

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome de Résistance aux HT par variant pathogène de *THRB*

Argumentaire

**Centre de Référence des Maladies Rares de la
Thyroïde et des Récepteurs Hormonaux (CRM-**

09/01/2024

Cet argumentaire a été élaboré par le Centre de Référence des Maladies Rares de la Thyroïde et des Récepteurs Hormonaux (CRM-R-TRH). Il a servi de base à l'élaboration du PNDS « Syndrome de Résistance aux Hormones Thyroïdiennes par variant pathogène de *THRB* ».

Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence
<http://www.maladies-endocriniennes.fr/>

Sommaire

Liste des abréviations	4
Préambule	6
Argumentaire	7
1 Introduction.....	7
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	9
3 Diagnostic et évaluation initiale.....	10
4 Prise en charge thérapeutique.....	22
5 Suivi.....	25
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles	28
Annexe 2. Liste des participants	29
Rédacteurs	29
Groupe de travail multidisciplinaire	29
Gestion des intérêts déclarés	29
Modalités de concertation du groupe d etravail multidisciplinaire	30
Références bibliographiques	31

Liste des abréviations

ACFA	Arythmie complète par fibrillation auriculaire
AESH	Accompagnant des élèves en situation de handicap
ALB	Albumine
ALD	Affection de longue durée
ATS	Antithyroïdien de synthèse
AVC	Accident vasculaire cérébral
CAMSP	Centre d'action médico-sociale précoce
CRMR-TRH	Centre de référence des maladies rares de la thyroïde et des récepteurs hormonaux
CMPP	Centre médico-psycho-pédagogique
CPK	Créatine phosphokinase
DBD	Domaine de liaison à l'ADN (DNA-binding domain)
DMO	Densité minérale osseuse
FIRENDO	Filière des maladies rares endocriniennes
HT	HT
IDM	Infarctus du myocarde
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LBD	Domaine de liaison à l'hormone (ligand-binding domain)
L-T3	Liothyronine
L-T4	Lévothyroxine
MACE	Evènements cardiovasculaires majeurs
MCT8	Monocarboxylate transporter 8
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
NGS	Next generation sequencing
NT-proBNP	Partie N-terminal B-type natriuretic peptide
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
rT3	Reverse T3
RHT β	Résistance β aux HT
SBP2	Seleno-cystein insertion sequence binding protein 2
SESSAD	Service d'éducation spéciale et de soins à domicile
T3L	Tri-iodothyronine, T3 libre
T4L	Tetra-iodothyronine, T4 libre
TBG	Thyroxin binding globulin
TDAH	Syndrome de troubles de l'attention-hyperactivité
THRA	Récepteur α aux HT
THRB	Récepteur β aux HT

TR α	Récepteur α aux HT (molécule)
TR β	Récepteur β aux HT (molécule)
TRH	Thyroid-releasing hormone
Triac	Acide 3,3,5-triiodothyroacétique ou tiratricol
TSH	Thyroid-stimulating hormone
TTR	Tranthyréine

Préambule

Le PNDS sur le Syndrome de Résistance aux Hormones Thyroïdiennes par variant pathogène de *THRB* a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire

1. Introduction

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
--------------------------------	----------	---	--

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)	Résultats et signification
Dumitrescu et al., 2013 (6), Etats-Unis	Mise au point sur les syndromes de sensibilité réduite aux HT	Non	Cet article fait une synthèse de la littérature sur les différents syndromes de sensibilité réduite aux hormones thyroïdiennes (HT). Cela concerne notamment les RHT β avec leurs caractéristiques génétiques et les modèles physiopathologiques de la RHT β . Les données phénotypiques, hormonales et la stratégie de prise en charge sont également abordées. Les diagnostics différentiels, c'est-à-dire les autres les syndromes de sensibilité réduite aux HT sont expliqués.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Résultats et signification
Refetoff S et al., 1967, (1), Etats-Unis	Description d'un nouveau syndrome.	Cas Clinique C, 4	1 famille	Non	Première évocation d'un syndrome évoquant une résistance aux HT avec une surdité profonde, des anomalies épiphysaires, un goitre et une élévation des HT.
Sakurai A et al., 1989, (2), Etats-Unis	Diagnostic de la RHT β	C, 4	1 famille	Non	Première détection d'un variant pathogène de <i>THRB</i> chez des sujets atteints de RHT β
Takeda K et al., 1991, (3), Etats-Unis	Diagnostic de la RHT β	C, 4	37 sujets	Non	Détection de variants pathogènes de <i>THRB</i> chez des sujets atteints de RHT β et le caractère dominant de ces variants.
Vela A et al., 2019,	Caractéristiques des patients	C, 4	28 sujets	Non	Analyses des caractéristiques de 28 sujets avec une RHT β

Tableau 3. Etudes cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Résultats et signification
(4), Espagne	avec RHT β				confirmée génétiquement. Analyse de la prévalence en Espagne grâce au dépistage néonatal systématique par la TSH et la T4 libre (T4L), permettant d'évaluer l'incidence à 1/18750 naissances
Lafranchi et al., 2003, (5), Etats-Unis	Diagnostic des enfants avec une T4 totale élevée à la naissance	C, 4	80884 enfants dépistés	Non	Analyse des étiologies des enfants dépistés à la naissance avec une T4 totale élevée. Deux enfants avaient un diagnostic de RHT β permettant d'évaluer l'incidence à 1/40442 naissances sur 20 mois.
Ferrara et al., 2012, (7), Etats-Unis	Evaluation des sujets RHT β avec un variant biallélique pathogène de <i>THRB</i>	C, 4	3 sujets RHT β avec un variant biallélique pathogène de <i>THRB</i> comparés à leur parent monoallélique	Non	Mise en évidence de variants bialléliques pathogènes de <i>THRB</i> , chez 3 patients issus de 2 familles différentes. Les phénotypes de ces patients étaient particulièrement sévères par rapport au phénotype de leur apparenté monoallélique : retard de croissance, goitre avant 4 ans, pont nasal augmenté, retard des acquisitions, déficit intellectuel (baisse du quotient intellectuel), troubles de l'audition précoce nécessitant un appareillage avant 1 an. La comparaison avec les parents monoalléliques montrent que les tableaux cliniques sont plus nettement plus sévères chez les patients bialléliques pathogènes de <i>THRB</i> .

2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

Il n'existe pas de référence bibliographique pour cette partie.

