

# **Génétique des phéochromocytomes- paragangliomes**

***08/02/14***

***Eléonore Fagot/Charlotte Lepoutre-Lussey***

***DES d'endocrinologie***

# Origine embryologique

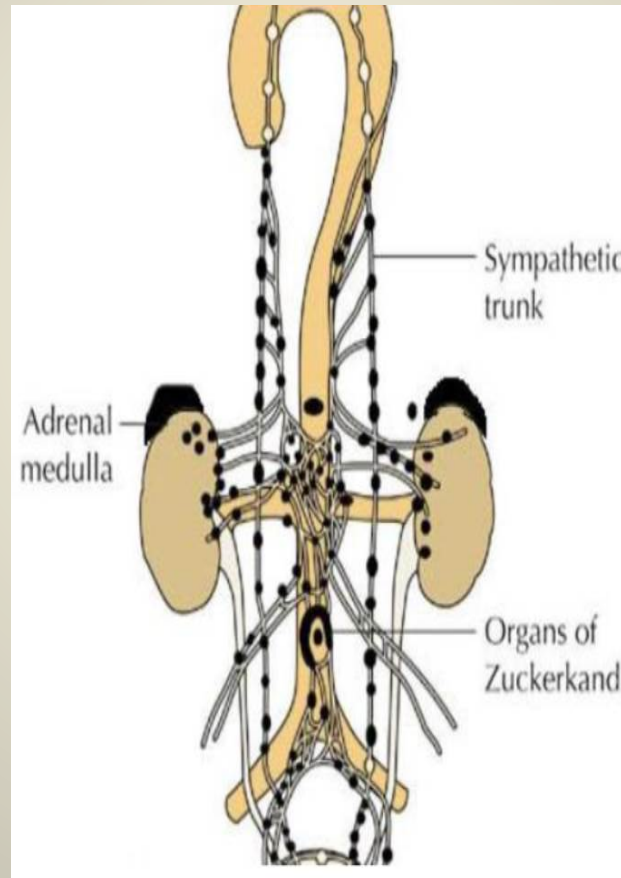
- ***Cellules chromaffines*** issues de l'ectoblaste au niveau de la crête neurale: ***cellules neuroectodermiques***
- Cette origine explique ***l'association possible à d'autres tumeurs de même origine***  
(NEM2A, NF de RH, VHL, PG familiaux)

# PH/PGL: définition

## *Tumeurs neuroendocrines rares*

### ***Phéochromocytome:***

- Développé dans la médullosurrénale
- Prévalence de 1/500 000
- Sécrétant dans la majorité des cas



### ***Paragangliomes:***

- Développés dans un *paraganglion*
- Prévalence 1/1000000
- *fonctionnel*: TAP (PGL  $\Sigma$ )
- *Non fonctionnel* tête et cou (PGL para $\Sigma$ )

