



---

**ANALYSE DU TRANSCRIPTOME  
POUR CLASSER ET DETERMINER  
L 'ORIGINE DES TUMEURS DE LA  
THYROÏDE CHEZ L 'HOMME**

---

# TUMEURS EPITHELIALES DE LA THYROÏDE



---

**Depuis plus de 20 ans, l'incidence des cancers de la thyroïde augmente de 6-8% par an**

**Adénomes folliculaires:**

**25% patients âgés de moins de 50 ans**

**50 % patients âgés de plus de 50 ans**

**Carcinomes (folliculaires et papillaires):**

**4 - 5,2 / 100 000**

**Adénomes folliculaires et carcinomes folliculaires radio-induits dès 0,02 Gy (enfance)**



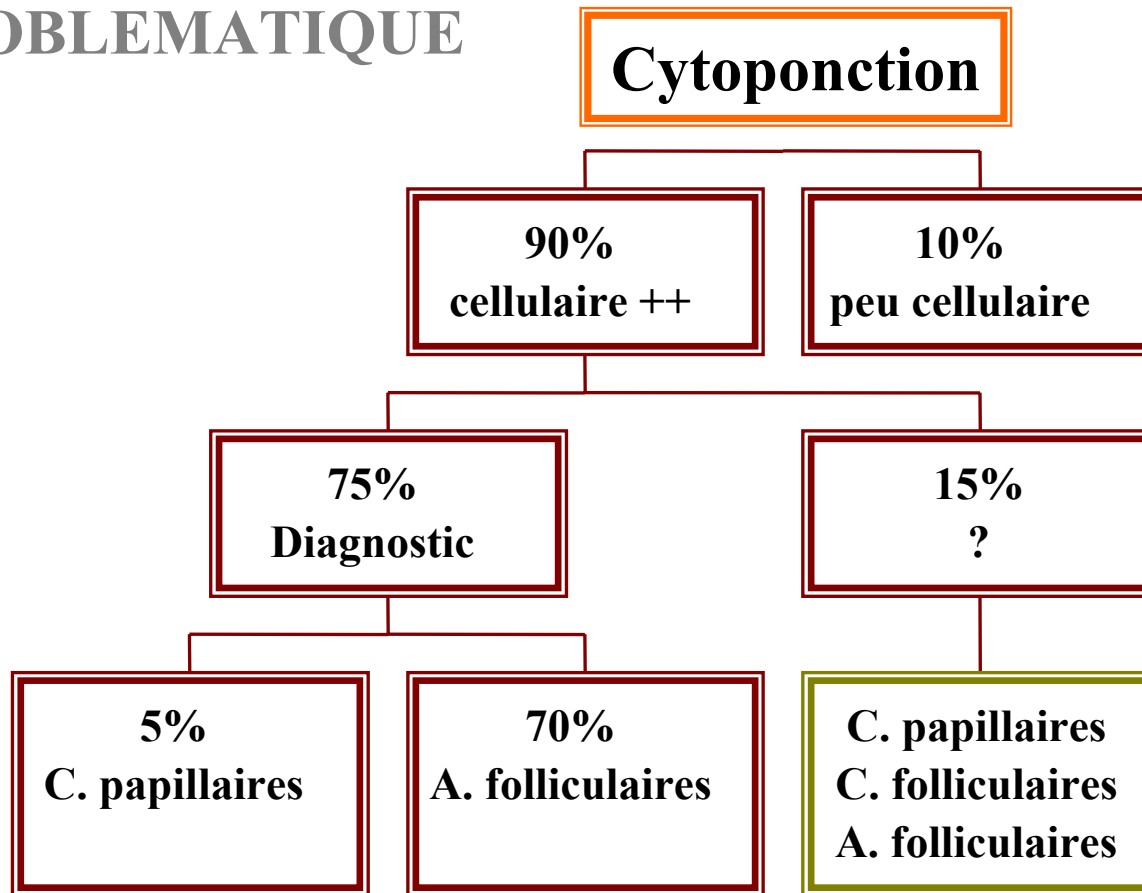
---

**Bien qu'antérieure à l'accident de Tchernobyl, cette augmentation est souvent perçue comme une de ses conséquences**

**Il s'en suit une attitude irrationnelle conduisant au dépistage systématique des tumeurs de la thyroïde par échographie et cytoponction**

**A l'autopsie, 15% des personnes âgées de plus de 65 ans ont un cancer de la thyroïde, qui n'avait jamais été diagnostiqué car n'entraînant pas de pathologie particulière : réservoir important**

# PROBLEMATIQUE



*Aide au diagnostic*

*Quelles sont les tumeurs sporadiques / radioinduites?*

---

# ALTÉRATIONS GÉNÉTIQUES DANS LES TUMEURS DE LA THYROÏDE



**Activation du proto-oncogène RET** par remaniement avec H4 (RET-PTC1), ssu RI alpha PKA (RET-PTC2), ELE-1 (RET-PTC3 et 4) et RFG5 (RET-PTC5)...