3. Diagnostic et évaluation initiale

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
HAS, 2023, (8), France	Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte		Guide le diagnostic de l'hyperthyroïdie de l'adulte avec proposition du dosage de la TSH en première intention.
HAS, 2021, (9), France	Documents d'information sur le dépistage néonatal par examens biologiques		Document d'informations destiné au grand public et aux professionnels de santé sur les objectifs et la stratégie mise en place pour le dépistage néonatal de certaines pathologies dont l'hypothyroïdie congénitale. La TSH est l'examen de première intention et est réalisé sur carton buvard.
Weiss et al., 1999, (42), Etats-Unis	Commentaire sur la prise en charge de la femme enceinte avec une RHT β et de son enfant	Non	Cet éditorial commente la prise en charge effectuée pour une patiente enceinte. Il remet en question l'invasivité de la prise en charge (choriocentèse afin de déterminer le statut mutationnel fœtal, et chordocentèse pour évaluer le niveau hormonal) et l'attitude thérapeutique. Les auteurs plaident en faveur d'études plus précises avant de proposer cette stratégie chez une femme enceinte avec une RHT β .
Weiss et al., 2010, (43), Etats-Unis	Recommandations sur la prise en charge de la femme enceinte avec une RHT β	Non	A partir de quelques cas rapportés dans la littérature, les auteurs proposent d'adapter la stratégie diagnostique et thérapeutique en fonction génotype fœtal (impliquant donc un diagnostic prénatal) et en fonction du devenir des grossesses antérieures personnelles et familiales. Chez des femmes RHT β avec un fœtus non muté, une élévation de la T4L > 20% de la normale peut justifier de l'utilisation de propylthiouracile chez la mère avec comme objectif de limiter la T4L maternelle < 20% au-dessus de la norme. En cas de fœtus muté, aucune thérapeutique n'est proposée. En cas fœtus muté né de mère non mutée (et donc mutation issue du père), seul le goitre fœtal peut nécessiter l'injection intra-amniotique de levothyroxine (ou traitement de la mère par l'acide 3,3,5-triiodothyroacétique, Triac).

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Résultats et signification
Refetoff et al., 1993, (21), Etats-Unis	Mise au point sur les syndromes de résistance aux HT	Non	Cette revue de la littérature fait une synthèse de la RHT β avec ses caractéristiques génétiques et les modèles physiopathologiques. Les données phénotypiques, hormonales et la stratégie de prise en charge sont également abordées.
Dumitrescu	Mise au point	Non	Cette revue de la littérature fait une synthèse des différents syndromes

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature			
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Résultats et signification
et al., 2013 (6), Etats-Unis	sur les syndromes de sensibilité réduite aux HT		de sensibilité réduite aux HT. Cela concerne notamment les RHT β avec leurs caractéristiques génétiques et les modèles physiopathologiques de la RHT β . Les données phénotypiques, hormonales et la stratégie de prise en charge sont également abordées. Les diagnostics différentiels, c'est-à-dire les autres les syndromes de sensibilité réduite aux HT sont expliqués.
Kim et al., 2013, (22), Corée du Sud	Mise en point sur l'action des HT sur le développement du squelette	Non	Cet article souligne l'importance des HT sur la régulation de la croissance et le maintien osseux, sur la régulation du métabolisme osseux via son actions sur les chondrocytes, les ostéoblastes et les ostéoclastes. Le récepteur α aux HT (TR α) semble plus impliqué que le récepteur β (TR β) en activant différents facteurs de croissance.
Pappa et al., 2021, (38), Etats-Unis	Mise au point sur la RHT β .	Non	Cet article fait une mise au point sur la RHT β . Il souligne l'association retrouvée entre la RHT β et l'hypothyroïdie congénitale par dysgénésie. Les 5 cas rapportés sont associés à une élévation de la TSH et à des ectopies thyroïdiennes en position linguale. Cet article discute également l'association entre RHT β et l'auto-immunité thyroïdienne. Celle-ci pourrait être secondaire à l'activation des lymphocytes des thyrocytes par la TSH ou par l'augmentation de la maturation des cellules dendritiques thymiques et une majoration de la réponse pro-inflammatoire et cytotoxique par les HT.
Janssen et al., 2007 (45), Allemagne	Mise au point sur les protéines porteuses des HT	Non	Cet article fait une mise au point sur les différentes protéines porteuses des HT. (thyroxine-binding globulin, transthyrétine, albumine et lipoprotéines). Il décrit les différentes anomalies moléculaires de ces protéines et leurs implications cliniques et sur les dosages thyroïdiens.

Tableau 3. Etudes cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Résultats et signification
Kahaly et al., 2022, (10), Allemagne.	Evaluation cardiovasculaire de sujets RHT β	C, 3	54 sujets RHT β , 24 sujets hyperthyroïdiens et 20 sujets hypothyroïdiens et 22 sujets sains	Non	Cette série décrit les caractéristiques cardiovasculaires des patients RHT β . Chez ces patients, l'effet de l'excès des HT semble partiel sur le tissu cardiaque. Il existe des caractéristiques de type hyperthyroïdie sur la fonction systolique et diastolique mais pas sur la fraction fonction contractile ventriculaire gauche (fraction d'éjection, fraction de raccourcissement, épaissement de la paroi postérieure). Les sujets présentent certains symptômes de l'hyperthyroïdie comme des palpitations (32%), une tachycardie (26%), une fibrillation atriale (6%) mais à une

Tableau 3. Etudes cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Résultats et signification
					fréquence moindre que les patients hyperthyroïdiens. Il n'existe pas de corrélation entre le phénotype cardio-vasculaire et le génotype.
Pulcano et al., 2009, (11), Italie	Evaluation cardiovasculaire de sujets RHT β	C, 3	16 sujets RHT β et 16 sujets sains	Non	Cette série décrit les caractéristiques cardiovasculaires des patients RHT β . Elle ne décrit pas de fréquence accrue de tachycardie mais une élévation de la pression artérielle. Ces sujets présentent une réduction de la masse ventriculaire gauche, de l'épaisseur du septum interventriculaire et des anomalies de la relaxation. Les résistances vasculaires périphériques sont plus élevées que chez les sujets sains.
Moran et al., 2022, (12), Royaume-Uni	Evaluation métabolique et vasculaire de sujets RHT β	C, 3	77 sujets RHT β , 40 sujets hyperthyroïdiens et 40 sujets sains	Non	Cette série décrit le profil métabolique et vasculaire des patients RHT β en les comparant avec des patients hyperthyroïdiens et des sujets sains. En comparaison avec des sujets, les concentrations de LDL cholestérol et de triglycérides sont plus élevées chez les patients RHT β , et la concentration de HDL cholestérol est plus basse. La concentration de LDL cholestérol est par ailleurs plus élevée que celle des patients hyperthyroïdiens. L'index d'insulinorésistance HOMA-IR est également plus élevé que chez les sujets sains. L'accumulation lipidique intrahépatique et intramusculaire évaluée par l'IRM est plus importante chez les patients RHT β que chez les sujets sains. L'épaisseur intima média carotidienne n'est pas modifiée.
Sibilia et al., 2019, (13), France	Evaluation cardiovasculaire de sujets RHT β	C,3	287 sujets	Non	Cette série décrit les caractéristiques cardiovasculaires des patients RHT β . Les données sont celles des patients du registre français des RHT β du CRMR-TRH. Tous les patients présentaient une RHT β confirmée génétiquement. L'HTA est présente chez 9.4% des patients et 54.2% des patients présentent des palpitations et 54.3% une

