

# ONCOGENETIQUE CORTICOSSURENALIENNE

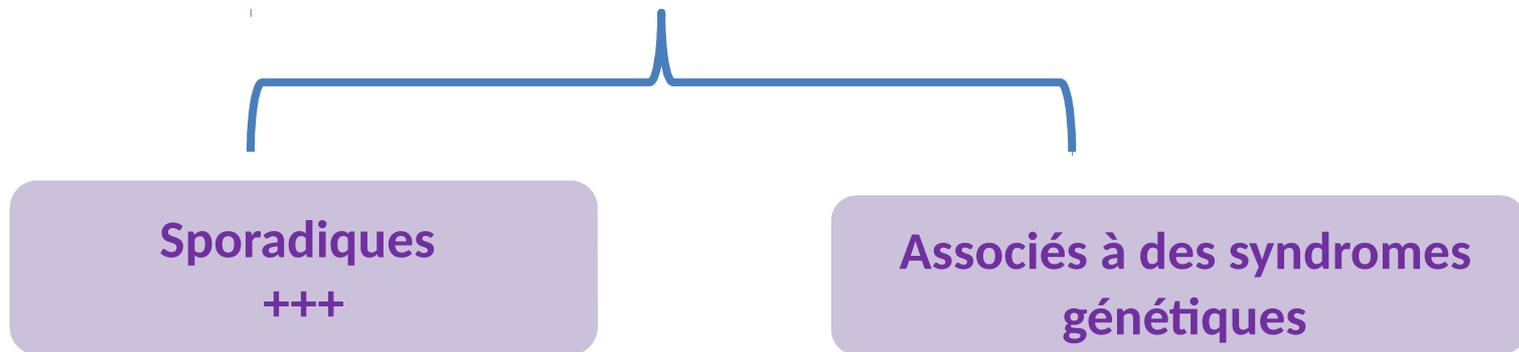
*Pr Ag N.Aboussair*

*16<sup>ème</sup> 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%)



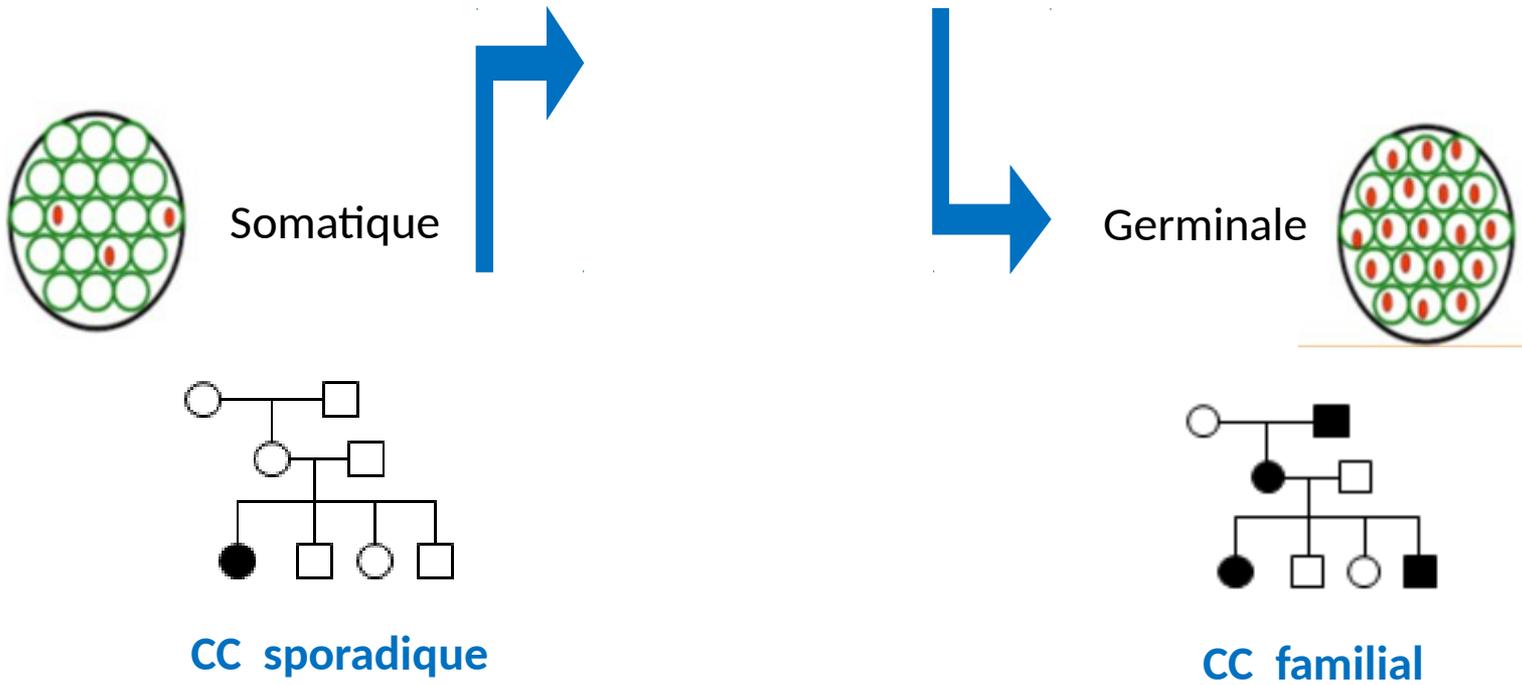
# INTRODUCTION (2)