- **2-35% des K papillaires spontanés, même fréquence pour RET-PTC1 et -PTC2: 45%**
- **5-30 ou 60-80% des K papillaires radio-induits Tchernobyl, RET-PTC3 le plus fréquent?**
- **60% des K papillaires radio-induits radiothérapie, RET-PTC1 le plus fréquent**

---

# ALTÉRATIONS GÉNÉTIQUES DANS LES TUMEURS EPITHELIALES DE LA THYROÏDE

**Activation du proto-oncogène TRK:**

**10-15% des cancers**

**Activation de RAS:** dans 30% des tumeurs malignes et  
bénignes

**Activation de la voie AMPc:** mutations du gène codant  
pour la ssu alpha de la protéine Gs (oncogène gsp) ou  
du TSHr dans 5 à 30% adénomes et cancers

---

# Diagnostic moléculaire des tumeurs de la thyroïde par l'analyse du transcriptome

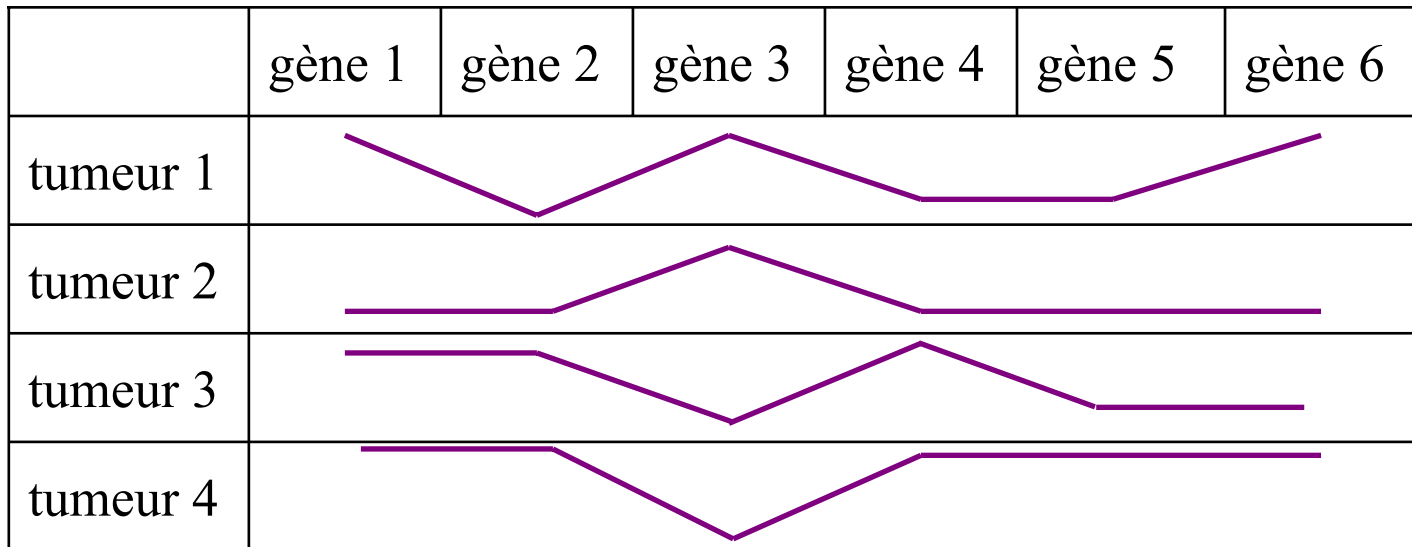


**Puces à ADN comprenant 8000 spots pour environ 6000 gènes (CEA, Evry)**

## **Tumeurs de la thyroïde**

- **5 adénomes folliculaires (AF)**
- **3 carcinomes folliculaires (CF)**
- **5 carcinomes papillaires (CP)**