Tableau 3. Etudes cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Résultats et signification
					tachycardie. Parmi les patients, 7.9% présentent une fibrillation/flutter auriculaire, 5.2% une tachycardie sinusale, 1% des extrasystoles ventriculaires et 0.7% des troubles de la conduction. La cardiopathie ischémique est peu fréquente (1.7%), tout comme l'insuffisance cardiaque (2.4%). Une anomalie valvulaire est présente chez 4.9% des patients.
Okosieme et al., 2023, (14), Royaume-Uni	Description du risque de morbidité et mortalités cardio-vasculaires et mortalité toute cause chez les sujets RHT β	B, 2	55 sujets RHT β comparés à 2750 sans RHT β		Cette série compare le risque d'évènements cardiovasculaires chez 55 patients RHT β en les appareillant à 2750 patients sans RHT β . Le risque d'évènements cardiovasculaires majeurs (MACE, associant les décès cardiovasculaires, l'infarctus du myocarde (IDM), l'accident cérébral vasculaire (AVC) et l'insuffisance cardiaque) est majoré par 3.5, le risque de fibrillation atriale par 10.6 et le risque d'insuffisance cardiaque par 6.3. Il n'existe pas de majoration du risque d'IDM ou d'AVC. La mortalité cardio-vasculaire n'a pas été analysée isolément. La mortalité toutes causes confondues est également augmentée par 2.8. Ces risques sont plus importants chez les patients avec des comorbidités lors du diagnostic de RHT β . Le premier évènement cardiovasculaire intervient en moyenne à 56 ans, soit 11 ans plus tôt que chez les patients sans RHT β . Il existe une association avec entre la concentration de T4L au diagnostic de la RHT β et le risque de morbi-mortalité. Le risque intervient dès la T4L > 30 pmol/L et est majoré de 7% par pmol/l de T4L. Il n'existe pas de différence sur les concentrations d'HT lors du suivi, selon les modalités thérapeutiques proposées aux patients pour contrôler l'excès hormonal. Les auteurs concluent à l'effet de l'exposition cardiaque en HT durant la vie sur le risque d'évènements cardiovasculaires

Tableau 3. Etudes cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Résultats et signification
					en évoquant que ce risque serait proche de celui de l'hyperthyroïdie d'origine thyroïdienne.
Brucker-Davies et al., 1995, (15), Etats-Unis	Description de sujets pédiatriques avec RHT β	C, 3	42 enfants	Non	Cette première grande série permet d'évaluer la prévalence de différentes caractéristiques d'enfants porteurs d'une RHT β : goitre : 65% ; trouble de l'attention hyperactivité: 60% ; QI < 85 : 38% ; trouble de la parole : 35% ; infections de la sphère ORL dont otites: 56% ; déficit auditif : 24% chez l'adulte et 19% chez l'enfant ; anomalies cardiaques : 18% et petite taille : 18%.
Hauser et al., 1993, (16), Etats-Unis	Evaluation la fréquence de du syndrome trouble de l'attention-hyperactivité (TDAH) chez les sujets RHT β	C, 3	49 sujets avec RHT β et 55 sujets apparentés sans RHT β ; dont 50 sont des enfants	Non	Cette série décrit une fréquence accrue du syndrome TDAH chez les sujets RHT β en comparaison avec des sujets apparentés (50% vs 0% des enfants 7%). 70% des enfants RHT β présentent un TDAH vs 20% des enfants sains. Le TDAH est 3.2 fois plus présent chez l'homme que chez la femme.
Brucker-Davies et al., 1996, (17), Etats-Unis	Evaluation du déficit auditif chez les sujets RHT β	C, 3	82 sujets avec RHT β et 55 sujets apparentés sans RHT β	Non	Cette série décrit 21% de perte auditive chez les sujets RHT adulte vs aucune chez les apparentés, avec des anomalies de de transmission et des déficits neurosensoriels. 50% des sujets présentent un trouble de la fonction cochléaire avec ou sans perte auditive, mais sans aucune anomalie morphologique tomodensitométrique. Les anomalies de conduction sont possiblement liées aux antécédents d'otites présents chez 2/3 des sujets.
Xing et al., 2017, (18), Chine	Présentation d'un cas de cancer thyroïdien chez un sujets RHT β et revue de la littérature	C, 4	1 sujet	Non	Cette série décrit un sujet avec un carcinome papillaire thyroïdien <i>BRAF</i> muté, thyroïdite auto-immune et une RHT β . Elle décrit 14 autres cas de cancers thyroïdiens dont la taille varie entre 2 et 24mm, la plupart étant infracentimétriques.
Paragliola et al., 2011, (19), Italie	Présentation de 2 cas de cancer thyroïdien chez deux sujets RHT β	C, 4	2 sujets (dont un sans variant génétique pathogène de <i>THRB</i>)	Non	Cette série décrit un sujet avec un microcarcinome papillaire thyroïdien et un sujet avec un carcinome papillaire pT2, considérés comme guéris après respectivement 3 et 8 ans de

Tableau 3. Etudes cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Résultats et signification
					suivi
Vinagre et al., 2014, (20), Portugal	Un cas de cancer thyroïdien chez un sujet RHT β	C, 4	1 sujet	Non	Cette série décrit un sujet de 19ans avec un carcinome papillaire thyroïdien <i>BRAF</i> muté V600E, avec métastase ganglionnaire. Elle soulève la question de la stimulation de TSH dans la prolifération tumorale.
Cardoso et al., 2014, (23), Brésil	Evaluations clinico-biologiques des paramètres liés aux métabolisme osseux chez des sujets RHT β	C, 3	14 sujets (8 adultes et 6 enfants avec RHT β) et 24 sujets sains	Non	Cette série décrit chez l'adulte RHT β une élévation de la calcémie sans modification de la parathormone et une réduction de densité minérale osseuse (DMO) totale et lombaire. Chez l'enfant, la calcémie et le Fibroblast Growth Factor 23 sont plus élevés, la phosphorémie plus basse mais sans modification de la DMO. Les marqueurs du remodelage osseux étaient comparables aux sujets sains.
Weiss et al., 2012, (24), Etats-Unis	Evaluation visuelle chez un patient RHT β	C, 4	1 enfant RHT β	Non	Ce cas décrit l'évaluation visuelle d'un enfant de 11 mois avec une RHT β biallélique composite (R338W, exon 9, et R429W, exon 10). Cet enfant présente un nystagmus, des oscillations oculaires et des troubles évoquant des difficultés de reconnaissance des couleurs. Les examens ont mis en évidence une réduction de réponse à la stimulation des L-cônes et des M-cônes et majoration de la réponse à la stimulation des S-cônes. Un lien avec le biallélisme de <i>THRB</i> a été fait compte tenu du rôle des récepteurs aux HT dans la différenciation des photorécepteurs.
Campi et al., 2017, (25), Italie	Evaluation visuelle chez les sujets RHT β	C, 3	27 sujets RHT β comparés à 31 sujets sains	Non	Cette série décrit les paramètres visuels des sujets adultes RHT β et les comparent à des sujets sains. Tous les sujets avaient une acuité visuelle +/- corrigée normale, sans maladie ophtalmique connue. Les sujets RHT β présentent une altération de la sensibilité de la vision des couleurs. Ils présentent également une réduction de réponse des cônes et des bâtonnets à la stimulation. Cette réduction concerne les L et M-