## 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**

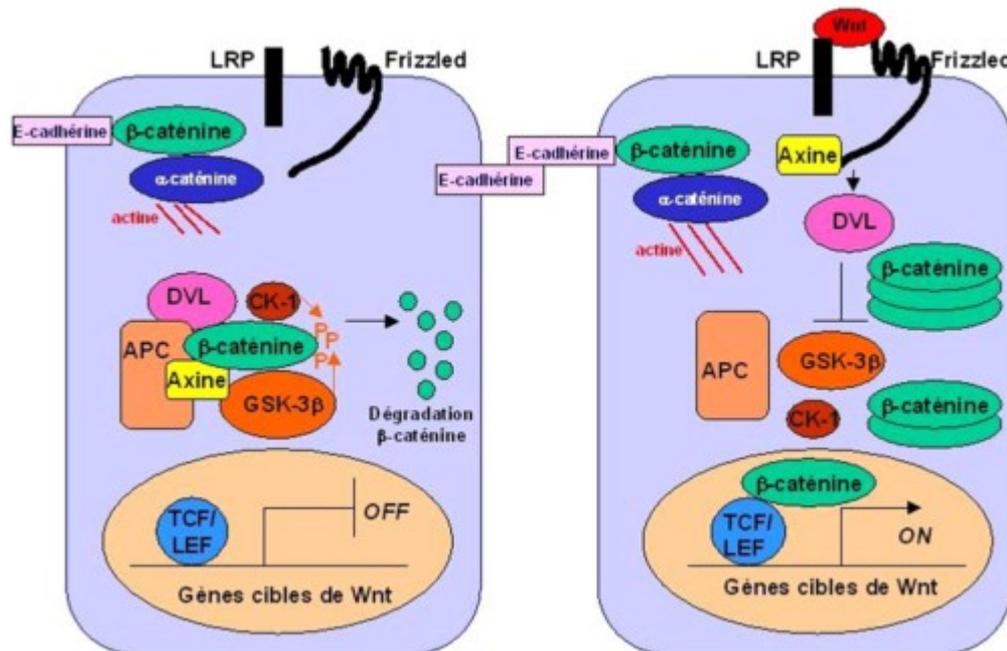
# Oncogenèse corticosurrénalienne

- 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/ $\beta$  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  $\beta$ -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).