## Analyse de l'expression des 6000 gènes dans chacune des tumeurs

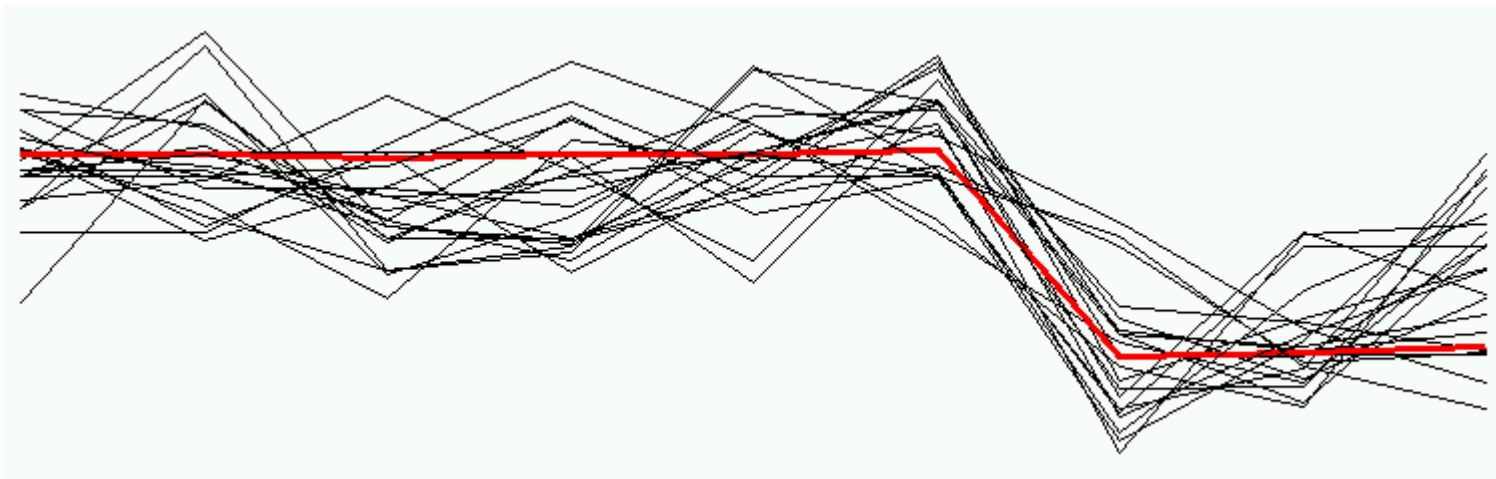


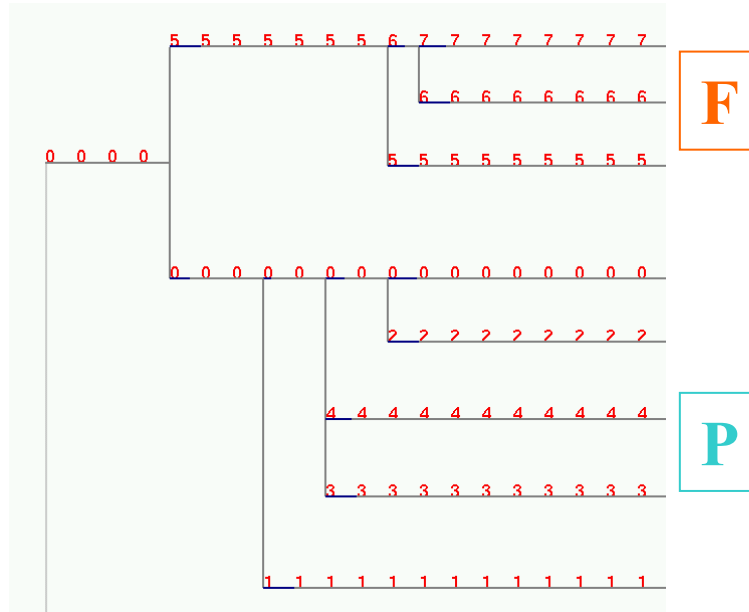




- **Au sein de chaque groupe histopathologique, recherche des gènes dont l'expression est constante d'une tumeur à l'autre**
- **Recherche des gènes différenciellement exprimés entre 2 groupes histopathologiques signature moléculaire**

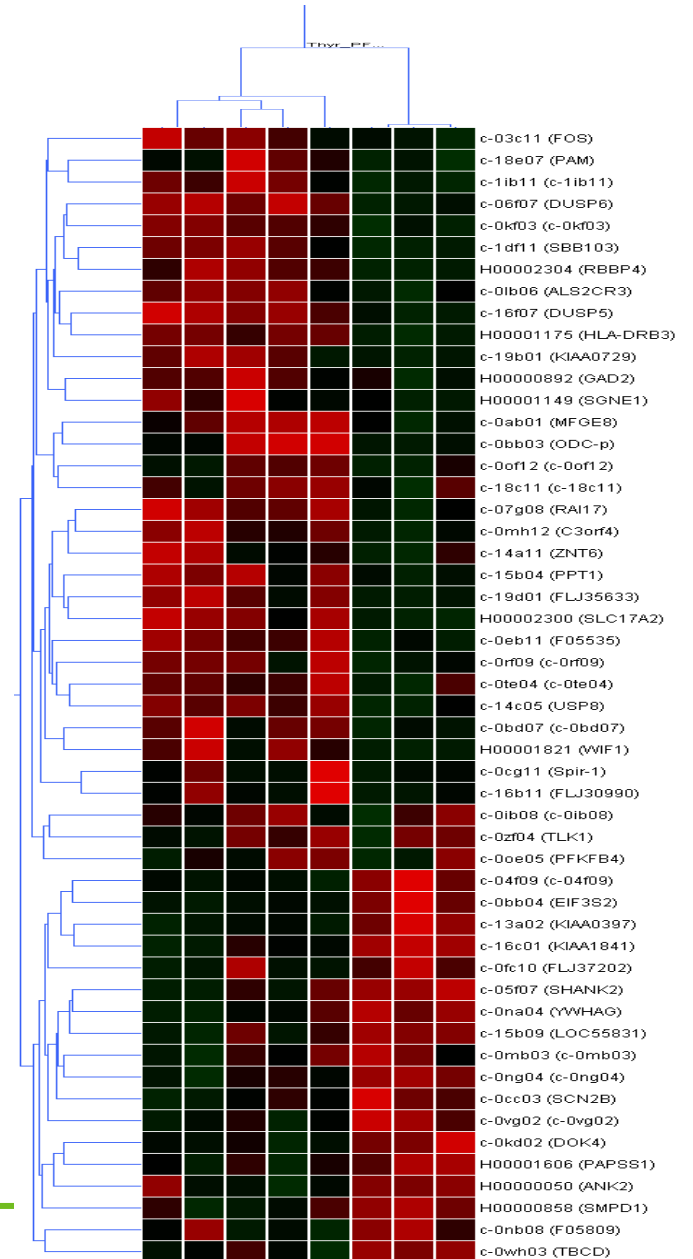
# Exemples de profils d'expression recherchés

