



NEOPLASIE ENDOCRIENNES MULTIPLES DE TYPE 2

Référence : ANPGM_ 120

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 D PRUNIER 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, E Pasmant, P Pigny, N Porchet, S Pinson, F Savagner, V Rohmer</i>	CHU ANGERS	juin 2011
Vérificateur(s)	Conseil Scientifique du GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines)		Septembre 2011
Approbateur(s)	Bureau ANPGM : Michel GOOSSENS Marc DELPECH Michel VIDAUD	Hôpital Henri Mondor-APHP Hôpital Cochin-APHP Hôpital Cochin-APHP	20/03/2013



NEOPLASIE ENDOCRIENNES MULTIPLES DE TYPE 2

Référence : **ANPGM_ 120**

Page : 2/7
Numéro de version : **1.0**

SOMMAIRE

	Page
<i>I. RAPPELS SUR LA PATHOLOGIE</i>	2
<i>II. CONTEXTES CLINIQUES POUR L'ANALYSE GENETIQUE</i>	2
<i>A. CAS INDEX</i>	
<i>B. EXPLORATION DES APPARENTES D'UN SUJET ATTEINT</i>	
<i>III. ARBRE DECISIONNEL POUR L'ANALYSE MOLECULAIRE</i>	4
<i>A. ETAPE PRE ANALYTIQUE</i>	
<i>B. CAS INDEX</i>	
<i>C. EXPLORATION DES APPARENTES D'UN SUJET ATTEINT</i>	

NEOPLASIE ENDOCRIENNES MULTIPLES DE TYPE 2Référence : **ANPGM_ 120**Page : 3/7
Numéro de version : **1.0****I. RAPPELS SUR LA PATHOLOGIE**

La néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2) est une affection multiglandulaire héréditaire dont la prévalence est estimée à 1/30000. Il existe trois variants phénotypiques de la NEM2 qui ont pour constante la présence d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT).

↳ la **NEM2A** (syndrome de Sipple), forme la plus fréquente (60 % des NEM2) associée au CMT un phéochromocytome dans 5 à 50 % des cas et une hyperparathyroïdie primaire (HPT) dans 5 à 20 % des cas ;

↳ la **NEM2B** (syndrome de Gorlin), plus rare (5 % des NEM2) associée au CMT un phéochromocytome (50 % des cas), une dysmorphie de type Marfan, une ganglioneuromatose digestive avec symptomatologie pseudo-Hirschprung et sous-muqueuse (lèvres, langue, paupières, tissu conjonctival), anomalies du squelette, mais sans hyperparathyroïdie primaire, ;

↳ le **CMT isolé familial** (FMTC : 35 % des NEM2) chez lequel les autres composantes de la maladie sont absentes.

La NEM2 est un cancer héréditaire lié à la mutation germinale dominante du **proto-oncogène RET**. Des mutations germinales de ce gène sont retrouvées dans 99 % des NEM2B, 98 % des NEM2A, et dans 95 % des formes familiales de CMT isolé.

De nombreuses études clinico-biologiques ont permis de classer les anomalies du gène RET en fonction du sous type clinique de NEM 2. Les NEM2A sont principalement dues à des mutations situées dans l'exon 8 et les régions riches en cystéine du domaine extracellulaire du gène RET (exons 10 et 11). Les NEM2B sont dues à 95% à une mutation du codon 918 (exon 16) transformant une méthionine en thréonine. Les FMTC sont associées à des mutations du domaine intra ou extra cellulaire et affectent principalement les exons 10, 11, 13, 14 et 15.

L'étude moléculaire systématique du gène RET devant tout CMT permet le diagnostic des formes familiales et une étude des apparentés génétiquement à risque. La bonne corrélation phénotype-génotype associée au taux de la calcitonine préopératoire a permis d'éditer des recommandations sur la prise en charge de ces patients et de leur famille.

II. CONTEXTES CLINIQUES POUR L'ANALYSE GENETIQUE

Le proto-oncogène RET qui code pour un récepteur à activité tyrosine kinase, est indispensable au développement et à la survie des cellules de la crête neurale. En pathologie humaine :

- des pertes de fonction de ce récepteur sont à l'origine de 15 à 20% des formes familiales de la maladie de Hirschprung. Les anomalies moléculaires décrites dans ce contexte sont spécifiques et nécessitent une étude génétique dans un laboratoire agréé pour l'étude de cette pathologie.