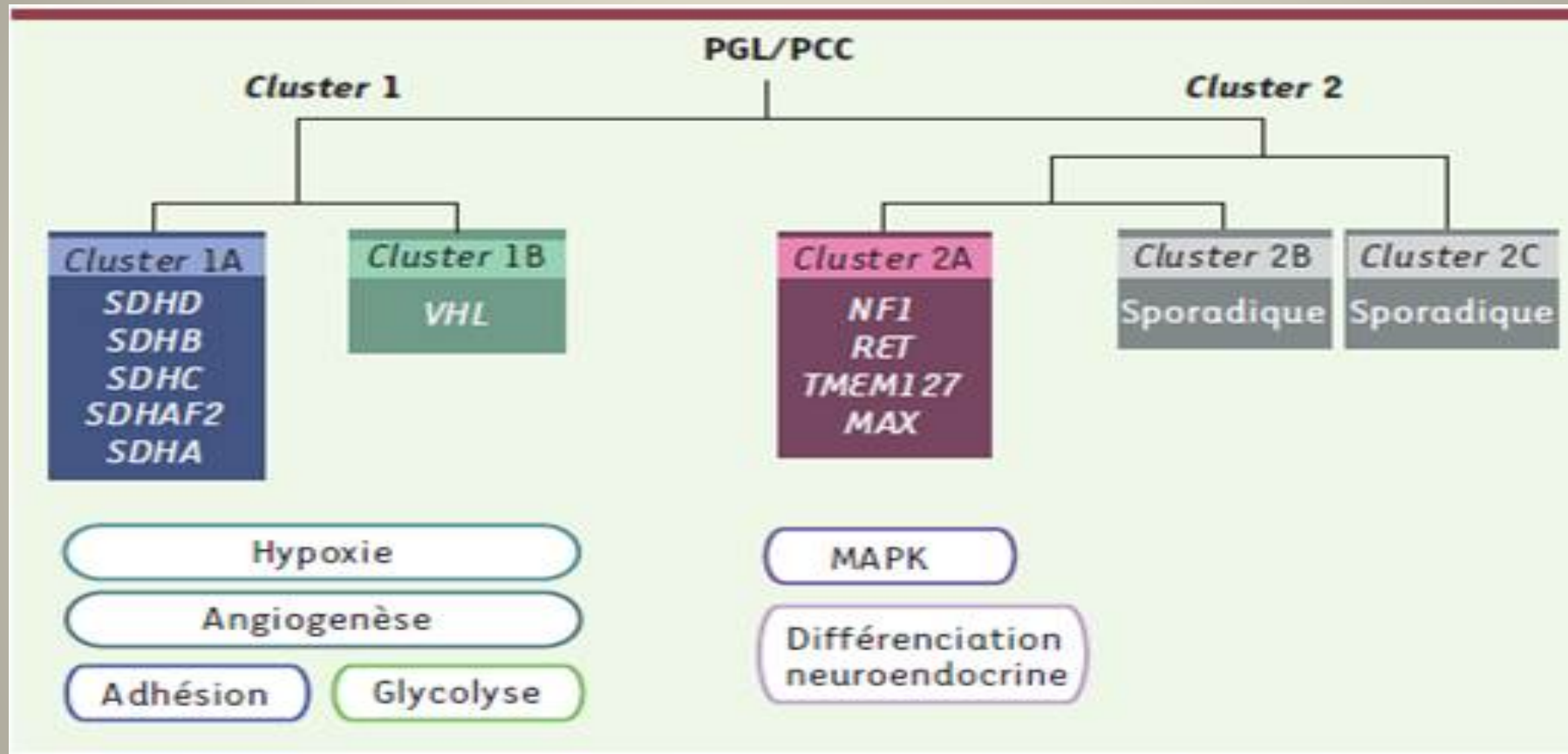
**PARAGANGLIONS SYMPATIQUES**

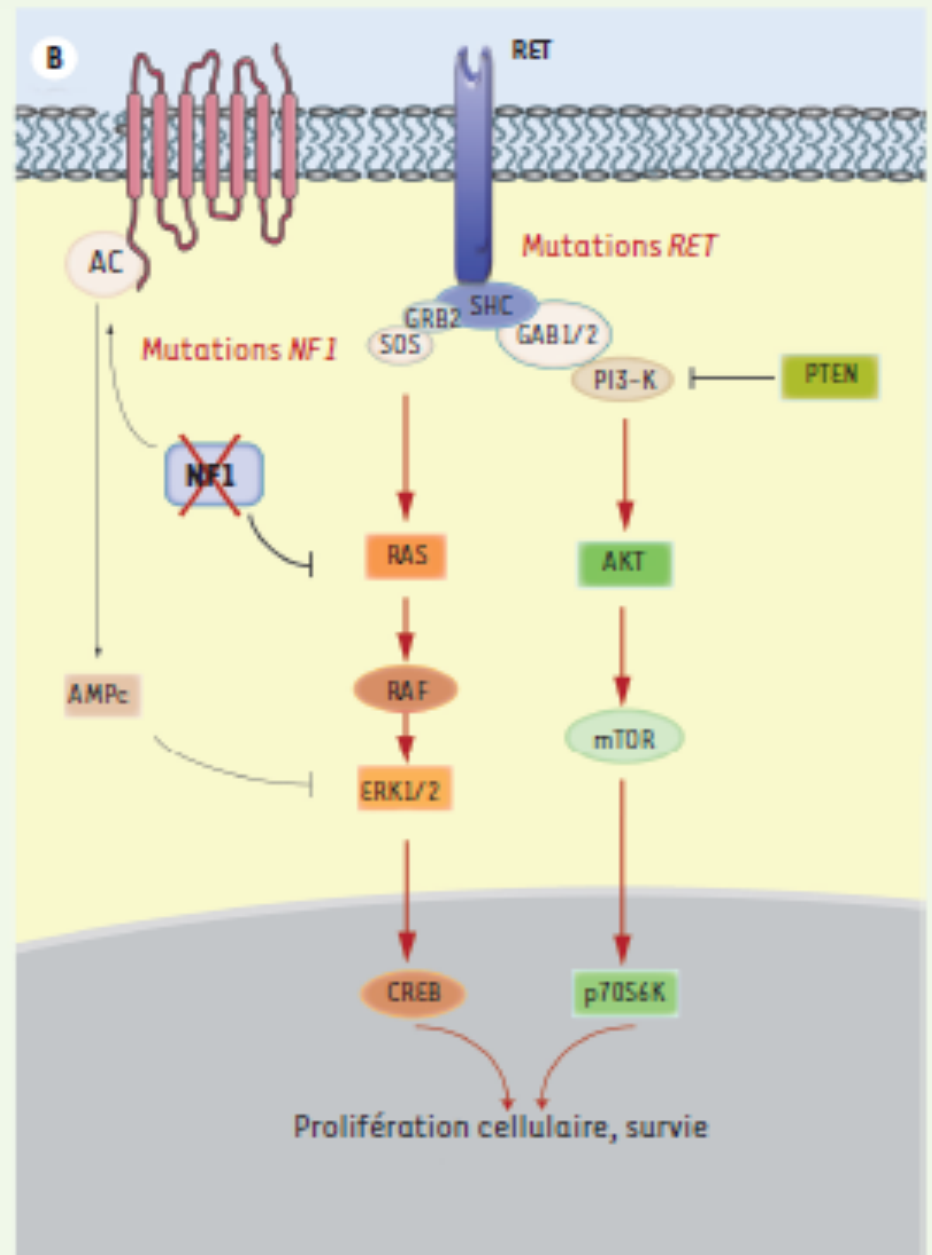
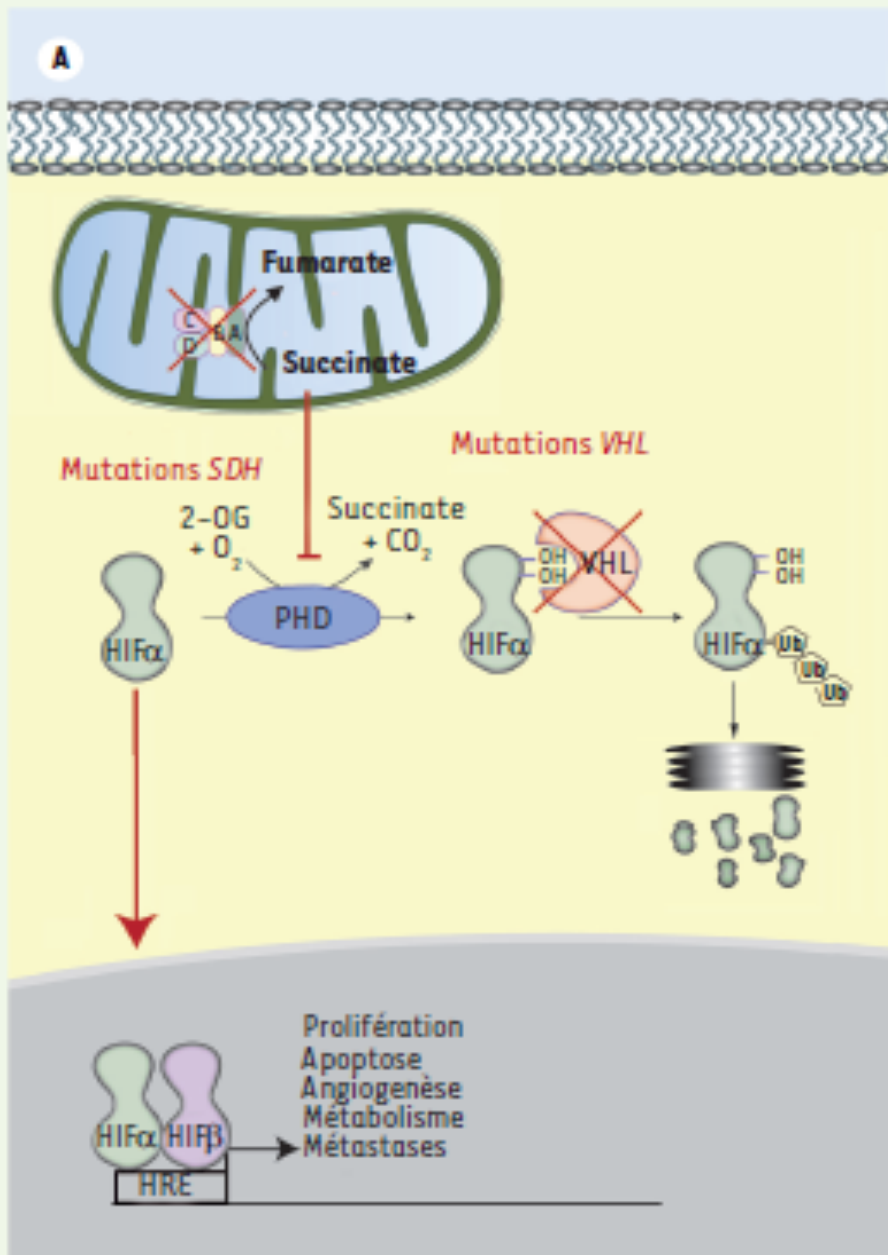
# Phéochromocytome- paragangliome: génétique

