



Comment la génétique redessine le vaste champ des tumeurs endocrines

X. Bertagna

► To cite this version:

X. Bertagna. Comment la génétique redessine le vaste champ des tumeurs endocrines. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2020, 204, pp.87 - 96. <10.1016/j.banm.2019.11.001>. <hal-03489324>

HAL Id: hal-03489324

<https://hal.science/hal-03489324v1>

Submitted on 7 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Comment la génétique redessine le vaste champ des tumeurs endocrines*

How genes redesign the enlarging field of endocrine tumors

Xavier Bertagna

Centre de Référence des Maladies Rares de la Surrénale, Hôpital Cochin, AP-HP
INSERM-U 1016, Faculté de Médecine Paris Descartes, Université Paris 5
Paris, France
E-mail : xavier.bertagna@aphp.fr

* Séance du 24 septembre 2019

Mots clés : Tumeurs des glandes endocrines ; Génétique ; Système de signalisation des MAP kinases ; Voie de signalisation Wnt ; Thérapie moléculaire ciblée

Keywords : Endocrine Gland Neoplasms ; Genetics ; MAP Kinase Signaling System ; Wnt Signaling Pathway ; Molecular Targeted Therapy

Résumé

Les tumeurs endocrines représentent un ensemble nosologique complexe constitué d'affections souvent familiales, fréquemment associées chez un même patient, et caractérisées par le double risque, tumoral et sécrétoire. Le caractère héréditaire de beaucoup de ces maladies concernent aujourd'hui un grand nombre de syndromes : néoplasies endocriniennes multiples de type 1 et gène de la *ménine*, néoplasies endocriniennes multiples de type 2 et proto-oncogène *RET*, hyperplasie macronodulaire des surrénales et gène *ARMC5*, syndrome de Carney et gène *PRKARIA*, hyperparathyroïdie familiale de type 2 et gène *HRPT2*, adénome hypophysaire familial et gène *AIP*, sans oublier une douzaine de gènes de susceptibilité de phéochromocytome/paragangliomes familiaux, dans un champ qui n'arrête pas de s'enrichir. La génétique germinale modifie la prise en charge des patients et de leurs familles, jusqu'au possible diagnostic pré-implantatoire. La biologie des acides nucléiques et ses étonnantes performances, révèlent le rôle de nombreuses voies de signalisation, y compris dans les tumeurs endocrines sporadiques. Autant de « signatures moléculaires », dorénavant incontournables pour la compréhension et la classification physiopathologique de ces tumeurs, l'appréciation de leur pronostic, l'établissement de thérapies ciblées. S'agissant de maladies souvent rares, il faut relever l'importance des réseaux pluridisciplinaires, nationaux (COMETE) et internationaux (ENSAT), seuls à même de constituer des cohortes de patients suffisantes pour identifier et valider des marqueurs biologiques d'intérêt clinique, le plus souvent grâce aux soutiens institutionnels, français et européen, sans oublier celui de l'Académie nationale de médecine.

Summary

Endocrine tumors are often familial. They bear the double threat of tumor growth and hormone hypersecretion. Many inherited syndromes are now recognized: multiple endocrine neoplasia type 1 and the *menin* gene, multiple endocrine neoplasia type 2 and proto-oncogene *RET*, macronodular adrenocortical hyperplasia and gene *ARMC5*, the Carney complex and gene *PRKARIA*, familial hyperparathyroidism type 2 and gene *HRPT2*, familial pituitary adenoma and gene *AIP*, also including a dozen of susceptibility genes for familial pheochromocytoma/paragangliomas syndromes, and others in an ever enlarging field. Germ-line genetics radically impacted the management of patients and their families, up to preimplantation genetic diagnosis. The striking success of nucleic acid biology unraveled the roles of many signaling pathways, including in sporadic endocrine tumors. These “molecular signatures” are now central to the understanding and pathogenetic classification of these tumors, the evaluation of their prognosis, and the development of targeted therapies. We should stress the crucial contribution of national (COMETE) and international (ENSAT) multidisciplinary networks which could gather large cohorts of rare disease patients, necessary for the identification and validation of clinically relevant biological markers. It was made possible with the financial support of French and European Institutions, including the Académie nationale de médecine.

1. Introduction

Les tumeurs endocrines font courir un double risque : celui, classique, oncogénique, et un autre, qui leur est propre, la dysfonction endocrine, le plus souvent une hypersécrétion hormonale. C'est ainsi, par exemple, que le corticosurrénalome (cancer de la corticosurrénale) ou le cancer anaplasique de la thyroïde font courir un risque mortel par la diffusion métastatique ou l'invasion locorégionale, tandis que les risques morbides d'une tumeur hypophysaire corticotrope de trois mm ou d'un phéochromocytome de trois cm sont beaucoup plus reliés aux dégâts, éventuellement redoutables, de l'hypercortisolisme chronique dans le premier cas, de l'hypertension artérielle et des paroxysmes hyperadrénergiques dans le deuxième cas (Fig. 1).

Un troisième risque, la transmission familiale, était identifié au milieu du siècle dernier, quand Wermer [1], puis Sipple [2], rapportaient les premières familles avec tumeurs endocrines multiples ; aujourd'hui appelées néoplasie endocriniennes multiple (NEM) de type 1 ou de type 2 [3], respectivement : « la » tumeur endocrine peut survenir dans un cadre particulier, annonçant des atteintes « multiples et/ou syndromiques » chez un même individu, et la possibilité d'une transmission familiale.

Comme souvent c'est un saut technologique, en l'occurrence le développement de la biochimie des acides nucléiques, qui va faire exploser nos connaissances, allongeant la liste des formes familiales de tumeurs endocrines, et révélant, au travers des gènes découverts, de nouveaux mécanismes physiopathogéniques, le rôle de certaines voies de signalisation, et offrant de nouvelles perspectives de thérapies dites « ciblées ».

Débordant le seul champ des maladies familiales, transmissibles, la biochimie des acides nucléiques trouvera naturellement d'autres applications dans les tumeurs sporadiques. D'abord parce que les mêmes « causes moléculaires » (mutations germinales) de certaines maladies familiales peuvent être retrouvées au niveau somatique dans une proportion de tumeurs du même type dans des formes sporadiques; ensuite parce que la puissance des techniques modernes d'analyse des acides nucléiques offre des performances inédites pour caractériser en profondeur la nature d'une tumeur sporadique, sa « signature moléculaire ».

