



**RESEAU DES LABORATOIRES D'ONCOGENETIQUE TUMEURS ENDOCRINES RARES
TENGEN
ADENOMES HYPOPHYSAIRES**

Référence : **ANPGM_00X**Numéro de version : **2**

Page 1/16

- Date de 1^{ère} mise en application : Septembre 2011
- Numéro de l'ancienne version du document : ANPGM_
- Date de révision : Avril 2016

	Nom	Hôpital	Date
Rédacteur(s)	<i>Pr Anne BARLIER, Dr Pauline ROMANET</i>	<i>CHU Marseille LA CONCEPTION</i>	15/04/2016
Vérificateur(s)	Groupe TENGEN : Drs B. Bressac, A. Calender, E. Clauser, A-P. Gimenez-Roquplo, N. Burnichon, S. Giraud, M-O. North, M-F. Odou, E. Pasmant, P. Pigny, S. Pinson, N. Porchet, D. Prunier, F. Savagner et le Pr. F. Borson-Chazot		XX/XX/XXXX
Réseau	TENGEN		
Filière	FIRENDO, CRMR DEFHY		
Approbateur(s)	<u>Pour le CA de l'ANPGM :</u>		XX/XX/XXXX
	Benoit ARVEILER	CHU Bordeaux	
	Cécile ACQUAVIVA	CHU Lyon	
	Anne-Sophie LEBRE	CHU Reims	
	Pascale SAUGIER-VEBER	CHU Rouen	

**RESEAU DES LABORATOIRES D'ONCOGENETIQUE TUMEURS ENDOCRINES RARES
TENGEN
ADENOMES HYPOPHYSAIRES**

Référence : ANPGM_00X

Numéro de version : 2

Page 2/16

SOMMAIRE

I. Rappels sur la pathologie :

- A. La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM 1 ; OMIM 131100)**
- B. La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 4 (NEM4 ; 610755) :**
- C. Le Complexe de Carney (CNC1 ; OMIM 160980)**
- D. Familial Isolated Pituitary Adenomas (FIPA ; OMIM 605555)**
- E. X-Linked Acrogigantism (XLAG ; OMIM 300942)**

II. Causes moléculaires de la pathologie :

- A. La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM1 ; OMIM 131100) :**
- B. La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 4 (NEM4 ; 610755) :**
- C. Le Complexe de Carney (CNC1 ; OMIM 160980)**
- D. Familial Isolated Pituitary Adenomas (FIPA ; OMIM 605555)**
- E. X-Linked Acrogigantism (XLAG ; OMIM 300942)**

III. Méthodes de diagnostic moléculaire :

IV. Contexte clinique pour l'analyse génétique :

- A. Proposant**
 - Macroadénome hypophysaire isolé
 - Présentation syndromique

B. Apparenté

C. Enquête familiale

D. Diagnostic prénatal (DPN) :

V. Arbre décisionnel pour l'analyse moléculaire

VI. Recommandations pour l'analyse moléculaire et le rendu des résultats :

A. Proposant

B. Apparenté

VII. Cotations des analyses selon le RIHN

VIII. Références bibliographiques

IX. Liste des laboratoires pratiquant les analyses :

Annexes : Fiche de renseignements cliniques, Exemple de consentement éclairé, Stratégie à l'ère pré-NGS

**RESEAU DES LABORATOIRES D'ONCOGENETIQUE TUMEURS ENDOCRINES RARES
TENGEN
ADENOMES HYPOPHYSAIRES**

Référence : **ANPGM_00X**Numéro de version : **2**

Page 3/16

I. Rappels sur la pathologie :

Les adénomes hypophysaires sont des tumeurs le plus souvent bénignes représentant 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 présentation syndromique :
 - la Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM1, gène *MEN1*)
 - la Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 4 (NEM4, gène *CDKN1B*)
 - le Complexe de Carney (gène *PRKARIA*)
- d'une présentation isolée :
 - les adénomes hypophysaires familiaux isolés (FIPA : familial Isolated Pituitary Adenomas, gène *AIP*)
 - le syndrome X-LAG (X-Linked AcroGigantism, **microduplication Xq26.3**)

A. La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM1 ; 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.

En dehors des 3 atteintes cardinales, 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 multiglandulaire.

B. La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 4 (NEM4 ; 610755) :

La NEM4 est un syndrome de prédisposition héréditaire aux tumeurs endocrines de description plus récente associant une hyperparathyroïdie, des adénomes hypophysaires et moins fréquemment des tumeurs carcinoïdes bronchique et gastrique ou un gastrinome. Moins de 20 cas sont rapportés dans la littérature.

**RESEAU DES LABORATOIRES D'ONCOGENETIQUE TUMEURS ENDOCRINES RARES
TENGEN
ADENOMES HYPOPHYSAIRES**

Référence : **ANPGM_00X**Numéro de version : **2**

Page 4/16

C. Le Complexe de Carney (CNC1 ; OMIM 160980)

Le CNC1 est caractérisé par une pigmentation tachetée de la peau (lentignes et naevi bleus), une suractivité endocrinienne qui inclue : un syndrome de Cushing 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.

D. Familial Isolated Pituitary Adenomas (FIPA ; OMIM 605555):

Le syndrome d'adénomes hypophysaires familiaux isolés (**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 autre type de tumeur endocrine associée. 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 **IFS** (Isolated Familial 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%.

