



ONCOGENETIQUE CORTICOSSURENALIENNE

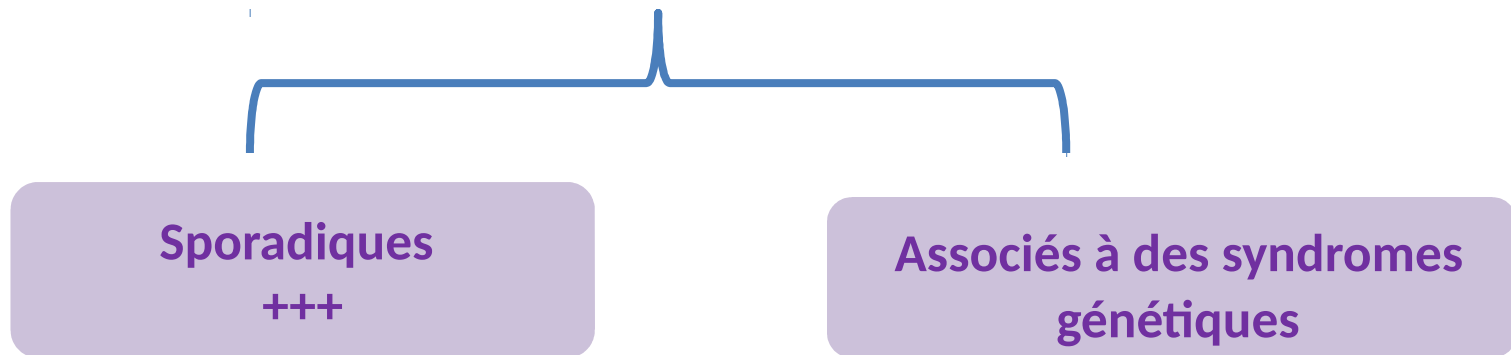
Pr Ag N.Aboussair

16^{ème} Meeting d'endocrinologie- diabétologie , Marrakech

Le 11 Avril 2015

INTRODUCTION (1)

- ❑ Tumeurs corticosurréaliennes (TCS)= 2 à 3 % de la population
- ❑ Les Carcinomes Corticosurréaliens (CC) sont rares (< 1% de l'ensemble des cancers).
- ❑ Mauvais pronostic (survie à 5ans < 30%)



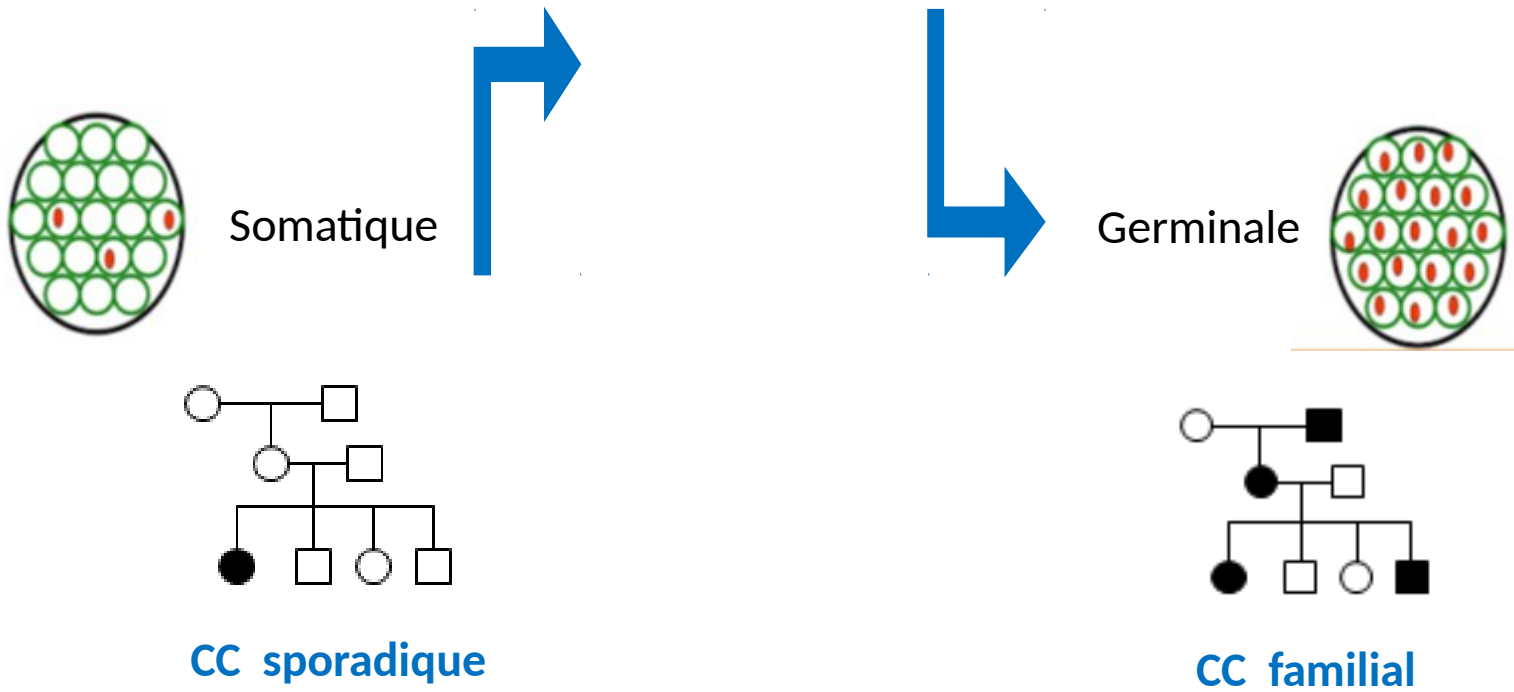
INTRODUCTION (2)

Intérêt de la génétique:

- ❑ **Consultation d'oncogénétique +++**
- ❑ **Diagnostic moléculaire** et prise en charge adéquate des patients et leur apparentés dans les syndromes de prédisposition génétique aux CC.
- ❑ **Classification génomique des CC sporadiques**

