

**SOMMAIRE**

***I. Rappels sur la pathologie***

- A. La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM 1) (OMIM 131100)**
- B. B. Complexe de Carney (CNC1, OMIM 160980)**
- C. Familial Isolated Pituitary Adenomas**

***II. Contexte clinique pour l'analyse génétique***

- A. Proposant**
- B. Apparenté**
- C. Enquête familiale**

***III En pratique devant un adénome hypophysaire***

***IV. Arbre décisionnel pour l'analyse moléculaire***

- A. Proposant**
- B. Apparenté**

***V. Liste des laboratoires de diagnostic moléculaire des adénomes hypophysaires***

*Rédaction :*

*Dr. A Barlier*

*Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire*

*Hôpital de la Conception*

*Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille*

*CHU Marseille*

## ***I. Rappels sur la pathologie***

Les adénomes hypophysaires affectent environ 10% de la population et représentent 15% des tumeurs intracrâniennes. Elles se développent à partir d'un des cinq types cellulaires de l'antéhypophyse. On retrouve par ordre de fréquence les adénomes à prolactine (PRL ou prolactinomes, **OMIM 176760** 40%) les adénomes non fonctionnels (Non Functioning Pituitary Adenomas NFPA) qui sont cliniquement silencieux et représentent plus d'un tiers des adénomes hypophysaires, les adénomes somatotropes sécrétant de l'hormone de croissance (GH, **OMIM 139250** 25%) les adénomes corticotropes sécrétant de l'ACTH (Adreno-Corticotrophine Hormone, 10%) responsables de la maladie de Cushing (**OMIM 219090**) et enfin les adénomes thyrotropes sécrétant de la TSH (Thyreo Stimulating Hormone, **OMIM 188540**).

La très grande majorité des adénomes surviennent dans un contexte sporadique, mais 5 à 10% sont d'origine familiale. Ces adénomes hypophysaires familiaux peuvent s'inscrire dans le cadre :

- D'une Neoplasie Endocrinienne de type I (NEM1 gène **MEN1**)
- D'un complexe de Carney (gène **PRKARIA**)
- D'adénomes hypophysaires familiaux isolés (FIPA : familial Isolated Pituitary adenomas, gène **AIP**)

### **A. La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM 1) (OMIM 131100).**

La NEM1 est un syndrome de prédisposition héréditaire aux tumeurs dont la présentation clinique objective principalement des lésions tumorales de 3 glandes endocrines: parathyroïdes (95% des cas), pancréas (30-80% des cas) et hypophyse antérieure (15-90% cas).

Il s'agit d'une maladie génétique rare qui touche environ un individu sur 30 000, et est transmise sur le mode autosomique dominant, à pénétrance quasi complète.

La présentation clinique revêt deux formes : une forme familiale et une forme sporadique. La forme familiale typique montre chez au moins deux sujets apparentés au premier degré l'existence d'au moins une des lésions cardinales de la NEM 1. La forme sporadique est caractérisée par l'existence chez un sujet d'au moins deux des lésions cardinales de la NEM 1.

En dehors des 3 atteintes cardinales citées précédemment, il existe d'autres lésions moins fréquentes, endocrines ou non endocrines, pouvant compléter le tableau clinique : il s'agit de tumeurs cortico-surrénales, tumeurs carcinoïdes des bronches, du tube digestif, du thymus, tumeurs cutanées (lipomes, angiofibromes, collagénomes), et de méningiomes. Une vingtaine d'associations lésionnelles différentes ont pu être décrites, mais la lésion la plus fréquente et la plus constante est celle des parathyroïdes (plus de 95% des sujets sont atteints dans la quatrième ou cinquième décennie), classiquement de type hyperplasie multiglandulaire.

**Le gène MEN1** responsable de ce syndrome est localisé en 11q13 ; il s'agit d'un gène oncosuppresseur, qui code une protéine de 610 acides aminés, principalement nucléaire, la ménine.

Les fonctions de cette protéine sont encore mal très connues, mais elles concernent la régulation transcriptionnelle (différenciation, prolifération, cycle cellulaire, apoptose), la stabilité du génome (réplication, réparation), et s'exercent dans de très nombreux types cellulaires (expression ubiquitaire). Cette protéine exerce ses fonctions anti-oncogéniques via des interactions moléculaires avec de très nombreuses protéines nucléaires : JunD, NF-kB1, NF-kB2, RelA (p65), Smad3...