Ne pouvant prétendre à une revue exhaustive s'agissant d'un domaine qui s'est considérablement élargi ces dernières années, nous choisirons plutôt, à travers quelques exemples, de mettre en avant certains messages forts et paradigmatiques de cette nouvelle vision des tumeurs endocrines en général. On s'appuiera en particulier sur l'exemple des tumeurs de la surrénale qui a connu récemment un développement remarquable grâce aux réseaux pluridisciplinaires, national COMETE (COrtico-MEdullo surrénale Tumeurs Endocrines) et Européen ENSAT (European Network for the Study of Adrenal Tumors), seuls à même de constituer des cohortes de patients suffisantes pour identifier et valider des marqueurs biologiques d'intérêt clinique [4], le plus souvent avec des soutiens institutionnels, Français et Européen, sans oublier celui de l'Académie nationale de médecine.

2 - Des familles...

Si les premières descriptions compatibles apparaissent dès 1903 [5], puis, après une grande latence, en 1953 [6], on doit à Wermer de reconnaître en 1954 la nature familiale de ce « *syndrome pluriglandulaire* » avec atteintes simultanées parathyroïdiennes, pancréatiques, et hypophysaires: le syndrome de Wermer ou MEN 1 (Multiple Endocrine Neoplasia type 1) [1].

Le syndrome de Sipple ou MEN 2, sera décrit quelques années plus tard, en 1961 [2] ; il associe atteintes médullo-surrénaliennes (phéochromocytome), thyroïdienne (cancer médullaire de la thyroïde ou CMT) et parathyroïdienne (hyperparathyroïdie primaire), dans des familles selon une transmission – comme pour la MEN1 - autosomique dominante.

Des observations cliniques relèvent d'autres situations elles aussi évocatrices d'entités propres réalisant d'autres formes familiales, transmissibles, de tumeurs endocrines : phéochromocytomes et/ou paragangliomes (Phé/PGL) familiaux, complexe de Carney, hyperplasie cortico-surrénaliennes bilatérales, hyperparathyroïdies familiales, adénomes hypophysaires familiaux...

Au bout de toutes ces descriptions cliniques remarquables, c'est finalement la biochimie des acides nucléiques au niveau germlinal qui va confirmer l'hypothèse pressentie en apportant la preuve ultime de la transmission génétique, ce certificat d'authenticité, le gène responsable.

Les premiers pas reposeront sur les études de liaison avec la découverte de *RET* [7] (pour la MEN2) et de la *menine* [8] (pour la MEN1). Puis les avancées seront exponentielles avec les progrès techniques de la biochimie des acides nucléiques.

Aujourd'hui, plus d'une trentaine de gènes de susceptibilité sont connus dont les mutations germinales sont associés à des tumeurs endocrines de transmission familiale, soit isolées, soit dans des présentations cliniques plus larges, syndromiques, associant plusieurs types d'atteintes, endocrines, voir non-endocrines (C'est un parti-pris de simplification qui nous fait retenir les seules atteintes « endocrines » dans le listing des syndromes tumoraux familiaux qui comportent souvent aussi des atteintes non-endocrines, dans la table 1). Nous évoquerons aussi certains syndromes, non transmissibles, mais d'expression congénitale, secondaires à des mutations post zygotiques, (voir plus loin, et Table 1).

Cette explosion de nouveaux syndromes familiaux/congénitaux (Table 1), avec la connaissance pour chacun de leur signature moléculaire, va avoir les conséquences classiques que l'on imagine.

La possibilité d'une forme familiale méconnue, devant un cas de présentation apparemment sporadique, va élargir le spectre de la prise en charge clinique des tumeurs endocrines en général ; une question particulièrement étudiée récemment dans le domaine des phéochromocytomes/paragangliomes familiaux [9-11] :

- Définir les indications et les modalités pratiques de recherche d'une forme familiale devant une tumeur endocrine apparemment sporadique, en tenant compte des spécificités cliniques de chaque type d'atteinte, des techniques modernes de la génétique moléculaire, d'une réglementation souvent évolutive.
- Définir, pour chaque syndrome, les indications du dépistage familial ; les modalités pratiques (rythme et types d'investigation) pour la recherche des différentes atteintes d'une affection syndromique complexe, et le suivi régulier des

sujets mutés. Une entreprise délicate, parfois aidée par l'établissement de certaines corrélations génotype-phénotype.

- Envisager pour certains couples, menacés de donner naissance à des cas potentiellement sévères, la pratique du diagnostic pré-implantatoire.

3 - ...et des gènes.

3.1 Tumeurs endocrines familiales et voies de signalisation

3.1.1 Le complexe de Carney...ouvre la voie de l'AMPc (Adénosine MonoPhosphate cyclique)

Dans cette affection, on observe un syndrome de Cushing très particulier : l'hypercortisolisme chronique est dû à une hypersécrétion « ACTH-indépendante » par les deux surrénales. Celles-ci ont de plus des caractéristiques histologiques inattendues et assez spécifiques avec la présence de nodules pigmentés disséminés dans les deux glandes. Le syndrome de Cushing n'est le plus souvent qu'un élément dans un cadre syndromique plus vaste, associant de multiples atteintes, endocrines (surrénale, hypophyse, thyroïde, gonades), mais également non endocrines, (myxomes cardiaques, des lésions cutanées hyperpigmentées, etc.). Enfin tout cela survient dans un contexte familial évoquant une transmission autosomique dominante. On doit à un anatomo-pathologiste de la Mayo Clinic cette description qui porte aujourd'hui son nom, le « Complexe de Carney » [12].

Par une approche de génétique classique utilisant des études de liaison le gène responsable est identifié dans les années 2000 : *PRKARIA*, codant pour la sous-unité régulatrice R1A de la PKA (protéine kinase A). La perte de fonction de *PRKARIA* entraîne l'activation constitutive de l'enzyme [13].

Au-delà de l'outil diagnostic, cette découverte a une autre conséquence. La PKA n'est pas une enzyme « isolée », elle est un élément d'un dispositif moléculaire plus vaste, systématisé, « une voie de signalisation », celle de l'AMPc. Ainsi subodore-t-on que cette voie, dont on sait le rôle important dans la physiologie de la corticosurrénale, puisse être atteinte à différents niveaux, avec les mêmes conséquences pathologiques. D'où l'idée que d'autres acteurs de cette voie puissent être à l'origine d'autres syndromes d'hypersécrétion cortico-surrénalienne. Une hypothèse particulièrement payante, qui se confirmera, y compris dans les tumeurs de la corticosurrénale sporadiques (voir plus loin : « La voie de l'AMPc...dans les pathologies surrénaliennes. »).