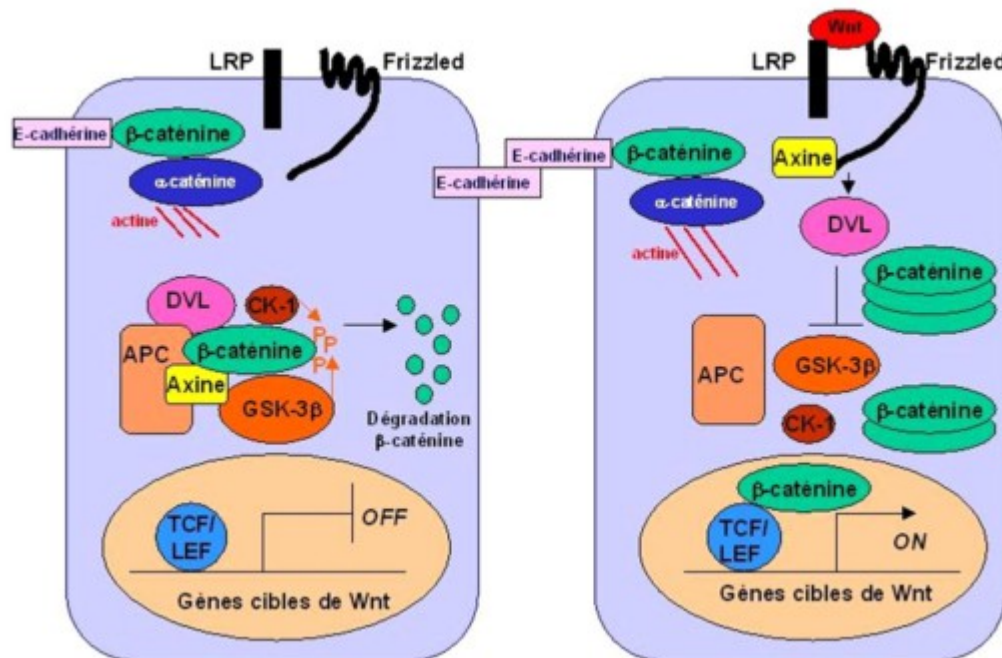
Oncogenèse corticosurrénalienne

- Le carcinome corticosurrénalien (CC) est une pathologie de l'ADN :



Oncogénèse corticosurrénalienne

- ❑ Plusieurs gènes sont impliqués dans la survenue des CC
- ❑ Plusieurs voies de signalisation (EX voies de signalisation Wnt/ β caténine et BMP)



Oncogenèse corticosurrénalienne

A. Principaux gènes impliqués dans les CC Héréditaires

Syndrome ou maladie	Gènes/Loci	Fonction
Syndrome de Li-Fraumeni	<i>P53</i> (17p13) <i>Hchk2</i> (22q11.2)	Suppresseur de tumeur
Syndrome de Wermer Néoplasies endocriniennes multiples de type 1	<i>MEN1</i> (11q13)	Suppresseur de tumeur
Syndrome de Wiedemann Beckwith	Locus 11p15 <i>IGF2</i> <i>CDKN1C</i>	Croissance cellulaire Suppresseur de tumeur
Les polyposes coliques familiales	<i>APC</i> (5q216-22)	Suppresseur de tumeur

Oncogénèse corticosurrénalienne

B. Gènes et altérations impliqués dans les CC sporadiques

- ❑ Mutation de N-Ras (12,5%)
- ❑ Mutation de TP53 (25%)
- ❑ Mutation de β -caténine (30%)
- ❑ Surexpression de IGF-2 (90%).

Oncogenèse corticosurrénalienne

C. Classification génomique des CC sporadiques

- ❑ Etude sur 177 CC
- ❑ Tumeurs de **mauvais pronostic** (Mutations au niveau des gènes
CTNNB1, TP53, CDKN2A, RB1, MEN1, ZNRF3, DAXX, TERT,
et MED12
- ❑ Tumeurs de **bon pronostic** surexpression de 11 microARN issus d'une région du chromosome X (miR 506-514), et la répression d'un autre groupe de 54 microARN issus d'une région du chromosome 14q).

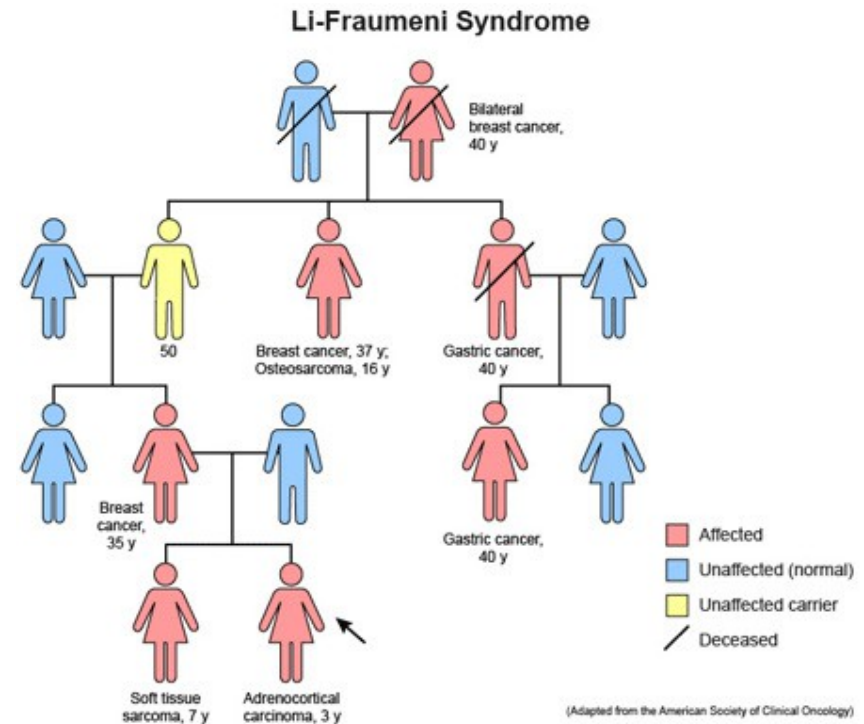
Syndromes de prédisposition génétique au CC