Tableau 3. Etudes cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Résultats et signification
					cônes mais pas les S-cônes. Il n'existe pas de différences entre les femmes et les hommes. Il n'existe pas de relation entre les anomalies retrouvées et le niveau des HT.
Amselmo et al., 2004, (26), Portugal	Evaluation de de l'excès d'HT chez les fœtus/enfants nés de mères porteuses d'une RHT β	C, 3	44 sujets avec une RHT β et 123 sujets apparentés sains	Non	Cette série montre que les nouveau-nés nés de mères porteuses d'un variant pathogène de <i>THRB</i> présentent un plus petit poids de naissance pour l'âge gestationnel, mais uniquement si le nouveau-né n'est pas porteur du variant. Le risque de fausse-couche est de 22% chez les femmes mutées. Cette série concerne différentes familles mais toutes étaient porteuses du même variant R233Q de <i>THRB</i> .
Zaig et al., 2018, (27), Israel	Evaluation de sujets avec RHT β dont la grossesse.	C, 3	21 sujets avec une RHT β (13 adultes et 8 enfants), comparés à 25 sujets apparentés sains	Non	Cette série décrit 21 sujets RHT β avec leurs caractéristiques cliniques (goitre tachycardie, troubles neuropsychologiques et troubles staturaux et/ou pondéraux). Elle décrit des données durant les grossesses. Ces données ne sont pas toutes statistiquement fiables car l'effectif est réduit. Cette série évoque une majoration du risque d'hypertension gravidique et une faible prise de poids durant la grossesse. Les nouveau-nés atteints issus de mères atteintes semblent avoir un risque majoré de petite taille pour l'âge gestationnel et une plus faible prise de poids post natal. Le risque de fausse- couche n'est pas majoré.
Kvistad et al., 2004, (28), Norvège	Evaluation du retard de croissance dans une grande famille de RHT β	C, 4	29 sujets avec RHT β (19 adultes et 10 enfants) comparés à 16 sujets apparentés sains	Non	Cette série décrit au sein d'une seule même famille les paramètres de croissance et osseux de 10 enfants et 19 adultes RHT β et les comparent à des apparentés sains. Tous les sujets RHT β présentent le variant pathogène monoallélique de <i>THRB</i> (G344A, exon 9). La taille de naissance est similaire entre nouveau-nés sains et RHT β . Le statut RHT β de la mère n'influence pas la taille de naissance des enfants RHT β . Par contre, la taille finale lors de l'étude est plus faible chez

Tableau 3. Etudes cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Résultats et signification
					enfants RHTβ avec un retard d'âge osseux. Le poids de naissance était plus faible chez les enfants RHTβ et ce d'autant que la mère n'était pas mutée. Ceci va l'encontre des études précédentes. Chez les adultes, la taille est plus petite chez les RHTβ et cela correspond à -4.4cm chez la femme et -4.7cm chez l'homme. Cette série décrit également les autres caractéristiques habituelles des sujets RHTβ.
Maciel et al., 2010, (29), Brésil	Evaluation du diagnostic d'un nouveau-né porteur d'une RHT β	C, 4	1 sujet	Non	Ce cas décrit un nouveau-né avec une TSH élevée à 13.1 mU/L au dépistage de l'hypothyroïdie congénitale, mais à 4.3 mU/L lors du test de confirmation, avec une élévation de la T4L et de la T3L. Ce dépistage a d'ailleurs fait le diagnostic de RHT β familiale par variant pathogène monoallélique de <i>THRB</i> (P453T, exon 10)
Maruo et al., 2016, (30), Japon	Evaluation du diagnostic et de suivi d'un nouveau-né porteur d'une RHT β	C, 4	1 sujet	Oui	Ce cas décrit un nouveau-né symptomatique avec une TSH élevée à 198 mU/L au dépistage de l'hypothyroïdie congénitale, contrôlée à 34 mU/L avec une élévation de la T4L et de la T3L. Le traitement par liothyronine a permis d'améliorer le tableau clinique sévère à 4 ans. La génétique révélait une délétion de l'exon 10 de <i>THRH</i> .
Wu et al., 2006, (31), Etats-Unis	Evaluation du diagnostic d'un nouveau-né porteur d'une RHT β	C, 4	1 sujet nouveau-né et 2 autres enfants	Oui	Ce cas décrit un nouveau-né avec une TSH élevée à 220 et 405 mU/L en période néonatale avec une élévation importante de la T4L à 25 pmol/L et de la T3L à 50 pmol/L. Il décrit les différents traitements proposés dans la première année de vie (propylthiouracile, liothyronine, octréotide, acide triiodothyroacétique). Le tableau clinique est sévère et la génétique révèle une insertion en position 1590 de <i>THRH</i> entraînant une incapacité du TR β à fixer ses corepresseurs.
Blair et al., 2002, (32), Royaume-Uni.	Evaluation de trois nouveau-nés issus deux femmes RHT β sous	C, 4	2 sujets (et 3 enfants)	Oui	Cette série décrit le cas de deux femmes RHT β et de 3 enfants (une femme avec un enfant et l'autre avec deux enfants). Ces femmes ont été traitées par

Tableau 3. Etudes cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Résultats et signification
	propylthiouracile durant la grossesse				propylthiouracile durant leur grossesse, sans complication chez les nouveau-nés. Cette série souligne le caractère hypermétabolique de d'un des enfants motivant également un traitement par propylthiouracile.
Cömert et al., 2010, (33), Turquie	Evaluation d'un nouveau-né avec une présentation inhabituelle de RHT β	C, 4	1 sujet	Non	Ce cas décrit un nouveau-né qui présente un ictère, une ophtalmopathie, une hyperbilirubinémie et une polycythémie. Le diagnostic de RHT β est fait devant une élévation une T4L et une TSH inadaptée.
Chiesa et al., 2012, (34), Argentine	Evaluation lors du diagnostic de 6 enfants avec une RHT β	C, 4	6 sujets enfants avec une RHT β et 4 de leurs parents atteints	Non	Cette série décrit 6 enfants avec un diagnostic de RHT β fait entre 6 mois et 13 ans. Lors du diagnostic 4/6 avaient une tachycardie, 5/6 un goitre et 3/5 des difficultés d'apprentissage (avec trouble de l'attention)
Canadas et al., 2012, (35), Etats-Unis	Evaluation d'un cas de RHT β chez un enfant	C, 4	1 sujet	Oui	Ce cas décrit la découverte d'une RHT β devant un goitre compressif avec retentissement respiratoire chez une fille de 4 ans. Elle présente par ailleurs une hyperactivité et des troubles de la concentration, et une hormonologie avec une TSH élevée à 60 mU/L avec une T4 totale et libre peu élevées contrairement à la T3 totale. Une thyroïdectomie a dû être réalisée et un traitement par liothyronine a été proposé car la lévothyroxine ne suffisait pas à freiner suffisamment la TSH.
Grabeger et al, 2005, (36), Etats-Unis	Evaluation d'un enfant avec RHT β et hypothyroïdie congénitale	C, 4	1 enfant RHT β	Oui	Ce cas décrit la coexistence d'une RHT β et d'une hypothyroïdie congénitale par ectopie thyroïdienne linguale. La TSH néonatale était élevée à 350mU/L et la T4 normale, sans signe d'hypothyroïdie chez l'enfant. Le traitement par lévothyroxine initialement mis en place a été interrompu à 4 mois devant l'élévation de la T4L sans retentissement clinique durant l'enfance. Lors de la reprise de la lévothyroxine, l'hormonémie était dans les niveaux attendus de RHT β . La reprise a aussi été motivée pour éviter l'augmentation de taille du tissu thyroïdien lingual, secondaire à

Tableau 3. Etudes cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Résultats et signification
					l'élévation de la TSH. Le variant pathogène de <i>THRB</i> est le R320H (exon 9).
Nakajima et al., 2009, (37), Japon	Evaluation d'un enfant avec RHT β et hypothyroïdie congénitale	C, 4	1 enfant RHT β	Oui	Ce cas décrit la coexistence d'une RHT β et d'une hypothyroïdie congénitale par ectopie thyroïdienne linguale. La TSH néonatale est élevée 177 mU/L et la T4 libre basse à 0.37ng/dl. La difficulté à abaisser la TSH avec de forte dose de levothyroxine a permis d'évoquer le diagnostic de RHT β . La croissance et le développement intellectuel sont normaux. Le variant pathogène de <i>THRB</i> est le R316C (exon 9).
Ferrara et al., 2012, (7), Etats-Unis	Evaluation de sujets RHT β par variant pathogène biallélique de <i>THRB</i>	C, 4	3 sujets RHT β par variant pathogène biallélique de <i>THRB</i> comparés à leur parent avec un variant monoallélique	Oui	Cette série décrit 3 patients porteur d'un variant pathogène biallélique de <i>THRB</i> , issus de 2 familles différentes. Les phénotypes de ces 3 patients sont particulièrement sévères par rapport au phénotype de leur apparenté monoallélique : retard de croissance, goitre avant 4 ans, pont nasal augmenté, retard des acquisitions, déficit intellectuel (baisse du quotient intellectuel), troubles de l'audition précoce nécessitant un appareillage avant 1 an. La comparaison avec leur parent monoallélique montrent que les tableaux cliniques sont nettement plus sévères chez les patients avec un variant pathogène biallélique de <i>THRB</i> .
Zhou et al., 2018, (39), Chine		C, 4	2 sujets RHT β	Oui	Cette série décrit la coexistence de variant pathogène de <i>THRB</i> chez 280 sujets avec une hypothyroïdie congénitale par dysgénésie. Parmi ces sujets, 2 présentent également une 1 variant faux-sens de <i>THRB</i> : D26N et C36Y. Ce dernier est responsable d'une réduction de prolifération cellulaire et une augmentation de l'apoptose. L'expression du messager de la thyroglobuline et du symporteur NIS était réduite.
Barkoff et al., 2010, (40), Etats-Unis	Evaluation de l'auto-immunité thyroïdienne chez des sujets RHT β .	B, 2	330 sujets avec RHT β comparés à 92 sujets apparentés	Non	Cette série décrit la prévalence d'une auto-immunité thyroïdienne en recherchant la présence d'anticorps anti-thyroglobuline ou anti-TPO chez 330 sujets RHT β

Tableau 3. Etudes cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Résultats et signification
			sains		et 92 apparentés sains. L'odds ratio global d'une auto-immunité est de 2.36, ce qui significatif uniquement chez l'homme à 2.91 et non chez la femme. La prévalence de l'auto-immunité n'est pas génotype-dépendant, ni âge-dépendant. L'hypothèse retenue est celle d'une activation du système immunitaire thymique par les HT.
Asteria et al., 1999, (41), Italie	Evaluation clinique d'une femme enceinte avec une RHT β	C, 4	1 femme enceinte et son fœtus, porteurs d'une RHT β	Oui	Ce cas décrit la démarche diagnostique et thérapeutique d'une femme enceinte RHT β , traitée par Triac. Les auteurs proposent un dépistage anténatal du statut génétique fœtal par biopsie des villosités choriales afin de décider de la prise en charge materno-fœtale. Ils justifient cela par la gravité de l'état anténatal et post natal.
Dhingra et al., 2008, (44), Royaume-Uni	Evaluation clinique de trois femmes enceintes avec une RHT β et de leur enfant	C, 4	3 femmes enceintes RHT β et leur enfant	Oui	Cette série décrit le devenir de trois femmes enceintes avec RHT β . Seule une d'entre elle a eu besoin d'un traitement par propylthiouracile en fin de grossesse devant une tachycardie. Les valeurs de T4L durant la grossesse sont stables par rapport aux niveaux pré-conceptionnels. Un enfant est né prématuré et un déclenchement a été décidé pour un oligoamnios. Les trois enfants ne sont à priori pas porteurs d'un variant de <i>THRB</i> . Cette série ne plaide pas en faveur d'une intervention thérapeutique ou d'un diagnostic anténatal.
Cartwright et al., 2008, (46), Royaume-Uni	Evaluation des HT selon les trousses de dosage	C, 4	4 sujets avec une dysalbuminémie thyrotoxisque familiale (DTF)	Non	Cette série décrit les concentrations de T4L chez 4 patients porteurs d'une DTF. Elle compare concentrations hormonales selon différentes trousses de dosages industrielles avec la valeur de référence par dialyse symétrique.
Dieu et al., 2019, (47), France	Evaluation des diagnostics retenus face à un profil de RHT β	C, 4	58 sujets avec une demande d'analyse moléculaire pour un profil de RHT β	Non	Cette série décrit le diagnostic retenu après l'analyse moléculaire de 58 prélèvements issus de patients avec un profil clinique et hormonal compatible avec une RHT β . Ces patients ont bénéficié d'une analyse moléculaire multigénique sur une puce dédiée. Une cause

Tableau 3. Etudes cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Résultats et signification
					génétiq�� est retrouvée dans 50% (26% par un variant pathogène de <i>THRB</i> et confirmant donc la RHT��, 24% par un variant pathogène dans les protéines porteuses des HT). Le variant de l'albumine (responsable d'une DTF) est le plus fréquent. Une interférence est suspectée dans 26% mais sans variant retrouvé, et aucune explication n'est proposée dans 24% des prélèvements. Les auteurs proposent d'écarter une interférence de dosage en utilisant une autre trousse de dosages avant de réaliser une analyse moléculaire de la RHT�� et des protéines porteuses des HT.
Dieu et al., 2020, (48), France	Evaluation des caractéristiques cliniques et hormonales des patients avec une DTF	C, 4	303 sujets avec une suspicion de RHT��	Non	Cette série décrit les résultats de l'analyse moléculaire réalisée chez 303 sujets avec un profil de RHT��. Parmi eux, 38% présentent un variant pathogène de <i>THRB</i> et donc une RHT��. Parmi les patients sans variant de <i>THRB</i> 18% présentent un variant pathogène de l'albumine responsable d'une DTF. Ces patients avec DTF sont moins symptomatiques que les patients avec une RHT��. Ils ont des niveaux de T4L et de T3L plus bas, et plus souvent une T4L isolément élevée par comparaison les patients avec une RHT��. Les auteurs suggèrent de rechercher de façon systématique la DTF en cas suspicion de RHT��.