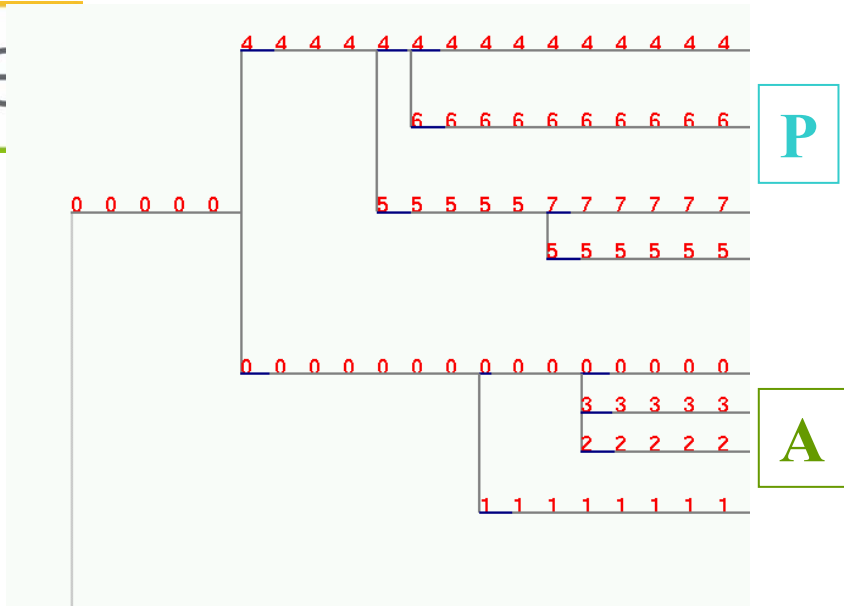




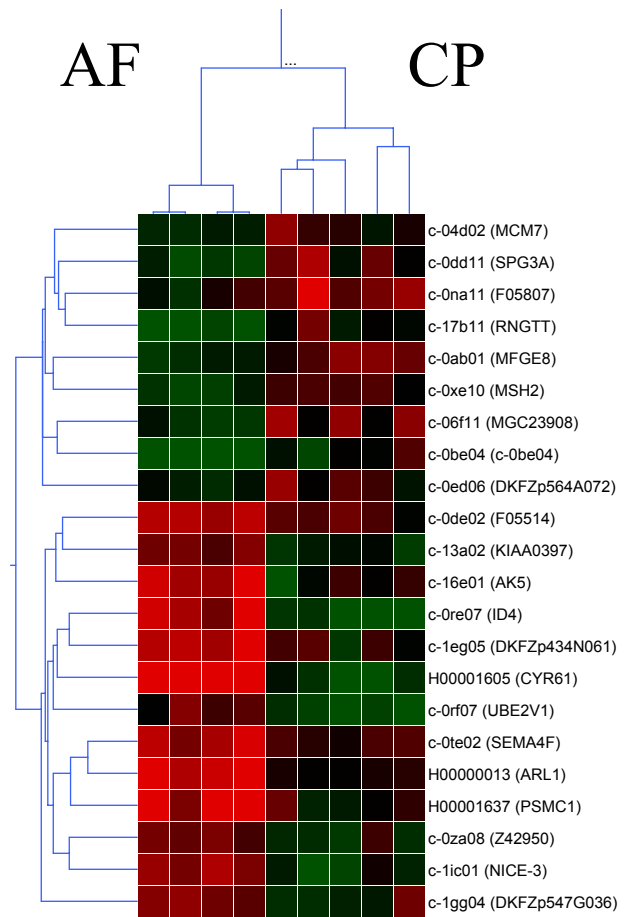
**52 gènes  
différentiellement exprimés**