- **11 Gènes de prédisposition** (RET, NF1, VHL, SDHB-C-D-AF2-A, TNEM127, MAX, FH)
- **Formes génétiques se présentent sous 3 formes:**  
syndromiques (VHL, NEM2, NF1), PG héréditaires lié SDHx et PH familiaux (TNEM127 ou MAX)
- **Plus de 35% d'origine génétique:** faible, sous estimé, nombreux gènes encore méconnus (formes sporadiques apparentes)
- **2 Mécanismes moléculaires de tumorigénèse des PG:**  
pseudo-hypoxie ou activation des voies MAPK-mTOR

# **LES VOIES MÉTABOLIQUES**

# Classification des PGL/PCC basée sur le transcriptome.





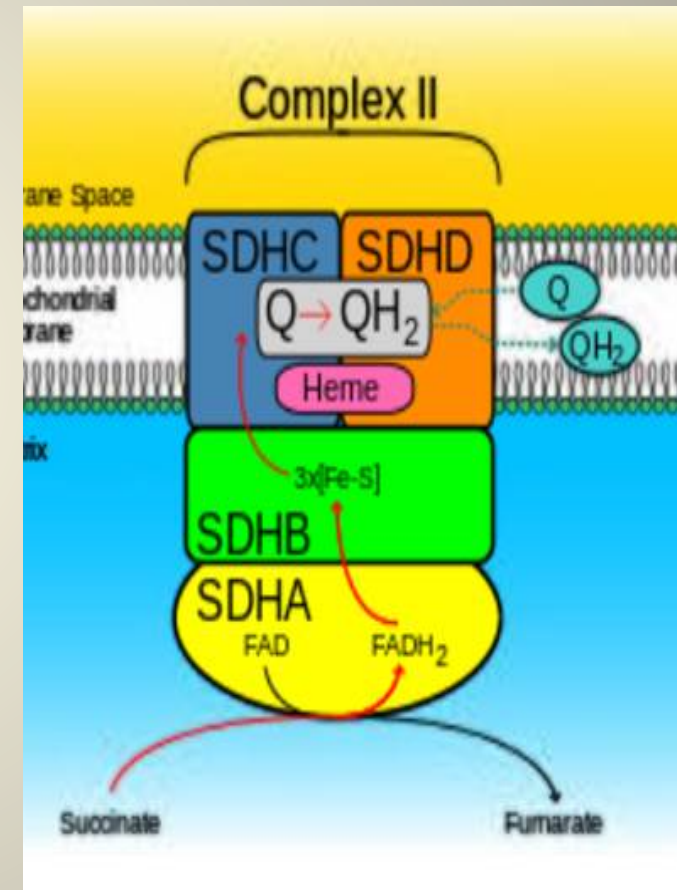
**PH-PGL HÉRÉDITAIRES LIÉS *SDHX***  
**(10%)**