Syndrome ou maladie	Gènes/Loci	Fonction
Syndrome de Li-Fraumeni	<i>P53</i> (17p13) <i>Hchk2</i> (22q11.2)	Suppresseur de tumeur
Syndrome de Wermer Néoplasies endocriniennes multiples de type 1	<i>MEN1</i> (11q13)	Suppresseur de tumeur
Syndrome de Wiedemann Beckwith	Locus 11p15 <i>IGF2</i> <i>CDKN1C</i>	Croissance cellulaire Suppresseur de tumeur
Les polyposes coliques familiales	<i>APC</i> (5q216-22)	Suppresseur de tumeur

Syndromes de prédisposition génétique au CC

Syndrome de Li-Fraumeni (SLF)

- ❑ Affection rare du sujet jeune
- ❑ Prédisposition à diverses tumeurs
- ❑ Les tumeurs les plus caractéristiques sont les ostéo-sarcomes, les sarcomes des tissus mous, les cancers de sein du sujet jeune, les leucémies/lymphomes, les tumeurs cérébrales et les **corticosurrénales**



Syndromes de prédisposition génétique au CC

Syndrome de Li-Fraumeni (LFS) Critères de Chompret

1. Cas index atteint d'une tumeur appartenant au spectre du SLF (sarcomes des tissus mous, ostéosarcome, tumeur cérébrale, **corticosurrénalome**, cancer du sein, leucémie, cancer du poumon de type bronchoalvéolaire), développée **avant l'âge de 46 ans**.

ET

Au moins un apparenté du premier ou du second degré atteint d'une tumeur appartenant au spectre du LFS (en dehors du cancer du sein si le cas index est lui-même atteint d'un cancer du sein) **avant l'âge de 56 ans**, ou avec de **multiples tumeurs**

2. Patient atteint de **cancers primitifs multiples, dont 2 appartenant au spectre de SLF** (à l'exception des cancers du sein multiples), la première de ces tumeurs étant survenue **avant l'âge de 46 ans**.

3. Patient atteint d'un **corticosurrénalome** ou d'une **tumeur des plexus choroïdes, quelle que soit l'histoire familiale**.

Syndromes de prédisposition génétique au CC

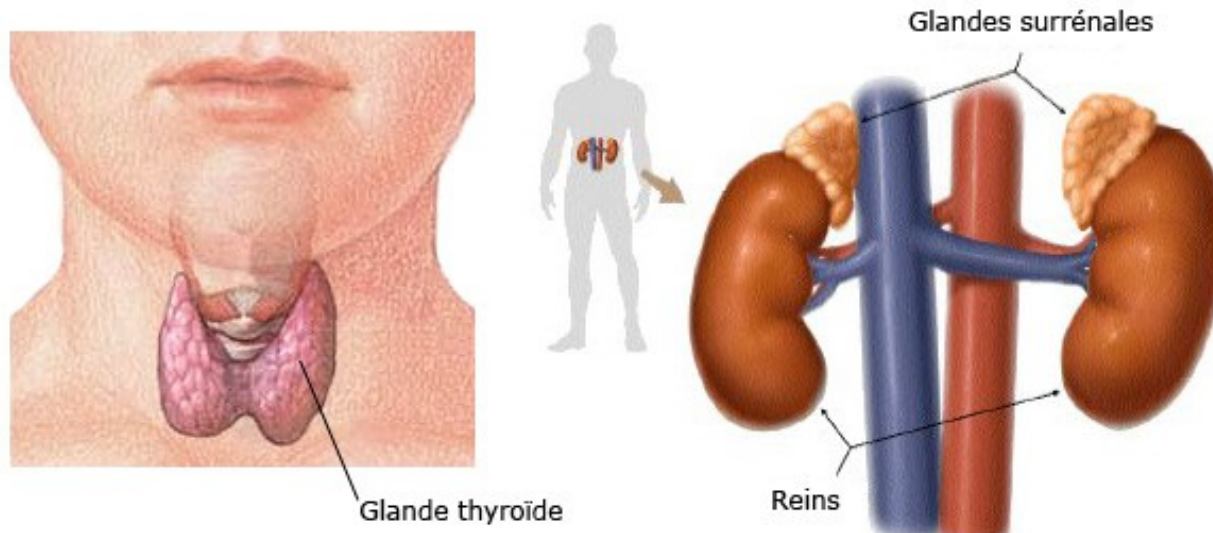
Syndrome de li-Fraumeni (LFS) Génétique

- Transmission autosomique dominante
- Mutations germinales du gène **P53+++** et du gène Hchk2
- Mutations germinales du gène **P53 (50 % des CC de l'enfant)**

Syndromes de prédisposition génétique au CC

Néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (NEM1)

- ❑ Nommées également Syndrome de Wermer
- ❑ Maladie rare (incidence de 1/40000)
- ❑ Survenue d'un CC dans 10 % des cas
- ❑ Hyperparathyroïdie primaire < âge de 20 à 30 ans



Syndromes de prédisposition génétique au CC

Néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (Critères diagnostiques)

