

Screening à la recherche de mutation du gène RET chez des patients avec cancer médullaire de la thyroïde isolé à Alger

A. CHIKOUCHE^a, D. MESKINE^b, M. BOUDISSA^c, M. SEMROUNI^c, F. CHENTLI^d, L. AHMED ALI^d, B. AIT ABDELKADER^a, M. AIT ABDALLAH^a et L. GRIENE^a.

^a Laboratoire de Biochimie et Génétique Moléculaire, Université d'Alger 1, Alger ;

^b Service d'endocrinologie, EHS Bologhine, Alger ;

^c Service d'endocrinologie, EHS CPMC, Alger ;

^d Service d'endocrinologie, Hôpital Bab El Oued, Alger

Introduction

- Le cancer médullaire de la thyroïde se présente sous forme sporadique dans 75% des cas et sous forme familiale dans 25% des cas entrant dans le cadre des NEM2. Ces NEM2 sont des affections héréditaires rares, transmises selon le mode autosomique dominant. Elles se subdivisent en NEM2A, NEM2B quand le CMT est associé à d'autres manifestations cliniques et en FMTC quand il est isolé.
- Les mutations du gène RET sont à l'origine de l'apparition des NEM2.
- Notre but c'est de rechercher chez des patients présentant un cancer médullaire de la thyroïde isolé, une mutation dans des exons du gène RET qui permet de confirmer le diagnostic de formes familiales ou NEM2.

Aspects cliniques des NEM2

- Les NEM2 sont des affections qui peuvent s'exprimer phénotypiquement en:
 - 1- NEM2A, forme la plus courante (60% des cas), qui correspond à l'association d'un CMT (100%), d'un Phéochromocytome (50%) et d'une Hyperparathyroïdie (20-30%).
 - 2- NEM2B, forme plus agressive et plus rare (5% des cas), qui correspond à l'association d'un CMT (100%), d'un Phéochromocytome (50%) et des anomalies musculo-squelettiques (15 à 20%).
 - 3- un CMT isolé ou CMTF (30% des cas).

Objectifs

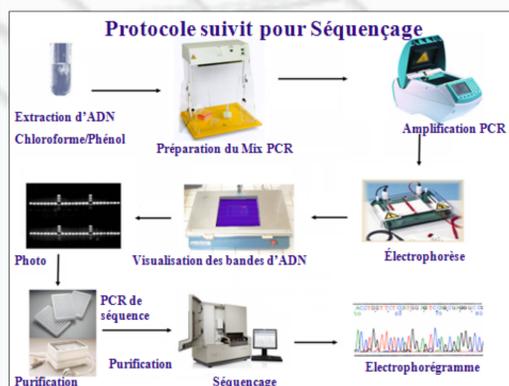
- Rechercher, chez les patients avec cancer médullaire de la thyroïde isolé, une mutation dans certains exons du gène RET, par des techniques de biologie moléculaire, ce qui permet de confirmer le diagnostic de NEM2 ;
- Assurer au cas index, une surveillance adaptée ;
- Mettre en place le dépistage génétique des apparentés à la recherche des porteurs de la mutation familiale, pour leur permettre de bénéficier d'une surveillance médicale étroite, avant toute manifestation clinique et biologique et d'une possible thyroïdectomie prophylactique.

Génétique dans les NEM2

- RET, en 10q11.2, code pour un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase
- L'activation du récepteur RET au cours des NEM2 est constitutive, chronique, permanente, non régulée, due à des mutations germinales «gain de fonction», retrouvées dans 99% des NEM2B, 98% des NEM2A, et dans 95% des formes familiales de CMT isolé (CMTF).
- Les mutations (ponctuelles ou duplications) affectent des régions codantes spécifiques de RET avec changement faux sens d'acides aminés (exons 8, 10, 11, 13, 14, 15 et 16)
- La génétique des NEM2 a permis d'établir de fortes corrélations génotype-phénotype, ce qui permet une prise en charge clinico-biologique et thérapeutique adaptée à chaque situation.

Matériels et Méthodes

- Notre étude a concerné 95 patients diagnostiqués comme CMT isolé sans aucune autre manifestation clinique.
- L'extraction d'ADN a été faite par la méthode chloroforme/phénol.
- L'étude génétique a nécessité une PCR suivie par une purification sur plaque millipore, puis une PCR de séquence suivie d'une purification par gel filtration et enfin un séquençage sur ABI 3130 Applied Biosystems et a concerné les exons 8, 10, 11, 13, 14, 15 et 16, les plus fréquemment mutés.



