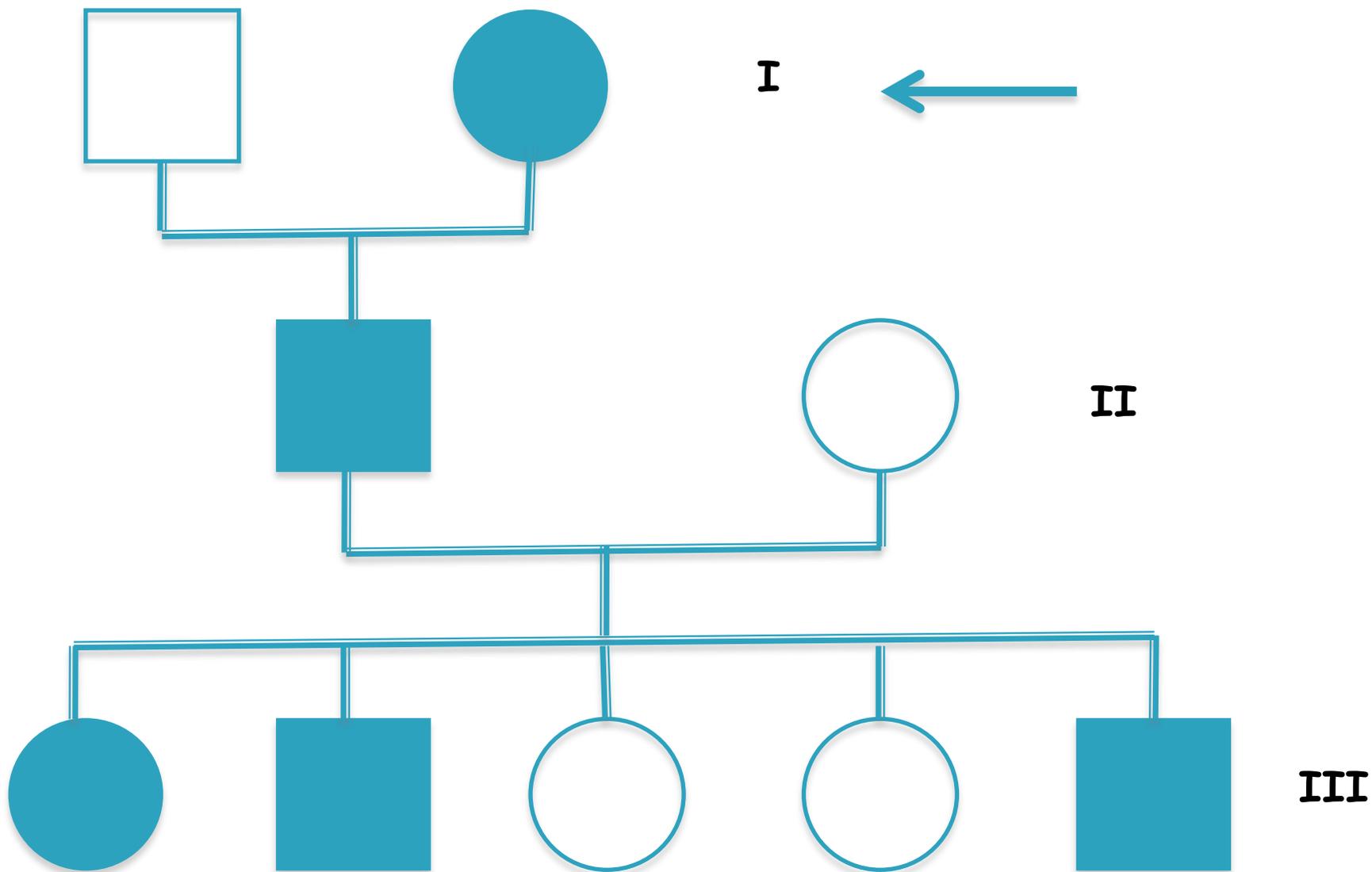


Analyses de liaison
Délétion totale du gène *MEN1*

Poursuite de l'enquête familiale



Analyses de liaison
Délétion totale du gène MEN1

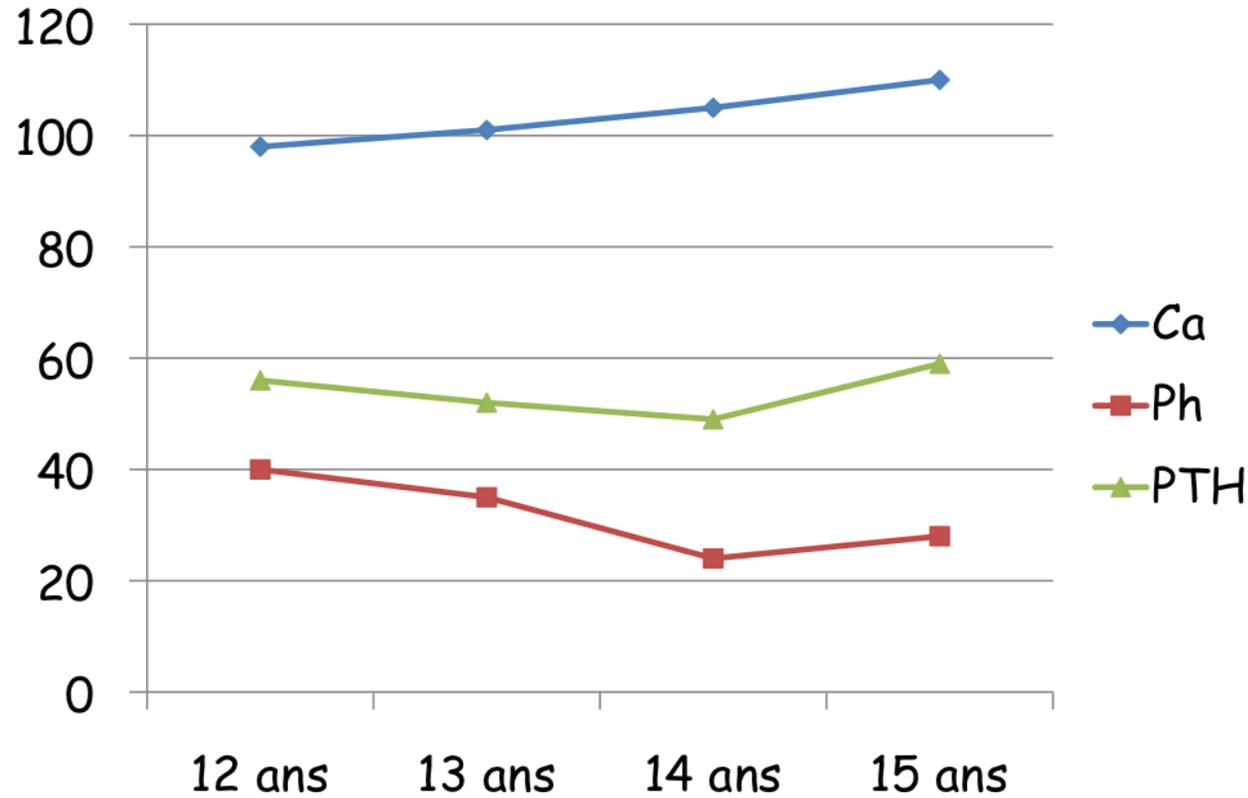


Pauline, 27/03/1982

Diagnostic génétique en 1993 (11 ans)



1993 (11 ans) : RAS
Surveillance annuelle



Coliques néphrétiques gauches
Lithiase uretère pelvien

Hypercalcémie/**hyperparathyroïdie primaire**

Calcémie maximale 110 mg/l

Lithiases rénales et coliques néphrétiques

DMO : diminution du CMO (limite inférieure de la normale pour l'âge)