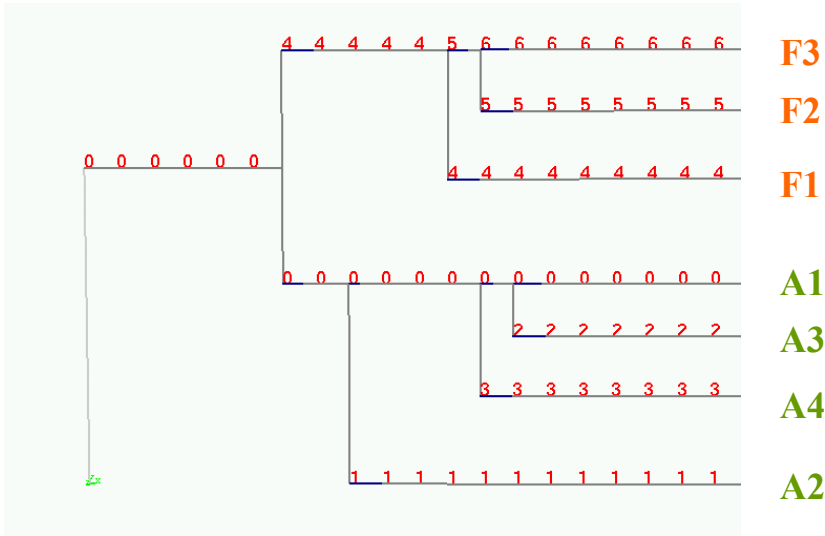
**CP CF**



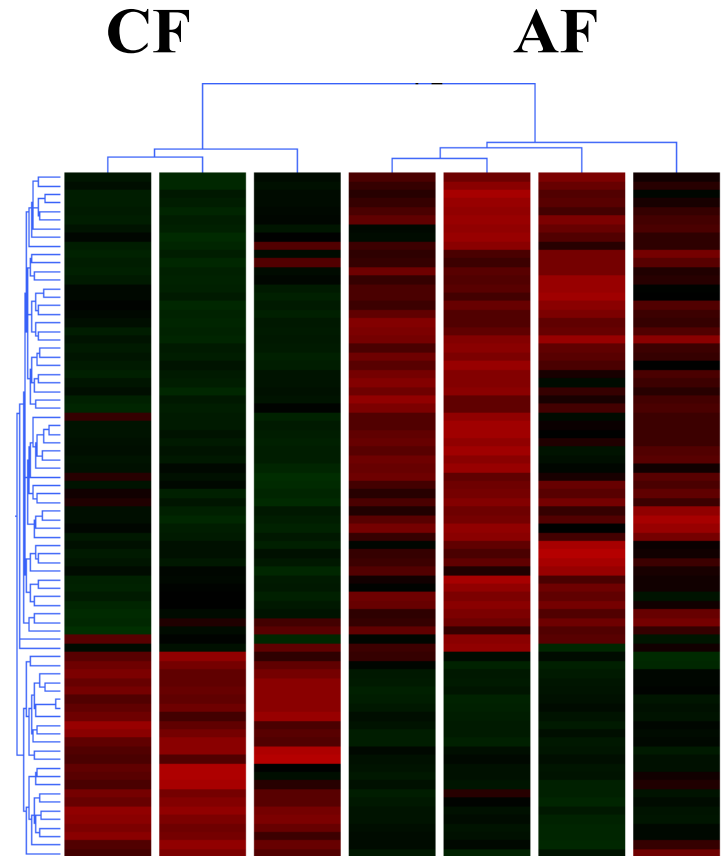


**23 gènes**  
**Différentiellement exprimés**



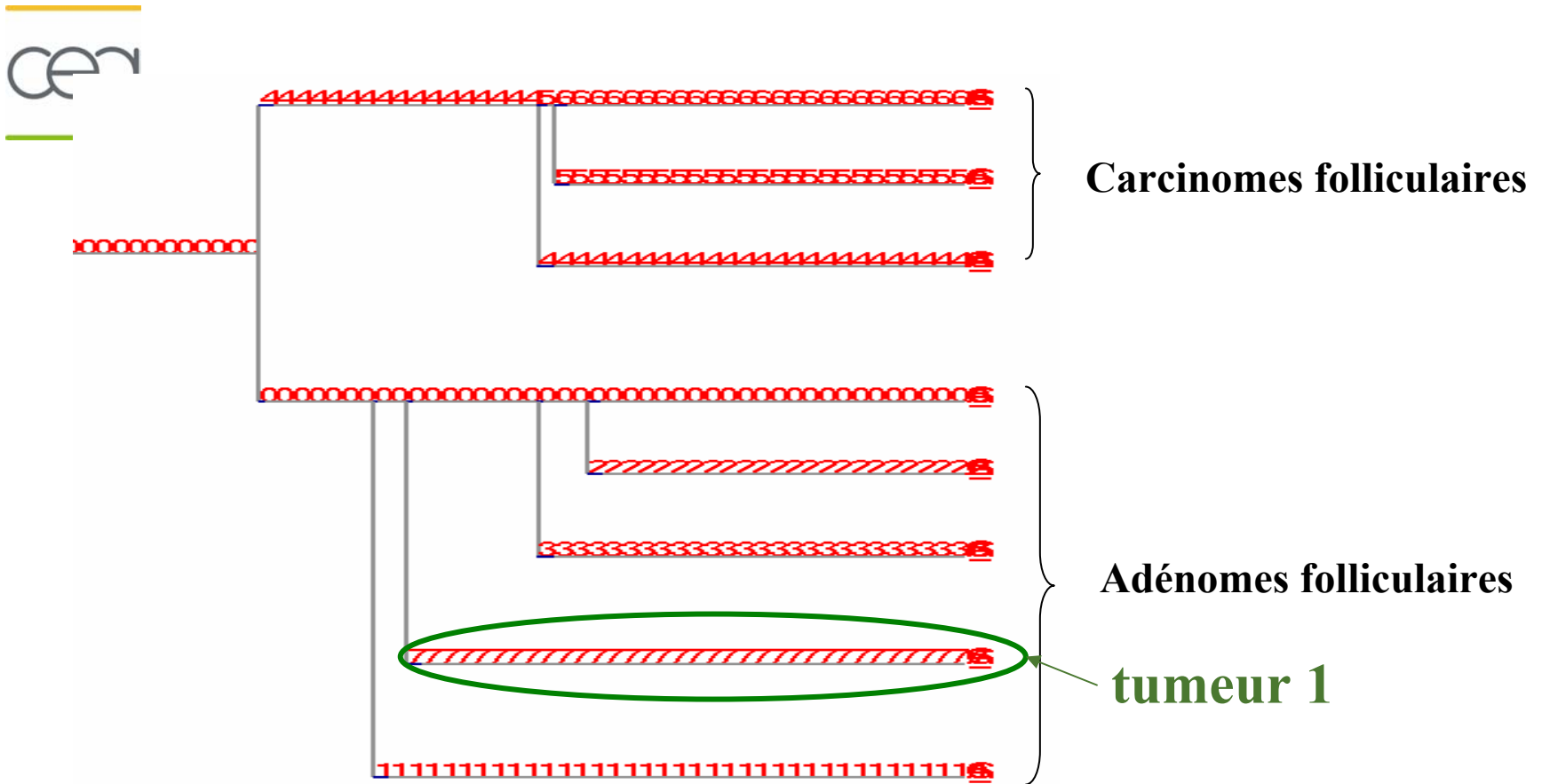


**80 gènes  
différentiellement exprimés**



# VALIDATION DES SIGNATURES

Diagnostic en « aveugle » d'une série de 8 tumeurs de la thyroïde