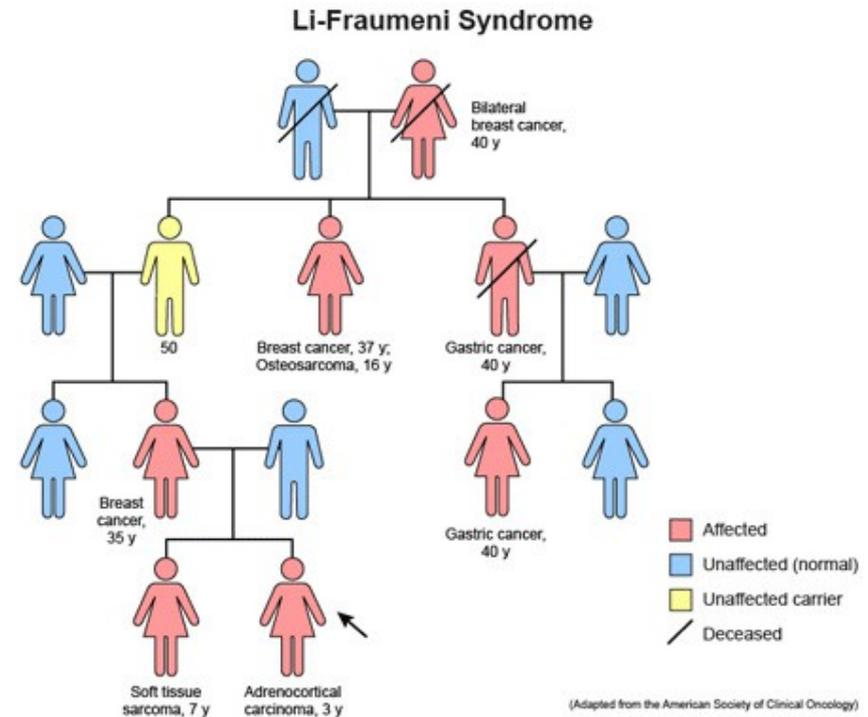
# Syndromes de prédisposition génétique au CC

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 choroides**, **quelle que soit l'histoire familiale**.

# Syndromes de prédisposition génétique au CC

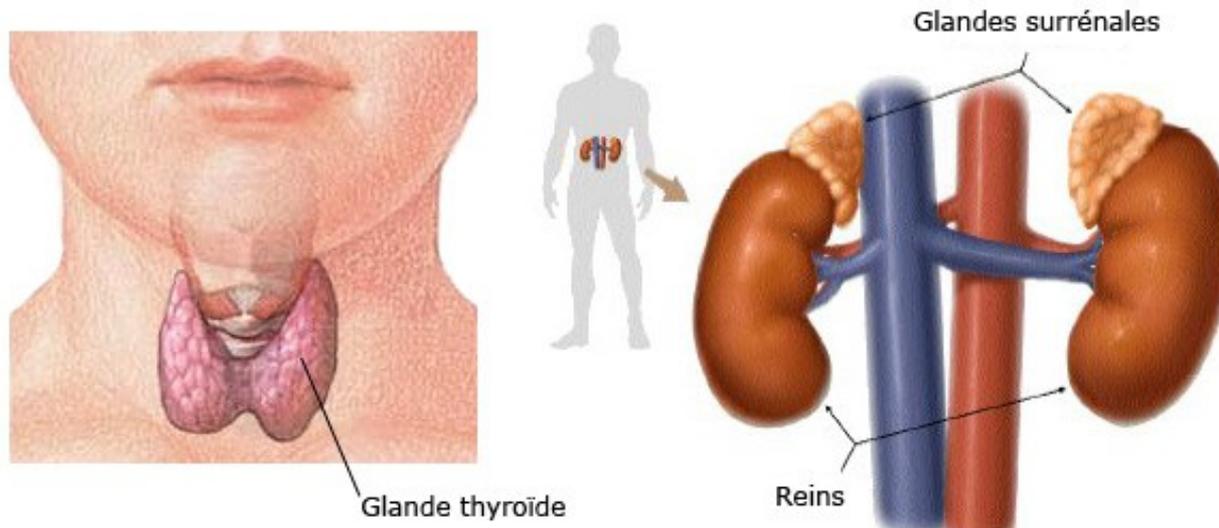
## Syndrome de Li-Fraumeni (LFS) Génétique

- 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)