3.1.2. Phéochromocytome/paragangliomes familiaux : les nombreuses voies de signalisation.

Le champ des phéochromocytomes/paragangliomes a connu récemment une véritable explosion « génétique ». Les syndromes familiaux, connus depuis longtemps, ont trouvé leurs signatures génétiques avec l'identification d'au moins une douzaine de gènes responsables, à ce jour, un domaine qui évolue vite ! (Voir Table 1).

Cette explosion n'a rien de chaotique. Au contraire, elle opère une classification moléculaire, où chaque syndrome familial se range dans des sous-familles correspondantes chacune à une « voie de signalisation » spécifique qui leur est commune [14]. Classification retrouvée aussi bien par l'approche transcriptomique utilisant la hiérarchisation non-supervisée (*unsupervised clustering*).

La figure 2 [15] illustre cette nouvelle classification, en fonction des grandes voies de signalisation impliquées :

- Voie de la pseudo-hypoxie : Gènes *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *VHL*, *EPAS1*
- Voie des MAP kinases : Gènes *RET*, *H-RAS*, *NF1*, *TMEM127*, *MAX*
- Voie Wnt : Gènes *CSDE1*, *MAML3*, dans les tumeurs sporadiques.

Cette classification prend de plus un relief clinique, avec des présentations plus ou moins spécifiques pour le type d'atteintes (phéochromocytome ou paragangliome), le caractère plus ou moins dé-différencié (agressif) des tumeurs selon le type de voie impliquée (Fig. 2). Avec, en corollaire, de plus en plus de tentatives de traitements différenciés, ciblés sur la voie intéressée, dans les formes sévères résistantes à la chirurgie.

Sans vouloir, encore une fois, être exhaustif, beaucoup d'autres mécanismes ont été identifiés dans d'autres situations : Rôle de la voie des MAP Kinases avec la mutation de *RET* dans la MEN 2, la MEN3, et/ou le cancer médullaire de la thyroïde familial ; Rôle de *BRAF*, et de la voie des MAP Kinases dans les cancers différenciés de la thyroïde (papillaire et vésiculaire).

Même s'il reste aussi des interrogations sur les mécanismes physiopathogéniques d'autres acteurs : *Ménine*, *ARMC5*...

4. La génomique des tumeurs ...sporadiques ;

4.1. La voie de l'AMPc...dans les pathologies surrénaliennes avec hypersécrétion de cortisol.

La génétique « germinale » a ouvert un champ qui n'avait pas de raison de s'arrêter aux seules tumeurs familiales. Il était inévitable d'imaginer que toutes ces « voies », tous ces « acteurs moléculaires » aient aussi des rôles pathogéniques dans les mêmes tumeurs...lorsque leur présentation est sporadique, non-familiale.

La voie de l'AMPc en est un des plus beaux exemples, dans le cas des syndromes tumoraux ou hyperplasiques de la corticosurrénale sporadiques avec hypersécrétion de cortisol. On montre ainsi qu'elle est mise en jeu, de façon excessive, d'amont en aval (Fig.3):

- Par l'excès chronique d'ACTH stimulant le récepteur de l'ACTH (MC2R), dans la maladie de Cushing ou le syndrome de sécrétion ectopique d'ACTH.
- Par différents ligands, non-ACTH, stimulant d'autres récepteurs membranaires de la famille des GPCR (G-Protein Related Receptor) dits « illégitimes », également reliés à la voie AMPc, dans certaines tumeurs de la corticosurrénale, responsables d'un syndrome de Cushing « non-ACTH dépendant ».

- Par des mutations activatrices de MC2R, dans de rares tumeurs de la cortico-surrénale
- Par des mutations activatrices de Gsa dans le syndrome de McCune-Albright
- Par des mutations avec gain de fonction de la sous-unité catalytique de la protéine kinase A (PRKACA, PRKACB), dans des adénomes de la corticosurrénale.

Autant d'acteurs de la voie de l'AMPc qui s'ajoutent, pour être complet, à ceux de cette même voie mais dans un contexte de mutation germinales : PRKAR1A, PDE11A et PDE8B.

Fait remarquables, il s'agit d'autant de situations où la surrénale est hyperplasique ou tumorale, mais toujours bénigne.

4.2. La voie du calcium...dans les pathologies surrénaliennes avec hypersécrétion d'aldostérone

Alors qu'il est difficile d'être plus proches, anatomiquement, les cellules de la glomérulée empruntent des mécanismes différents pour sécréter l'aldostérone en excès dans les adénomes responsables du syndrome de Conn. La recherche systématique de mutations dans ces tumeurs sporadiques a révélé une série de gènes impliqués dans la cause du syndrome. Fait remarquable, tous codent pour des protéines impliquées dans la voie du calcium [16, 17] et Fig. 4. :

- *KCNJ5*, modifiant la sélectivité du canal potassique
- *ATP1A1*, codant pour une sous-unité de la pompe Na/K ATPase
- *ATP2B3*, codant pour une sous-unité de la calcium ATPase membranaire
- *CACNA1D* et *CACNA1H*, codant pour les canaux calciques

Là aussi, finalement, on met en évidence le rôle prépondérant d'une voie de signalisation, même si elle est différente de celle en jeu dans les cellules de la zone fasciculo-réticulée. Ici il s'agit de la voie du calcium, voie physiologique de la régulation de la sécrétion d'aldostérone, en réponse aux variations du potassium ou à la stimulation par l'angiotensine 2.

Aujourd'hui, ces quatre gènes sont, ensemble, la cause d'approximativement 60 % des adénomes de Conn.

Autre conséquence importante, les outils moléculaires ont pu être utilisés *in situ*, par micro-dissection, pour montrer que l'on trouvait, à l'intérieur de la cortico-surrénale « normale », des îlots de cellules glomérulées (APCC ou Aldosterone Producing Cell Clusters exprimant l'aldostérone synthase) portant un de ces gènes muté, le plus souvent d'ailleurs *CACNA1D*. Deux APCCs différents, dans la même surrénale, pouvant porter deux mutations différentes. Une collection de miniadénomes Conn ? Ces données inattendues relativisent l'approche classique et sans doute manichéenne qui séparait trop simplement l'adénome de Conn et l'hyperplasie, et doivent rendre prudente l'interprétation des cathétérismes des veines surrénaliennes. Le spectre physiopathologique s'est élargi, à défaut de se simplifier [18,19].