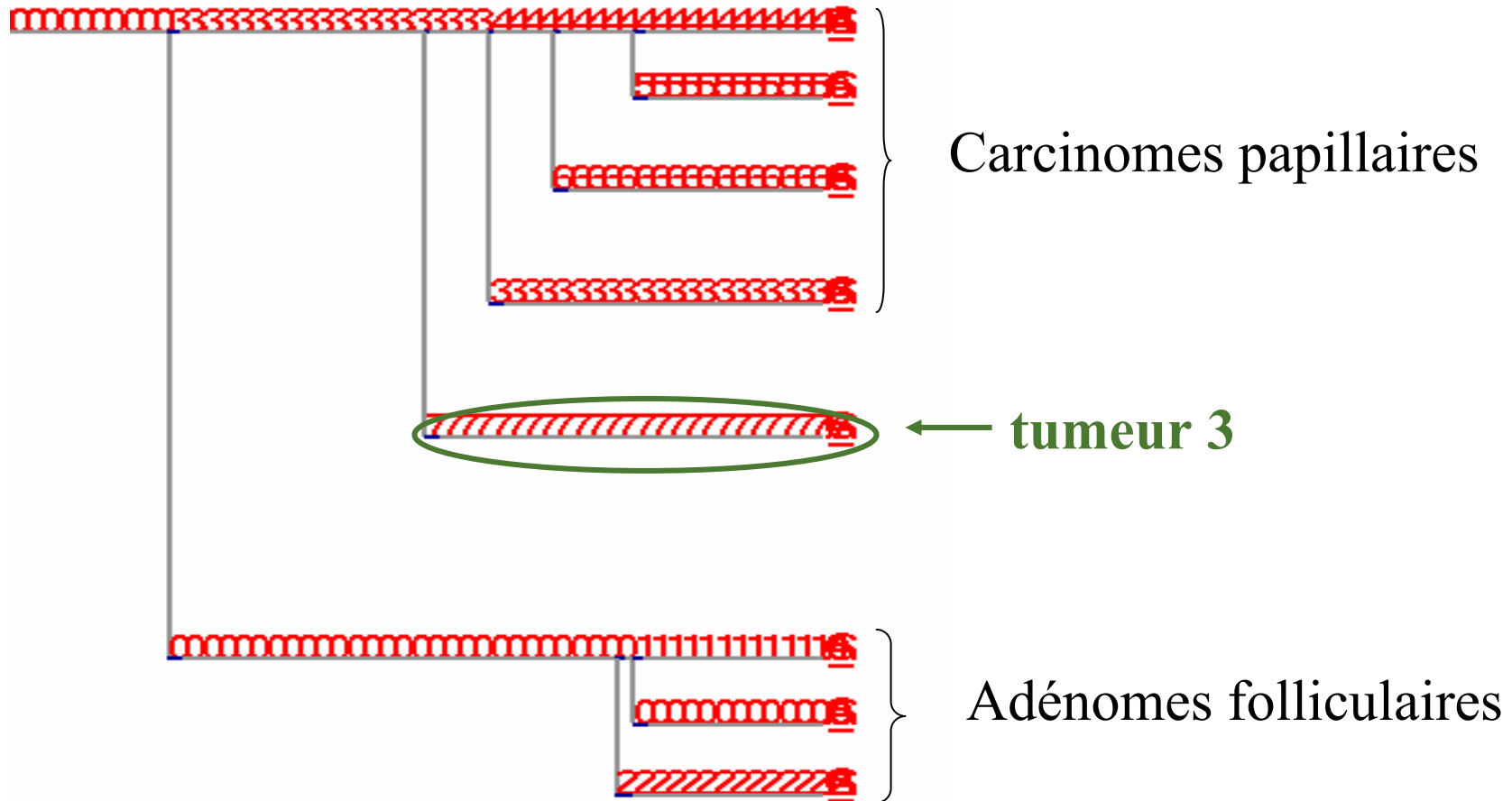


**La tumeur 1 se positionne dans le groupe des Adénomes folliculaires**









**La tumeur 3 se positionne entre les adénomes et les papillaires**



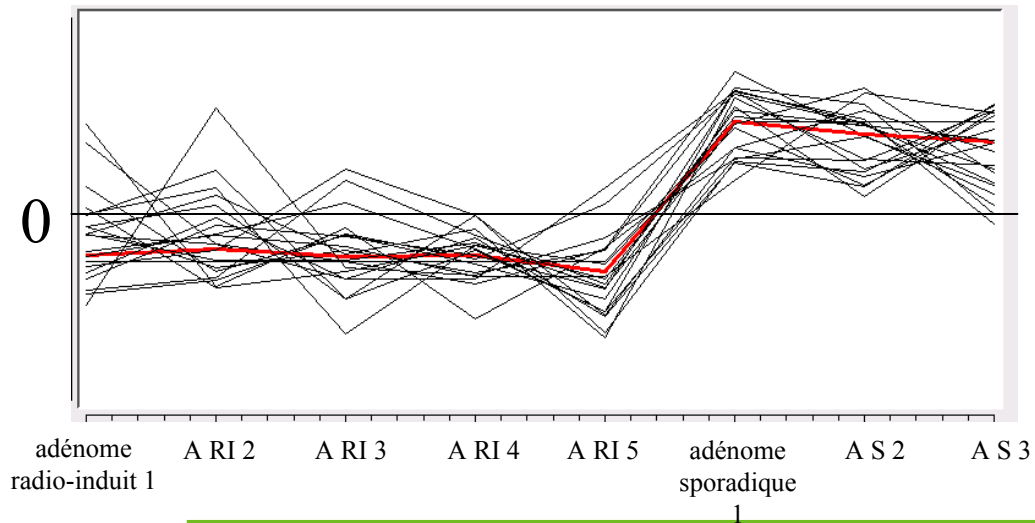
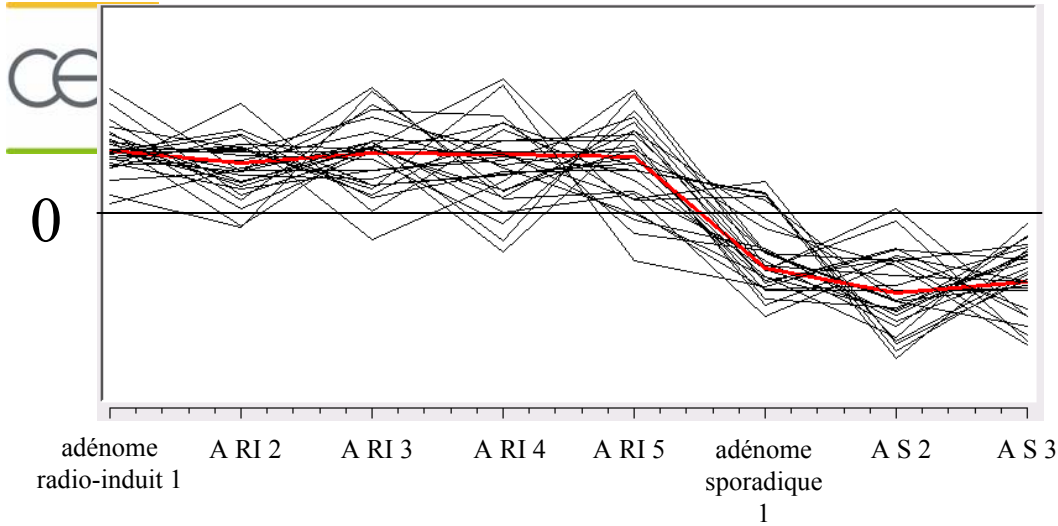
---