E. X-Linked Acrogigantism (X-LAG ; OMIM 300942)

Le syndrome du gigantisme lié à l'X est caractérisé par un gigantisme de survenue précoce, avant 2 ans, entraînant une grande taille > +3 DS) au diagnostic (âge moyen du diagnostic 3 ans). La présentation peut être familiale ou sporadique. L'hypersécrétion d'hormone de croissance est le plus souvent associée à un adénome somatotrope isolé ou plus rarement à une hyperplasie des cellules sommatolactotropes ou les deux.

II. Causes moléculaires de la pathologie :

A. La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM1 ; OMIM 131100) :

Transmission autosomique dominante

Le gène *MEN1* (NM_130799.2) responsable de ce syndrome est localisé en 11q13 ; il s'agit d'un gène suppresseur de tumeurs, 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 600 mutations différentes ont été décrites, et sont réparties dans toute la partie codante, sans véritable hot spot. Environ 40% de patients atteints d'une NEM1 ont un adénome hypophysaire. Dans 17% des cas il s'agit de la première manifestation clinique. Il faut cependant souligner que dans le prolactinome est le type le plus souvent rencontré (78% des cas chez les patients de moins de 21 ans) invasif et résistant aux dopaminergiques dans 60% des cas.

**RESEAU DES LABORATOIRES D'ONCOGENETIQUE TUMEURS ENDOCRINES RARES
TENGEN
ADENOMES HYPOPHYSAIRES**

Référence : ANPGM_00X

Numéro de version : 2

Page 5/16

B. La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 4 (NEM4) :**Transmission autosomique dominante**

Le Gène **CDKN1B** (NM_004064) code pour la protéine p27kip1, un inhibiteur des kinases cycline dépendant qui régule la transition des phases G1 à S du cycle cellulaire. CDKN1B est situé sur le chromosome 12p13 et possède deux exons codant pour une protéine de 196 acides aminés. Jusqu'à présent, 12 mutations de CDKN1B ont été décrites chez des patients, répartis le long de la séquence codante et dans le promoteur. Les mutations inactivatrices de CDKN1B impliqués dans la NEM4 diminuent l'expression de p27.

C. Le Complexe de Carney (CNC1 ; OMIM 160980) :**Transmission autosomique dominante**

Le gène impliqué dans le CNC1 est le gène **PRKARIA** (NM_002734.3), situé en 17q22-24 et codant pour la sous-unité régulatrice (R1A) de la protéine kinase A. 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 CNC1. 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 tests dynamiques.

D. Familial Isolated Pituitary Adenomas (FIPA ; OMIM 605555) :**Transmission autosomique dominante**

Un des gènes impliqués dans les FIPA est le gène **AIP** (NM_003977.2) codant pour la protéine AIP (Aryl Hydrocarbon Interacting Protein) situé sur le chromosome 11q13. La majorité des mutations rapportées sur **AIP** impliquent une perte du domaine C-terminal contenant le «Tetratricopeptide Repeat Domain» essentiel pour les interactions avec le récepteur des aryl-hydrocarbures (AhR) et de la protéine Hsp90 (heatshock protein).

Des mutations de **AIP** sont retrouvées dans environ 15-22% 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 diagnostiqués avant 30 ans, l'âge de survenue est de 12 ans inférieur à celui retrouvé dans les FIPA). Il s'agit de macroadénomes somatotropes dans 80% des cas, agressifs, résistants aux traitements avec un sex ratio de 1,6. La pénétrance de la maladie est incomplète, encore mal connue elle est située entre 33 et 60%.

E. X-Linked Acrogigantism (XLAG ; OMIM 300942) :**Transmission autosomique dominante liée à l'X**

Des Copy Number Variation (CNVs) pathogènes à type de microduplications non récurrentes du bras long du chromosome X (**Xq26.3**) sont retrouvées chez les patients présentant un syndrome X-LAG. Ces CNVs recouvrent une partie commune de 500 kb portant plusieurs gènes dont le gène **GPR101** (NM_054021.1), principal gène candidat du syndrome XLAG. Le gène **GPR101** code pour un récepteur à 7 domaines transmembranaires couplé à une protéine G de fonction encore inconnue.

Une hyperexpression de **GPR101** a été mise en évidence dans les lésions hypophysaires de ces patients.

Il existe un sex ratio de 2/1 en faveur des femmes, lié au nombre de chromosome X.

**RESEAU DES LABORATOIRES D'ONCOGENETIQUE TUMEURS ENDOCRINES RARES
TENGEN
ADENOMES HYPOPHYSAIRES**

Référence : **ANPGM_00X**Numéro de version : **2**

Page 6/16

III. Méthodes de diagnostic moléculaire :

La stratégie actuelle repose sur le Séquençage Nouvelle Génération (NGS). Cependant, en présence de critères cliniques ou d'histoire familiale évoquant un seul diagnostic, le test ciblé est recommandé. Dans les autres cas l'analyse est effectuée à l'aide d'un panel NGS ciblé (tableau 1).

L'identification d'une variation génétique pathogène, probablement pathogène ou de signification inconnue par NGS conduira à sa confirmation par séquençage Sanger sur l'ADN extrait du même prélèvement.

La discussion du caractère pathogène d'une variation de signification inconnue repose sur le phénotype et l'histoire clinique du patient et de sa famille, sur les prédictions in silico, l'analyse bibliographique et des bases de données génétiques, sur les résultats des tests fonctionnelles (par exemple : analyse de transcrit, perte d'hétérozygotie) et sur les études de ségrégation.

L'identification d'un variant pathogène ou probablement pathogène conduira à la demande d'un second prélèvement à visée confirmatoire.

