

Journée
des technicien(ne)s
de laboratoire
FIRENDO

JEUDI
20
NOVEMBRE
2025



GENETIQUE ET DEPISTAGE

Delphine PRUNIER

Biologiste

Laboratoire de biochimie et Biologie moléculaire

CRMR
de la
Thyroïde
et des
Récepteurs Hormonaux

C
R
M
R

T
R
H

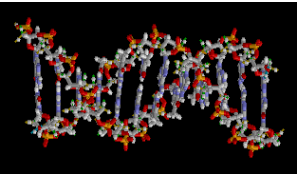
UA
FACULTÉ
DE SANTÉ
UNIVERSITÉ D'ANGERS

itoVasc

CHU
ANGERS
CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE

Etude du génome humain





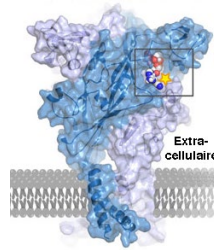
ADN

Code génétique ACGT →

GENOTYPE



PROTEINES



100 000 milliards cellules



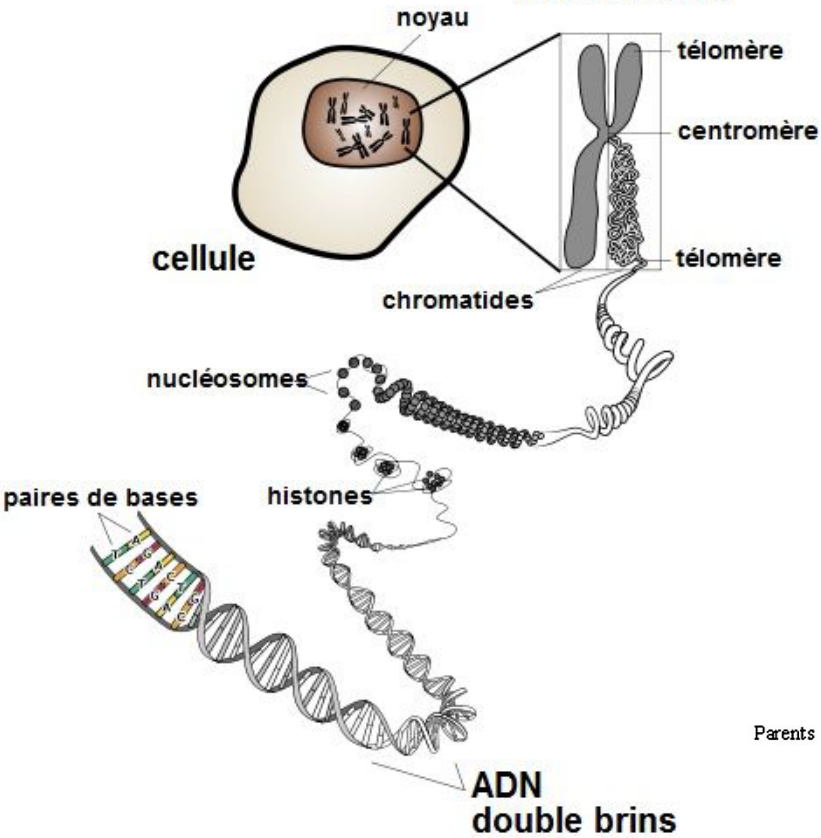
CARACTERES

PHENOTYPE

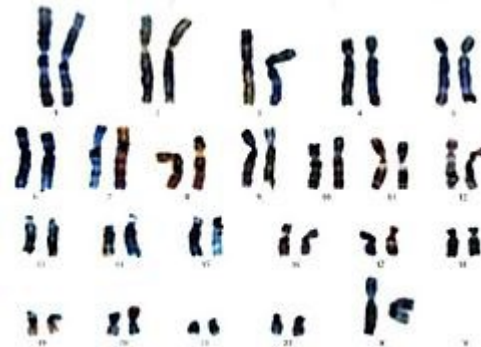


- 3 Milliards de nucléotides ACGT
- 0,2% de différence de contenu ADN entre humains
- 98% homologie avec chimpanzé, 80% avec la vache, 43% avec le ver, 18% avec le champignon de Paris
- 97% ADN humain n'a pas de fonction

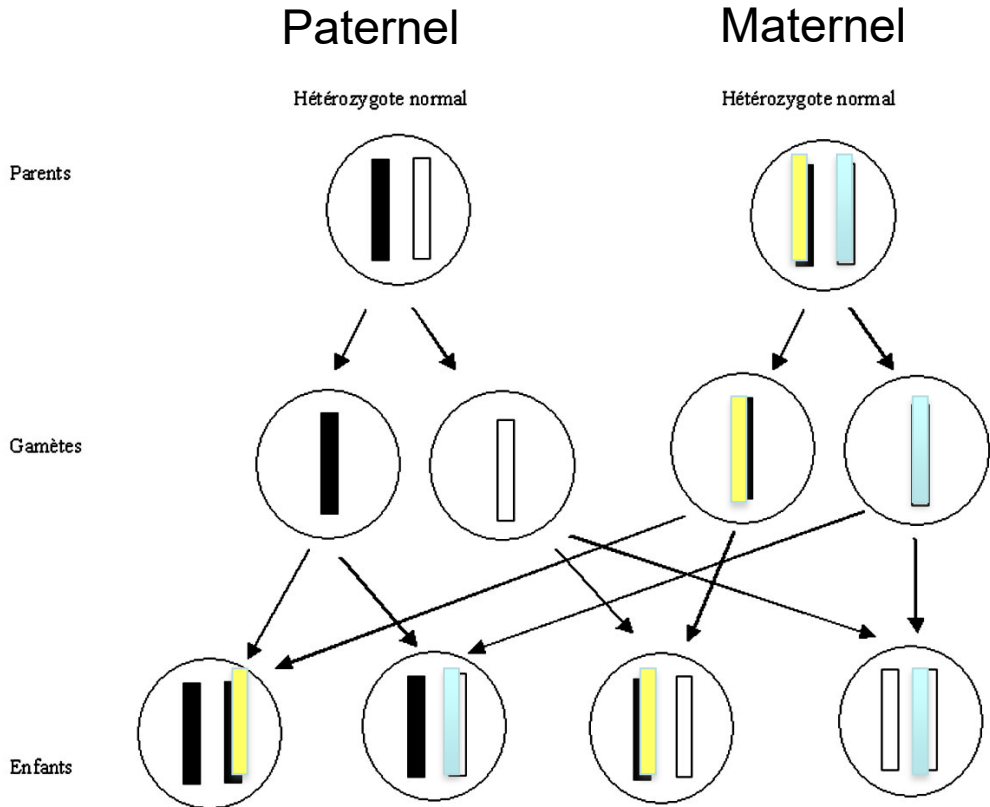
chromosome



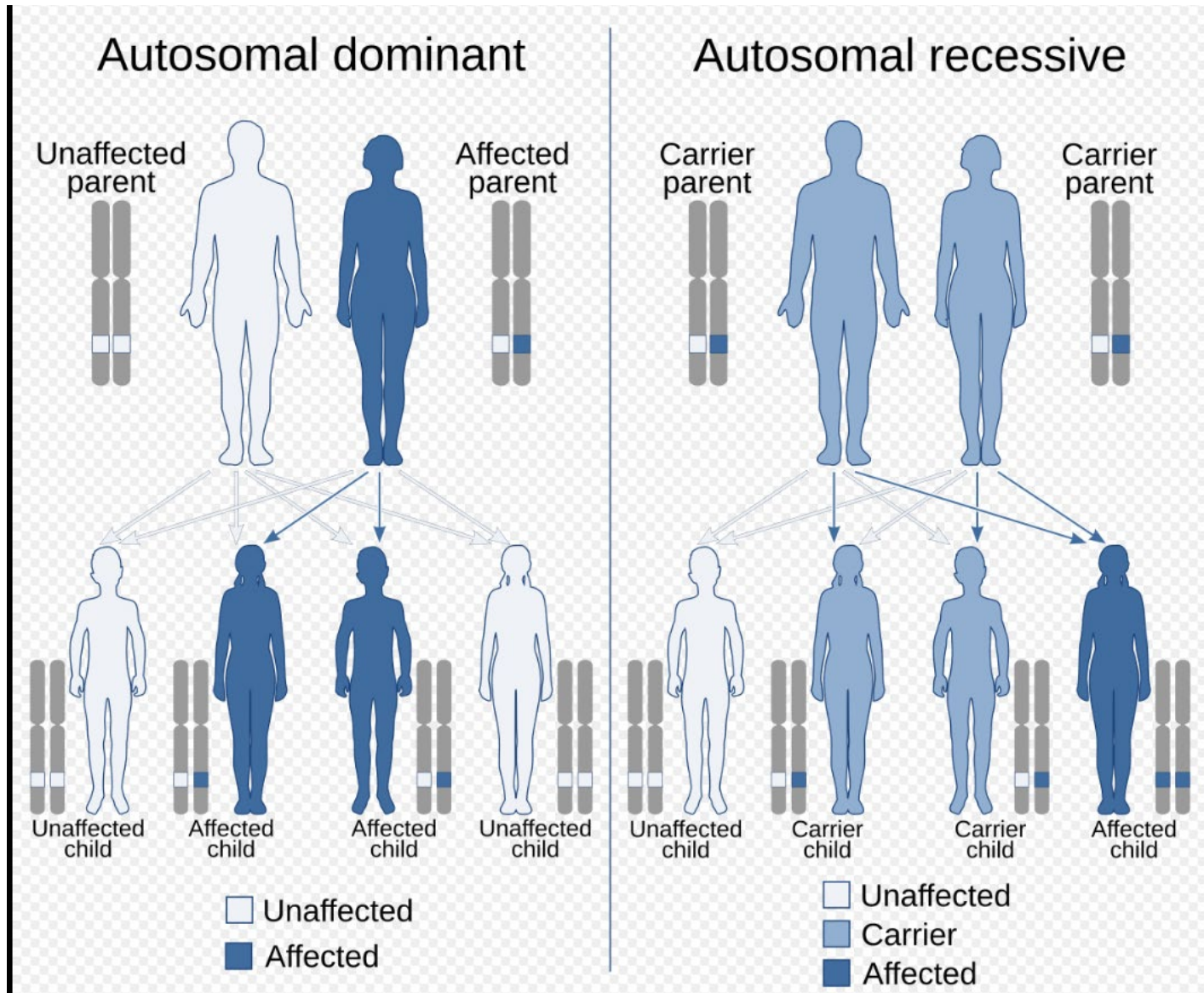
Caryotype d'un être humain



- 46 chromosomes
- 22 paires identiques
- 1 paire chromosome sexuel X / Y

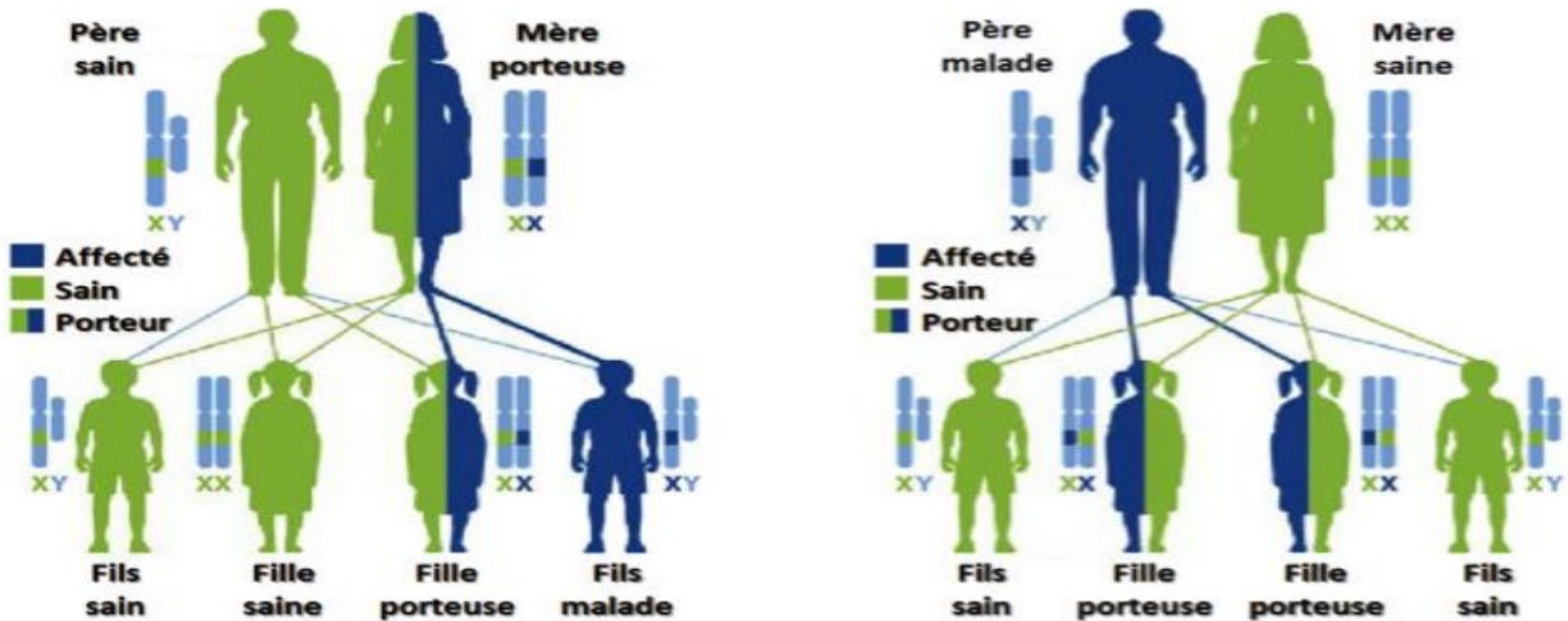


TRANSMISSIONS GENETIQUES



TRANSMISSIONS GENETIQUES

Transmission liée au chromosomes X



AVANCES TECHNOLOGIQUES => LOIS BIOETHIQUES 2004



1990
4 milliards \$ / 13 ans



Avril 2008
1,5 million \$ / 2 mois

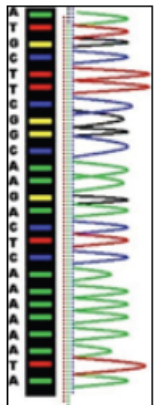


2025
100\$
3 jours

1000 \$ / 1 semaine

2007

Mars 2010



SEQUENCAGE
SANGER d'un
EXON



Séquençage : haut débit



1^{re} génération
Séquençage
Sanger



2^e génération (NGS)
Séquençage
massivement parallèle

3^e génération
(NNGS)
Séquençage molécule
unique, longs *reads*





agence de la
biomédecine
Du don à la vie

- don et la greffe d'organes, de tissus et de cellules souches hématopoïétiques
- l'assistance médicale à la procréation
- génétique

Agence gouvernementale sous tutelle du ministère de la Santé

créée par la loi de bioéthique en 2004

Elle veille à ce que les avancées médicales dans ces domaines respectent l'éthique et la dignité humaine, tout en informant et accompagnant les patients, les professionnels et le grand public.

