

Génétique et biologie moléculaire en pratique courante

Pr Frédérique Savagner

Institut Fédératif de Biologie, CHU Toulouse



Somatiques



- Uniquement au niveau tumoral (prélèvement congelé ou fixé dans le formol puis inclus en paraffine)



Intérêt diagnostique

% cellules avec variant pathogène

Intérêt thérapeutique et pronostique (sequençage)

Intérêt pronostique (recherche) profils ARNm, miRNA sur cellules circulantes/FNAB

Constitutionnelles



- Dans toutes les cellules de l'organisme (leucocytes)



Intérêt diagnostique
Mode de transmission
Conseil génétique

Cadre législatif

- ❖ Loi Bioéthique de 2004
- ❖ Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales. (2008)
- ❖ Décret du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale.

Qui peut prescrire?

Article R1131-5

Modifié par [Décret n°2008-321 du 4 avril 2008 - art. 1](#)

Chez un patient présentant un symptôme d'une maladie génétique, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle.

Chez une personne asymptomatique mais présentant des antécédents familiaux, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle. Cette consultation est effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques. Cette équipe se dote d'un protocole type de prise en charge et se déclare auprès de l'Agence de la biomédecine selon des modalités fixées par décision du directeur général de l'agence.

Les examens ne peuvent être prescrits chez un mineur ou chez un majeur sous tutelle que si celui-ci ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates.

Recommandations InCa

Connaissance de la pathologie!

1^{ère} consultation : médecin + psychologue

Recueil des antécédents familiaux et arbre généalogique

Analyse de la situation clinique du patient

Information du patient

Recueil du consentement écrit du patient

Prélèvement

Etape d'analyse du prélèvement par le laboratoire d'oncogénétique

Plusieurs semaines à plusieurs mois selon le ou les gène(s) étudiés

2^{ième} consultation : médecin + psychologue

Rendu du résultat au patient

Explications sur les modalités de prise en charge proposées

**Second prélèvement
indépendant**



Absence de mutation
STOP



Présence d'une mutation
PRISE EN CHARGE
SPECIFIQUE



20 ml EDTA
Température ambiante

Consentement signé par le patient et le prescripteur
Fiche de renseignements cliniques
Si possible courrier circonstancié

www.reseau-gte.org

Groupe d' 'étude des Tumeurs Endocrines
TENGEN, RENATEN

Laboratoires Orphanet : Orpha.net

- Nom du gène
- Nom de la pathologie
- Ville/ Pays
- Projets de recherche ..

Sous réseaux

- Diabète Dr Bellanné-Chantelot
- Infertilités, Hypogonadisme hypogonadotrope Catherine Dodé, Ingrid Plotton
- Croissance : Marie Legendre et Irène Netchine
- Thyroïde : Frederique Savagner
- DSD et Surrenales: V Tardy

FIRENDO, filière Laboratoire : firendo.fr

Centre de références,
pathologies de la réceptivité hormonale (Angers);
Maladies endocriniennes rares de la croissance (Paris)

Fiche Renseignements cliniques

<http://sfendocrino.org/Tengen>

<https://chu-toulouse.manuelprelevement.fr>

Diagnostic Génétique des Tumeurs Endocrines - Fiche de renseignements cliniques v2014
Réseau INCA des laboratoires d'oncogénétique constitutionnelle des tumeurs endocrines

Nom du Médecin Prescripteur :	Nom du Patient :
Adresse du Médecin Prescripteur :	Nom de jeune fille :
Date de la prescription :	Prénom :
	Sexe : <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin
	Date de naissance : [] [] [] [] [] [] [] [] [] []
	Statut : <input type="checkbox"/> Cas index
	<input type="checkbox"/> Apparenté d'une famille porteuse d'une mutation identifiée
	Nom de famille du cas-index :
	Gène muté : Mutation identifiée :
	<input type="checkbox"/> 1 ^{er} prélèvement <input type="checkbox"/> prélèvement de confirmation

Age du sujet à la première localisation :
Site anatomique de la première localisation :

TYPE DE LA (OU DES) TUMEUR(S) ENDOCRINE(S)

☐ **PARAGANGLIOME (PGL) et/ou PHÉOCHROMOCYTOME (PHEO)** Année du diagnostic :

☐ PGL ou PHEO unique ☐ PGL multiple ☐ PHEO bilatéral

☐ Surrénale ☐ Tête et Cou ☐ Thoraco-Abdomino-Pelvien (extra-surrénal)

☐ nombre : ☐ nombre :

Y-a-t-il des métastases : ☐ Oui ☐ Non

PGL non sécrétant : ☐ Oui ☐ Non

PGL sécrétant ou PHEO ☐ Oui ☐ Non

Métanéphrines totales >2 fois la normale ☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sais pas

☐ **CANCER MEDULLAIRE DE LA THYROÏDE** (prouvé histologiquement) Année du diagnostic :

Élévation de la calcitonine de base ☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sais pas

☐ **HYPERPARATHYROIDIE** Année du diagnostic :

☐ Adénome(s) parathyroïdien(s) ☐ Hyperplasie des parathyroïdes ☐ Cancer parathyroïdien

☐ unique ☐ multiple

Calcémie ☐ < 3,3 mM ☐ ≥ 3,3 mM

Élévation de la PTH ☐ 30-100pg/ml ☐ >100pg/ml ☐ Ne sais pas

☐ **TUMEUR ENDOCRINE DUODÉNO-PANCRÉATIQUE** Année du diagnostic :