Le gène **MEN1** a une taille de 10kb et comporte 10 exons, dont 9 codants.

A ce jour plus de 400 mutations différentes ont été décrites, et sont réparties dans toute la partie codante, sans véritable hot spot. Environ 40% de patients atteint d'une NEM1 ont un adénome hypophysaire. La répartition des phénotypes des adénomes hypophysaires est celle retrouvés dans les cas sporadiques. Il faut cependant souligné que dans le cas des prolactinomes associé à une NEM1, il s'agit en grande majorité de macroprolactinomes (84% des prolactinomes) invasifs et résistants au dopaminergiques dans 60% des cas.

### **B. Complexe de Carney (CNC1, OMIM 160980)**

Le Complexe de Carney (CNC) est caractérisé par une pigmentation tachetée de la peau (lentignes et naevi bleus), une suractivité endocrinienne qui inclue : un syndrome de Cushing indépendant de l'ACTH dû à une dysplasie surrénalienne pigmentaire micronodulaire primaire (PPNAD), une acromégalie, des tumeurs de la thyroïde et des testicules et des myxomes (coeur, peau, sein).

Il s'agit d'une maladie rare dont la prévalence est inconnue mais 160 cas index ont été indentifiés jusqu'à alors. Un des gènes impliqués est situé en 17q22-24 et code pour la sous-unité régulatrice (R1A) de la protéine kinase A (*PRKARIA*). Cette protéine est une protéine clé de la voie de signalisation de l'AMPc. Des mutations inactivatrices du gène *PRKARIA* ont été rapportées dans environ 45 à 65% des cas index de CNC. L'acromégalie n'est présente que dans 10% des CNC1 cependant 75% des patients présentent des élévations asymptomatiques de GH, IGF-1 et/ou PRL avec des anomalies des test dynamiques.

### **C. Adénomes hypophysaires familiaux isolés (FIPA):**

Le syndrome d' adénomes hypophysaires familiaux (**FIPA**) ou de prédisposition aux adénomes hypophysaires (**PAP**) est caractérisé par la présence au sein d'une même famille d'au moins 2 adénomes hypophysaires isolés sans autres types de tumeurs endocrines associées. Ces tumeurs hypophysaires peuvent être hétérogènes associant adénomes à GH, à PRL, à ACTH ou NFPA ou homogènes. Les familles d'adénomes somatotropes appartiennent au sous groupe de **FIS** (Familial Isolated somatotropinomas). La fréquence des différentes types de tumeurs dans les FIPA sont : les prolactinomes dans 41%, les adénomes somatotropes (37%) les NFPA (17%), les adénomes corticotropes (4%) et les Thyrotropes 1%.

Un des gènes impliqués dans les FIPA est le gène *AIP* codant pour la protéine AIP (Aryl Hydrocarbon Interacting Protein) situé sur le chromosome 11q13. La majorité des mutations rapportées sur *AIP* implique une perte du domaine C terminal contenant le « Tetratricopeptide Repeat Domain » essentiel pour les interactions avec le récepteur des aryl-hydrocarbonés et de la protéine Hsp90 (heatshock protein).

Des mutations de *AIP* sont retrouvées dans environ 15% des FIPA et 50% des IFS. Ces tumeurs se caractérisent par un âge de survenue plus précoce que celui observé dans les adénomes sporadiques ou dans les FIPA sans mutation de *AIP* (15 à 20% sont diagnostiqué avant 30 ans, l'âge de survenu est de 12 ans inférieur à celui retrouvé dans les FIPA). Il s'agit souvent de macroadénomes agressifs, résistants aux traitements. La pénétrance de la maladie est encore mal connue elle est située entre 33 et 60%.

## ***II. Contexte clinique pour l'analyse génétique***

### **A. Proposant**

1-1 Le patient peut-être le propositus d'une famille bien explorée aux plans clinique, biologique et génétique et pour lequel le diagnostic de *NEM1*, de CNC ou de FIPA a été établi ou simplement évoqué en fonction du spectre des atteintes. Il peut s'agir encore d'un patient présentant, hors contexte familial, plusieurs lésions du spectre des syndromes *NEM1*, CNC. Il peut s'agir encore d'un sujet adolescent ou adulte de moins de 30 ans présentant un adénome hypophysaire isolé.

En fonction de l'anamnèse du patient et de sa famille, seront explorés prioritairement les gènes *MEN1*, *PRKARIA* ou *AIP*.

