

## Aspect génétique et dépistage du cancer médullaire de la thyroïde à Alger

Ammar Chikouche<sup>1,3</sup>, Nawel Habak<sup>2,3</sup>, Nadia Ould Bessi<sup>2,3</sup>, Boudissa Mebarek<sup>1,4</sup>  
 1 Département de médecine, Faculté de médecine d'Alger, Université d'Alger 1, Algérie.  
 2 Département de Pharmacie, Faculté de médecine d'Alger, Université d'Alger 1, Algérie.  
 3 Laboratoire de Biochimie, Centre Pierre et Marie Curie, Alger, Algérie.  
 4 Service d'endocrinologie, Centre Pierre et Marie Curie, Alger, Algérie.

### INTRODUCTION

Le cancer médullaire de la thyroïde ou CMT se présente dans 75% des cas sous forme sporadique et dans 25% des cas sous forme familiale entrant dans le cadre des Néoplasies Endocriniennes Multiples de type 2 (ou NEM2).

Les Néoplasies Endocriniennes Multiples de type 2 (ou NEM2), prédisposant au développement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT), subdivisées en NEM2A, NEM2B et CMTF (cancer médullaire de la thyroïde familial), constituent une affection héréditaire rare autosomique dominante, liée aux mutations du proto-oncogène RET.

Le diagnostic génotypique des cas index, à la recherche de mutation localisée dans les régions codantes (exons 8, 10, 11, 13, 14, 15 et 16) du proto-oncogène RET, se fait par des techniques de biologie moléculaire.

Rechercher la mutation familiale chez tous les apparentés de cas index, porteur de mutation, pour dépister de manière très précoce les personnes à haut risque pour pouvoir faire bénéficier ces sujets porteurs de la mutation familiale d'une surveillance étroite et d'une thyroïdectomie prophylactique car tout porteur d'une mutation du proto-oncogène RET fera un CMT.

### OBJECTIFS

Rechercher chez patients avec diagnostic de cancer médullaire de la thyroïde, par des techniques de biologie moléculaire, une mutation dans des exons du gène RET qui permet de confirmer le diagnostic de NEM2. Ce qui va permettre d'assurer au cas index une surveillance adaptée et de mettre en place le dépistage génétique des apparentés à la recherche des porteurs de la mutation familiale pour leur permettre de bénéficier d'une surveillance médicale étroite, avant toute manifestation clinique et biologique et d'une thyroïdectomie prophylactique.

### MATERIELS ET METHODES

Notre étude a concerné 209 patients diagnostiqués CMT isolé ou NEM2 et 96 apparentés. Parmi nos patients : 174 ont été diagnostiqués comme CMT isolé, 32 comme NEM2A et 03 ont été diagnostiqués comme NEM2B.

96 apparentés appartenant à 21 familles de cas index porteurs de mutation: dont 26 adultes et 70 enfants de 5 mois à 17 ans apparemment sains ont été étudiés.

L'extraction d'ADN a été faite par la méthode aux sels

La recherche de la mutation été effectuée par amplification par PCR des exons 8, 10, 11, 13, 14, 15 et 16 du proto-oncogène RET suivi d'une purification par la technique de purification sur plaque millipore, puis PCR de séquence suivit d'une purification par gel filtration et séquençage direct.

### RESULTATS

Parmi les 174 patients diagnostiqués comme CMT, 158 n'étaient porteurs d'aucune mutation, 16 étaient porteurs de mutations germinales, la C618Y, la L790F, la V804M et la C634F (1 cas pour chaque mutation), la C634Y (6 cas), 4 cas la E768D (retrouvée sous 2 formes (gag/gac) et (gag/gat)) et la S891A (2 cas).

Parmi les 32 patients NEM 2A, 28 étaient porteurs de mutations connus et décrites dans la littérature, la C634R, la C634G, la C620R et la C634Y et 04 cas n'étaient pas porteurs de mutation germinale.

Les 3 patientes NEM2B étaient porteurs de la même mutation, la M918T.

Donc les patients cas index étudiés se répartissent en 158 CMT sporadiques et 51 CMT familiaux ou NEM2 (ce qui représente 24,40%). 47 sur 51 cas index de NEM2 étaient porteurs de mutation du gène RET.

Ces NEM2 se répartissent en 03 NEM2B (5,88), 16 CMTF (31,37) et 32 NEM2A (62,74). Ces pourcentages sont presque équivalents à ceux de la littérature.

12 mutations génétiques différentes du gène RET ont été retrouvées sous forme hétérozygote. Le dépistage génétique des 96 apparentés sains appartenant à 21 familles de cas index, n'a pas retrouvé de mutation chez les 26 adultes sains mais parmi les 70 enfants apparemment sains, 32 étaient porteurs de la mutation familiale (ce qui représente 45,75%) dont certains ont pu bénéficier d'une thyroïdectomie prophylactique et ont été opérés à Alger.

### CONCLUSION

Les 12 différentes mutations retrouvées chez 47 sur 51 cas de NEM2 dans notre population algérienne, sont connues et répertoriées dans la littérature.