☐ Unique ☐ Multiple

☐ Insulinome ☐ Gastrinome ☐ Glucagonome ☐ VIPome ☐ Non fonctionnelle

☐ Autre, préciser :

☐ **TUMEUR HYPOPHYSIAIRE** Année du diagnostic :

☐ Macroadénome ☐ Microadénome

☐ Prolactine ☐ GH ☐ Autre, préciser

☐ **AUTRE TUMEUR ENDOCRINE** Année du diagnostic :

préciser :

FICHE DE RENSEIGNEMENTS CLINIQUES EXPLORATION DES DYSTHYROIDIES FAMILIALES NON AUTO IMMUNES (R-TSH, THRB, THRA, MCT-8, SECISBP2, RXRG) (2 tubes EDTA- Transport TA)

Identité du patient	Médecin Prescripteur
Nom:	Nom: Prénom:
Prénom:	Ville/CH:
Date de naissance:/...../.....	Tel:/...../.....
	Mail:

Patient: ☐ proposition ☐ dépistage familial : mutation connue:

Date du diagnostic:/...../..... Date du prélèvement sanguin:/...../.....

Phénotype clinique (à préciser) :

- ☐ poids: kg taille: cm PA: mmHg FC: /min
- ☐ asymptomatique (= découverte fortuite)
- ☐ goitre:
- ☐ manifestations cardiaques:
- ☐ syndrome d'hyperactivité-troubles de l'attention ☐ QI:
- ☐ retard mental
- ☐ Troubles moteurs/hypotonie axiale
- ☐ surdité:
- ☐ infections ORL récurrentes:
- ☐ Age osseux (et date de l'âge osseux):
- ☐ Autres:

Explorations:

TSH: trouss: N: (date:)

T4L: trouss: N: (date:)

T3L: trouss: N: (date:)

PRL: trouss: N: (date:)

Ac-anti-TPO: ☐ présent ☐ absent ☐ non réalisé

Ac-anti-Rac TSH: ☐ présent ☐ absent ☐ non réalisé

Ac-anti-T4 ou anti-T3: ☐ présent ☐ absent ☐ non réalisé

Test à la TRH (sur TSH) ☐ élévation ☐ inchangé ☐ non réalisé

Test à la SMStetard (sur TSH) ☐ diminution ☐ inchangé (sur T4) ☐ diminution ☐ inchangé ☐ non réalisé

Test à la T3 (sur TSH) ☐ diminution ☐ inchangé (sur T4) ☐ diminution ☐ inchangé ☐ non réalisé

Imagerie (à préciser):

Echographie thyroïdienne: ☐ non faite, ... ☐ Goitre ☐ nodule ☐ GMN

Taille: Lobe droit: H: L: E: Lobe gauche: H: L: E:

Scintigraphie: ☐ non réalisée ☐ anomalie(s):

ECC: ☐ non réalisé ☐ anomalie(s):

Echographie cardiaque: ☐ non réalisée ☐ anomalie(s):

Traitements (à préciser):

.....

Consentement pour l'examen des caractéristiques GENETIQUES d'une personne et la conservation des échantillons dans une banque d'ADN ou un centre de ressources biologiques

IDENTIFICATION du PATIENT (étiquette ou nom, prénom et date de naissance)	IDENTITE du REPRESENTANT LEGAL (Si patient mineur ou majeur sous tutelle) Nom : _____ Prénom : _____ Lien avec le patient : _____
-------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Je soussigné(e) reconnais avoir été informé(e) par le : ☐ Dr _____
☐ Conseiller en génétique _____, sous la responsabilité du Dr _____

Quant à l'examen des caractéristiques génétiques qui sera réalisé à partir :

- ☐ Du (des) prélèvement(s) pratiqué(s) sur moi-même
☐ Du (des) prélèvement(s) pratiqué(s) sur mon enfant mineur ou sur la personne majeure placée sous tutelle

Pour (préciser obligatoirement le nom de la pathologie ou l'indication de l'examen réalisé, et sa nature) :

Je reconnais avoir reçu l'ensemble des informations permettant la compréhension de cet examen et sa finalité.

Le résultat de l'examen me sera rendu et expliqué en l'état actuel des connaissances par le médecin qui me l'a prescrit. Ce dernier m'expliquera les moyens de prise en charge nécessaire le cas échéant.

* Je souhaite être informé du résultat de l'examen réalisé : oui ☐ non ☐

* J'autorise, dans le respect du secret médical :

- La transmission des informations de mon dossier médical nécessaires aux médecins concernés par cet examen des caractéristiques génétiques. oui ☐ non ☐
- La conservation d'un échantillon de matériel biologique issu de mes/ses prélèvements et son utilisation ultérieure pour poursuivre les investigations dans le cadre de cette même démarche diagnostique, en fonction de l'évolution des connaissances. oui ☐ non ☐
- La conservation des données utiles à la gestion de la démarche diagnostique et de mon dossier dans des bases de données informatiques déclarées à la CNIL. oui ☐ non ☐