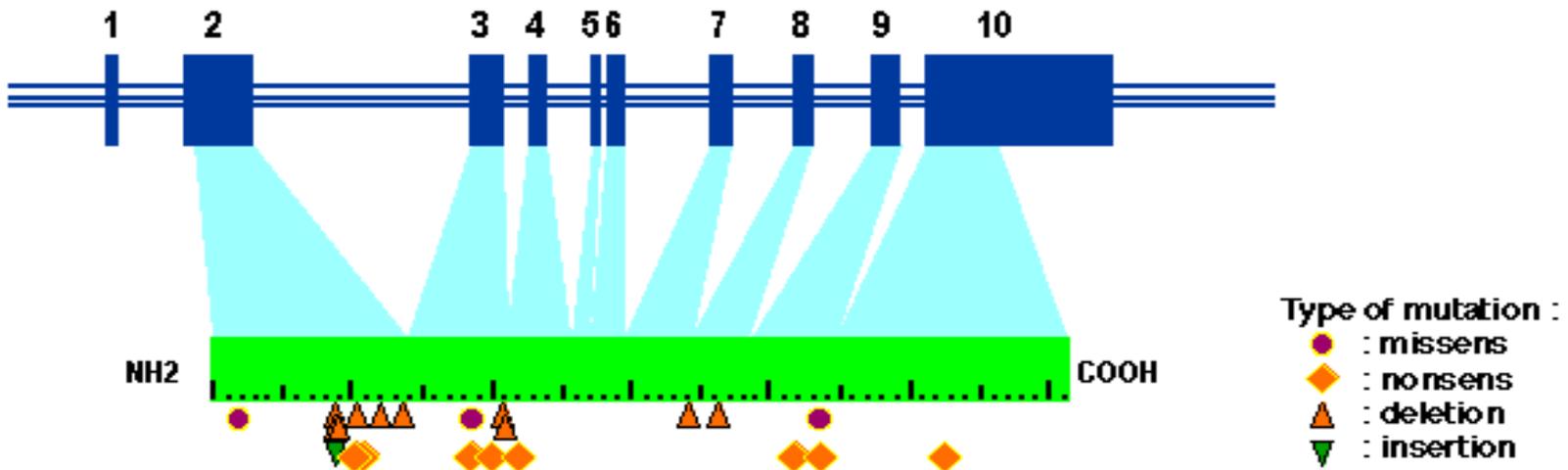
*Critères diagnostiques de la NEM1 : deux au moins des éléments suivants doivent être présents*