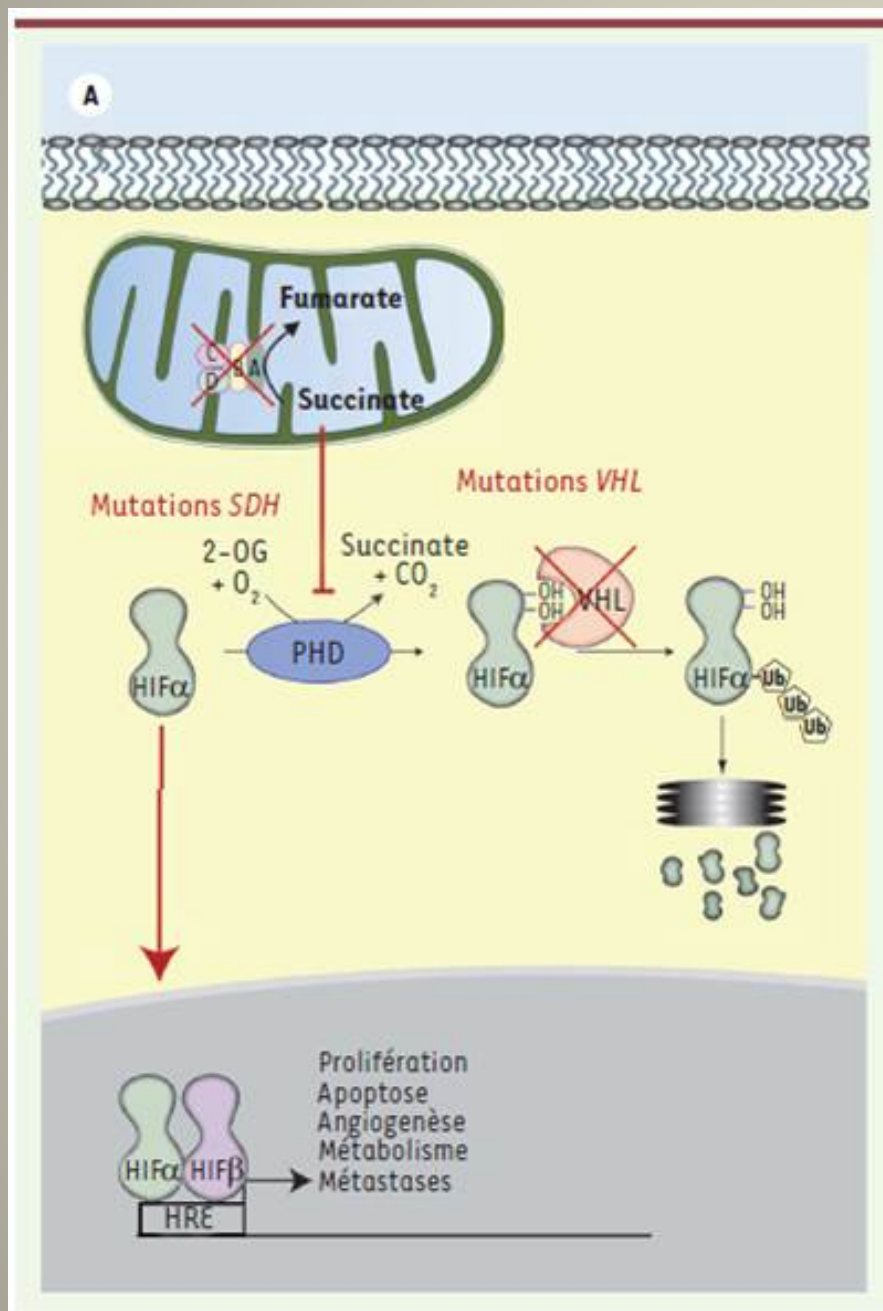


# PH-PGL héréditaires liés *SDHx*

## Succinate déshydrogénase (SDH)

- Complexe II mitochondrial
- Carrefour 2 voies métaboliques:
  - ✓ cycle de krebs
  - ✓ chaîne respiratoire
- 4 ss unités:
  - A+B (enzymatique),
  - C+D (ancrage),
- SDHAF2 (assemblage)
- Gènes nucléaires suppresseurs de tumeur, AD





## Pseudohypoxie ( Medsci 2012)

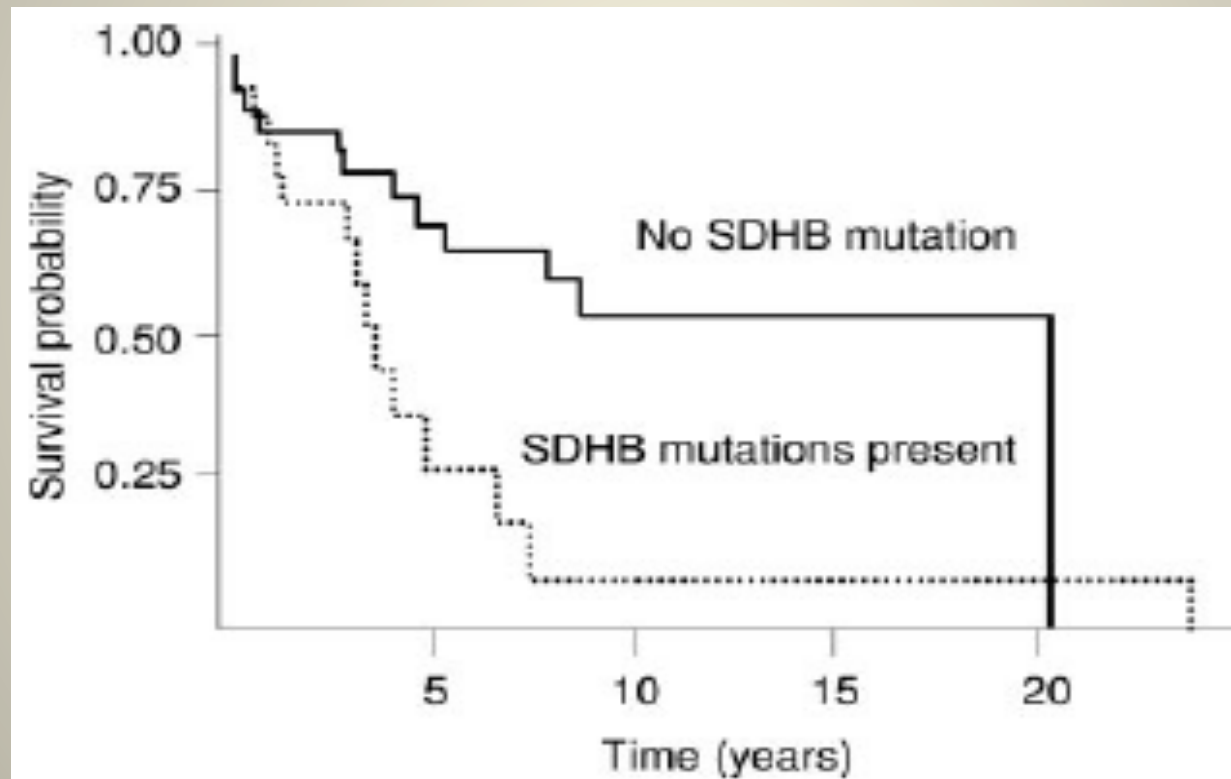
Mécanisme similaire à la mutation du VHL:  
En situation de normoxie: HIF n'est pas hydroxylé, donc non reconnu par le VHL, donc non dégradé par le protéasome: situation de pseudo hypoxie= angiogenèse + glucogénèse.

	Localisation	Pronostic	Age diagnostique	Pénétrance	Spécificité
SDHB	PG extra adrérialien (TAP)	Mauvais (souvent malin)	>35 ans	Moyenne	
SDHD	Tête cou (multiple)	Rarement malin	>35 ans	Forte	Empreinte génomique maternelle (transmission paternelle)
SDHA2F	Tete cou (multiple)	Rarement malin	30-40ans	Faible	Empreinte génomique maternelle
SDHC	Tete cou >PGL-TAP=PH	Rarement malin	30-40ans		
SDHA	rare	Rarement malin	30-40ans		

# SDHB: Malignité et Mauvais pronostic

*36% des PH/PGL sont malins*

50% des PH/PGL malins ont une mutation SDHB



# *Forme syndromiques de PH/*

*PGL:*

*-NEM*

*-VHL*

*-NF1*

# NEM2:

- PH bénin, bilatéral
- ***NEM2A***: Cancer médullaire de la thyroïde, PH, Hyperparathyroïdie primaire
- ***NEM2B***: Cancer médullaire de la thyroïde, PH, Ganglioneurome

