

Néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2): Dix ans d'analyse génétique du proto-oncogène *RET* en France.

Poster POP016

M. Lebeault (a), S. Pinson (b,o), M. Guillaud-Bataille (c,o), AP. Gimenez-Roqueplo (d,o), A. Carrie (e,o), V. Barbu (f,o), P. Pigny (g,o), S. Bezieau (h,o), JM. Rey (i,o), C. Delvincourt (j,o), S. Giraud(b,o), N. Bouzamondo (k,o), J. Blin (l), F. Borson-Chazot (m,o), V. Rohmer (a), A. Barlier (n,o), D. Mirebeau-Prunier (k,o)

(a)Service d'endocrinologie, CHU Angers ; (b) Laboratoire de Génétique moléculaire, CHU Lyon ; (c) Laboratoire de Génétique, IGR Villejuif ; (d) Service de Génétique , AP-HP HEGP Paris ; (e) Centre de Génétique Moléculaire Chromosomique, AP-HP Paris; (f) Laboratoire de Biologie Moléculaire, AP-HP Paris; (g) Laboratoire de Biochimie et Oncologie Moléculaire, CHU Lille ; (h) Laboratoire de Génétique Moléculaire, CHU Nantes; (i) Laboratoire de Biopathologie Cellulaire et Tissulaire des tumeurs, CHU Montpellier ; (j) Laboratoire de Biologie Oncologique, CHU Reims; (k) Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire, CHU Angers ; (l) INCA, Paris ; (m) Service d'endocrinologie, CHU Lyon (n) Laboratoire de Biologie Moléculaire, AP-HM Marseille, France (o) Réseau TenGen

Introduction

Les NEM2 sont des affections multiglandulaires liées à des mutations constitutionnelles de transmission autosomique dominante du proto-oncogène *RET*. Nous rapportons les résultats des tests réalisés par les laboratoires labellisés par l'INCA (réseau TEN-GEN) entre 2003 et 2013 en France.

Le but de cette étude est :

- d'évaluer la prévalence des variations moléculaires pathogènes (mutations), de signification inconnue (VSI) et de 4 polymorphismes (G691S; L769L, S836S, S904S) du proto-oncogène *RET* dans la population française en fonction du phénotype.
- d'évaluer l'impact du type de mutation et des SNP sur le phénotype clinique

Patients et Méthodes

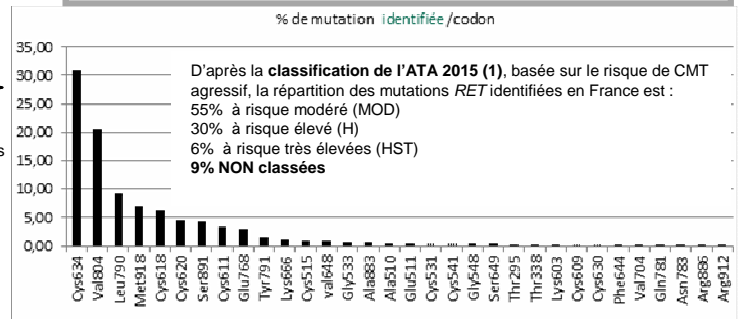
Tous les laboratoires du réseau TENGEN réalisant le diagnostic moléculaire des NEM2 étaient invités à donner les renseignements suivants pour les cas index avec mutation *RET* identifiée:

- ♣ Âge au diagnostic,
- ♣ Phénotype au moment du diagnostic génétique: carcinome médullaire de la thyroïde (CMT), phéochromocytome (PHEO), hyperparathyroïdie (HPT)
- ♣ Résultats du génotypage de *RET* (mutation pathogène, variant de signification inconnues) + génotype de 4 polymorphismes (SNP) : p.leu769leu (L769L), p.ser836ser (S836S) p.ser904ser (S904S), p.gly691ser (G691S).

Le séquençage des exons 5, 8, 10, 11, 13, 14, 15 et 16 du proto-oncogène *RET* a été réalisé par méthode SANGER

	2003-2013
Cas index étudiés	5 109
Cas index porteurs d'une mutation	514
% mutations	10,1%
Apparentés étudiés	2 214
Apparentés porteurs d'une mutation	867
% mutations	39,1%
Total des personnes porteuses d'une mutation	1381

Données génétiques des cas index
N = 482 (93.7%)

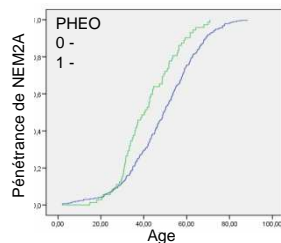


(1) Revised ATA guidelines for the management of MTC, Wells SA et al, Thyroid 25(6):567-610, 2015

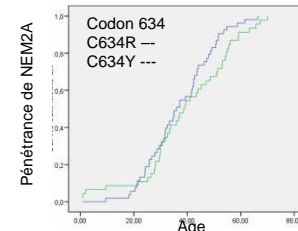
Données cliniques des cas index
N = 397 (82,4%)

Phénotype	N	%
NEM2B	31	6,4
NEM2A	366	71,2
CMT + PHEO	49	12,3
PHEO	15	3,8
CMT + HPT	8	2
HPT	4	1
CMT+PHEO+HPT	4	1
PHEO+HPT	3	0,8
CMT	283	71,3
ND	85	17,6

366 Patients NEM2A



Pour les 366 patients avec NEM2A, l'âge au diagnostic de la maladie est plus précoce si le patient a un PHEO



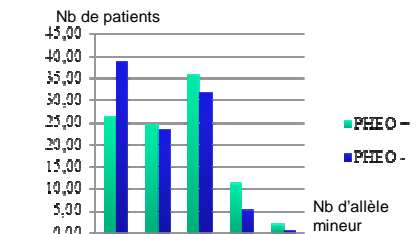
144 patients avec NEM2A ont une mutation du codon 634. La présence d'une mutation p.cys634arg (C634R) ou p.cys634tyr (C634Y) n'influence pas l'âge au diagnostic d'une NEM2A

244 patients NEM2A avec les données SNP

SNP	PHEO + (MAF)	PHEO - (MAF)	p
L769L	43,40	30,37	0,075
S836S	13,21	12,57	0,901
S904S	32,08	29,32	0,699
G691S	49,06	32,98	0,028

MAF fréquence de l'allèle mineur (%)

Pour les 244 patients avec NEM2A la présence de l'allèle mineur du polymorphisme du codon 691 augmente la probabilité de développer un PHEO



Les patients avec une NEM2A qui présente un PHEO ont un nombre d'allèle mineur pour les 4 SNP étudiés plus important que les patients ne développant pas de PHEO

Conclusions

♣ Cette étude a permis d'établir la prévalence des variants moléculaires de *RET* identifiés en France et montre une prédominance des mutations au niveau des codons 634 et 804. Nous avons aussi répertorié des variations non classées (9% du total des variations identifiées), dont 24% sont inconnues des bases de données. Cette observation va nous permettre d'étudier plus précisément le phénotype des familles concernées et d'établir les premières corrélations phénotype-génotype.

♣ La corrélation entre les données cliniques et le génotype de 4 polymorphismes fréquents, nous a amené à constater un effet additif de la présence des 4 allèles mineurs sur le risque de développer un PHEO. De même la présence de l'allèle mineur du SNP du codon 691 augmente le risque de développer un PHEO mais n'influence pas l'âge au diagnostic. Ces données sont d'autant plus intéressantes qu'elles pourraient permettre d'identifier une sous-population de patients à risque de développer un PHEO dans le cadre d'une NEM2.