Résultats et discussions

Age	F	H
10 à 20	1	
20 à 30	9	5
30 à 40	11	8
40 à 50	12	5
50 à 60	12	9
60 à 70	10	1
70 à 80	9	3

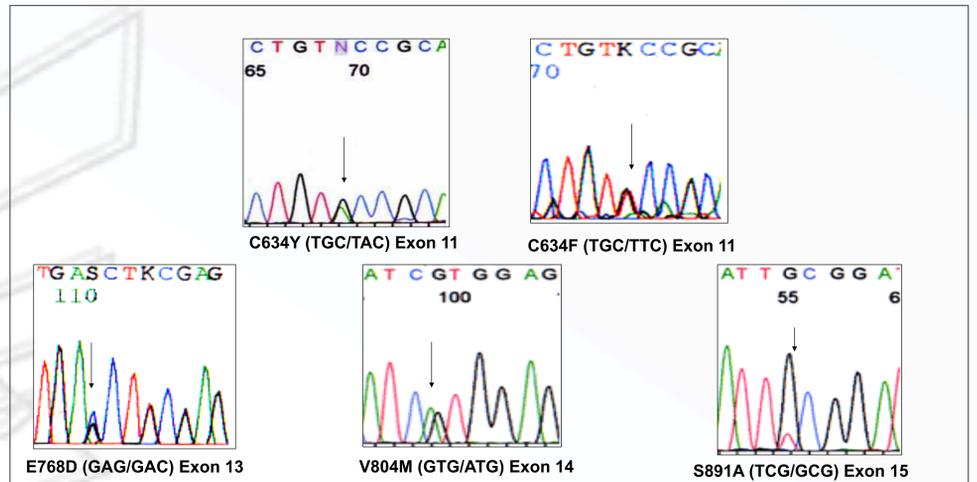
Répartition des patients selon le sexe et la tranche d'âge de diagnostic

Nature de la mutation	Sexe	Age en années
C634Y (tgc/tac)	M	24
C634Y (tgc/tac)	F	27
C634Y (tgc/tac)	F	34
C634Y (tgc/tac)	M	32
S891A (tcg/gcg)	F	42
C634F (tgc/ttc)	F	50
E768D (gag/gac)	M	55
V804M (gtg/atg)	M	60

Répartition selon l'âge et le sexe des patients porteurs de mutation

Mutation	Nombre	%
C634Y	4	50
C634F	1	12,5
E768D	1	12,5
V804M	1	12,5
S891A	1	12,5

Mutations retrouvées chez les patients.



Les profils des différentes mutations retrouvées

- Les 95 patients diagnostiqués comme CMT isolés sans autres manifestations cliniques et étudiés étaient répartis en 64 femmes et 31 hommes, ce qui représente un sexe ratio de plus de 2/1.
- On remarque que l'âge des patients au moment du diagnostic était compris entre 17 et 80 ans chez les femmes et entre 20 et 77 ans chez les hommes avec un maximum des patients avaient entre 30 et 60 ans.
- Parmi ces 95 patients, 08 étaient porteurs de mutations, ce qui représente un taux de 8,42%. Parmi ces patients porteurs de mutation 04 étaient de sexe masculin et 04 de sexe féminin donc le sexe ratio est de 1/1. Donc on remarque que le sexe n'a pas d'influence sur l'apparition de la mutation.
- L'âge de diagnostic des porteurs de mutation était compris entre 20 et 60 ans pour les deux sexes.
- Les 08 patients étaient porteurs de mutations répartis comme suit :
 - E768D (01 cas), V804M (01 cas), S891A (01 cas), C634F (01 cas) et C634Y (04 cas),
 - Donc 05 mutations sous forme hétérozygote ont été identifiées. La mutation la plus fréquemment retrouvée dans le CMT Familial est la C634Y à 50%.
 - Par ailleurs, on remarque que tous les patients porteurs de cette mutation C634Y ont un âge très jeune compris entre 20 et 30 ans et que les porteurs des mutations la S891A et la E768D sont les plus âgés et l'âge est vers 55 et 60 ans,

Conclusion

- Parmi nos 95 patients diagnostiqués comme CMT isolés, 08 étaient porteurs d'une mutation du gène RET à l'état hétérozygote, ce qui signe le caractère dominant de l'affection.
- Ces patients porteurs de ces mutations sont considérés comme étant des cas de FMTC donc des cas de NEM2.
- Vu l'âge très jeune des patients porteurs de la mutation C634Y qui est une mutation commune au FMTC et à la NEM2A, on est tenté de penser que ces patients sont des cas de NEM2A.
- Vu l'âge avancé des patients porteurs des mutations E768D, V804M et S891A, mutations assez spécifique du FMTC, on peut considérer que les porteurs de ces mutations sont de vrais cas de FMTC.
- Ces 08 cas de CMT, porteurs de mutation du gène RET doivent bénéficier d'une surveillance médicale.
- Pour les patients porteurs des mutations E768D, V804M et S891A, cette surveillance est minime.
- Par contre, pour les patients porteurs de la mutation C634, la surveillance médicale doit être adaptée à la recherche d'autres manifestations cliniques éventuelles.
- Tous les apparentés de tous les patients porteurs de mutations doivent bénéficier d'un dépistage génétique à la recherche de porteurs de la mutation familiale.