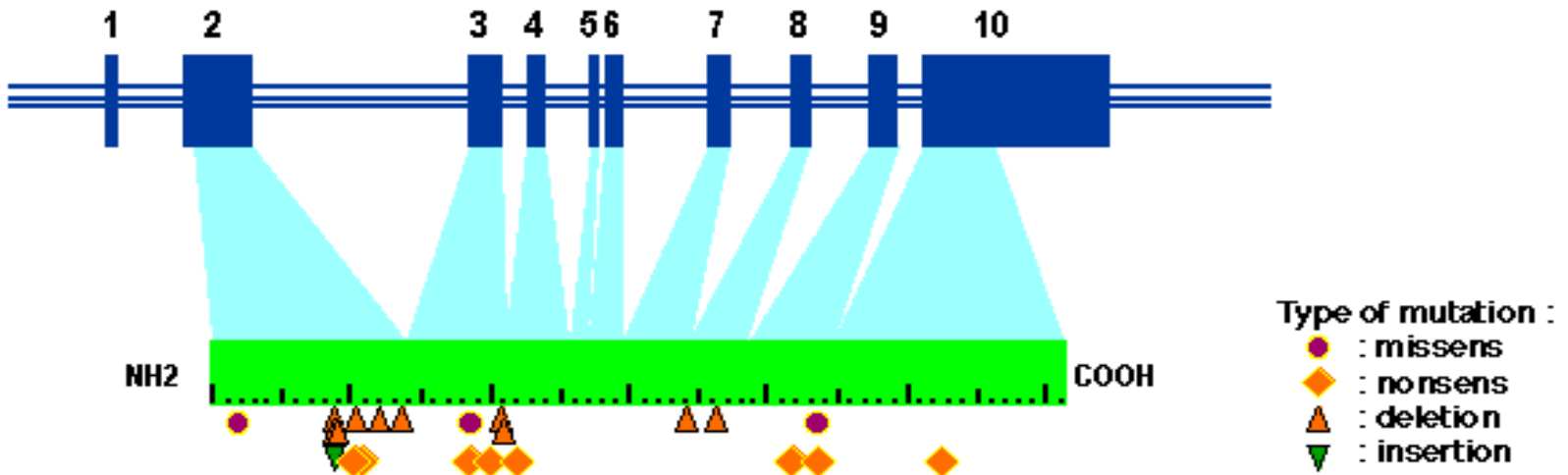
Critères diagnostiques de la NEM1 : deux au moins des éléments suivants doivent être présents

- **Hyperparathyroïdie primaire** par adénome et/ou hyperplasie, atteinte multiglandulaire, récurrente
 - **Tumeur endocrine à localisation duodénale ou pancréatique fonctionnelles** (gastrinome, insulinome, glucagonome, VIPome, autres sécrétions rares, ou **NON fonctionnelles**, ou tumeurs multisécrétantes avec démonstration immunohistochimique de multiples sécrétions hormonales et marqueurs endocrines (chromogranine A)
 - **Carcinoïdes gastriques à cellules entérochromaffines (ECL)**
 - **Adénome antéhypophysaire FONCTIONNEL** sécrétant de la GH (acromégalie), de la prolactine ou autres hormones, ou **NON FONCTIONNEL** ou **multisécrétant** sur le plan immunohistochimique (GH, PRL, LH/FSH, TSH, ACTH)
 - **Tumeurs du cortex surrénalien sécrétant (aldostérone, cortisol) ou non sécrétant**
 - **Tumeurs endocrines du thymus et des bronches**
 - **Un apparenté lié au premier degré avec l'un des critères précédents**
-

Syndromes de prédisposition génétique au CC

Néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (Génétique)

- ☐ Transmission autosomique dominante
- ☐ Gene : MEN1 (10 exons)
- ☐ Corrélation génotype phénotype



Syndromes de prédisposition génétique au CC

Syndrome de Wiedemann Beckwith

- ❑ Décrit par HR. Wiedemann en 1964 et JB. Beckwith en 1969
- ❑ Fréquence estimée : 1/15000 naissances
- ❑ Prédisposition aux tumeurs urogénitales (néphroblastome , CC et gonadoblastome)
- ❑ L'incidence du CC est multipliée par 40 +++

Syndromes de prédisposition génétique au CC

Syndrome de Wiedemann Beckwith

☐ Signes cliniques majeurs :

- Gigantisme (90 %)
- Macroglossie (97%)
- Défaut de fermeture de la paroi abdominale (80%)
- Organomégalie (60%)

☐ Signes cliniques mineurs :

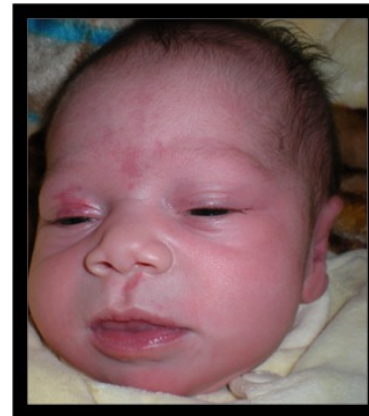
- Hypoglycémie néonatale 50%
- Indentations des oreilles et fistules postérieures de l'hélix
- Angiome facial en flammèche (50%)
- Hémihypertrophie totale ou partielle
- Malformations rénales
- Malformations cardiaques dans 10%