[Accueil](#) > [Missions](#) > [La loi de bioéthique](#)

La loi de bioéthique

📅 Publié le 20 novembre 2024

📄 Articles

#loidebioethique

La bioéthique pose des questions fondamentales sur la dignité humaine, la préservation de l'autonomie, le respect de l'intégrité du corps humain et le principe d'équité. Pourquoi et comment encadrer la médecine et la recherche ? Comment assurer une protection efficace des personnes pour aujourd'hui et pour demain ? Cet article vous éclaire sur la manière dont les lois de bioéthique répondent à ces défis clés.

Pour en savoir plus

**La loi de bioéthique en
2 minutes**

Découvrez les missions de l'Agence de la biomédecine et leur impact sur votre quotidien, expliqué simplement en seulement 2 minutes

En savoir +

<https://www.agence-biomedecine.fr/fr/missions/la-loi-de-bioethique>

TESTS GENETIQUES POSTNATAL A DES FINS MEDICALES : CONDITIONS DE PRESCRIPTION

La prescription d'analyse génétique doit faire apparaître clairement

- **l'analyse demandée** avec le motif de cette demande
- **l'identification du médecin prescripteur** qui est celui qui sera amené à rendre en direct le résultat

Avant la prescription : le consentement libre et éclairé

s'assurer de la **bonne compréhension du patient** l'objectif de l'analyse génétique, le risque éventuel de retrouver des **données secondaires** les **conséquences familiales engendrées** par ce résultat dont **l'obligation légale qui sera faite à ce moment-là d'informer ses apparentés.**

Le formulaire de consentement s'accompagne d'une attestation de consultation qui doit être signée par le prescripteur.

Une copie du consentement et une copie de cette attestation de consultation doivent être conservées par le prescripteur.

Une copie doit être donnée au patient et

L'attestation de consultation doit partir au laboratoire en charge de l'analyse génétique.

TESTS GENETIQUES POSTNATAL A DES FINS MEDICALES : CONDITIONS D'ANALYSE

LABORATOIRE et BIOLOGISTE habilités par **Agence de biomédecine (ABM)**

Agréments obtenus pour **5 ans**

Le biologiste doit exercer dans une structure habilitée il peut avoir un agrément pour

Ensemble des TESTS GENETIQUES POSTNATAL A DES FINS MEDICALES

Restreints

TESTS GENETIQUES POSTNATAL A DES FINS MEDICALES :

TARIFICATION

LES CONDITIONS DE PRISE EN CHARGE PAR L' ASSURANCE MALADIE

- faire l' objet d' une **prescription** détaillée
- être **inscrits sur la liste** des actes de biologie est dénommée nomenclature des actes de biologie médicale (NABM)
- être exécutés dans une **structure autorisée**

**CES ANALYSES NE SONT MAJORITAIREMENT PAS PRISES EN CHARGE
ACTES DE BIOLOGIE MEDICALES HORS NOMENCLATURE**

EN COURS DE MODIFICATION

POURTANT ONEREUX

Exemple :	étude familiale	135 euros
	exome	2124 euros

HYPOTHYROIDIES CONGENITALES

Le prélèvement de « Guthrie »



Remplir les 7 cercles

A remplir uniquement si N-Né à risque de Drépanocytose

1 2 3 4 5 6 7

0807040377

414F

NOM : ESSAI Né(e) le : 01/01/01 N-Né à risque de Drépanocytose : OUI

Prénom : DAVID Prélevé(e) le : 04/01/01

Sexe : M F Terme (SA) : 40

Nom J.F. Mère : _____ Si prématurité : Poids (g) : 3740

Transfusé ? oui non

Lieu (établissement) du prélèvement et Code : _____

Lieu de l'accouchement et Code : _____ n° d'accouchement : _____ (voir au dos)

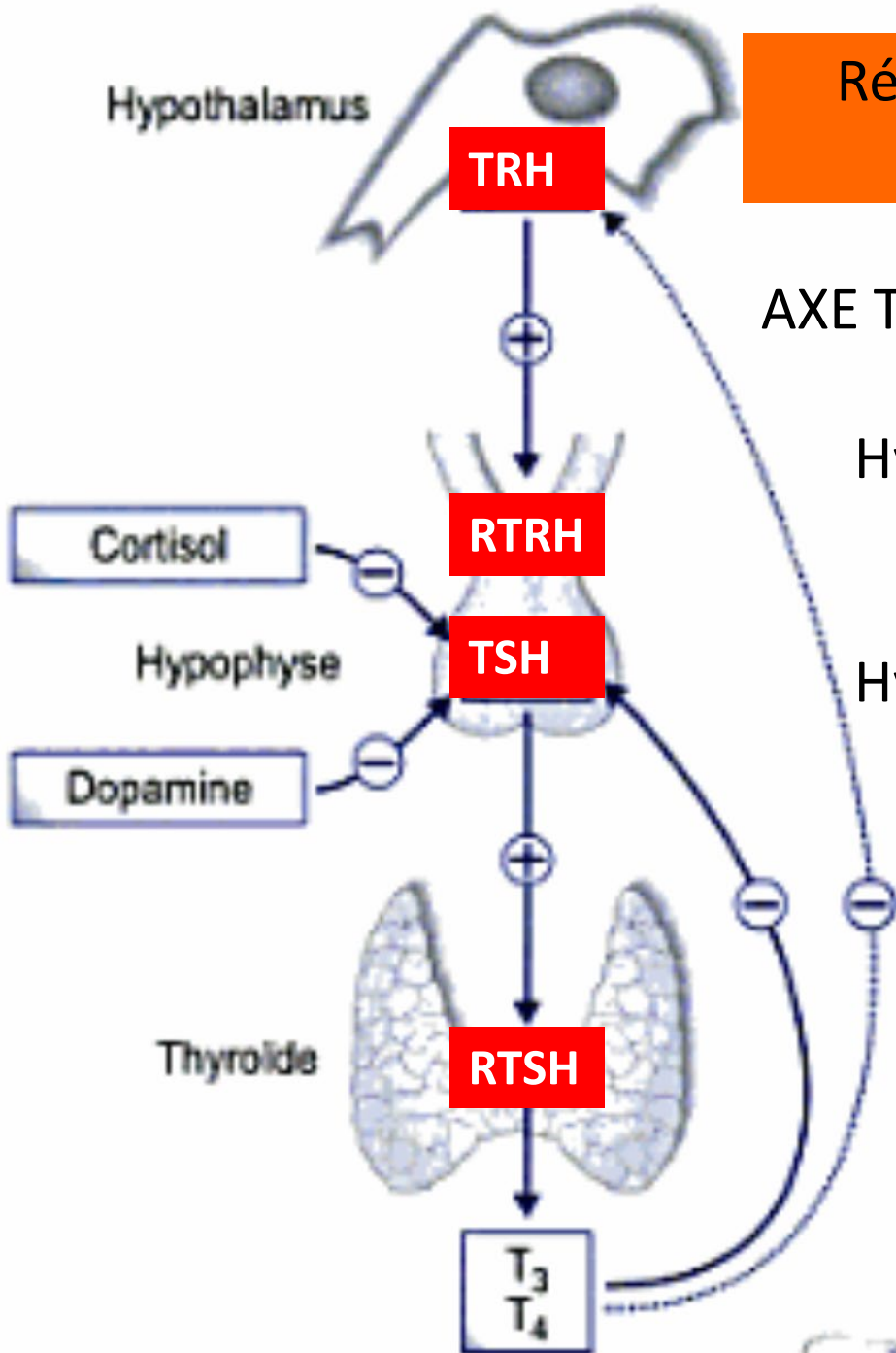
Adresse des parents : _____ Médecin à contacter si nécessaire : _____



GENETIQUE



Régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes

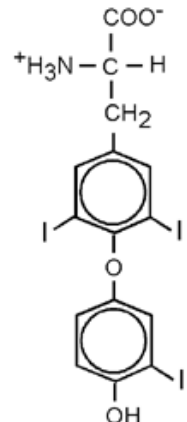


AXE THYREOTROPE

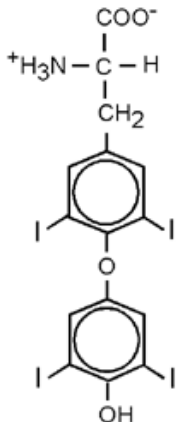
Hypothalamus
TRH (hormone peptidique)

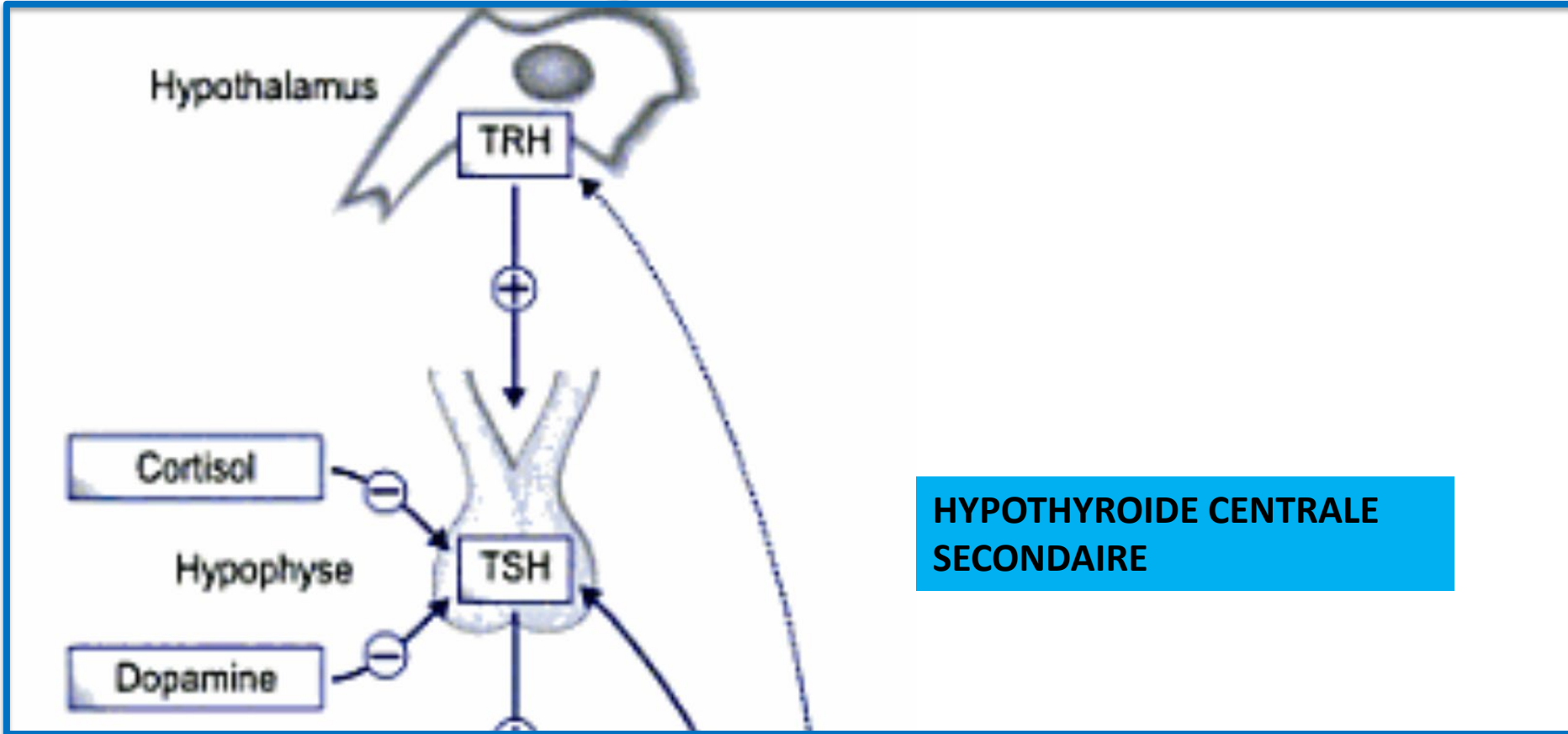
Hypophyse
TSH (hormone glycoprotéique)