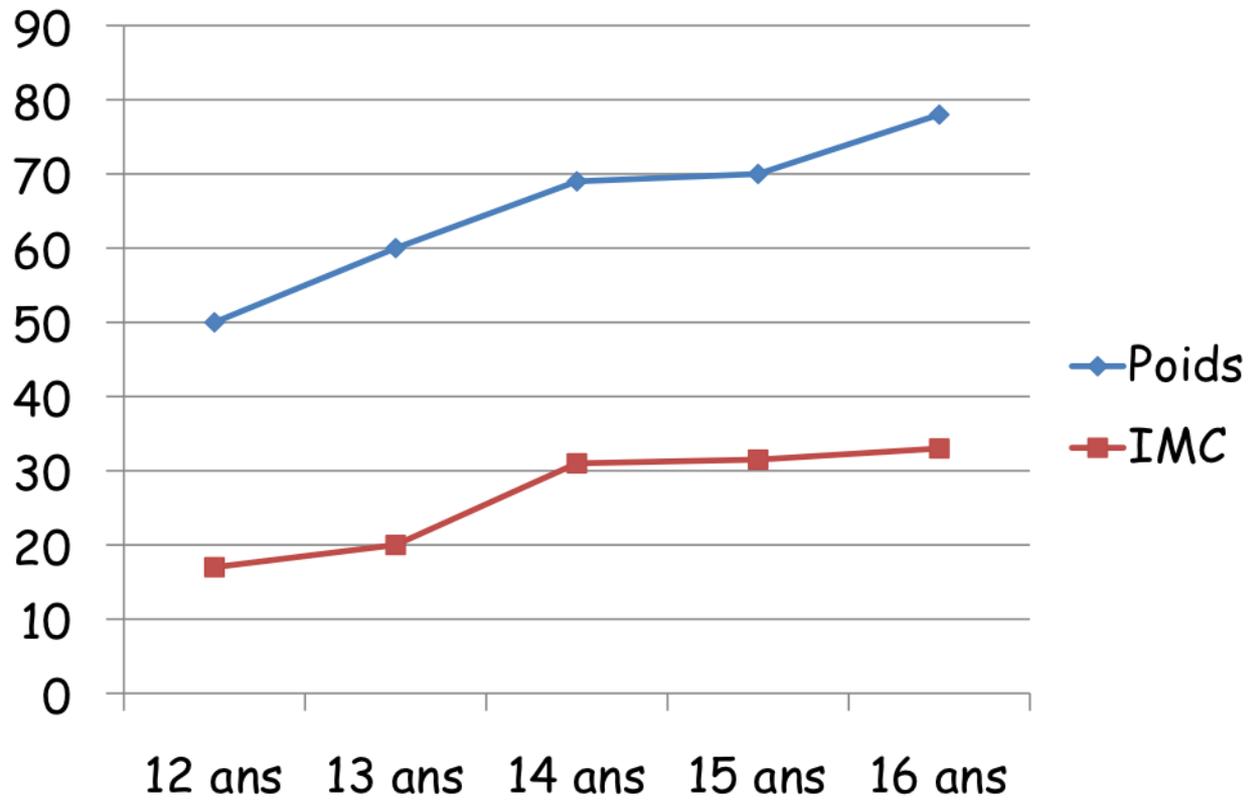
Cervicotomie 1997 (15 ans)

Parathyroïdectomie subtotale + thymectomie bilatérale

Exérèse de 3,5 PT laissant en place $\frac{1}{2}$ PT supérieure gauche

Hyperplasie diffuse de l'ensemble des parathyroïdes

Pas de parathyroïde ectopique



□ Récidive des coliques néphrétiques, de nouveau hypercalcémie 105 mg/l

□ Apparition de malaises d'aggravation rapide avec hypoglycémies (0,30 g/l)/hyperinsulinisme organique/Proglycem ; hyperglucagonémie fluctuante (X 3). Mise en évidence par l'échoendoscopie d'une petite formation arrondie hypoéchogène de la queue du pancréas, non visible en IRM

□ **Nouvelle cervicotomie 1998 (16 ans)** : résection thyroïdienne inférieure gauche et thymectomie complémentaire gauche + dosages per-opératoires de PTH ; adénome parathyroïdien de 2mm au contact du pôle inférieur du lobe thyroïdien gauche

□ **Chirurgie pancréatique 1998** (4 jours après la cervicotomie) : pancréatectomie gauche avec préservation splénique pour deux tumeurs caudales macroscopiques ; dosages per-opératoires d'insuline. **6 tumeurs, une de 2 cm IHC + insuline, une de 1 cm IHC + glucagon, 4 tumeurs microscopiques millimétriques dont 3 IHC + glucagon**

Prise de poids
Troubles des règles
Hirsutisme
SOPK?

Quelques vergetures
Petite amyotrophie
HTA

Cortisolémie et cortisolurie à la limite supérieure des normes puis franchement élevées ; absence de freinage
Authentification d'un hypercorticisme ACTH dépendant
Mise en évidence d'un microadénome hypophysaire en IRM

Chirurgie hypophysaire en décembre 1999 (17 ans) /
microadénome corticotrope / Diabète insipide post-opératoire
transitoire / Inertie corticotrope transitoire

Récidive de l'hypercorticisme suspectée à partir de 2002, confirmée en 2003 / Mise en évidence d'un microadénome hypophysaire gauche de 4 mm / Essai de traitement anticortisolique : mal toléré, pas pris / **réintervention chirurgicale hypophysaire en 2004** / confirmation histologique de l'adénome corticotrope / Déficit corticotrope partiel post-opératoire

22 ans

Trois atteintes majeures
5 interventions chirurgicales

Répercussion psychologique +++++
pour la patiente et pour sa famille

« Ma maladie génétique »

« Malédiction familiale »