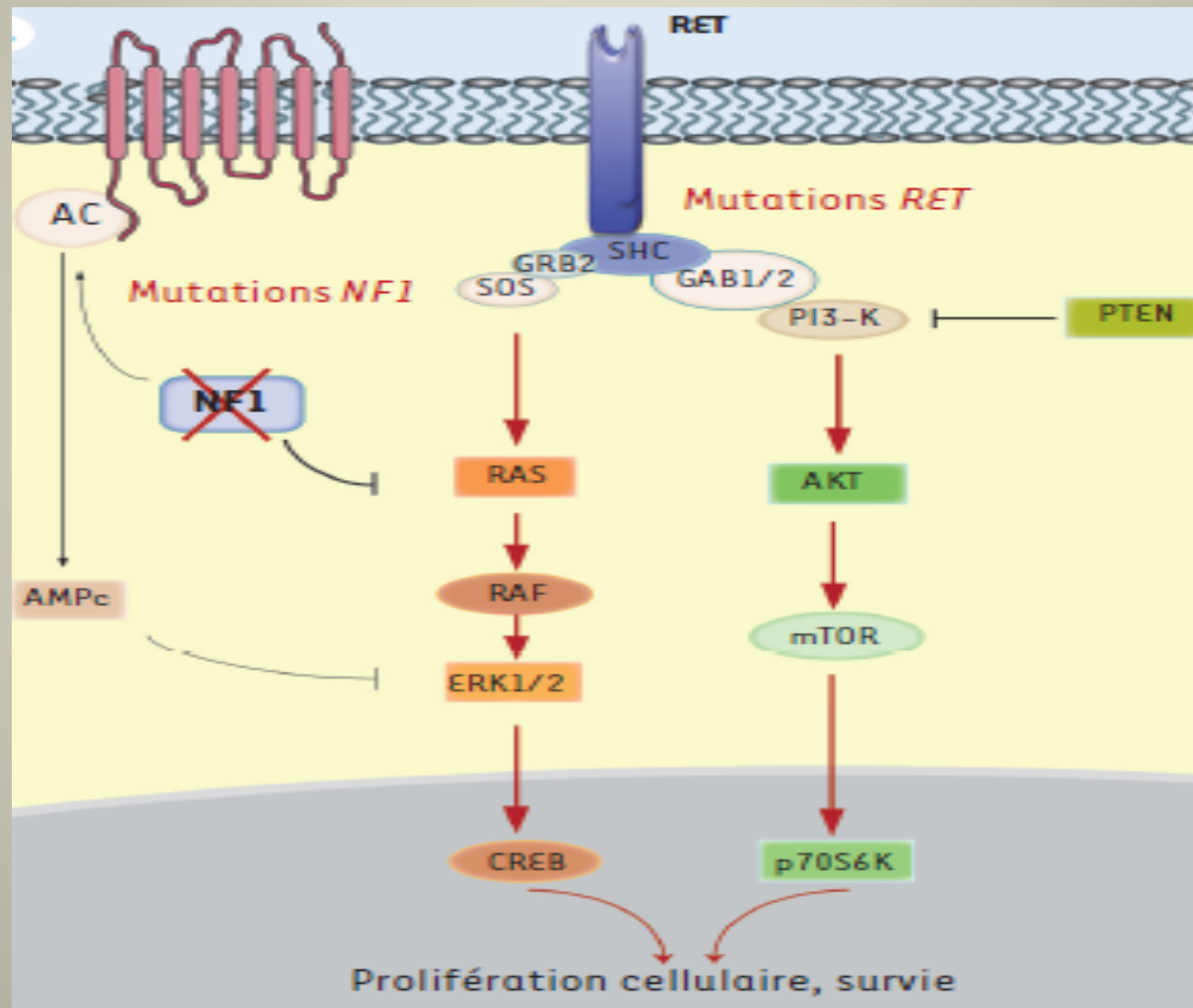
# NEM2

-Mutation constitutionnelle hétérozygote **activatrice du gène codant le récepteur TK**

-RET: **proto-oncogène**

-**Activation de la voie de signalisation IC**  
phosphoinositide3K (PI3K)/PKB (AF1) et MAPK/  
ERK (figure): **Prolifération cellulaire**

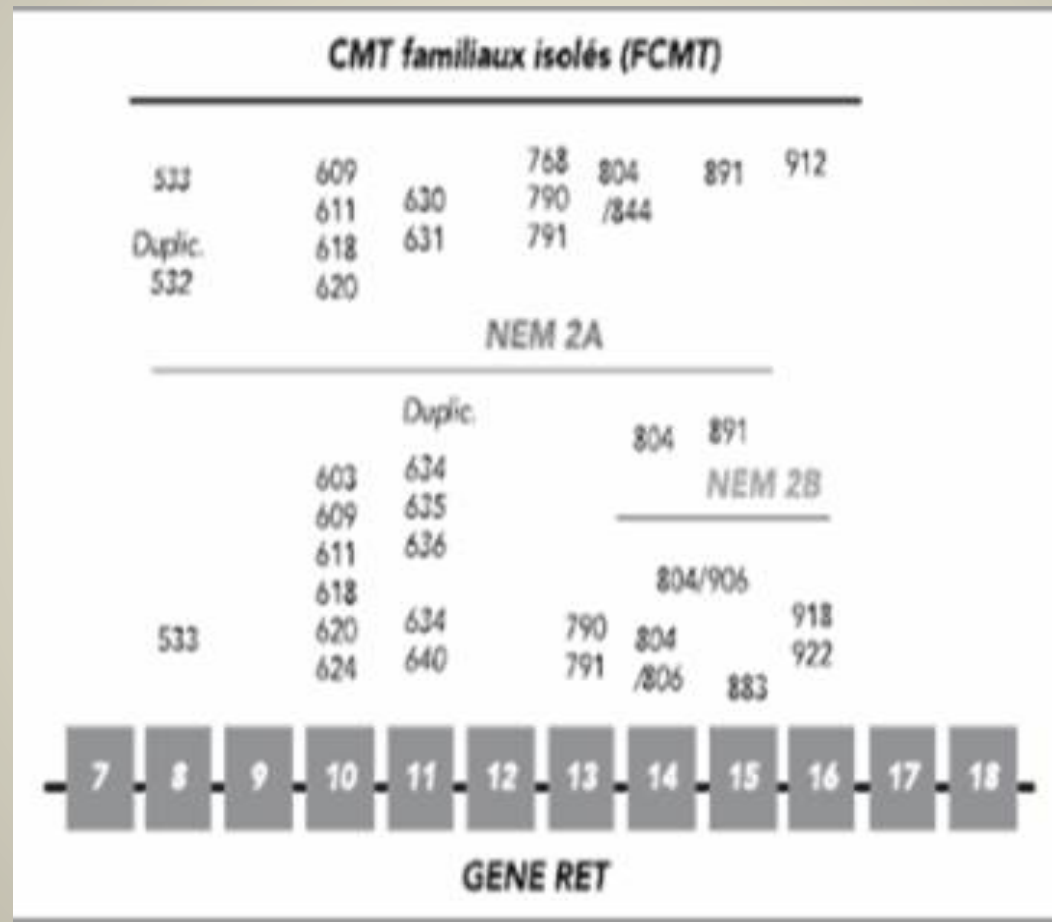
# Activation de la voie de signalisation IC : Prolifération cellulaire ( Medsci 2012)