- L'activation anormale de RET par réarrangements somatiques ou mutations hétérozygotes du gène RET sont à l'origine de diverses pathologies tumorales, dont les NEM 2.

N'est développée ici que l'étude du proto-oncogène RET dans le cadre des NEM2.

NEOPLASIE ENDOCRIENNES MULTIPLES DE TYPE 2

Référence : **ANPGM_ 120**

Page : 4/7
 Numéro de version : **1.0**

A. CAS INDEX

Tout patient atteint d'un cancer médullaire de la thyroïde doit se voir offrir au cours d'une consultation médicale individuelle un test génétique du proto-oncogène RET.

B. EXPLORATION DES APPARENTES D'UN SUJET ATTEINT

La transmission des anomalies génétiques du gène RET se fait sur un mode autosomique dominant. Les apparentés du proposant dont une mutation pathogène du proto-oncogène gène RET a été préalablement caractérisée doivent bénéficier d'une consultation d'oncogénétique au cours de laquelle un test génétique ciblé du proto-oncogène RET leur sera proposé. Cette analyse doit être réalisée en double sur 2 prélèvements indépendants non réalisés le même jour. Le dépistage génétique familial permet d'instaurer chez les patients génétiquement à risque une surveillance adaptée et un traitement précoce.

Il existe une association évidente entre le type de mutations du gène RET (génotype) et l'âge d'apparition, l'agressivité du CMT ainsi que la présence ou l'absence d'autres néoplasies endocriniennes telles que phéochromocytome, ou hyperparathyroïdie (phénotype). Cette bonne corrélation génotype-phénotype a permis de stratifier les mutations du proto-oncogène RET en 4 niveaux de risque croissant: A, B, C et D selon l'ATA (American Thyroid Association) (2). Cette stratification complétée par le taux de calcitonine (3) a permis d'évaluer plus précisément le risque individuel et de proposer des recommandations sur l'âge de l'étude génétique chez les apparentés (cf ANNEXE 1).

III. ARBRE DECISIONNEL POUR L'ANALYSE MOLECULAIRE

A. ETAPE PRE ANALYTIQUE

L'étude moléculaire du gène RET est réalisée sur de l'ADN génomique. Pour cette analyse le médecin consulté doit faire parvenir au laboratoire:

- 20 ml de **sang total sur EDTA** pour un adulte; 10 ml pour un enfant et 5 ml pour un nouveau né.
- Une **attestation** certifiant qu'il a apporté à la personne concernée les informations définies à l'article R. 1131-4 et qu'il en a recueilli le consentement dans les conditions prévues au même article.
- un **courrier justifiant la demande** (fiche de renseignements cliniques du réseau INCA des laboratoires d'oncogénétique constitutionnelle des tumeurs endocrines et/ou courrier).
- L'ordonnance de prescription