- **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



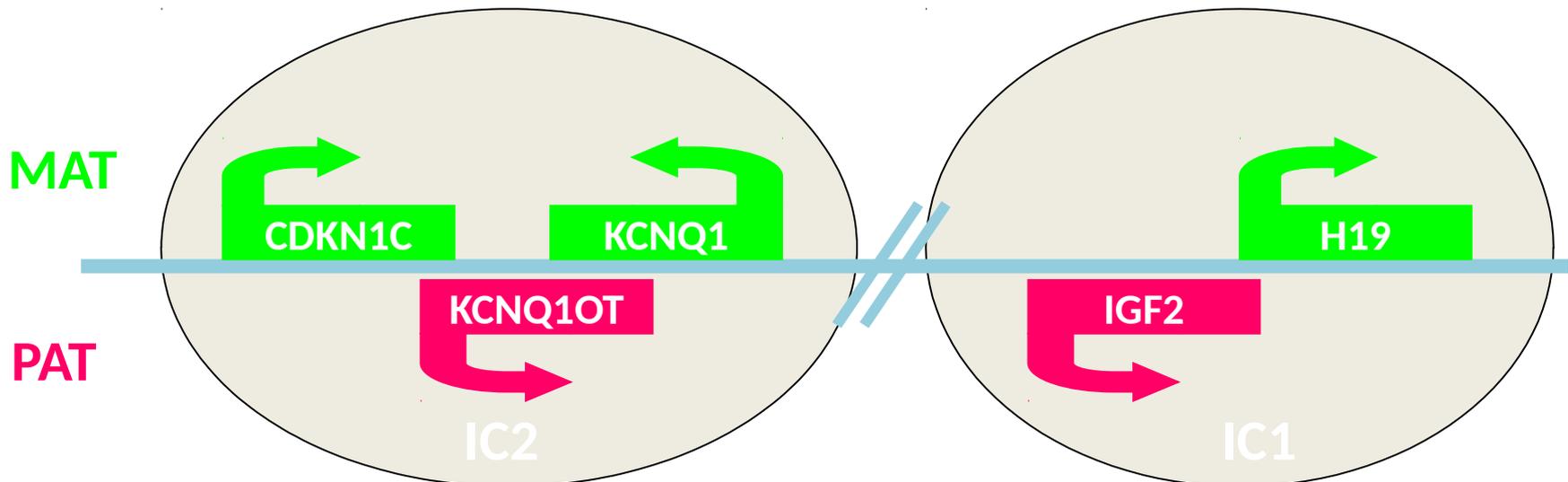
Umbilical hernia



# Syndromes de prédisposition génétique au CC

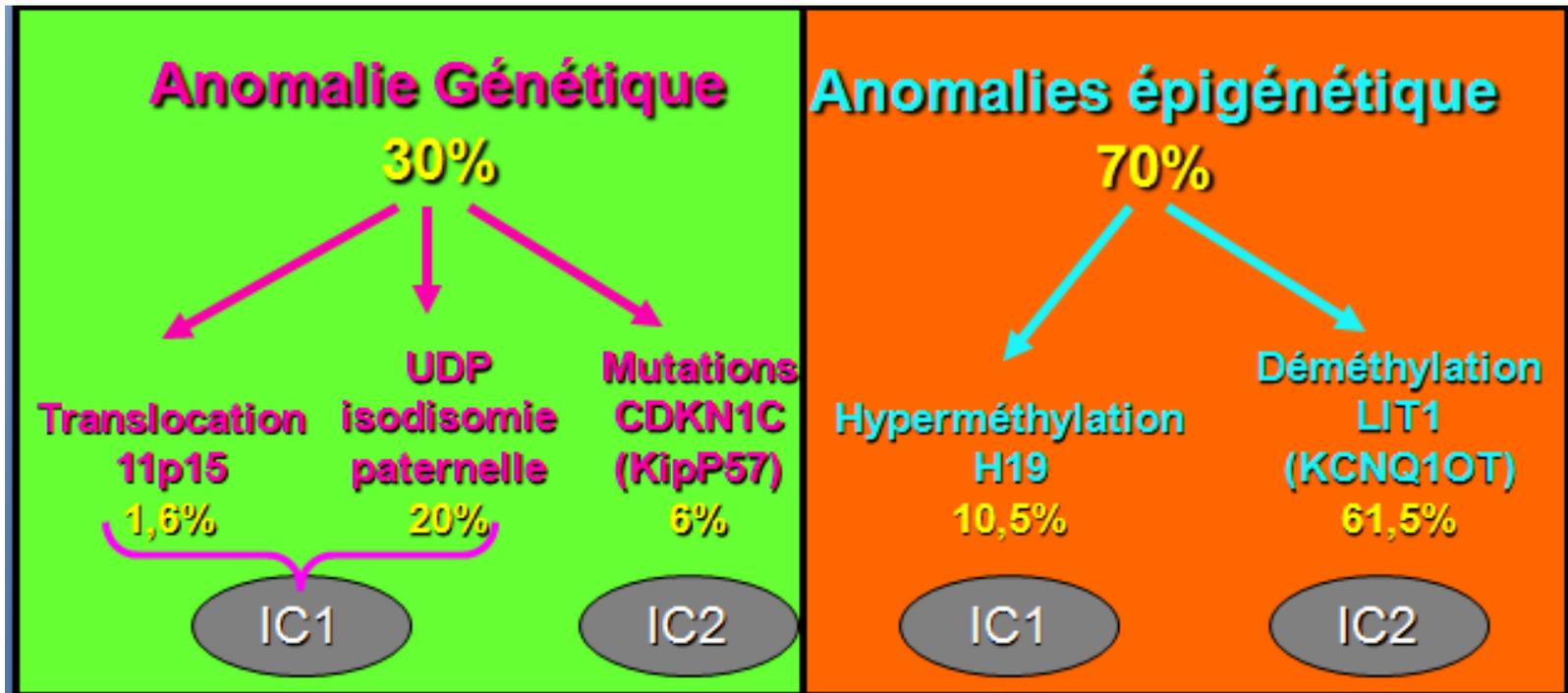
## Syndrome de Wiedemann Beckwith Génétique