### **B. Apparenté**

La recherche directe de mutations du gène en cause (*MEN1*, *PKARIA* ou *AIP*) chez les apparentés du proposant dont la mutation responsable de la pathologie a été préalablement caractérisée est réalisée par PCR-séquence ou technique de recherche de réarrangements intragéniques de la région porteuse de

la mutation familiale en vue d'un diagnostic génotypique prédictif. Une analyse de contrôle sur un deuxième prélèvement indépendant est systématiquement demandée et réalisée.

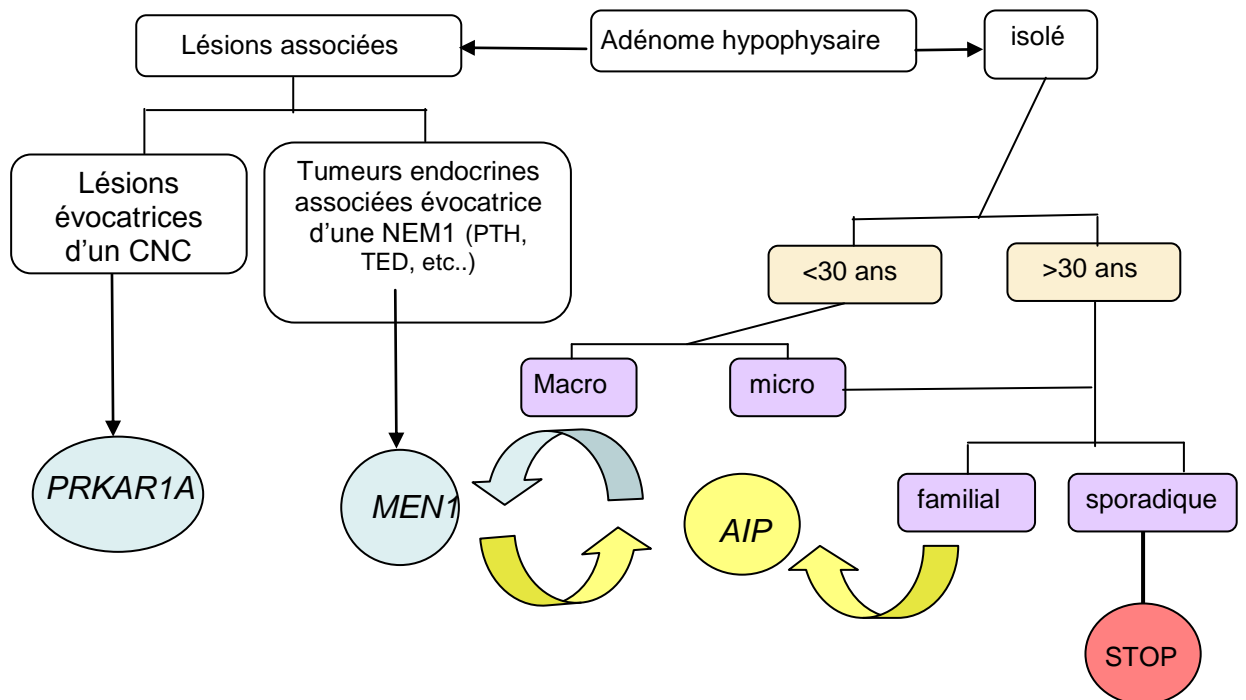
Le diagnostic génotypique prédictif est conseillé à partir de 5 ans pour *MEN1*, de 5 ans pour *PRKAR1A*, et, en fonction des connaissances actuelles dans les FIPA à partir de 12 ans pour *AIP*.