B. CAS INDEX

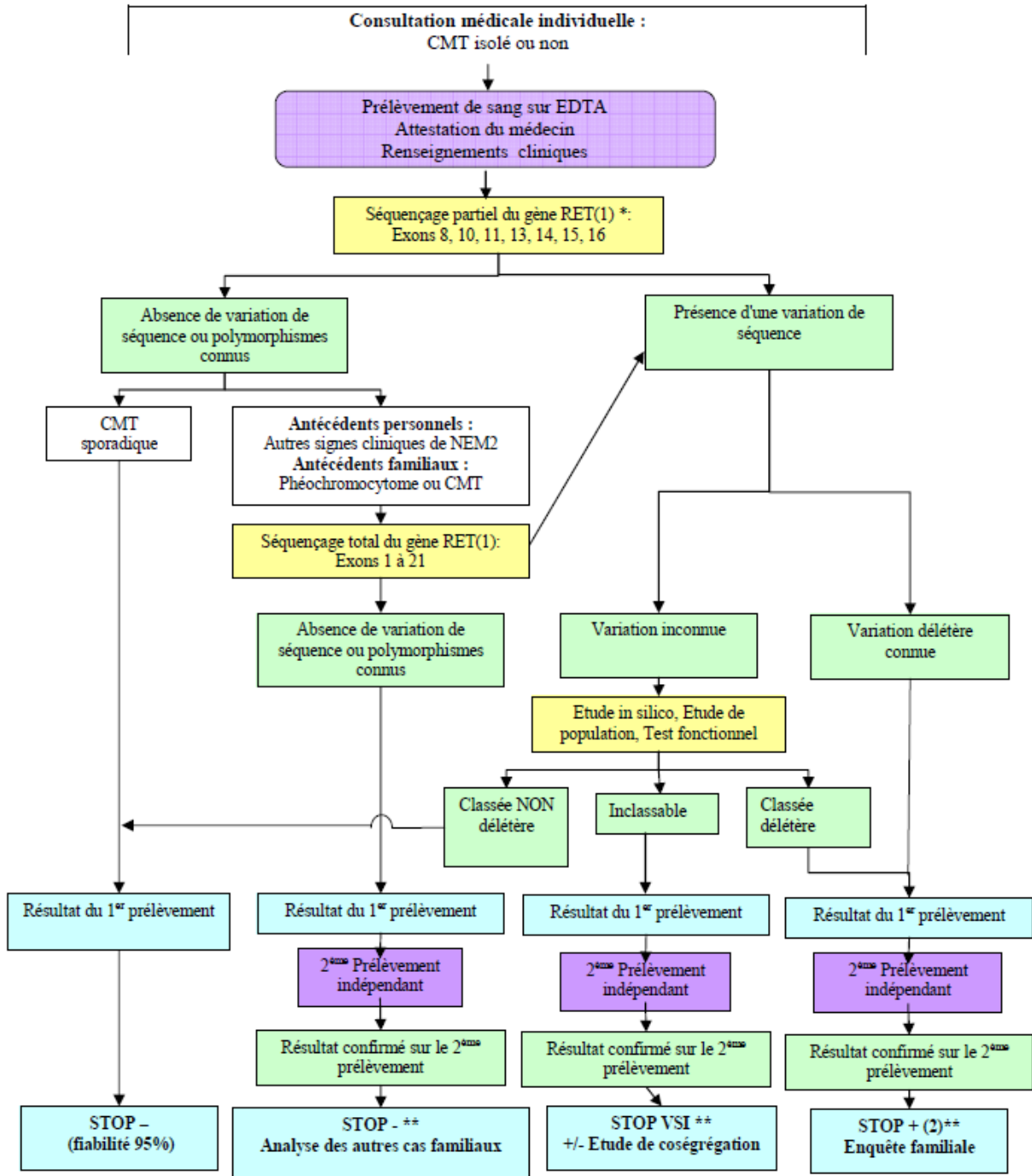
La stratégie diagnostique est présentée de façon schématique dans l'arbre décisionnel (Figure 1). L'identification d'une mutation connue comme pathogène doit conduire à la demande d'un second prélèvement indépendant. L'identification d'un variant de signification inconnue (VSI) doit conduire à la poursuite des tests selon l'arbre décisionnel. La discussion du caractère pathogène de ce variant reposera sur les résultats d'étude *in vitro* (test fonctionnel du VSI) et des analyses des logiciels de prédiction. Dans ce contexte, des prélèvements chez les patients atteints et non atteints de la famille peuvent être proposés et réalisés à l'initiative du médecin dans le cadre d'une enquête familiale.

En l'absence de mutation identifiée et si le tableau clinique est évocateur d'une forme héréditaire (présence d'une autre tumeur endocrine évocatrice de NEM2 chez le sujet ou dans sa famille), une discussion avec le clinicien devra être menée pour décider si il y a une indication pour tester les 14 autres exons du proto-oncogène RET.