- ❑ 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

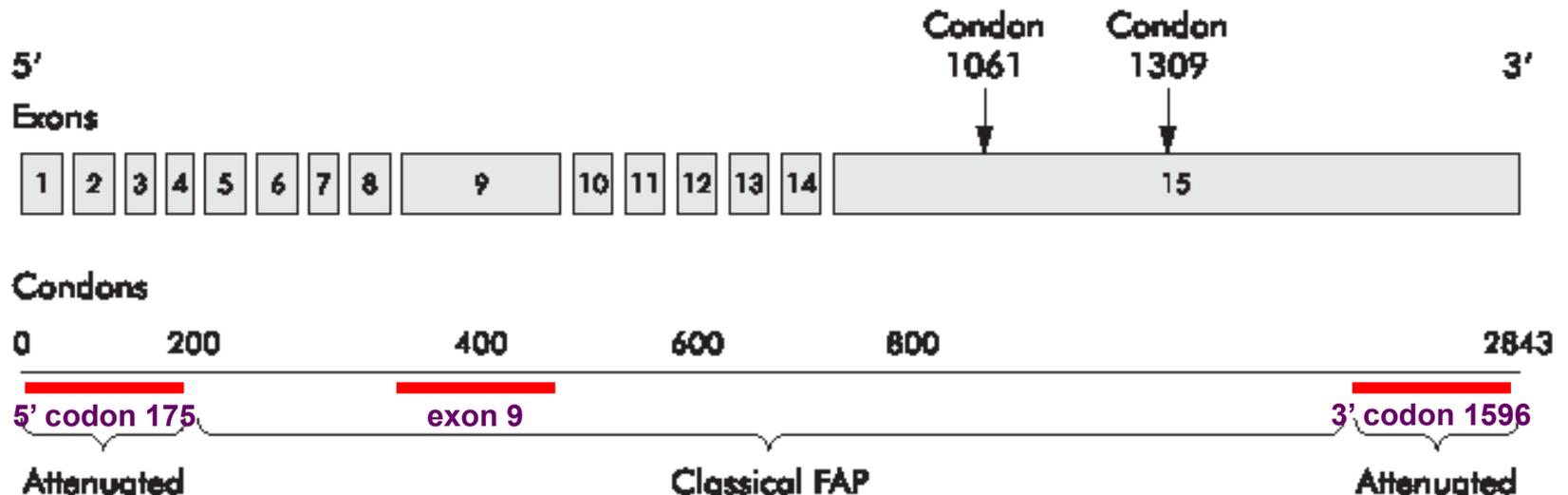
## La polypose adénomateuse familiale (PAF)

- ❑ 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

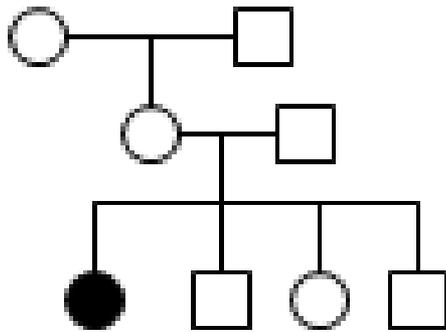
- ❑ Répondre à la demande des patients qui, compte tenu de leur histoire personnelle et/ou familiale, s'interrogent sur le risque de survenue de cancer chez eux-mêmes , ou chez leurs descendants ou apparentés.
- ❑ Les informer des possibilités de prévention et de dépistage adaptées.