# Analyse du transcriptome de tumeurs de la thyroïde radioinduites

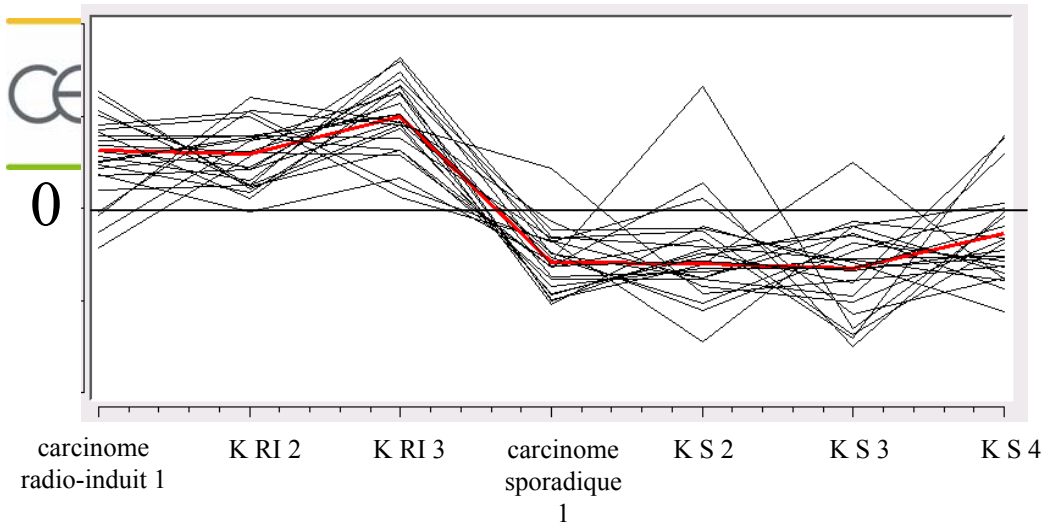
## Échantillonnage

- 3 adénomes sporadiques
- 6 adénomes radio-induits (radiothérapie)
  
- 4 carcinomes papillaires sporadiques
- 3 carcinomes papillaires radio-induits (radiothérapie)

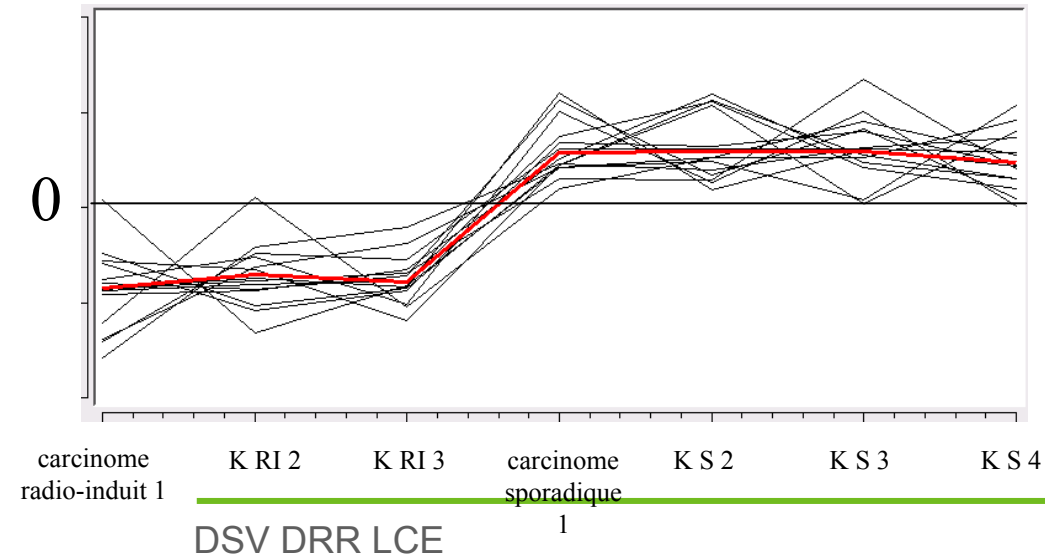
# Comparaison adénomes radio-induits contre adénomes sporadiques