4. Prise en charge thérapeutique

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Haugen et al., 2016, (53), Etats-Unis	Proposition de recommandations pour harmoniser la prise en charge des nodules et des cancers différenciés de la thyroïde.	Oui	Cet article propose les recommandations de la société américaine de la thyroïde pour la prise en charge du nodule et du cancer différencié de la thyroïde.

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Résultats et signification
Groeneweg et al., 2017, (52), Pays-Bas	Mise au point sur les analogues des HT comme thérapie des syndromes de résistance aux HT	Non	Cette revue fait une synthèse du mode d'action des différents analogues des HT (Triac, D-Thyroxine) et de leur utilisation clinique chez les sujets RHT β . Elle réfléchit également sur les futures molécules en développement.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Résultats et signification
Anselmo et al., 2010, (49), Portugal	Evaluation de la liothyronine (L-T3) pour la régression d'un goitre chez une fille RHT β	C, 4	1 fille RHT β	Oui	Ce cas décrit chez une fille de 17 ans, le traitement d'un goitre progressif par L-T3. Après 13 mois de traitement et 2 mois après le passage à une posologie de >200 μ g un jour sur deux, le goitre commence à se réduire. Cela est associé à une réduction de la TSH <0.1 mU/L. Compte tenu d'une tachycardie, un traitement par aténolol a été

Tableau 3. Etudes cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Résultats et signification
					débuté. Les auteurs proposent donc la L-T3 comme un traitement du goitre chez les patients RHT β .
Anzai et al., 2012, (50), Japon	Evaluation du Triac chez un garçon RHT β	C, 4	1 garçon RHT β	Oui	Ce cas décrit les modifications cliniques et hormonales d'un garçon de 9ans traité par Triac pendant 3 ans avec une dose croissante de 0.7 à 3 mg/j. Dès trois mois, le goitre se réduit pour atteindre une réduction >50% sur 3 ans. La tachycardie et le syndrome trouble de l'attention-hyperactivité s'améliorent également sous Triac.
Guran et al., 2009, (51), Turquie	Evaluation de la D-Thyroxine et du Triac chez une fille RHT β	C, 4	1 fille RHT β	Oui	Ce cas décrit les modifications cliniques et hormonales d'une fille de 11.5 ans traitée pendant 1.5 ans par D-Thyroxine (2 à 6 mg/j) puis pendant 5.5 ans par Triac (1.5mg/j). Globalement, ces traitements améliorent la tachycardie et la fréquence cardiaque est restée stable après l'arrêt des 2 traitements. Le volume thyroïdien se majore de près de 100% sous D-Thyroxine, puis diminue à son arrêt, se majore sous Triac puis s'améliore et se stabilise après son arrêt.
Weiss et al., 1997, (54), Etats-Unis	Evaluation de l'efficacité de la la liothyronine dans le syndrome TDAH chez l'enfant RHT β	A, 1	8 enfants avec une RHT β et un syndrome TDAH et 9 enfants avec un syndrome TDAH sans RHT β	Oui	Cette étude analyse l'effet de la L-T3 sur le syndrome TDAH en prospectif, double aveugle, randomisée, versus placebo et en cross over (2 fois 1 mois). Les posologies de L-T3 sont de 1.5-2 μ g/kg/j. Cette étude montre que la L-T3 réduit le score d'hyperactivité évaluée par l'échelle de Connors chez 5/8 enfants RHT β (âgés de 4.5 à 13 ans), contre 1/9 enfants sans RHT β . La L-T3 réduit également le score d'impulsivité chez 4/8 enfants RHT β contre 1/9 enfant sans RHT β (et aggrave même ce score chez 6/9 d'entre eux). Les auteurs concluent à la possibilité d'utiliser la L-T3 dans le traitement du syndrome TDAH chez les enfants RHT β .
Salas-Lucia et al., 2023, (55), Etats-Unis	Evaluation des relations entre la fonction thyroïdienne maternelle et	C, 4	6 nouveau-nés avec RHT β et 3 nouveau-nés sains, issus	Non	Cette étude est un complément de celle publiée en 2004 par la même équipe. Elle précise que les concentrations de TSH et d'HT des femmes RHT β

Tableau 3. Etudes cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Résultats et signification
	celle de nouveau-nés nés de mère atteinte ou pas de RHT β		de 6 mères RHT β ; 4 nouveau-nés RHT β et 4 nouveau-nés sains, issus de 7 mères sans RHT β		enceintes. Leur TSH est variable durant la grossesse. Elle peut devenir indétectable et n'est pas différente selon le statut mutationnel du fœtus. Les niveaux d'HT sont le plus élevés à 8 et 16 semaines de gestation. A partir de la 25 ^{ème} semaine, les concentrations des HT sont plus importantes si le fœtus est sain. Les mères mutées avec un fœtus sain ont une plus grande période avec une T3L élevée qu'avec une T4L élevée. Les auteurs soulignent l'importance de cela dans la surveillance qui pourrait être faite aussi sur la T3 libre. Au sang du cordon, la TSH est indétectable si le nouveau-né est sain, et elle est normale si le nouveau-né est muté. La T3L est plus élevée chez les nouveau-nés sains, mais la T4L est identique. Chez les enfants nés de mères mutés, le poids de naissance est plus bas si le fœtus est sain

5. Suivi

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Weiss et al., 1999, (40), Etats-Unis	Commentaire sur la prise en charge de la femme enceinte avec une RHT β et de son enfant	Non	Cet éditorial commente la prise en charge effectuée pour une patiente enceinte. Il remet en question l'invasivité de la prise en charge (choriocentèse afin de déterminer le statut mutationnel fœtal, et chordocentèse pour évaluer le niveau hormonal) et l'attitude thérapeutique. Les auteurs plaident en faveur d'études plus précises avant de proposer une stratégie de dépistage systématique du statut fœtal anténatal chez la femme enceinte avec une RHT β .
Weiss et al., 2010, (42), Etats-Unis	Recommandations sur la prise en charge de la femme enceinte avec une RHT β		A partir de quelques cas rapportés dans la littérature, les auteurs proposent d'adapter la stratégie diagnostique et thérapeutique en fonction génotype fœtal (impliquant donc un diagnostic prénatal) et en fonction du devenir des grossesses antérieures personnelles et familiales. Chez des femmes RHT β avec un fœtus non muté, une élévation de la T4L > 20% de la normale peut justifier de l'utilisation de propylthiouracile chez la mère avec comme objectif de limiter la T4L maternelle < 20% au-dessus de la norme. En cas de fœtus muté, aucune thérapeutique n'est proposée. En cas fœtus muté né de mère non mutée (et donc mutation issue du père), seul le goitre fœtal peut nécessiter l'injection intra-amniotique de levothyroxine (ou traitement de la mère par l'acide 3,3,5-triiodothyroacétique, Triac).
Refetoff et al., 2023, (56), Etats-Unis	Commentaire sur le suivi de la prise en charge cardiovasculaires des sujets avec RHT β		Ce commentaire analyse les résultats de l'étude de Okosieme et al. sur le risque majoré du MACE et de la mortalité toutes causes confondues chez les patients RHT β . Il souligne l'intérêt d'une surveillance cardiovasculaire dont rythmique même chez les patients asymptomatiques. Il n'en précise toutefois pas les modalités ni la fréquence.