# Consultation d'oncogénétique

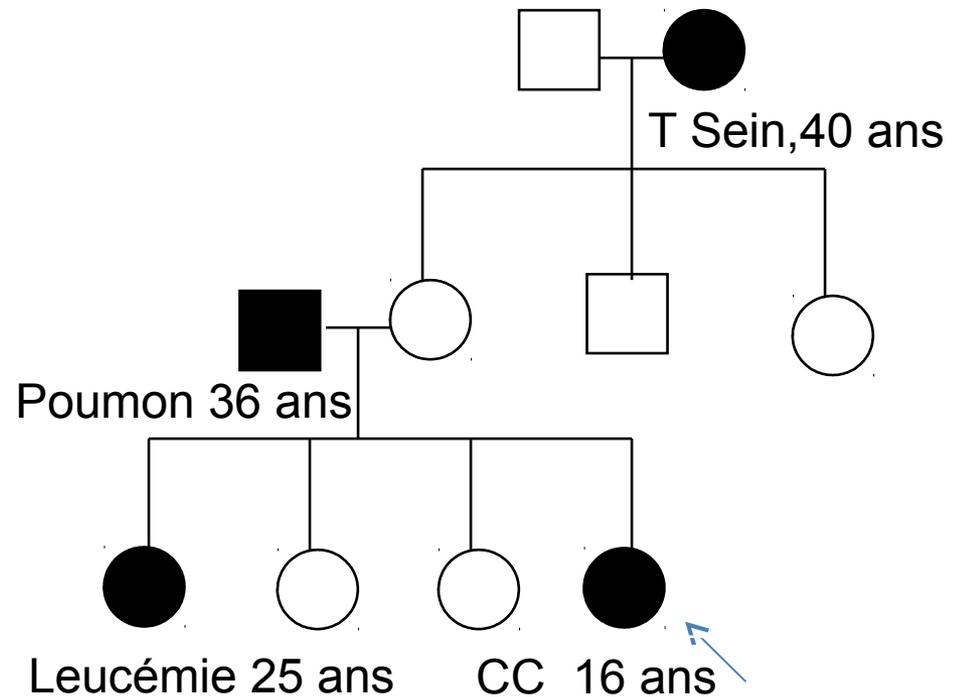
## Déroulement

- ❑ 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)

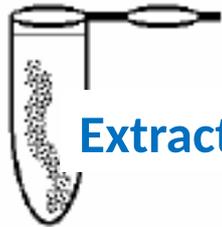


# Consultation d'oncogénétique

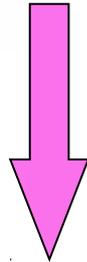
## Déroulement

- ❑ 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

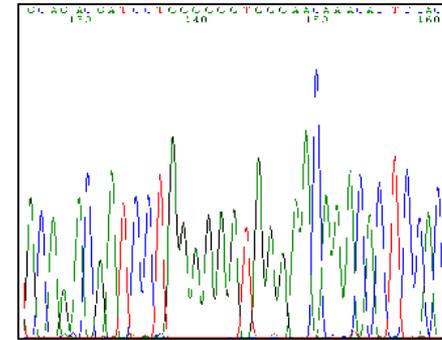
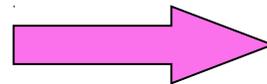
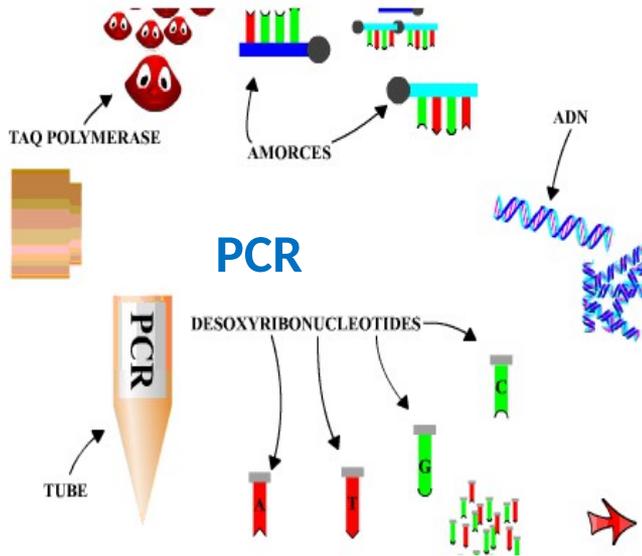