# NEM2: corrélations génotype/phénotype

(Ref: cours NEM faculté Pierre Marie Curie)



# *Neurofibromatose type 1 de RH*

-AD

- Pénétrance quasi complète à 20ans

- PHEO: rares, bilatéraux, bénins

# -Le diagnostic clinique, si deux ou plus des critères suivants sont retrouvés :

\*Avant 12 ans : au moins 6 taches café au lait d'un diamètre supérieur à 5 mm.  
Après 12 ans : au moins 6 taches café au lait d'un diamètre supérieur à 15 mm.

\*Au moins 2 neurofibromes ou 1 neurofibrome plexiforme

\*Pseudo-éphélides axillaires ou inguinales

\*Gliome des voies optiques

\*Au moins 2 hamartomes iriens (nodules de Lisch)

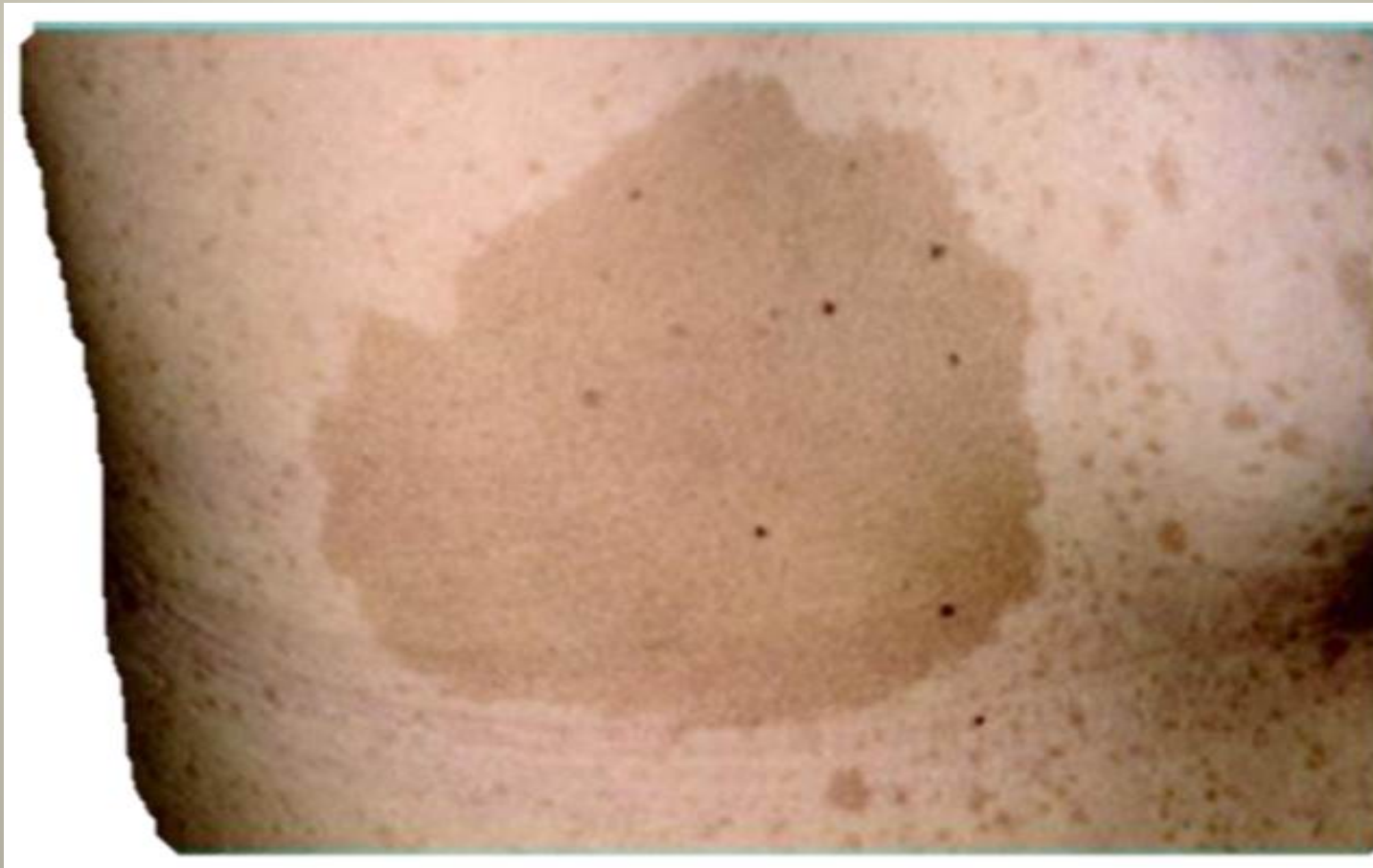
\*1 lésion osseuse spécifique (dysplasie sphénoïdale, amincissement de la corticale d'un os long avec ou sans pseudarthrose)