Macroglossia



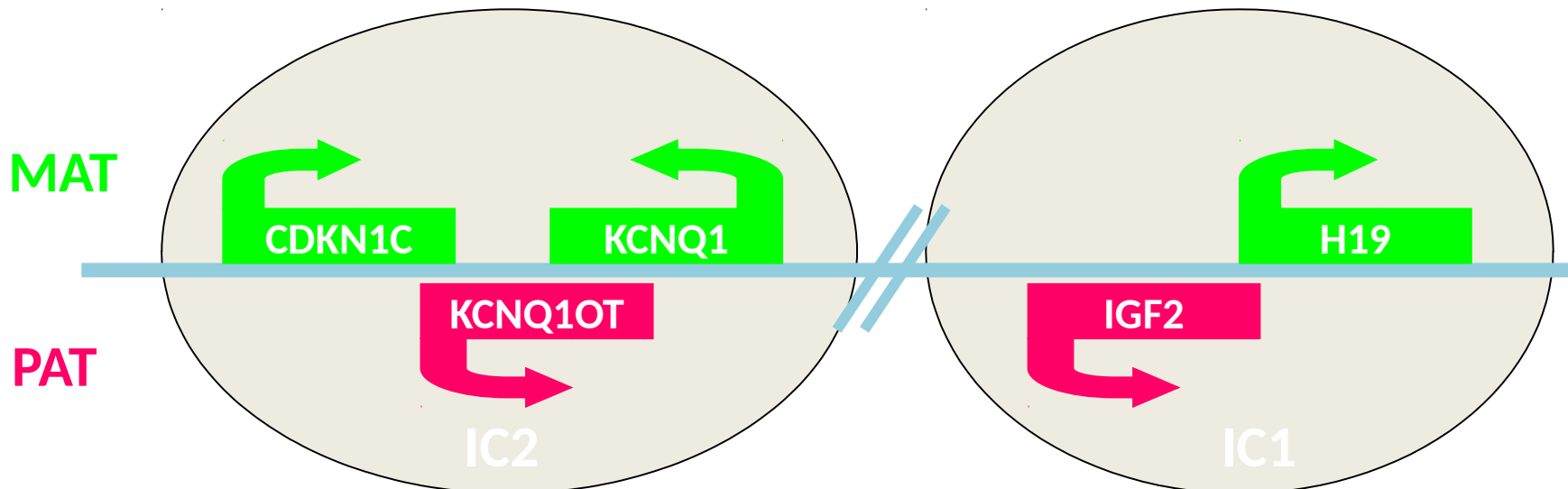
Umbilical hernia



Syndromes de prédisposition génétique au CC

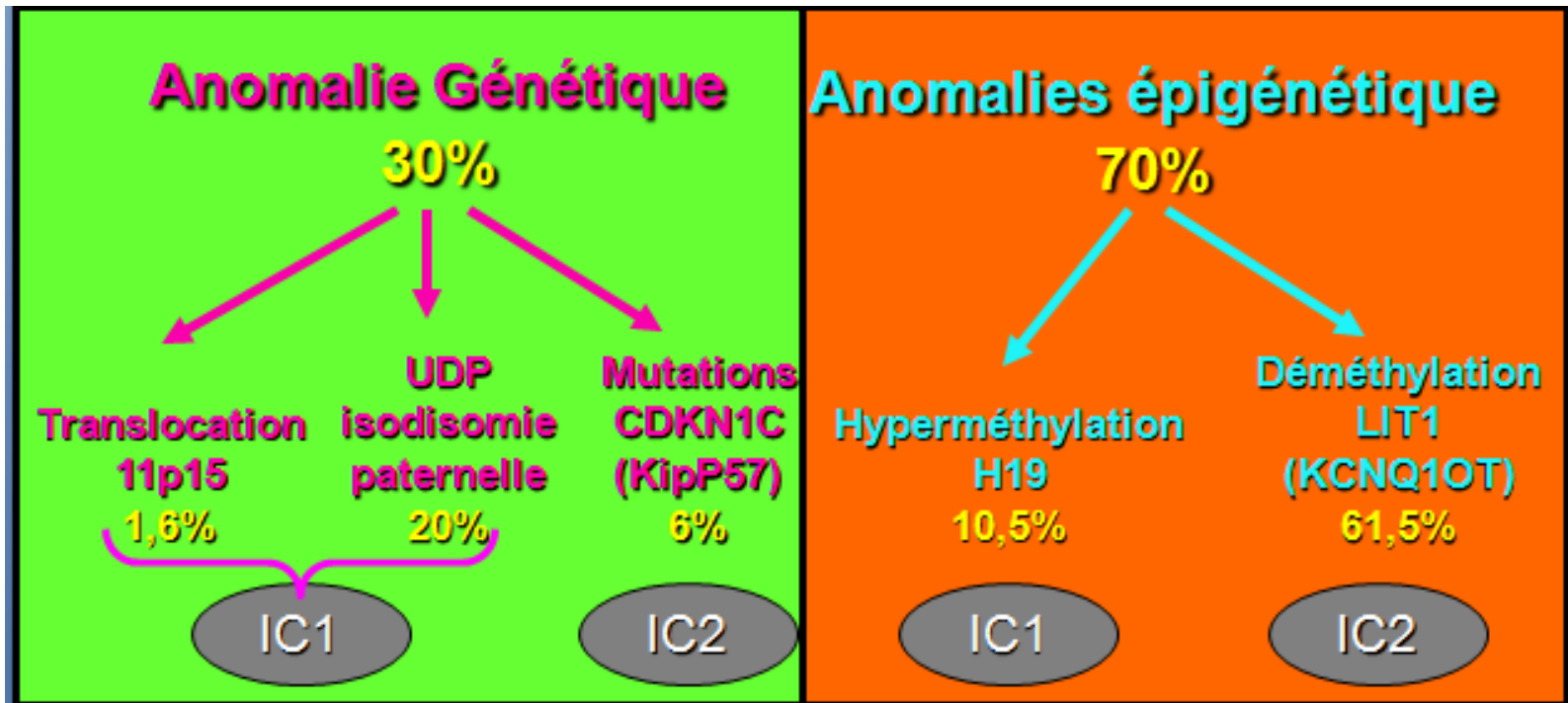
Syndrome de Wiedemann Beckwith Génétique

- ❑ Anomalie de la région 11p15
- ❑ Région chromosomique soumise à empreinte parentale



Syndromes de prédisposition génétique au CC

Syndrome de Wiedemann Beckwith Génétique



Syndromes de prédisposition génétique au CC

Syndrome de Wiedemann Beckwith Génétique

- ❑ Mutations génétiques ou épigénétiques concernant IC2: **CDKN1C (Kip P57) et KCNQ1OT (LIT1)**
 - **Risque tumoral faible**
 - Risque de néphroblastome est rarissime,

- ❑ Mutations concernant l'IC1 (**H19 et IGF2**)
 - **Risque tumoral élevé**
 - Risque néphroblastome important (30%), risque important d'autres tumeurs