Aide psychologique

Répercussion psychologique +++++
pour la patiente et pour sa famille

« Ma maladie génétique »

« Malédiction familiale »

Evolution

- ❑ Une grossesse en 2009 (HTA, diabète gestationnel, hyperparathyroïdie modérée asymptomatique, diabète insipide)
- ❑ **Ependymome C3 - C7** diagnostiqué et opéré en 2013 (épendymome de grade II) / douleurs neuropathiques résiduelles
- ❑ Deuxième grossesse en 2014 (HTA, diabète gestationnel insuliné, hyperparathyroïdie traitée par Mimpara, diabète insipide)
- ❑ Donc deux fils actuellement âgés de 7 ans et 2 ans...
- ❑ Enquête génétique en cours pour le fils de 7 ans

Evolution

- ❑ Une grossesse en 2009 (HTA, diabète gestationnel, hyperparathyroïdie modérée asymptomatique, diabète insipide)
- ❑ **Ependymome C3 - C7** diagnostiqué et opéré en 2013 (épendymome de grade II) / douleurs neuropathiques résiduelles
- ❑ Deuxième grossesse en 2014 (diabète gestationnel insuliné, hyperparathyroïdie modérée asymptomatique, Mimpara, diabète insipide)
- ❑ Donc deux fils actuellement âgés de 7 ans et 2 ans...
- ❑ Enquête génétique en cours pour le fils de 7 ans

A quel âge le
dépistage génétique?
Comment?

Les atteintes les plus fréquentes :

① Hyperparathyroïdie primaire, plus ou moins symptomatique, facile à diagnostiquer. Il faut en apprécier le retentissement.

② Atteinte duodéno-pancréatique : insulinome (analyse des signes cliniques ++)

Autres tumeurs sécrétantes et tumeurs non sécrétantes plus rares mais fréquence réelle peut être sous évaluée

③ Atteinte hypophysaire : prolactinome (puberté)

Autres adénomes sécrétants plus rares GH / ACTH, adénomes non sécrétants plus rares

④ Atteinte surrénalienne : risque de tumeur maligne non évalué

⑤ Atteinte thymique / bronchique : difficulté du diagnostic, familles à risque de tumeur thymique?

GTE

Groupe d' Etude des Tumeurs Endocrines

RENATEN

Réseau National de prise en charge des Tumeurs Endocrines Malignes rares Sporadiques et Héréditaires



QUESTIONS

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		

CMT familiaux : 25%

ATCD familiaux, multifocalité, HCC

RET
Protooncogène

Maladie de Von Hippel Lindau

- Hémangioblastomes SNC
- Hémangioblastomes rétiniens
- Kystes et tumeurs rénales (adénocarcinome rénal à cellules claires)
- Kystes et **tumeurs endocrines du pancréas**
- Tumeurs du sac endo-lymphatique
- Phéochromocytomes**

Gène VHL
Protéine VHL

TEDP

NEM1

VHL

NF1

STB

- Présentations syndromiques ou ATCD familiaux
- En l'absence de lésion associée ou d'ATCD familiaux :
 - Tumeurs multiples
 - Gastrinome
 - Tumeur unique avant 50 ans

PHEO PGL

1 - 5 %



NEM2A (RET)

NEM2B (RET)

PHEO uni ou bilatéral

PHEO uni ou bilatéral

4 - 10%



VHL

PHEO/PGL

1 - 5 %



NF1

PHEO

> 25%



SDHB

PGL

SDHC

PGL

SDHD

PGL/PHEO

SDHA

SDHAF2

TMEM127

KIF1B β

MAX

PHEO bilatéral

FH

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	rare
FIPA	AIP	11q13	2006	3 à 4%

Mais aussi :

Mc Cune Albright

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

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

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

ADENOME HYPOPHYSAIRE

- ATCD familiaux, NEM1, FIPA, CCN
- Association pathologique évocatrice de NEM1 ou de CCN
- Adénome hypophysaire < 18 ans
- Macroadénome > 10 mm < 30 ans

TUMEUR ENDOCRINE DUODENO-PANCREATIQUE

- ATCD familiaux
- Présentations syndromiques
- Gastrinome
- Tumeurs multiples
- Age

CARCINOME MEDULLAIRE DE LA THYROIDE

- Dans tous les cas

PHEOCHROMOCYTOME PARAGANGLIOME

- Dans tous les cas?
- Si ATCD familiaux
- Si présentation syndromique
- Si enfant ou adulte jeune
- Si phéo/pgls multiples ou bilatéraux
- Si phéo/pgl malin

MERCI