Triiodothyronine (T3)

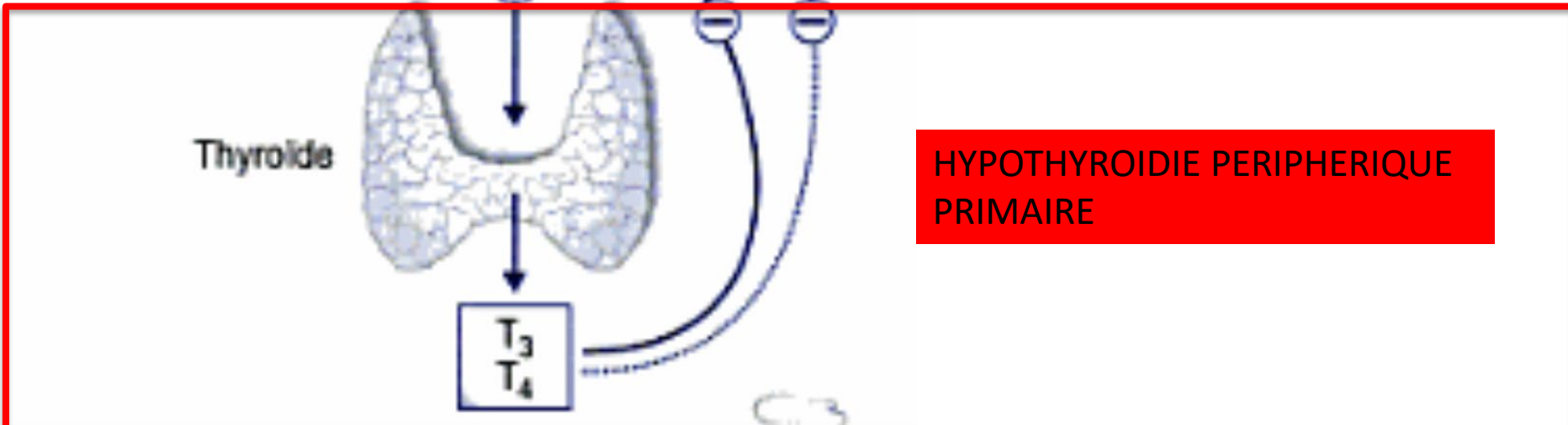


Thyroxine (T4)

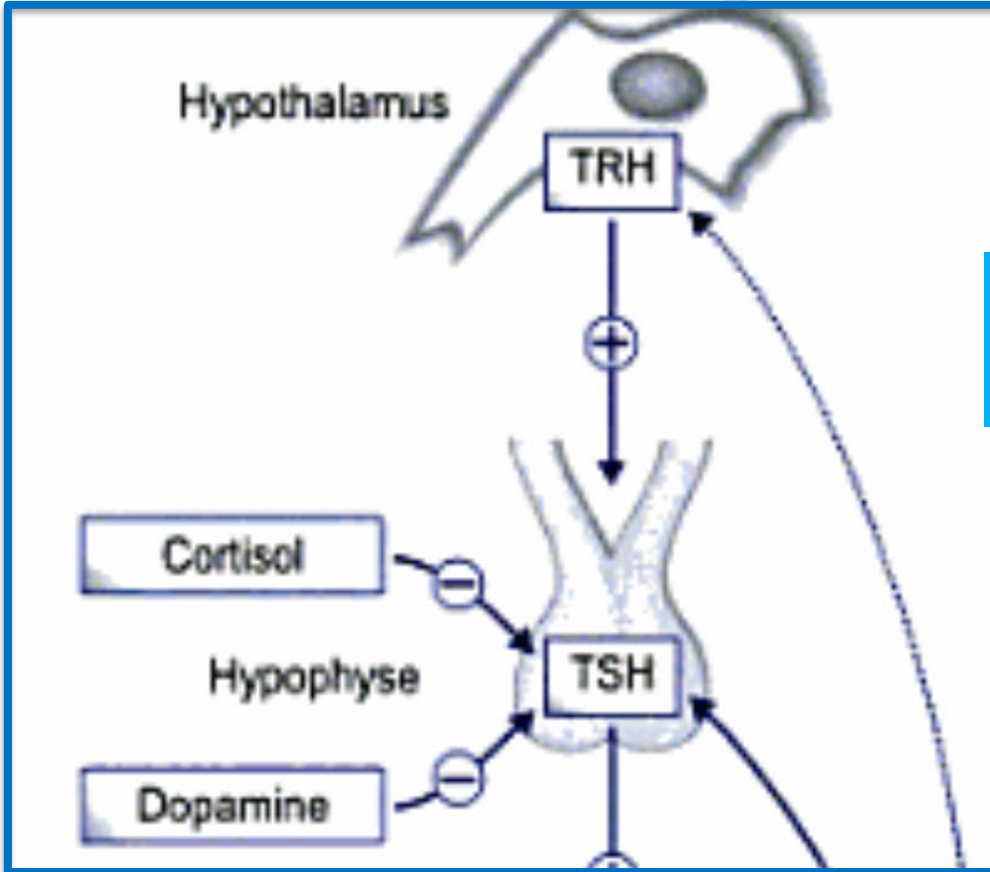




**HYPOTHYROÏDE CENTRALE
SECONDAIRE**



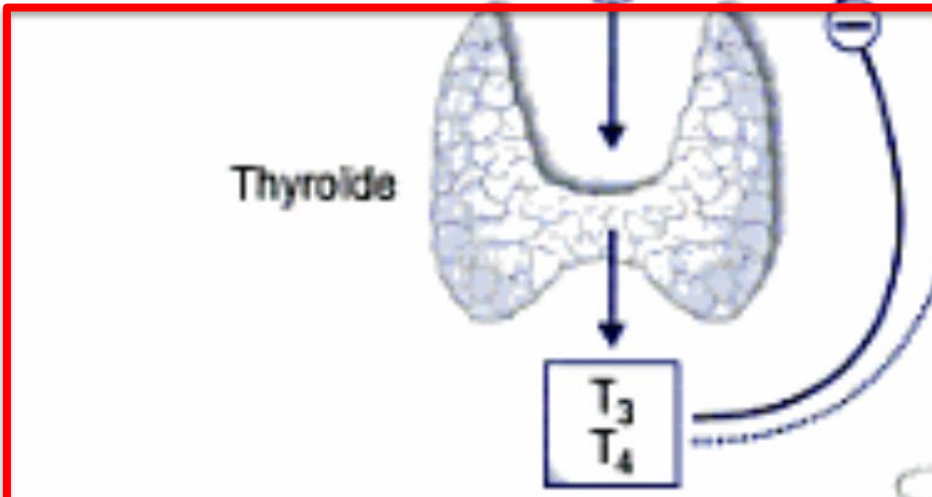
**HYPOTHYROÏDIE PÉRIPHÉRIQUE
PRIMAIRE**



**HYPOTHYROÏDE CENTRALE
SECONDAIRE**

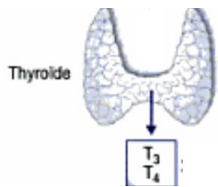
TSH normale ou basse
=> NON DETECTE AU
DEPISTAGE

< 1%



**HYPOTHYROÏDIÉS PÉRIPHÉRIQUES
PRIMAIRE**

TSH élevée => DETECTE AU
DEPISTAGE



HYPOTHYROIDIE PERIPHERIQUE PRIMAIRE

15%

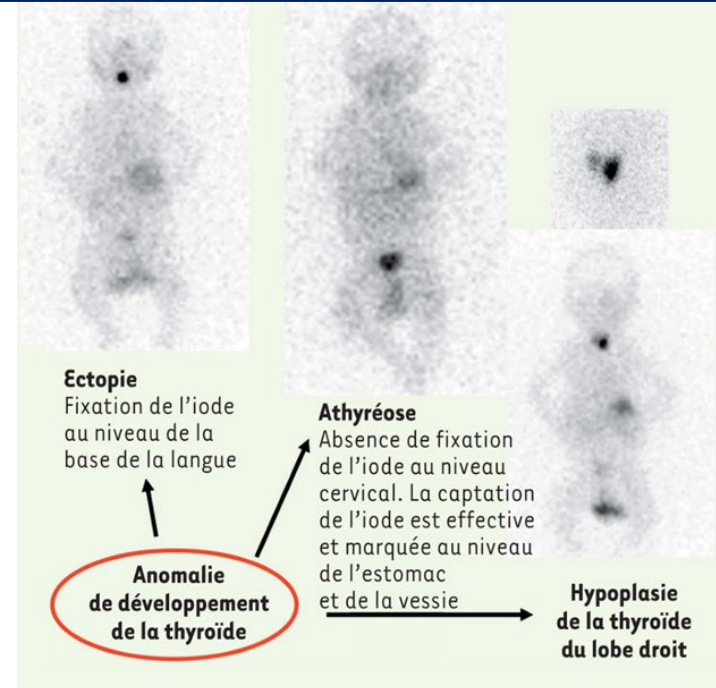
GLANDE EN PLACE

Trouble de
l'hormonosynthèse

85%

**ANOMALIE DE DEVELOPPEMENT
DE LA GLANDE THYROIDE**

Dysgénésie thyroïdienne



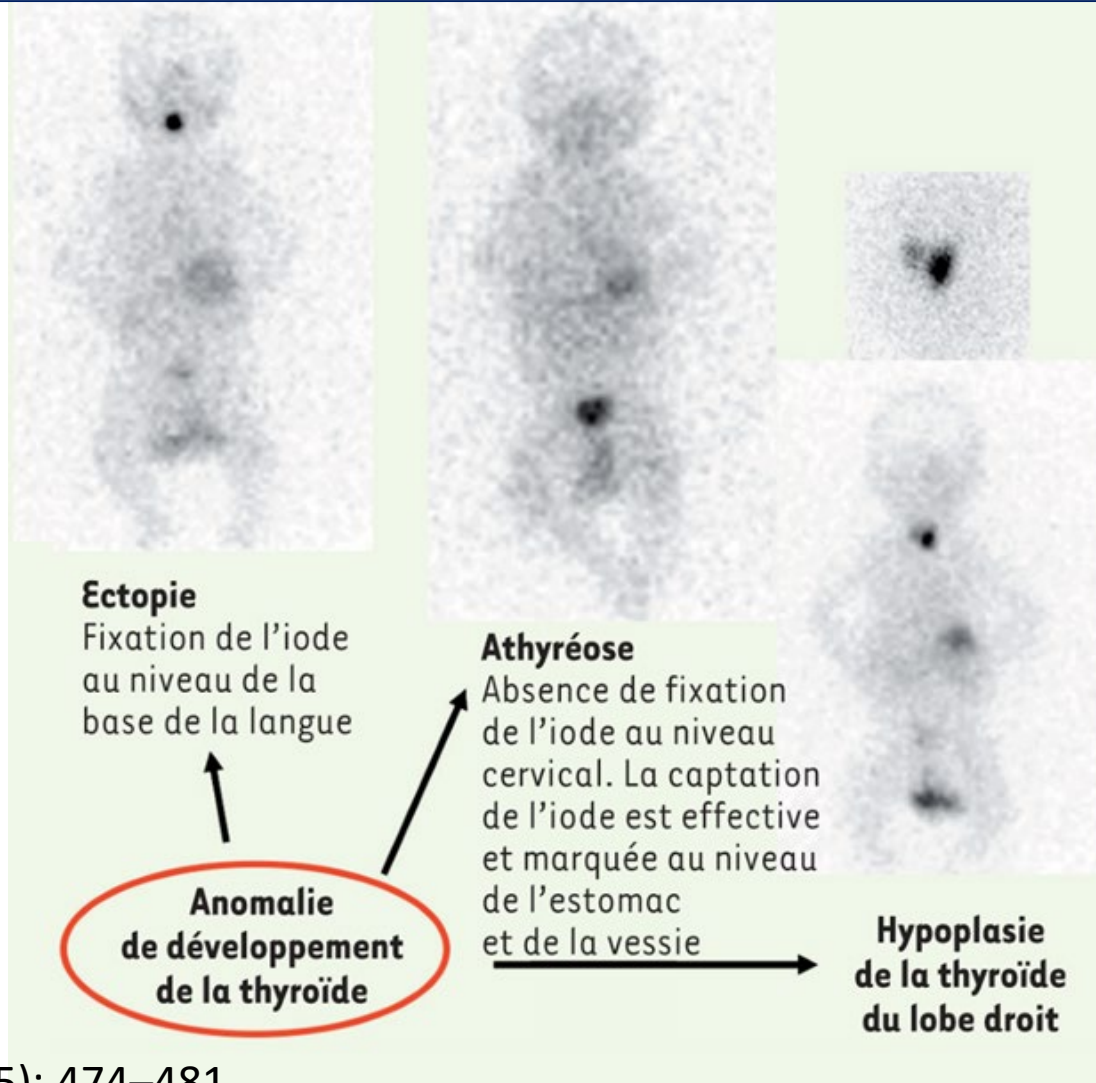
Scintigraphie thyroïdienne à l'iode 123

Med Sci (Paris). 37(5): 474–481.