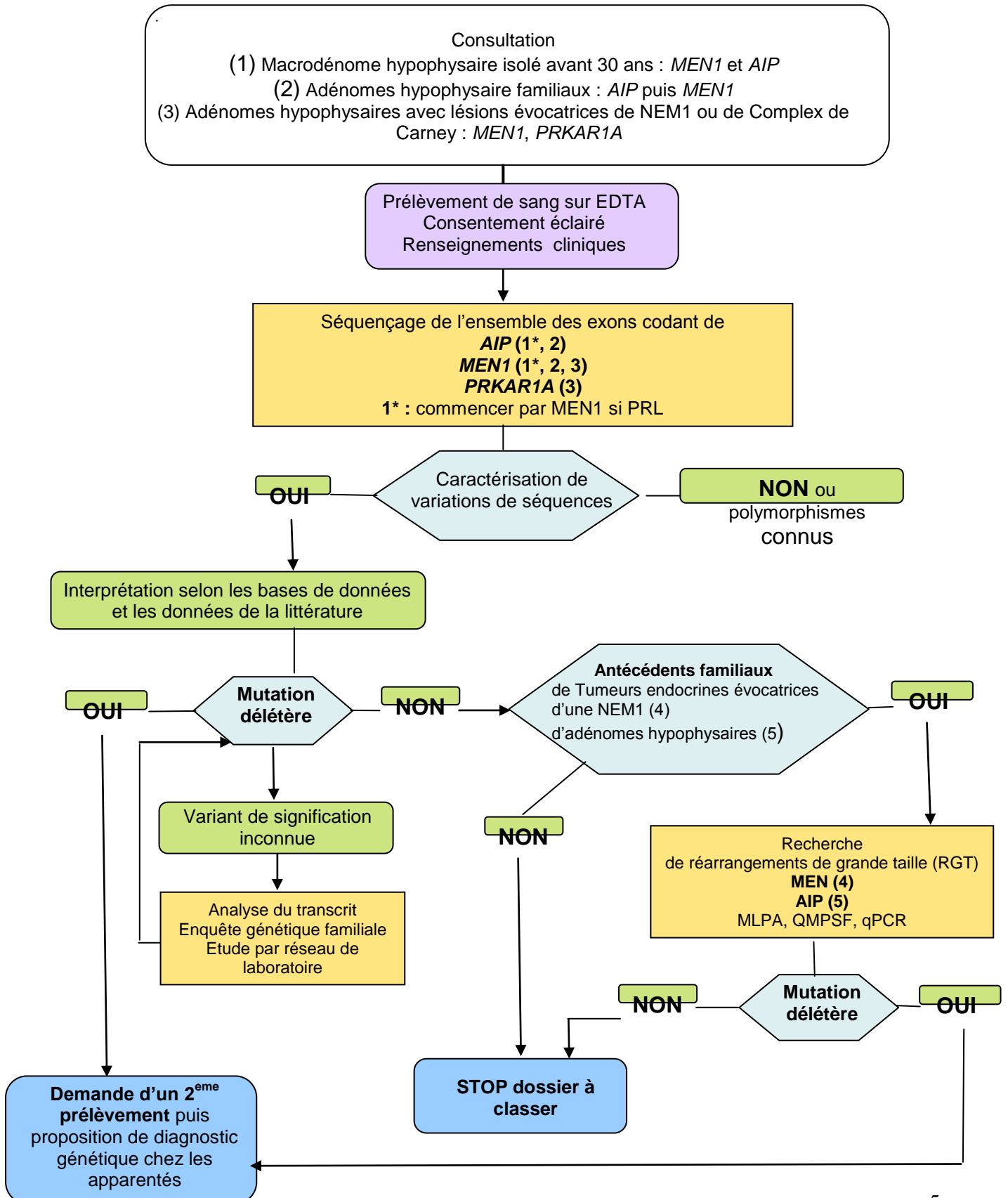
### C. Enquête familiale

Il convient de considérer le cas particulier des mutations qui sont identifiées chez un cas index, alors qu'elles n'ont pas été rapportées dans la littérature et les bases de données, et dont l'interprétation en termes de pathogénicité reste délicate (mutation faux-sens, mutation intronique). Dans ce contexte, des prélèvements chez les membres atteints et non atteints de la famille peuvent être proposés et réalisés à l'initiative du médecin dans le cadre d'une enquête familiale.