NEOPLASIE ENDOCRIENNES MULTIPLES DE TYPE 2

Référence : ANPGM_ 120

Page : 5/7
 Numéro de version : 1.0

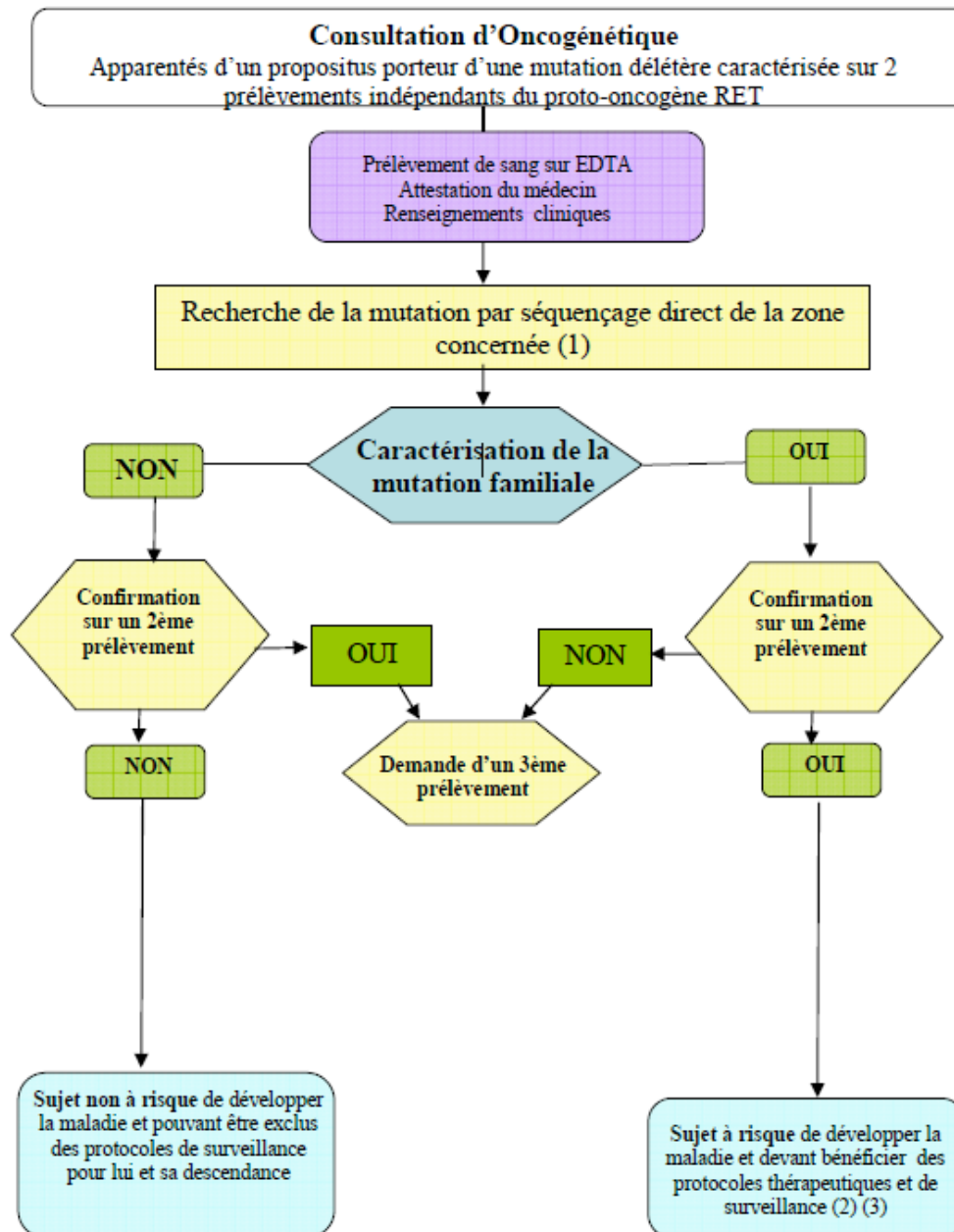


(1) Analyse des exons et des séquences introniques flanquantes NCBI accession n° NM_0020975. Les laboratoires réalisant le diagnostic moléculaire de NEM 2 sont listés en annexe
 (2) Suivi selon les recommandations de l'American Thyroid Association (en cours de validation par l'HAS) :
 Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association.
 Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA Jr : Thyroid. 2009 Jun;19(6):565-612.
 * Si clinique en faveur NEM2B : recherche d'emblée des mutations possibles (voir classe D)
 ** Toute dissociation phénotype-génotype nécessite une révision du dossier