HYPOTHYROIDIE PERIPHERIQUE PRIMAIRE

Dysgénésie thyroïdienne 85%

ANOMALIE DE DEVELOPPEMENT DE LA GLANDE THYROIDE



DYSGENESIE THYROIDIENNE

Anomalie du développement embryonnaire de la thyroïde

Seulement 2 à 5 % ont une origine génétique

Principalement des gènes qui codent pour des facteurs de transcriptions nécessaire au développement du tissu thyroïdien

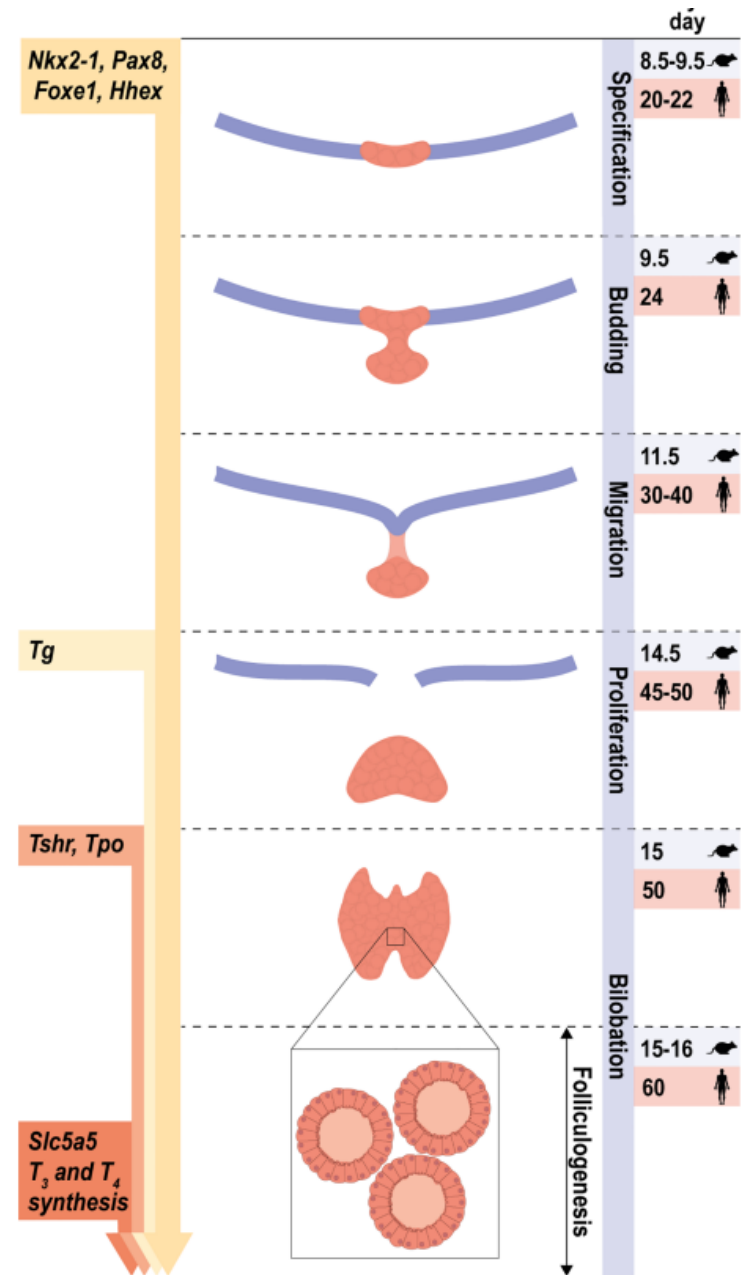
NKX2.1 code pour TTF1

FOXE1 code pour TTF2

PAX8

NKX2.5

Récepteurs de la TSH



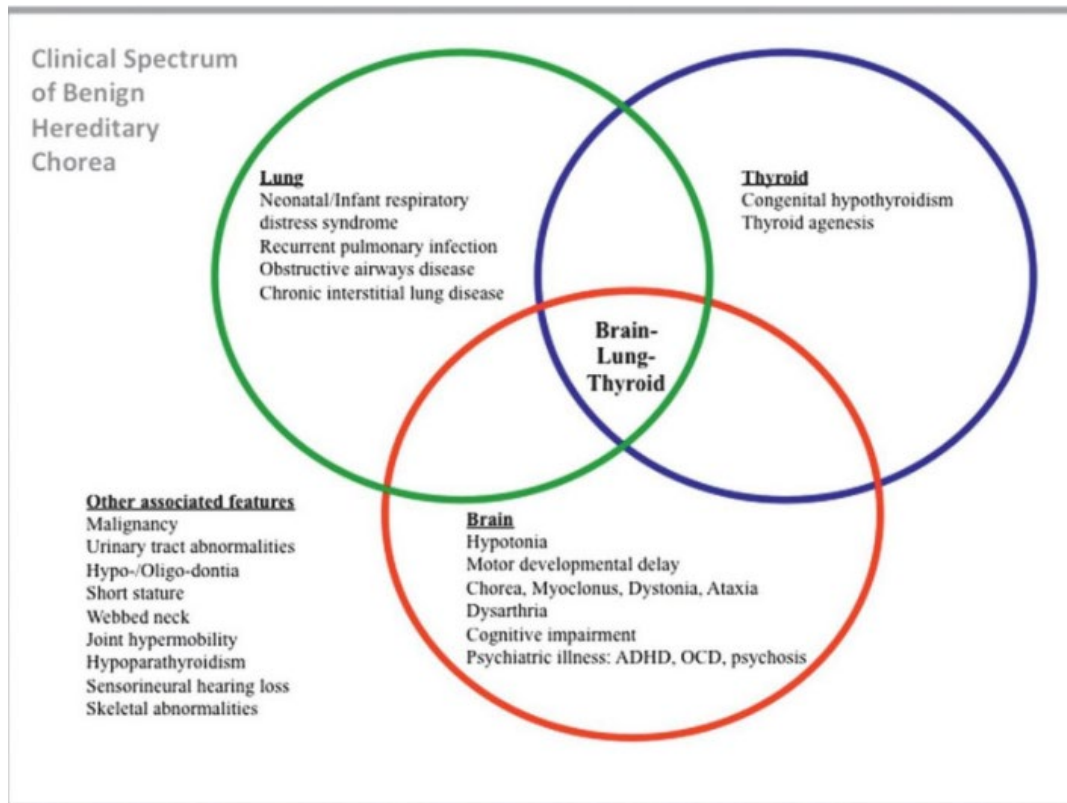
NKX2.1 code pour TTF1

Review 46 patients (Hum Mol Genet. 2009;18:2266-76.)