J'ai compris que si une anomalie génétique pouvant être responsable d'une prédisposition ou d'une affection grave était mise en évidence, je devrai permettre la transmission de cette information au reste de ma/sa famille. J'ai été averti que mon silence pouvait leur faire courir des risques ainsi qu'à leur descendance, dès lors que des mesures de prévention, y compris de conseil génétique ou de soins, peuvent être proposées. Ainsi, lors du rendu des résultats, je devrai choisir entre :

- Assurer moi-même cette diffusion d'information génétique aux membres de ma/sa famille. oui ☐ non ☐
- Autoriser le médecin prescripteur à cette diffusion d'information génétique aux membres de ma/sa famille. oui ☐ non ☐

D'ores-et-déjà, j'autorise, dans le respect du secret médical, l'utilisation des résultats par le médecin prescripteur au profit des membres de ma/sa famille si ces résultats apparaissent médicalement utiles pour eux. oui ☐ non ☐

Des informations génétiques sans lien direct avec ma/sa pathologie mais pouvant avoir un impact sur ma/sa santé ou celle de mes apparentés peuvent être révélées.

Je souhaite que mon/mon médecin me tienne informé(e) : oui ☐ non ☐

Dans le cadre de la démarche diagnostique, une partie de mon/mon prélèvement peut ne pas être utilisée. Elle peut être importante pour la recherche scientifique. Ainsi, sans que l'on puisse me recontacter :

J'autorise le stockage de mon/mon prélèvement et son utilisation pour la recherche : oui ☐ non ☐

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, je dispose d'un droit d'opposition, d'accès et de rectification par l'intermédiaire du Dr _____

Les items comportant un astérisque (*) doivent être obligatoirement renseignés
 Tout consentement non signé empêche la réalisation de l'examen.

Fait à _____ Patient ou représentant légal : Nom, prénom et signature Patient mineur ou majeur sous tutelle (si possible) : Nom, prénom et signature	Le _____ Médecin prescripteur ou conseiller en génétique : Signature et cachet
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------

Accepte que soient réalisés sur : ☒ ma personne ☐ mon enfant ☐ la personne sous tutelle

Nature du test : Maladie génétique

Indication du test : Diagnostic prénatal

Nom de la maladie / le nom du gène

Information parentèle

Découverte fortuite

Les outils du Diagnostic génétique



Gene-to-gene

Test for a specific gene
More frequent genes

Méthode Sanger
Sensibilité 10%

Gene Panel

Méthode NGS
(Next Generation Sequencing)
Sensibilité 1%

Whole Exome Sequencing (WES)
Whole Genome Sequencing (WGS)

Many possible causative genes

Interesting phenotype
Interesting family

- Couts ?
- Délais (1 mois (App.)– 3 mois – 6 mois)
- Information /variants fortuits

Coûts ?

Révision de la nomenclature en 2017

- B
- RIHN
- Liste complémentaire BHN (amenés à disparaître)

La prise en charge par l'assurance maladie est dorénavant limitée aux situations suivantes :

1- Cadre individuel : coefficient de saturation de la transferrine > 45 %

2- Cadre familial : Antécédents d'apparenté au 1^{er} degré homozygote HFE C282Y

B180

Hors cadre : BHN180 (48,6 euros)

Si +H63D, +S65C : BHN200

Coûts ?

Du BHNau RIHN (septembre 2017) pour 3 ans

Référentiel des actes innovants hors nomenclature = Forfaits NGS

Effet rétroactif!

14-3-1-Génétique constitutionnelle postnatale			
N314	Forfait Tests fonctionnels ex vivo imposant de recourir à la mutagenèse dirigée ou à un clonage en minigène	805,00 €	De forfait concerne la confirmation du caractère délétère d'une mutation identifiée par l'analyse de l'ADN génomique lorsque le gène s'exprime dans un tissu non accessible.
N315	Forfait Test fonctionnels ex vivo à partir de matériel issu du patient (ARN ou protéine)	119,00 €	De forfait concerne la confirmation du caractère délétère d'une mutation identifiée par analyse de l'ADN génomique en étudiant les ARN ou les protéines du patient.
N350	Forfait séquençage haut débit (NGS) < 20 kb (cas index)	882,90 €	Comprend le forfait "accès cas index" (BHN 310), le forfait analytique NGS < 20 kb (BHN 2000) et le forfait "interprétation" (BHN 400). Le détail de ces forfaits est précisé dans le document de l'ANPOM en Annexe du RIHN. Concerne un nombre limité de maladie héréditaires pour lesquelles cet examen est nécessaire au diagnostic (cf. autres décrets de l'ANPOM).
N351	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 20 kb et < 100 kb (cas index)	1 503,90 €	Comprend le forfait "accès cas index" (BHN 310), le forfait analytique > 20 kb et < 100 kb (BHN 4000) et le forfait "interprétation" (BHN 1 200). Le détail de ces forfaits est précisé dans le document de l'ANPOM en Annexe du RIHN. Concerne un nombre limité de maladie héréditaires pour lesquelles cet examen est nécessaire au diagnostic (cf. autres décrets de l'ANPOM).
N352	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 100 kb et < 500 kb (cas index)	2 205,90 €	Comprend le forfait "accès cas index" (BHN 310), le forfait analytique NGS > 100 kb et < 500 kb (BHN 6000) et le forfait "interprétation" (BHN 1 800). Le détail de ces forfaits est précisé dans le document de l'ANPOM en Annexe du RIHN. Concerne un nombre limité de maladie héréditaires pour lesquelles cet examen est nécessaire au diagnostic (cf. autres décrets de l'ANPOM).