4.3. Le corticosurrénalome (cancer de la cortico-surrénale)

Cette tumeur maligne de la surrenale, heureusement rare, porte un pronostic désastreux, largement conditionné par le stade au diagnostic [20]. Le seul traitement susceptible de « guérir » le corticosurrénalome est la chirurgie, à un stade où une exérèse complète est encore possible, c'est-à-dire dans les formes localisées (Stades 1 et 2). Dans les formes avancées, avec invasion locorégionale (Stade 3) ou métastases à distance (Stade 4), la guérison chirurgicale est exceptionnelle et les traitements médicamenteux sont, à ce jour, décevants.

Devant une forme « apparemment » localisée, les données purement anatomo-pathologiques trouvent vite leurs limites quand il s'agit d'affirmer avec certitude le diagnostic de malignité d'une tumeur de la cortico-surrenale, par le score de Weiss ou d'évaluer le pronostic par le Ki67 [21]. Ces limites sont plus évidentes encore lorsqu'il s'agit de rechercher une possible cause « moléculaire » à ce cancer, une éventuelle cible thérapeutique.

La génétique moléculaire a largement investi le champ du cancer, à travers de vastes projets, dirigés d'abord vers les cancers fréquents (sein, poumon...).

C'est le mérite du Réseau ENSAT, prolongement européen du Réseau Français COMETE, d'avoir rassemblé les meilleures équipes européennes, cliniques et fondamentales, pour accumuler suffisamment de matériel, trouver les financements nécessaires, essentiellement européens, et mener la première étude de ce type consacrée à un cancer rare, et dresser le premier « paysage génétique (*genomic landscape*) » du corticosurrénalome [22,23]. Un an plus tard, un consortium américain, collaborant avec ENSAT, apportera sa pierre, essentiellement confirmative [24]. Ces approches seront prolongées sur les tumeurs bénignes [17].

- Globalement, la transcriptomique opère une classification moléculaire des différentes tumeurs de la cortico-surrenale: séparant les tumeurs bénignes des tumeurs malignes, et classant ces dernières selon leur pronostic.
- L'analyse des mutations des tumeurs malignes révèle leur grand nombre, d'une tumeur à l'autre, et à l'intérieur d'une même tumeur. Elle met en avant le rôle prépondérant de la voie de la bêta-Caténine, les mutations des gènes *ZNRF3* et *CTNNB1* mutuellement exclusives, étant retrouvées dans 30 %, des cas.
- Parmi les tumeurs malignes, une approche pangénomique (associant génome, transcriptome, mirnome, méthylome...) permet de créer les outils moléculaires modernes, adaptés à l'étude des ARNs ou des ADN, pour définir de nouveaux marqueurs pronostiques sensibles [25]. Une approche nouvelle, irremplaçable pour l'aide à la décision des traitements adjuvants après les chirurgies « apparemment » complètes des formes « localisées ».
- Parmi les tumeurs bénignes, des sous-classes sont identifiées: adénomes cortisoliques classiques, adénomes « non-sécrétants », adénomes de Conn, hyperplasies mutées *ARMC5*, adénomes avec expressions de récepteurs membranaires « illégitimes » [17].
- Des outils moléculaires sont développés qui permettent de détecter et suivre l'évolution des ADN mutés circulants [26].

4.4. Le cancer de la thyroïde

Les cancers différenciés de la thyroïde dérivés de la cellule folliculaire (cancer papillaire et vésiculaire) sont des tumeurs fréquentes, singulièrement le cancer papillaire. Ce dernier fut sélectionné pour être étudié dans le vaste programme multi-disciplinaire TCGA (« The Cancer Genome Atlas ») [27,28]. Là aussi une approche pangénomique fut utilisée.

Plusieurs résultats offrent une vision nouvelle de ce cancer :

- L'importance de l'implication de la voie des MAP Kinases, retrouvée dans la grande majorité des tumeurs.
- La large prédominance des mutations acquises de *BRAF* (*BRAF*^{V600E}) ; puis des fusions de *RET* et d'autres gènes des tyrosines kinases (*Ret/PTC*), et des mutations ponctuelles des gènes de la famille *RAS*. Toutes anomalies mutuellement exclusives.
- Une dichotomie moléculaire est proposée qui sépare les tumeurs *BRAF*^{V600E}-like, souvent moins différenciées, des tumeurs *RAS*-like, cette dernière catégorie associée en général à une meilleure différenciation, s'élargissant d'ailleurs à l'adénome thyroïdien folliculaire et à une nouvelle entité, récemment décrite, le NIFTP (Non Invasive Follicular Thyroid neoplasm with Papillary-like nuclear features, d'évolution en réalité bénigne.
- Le cancer anaplasique est rarement sensible aux anti*BRAF* ; il additionne le plus souvent de lourdes charges mutationnelles (promoteur de *TERT*, *TP53*).

Mais le fait le plus remarquable est l'ouverture thérapeutique qui résulte de la mise à jour des mécanismes moléculaires de ces cancers, parmi lesquels domine « une » mutation moléculaire : *BRAF*^{V600E}. Cette mutation est intéressante aussi, pour une autre raison : c'est la même qui est responsable d'une grande majorité de mélanomes ! A ce titre, *BRAF* est devenue une cible remarquable dans le domaine de l'oncologie, et pas seulement pour la thyroïde. Toute une pharmacologie s'est développée autour des « anti-*BRAF* », qui ont trouvé une remarquable indication dans les cancers de la thyroïde...réfractaires (non guéris par la chirurgie et inaccessibles au traitement par l'iode radio actif).

Normalement, l'énorme avantage du cancer de la thyroïde est sa capacité à fixer l'iode. Une spécificité qui lui confère, et à lui seul, une remarquable sensibilité thérapeutique à l'iode radioactif. Cette fonction est directement reliée au phénotype différencié de la cellule folliculaire qui exprime normalement le NIS (Na/I Symporter). La progression de transformation cancéreuse s'accompagne d'une dé-différenciation, avec progressivement la perte d'expression de NIS. La cellule tumorale ne fixe plus l'iode, le traitement par iode radioactif devient inefficace : la tumeur est dite « réfractaire ».

Des tentatives anciennes de re-différenciation, avec les rétinoïdes, n'ont jamais été convaincantes.

