

Rim Chaabane (1), Iklass Ben Ayed(1-2), Bochra Ben Rhouma(1), Mouna Mnif (3), Thouraya Kamoun (4), Hassen Kamoun (1-2), Leila Keskes (1), Neila Belguith(1-2)

- 1 : Laboratoire de Génétique Moléculaire Humaine, Faculté de Médecine de Sfax, Université de Sfax, Tunisie.
- 2 : Service de Génétique, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie.
- 3 : Service d'endocrinologie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie.
- 4 : Service de Pédiatrie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie.

introduction

L'hypothyroïdie congénitale par dysgénésie thyroïdienne est une maladie causée par un défaut du développement de la glande thyroïdienne soit par agénésie, ectopie, ou hypoplasie d'une thyroïde ectopique. L'hypothyroïdie congénitale est la maladie endocrinienne congénitale la plus fréquente, elle touche 1/3000 à 1/4000 naissances. En l'absence de traitement précoce, l'hypothyroïdie congénitale entraîne un retard sévère du développement psychomoteur et de la croissance. L'implication de la génétique n'est plus discutée aujourd'hui dans cette pathologie et plusieurs gènes ont été incriminés dans les différentes formes cliniques de la dysgénésie thyroïdienne.

OBJECTIFS

L'objectif de la présente étude est de rechercher les éventuelles anomalies génétiques impliquées dans l'apparition de l'hypothyroïdie congénitale chez des familles du sud Tunisien en analysant les aspects épidémiologiques, cliniques et para cliniques des dysgénésies thyroïdiennes et de dégager les caractéristiques cliniques et morphologiques de chaque forme étiologique de cette pathologie. Ainsi, on s'est intéressé à l'étude des cas d'hypothyroïdie congénitale non syndromique (forme la plus fréquente) par la recherche des mutations dans le gène *TSHR* comme cause potentielle de l'hypothyroïdie congénitale chez ces patients.

PATIENTS ET METHODES

❖Patients :

Notre étude a porté sur une série de 10 cas de dysgénésie thyroïdienne colligés aux services de pédiatrie et d'endocrinologie de CHU de Sfax. Pour chaque patient, L'enquête à la recherche des antécédents familiaux, l'examen morphologique ainsi que le bilan hormonal permettent de distinguer chaque forme étiologique de cette pathologie afin de guider les explorations génétiques à réaliser en priorité. Le diagnostic a été posé sur la conjonction de signes cliniques, biologiques, morphologiques et fonctionnelle de la glande thyroïdienne.

❖Analyse génétique:

L'analyse génétique a été faite par PCR de l'ADN lymphocytaire, en utilisant des couples d'amorces, amplifiant les différents exons du gène *TSHR*. La vérification de l'amplification a été réalisée par électrophorèse des produits PCR sur un gel d'agarose à 2%, ensuite visualisées sous UV. Un séquençage automatique à été fait à l'aide du séquenceur ABI 3100.

RESULTATS

Notre étude a comporté 6 filles et 4 garçons d'âge moyen de 22 mois au moment du diagnostic.

Suite au recueil des éléments cliniques et par aciniques des familles à étudier:

- Une consanguinité parentale a été notée dans 80% des cas.
- La forme non syndromique représentait la forme la plus fréquente (80% des cas).
- Sur le plan biologique, le bilan thyroïdien a confirmé l'hypothyroïdie périphérique dans tous les cas.
- Au terme de ce bilan, nos patients présentaient le syndrome de résistance à TSH. Une mutation du gène *TSHR* est fortement évoquée

L'analyse moléculaire, faite par amplification suivie du séquençage des différents exons du gène *TSHR* a permis de révéler la présence de quatre polymorphismes décrits:

- Deux polymorphisme synonymes: l'un au niveau de l'exon 7 du gène *TSHR* c.561T>C (rs 2075179) chez un seul patient atteint d'hypothyroïdie congénitale et l'autre au niveau de l'exon 10 du gène *TSHR* c.1290G>A (rs375393735) p.Leu430= (chez deux patients de nos familles d'études)
- Deux polymorphisme non synonymes: le premier au niveau de l'exon 5 du gène *TSHR* c.449 C>T (rs371283732) p.thr150Ile (chez deux patients) et le deuxième au niveau de l'exon 10 du gène *TSHR*(rs1991517) c.2181G>C chez six patients de nos familles d'études.

L'étude bioinformatique de la variation c.2181G>C par NB CUTTER a montré que cette variation abolit un site de restriction (BssSI) et crée un nouveau site (FatI). De même l'étude in silico de cette dernière avec le programme ESEfinder a montré que la substitution c.2181G>C crée une nouvelle séquence enhancer d'épissage «CGACATG» avec un score 3,123414 (figure1),

Aucune mutation n'a été révélée jusque-là au niveau du gène *TSHR* et l'étude des autres gènes est en cours d'analyse.

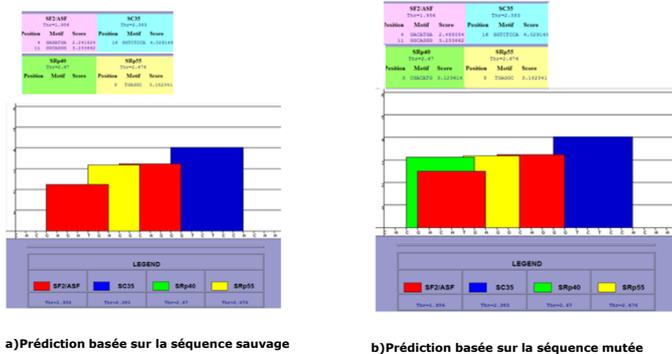


Figure I : Prédiction de calcul de l'effet de changement c ,2181 G>C

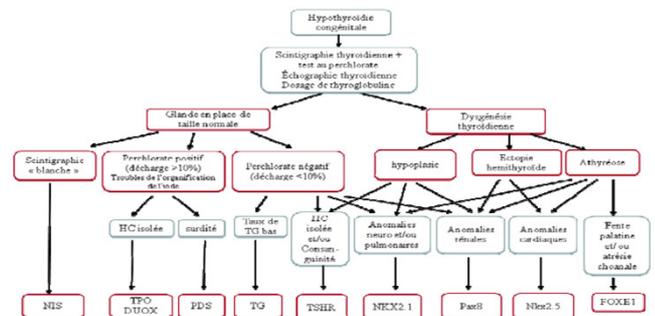


Figure II : stratégie génétique proposée dans le cas d'une hypothyroïdie congénitale

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Nous avons prédit l'effet du polymorphisme c.2181G>C sur le récepteur de la TSH. Une analyse de sa ségrégation au sein de nos familles et dans des cas témoins est envisagée. De plus, nous envisageons de rechercher des nouveaux polymorphismes ou des mutations au sein des autres gènes impliqués dans les dysgénésies thyroïdiennes à savoir les gènes *TITF-1*, *TITF-2*, *PAX8* et *Gsa*.