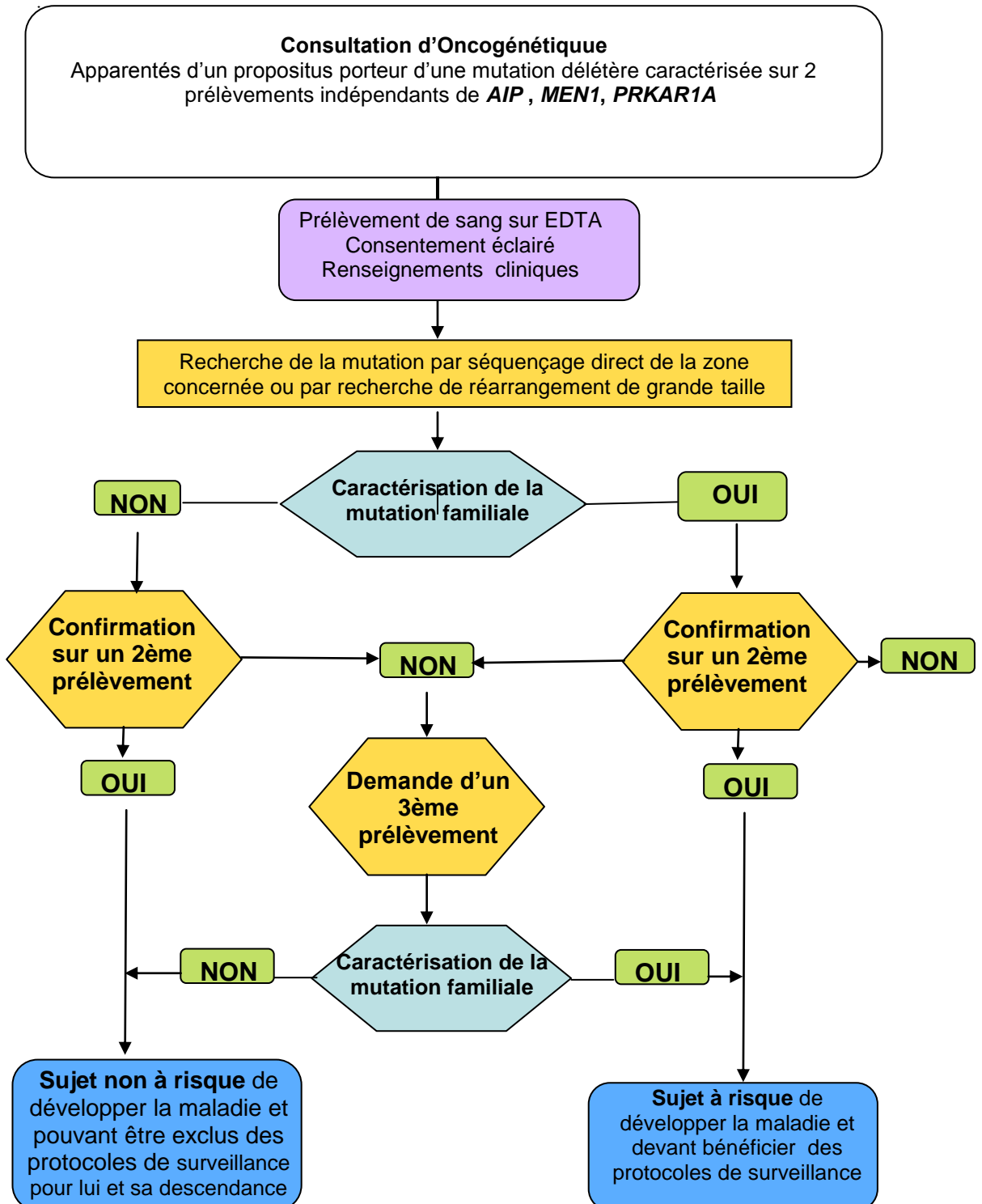
Ces mutations font également l'objet d'études de validation au sein du réseau des laboratoires d'oncogénétique des tumeurs endocrines.

### *III. En pratique devant un adénome hypophysaire*



**IV. Arbre décisionnel pour l'analyse moléculaire****A. Proposant**

**B. Apparenté**



*V. Liste des laboratoires de diagnostic moléculaire des hyperparathyroïdies*

<i>Gènes</i>	<i>Laboratoire</i>	<i>Responsables</i>	<i>Techniques et stratégies</i>
<b><i>MEN1</i></b>	Cochin, St Vincent de Paul	Pr E Clauser	9 exons/RGT
	Hôpital Beaujon	Pr M Vidaud, Dr B Parfait	9 /RGT
	CHU Lyon	Pr A Calender, Dr S Giraud, Dr S Pinson	9 /RGT
	CHU Lille	Pr N Porchet, Pr P Pigny, Dr MF Odou	9 /RGT
	CHU Marseille	Pr A Enjalbert, Dr A Barlier	9/RGT
<b><i>AIP</i></b>	Cochin, St Vincent de Paul	Pr E Clauser	6 exons/RGT
	CHU Lille	Pr N Porchet, Pr P Pigny, Dr MF Odou	6 / RGT
	CHU Lyon	Pr A Calender, Dr S Giraud	6/RGT
	CHU Marseille	Pr A Enjalbert, Dr A Barlier	6/RGT
<b><i>PRKARIA</i></b>	Cochin, St Vincent de Paul	Pr E Clauser	12 exons

RGT : recherche de réarrangement de grande taille par MLPA