\*Antécédent familiaux directs de NF- 1

# NF1: neurofibromes



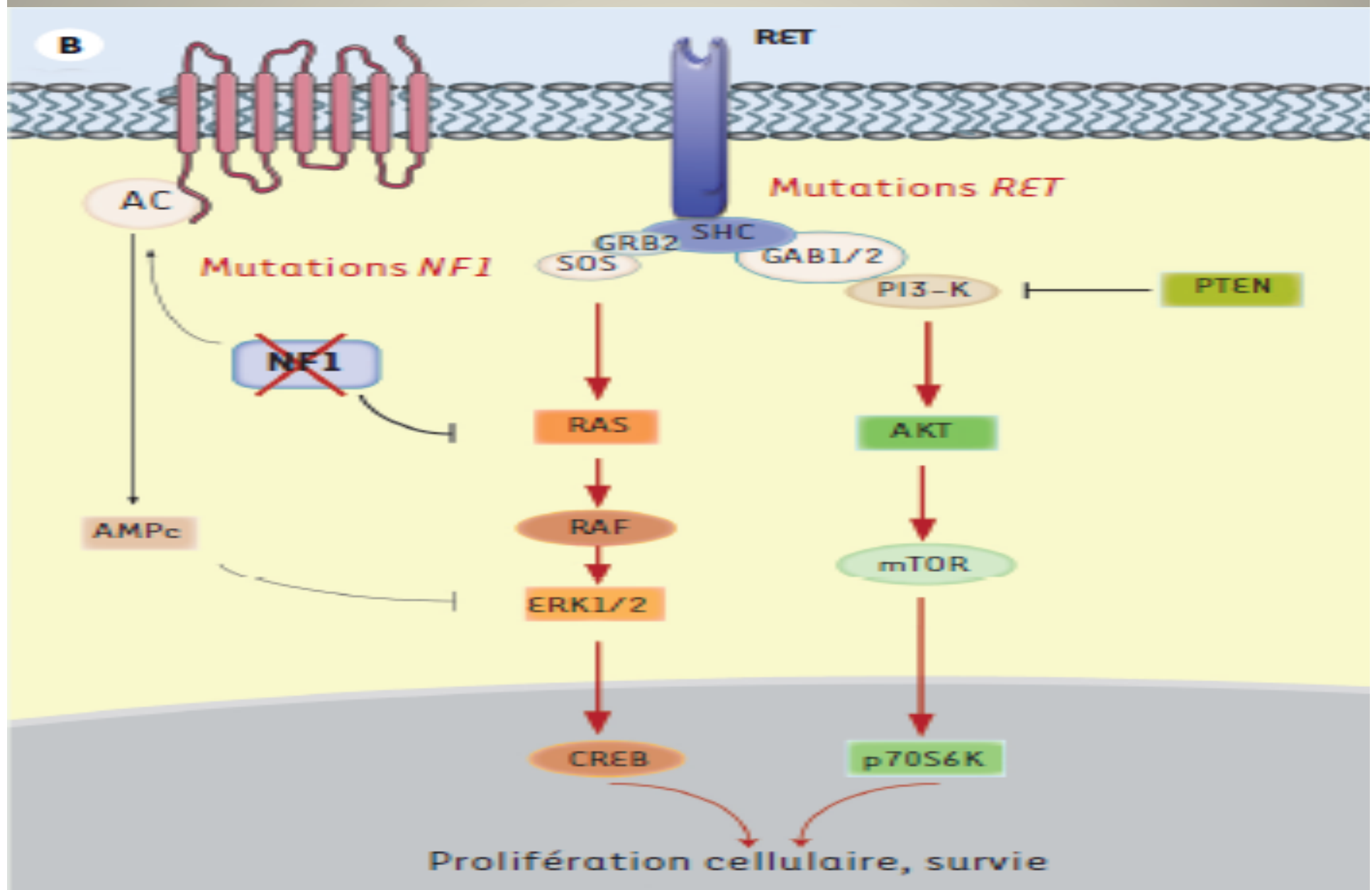
# NF1: tache café au lait



# NF1

- Gène suppresseur de tumeur codant une protéine cytoplasmique neuro-fibrine GAP (GTPase activating protein) impliquée dans la voie RAS ( la régule négativement)**
- En cas de mutation: RAS et MAPK activés- prolifération cellulaire**
- Néomutations fréquentes: pas d'histoire familiale**
- Nécessité d'une surveillance à vie.**