Aujourd'hui, les anti- *BRAF* ont spectaculairement validé le concept, et bouleversent l'approche thérapeutique de ce cancer [29,30]. Comme cela est illustré sur la figure 6, avant traitement la métastase pulmonaire ne fixe pas l'iode radioactif, tandis qu'elle fixe fortement le ¹⁸-FDG ; après traitement par un anti-*BRAF*, l'image est en miroir, la tumeur fixe à

nouveau l'iode, tandis que le ^{18}F -FDG n'est plus fixé (« flip-flop phenomenon »). Le traitement a renversé le phénomène de dé-différenciation. Et surtout, ce faisant, il rend à nouveau la tumeur sensible au traitement par l'iode radioactif. La prudence toutefois, suggère d'attendre les résultats des études prospectives...

Le cancer de la thyroïde est donc devenu un champ d'application thérapeutique extrêmement mouvant, transformé par une vision moléculaire qui rend le jeu beaucoup plus subtil [31], avec des essais thérapeutiques qui prennent en compte les statuts mutationnels de *BRAF* et *RAS* pour ajuster le choix des thérapies anti-BRAF et/ou anti MEK (Essai Meraiode, Sophie Leboulleux, IGR). Aujourd'hui, l'augmentation de la thyroglobuline dans le sang n'est plus obligatoirement le signe péjoratif d'une inéluctable progression tumorale, mais elle peut être, au contraire, un marqueur de bon aloi d'une différenciation retrouvée sous l'effet d'un traitement ciblé...

Références

- [1] Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med* 1954; 16: 363-71.
- [2] Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med* 1961; 31: 163-166.
- [3] Carney JA. Familial multiple endocrine neoplasia: the first 100 years. *Am J Surg Pathol* 2005 ;29 :254-74.
- [4] Bertagna X. The ENSAT initiative. In : Hammer G. and Else T. (eds.). *The Adrenocortical carcinoma*. pp 521-531, Springer-Verlag New York, 2011.
- [5] Erdheim J. Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula thyreoidea, parathyreoidea und Hypophysis. *Beit Z Path Anat Z Allg Path* 1903; 33: 158-236.
- [6] Underdahl LO, Woolner LB, Black BM. Multiple endocrine adenomas : Report of 8 cases in which the parathyroids, pituitary, and pancreatic islets were involved. *J Clin Endocrinol Metab* 1953; 13: 20-47.
- [7] Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993; 363:458-60
- [8] Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 1997; 276:404-7
- [9] Gimenez-Roqueplo AP. Adrenal tumors: when to search for a germline abnormality? *Curr Opin Oncol* 2029;31:230-235
- [10] Buffet A, Ben Aim L, Leboulleux S, Drui D, Vezzosi D, Libé R et al. Positive Impact of Genetic Test on the Management and Outcome of Patients With Paraganglioma and/or Pheochromocytoma; French Group of Endocrine Tumors (GTE) and COMETE Network. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:1109-1118
- [11] Else T, Greenberg S, Fishbein L. Hereditary Paraganglioma-Pheochromocytoma Syndromes. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.2008 May 21 [updated 2018 Oct 4].

- [12] Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)*. 1985 ;64:270-83.
- [13] Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, Taymans SE, Giatzakis C, Cho YS et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nat Genet* 2000 ;26 :89-92
- [14] Fishbein L, Leshchiner I, Walter V, Danilova L, Robertson AG, Johnson AR et al. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive Molecular Characterization of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Cancer Cell* 2017 ;31:181-193.
- [15] Giordano TJ Classification of endocrine tumors at the age of integrated genomics. *Endocrine-related cancer* 2018; 25 : T171-T187
- [16] Bertagna X. Genetics of adrenal diseases in 2014: Genetics improves understanding of adrenocortical tumours. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11:77-8
- [17] Jouinot A, Armignacco R, Assié G. Genomics of benign adrenocortical tumors. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;193:105414.
- [18] Nishimoto K, Tomlins SA, Kuick R, Cani AK, Giordano TJ, Hovelson DH et al. Aldosterone-stimulating somatic gene mutations are common in normal adrenal glands. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112: E4591-9.
- [19] Omata K, Anand SK, Hovelson DH, Liu CJ, Yamazaki Y, Nakamura Y et al. Aldosterone-Producing Cell Clusters Frequently Harbor Somatic Mutations and Accumulate With Age in Normal Adrenals. *J Endocr Soc*. 2017;1:787-799.
- [20] Bertagna X, Groussin L, Libe R, Bertherat J. [Adrenal cortical carcinoma: advances in the pathophysiology and management of this malignancy]. *Bull Acad Natl Med*. 2008 Jan;192(1):87-102
- [21] Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger R et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2018; 179:G1-G46
- [22] de Reyniès A, Assié G, Rickman DS, Tissier F, Groussin L, René-Corail F et al. Gene expression profiling reveals a new classification of adrenocortical tumors and identifies molecular predictors of malignancy and survival. *J Clin Oncol*. 2009; 27:1108-15.

- [23] Assié G, Letouzé E, Fassnacht M, Jouinot A, Luscap W, Barreau O, et al. Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma. *Nat Genet.* 2014;46:607-12.
- [24] Zheng S, Cherniack AD, Dewal N, Moffitt RA, Danilova L, Murray BA,; Cancer Genome Atlas Research Network, Hammer GD, Giordano TJ, Verhaak RGW. Comprehensive Pan-Genomic Characterization of Adrenocortical Carcinoma. *Cancer Cell.* 2016;30:363.
- [25] Assié G, Jouinot A, Fassnacht M, Libé R, Garinet S, Jacob L. Value of Molecular Classification for Prognostic Assessment of Adrenocortical Carcinoma. *JAMA Oncol.* 2019 Jul 11. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1558. [Epub ahead of print]
- [26] Garinet S, Nectoux J, Neou M, Pasmant E, Jouinot A, Sibony M, et al. Detection and monitoring of circulating tumor DNA in adrenocortical carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2018 ;25:L13-L17
- [27] Giordano TJ. Genomic Hallmarks of Thyroid Neoplasia. *Annu Rev Pathol.* 2018;13:141-162.
- [28] Giordano TJ Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell.* 2014;159 :676-90.
- [29] Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandreis D et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2013 ;368 : 623-32.
- [30] Huillard O, Tenenbaum F, Clerc J, Goldwasser F, Groussin L. Restoring Radioiodine Uptake in BRAF V600E-Mutated Papillary Thyroid Cancer. *J Endocr Soc.* 2017;1:285-287
- [31] Leboulleux S, Dupuy C, Lacroix L, Attard M, Grimaldi S, Corre R, et al. Redifferentiation of a BRAFK601E-Mutated Poorly Differentiated Thyroid Cancer Patient with Dabrafenib and Trametinib Treatment. *Thyroid.* 2019 ;29 :735-742.