Syndromes de prédisposition génétique au CC

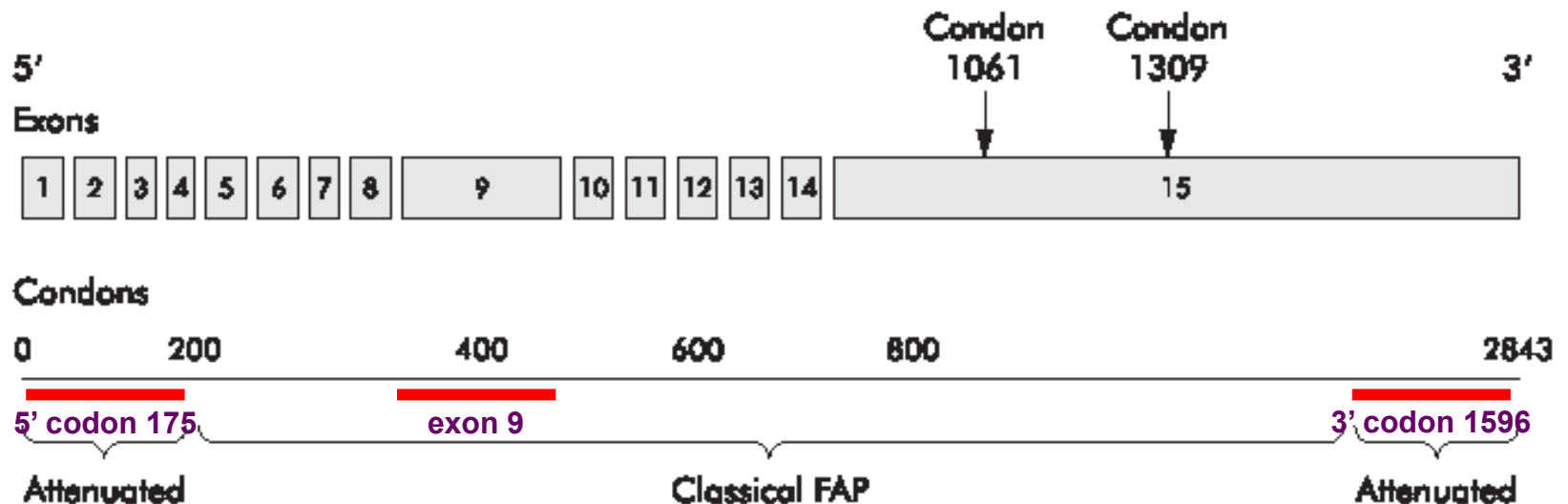
La polypose adénomateuse familiale (PAF)

- ❑ Polypose rectocolique extensive+++
- ❑ Responsable de 1% des cancers recto-coliques
- ❑ Manifestations extracoliques :
 - Hypertrophie congénitale de la couche pigmentaire de la rétine
 - Kystes sébacés , ostéomes
 - adénomes et **carcinomes corticosurrénaux +++**

Syndromes de prédisposition génétique au CC

La polypose adénomateuse familiale (PAF) Génétique

- Transmission autosomique dominante
- Gene : **APC** (5q21-22)
- Corrélation génotype phénotype



Consultation d'oncogénétique

Objectifs

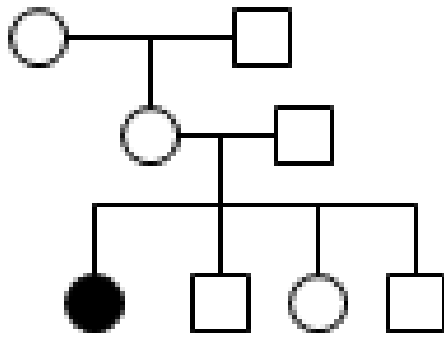
- ❑ Répondre à la demande des patients qui, compte tenu de leur histoire personnelle et/ou familiale, s'interrogent sur le risque de survenue de cancer chez eux-mêmes , ou chez leurs descendants ou apparentés.
- ❑ Les informer des possibilités de prévention et de dépistage adaptées.

Consultation d'oncogénétique

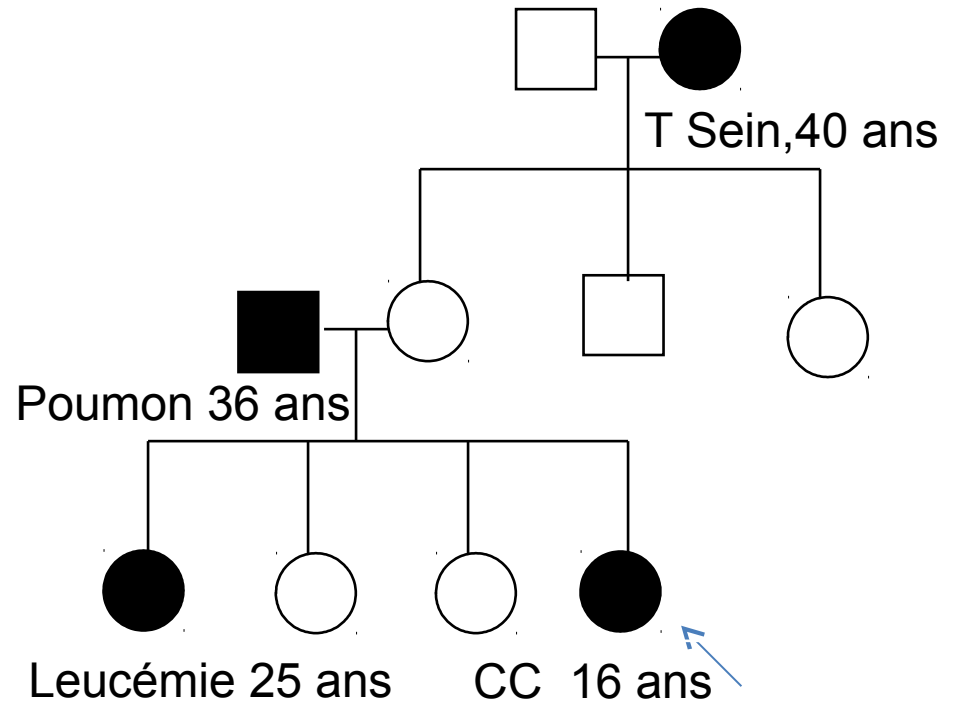
Déroulement

- ❑ Antécédents personnels, reconstitution de **l'arbre généalogique** et recherche d'une éventuelle prédisposition familiale.
- ❑ Donner une information claire et adaptée sur les principes de la génétique mendélienne, et sur l'état des connaissances en matière de prédisposition aux CC
- ❑ Expliquer les possibilités d'interventions préventives ou de dépistage chez le cas index ou ses apparentés .
- ❑ Les enjeux et les limites de l'examen moléculaire sont au consultant si l'indication d'une étude moléculaire est justifiée.
- ❑ Consentement éclairé sera signé avant la mise en route de toute étude moléculaire
- ❑ En cas d'indication d'une étude moléculaire et après consentement éclairé écrit, un prélèvement sanguin sera réalisé, répertorié et stocké .
- ❑ Une consultation de prise en charge psychologique doit être proposée .

