

L'importance du choix des contrôles en biostatistique illustrée par la controverse sur le rôle de HBP2 dans le cancer différencié de la thyroïde.

Aglae Terray¹, Laure Cazabat^{1,2}, Philippe de Mazancourt³, Jacques Ropers⁴, Lionel Groussin⁵, ML Raffin-Sanson^{1,2}

¹ Service d'Endocrinologie, CHU Ambroise Paré, APHP, Boulogne ² Inserm U1173, Université Versailles-Saint-Quentin ³ Service de Biochimie, CHU Ambroise Paré, APHP, Boulogne, ⁴ Service de Bioinformatique, CHU Ambroise Paré, APHP, Boulogne ⁵ Service d'Endocrinologie Endocrinology, CHU Cochin, AP-HP, Paris, France; UMR 8104, Institut Cochin, Paris, France.

Introduction. Le cancer familial non médullaire de la thyroïde (FNMT) représente 3 à 9% des cas de cancer thyroïdien. Parmi les FNMT, 5% sont des formes syndromiques avec une mutation germinale bien définie alors que 95% sont non-syndromiques. La nature de la prédisposition génétique est alors moins claire, sans gène identifié de façon sûre. En Aout 2015 toutefois, se basant sur une étude de séquençage à haut débit dans une grande famille de FNMT, Gara et al (2) proposaient le rôle du variant p.G534E de HBP2 pour expliquer la maladie dans cette famille et suggéraient que ce variant pourrait aussi avoir un rôle favorisant dans le cancer non médullaire de la thyroïde sporadique (NMTC). Cette publication a été à l'origine d'une controverse avec des articles critiquant ou confirmant ces premières données.

Objectif. Clarifier le rôle du variant d'HBP2 rapporté par Gara et al. comme associé au cancer non médullaire de la thyroïde.

Matériel et Méthodes. Nous avons recherché la présence du variant G534E d'HBP2 (hyaluronan-Binding Protein) chez 204 patients français adultes opérés de NMTC sporadique et 99 patients avec un adénome folliculaire bénin.

Nous avons aussi repris les données de la littérature et de différentes bases de données publiques rapportant la fréquence de HBP2 G534E chez les patients avec NMTC et les contrôles, en mettant ces chiffres en perspective avec l'origine géographique des sujets.

Résultats. G534E est présent chez 10/203 des patients français avec NMTC (4.9%) et chez 8/133 (6% CI 95% [2.6%-11.5%]) de ceux d'ascendance européenne. Cette fréquence n'est pas différente de celle observée chez les sujets européens des bases de données ExAC (3.3%) et NHLBI (7.6%). Parmi les 99 patients avec un adénome folliculaire, 5 avaient le polymorphisme (5%). Il n'y a pas non plus de différence significative de fréquence de HBP2 G534E entre les patients avec et sans goitre multi-nodulaire 11/162 (6.8%) vs 4/140 (2.9%) (p=0.18) RR=2.4 CI 95% [0.79%-12.56%].

Dans les séries et bases de données publiées, la fréquence du polymorphisme est différente en fonction de l'origine géographique des sujets, avec une fréquence plus élevée chez les européens, mais identique entre patients et contrôles de même origine. (Tableau 1).

Dans une seule autre famille que celle de Gara (2), il semble y avoir ségrégation de G534E avec la maladie (Tableau 2).

Discussion. Dans cette série européenne d'adultes avec NMTC sporadiques ou adénome folliculaire, nous retrouvons une fréquence de G534E identique à celle observée dans les séries européennes de témoins. En revanche, la fréquence du variant diffère selon les populations imposant de bien choisir les contrôles : la proportion d'européens était très différente dans les populations de patients et de contrôle utilisées par Gara. Par ailleurs, le filtre utilisé dans le séquençage à haut débit des membres de la famille aurait dû considérer HBP2 G534E comme un polymorphisme fréquent.

Conclusion. Nous confirmons dans une population européenne d'adultes avec NMTC, adénome folliculaire ou goitre multi-nodulaire une fréquence similaire du variant HBP2 G534E chez les patients et les témoins. La fréquence du variant est par ailleurs plus élevée chez les européens que chez les non européens.

Données utilisées dans la publication de Gara et al

SUIJETS CONTROLES	PATIENTS AVEC NMTC SPORADIQUES	
	FREQUENCE	HBP2 G534E
ORIGINES DIVERSES		
1000 genome project phase1* (A)	0,82% (n=1,094)	4,7% (n=423)
1000 genome project phase 3 (A) Europe:14%, Amérique du nord:8.5%, Asie:33%, Afrique:29%, Amérique du sud :15.5%	1% (n=2,504)	
ExAC Database (tous) (C)	2,22% (n=60,706)	
ASIE		
ExAC Database : Asie du Sud (C)	0,88% (n=8,256)	
ExAC Database : Asie de l'Est (C)	0% (n=4,327)	
Sujets contrôles d'Arabie Saoudite Moyen Orient [5]	0,5% (n=190)	0% (n=217) 0,2% (n=509)
AFRIQUE		
ExAC Database : Africains (C)	0,54% (n=5,203)	
AMERIQUE DU SUD		
Sujets contrôles espagnols (Colombie) [6]	1,3% (n=1,105)	1,4% (n=281)
ExAC Database : Espagnols (C)	0,7% (n=5,789)	
AMERIQUE DU NORD		
NHLBI Grand Opportunity Genome Seg Project (D)	5,5% (n=6,503)	
Américains d'origine européenne /Afro-Américains	7,6% (4,300)/1,3% (2,203)	
Sujets contrôles de la cohorte USA Ohio, principalement caucasiens [4]	8,7% (n=1,395)	7,8% (n=1,160)
AUSTRALIE		
the 1994-5 Busselton Health Study [7]	7,6 % (n=4634)	
EUROPE		
Bruneck Study, Italie (J Willeit, 2003)	4,4% (n= 810)	
Donneurs de sang, Allemagne (B Hoppe, 2005)	2,3% (n=213)	
PROSPER-study, Royaume Uni, Pays Bas (S Trompet, 2011)	5% (n=5,804)	
GENDER-study, Pays Bas (S Trompet, 2011)	4% (n=3,104)	
ExAC Database : Européens (C)	3,3% (n=33,370)	
Contrôles du Royaume uni, cohorte de sujets nés 1958 [8]	4,6% (n=5,172)	4,2% (n=2,105)
Sujets contrôles espagnols [9]	2,24% (n=267)	1,6% (n=62)
Série actuelle		4,9% (n=203)
		6,3%(n=143)/0%(n=45)