Légendes

Fig. 1. Tumeurs endocrines : le double risque, oncologique et sécrétoire.

Fig. 2. Phé/PGL : Les nombreuses voies de signalisation et leur corrélations cliniques.

From Giordano TJ Classification of endocrine tumors at the age of integrated genomics. Endocrine-related cancer 2018; 25 : T171-T187

Fig. 3. La voie de l'AMPc et les syndromes de Cushing surrénaliens.

AC : Adenylate cyclase ; PKA : Protein kinase A ; PDE : Phosphodiesterase.

Fig. 4 :Classification génétique des tumeurs de la corticosurrénale bénignes.

APA : Aldosterone-producing adenoma; CPA : Cortisol-producing adenoma; GPCR : G protein-coupled receptor; NFAA : Non-functioning adrenal adenoma; PPNAD : Primary pigmented nodular adrenocortical disease; PMAH : Primary macronodular adrenal hyperplasia.

From Jouinot A, Armignacco R, Assié G. Genomics of benign adrenocortical tumors. J Steroid Biochem Mol Biol. 2019;193:105414

Fig. 5. Génomique intégrée de la corticosurrénale.

Le pronostic du corticosurrénalome distingue plusieurs groupes en intégrant les données du transcriptome (C1A et C1B), du mirnome (Mi), et du méthylome (CIMP : CpG island methylator phenotype).

Fig. 6. Re-différenciation d'un cancer thyroïdien réfractaire par un anti-BRAF.

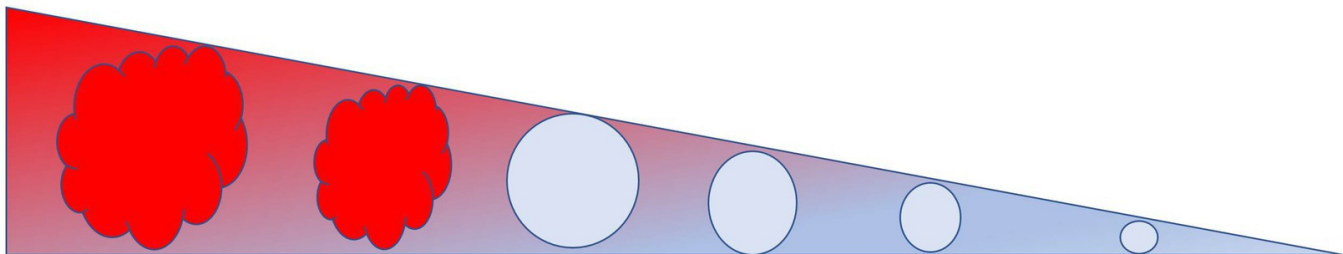
FDG : Fluoro deoxy glucose.

Table 1

<u>Syndrome</u>	<u>Gène(s)</u>	<u>Atteinte(s) endocrine(s)</u>
MEN 1 (AD)	<i>Ménine</i>	Parathyroïde, pancréas, hypophyse
MEN 2 (MEN2A) (AD)	<i>RET</i>	CMT, phé, parathyroïde
MEN 3 (MEN2B) (AD)	<i>RET</i>	CMT, phé, parathyroïde,
MEN 4 (MENX) (AD)	<i>CDNK1B</i>	Parathyroïde, hypophyse, surrénale
Neurofibromatose 1 (AD)	<i>NF1</i>	Phé, hypophyse
Von Hippel-Lindau (AD)	<i>VHL</i>	Phé, pancréas
Polycythemia*	<i>EPAS(HIF2A)</i>	Phé
Familial Phé/PGL (†)	<i>SDHA,-B,-C,-D, SDHAF2, FH, MAX, TMEM127, EGLN1(PHD2) KIF1B, MET...</i>	Phé, PGL
McCune-Albright**	<i>Gsa</i>	Thyroïde, gonades, surrénales, hypophyse
Carney/PPNAD (AD)	<i>PRKARIA</i>	Surrénale, hypophyse, testis, thyroïde
AIMAH (AD)	<i>ARMC5</i>	Surrénale
Li-Fraumeni (AD)	<i>TP53</i>	Surrénale (corticosurrénalome)
HPT-JT (AD)	<i>HRPT2</i>	Parathyroïde
Familial Pit (AD)	<i>AIP</i>	Hypophyse
X-linked acroigantism	<i>GPR101</i>	Hypophyse
Peutz-Jeghers (AD)	<i>STK11</i>	Thyroïde
PTEN hamartoma (AD)	<i>PTEN</i>	Thyroïde
FAP (AD)	<i>APC</i>	Surrénale, Thyroïde
BWS***, (AD)	<i>CDKN1C, H19, IGF2, KCNQ10T1</i>	Surrénale, hyperinsulinisme
DICER (AD)	<i>DICER 1</i>	Thyroïde, gonades, hypophyse
Werner (AR)	<i>WRN</i>	Thyroïde
Lynch (HNPCC) (AD)	<i>MMR genes</i>	Surrénale (corticosurrénalome)
AT (AR)	<i>ATM</i>	Thyroïde
Familial non medullary (AD)	<i>HABP2</i>	Thyroïde

MEN : Multiple Endocrine Neoplasia ; CMT : Cancer Médullaire de la Thyroïde ; Phé : Phéochromocytome ; PGL : Paragangliome ; VHL : von Hippel-Lindau ; NF1 : Neurofibromatosis type 1 ; Carney : Carney complex ; PPNAD : Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease ; AIMAH : ACTH-Independent Macronodular Adrenocortical Hyperplasia ; HPT-JT : Hyperparathyroidism-Jaw Tumor Syndrome ; FAP : Familial Adenomatous Polyposis ; BWS : Beckwith-Wiedemann Syndrome ; DICER : DICER 1 Syndrome ; HNPCC : Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer ; AT : Ataxia Telangiectasia.

AD : Autosomique dominant ; AR : Autosomique récessif ; * : mosaïque somatique ; **mutation embryonnaire post-zygotique ; *** : Empreinte génomique ; (†) : voir ref. 11 pour le mode de transmission de chaque gène.