- Non facturable au patient
- Forfait hospitalier
- Enveloppe RIHN (DGOS) au centre effectuant analyse (Laboratoire de référence en 2019)

1503,90 euros :cas index NGS (20-30 gènes)

194,40 euros :Apparentés

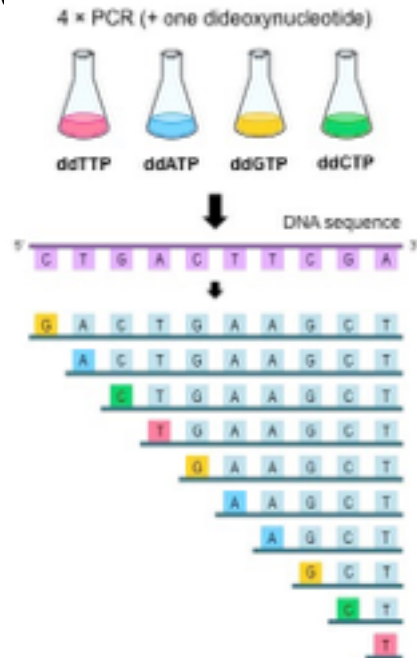
Somatique : 116 euros (BRAF)

14-3-2-Génétique somatique des cancers			
N408	Recherche et/ou quantification au diagnostic par locus	113,40 €	Hors BCR-ABL (N407). Par exemple : CDKN2A, ETV6, TUX1/3, ERG, DDX-CAN, STAT3, FLT3...
N421	Recherche de la mutation du transcrit de fusion BCR-ABL1	272,70 €	par RT-PCR (comprenant le séquençage de 2 amplicons et l'expertise informatique, cotation ne comprenant pas les étapes pré-analytiques : extraction, RT et qualification ainsi que la QPCR)
N450	Quantification d'une cible d'immunogénétique (Ig/TCR) lors du suivi d'une leucémie lymphoblastique ou d'un syndrome lymphoprolifératif (ou Maladie Résiduelle)	919,90 €	Suivi d'une leucémie aigue lymphoblastique ou de certains lymphomes
N451	Quantification d'une cible d'oncogénétique somatique lors du diagnostic ou du suivi d'une leucémie ou d'un lymphome (ou Maladie Résiduelle)	135,00 €	Sont définies pour chaque hémopathie maligne l'identification des cibles moléculaires et leur nombre
N452	Forfait séquençage haut débit (NGS) < 20 kb	882,90 €	Selon indications fixées par l'INCa et la DGOS
N453	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 20 kb et < 100 kb	1 503,90 €	Selon indications fixées par l'INCa et la DGOS
N454	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 100 kb et < 500 kb	2 205,90 €	Selon indications fixées par l'INCa et la DGOS
N455	Forfait mutationnel syndromes myéloprolifératifs	124,20 €	Autres mutations à impact diagnostique et/ou thérapeutique des syndromes myéloprolifératifs (Forfait 2 à 10) : CALR exon 9, MPL W515, JAK2 exon 12, CSFR3 exons 14 à 17, SETBP1 exon

Séquençage classique (Sanger)