# Comparaison carcinomes radio-induits contre carcinomes sporadiques



→ 22 gènes suivent ce profil



→ 13 gènes suivent ce profil

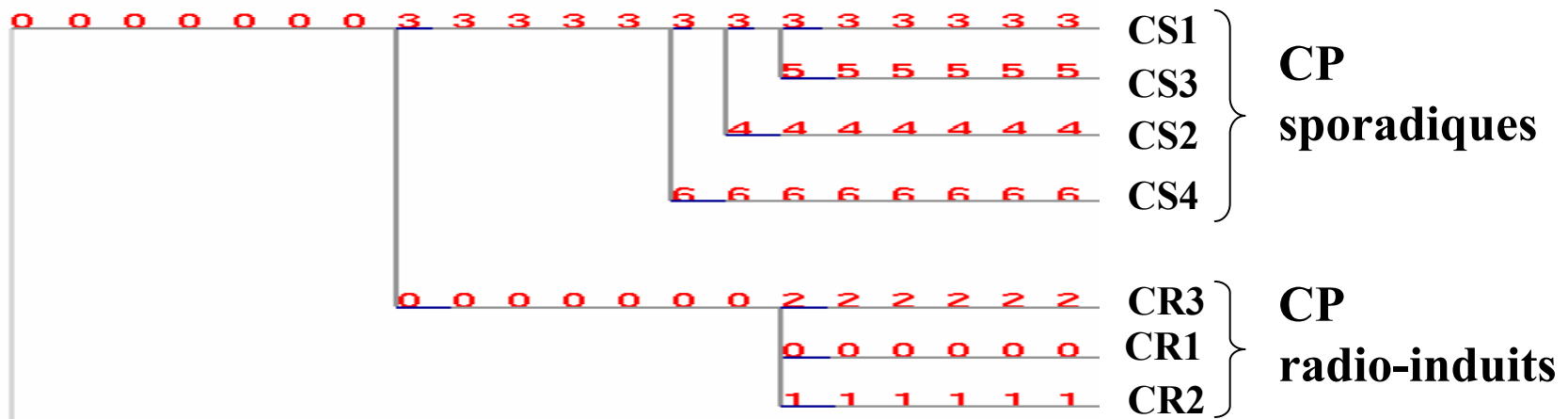
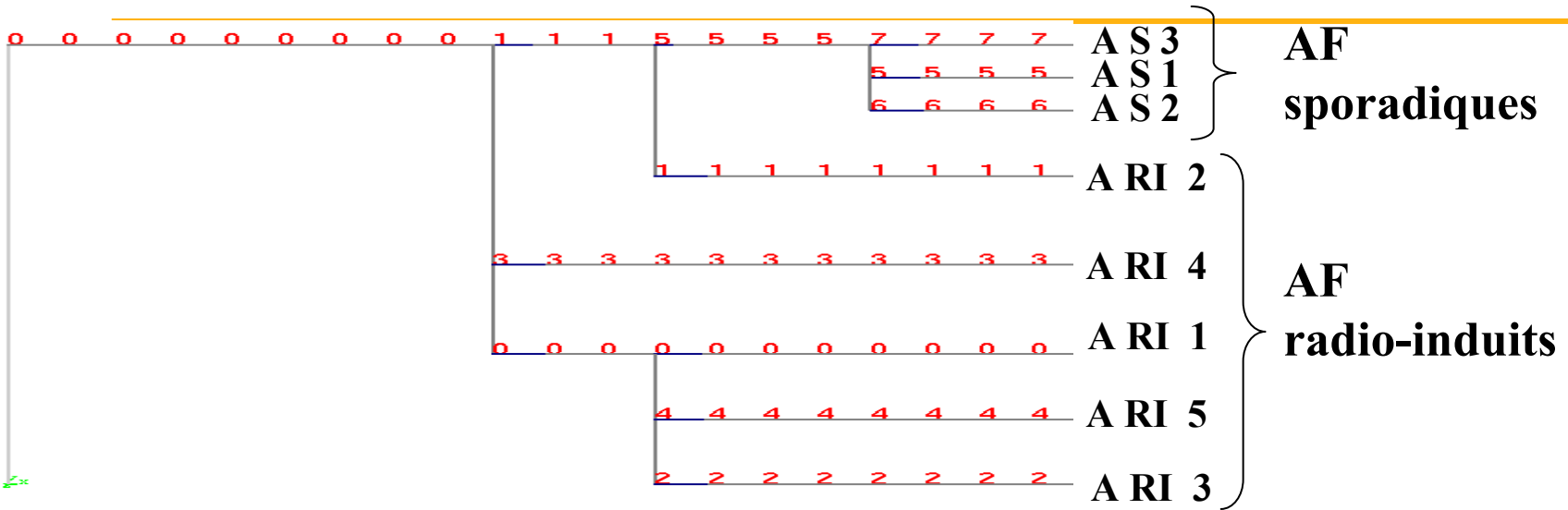


---

## Comparaison (adénomes+carcinomes) radio-induits contre (adénomes+carcinomes) sporadiques

**→ pas de signature trouvée**

C



DSV DRR LCE

---

## CONCLUSIONS

---

**CE** Nous disposons d'un ensemble de gènes permettant de réaliser le diagnostic différentiel des cancers de la thyroïde  
**Validation sur des produits de cytoponction**

**Signature des tumeurs radioinduites de la thyroïde après radiothérapie**

- validation de la signature
- sarcomes radioinduits (hétérogénéité)
- applications médico-légales?

**Tumeurs de la thyroïde radioinduites après contamination externe**

**T Pourcher (CEA)**  
**F de Vathaire (IGR)**

---



---

# Collaborations



## Prélèvements

**A El Naggar (MD Anderson, houston)**

**M Schlumberger (IGR)**

## Bioinformatique

**N Ugolin**

## Biologistes

**K Ory, C Levalois, B Lectard**

## Puces à ADN

**X Gidrol, P Soularue (Plateforme CEA Evry)**