Extraction d'ADN sanguin



Biologie

moléculaire

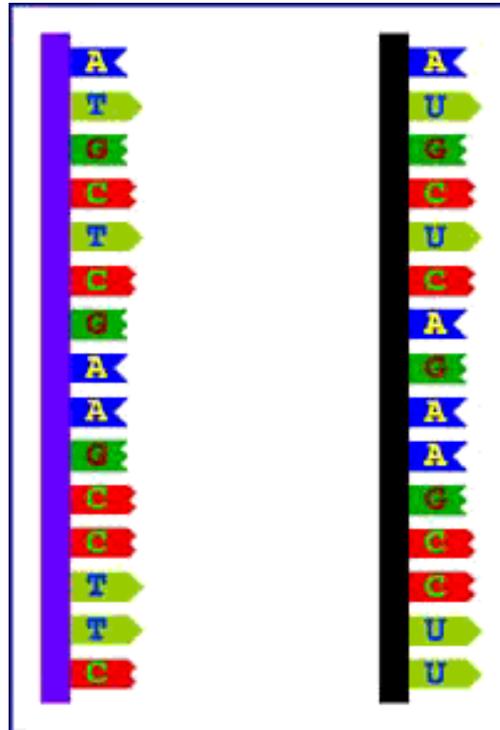


# Diagnostic moléculaire des prédispositions génétiques

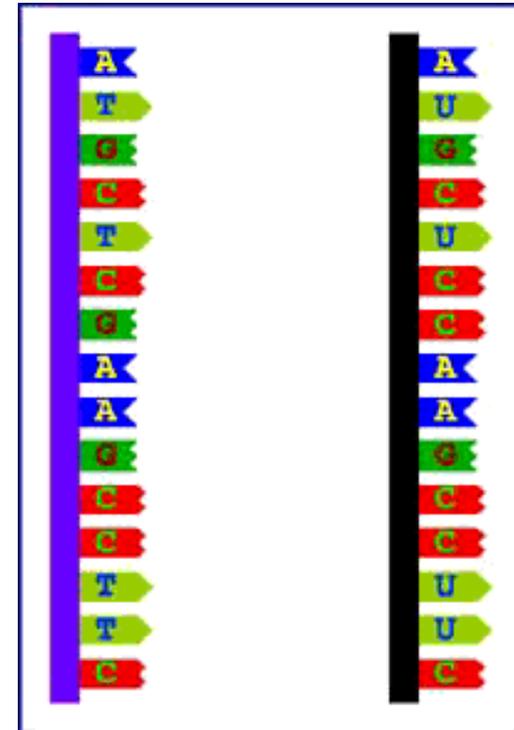
## Nucleotide Deletions



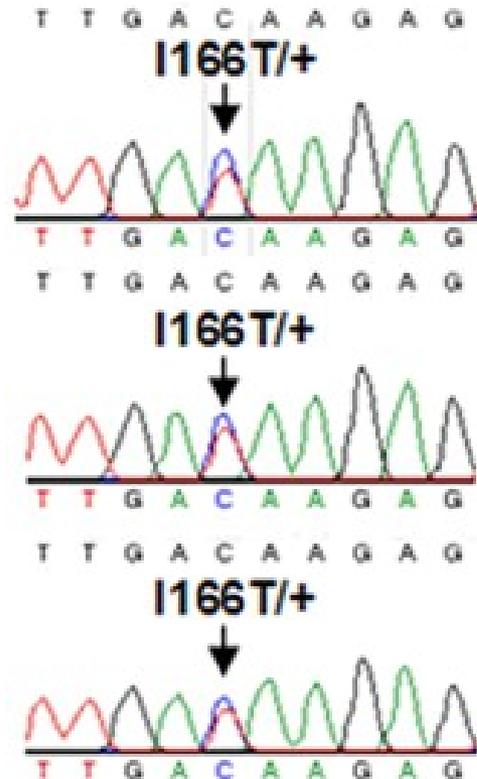
## Nucleotide Insertions



## 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
<b>Children</b>	
Adrenocortical carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ultrasound of abdomen and pelvis every 3-4 months</li> <li>• Complete urinalysis every 3-4 months</li> <li>• Bloodwork every 4 months: ESR, LDH, <math>\beta</math>HCG, alpha-fetoprotein, 17-OH-progesterone, testosterone, androstenedione, DHEAS</li> </ul>
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	
<b>Adults</b>	
Breast cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regular monthly BSE starting at age 18y</li> <li>• Semiannual clinical breast exam starting at age 20-25y, or 5-10y before the earliest known breast cancer in the family</li> <li>• Annual mammogram and MRI breast screening starting at age 20-25y, or individualized based on earliest age of onset in family</li> <li>• Consider risk-reducing bilateral mastectomy</li> </ul>
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** +++