50% syndrome complet cerveau-poumon-thyroïde

30% association cerveau-thyroïde

13% Chorée isolée



67% hypothyroïdie

TRANSMISSION GENETIQUE ET PHENOTYPE VARIABLE

NKX2.1 code pour TTF1

transmission autosomique dominante

Déteresse respiratoire, choréoathétose

FOXE1 code pour TTF2

Transmission autosomique récessive

Fente palatine, atrésie des choanes, cheveux hérissés

PAX8

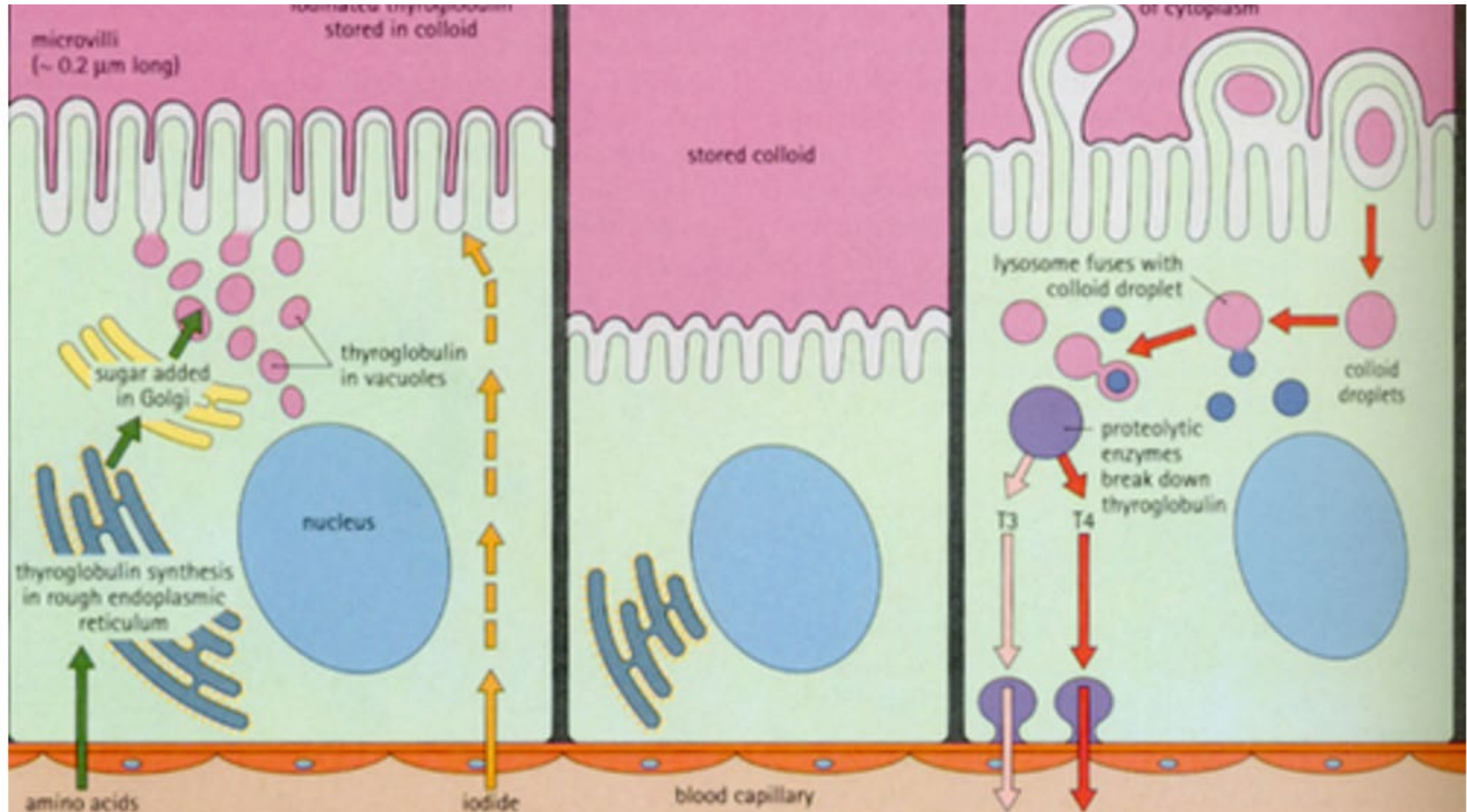
transmission autosomique dominante

Défaut du tractus urogénital

NKX2.5

Malformation cardiaque congénitale

HYPOTHYROIDIES PERIPHERIQUE PRIMAIRE

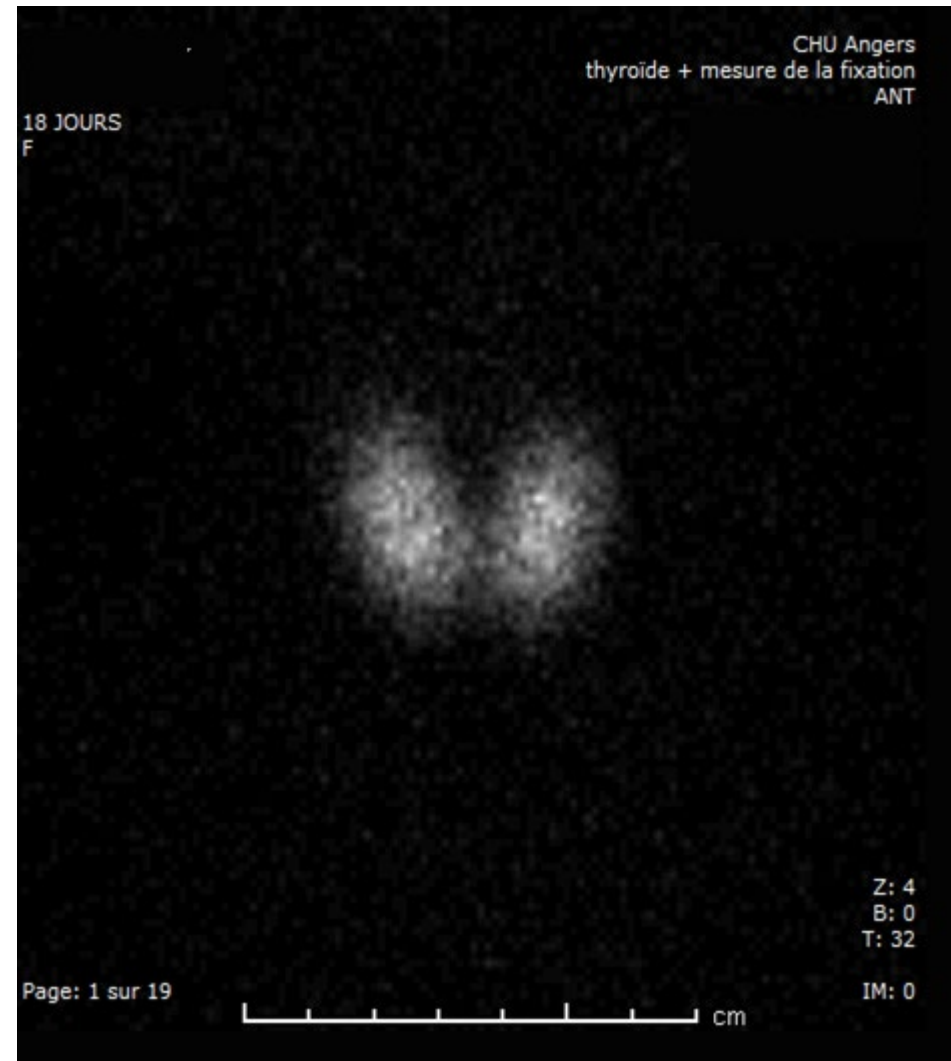


15%

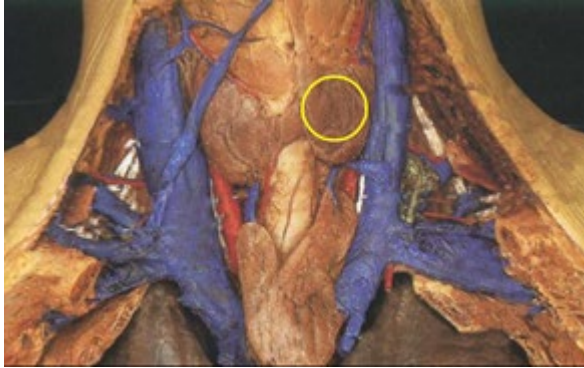
Trouble de l'hormonosynthèse

HYPOTHYROIDIES PERIPHERIQUES PRIMAIRES GLANDE EN PLACE

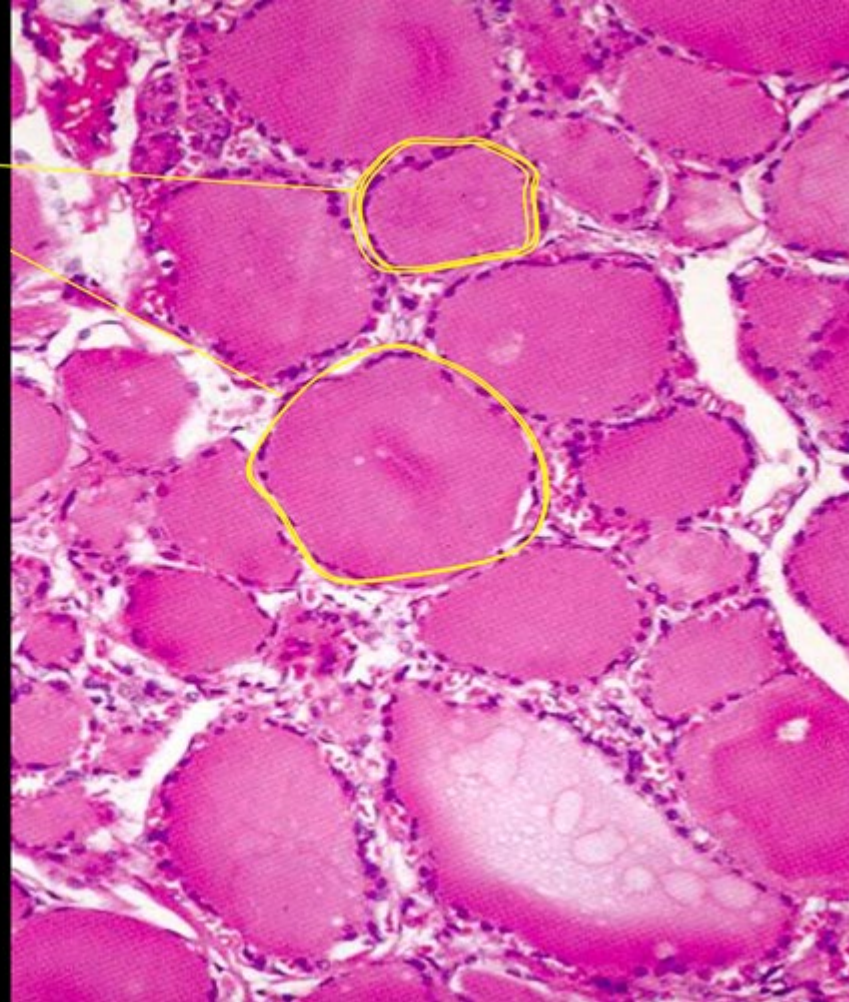
Scintigraphie thyroïdienne à
l'iode 123



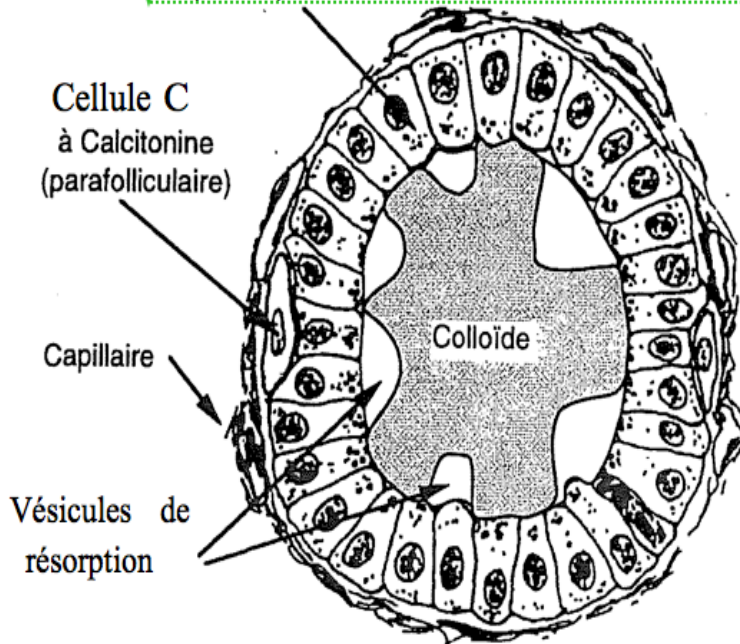
follicules thyroïdiens : Unités fonctionnelles de la thyroïde
Structures sphériques composées d'une seule couche de cellules épithéliales cubiques limitées par une membrane basale.