Figure 1 : Stratégie diagnostique schématisée pour l'analyse des gènes de prédisposition au NEM2

C. EXPLORATION DES APPARENTES D'UN SUJET ATTEINT

Une confirmation de la mutation identifiée chez le cas index sur 2 prélèvements indépendants doit être réalisée, préalablement à toute enquête familiale. L'étude génétique réalisée chez les apparentés du cas index



- (1) NCBI accession n° NM_0020975. Les laboratoires réalisant le diagnostic moléculaire de NEM 2 sont listés en annexe
- (2) Suivi selon les recommandations de l'American Thyroid Association (en cours de validation par l'HAS) :
Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association.
Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD,
Schlumberger M, Wells SA Jr
Thyroid. 2009 Jun;19(6):565-612.
- (3) Prognostic factors of disease-free survival after thyroidectomy in 170 young patients with a RET germline mutation: a multicenter study of the GTE : Rohmer V. et al. JCEM March 2011.

ANNEXE 1 : TABLEAU DONNANT L'AGE DE L'ETUDE GENETIQUE CHEZ LES APPARENTES SELON LA MUTATION DU PROTO-ONCOGENE RET. Adapté de: *Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Kloos RT et al (2009 Thyroid19, 565-612).*

Niveau de risque selon l'ATA	Risque de CMT "agressif"	Codons	Mutations du proto-oncogène RET	Age du test génétique
A	Faible	321	p.Arg321Gly	< 3-5 ans
		531	p.Glu529_Cys531dup (duplication de 9 paires de base en 531)	
		515	p.Cys515Ser	
		533	p.Gly533Cys	
		600	p.Arg600Gln	
		603	p.Lys603Glu	
		606	p.Tyr606Cys	
		635-636	p.Thr636delinsGluLeuCysArgPro (insertion de Glu-Leu-Cys-Arg-Pro en 635 et délétion de la Thr en 636)	
		649	p.Ser649Leu	
		666	p.Lys666Glu	
		768	p.Glu768Asp	
		777	p.Asn777Ser	
		790	p.Leu790Phe	
		791	p.Tyr791Phe	
		804	p.Val804Leu / p.Val804Met (1)	
		819	p.Gly819Lys	
		833	p.Arg833Cys	
		844	p.Arg844Gln	
866	p.Arg866Trp			
891	p.Ser891Ala			
912	p.Arg912Pro			
B	plus haut que A	609	p.Cys609Phe / p.Cys609Arg / p.Cys609Gly / p.Cys609Ser / p.Cys609Tyr	<3-5ans
		611	p.Cys611Arg / p.Cys611Gly / p.Cys611Phe / p.Cys611Ser / p.Cys611Trp / p.Cys611Tyr	
		618	p.Cys618Arg / p.Cys618Gly / p.Cys618Phe / p.Cys618Ser / p.Cys618Tyr	
		620	p.Cys620Arg / p.Cys620Gly / p.Cys620Phe / p.Cys620Ser / p.Cys620Trp / p.Cys620Tyr	
		630	p.Cys630Arg / p.Cys630Phe / p.Cys630Ser / p.Cys630Tyr	
		631	p.Asp631Tyr	
		634	p.Cys634_Thr636dup (duplication de 9 paires de base en 634) / p.Cys634_Arg635insHisGluLeuCys (duplication de 12 paires de base en 634)	
804 + 778	p.Val804Met + p.Val778Ile (1)			
C	plus haut que B	634	p.Cys634Arg / p.Cys634Gly / p.Cys634Phe / p.Cys634Ser / p.Cys634Trp/ p.Cys634tyr	<3 ans
D	Très haut	804 + 805	p.Val804Met + p.Glu805Lys (1)	Dès que possible et <1 an obligatoirement
		804 + 806	p.Val804Met + p.Tyr806Cys (1)	
		804 + 904	p.Val804Met + p.Ser904Cys (1)	
		883	p.Ala883Phe	
		918	p.Met918Thr	

(1) En cas de mutation 804 :

- 1/ confirmer qu'il n'y a pas de double mutation (cf classe D)
- 2/ l'expression individuelle de la maladie est très variable, pouvant être bien plus agressive que le suggère la classe A. Une surveillance annuelle est au minimum nécessaire.