Fragment PCR simple

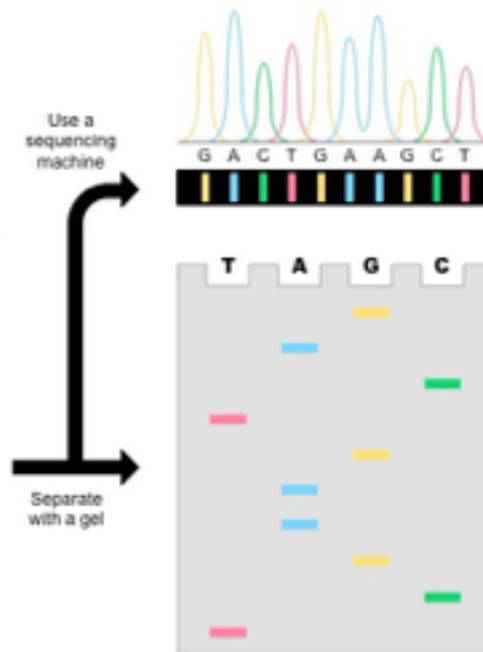
1 patient/ 1 gène
Plusieurs semaines



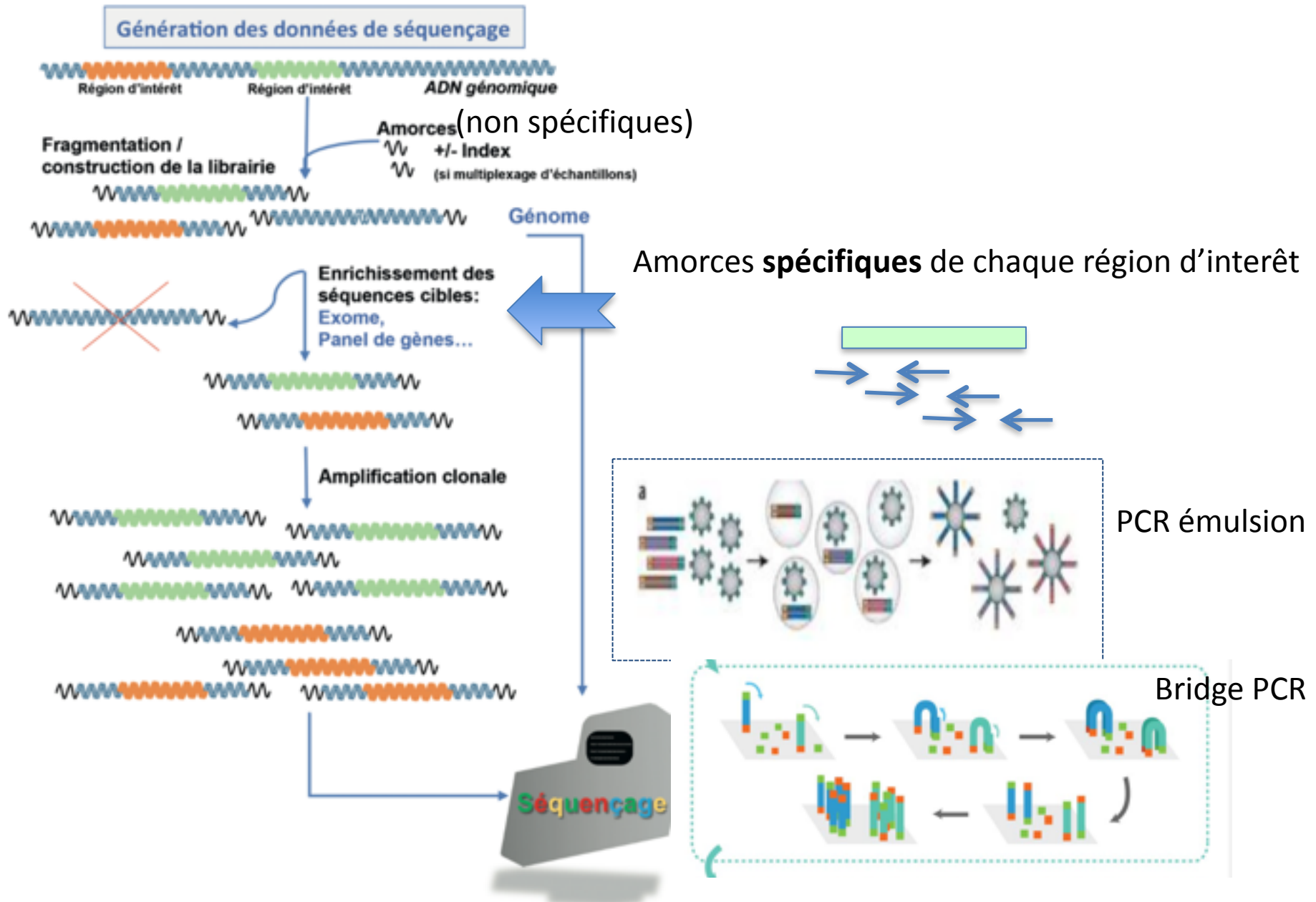
NGS: Séquençage massif

Amplification Clonale
(Bridge PCR ou PCR en émulsion)

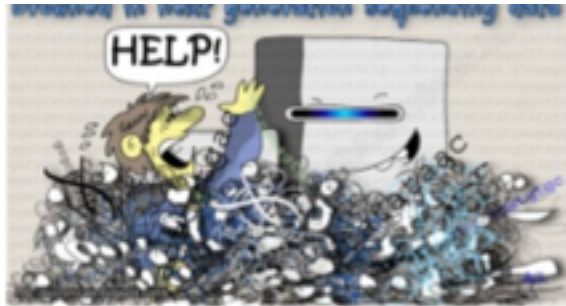
Plusieurs patients/ Plusieurs gènes
Une semaine



NGS en 2018 : beaucoup de fragments d'ADN ...et des datas



NGS en 2018 : beaucoup de fragments d'ADN ...et des datas



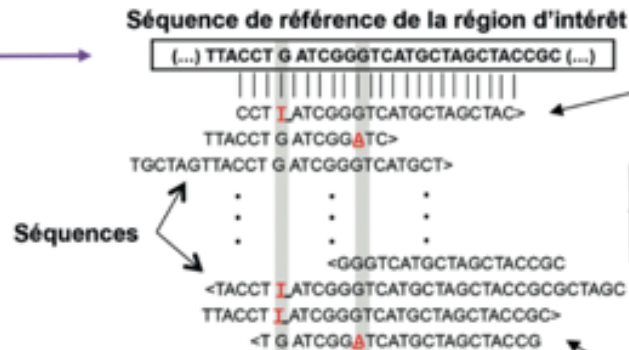
Fragmentation / construction de la librairie
+/- Index
(si multiplexage d'échantillons)

1 panel : 250 Variants
1 exome : 2500 Variants
1 genome : 25 000 Variants

Bioinformaticien
Notion de VSI

Séquençage

Analyse des données de séquençage



Alignement :

Positionnement des séquences générées par rapport à la séquence de référence => Fichiers « .bam »

Contrôle qualité

= couverture de séquence :
% de bases couvertes par rapport au nombre total de bases de la région d'intérêt (pour une profondeur de lecture donnée)

Identification des

Variants de séquence :

Comparaison séquences générées / séquence de référence => Fichiers « .vcf »

Annotation :

Recueil d'informations relatives aux variants
- Type de variant
- Statut
- Données de descriptions préalables et de fréquence (databases)
- Données prédictives de pathogénicité (prédiction d'effet délétère de variants faux-sens; effets sur l'épissage;...)
(...)