Follicules

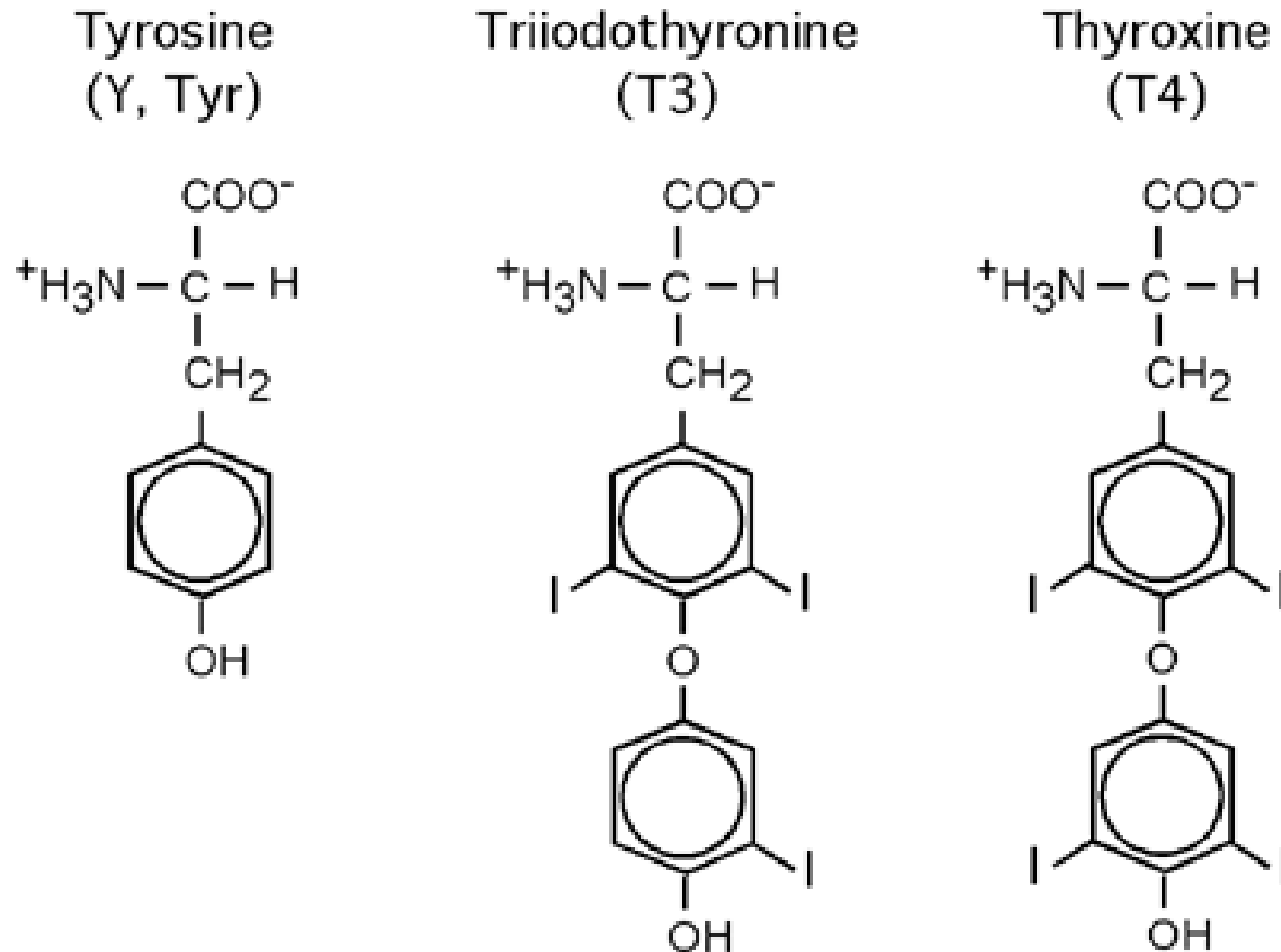


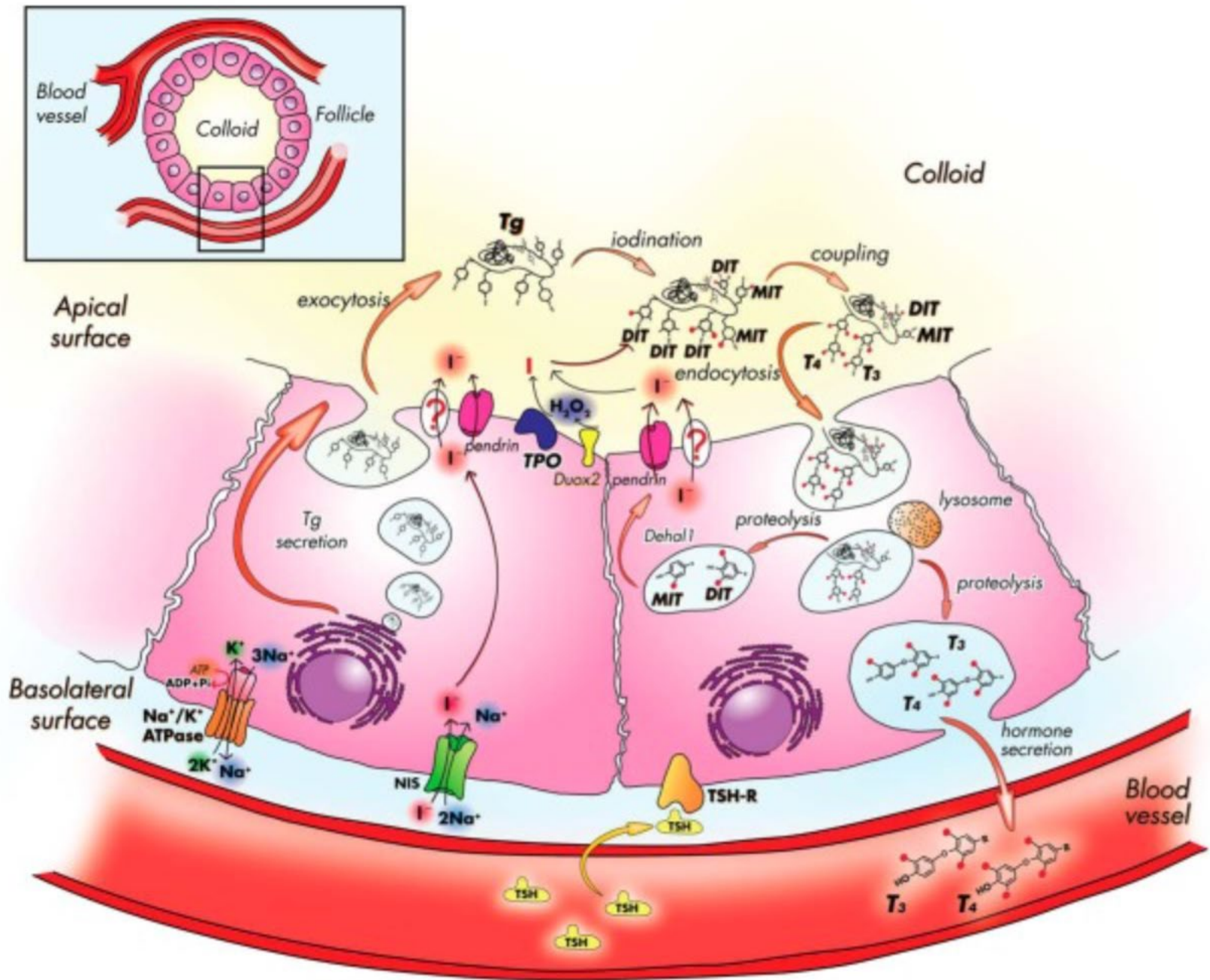
Thyréocyte



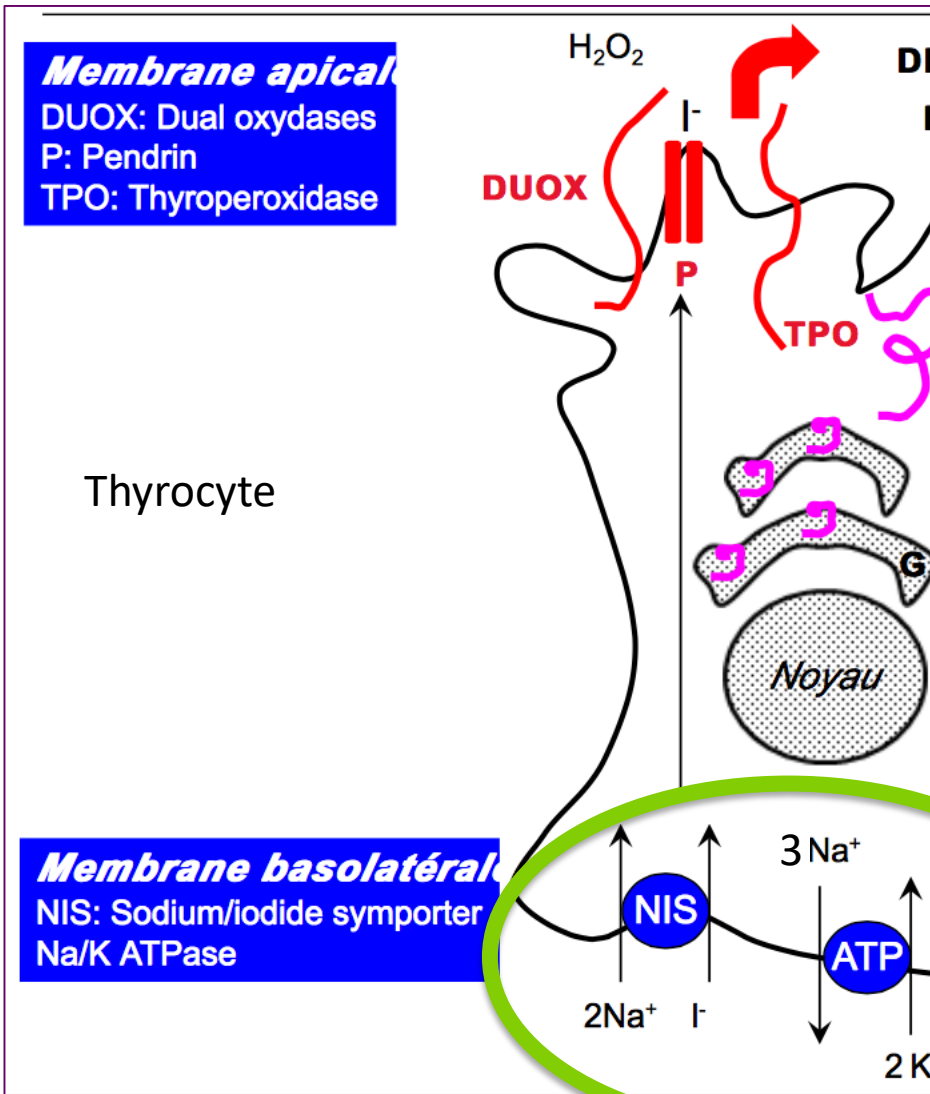
Les hormones thyroïdiennes dérivent d'un acide aminé appelé **tyrosine par iodation**

La thyronine est constituée de deux noyaux aromatiques reliés par un pont éther + alanine + iode





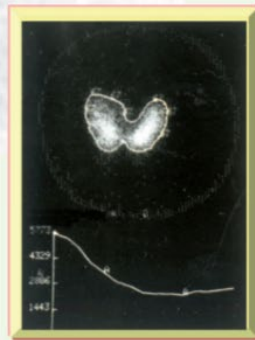
Cycle de l'iode



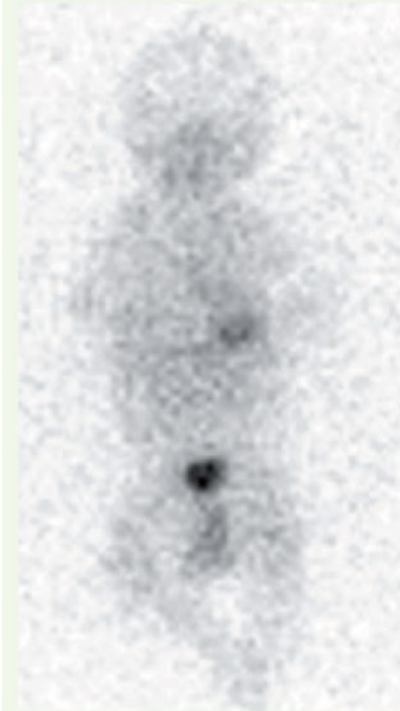
- **ETAPE 1** Captation d'iode au niveau des **thyrocytes**
 - Captation de l'iode au pole basal par un **cotransporteur NA/I (NIS= gène SLC5A5)**
 - NIS glycoprotéine transmembranaire
 - Concentré Anion iodure 40 à 50 fois dans le thyrocyte
 - Anomalie génétique : hypothyroïdie
 - Scintigraphie

NIS et SCINTIGRAPHIE

Glande en place

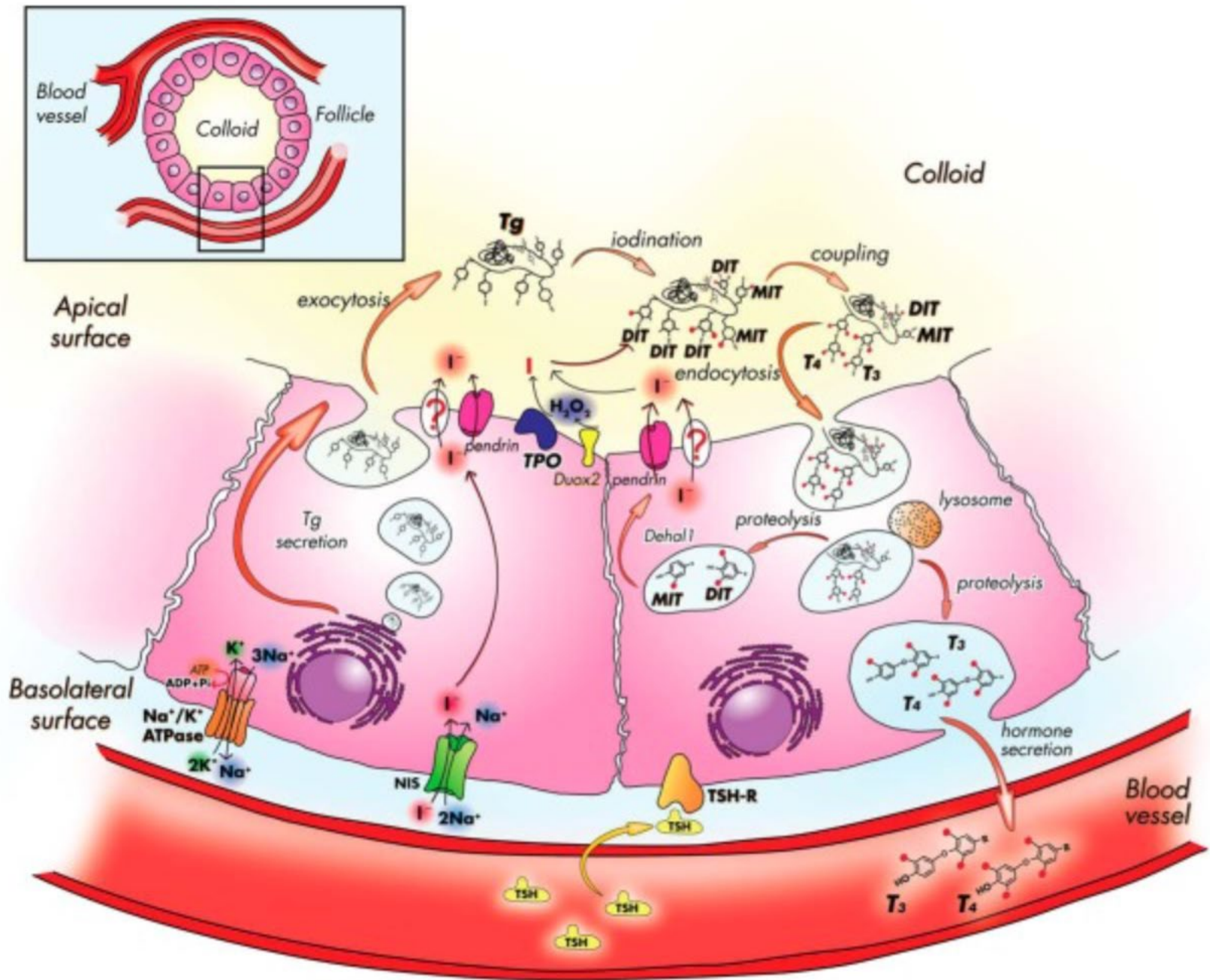


La chute de la radioactivité après injection de perchlorate témoigne d'un trouble de l'organification de l'iode



Athyréose

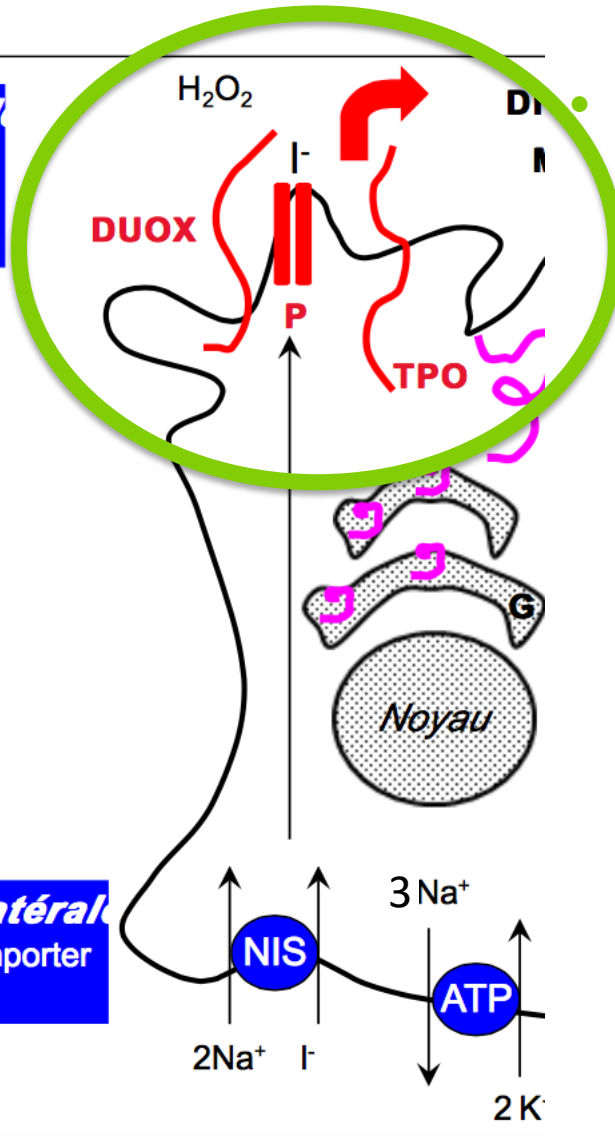
Absence de fixation de l'iode au niveau cervical. La captation de l'iode est effective et marquée au niveau de l'estomac et de la vessie



Cycle de l'iode

Membrane apicale

DUOX: Dual oxydases
P: Pendrin
TPO: Thyroperoxidase



Membrane basolatérale

NIS: Sodium/iodide symporter
Na/K ATPase

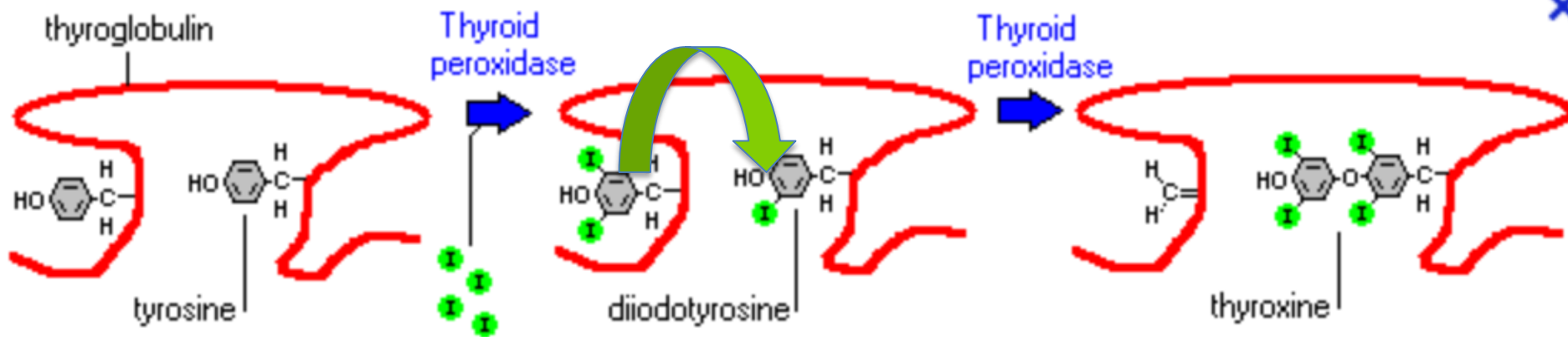
ETAPE 2 : Organification de l'iode

- Iode minéral apporté par l'alimentation est transformé **en iode organique** utilisable pour la synthèse des hormones
- Cette étape est réalisée au pôle apical avec la fixation **de l'iode aux résidus tyrosines** de la thyroglobuline par la **thyroperoxydase** (TPO) après passage à travers un transporteur I/Cl **Pendrine** (SLC26A4)