Les mutations les plus fréquemment retrouvées dans les NEM2A sont la C634R à 46,87% et la C634Y à 34,37%.

Dans les cas de CMT Familial, les mutations prépondérantes sont la C634Y à 37,5 %, et la G768D, à 25%.

La mutation M918T retrouvée dans les 03 cas de NEM2B, est la plus fréquemment retrouvée dans la littérature.

Des apparentés apparemment sains au nombre de 32 parmi 70 enfants, étaient porteurs de mutation familiale.

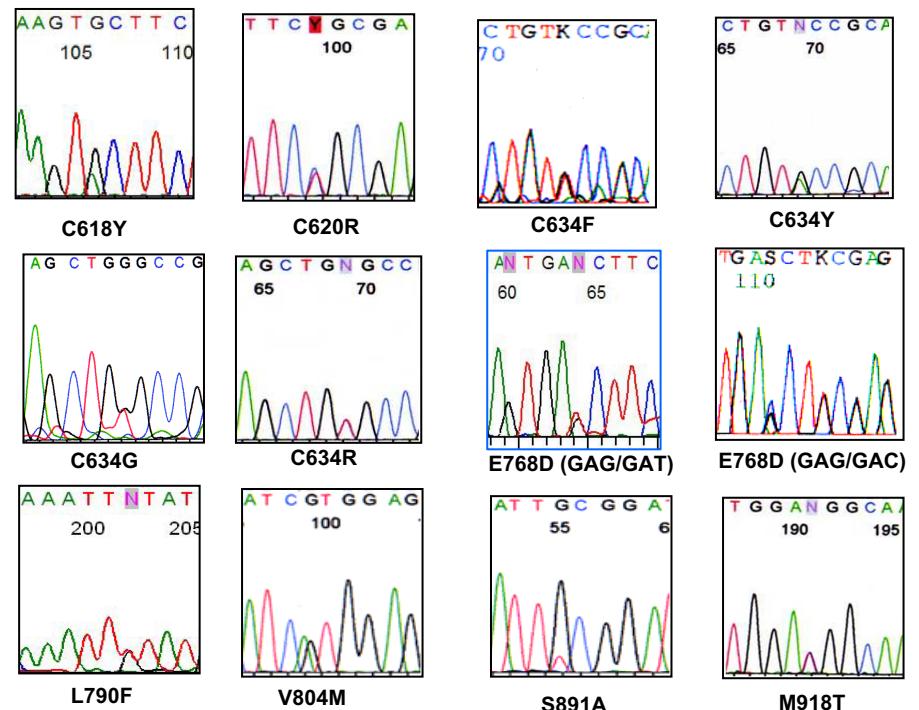
La recherche de la mutation familiale chez les apparentés d'un cas index de NEM2 s'avère très utile pour la prise en charge précoce des cas porteurs de cette mutation du proto-oncogène RET et bénéficié d'une thyroïdectomie prophylactique qui représente la seule mesure thérapeutique efficace dans le traitement du CMT.

### Résultats de l'étude génotypique des cas index

Nombre	Mutation	Exon	Diagnostic
158	Aucune mutation		CMTs
01	Mutation hétérozygote C618Y (TGC/TAC)	10	CMTF
01	Mutation hétérozygote C634F (TGC/TTC)	11	
06	Mutation hétérozygote C634Y (TGC/TAC)		
03	Mutation hétérozygote E768D (GAG/GAT)	13	
01	Mutation hétérozygote E768D (GAG/GAC)		
01	Mutation hétérozygote L790F (TTG/TTT)		
01	Mutation hétérozygote V804M (GTG/ATG)	14	NEM2A
02	Mutation hétérozygote S891A (TCG/GCG)	15	
01	Mutation hétérozygote C620R (TCG/CGC)	10	
01	Mutation hétérozygote C634G (TGC/GGC)	11	
15	Mutation hétérozygote C634R (TGC/CGC)		
11	Mutation hétérozygote C634Y (TGC/TAC)		
04	Aucune mutation	-	NEM2B
03	Mutation hétérozygote M918T (ATG/ACG)	16	

### Résultats de l'étude génotypique des apparentés

Nombre de famille	Mutation	Apparentés analysés	Adultes		Enfants			
			AS (36)		ESNP (38)		ESP (32)	
			F	M	F	M	F	M
1	C634F	5	0	0	2	2	1	1
1	C634G	6	1	2	1	0	1	1
6	C634R	26	4	5	2	6	6	3
5	C634Y	29	4	4	5	5	4	7
1	E768D	7	0	0	2	3	1	1
1	E768D	2	2	0	0	0	0	0
1	L790F	5	0	1	3	0	0	1
1	V804M	1	0	0	0	0	1	0
1	S891A	5	0	0	1	1	1	2
3	M918T	10	1	2	3	4	0	0
21		96	12	14	17	21	16	16



Les 12 différentes mutations retrouvées chez 47 sur 51 cas de NEM2 dans notre population algérienne, sont connues et répertoriées dans la littérature.