# Prolifération cellulaire ( Medsci 2012)



# Syndrome de Von Hippel Lindau

-Hémangioblastome rétine-cervelet-moelle

-TNE pancréas

-Carcinome rénal à cellules claires bilatéral

-PG-PHEO: souvent bilatéral, plus rarement malin et extra-surrénalien



# VHL

-**VHL1**: pas de PG-PCC

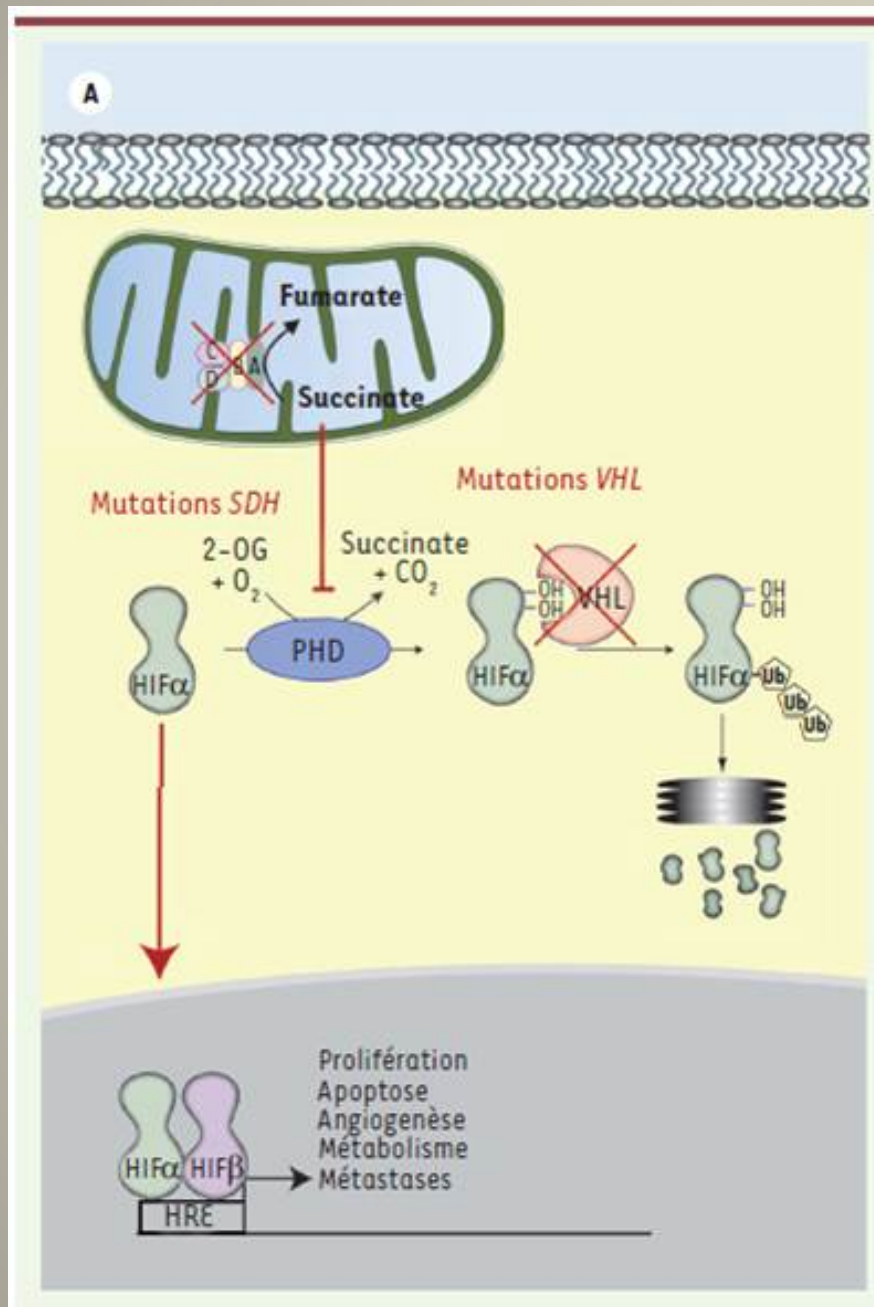
-**VHL2**: PG-PCC

.2A (Peu d'atteinte R+P)

.2B (atteinte R+P)

.2C (isolé)

# Pseudohypoxie ( Medsci 2012)



- **Gène supresseur de tumeur**
  - Ubiquitine ligase E3
- En situation de normoxie: HIF n'est pas reconnu par VHL, donc non dégradé par le protéasome: situation de pseudo hypoxie= angiogenèse + glucogénèse.

# Phéochromocytomes familiaux:

-TNEM127

-MAX

# TNEM127:

- Age au diagnostic plus avancé que les formes syndromiques
- PH bilatéral non malin
- Protéine transmembranaire: plusieurs fonctions:
  - ✓ Trafic de protéines IC
  - ✓ Recyclage de protéines d'endocytoses
  - ✓ **Inhibition de la voie de signalisation mTOR**
- En cas de mutation: **prolifération cellulaire probablement par activation de la voie mTOR**

# MAX

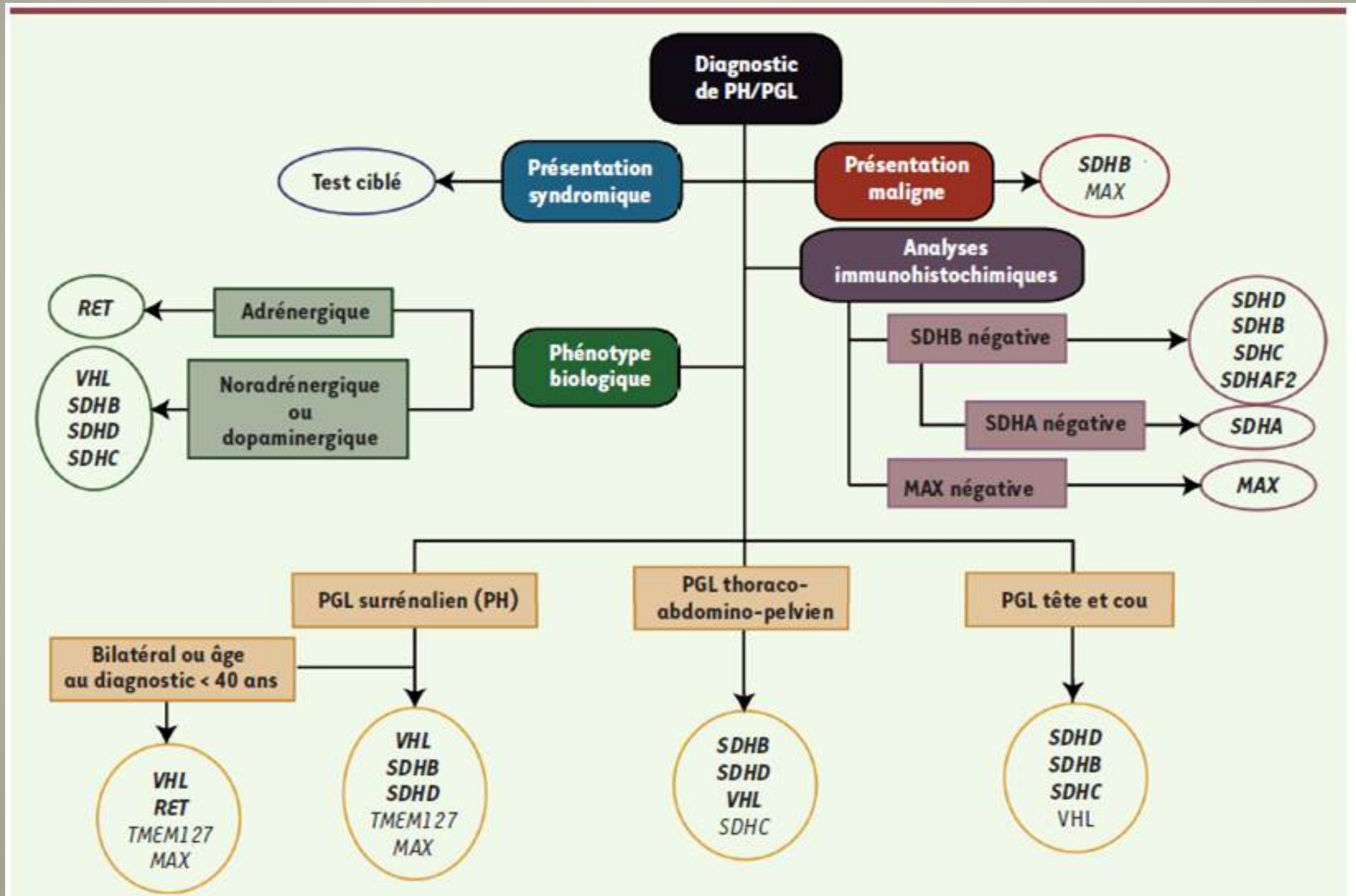
- PH souvent multiples et bilatéraux
- Âge au diagnostique relativement précoce ( médiane 34 ans)
- Rarement malin

# MAX

- **Gène suppresseur de tumeur**
- Protéine appartenant à la famille des facteurs de transcription myc, max, mxd1
- Famille régulant la **prolifération cellulaire dépendante de myc.**

# Arbre décisionnel pour le conseil génétique du PGL/PCC

Référence: Medsci 2012



# Conclusion

- 35-40% patients prédisposés: conseil génétique++
- PEC médicale-clinique-thérapeutique personnalisée
- Importance de l'IHC des tissus tumoraux (nouvelles mutations)