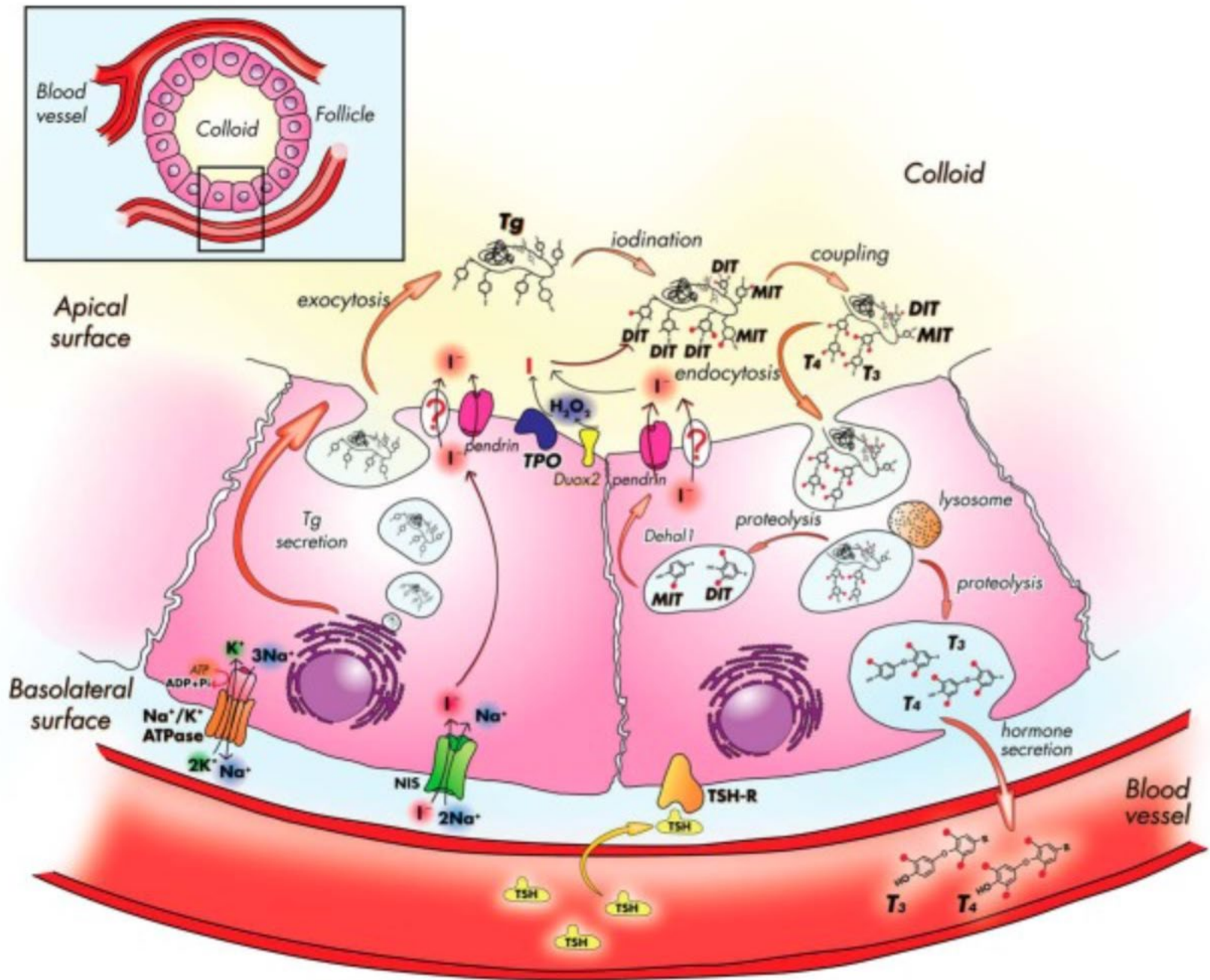
Couplage des précurseurs MIT ET DIT pour former la T3 et T4 est réalisé par la **TPO** :

MIT + DIT => T3 (Triiodothyronine)

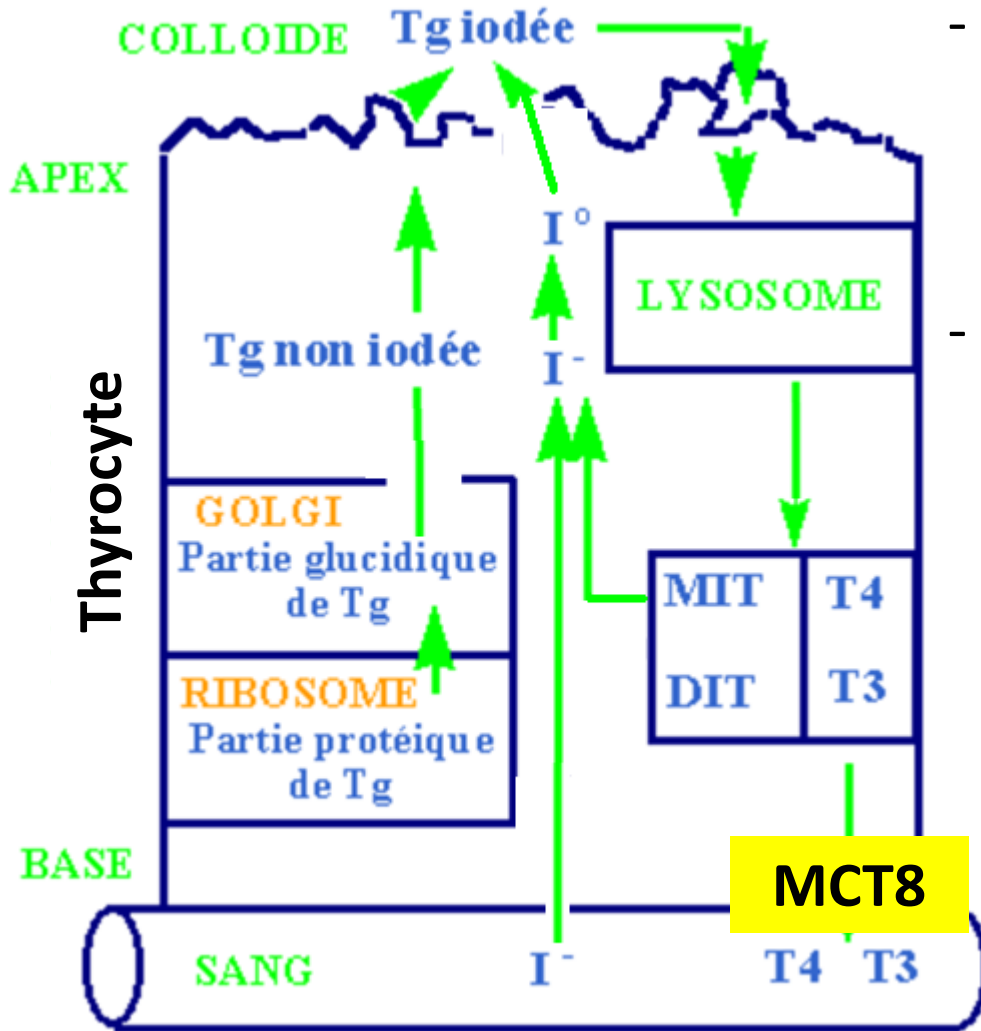
DIT + DIT => T4 (tétraiodothyronine ou thyroxine)



Stockage : La thyroglobuline porteuse des hormones thyroïdiennes est stockée dans le colloïde