Consultation d'oncogénétique



- Sarcome (2 ans)
- Corticosurréalome (6 ans)
- Ostéosarcome (14 ans)
- Cancer du sein gauche (22 ans)
- Cancer du sein gauche (25 ans)



Consultation d'oncogénétique

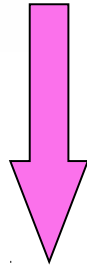
Déroulement

- ❑ Antécédents personnels, reconstitution de **l'arbre généalogique** et recherche d'une éventuelle prédisposition familiale.
- ❑ Donner une information claire et adaptée sur les principes de la génétique mendélienne, et sur l'état des connaissances en matière de prédisposition aux CC
- ❑ Expliquer les possibilités d'interventions préventives ou de dépistage chez le cas index ou ses apparentés .
- ❑ Les enjeux et les limites de l'examen moléculaire sont au consultant si l'indication d'une étude moléculaire est justifiée.
- ❑ Consentement éclairé sera signé avant la mise en route de toute étude moléculaire
- ❑ En cas d'indication d'une étude moléculaire et après **consentement éclairé écrit**, un prélèvement sanguin sera réalisé, répertorié et stocké .
- ❑ Une consultation de prise en charge psychologique doit être proposée .

Diagnostic moléculaire des prédispositions génétiques

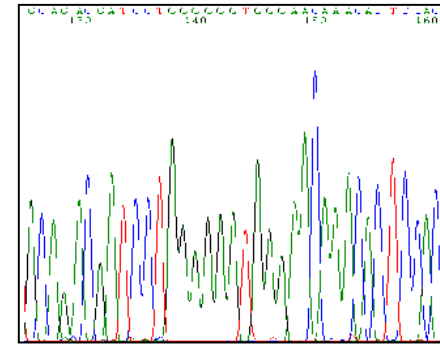
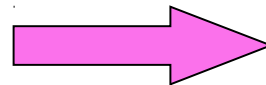
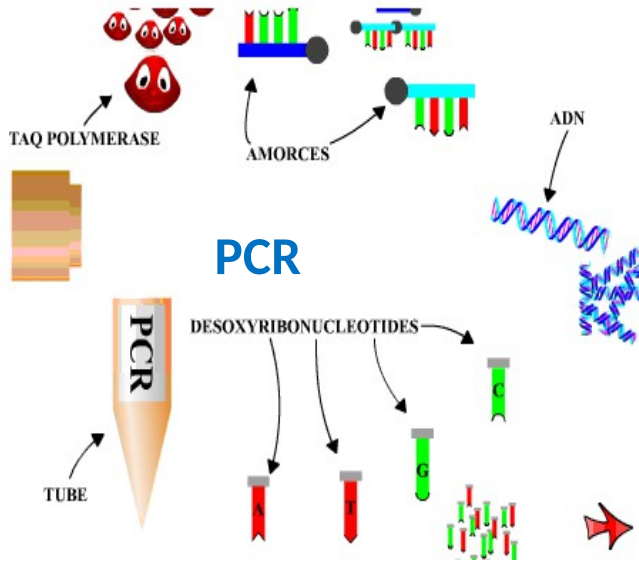