Filtrage des variants et interprétation des données mutationnelles



Logiciel d'analyse
(VarAFT: <http://varaft.eu>)

Compte-rendu des résultats d'analyse

Cancer médullaire de la thyroïde

Nodule euthyroïdien ou GMN

ADNP (20% cas = seul signe)

Flush , diarrhées

CT sg >100 pg/ml (CT élevée sur HCC diffuse, PHP1A)

Cytoponction : - immuno marquage CT (1/2 cas)

- Dosage CT sur liquide de ponction

Analyse génétique et enquête familiale

1. Devant tout cancer médullaire de la thyroïde (CMT), l'enquête familiale doit être la règle. L'analyse du gène RET doit être réalisée systématiquement, y compris pour les CMT de présentation apparemment sporadique.
2. Pour tous les cas suspects sans confirmation génétique, il faudra rechercher les autres composantes d'une NEM2 chez le cas index et les apparentés à risque, initialement et au cours d'un suivi (accord professionnel).

Sujet Symptomatique !

Prescription par le médecin référent d'une Analyse gène RET

1ere consultation : Discuter caractère familial/ apparemment sporadique

Prélèvement EDTA

Consentement

Fiche de renseignements cliniques



A adresser : laboratoire hospitalier réseau TENGEN (Marseille, Toulouse)

Facturation : forfait hospitalier (BHN 500 : 135 euros)

Analyse Sanger, 8 exons/20 (2 - 3 mois)



Résultat rendu à la seconde consultation

Second prélèvement (positif ou négatif)

Positif : Exploration
familiale



- Négatif sans point d'appel NEM2
Et sans contexte familial
- Négatif mais contexte familial

POURSUIVRE

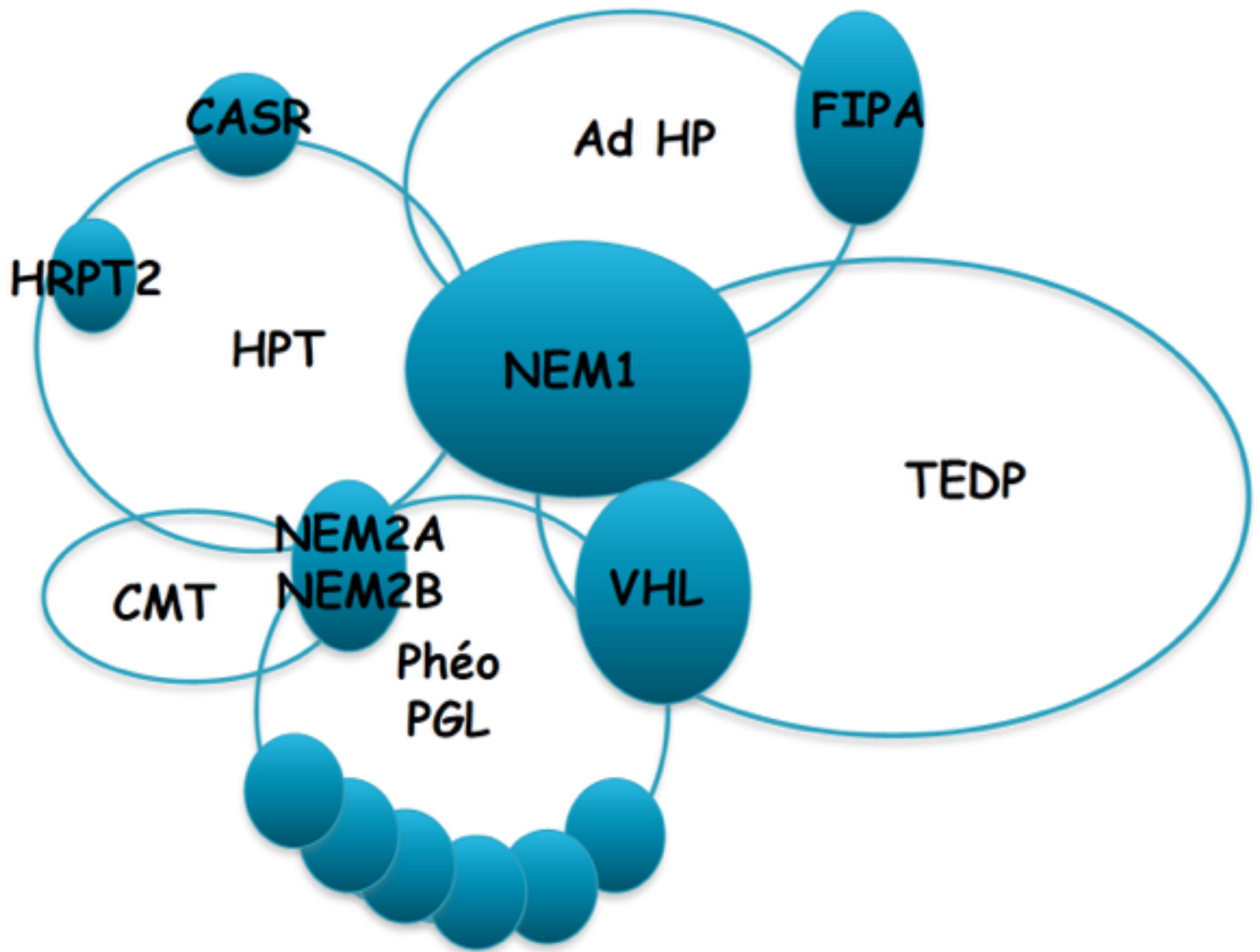
Néoplasies Endocriniennes Multiples de type 2

NEM2B	NEM2A	FMTC
Gorlin	Sipple	Farndon
5%	60%	35%
CMT	CMT	CMT
Phéochromocytome	Phéochromocytome	-
-	HPT	-
Syndrome marfanoïde	Notalgia	
Ganglioneuromatose		

Quand faut-il suspecter une forme familiale?