Panel ciblé	MEN1 (2 kb)	AIP (1,1 kb)	CDKN1B (0,7 kb)	PRKAR1A (1,4 kb)	Total
Panel 1	x	x			3,1 kb
Panel 2	x	x	x	x	5,2 kb

Tableau 1 : Composition des panels « Adénomes hypophysaires »

La recherche d'une microduplication Xq26.3 peut être réalisée selon les techniques de biologie moléculaire (PCR quantitative) ou de cytogénétique (CGH array, FISH). Une confirmation de la présence d'une microduplication Xq26.3 par une deuxième technique doit être systématiquement réalisée. En cas de positivité en PCR quantitative, l'exploration de la duplication par CGH-array pour en évaluer les bornes et par une analyse par FISH est recommandée pour différencier les duplications in situ des insertions/translocations/marqueurs.

IV. Contexte clinique pour l'analyse génétique :**A. Proposant :**

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 NEM4, de CNC, de FIPA ou de XLAG 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, NEM4 CNC. Il peut s'agir encore d'un sujet adolescent ou adulte de moins de 30 ans présentant un macroadénome hypophysaire isolé, les microadénomes isolés ne justifient pas la réalisation d'analyses génétiques, sauf dans le cas des microadénomes corticotropes et somatotropes de l'enfant. Il peut s'agir encore d'un sujet présentant un antécédent de gigantisme ayant débuté avant 3 ans.

**RESEAU DES LABORATOIRES D'ONCOGENETIQUE TUMEURS ENDOCRINES RARES
TENGEN
ADENOMES HYPOPHYSAIRES**

Référence : **ANPGM_00X**Numéro de version : **2**

Page 7/16

a. Macroadénome hypophysaire isolé

Devant un macroadénome hypophysaire isolé avant l'âge de 30 ans la stratégie actuelle justifie une analyse moyen débit par panel ciblé des gènes AIP et MEN1. Les microadénomes isolés ne justifient pas la réalisation d'analyses génétiques, sauf dans le cas des microadénomes corticotropes et somatotropes de l'enfant. La stratégie d'analyse pré-NGS doit suivre l'arbre décisionnel illustré en Figure 1. En cas de négativité, l'analyse peut être complétée par une recherche de réarrangement de grande taille.

En cas de gigantisme ayant débuté avant 3 ans la recherche d'une microduplication Xq26.3 est prioritaire, elle peut être réalisée selon les techniques de biologie moléculaire (PCR quantitative) ou de cytogénétique (CGH array, FISH), dans ce cas une consultation avec un médecin généticien est souhaitable.

b. présentation syndromique

En fonction de l'anamnèse du patient et de sa famille, peuvent être explorés prioritairement les gènes *MEN1* ou *PRKARIA* (Figure1). L'exploration du gène *CDKN1B* n'est pas recommandée en première intention. L'analyse sera réalisée en cas de phénotype évocateur chez un patient pour lequel l'exploration du gène *MEN1* était négative.

B. Apparenté :

La recherche directe de mutations du gène en cause (*MEN1*, *PRKARIA*, *CDKN1B* ou *AIP*) chez les apparentés du proposant dont la mutation responsable de la pathologie a été préalablement caractérisée, est réalisée par PCR-séquence (Cotation N353, BHN 570) ou technique de recherche de réarrangements intragéniques de la région porteuse de la mutation familiale (Cotation N318, BHN 870) en vue d'un diagnostic génotypique prédictif. Une analyse de contrôle sur un deuxième prélèvement indépendant est systématiquement demandée et réalisée.

La recherche d'une microduplication Xq26.3 peut être réalisée selon les techniques de biologie moléculaire (PCR quantitative) ou de cytogénétique (CGH array, FISH). Une consultation avec un médecin généticien est souhaitable.

Le diagnostic génotypique prédictif est conseillé à partir de 5 ans pour *MEN1*, de 5 ans pour *PRKARIA*, en fonction des connaissances actuelles dans les FIPA à partir de 10 ans pour *AIP* et dès la naissance pour le syndrome X-LAG.

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.

La découverte d'une duplication Xq26.3 chez un propositus quelque soit la technique impose la réalisation d'une enquête familiale et la confirmation de la présence de la duplication par une autre technique. L'exploration de la duplication par CGH-array pour en évaluer les bornes et par une analyse par

**RESEAU DES LABORATOIRES D'ONCOGENETIQUE TUMEURS ENDOCRINES RARES
TENGEN
ADENOMES HYPOPHYSAIRES**

Référence : **ANPGM_00X**

Numéro de version : **2**

Page 8/16

FISH est recommandée pour différencier les duplications in situ des insertions/translocations/marqueurs. Une consultation avec un médecin généticien est souhaitable.

D. Diagnostic prénatal (DPN) :

Compte tenu du caractère dominant de ces maladies et de leur caractère curable (plus discutable pour la NEM1 en raison de la mortalité par tumeur neuroendocrine digestive), si l'information sur le DPN et le diagnostic préimplantatoire (DPI) doit être donnée de manière systématique au moment de l'enquête familiale, il n'apparaît pas légitime de proposer systématiquement l'accès à ces techniques mais plutôt de répondre à la demande et à la sollicitation du couple en lui donnant une information complète sur la maladie et les techniques par l'accès au parcours de soin.

Sur la demande du couple, une demande de DPN peut être déposée auprès du Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN). Les objectifs du DPN sont de débiter une prise en charge précoce du fœtus ou de l'enfant nouveau-né ou d'interrompre la grossesse en cas de maladie non seulement d'une particulière gravité mais aussi incurable. L'interruption médicale de grossesse (IMG) n'est autorisée qu'après la délivrance d'une attestation, par deux médecins membres du CPDPN, après que le dossier y a été présenté et discuté en réunion pluridisciplinaire.