Extraction d'ADN sanguin



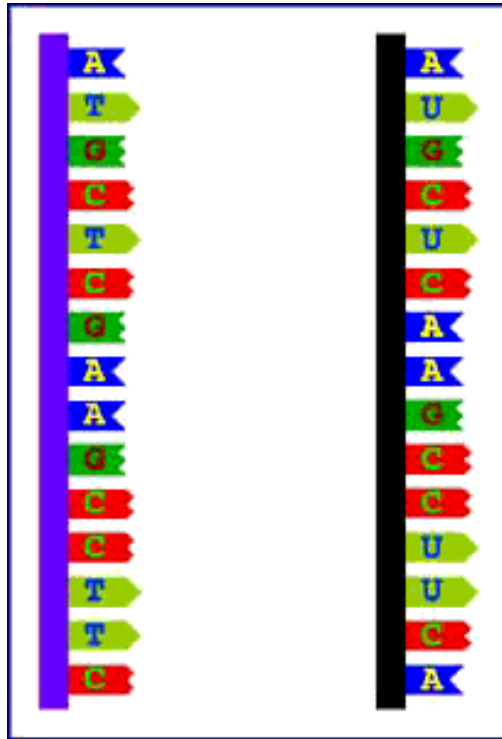
Biologie

moléculaire

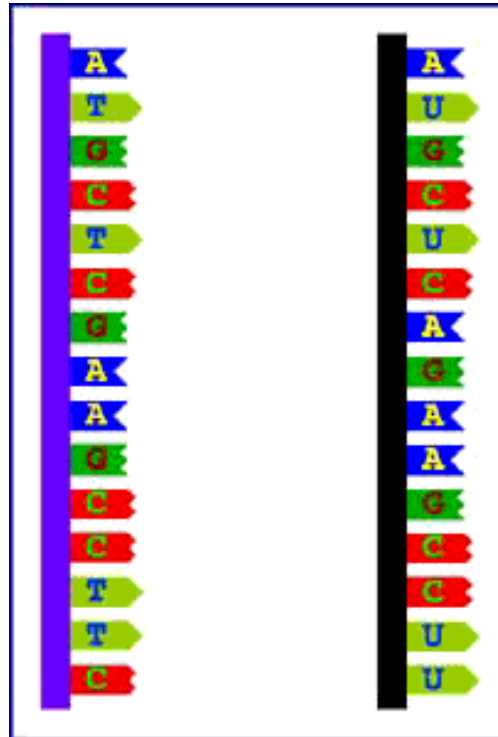


Diagnostic moléculaire des prédispositions génétiques

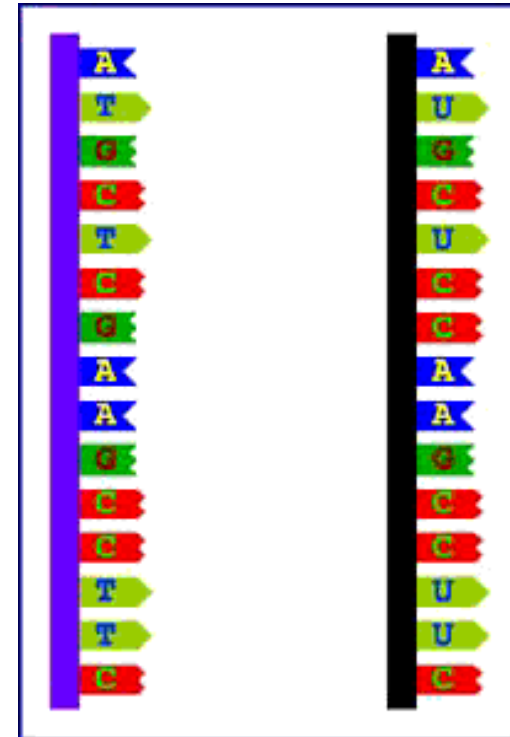
Nucleotide Deletions



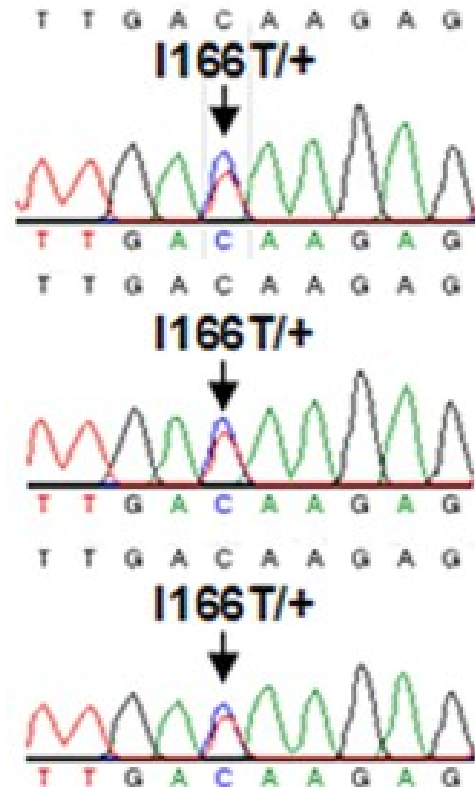
Nucleotide Insertions



Nucleotide Substitutions



Diagnostic moléculaire des prédispositions génétiques



Mutations constitutionnelles au
niveau du gène *P53*

Conseil génétique et surveillance

- Estimer le risque de transmettre la mutation germinale à la descendance
- Déterminer les apparentés à risque
- Estimer le risque de survenue d'autres tumeurs chez le cas index
- Expliquer les modalités de surveillance

Conseil génétique et surveillance

Ex : Syndrome de Li-Fraumeni (LFS)

Cancer du sein	36%
Sarcome des tissus mous	33%
Ostéosarcome	23%
Tumeur cérébrale	18%
Corticosurréalome	12%
Cancer du rein	6%
Leucémie, lymphome	5%
Cancer du poumon	5%
Cancer colorectal	3%
Tumeur germinale des gonades	1.3%
Cancer gastrique	0%

Conseil génétique et surveillance

Ex : Syndrome de Li-Fraumeni (LFS)

Tumor Type	Surveillance Strategy
Children	
Adrenocortical carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> • Ultrasound of abdomen and pelvis every 3-4 months • Complete urinalysis every 3-4 months • Bloodwork every 4 months: ESR, LDH, βHCG, alpha-fetoprotein, 17-OH-progesterone, testosterone, androstenedione, DHEAS
Brain tumor	• Annual MRI of the brain
Soft tissue and bone sarcoma	• Annual total body MRI
Leukemia/lymphoma	• Bloodwork every 4 months: CBC profile
Regular evaluation with family physician with close attention to any medical concerns or complaints	
Adults	
Breast cancer	<ul style="list-style-type: none"> • Regular monthly BSE starting at age 18y • Semiannual clinical breast exam starting at age 20-25y, or 5-10y before the earliest known breast cancer in the family • Annual mammogram and MRI breast screening starting at age 20-25y, or individualized based on earliest age of onset in family • Consider risk-reducing bilateral mastectomy
Brain tumor	• Annual MRI of the brain
Soft tissue and bone sarcoma	• Total body MRI to be used as a baseline
Colon cancer	• Biennial colonoscopies beginning at age 40, or 10y before the earliest known colon cancer in the family
Melanoma	• Annual dermatology examination
Leukemia/Lymphoma	• CBC profile every 6 months for indications of leukemia/lymphoma
Intraabdominal tumor (sarcoma)	• Annual abdominal ultrasound
Regular evaluation with family physician with close attention to any medical concerns or complaints	

Diagnostic présymptomatique

- ❑ L'identification de la mutation familiale chez un sujet atteint est le pré-requis pour un diagnostic présymptomatique chez les apparentés susceptibles d'en être porteurs alors qu'ils sont indemnes de toute tumeur.
- ❑ Le diagnostic présymptomatique améliore la surveillance, la chirurgie prophylactique et favorise un diagnostic précoce chez les personnes asymptomatiques et porteuses d'une mutation
- ❑ Il permet d'éviter aux sujets non porteurs de la mutation familiale les examens de dépistage ou des gestes chirurgicaux non dénués de conséquences psychologiques.

Diagnostic présymptomatique

- En pratique
 - beaucoup plus rapide : recherche de la mutation présente dans la famille
 - résultats plus faciles à interpréter



Absence de mutation

- Risque de la population générale

Absence de mutation

- Risque lié à la prédisposition familiale
- Mise en place d'un protocole de suivi
- Risque de transmission à la descendance

Diagnostique anténatal ou préimplantatoire

- **Justifié dans les syndromes de Li-Fraumeni :**
 - ✓ La précocité de survenue des tumeurs
 - ✓ Le pronostic réservé
 - ✓ Le risque important de développer plusieurs tumeurs
 - ✓ L'absence de dépistage efficace

Conclusion

- ❑ Les formes héréditaires du CC sont rares +++

- ❑ Intérêt de l'oncogénétique :

Mise en évidence d'une éventuelle prédisposition génétique au CC

Diagnostic moléculaire

Conseil génétique et diagnostic présymptomatique

- ❑ Effectuer un test moléculaire de la P53 devant tout CC pédiatrique +++

- ❑ Prise en charge **multidisciplinaire** +++

