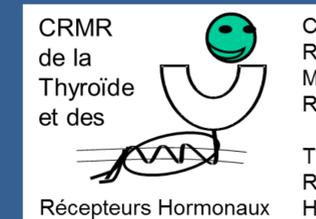


Résistance aux hormones thyroïdiennes et mosaïcisme du gène du récepteur β aux hormones thyroïdiennes

X. Dieu^{a*} (Dr), A. Donnars (Mme)^{a*}, C. Grosheny^b (Dr), A. Leplat^a (Mme), F. Illouz^a (Dr), N. Bouzamondo^a (Mme), V. Moal^a (Dr), F. Boux De Casson^a (Dr), N. Bouhours-Nouet^a (Dr), R. Coutant^a (Pr), P. Rodien^a (Pr), D. Prunier^a (Pr). ^a CHU Angers, Angers, FRANCE ; ^b CH Lorient, Lorient, France, * contribution égale



Introduction:

Le syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes (RHT) est défini comme une augmentation des concentrations en T3 et T4 associée à une sécrétion inadaptée de TSH. Il est le plus souvent lié à une transmission autosomique dominante d'un variant au niveau du gène du récepteur β aux hormones thyroïdiennes (*THRB*). Nous présentons ici un cas de mosaïcisme du gène *THRB* entraînant un phénotype de résistance généralisée aux hormones thyroïdiennes (HT).

Présentation du cas:

Une femme de 51 ans avec un IMC à 30,9kg/m² est suivie depuis 26 ans pour un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes avec goitre multinodulaire opéré à l'âge de 25 ans. La biologie montre une RHT avec T4L et T3L élevées et une TSH fluctuante. L'IRM hypophysaire et un bilan antéhypophysaire normaux écartent un adénome hypophysaire (tableau 1).

Le diagnostic de RHT est évoqué devant une réponse ample de la TSH sous TRH, et une sous unité alpha normale.

Axe thyroïdienne			Conclusion
Dosages biologiques	TSH	17 mUI/L (0.55 – 4.8)	Compatible avec un RHT
	T3	5.6 pmol/L (3.5 – 6.5)	
	T4	31.9 pmol/L (11.5 – 22.7)	
	Sous unité alpha	0.71 (normale)	
Tests dynamiques	Test au TRH	Réponse 2.97 → 17.2mUI/L	Pas en faveur d'un adénome hypophysaire
	Axe somatotrope		
Dosage biologique	IGF-1	283 ng/L (124 – 290)	Absence d'anomalie de l'axe somatotrope
Test dynamique	HGPO	GH effondrée	
Axe lactotrope, axe gonadotrope et axe corticotrope explorés et normaux.			
Imagerie			
IRM hypophysaire	Normale		Pas en faveur d'un adénome hypophysaire

Tableau 1 : Explorations biologiques et imagerie chez la patiente

Date	Tissus	Fréquence allélique en NGS	Séquençage Sanger
2014	Sang	NR	Variant déjà présent mais masqué par le bruit de fond
2018	Sang	12%	
	Urines	5.7%	NR
	Frottis buccal	17.9%	NR
2019	Frottis muqueuse nasale	9.9%	NR
	Biopsie de peau	6.4%	NR
	Frottis conjonctival	Absence de variant	NR

Tableau 2 : résultats du séquençage selon le tissu en NGS et en Sanger
NR = Non réalisé

Les études génétiques réalisées en 2014 en séquençage Sanger ne détectent pas de variant hétérozygote pathogène du gène *THRB*. En 2018 devant une asthénie, des diarrhées intermittentes, des palpitations et des troubles du sommeil, un séquençage nouvelle génération dont la sensibilité permet de détecter les variants à 10% est réalisé. Un variant pathogène connu (c.949G>A ; p.ala317Thr) est retrouvé au niveau sanguin à 12%. L'étude dans différents tissus montre un pourcentage variable allant de 0% sur frottis conjonctival à 16% sur frottis jugal (tableau 2). A partir des deux prélèvements sanguins le clonage du produit d'amplification a permis de confirmer la présence du variant à une fréquence de 13,8% (2014) et 12% (2018).