Afin de guider les CPDPN dans leurs décisions, l'Agence de la Biomédecine et L'INCa ont rédigé un rapport « DPN, IMG, DPI et formes héréditaires de cancers » en 2008. Ce rapport propose un classement en 3 groupes des formes héréditaires de Cancer en prenant compte les paramètres de gravité et d'incurabilité, qu'il faut pondérer avec la gravité de chaque situation familiale, en garantissant que les décisions resteront individuelles au sein du CPDPN.

Diagnostic prénatal, interruption médicale de grossesse, diagnostic pré-implantatoire et formes héréditaires de cancers. Rapport rédigé à la demande de l'Agence de la Biomédecine et de l'Institut National du Cancer

Le groupe de travail a distingué 4 situations de formes héréditaires de cancers, présentées pour les trois premières par ordre de gravité décroissante

- Groupe 1: risque tumoral très élevé, âge précoce (enfance, adulte jeune), localisations tumorales multiples, possibilités de diagnostic précoce et capacités thérapeutiques limitées,
- Groupe 2 : risque tumoral très élevé, âge précoce (enfance, adulte jeune), localisations tumorales restreintes, capacités de dépistage précoce ou de prévention mais séquelles invalidantes,
- Groupe 3 : risque tumoral élevé, âge parfois tardif (après 40 ans), localisations tumorales généralement restreintes, bonne capacité de dépistage précoce, possibilités de chirurgie prophylactique plus ou moins mutilantes,
- Groupe 4 : maladies associées. Le risque tumoral n'est pas au devant du tableau. La gravité de la maladie et les risques tumoraux sont à envisager ensemble.

La NEM1 est ainsi proposé en groupe 2, pour lequel une demande d'attestation de gravité peut être jugée recevable. Le groupe 3, comprenant le Complexe de Carney correspond à des formes héréditaires de cancers à révélation plus tardives, et/ou à des risques plus faibles, pour lesquels une prise en charge préventive ou thérapeutique est possible. Dans ce dernier cas, les maladies ne présentent pas a priori une gravité et une incurabilité dont pourraient attester les CPDPN. Le rapport ne statue par sur le classement

**RESEAU DES LABORATOIRES D'ONCOGENETIQUE TUMEURS ENDOCRINES RARES
TENGEN
ADENOMES HYPOPHYSAIRES**

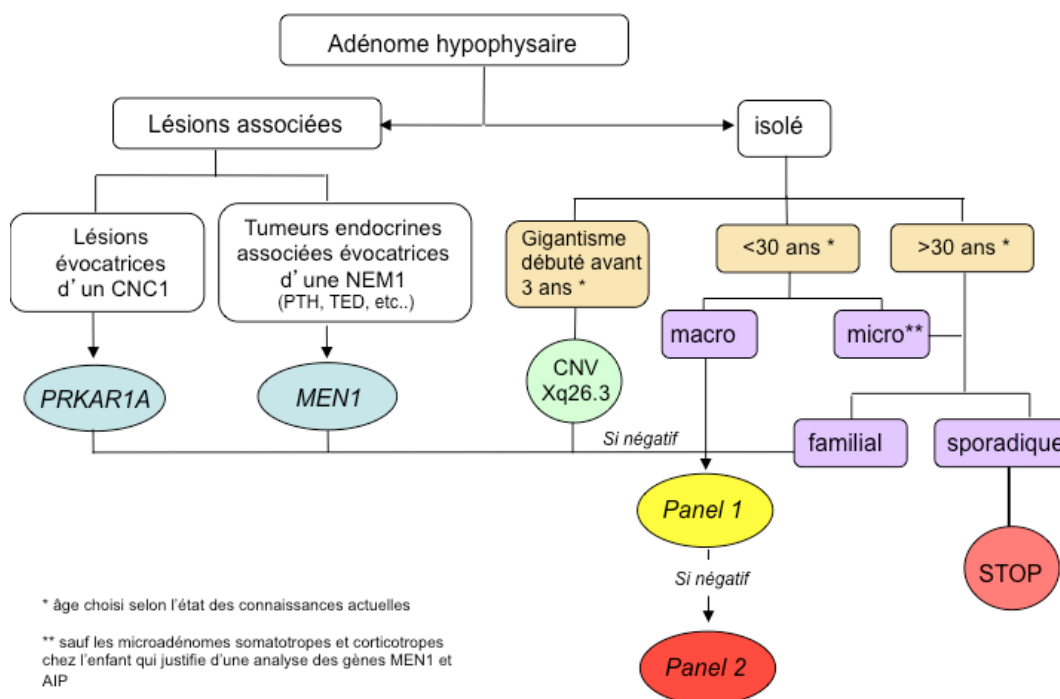
Référence : ANPGM_00X

Numéro de version : 2

Page 9/16

des FIPA, NEM4 et syndrome X-LAG de découvertes plus récentes. Devant ces critères de classification, le groupe TENGEN propose une assimilation au groupe 2 pour la NEM4 (CDKN1B) et le syndrome X-LAG, et au groupe 3 pour les FIPA. Cependant, pour chaque demande doit être considérée dans la décision du CPDPN l'histoire médicale individuelle et familiale du couple demandeur.