Caractéristiques communes aux formes familiales des Tumeurs Endocrines

- Âge jeune
- Caractère multifocal de l'atteinte tumorale
- Certaines caractéristiques anatomopathologiques
- Associations tumorales ou pathologiques caractéristiques d'un syndrome de prédisposition génétique
- Antécédents familiaux



D'après C Cardot-Bauters (Lille)

PHEO PGL

1 - 5 %



NEM2A (RET)
NEM2B (RET)

4 - 10%



VHL

1 - 5 %



NF1

> 25%



SDHB
SDHC
SDHD

SDHA

SDHAF2

TMEM127

KIF1B β

MAX

FH

PHEO uni ou bilatéral

PHEO uni ou bilatéral

PHEO/PGL

PHEO

PGL

PGL

PGL/PHEO

PHEO bilatéral

HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE

- Contexte familial
- Découverte simultanée d'une autre atteinte endocrinienne
- Hyperparathyroïdie primaire isolée du sujet jeune < 40 ans (< 50 ans)
- Hypercalcémie sévère
- Atteinte multiglandulaire
- Hyperplasie, adénome atypique, carcinome
- Hyperparathyroïdie récidivante après chirurgie

ADÉNOME HYPOPHYSAIRE

- ATCD familiaux, NEM1, FIPA, CCN
- Association pathologique évocatrice de NEM1 ou de CCN
- Adénome hypophysaire < 18 ans
- Macroadénome > 10 mm < 30 ans

Tableau 1. Formes génétiques des hyperparathyroïdies primaires.

Syndrome	Gène	Atteinte parathyroïdienne	Autres manifestations
NEM1 (OMIM 131 100)	MEN1 (11q13)	90 % multiglandulaire Hyperplasie Adénomes	Tumeur endocrine duodéno pancréatique Adénome hypophysaire Atteinte surrénalienne Tumeur endocrine thymique Tumeur endocrine bronchique
NEM2A (OMIM 171 400)	RET (10q11.2)	15 à 20 % Adénome(s) Hyperplasie	CMT Pheochromocytome Notalgia
HPT-JT (OMIM 145 001)	HRPT2 (11q25-q32)	Adénome(s) Adénomes atypique(s) Carcinome(s)	Tumeurs maxillo-mandibulaires Lésions rénales Autres tumeurs
FHP (OMIM 145 000)	MEN1, CASR, HRPT2, autre ?	Hyperplasie multiglandulaire	
FHH (OMIM 145 980)	CASR htz (3q13.3-q21)	Hyperplasie	
NS HPT (OMIM 145 980)	CASR hmg (3q13.3-q21)	Hyperplasie	

*Cardot Bauters
MHDN, 2011*

ADENOMES HYPOPHYSAIRES

94% adénomes hypophysaires sporadiques

6% adénomes hypophysaires familiaux ... ou plus?

Syndrome	gène	localisation	année	fréquence
NEM1	MEN1	11q13	1997	3 à 4%
CCN	PRKAR1A	17q22-24	2000	rare
FIPA	AIP	11q13	2006	3 à 4%

Mais aussi :

Mc Cune Albright

MEN4 (Gène CDKN1B (12q13) (protéine P27Kip1)

Syndromes de prédisposition aux paragangliomes SDH (SDHB, SDHC, SDHD)

- **Sujet Symptomatique**

Prescription par médecin équipe pluridisciplinaire/ médecin référent

Prescription analyse NGS, exploration tumeurs neuroendocrines
ou paragangliome ou pheochromocytome

Voir consentement initial : pathologie ou gène

Analyse NGS, panel de gènes, Délai 3 mois - Facturation RIHN 1503 euros
6 Laboratoires TENGEN (Paris HEGP, Angers, Marseille, Lille, Lyon, Toulouse)

Compte rendu complexe, découverte fortuite, VSI
Exploration fonctionnelle (2 prélèvements indépendants)

- **Exploration sujet asymptomatique** : prescription par équipe pluridisciplinaire
Conseil génétique.

DEL Que - 9 ans

Découverte fortuite ganglion cervical

Nodule thyroïdien TIRADS 5

Pas de notion familiale

Alacrymie

Prescription :NGS tumeur endocrine

RET EXON 16 Met918Thr..NEM2B

CT 1350 pg/ml

Résistance aux hormones thyroïdiennes

Le syndrome clinique

- Goitre (75%)
- Tachycardie (effort), Fibrillation atriale
- Retard statural (18%), osseux (29%)
- Hypoacousie (21%), Tr langage (24%)
- Infections ORL
- Hyperactivité, Tr Attention (75%/20%/5%)
- Faible QI (38% <85)

.....ou asymptomatiques!