Dé-différencié
(risque tumoral)



Différencié
(risque sécrétoire)

Cortico-
Surrénalome

Anaplasique
thyroïde

Phéochro-
mocytome

Adénome
De Conn

Insulinome

Adénome
corticotrope



Catech.
HTA/crise

Aldo
HTA

Insuline
HypoG

ACTH(Cortisol)
Cushing

Cluster
Driver alteration
(degree hereditary)

Altered pathways

Location

Location of metastasis
● Common
○ Uncommon
○ Not occurring

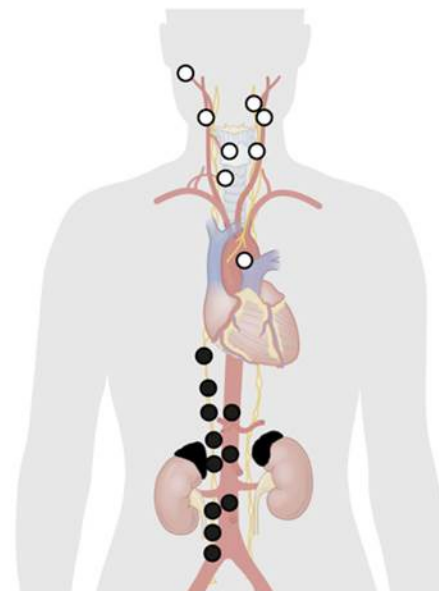
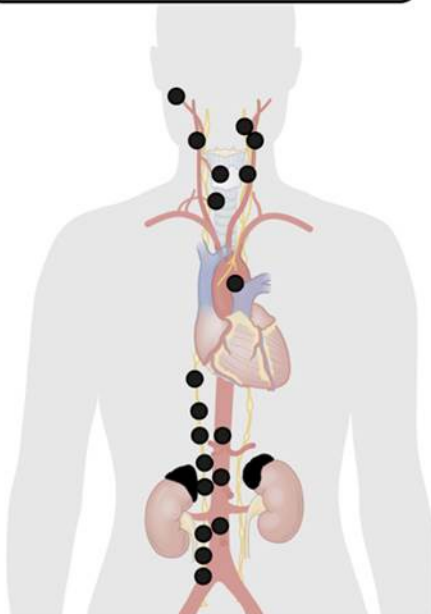
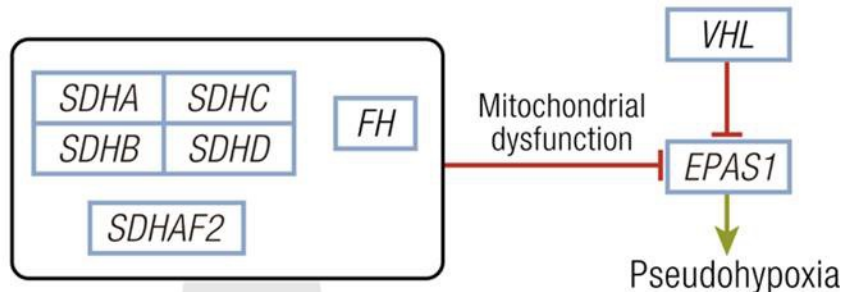
Paraganglial cell differentiation

Risk of metastatic disease

Pseudohypoxia

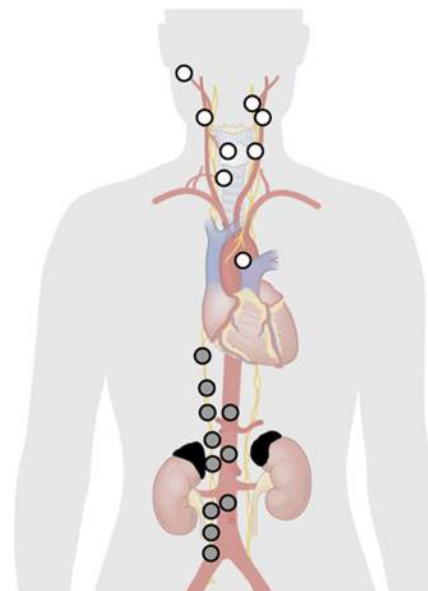
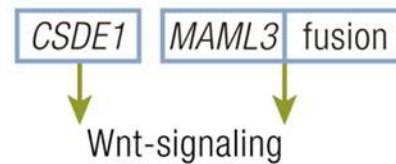
TCA cycle-related
(100%)

VHL/EPAS1-related
(25%)



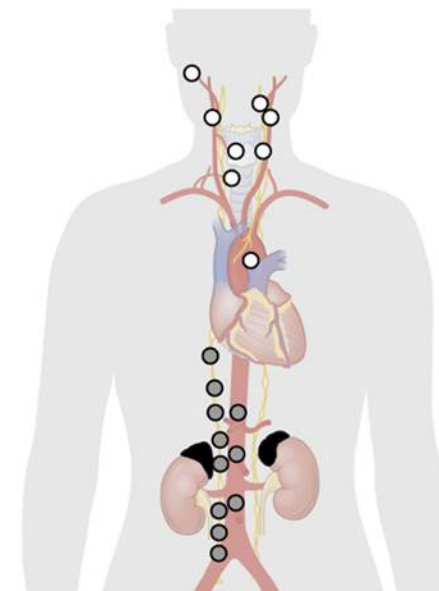
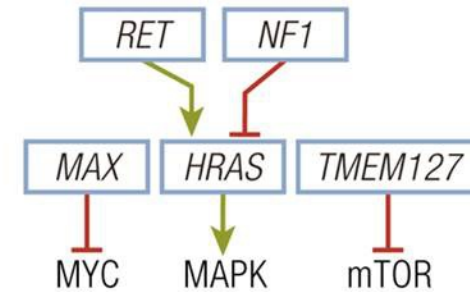
Wnt signaling