*Ascendance : inconnue : 18,5%, asiatique : 10,3%, africaine : 5,3%, américains d'origine européenne : 65,7%

Table 1 : La fréquence d'HBP2 G543 chez les patient ayant un cancer non médullaire de la thyroïde (NMTC) sporadique et les sujets contrôles issues de publication et bases de données. (A) www.1000genomes.org (B) http://cancergenome.nih.gov/ (C) www.exac.broadinstitute.org (D) http://evs.gs.washington.edu/. Les fréquences utilisées par Gara et al (2) sont sur fond bleu.

Données utilisées dans la publication de Gara et al

Patients (cas familiaux)	Fréquence du variant HBP2 G534E	Segregation avec la maladie
- 1 famille (7 sujets) [2]	100%	Oui
- 12 sujets venant de familles avec PTC, Chine (Pekin) [3]	0%	NA
- 103 familles avec 3 cas de PTC ou plus, cohorte d'Ohio (principalement caucasienne) [4]	11/179 (6.1%)	Non*
- 43 cas venant de 29 familles avec PTC (USA) [11]	6/43 (14%)	Oui
- 11 sujets de 4 familles avec NMTC, Arabie Saoudite [5]	0%	NA
- 16 familles espagnoles avec NMTC, 33 membres atteints/44 non atteints [9]	2/77 (2,6%)	Non*
- 63 sujets appartenant à des familles italiennes avec PTC dont 41 sujets non atteints [10]	0%	NA

Table 2 : Fréquence d'HBP2 G543 chez des patients ayant un cancer non médullaire de la thyroïde familial. PTC : cancer papillaire de la thyroïde

Bibliographie

- Ngeow J, Eng C. HBP2 in Familial Non-medullary Thyroid Cancer: Will the Real Mutation Please Stand Up? J. Natl. Cancer Inst. 2016;108(6):djw013.
- Gara SK, Kebebew E. HBP2 Mutation and Non medullary Thyroid Cancer. N. Engl. J. Med. 2015;373(21):2086–2087.
- Zhao X, Li X, Zhang X. HBP2 Mutation and Non medullary Thyroid Cancer. N. Engl. J. Med. 2015;373(21):2084.
- Tomsic J, Fultz R, Liyanarachchi S, He H, Senter L, de la Chapelle A. HBP2 G534E Variant in Papillary Thyroid Carcinoma. PLoS One 2016;11(1):e0146315.
- Alzahrani AS, Murugan AK, Qasem E, Al-Hindi H. HBP2 Gene Mutations Do Not Cause Familial or Sporadic Non-Medullary Thyroid Cancer in a Highly Inbred Middle Eastern Population. Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc. 2016;26(5):667–671.
- Bohórquez ME, Estrada AP, Stultz J, Sahasrabudhe R, Williamson J, Lott P, Duque CS, Donado J, Mateus G, Bolaños F, Vélez A, Echeverry M, Carvajal-Carmona LG. The HBP2 G534E polymorphism does not increase nonmedullary thyroid cancer risk in Hispanics. Endocr. Connect. 2016;5(3):123–127.
- Weeks AL, Wilson SG, Ward L, Goldblatt J, Hui J, Walsh JP. HBP2 germline variants are uncommon in familial nonmedullary thyroid cancer. BMC Med. Genet. 2016;17(1):60.
- Sahasrabudhe R, Stultz J, Williamson J, Lott P, Estrada A, Bohórquez M, Palles C, Polanco-Echeverry G, Jaeger E, Martin L, Magdalena Echeverry M, Tomlinson I, Carvajal-Carmona LG, TCUKIN. The HBP2 G534E variant is an unlikely cause of familial non-medullary thyroid cancer. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015;jc20153928.
- Ruiz-Ferrer M, Fernández RM, Navarro E, Antiñolo G, Borrego S. G534E Variant in HBP2 and Nonmedullary Thyroid Cancer. Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc. 2016;26(7):987–988.
- Cantara S, Marzocchi C, Castagna MG, Pacini F. HBP2 G534E variation in familial non-medullary thyroid cancer: an Italian series. J Endocrinol Invest. 2016; Epub ahead of print
- Zhang T, Xing M. HBP2 G534E Mutation in Familial Nonmedullary Thyroid Cancer. J. Natl. Cancer Inst. 2016;108(6):djv415.