Discussion :

Chez une patiente porteuse d'un tableau clinico-biologique de RHT, nous avons détecté un mosaïcisme de *THRB* < 20% dans les différents tissus explorés.

Malgré ce faible pourcentage la patiente présentait un tableau de RHT généralisé. Un cas de mosaïcisme asymptomatique a déjà été rapporté dans la littérature (1). Les deux patients avaient des taux de mutation similaires au niveau du sang mais le cas déjà décrit ne présentait pas de mutation au niveau des fibroblastes.

Il est donc nécessaire de rechercher un éventuel mosaïcisme sur plusieurs tissus chez les patients présentant un syndrome apparent de résistance aux hormones thyroïdiennes et en l'absence de variant pathogène de *THRB* (figure 1).

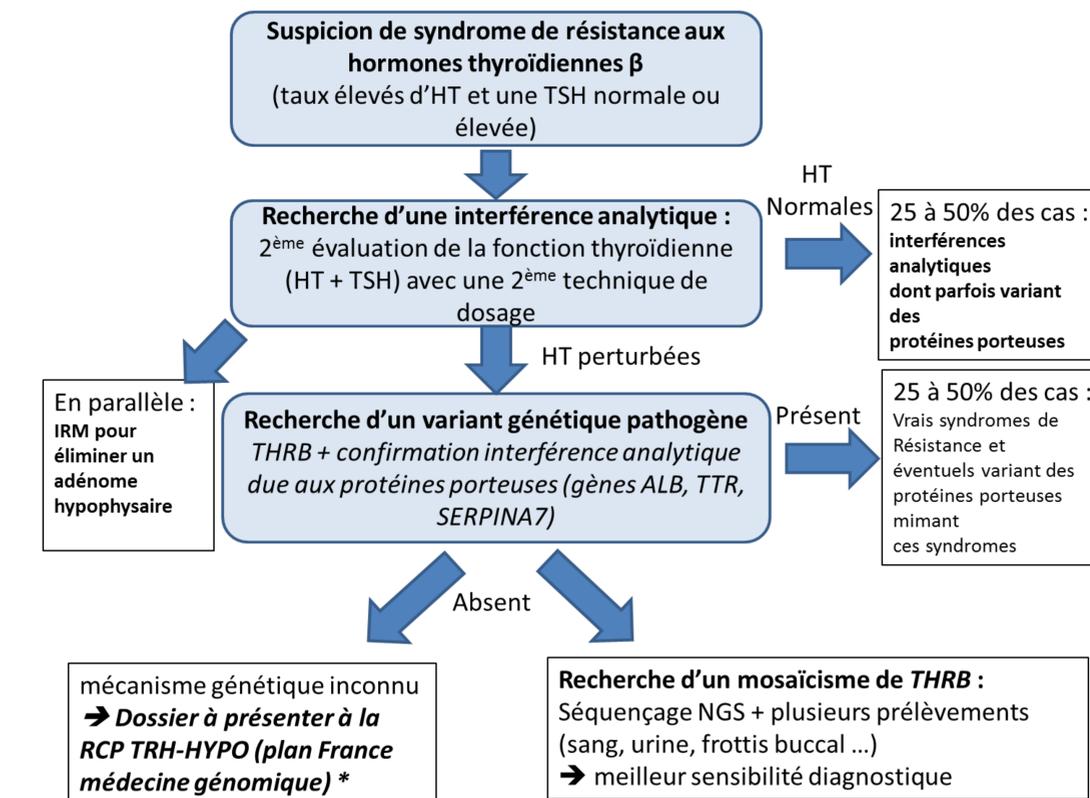


Figure 1 : stratégie diagnostique devant une suspicion de syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes. *mail du centre de référence : pascale.suhard@chu-angers.fr