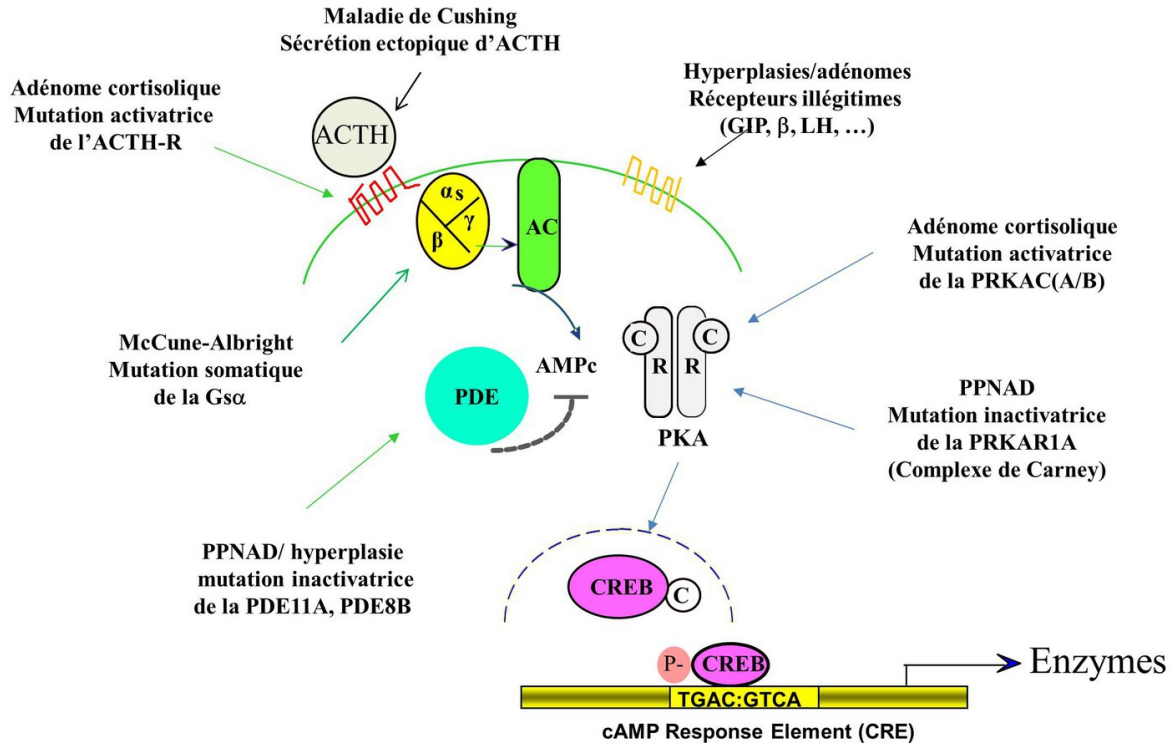
CSDE1, MAML3-fusion
(0%)



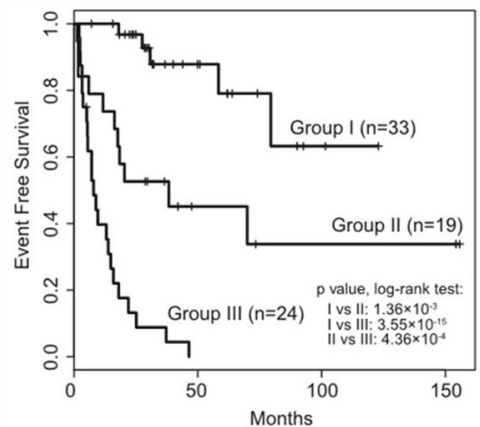
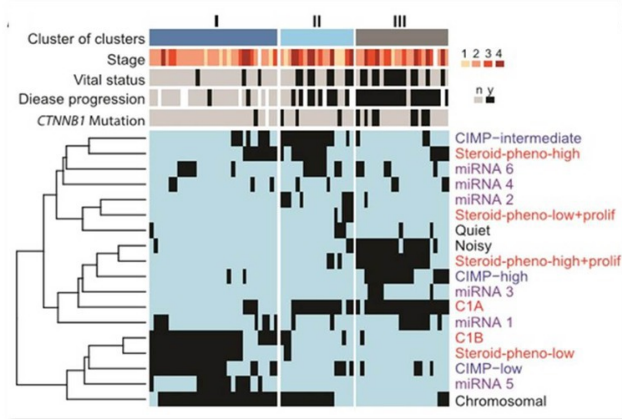
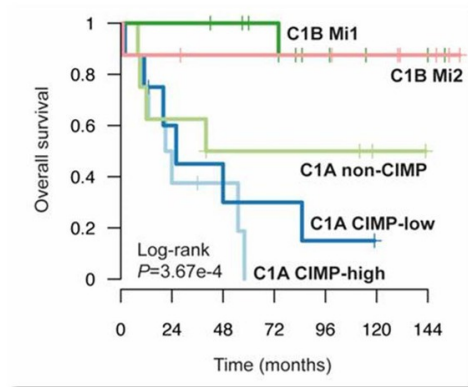
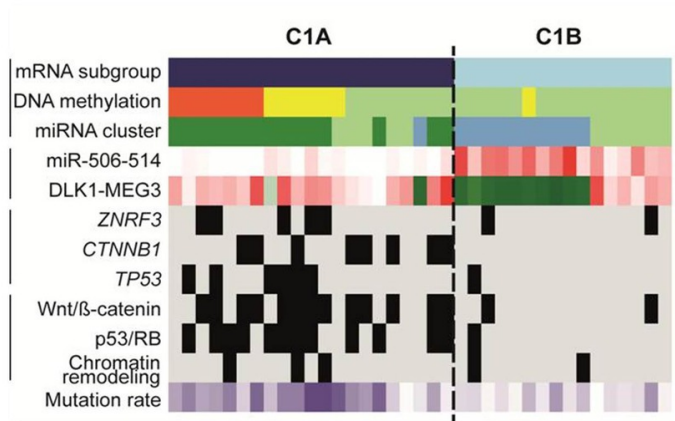
Kinase signaling

NF1>HRAS>RET>TMEM127>MAX
(20%)





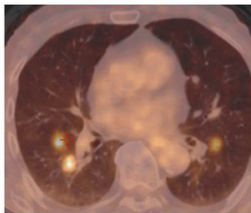
Molecular features	Genomic group	APA	Overt Cushing			ARMC5 PMAH	NFAA
	Tumor type	APA	PPNAD	CPA	PMAH	PMAH	NFAA
	Transcriptome and miRNome	CYP11B2 overexpression	cAMP/PKA pathway activation Steroidogenic signature GPCR overexpression				Wnt/ β -catenin activation
	Mutations	KCNJ5, ATP1A1, ATP2B3, CACNA1D, CACNA1H	PRKAR1A	PRKACA		ARMC5	CTNNB1
	Chromosome alterations	Limited copy number alterations					



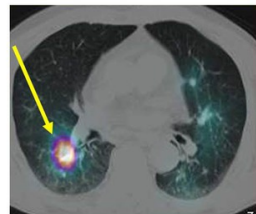
| 131
—



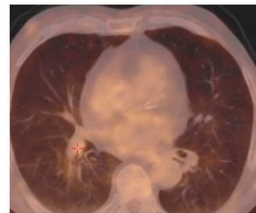
¹⁸F FDG
++



| 131
++



¹⁸F FDG
—



IR Athérapie



Inhibiteur de BRAF