V. Arbres décisionnels pour l'analyse moléculaire :



**RESEAU DES LABORATOIRES D'ONCOGENETIQUE TUMEURS ENDOCRINES RARES
TENGEN
ADENOMES HYPOPHYSAIRES**

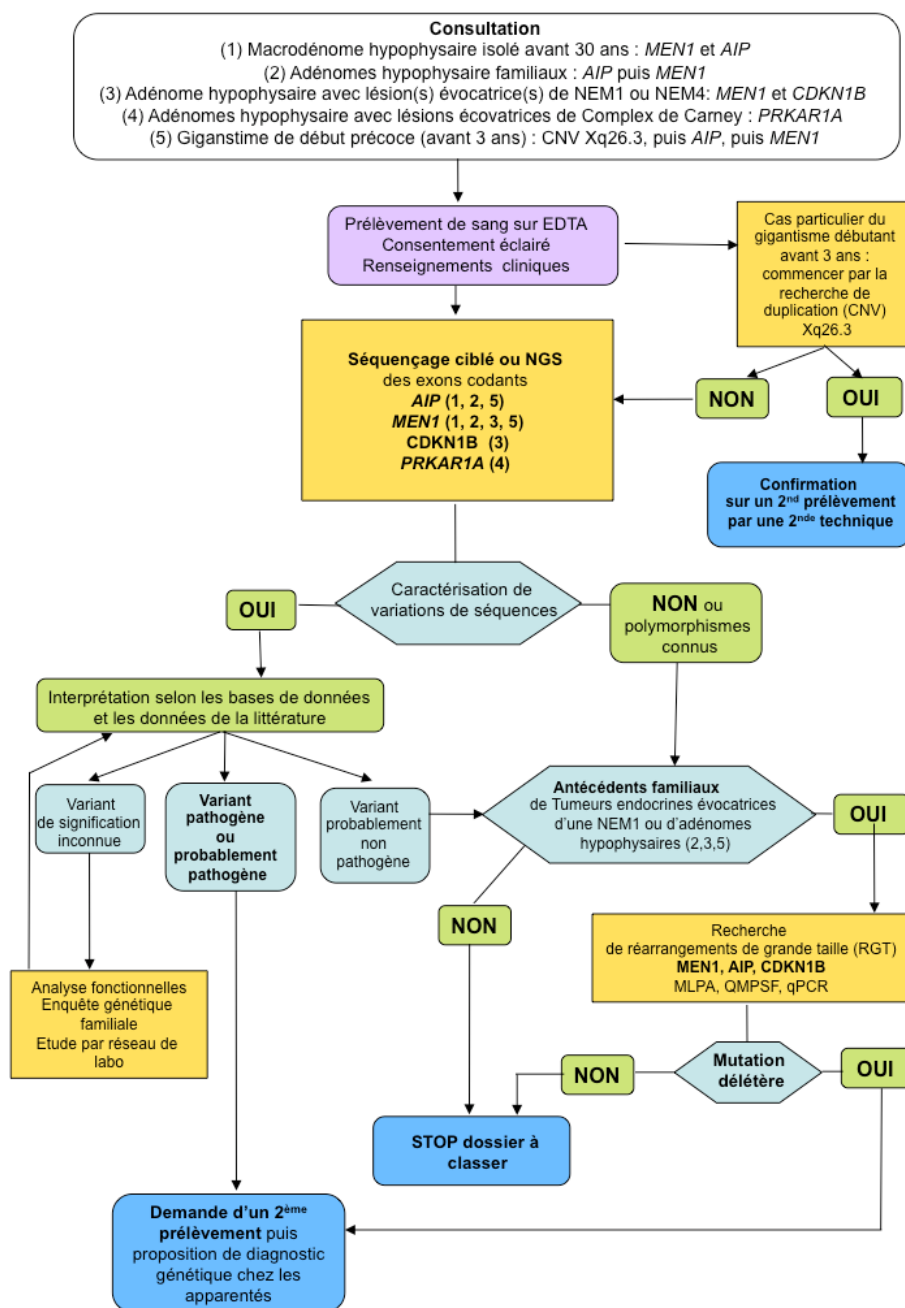
Référence : ANPGM_00X

Numéro de version : 2

Page 10/16

VI. Recommandations pour l'analyse moléculaire et le rendu des résultats :

A. Proposant

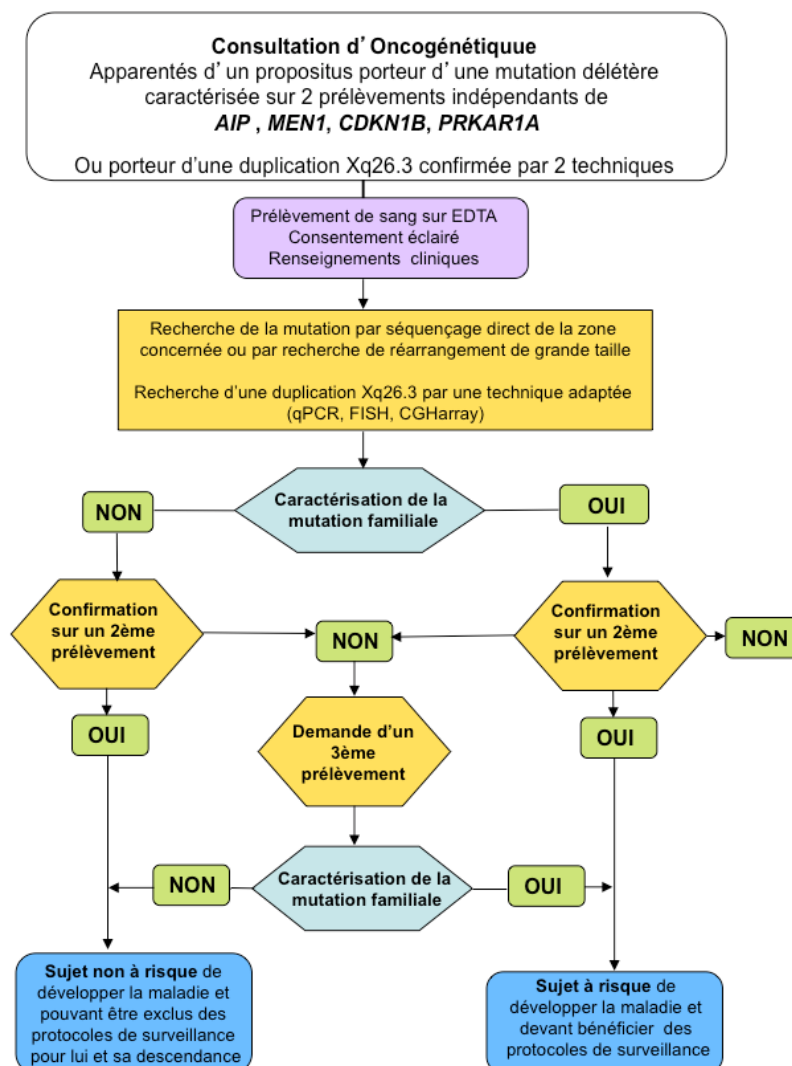


**RESEAU DES LABORATOIRES D'ONCOGENETIQUE TUMEURS ENDOCRINES RARES
TENGEN
ADENOMES HYPOPHYSAIRES**

Référence : ANPGM_00X

Numéro de version : 2

Page 11/16

B. Apparenté**VII. Cotation des analyses selon le RIHN**

Panel ciblé	MEN1 (2 kb)	AIP (1,1 kb)	CDKN1B (0,7 kb)	PRKAR1A (1,4 kb)	Total	Cotation RIHN	Valorisation
Panel 1	x	x			3,1 kb	N350 (NGS <20kb)	BHN 3270
Panel 2	x	x	x	x	5,2 kb	N350 (NGS <20kb)	BHN 3270

Recherche chez un apparenté d'une mutation identifiée par NGS : N353 (Valorisation BHN720).

**RESEAU DES LABORATOIRES D'ONCOGENETIQUE TUMEURS ENDOCRINES RARES
TENGEN
ADENOMES HYPOPHYSAIRES**

Référence : **ANPGM_00X**Numéro de version : **2**

Page 12/16

VIII. Références bibliographiques :

Giusti F, Marini F, Brandi ML. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. 2005 Aug 31 [Updated 2015 Feb 12]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.

Goudet P, Dalac A, Le Bras M, Cardot-Bauters C, Niccoli P, Lévy-Bohbot N, du Boullay H, Bertagna X, Ruzsniwski P, Borson-Chazot F, Vergès B, Sadoul JL, Ménégau F, Tabarin A, Kühn JM, d'Anella P, Chabre O, Christin-Maitre S, Cadiot G, Binquet C, Delemer B. MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Apr;100(4):1568-77

Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML; Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Sep;97(9):2990-3011.

Lee M, Pellegata NS. Multiple endocrine neoplasia type 4. *Front Horm Res.*2013;41:63-78. doi: 10.1159/000345670. Epub 2013 Mar 19. Review. PubMed PMID:23652671.

Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, Taymans SE, Giatzakis C, Cho YS, Cho-Chung YS, Stratakis CA. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nat Genet.* 2000 Sep;26(1):89-92

Stratakis CA, Salpea P, Raygada M. Carney Complex. 2003 Feb 5 [Updated 2015 Jan 29]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.

Beckers A, Aaltonen LA, Daly AF, Karhu A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Endocr Rev.* 2013 Apr;34(2):239-77

Naves LA, Daly AF, Dias LA, Yuan B, Zakir JC, Barra GB, Palmeira L, Villa C, Trivellin G, Júnior AJ, Neto FF, Liu P, Pellegata NS, Stratakis CA, Lupski JR, Beckers A. Aggressive tumor growth and clinical evolution in a patient with X-linked acro-gigantism syndrome. *Endocrine.* 2016 Feb;51(2):236-44.

Hernández-Ramírez LC, Gabrovska P, Dénes J, Stals K, Trivellin G, Tilley D, Ferrau F, Evanson J, Ellard S, Grossman AB, Roncaroli F, Gadelha MR, Korbonits M; International FIPA Consortium. Landscape of Familial Isolated and Young-Onset Pituitary Adenomas: Prospective Diagnosis in AIP Mutation Carriers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Sep;100(9):E1242-54

Trivellin G, Daly AF, Faucz FR, Yuan B, Rostomyan L, Larco DO, Scherthaner-Reiter MH, Szarek E, Leal LF, Caberg JH, Castermans E, Villa C, Dimopoulos A, Chittiboina P, Xekouki P, Shah N, Metzger D, Lysy PA, Ferrante E, Strebkova N, Mazerkina N, Zatelli MC, Lodish M, Horvath A, de Alexandre RB, Manning AD, Levy I, Keil MF, Sierra Mde L, Palmeira L, Coppieters W, Georges M, Naves LA, Jamar M, Bours V, Wu TJ, Choong CS, Bertherat J, Chanson P, Kamenický P, Farrell WE, Barlier A, Quezado M, Bjelobaba I, Stojilkovic SS, Wess J, Costanzi S, Liu P, Lupski JR, Beckers A, Stratakis CA. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation. *N Engl J Med.* 2014 Dec 18;371(25):2363-74.

Cuny T, Pertuit M, Sahnoun-Fathallah M, Daly A, Occhi G, Odou MF, Tabarin A, Nunes ML, Delemer B, Rohmer V, Desaillood R, Kerlan V, Chabre O, Sadoul JL, Cogne M, Caron P, Cortet-Rudelli C, Lienhardt A, Raingeard I, Guedj AM, Brue T, Beckers A, Weryha G, Enjalbert A, Barlier A. Genetic analysis in young patients with sporadic pituitary macroadenomas: besides AIP don't forget MEN1 genetic analysis. *Eur J Endocrinol.* 2013 Mar 15;168(4):533-41. doi: 10.1530/EJE-12-0763.

Williams F, Hunter S, Bradley L, Chahal HS, Storr HL, Akker SA, Kumar AV, Orme SM, Evanson J, Abid N, Morrison PJ, Korbonits M, Atkinson AB. Clinical experience in the screening and management of a large kindred with familial isolated pituitary adenoma due to an aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Apr;99(4):1122-31

**RESEAU DES LABORATOIRES D'ONCOGENETIQUE TUMEURS ENDOCRINES RARES
TENGEN
ADENOMES HYPOPHYSAIRES**

Référence : **ANPGM_00X**

Numéro de version : **2**

Page 13/16

IX. Laboratoires de génétique pratiquant les analyses:

CHU Angers : Dr Delphine PRUNIER

UF de Génétique Moléculaire Département de Biochimie et Génétique

CHU d'Angers 4 rue Larrey 49933 ANGERS CEDEX 9

Catalogue : **CDKN1B**

CHU Lille : Pr Nicole PORCHET, Pr Pascal PIGNY, Dr Marie-Françoise ODOU

Service Hormonologie Métabolisme Nutrition Oncologie Institut de biochimie et biologie moléculaire

CHRU de Lille - Centre de Biologie Pathologie Génétique

Boulevard du Pr Jules Leclercq 59037 LILLE CEDEX

Catalogue : **NEM1, AIP**

CHU Lyon : Pr Alain CALENDER, Dr Sophie GIRAUD

Service de génétique moléculaire et Clinique CHU de Lyon HCL - GH Edouard Herriot, 5 Place d'Arsonval 69437 LYON CEDEX 03

Catalogue : **MEN1, AIP, CDKN1B**

CHU Marseille : Pr Alain ENJALBERT, Pr Anne BARLIER

Laboratoire de biologie moléculaire Génétique Oncologique et Endocrinienne CHU de Marseille - Hôpital de la Conception 147 Boulevard Baille 13385 MARSEILLE CEDEX 5

Catalogue : **MEN1, AIP, CDKN1B, CNV Xq26.3 par PCR quantitative**

CHU Paris Centre, Hôpital Cochin : Pr Eric CLAUSER et Dr Eric PASMANT

Service de génétique et biologie moléculaires Biologie, Pharmacie, pathologie CHU Paris Centre - Hôpital Cochin 27 rue du Faubourg Saint-Jacques 75014 PARIS

Catalogue : **AIP, PRKAR1A, MEN1**

GHU Paris-Sud, Hôpital de Bicêtre : Pr Anne GUIOCHON-MANTEL

Laboratoire de génétique moléculaire, pharmacogénétique et hormonologie GHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre 78 rue du Général Leclerc 94270 LE KREMLIN-BICÊTRE

Catalogue : **CDKN1B, AIP**

**RESEAU DES LABORATOIRES D'ONCOGENETIQUE TUMEURS ENDOCRINES RARES
TENGEN
ADENOMES HYPOPHYSAIRES**

Référence : ANPGM_00X

Numéro de version : 2

Page 15/16

CONSENTEMENT ECLAIRÉ POUR ETUDE GÉNÉTIQUE

(Décret n°2008-321 du 4 avril 2008 & Arrêté du 27 mai 2013)

Ce document, ainsi que les documents cliniques indispensables, doit accompagner toute prescription d'analyse génétique.

<u>Identification du patient</u>	<u>Identité du titulaire de l'autorité parentale si mineur</u>
NOM : Prénom :	Nom:
Date de naissance :	Prénom :
Adresse :	
.....	

Je soussigné(e), sus nommé(e), reconnais avoir été informé(e) par le sur les examens des caractéristiques génétiques qui seront réalisés, dans un but diagnostique et/ou de recherche, à partir :

- Du prélèvement qui m'a été effectué Du prélèvement qui a été effectué sur mon enfant mineur

Pour analyse de prédisposition génétique à la maladie suivante :

Je donne mon consentement pour ce prélèvement et je reconnais avoir reçu l'ensemble des informations conformément aux articles R.1131-4 du 04 avril 2008 du code de la santé publique, me permettant de comprendre l'intérêt de ce prélèvement et sa finalité.

J'ai compris que cette étude peut entrer dans le cadre d'une étude familiale.

J'ai bien compris l'obligation de diffuser si nécessaire le résultat du test génétique dans ma famille et je m'occuperai de transmettre cette information. (Article R.1131-20-1 Alinéa IV du décret n°2013-527 du code de la santé publique)

J'accepte que sur ce prélèvement puissent être fait d'autres tests, ultérieurement et en fonction du progrès des connaissances sur les causes génétiques de ma maladie familiale. A tout moment je pourrai demander la destruction de mes prélèvements conservés au laboratoire.

Je sais que le résultat de cet examen est confidentiel et me sera remis par le médecin prescripteur à moi seul(e) et que je suis libre de refuser qu'il me soit communiqué.

J'autorise le recueil, la saisie et le traitement informatique des données médicales nécessaires à cet examen (loi 78-17 du 6 janvier 1978 dite « loi informatique et libertés »).

Fait à le Signature du patient

ATTESTATION

Je certifie avoir informé le (ou la) patient(e) sus nommé(e) sur les caractéristiques de la maladie recherchée, les moyens de la détecter, du degré de fiabilité des analyses, des possibilités de prévention et de traitement, des modalités de transmission génétique de la maladie recherchée et de leurs possibles conséquences chez d'autres membres de sa famille, et avoir recueilli le consentement du (ou de la) patient(e) dans les conditions de l'article n° R.1131-4 CSP et de l'arrêté du 27 mai 2013.	Signature et cachet du médecin prescripteur
--	--

RAPPEL CONCERNANT LA LEGISLATION

(Conformément au décret n°2008-321 du 4 avril fixant les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne ainsi qu'à l'arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques.)

Le **médecin prescripteur** doit conserver le consentement écrit, les doubles de la prescription et de l'attestation, et les comptes rendus d'analyses de biologie médicale commentés et signés (Art. R. 1131-20 CSP) et doit transmettre une copie du résultat du laboratoire au patient. Le **laboratoire agréé** réalisant les examens doit :

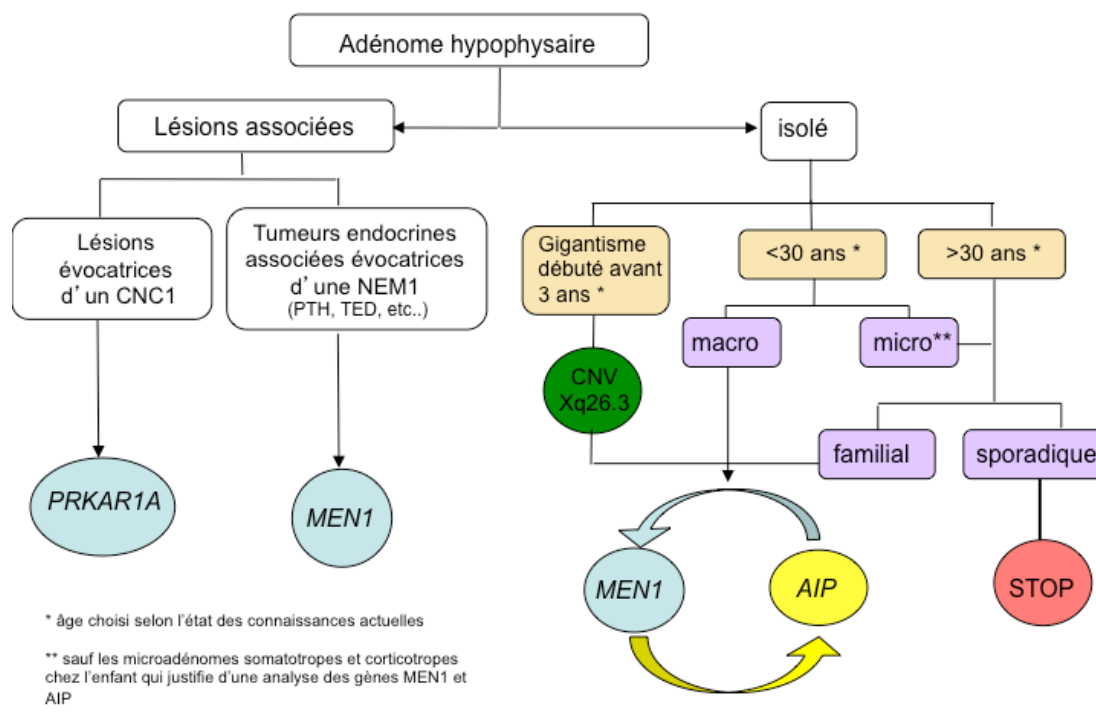
- disposer de la prescription et de l'attestation du prescripteur (Art R. 1131-20 CSP),
- adresser les comptes-rendus d'analyse commentés et signés par un praticien agréé conformément à l'Art. R.1131-6 CSP AU MEDECIN PRESCRIPTEUR qui communiquera les résultats de l'examen des caractéristiques génétiques à la personne concernée dans le cadre d'une consultation individuelle (Art. R.1131-19 CSP).

**RESEAU DES LABORATOIRES D'ONCOGENETIQUE TUMEURS ENDOCRINES RARES
TENGEN
ADENOMES HYPOPHYSAIRES**

Référence : ANPGM_00X

Numéro de version : 2

Page 16/16

Stratégie diagnostique pré-NGS**Arbre décisionnel pré-NGS**

La stratégie diagnostique pré-NGS repose sur la recherche de mutation ponctuelle par séquençage Sanger et de réarrangement de grande taille par technique MLPA/QMPSF.

Gène	Séquençage Sanger	Recherche ciblée de RGT	Analyse à moyen débit (panel et RGT)	Autres
MEN1	x	MLPA, QMPSF	x	non recommandé
AIP	x	MLPA, QMPSF	x	non recommandé
CDKN1B	x	MLPA, QMPSF	x	non recommandé
PRKAR1A	x		x	
CNV Xq26.3	non recommandé	PCR quantitative		CGH array, FISH, caryotype

RGT : Réarrangement de grande taille, QMPSF : Quantitative Multiplex PCR of Short Fluorescent Fragment, MLPA : Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, CGHarray : Array comparative genomic hybridization, FISH : Fluorescence In Situ Hybridization