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
--------------------------------	----------	--	----------------------------------	--	-----------------------	----------------------------

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Résultats et signification
Amselmo	Evaluation de	C, 3	44 sujets	Non	Cette série montre que les nouveau-

Tableau 3. Etudes cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Résultats et signification
et al., 2004, (25), Portugal	l'état de l'excès d'HT chez les fœtus-enfants nés de mères porteuses d'une RHT β		avec une RHT β et 123 sujets apparentés sains		nés nés de mères porteuses d'un variant pathogène de <i>THRB</i> présentent un plus petit poids de naissance pour l'âge gestationnel, mais uniquement si le nouveau-né n'est pas porteur du variant. Le risque de fausse-couche est de 22% chez les femmes mutées. Cette série concerne différentes familles mais toutes étaient porteuses du même variant R233Q de <i>THRB</i> .
Asteria et al., 1999, (40), Italie	Evaluation clinique d'une femme enceinte avec une RHT β	C, 4	1 femme enceinte et son fœtus, porteurs d'une RHT β	Oui	Ce cas décrit la démarche diagnostique et thérapeutique d'une femme enceinte avec RHT β , traitée par Triac. Les auteurs proposent un dépistage anténatal du statut génétique fœtal par biopsie des villosités chorales afin de décider de la prise en charge materno-fœtale. Ils justifient cela par la gravité de l'état anténatal et post natal.
Okosieme et al., 2023, (14), Royaume-Uni	Description du risque de morbidité et mortalités cardio-vasculaires et mortalité toute cause chez les sujets RHT β	B, 2	55 sujets RHT β comparés à 2750 sans RHT β		Cette série compare le risque d'événements cardiovasculaires chez 55 patients RHT β en les appareillant à 2750 patients sans RHT β . Le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (MACE, associant les décès cardiovasculaires, l'infarctus du myocarde (IDM), l'accident cérébral vasculaire (AVC) et l'insuffisance cardiaque) est majoré par 3.5, le risque de fibrillation atriale par 10.6 et le risque d'insuffisance cardiaque par 6.3. Il n'existe pas de majoration du risque d'IDM ou d'AVC. La mortalité cardio-vasculaire n'a pas été analysée isolément. La mortalité toutes causes confondues est également augmentée par 2.8. Ces risques sont plus importants chez les patients avec des comorbidités lors du diagnostic de RHT β . Le premier événement cardiovasculaire intervient en moyenne à 56 ans, soit 11 ans plus tôt que chez les patients sans RHT β . Il existe une association avec entre la concentration de T4L au diagnostic de la RHT β et le risque de morbi-mortalité. Le risque intervient dès la T4L > 30 pmol/L et est majoré de 7% par pmol/L de T4L. Il n'existe pas de différence sur les concentrations d'HT lors du suivi, selon les modalités thérapeutiques proposées aux patients pour contrôler l'excès hormonal. Les

Tableau 3. Etudes cliniques					
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Résultats et signification
					auteurs concluent à l'effet de l'exposition cardiaque en HT durant la vie sur le risque d'évènements cardiovasculaires en évoquant que ce risque serait proche de celui de l'hyperthyroïdie d'origine thyroïdienne.
Salas-Lucia et al., 2023, (55), Etats-Unis	Evaluation des relations entre la fonction thyroïdienne maternelle et celle de nouveau-nés nés de mère atteinte ou pas de RHT β	C, 4	6 nouveau-nés avec RHT β et 3 nouveau-nés sains, issus de 6 mères RHT β ; 4 nouveau-nés RHT β et 4 nouveau-nés sains, issus de 7 mères sans RHT β	Non	Cette étude est un complément de celle publiée en 2004 par la même équipe. Elle précise que les concentrations de TSH et d'HT des femmes RHT β enceintes. Leur TSH est variable durant la grossesse. Elle peut devenir indétectable et n'est pas différente selon le statut mutationnel du fœtus. Les niveaux d'HT sont le plus élevés à 8 et 16 semaines de gestation. A partir de la 25 ^{ème} semaine, les concentrations des HT sont plus importantes si le fœtus est sain. Les mères mutées avec un fœtus sain ont une plus grande période avec une T3L élevée que avec une T4L élevée. Les auteurs soulignent l'importance de cela dans la surveillance qui pourrait être faite aussi sur la T3 libre. Au sang du cordon, la TSH est indétectable si le nouveau-né est sain, et elle est normale si le nouveau-né est muté. La T3L est plus élevée chez les nouveau-nés sains, mais la T4L est identique. Chez les enfants nés de mères mutés, le poids de naissance est plus bas si le fœtus est sain.

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Le présent PNDS a été établi selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Nous avons choisi de présenter l'argumentaire de ce PNDS en respectant le modèle de tableaux, tel que proposé par la HAS. Nous avons cependant adapté ces tableaux en supprimant certaines colonnes puisque les données manquaient dans la littérature.

Nous avons respecté le plan du PNDS et avons construit l'argumentaire selon le même plan, en le complétant tels les grands chapitres du PNDS. L'ordre de la numérotation des articles suit l'ordre du déroulement du texte du PNDS.

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : -Medline (PubMed) -Orphanet Sites internet : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ ; https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR https://www.has-sante.fr/
Période de recherche	Publications en priorité après 2000, ou auparavant en l'absence de publications récentes
Langues retenues	Anglais et français
Mots clés utilisés	Resistance to thyroid hormone OR Syndromes of reduced sensitivity to thyroid Hormone OR Thyroid hormone resistance (2018) AND Pregnancy (108) AND Familial dysalbuminaemic hyperthyroxinaemia (51)
Nombre d'études recensées	2177
Nombre d'études retenues	56 (dont 2 rapports HAS)

Critères de sélection des articles

Nous avons sélectionné les articles en français et en anglais. Ces articles devaient être publiés dans des revues françaises, européennes ou internationales, à comité de lecture.

Ces articles correspondaient à des articles originaux cliniques ou fondamentaux, des cas cliniques, des recommandations ou consensus d'experts ou des articles de synthèse.

Le niveau de preuve étant souvent très bas dans cette maladie rare. La très grande majorité des études est classée C, 3.