La définition biologique!

- T4l, et T3l élevées
- TSH inappropriée, le plus souvent normale

Renouveler le dosage...avec une autre technique!

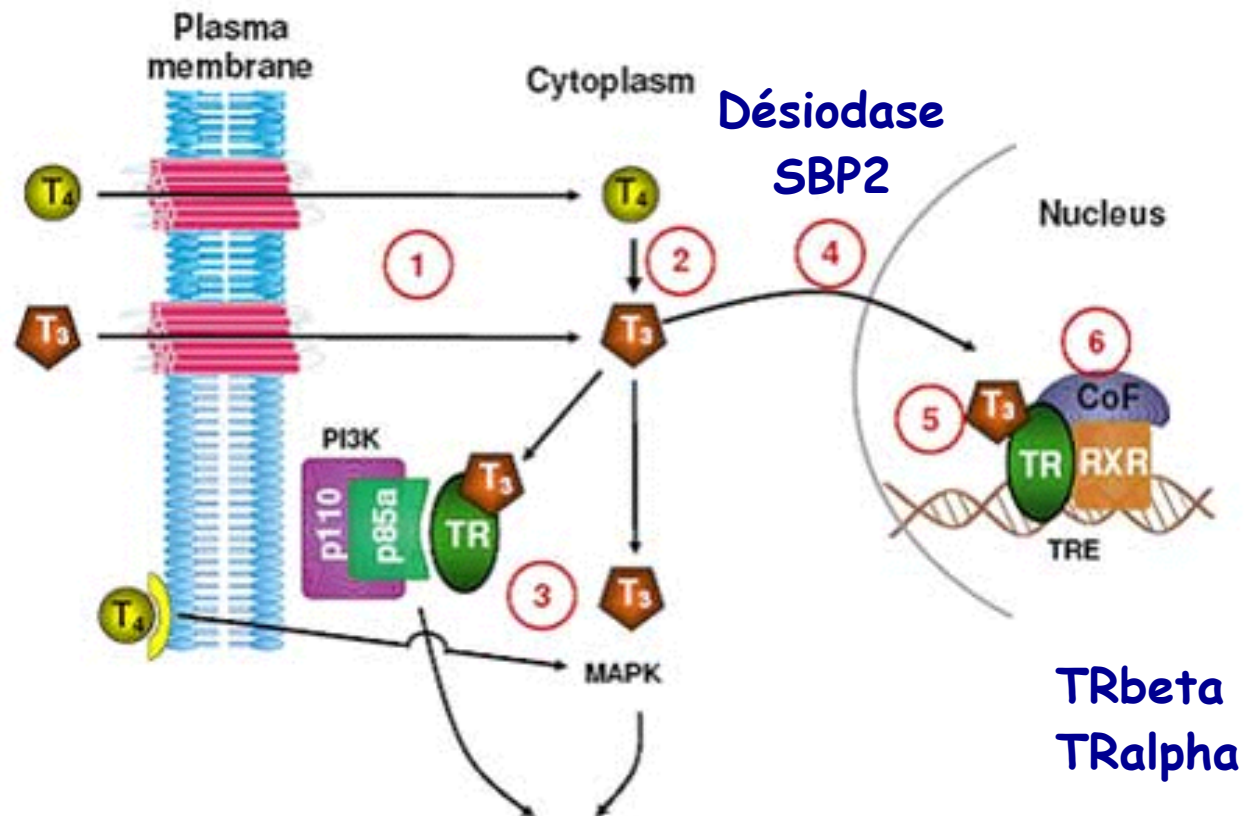
Artéfacts

- Protéine de liaison anormale (quant et qualit)
- Ac anti T4, T3
- Ac anti-TSH, anti-souris, facteur rhumatoïde.....
- Substance circulante interférant dans le dosage.

Fréquence : Résistance > Adénome hypophysaire

- ❑ Maladie familiale (85%) autosomique dominante.
- ❑ Mutations de TR β dans 85% des cas.
- ❑ Mutations perte de fonction qui s'expriment à l'état hétérozygote

MCT-8
Lié à l'**X**



Bilan biologique anormal confirmé, Imagerie selle turcique?

Prescription par le médecin référent d'une Analyse gène THRB

1ere consultation : Discuter caractère familial

Prélèvement EDTA

Consentement

Fiche de renseignements cliniques



A adresser : laboratoire hospitalier réseau FIRENDO (Angers, Toulouse)

Facturation : forfait hospitalier (BHN 500 : 135 euros)

Analyse Sanger, 10 exons/ 10 (2 - 3 mois)



Résultat rendu à la seconde consultation

Second prélèvement (positif ou négatif)

Positif : Exploration
familiale



Négatif mais contexte familial

POURSUIVRE

NGS thyroïde RIHN 1503 euros



Ran D 10 ans

Hypothyroïdie congénitale persistante
atteinte hépatique de NASH malgré obésité peu sévère
retard très modéré des acquisitions
sur le plan osseux: suivi de luxation congénitale de hanche.

NGS thyroïde (hypothyroïdie congénitale)

Faciès rond, traits grossiers, cou court
Macroglossie, oreilles basses, petites et rondes
PC à + 1.5 DS pour taille à -0.5 DS
Pas d'anomalie des extrémités

Maman dysmorphique également.
Elle mesure 146 cm, macroglossie.

Mutation hétérozygote THRA