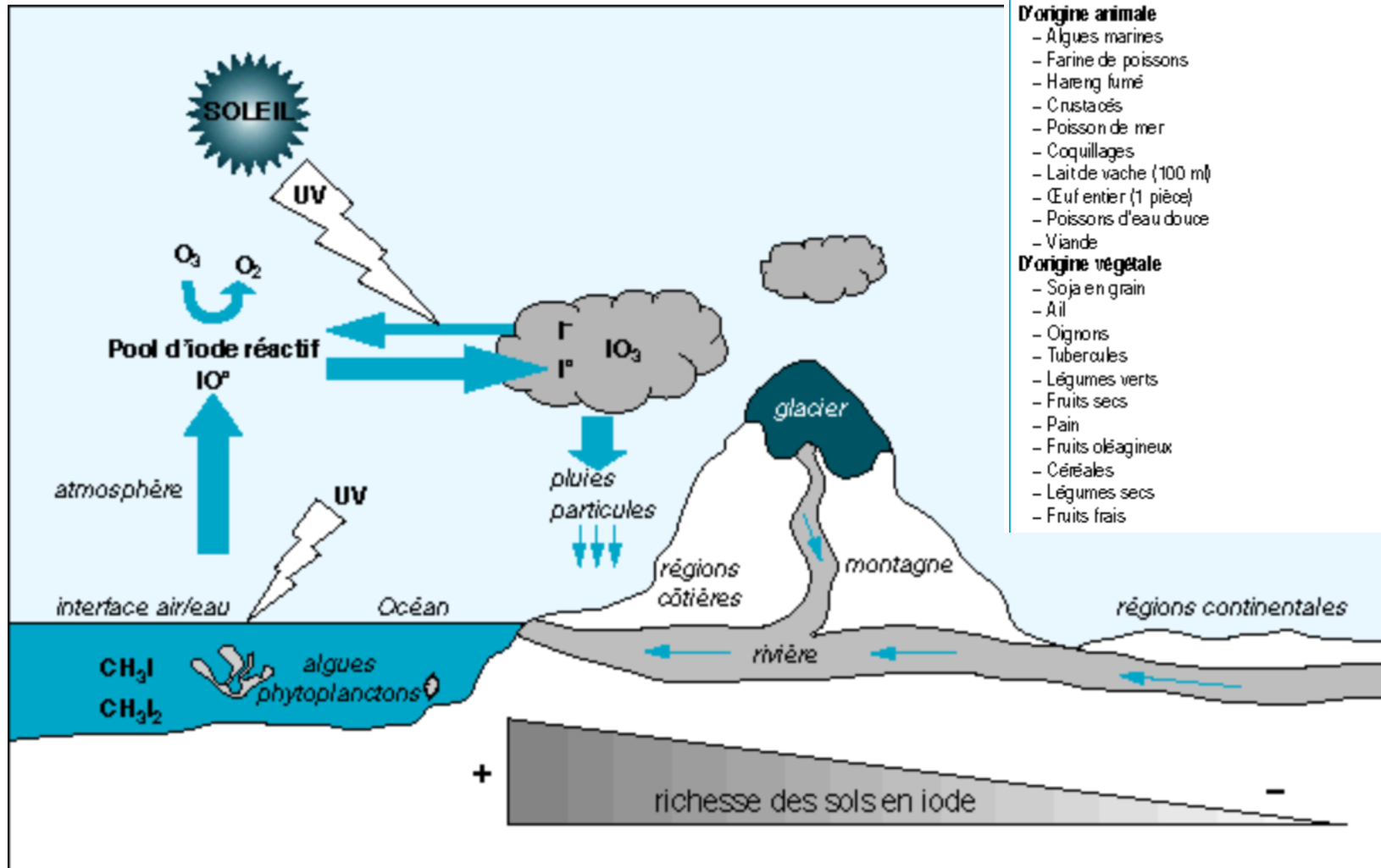
libération des hormones thyroïdiennes



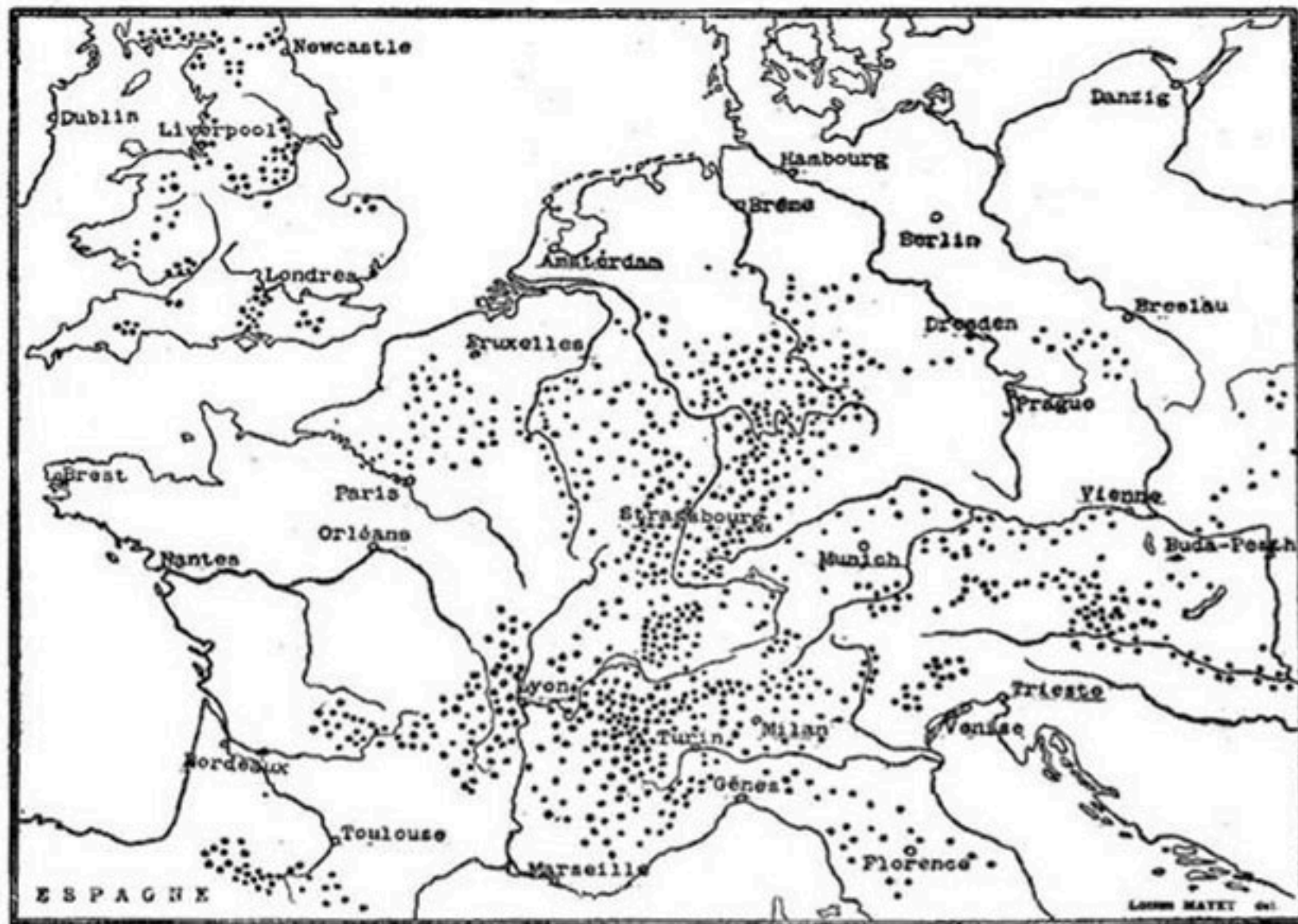
- La Tyroglobuline iodée passe dans la cellule par **endocytose** (vésicules de résorption)
- Hydrolysée par des peptidases lysosomiales, les cathepsine, pour libérer la T3 et T4 qui passe dans la circulation sanguine grâce à un **transporteur MCT8**

Les MIT et DIT libérés à ce niveau sont désiodés par la **déhalogénase (IYD)** et les iodures récupérés

Tableau 1. Teneur moyenne en iode de quelques aliments



Aliments	($\mu\text{g}/100 \text{ g}$ de matière fraîche)
D'origine animale	
- Algues marines	700 000
- Farine de poissons	100
- Hareng fumé	100
- Crustacés	35-90
- Poisson de mer	10-40
- Coquillages	5-40
- Lait de vache (100 ml)	0,5-30
- Œuf entier (1 pièce)	10
- Poissons d'eau douce	3-5
- Viande	3
D'origine végétale	
- Soja en grain	115
- Ail	90
- Oignons	20
- Tubercules	5-20
- Légumes verts	5-20
- Fruits secs	8-10
- Pain	0,8-6
- Fruits oléagineux	2-4
- Céréales	1-7
- Légumes secs	1-2
- Fruits frais	1-2



Carte II. — Carte indiquant la répartition géographique du goitre en Europe d'après Bircher ¹.

BACHI-BOUZOUK !
ICONOCLASTE !
MOULE À GAUFRES !
CRÉTIN DES ALPES !



D'APRÈS HERGÉ



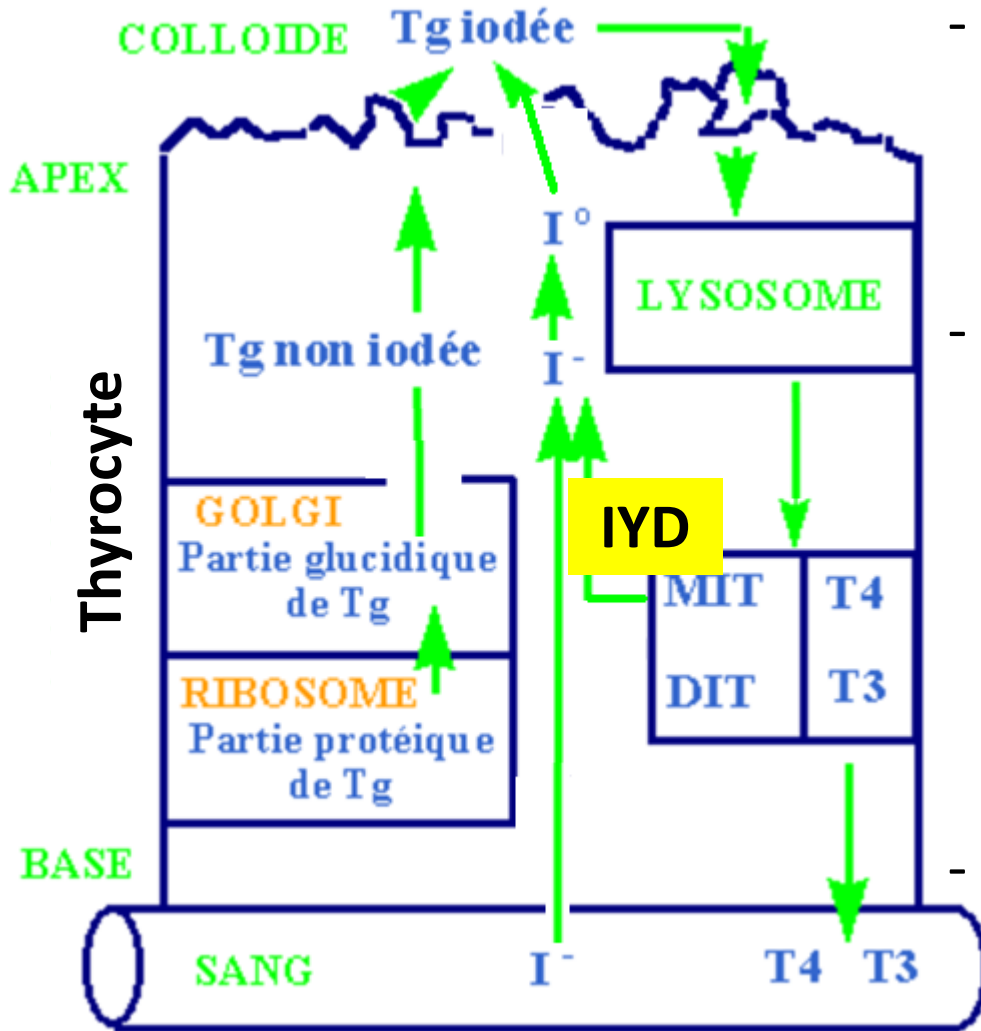
France pays à faible risque de carence compensation par les **sels de consommations enrichi en iode de potassium ou sodium à 18 μ g/kg** contre 1,87 μ g/Kg pour le sel non iodé.

Un adulte consomme 125 μ g/j et enfant 105 μ g/j

produits laitiers (adultes 25% enfants 34%)

poissons et crustacé (adulte 13% et enfant 10%)

libération des hormones thyroïdiennes



- La Tyroglobuline iodée passe dans la cellule par **endocytose** (vésicules de résorption)
- Hydrolysée par des peptidases lysosomiales, les cathepsine, pour libérer la T3 et T4 qui passe dans la circulation sanguine grâce à un **transporteur MCT8**
- Les MIT et DIT libérés à ce niveau sont désiodés par la **déhalogénase (IYD)** et les iodures récupérés

ORIGINE GENETIQUE

	Gène (OMIM)	Échographie/ Scintigraphie thyroïdienne	Dosage de la thyroglobuline	Sévérité de l'HC, maladie associée	Mode de transmission
NIS	<i>SLC5A5</i> (601843)	Goitre Captation d'iode absente ou –	Tg sérique élevée	Hypothyroïdie variable	AR
PENDRIN	<i>SLC26A4/PDS</i> (605646)	Goitre Captation d'iode +, DOIP (perchlorate +)	Tg sérique élevée	Hypothyroïdie légère à modérée, Syndrome de Pendred : surdité	AR
DUOX	<i>DUOX1/DUOX2</i> (606758/606759)	Goitre Captation d'iode +, DOIP ou DOIT (perchlorate +)	Tg sérique élevée	Hypothyroïdie transitoire ou permanente de sévérité variable	AR/AD
	<i>DUOXA2</i> (612772)	Goitre Captation d'iode +, DOIP ou DOIT (perchlorate +)	Tg sérique élevée	Hypothyroïdie transitoire ou permanente de sévérité variable	AR
THYROPEROXYDASE	<i>TPO</i> (606765)	Goitre, Captation d'iode +, DOIT (perchlorate +)	Tg sérique élevée	Hypothyroïdie sévère	AR
THYROGLOBULINE	<i>TG</i> (188450)	Goitre congénital ou à croissance rapide, Captation d'iode +, perchlorate négatif	Tg sérique faible	Hypothyroïdie variable	AR
IYD	<i>IYD/DEHAL1</i> (612025)	Glande en place de taille normale, goitre, Captation d'iode +, perchlorate négatif	Tg sérique élevée, MIT/DIT dans le sérum et les urines	Hypothyroïdie variable	AR (pénétrance incomplète)
TRANSPORTEUR	<i>SLC26A7</i> (608479)	Goitre, DOIP (perchlorate +)	Tg sérique élevée	Hypothyroïdie variable	AR

POLYGENISME

Lucie Vaillant et al CRM TRH, CHU ANGERS

103 patients with CH-GIS
NGS of 48 genes

2 variants on the same recessive gene classified as "pathogenic" or "likely pathogenic"
OR 1 variant of a recessive gene classified as "pathogenic" and 1 other on the same gene of "uncertain significance" plus a familial segregation of variants and CH.
OR 1 rare variant of a dominant gene classified as "pathogenic" or "likely pathogenic" and 1) a familial segregation of variant and disease in the family, or 2) a patient with the same variant already described in the literature, 3) in vitro study confirming pathogenicity of the variant or 4) pathogenic in silico prediction.

YES
= solved cases

NO

29 solved cases (28%)
Median TSH at screening = 124 (15-417)
Median TSH at diagnosis = 100 (7-840)
Median FT4 at diagnosis = 6.7 (2-16.7)

13 TG/TG
7 TPO/TPO
5 PAX8^A
2 DUOX2^B
1 NKX2-1^C
1 TSHR^D

2 variants on the same recessive gene not classified as "likely benign" nor "benign"
OR 1 variant of a dominant gene classified as "uncertain significance" plus a familial segregation of variant and CH

YES
= probably solved cases

NO

20 probably solved cases (19%)
Median TSH at screening = 67 (15-210)
Median TSH at diagnosis = 123 (17-460)
Median FT4 at diagnosis = 6.6 (1.8-23.3)

9 TG/TG
7 TPO/TPO
2 DUOX1/DUOX1^E
1 TSHR
1 TPO/TPO + SLC26A4/SLC26A4

Only 1 variant of a recessive or dominant gene not classified as "likely benign" nor "benign"

YES
= partially solved cases

NO
= unexplained cases

21 partially solved cases (20%)
Median TSH at screening = 21 (17-275)
Median TSH at diagnosis = 28 (8-618)
Median FT4 at diagnosis = 13 (1.5-19)

5 TPO
4 SLC5A5
4 TG
3 DUOX2
2 TSHR
2 TG/TPO^F
1 DUOX1

33 unexplained (33%)
Median TSH at screening = 27 (17-250)
Median TSH at diagnosis = 56 (5-619)
Median FT4 at diagnosis = 12.2 (1.5-22.1)

3 likely benign variants : 1 in TG, 1 in TPO, 1 in TTR
30 without variant

HYPOTHYROIDIES CONGENITALES

!!!maladie grave en absence de traitement!!!

1/3500 naissances

Dépistage à 3j de vie (buvard : TSH)

85%

Dysgénésie thyroïdiennes :

Athyréose (25%)

Ectopie (50%)

Hypoplasie (5-10%)

**Seulement 2% ont une
origine génétique**

15%

Thyroïde est normale

Trouble de l'hormonosynthèse

**Souvent une origine génétique
Le plus souvent récessive
(parents non atteints
1 risque / 4 à chaque grossesse)**

AUTRES CAUSES :

origine centrale très rares (anomalie de sécrétion de la TSH)

Hypothyroïdies congénitales transitoires : interférence d'anticorps, traitement...

Journée des technicien(ne)s de laboratoire FIRENDO

JEUDI
20
NOVEMBRE
2025



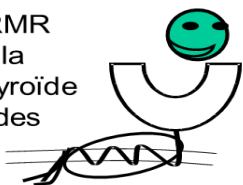
QUESTIONS ?

Delphine PRUNIER

Biologiste

Laboratoire de biochimie et Biologie moléculaire

CRMR
de la
Thyroïde
et des



Récepteurs Hormonaux

C
R
M
R

T
R
H



FACULTÉ
DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS