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Frédéric Illouz, Centre de Référence des Maladies Rares de la Thyroïde et des Récepteurs Hormonaux (CRMR-TRH) (Service EDN, CHU Angers), sous la direction du Pr Patrice Rodien.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs(groupe coordonnateur)

1. Dr Bouhours-Nouet Natacha, pédiatre endocrinologue, CHU Angers, Angers.
2. Pr Coutant Régis, pédiatre endocrinologue, CHU Angers, Angers.
3. Dr Dieu Xavier, biologiste moléculaire, CHU Angers, Angers.
4. Dr Illouz Frédéric, endocrinologue adulte, CHU Angers, Angers.
5. Dr Levaillant Lucie, endocrinologue adulte, CHU Angers, Angers.
6. Dr Moal Valérie, biologiste hormonologiste, CHU Angers, Angers.
7. Pr Prunier Delphine, biologiste moléculaire, CHU Angers, Angers.
8. Pr Rodien Patrice, endocrinologue adulte, CHU Angers, Angers.

Groupe de travail multidisciplinaire (groupe des relecteurs)

1. Pr Barlier Anne, biologiste moléculaire, AP-HM Hôpital La Conception Marseille, Marseille.
2. Mme Bartès Beates, présidente de l'association 'Vivre Sans Thyroïde', Lègevin.
3. Pr Borson-Chazot, Françoise, endocrinologue, Hospice Civil de Lyon, Lyon.
4. Dr Buffet Camille, endocrinologue, AP-HP Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris.
5. Pr Groussin Lionel, endocrinologue, AP-HP Hôpital Cochin, Paris.
6. Dr Grunenwald Solange, endocrinologue, CHU Toulouse, Toulouse.
7. Pr Klein Marc, endocrinologue adulte, CHRU Nancy, Vandoeuvre Les Nancy.
8. Dr Ladsous Miriam, endocrinologue adulte, CHU Lille, Lille.
9. Pr Léger Julianne, pédiatre endocrinologue, AP-HP Hôpital Robert Debré, Paris.
10. Pr Marlin Sandrine, Généticienne, AP-HP Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.
11. Dr Oliver Petit Isabelle, pédiatre endocrinologue, CHU Toulouse, Toulouse.
12. Pr Fabrice Prunier, cardiologue, CHU Angers, Angers.
13. Dr Raverot Véronique, biologiste hormonologiste, Hospice Civil de Lyon, Lyon.
14. Pr Reynaud Rachel, pédiatre endocrinologue, AP-HM Hôpital La Conception Marseille, Marseille.
15. Dr Stoupa Athanasia, pédiatre endocrinologue, AP-HP Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.
16. Pr Van Bogaert, neurologue pédiatre, CHU Angers, Angers.

Gestion des intérêts déclarés

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur Syndrome de Résistance aux Hormones Thyroïdiennes par variant pathogène de *THRB* ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet du centre de référence CRMR-TRH.

Modalités de concertation des groupes de travail

Date	Personnes concernées	Type de réunions	Objectifs
14 décembre 2021	Groupe coordonnateur	Messagerie sécurisée	Envoi de la lettre d'intention du PNDS
23 décembre 2021	Groupe coordonnateur	Messagerie sécurisée	Confirmation de l'accord de la lettre d'intention du PNDS
02 février 2022	Groupe coordonnateur	Présentielle	Rappel de la méthodologie du PNDS. Proposition du choix des rédacteurs. Rétroplanning.
25 février 2022	Groupe coordonnateur	Présentielle	Choix des relecteurs et définition des thématiques abordées par chacun. Proposition de l'écriture du PNDS et de l'argumentaire
27 février 2022	Groupe des relecteurs	Visioconférence	Rappel de la méthodologie du PNDS. Explication sur ce qui était attendu. Rétroplanning.
21 août 2023	Groupe coordonnateur	Présentielle	Présentation de la 1 ^{er} version du PNDS et de l'argumentaire
01 septembre 2023	Groupe coordonnateur	Présentielle	Relecture du texte pour adapter les messages importants Finalisation des tableaux de synthèse. Décision d'envoi des documents aux différents relecteurs.
5 octobre 2023	Groupe des relecteurs	Messagerie sécurisée	Envoi aux différents relecteurs pour corrections/modifications
12 décembre 2023	Groupe des relecteurs	Messagerie sécurisée	Fin du retour des corrections/modifications des relecteurs
22 décembre 2023	Groupe coordonnateur	Présentielle	Finalisation des documents PNDS et argumentaire par le groupe coordinateur.

Références bibliographiques

1. Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; 27 (2):279-94.
2. Sakurai A, Takeda K, Ain K, Ceccarelli P, Nakai A, Seino S, Bell GI, Refetoff S, DeGroot LJ. Generalized resistance to thyroid hormone associated with a mutation in the ligand-binding domain of the human thyroid hormone receptor beta. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86 (22):8977-81.
3. Takeda K, Balzano S, Sakurai A, DeGroot LJ, Refetoff S. Screening of nineteen unrelated families with generalized resistance to thyroid hormone for known point mutations in the thyroid hormone receptor beta gene and the detection of a new mutation. *J Clin Invest* 1991; 87 (2):496-502.
4. Vela A, Perez-Nanclares G, Rios I, Rica I, Portillo N, Castano L, & Spanish Group for the Study of Thyroid hormone resistance from newborns to adults: a Spanish experience. *J Endocrinol Invest* 2019; 42 (8):941-9.
5. Lafranchi SH, Snyder DB, Sesser DE, Skeels MR, Singh N, Brent GA, Nelson JC. Follow-up of newborns with elevated screening T4 concentrations. *J Pediatr* 2003; 143 (3):296–301.
6. Dumitrescu AM, Refetoff S. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830 (7) :3987-4003.
7. Ferrara AM, Onigata K, Ercan O, Woodhead H, Weiss RE, Refetoff S. Homozygous thyroid hormone receptor -gene mutations in resistance to thyroid hormone: three new cases and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (4):1328-36.
8. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/fiche_de_synthese_-_hypothyroidie_chez_ladulte_mel_2023-03-06_15-39-40_186.pdf
9. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/has_48_rapport_elaboration_depistage_neonatal_post_cd_2021_04_15.pdf
10. Kahaly GJ, Matthews CH, Mohr-Kahaly S, Richards CA, Chatterjee VK. Cardiac involvement in thyroid hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (1):204-12.
11. Pulcrano M, Palmieri EA, Mannavola D, Ciulla M, Campi I, Covelli D, Lombardi G, Biondi B, Beck-Peccoz P. Impact of resistance to thyroid hormone on the

cardiovascular system in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (8):2812-6.

12. Moran C, McEniery CM, Schoenmakers N, Mitchell C, Sleigh A, Watson L, Lyons G, Burling K, Barker P, Chatterjee K. Dyslipidemia, Insulin Resistance, Ectopic Lipid Accumulation, and Vascular Function in Resistance to Thyroid Hormone β . *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106 (5):e2005-14.
13. Sibilia P, Briet C, Rodien P, Illouz F. Retentissement cardiaque du syndrome de résistance aux HT en France. *Ann Endocrinol* 2019; 79 :242-3.
14. Okosieme OE, Usman D, Taylor PN, Dayan CM, Lyons G, Moran C, Chatterjee K, Rees DA. Cardiovascular morbidity and mortality in patients in Wales, UK with resistance to thyroid hormone β (RTH β): a linked-record cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 9:657-66.
15. Brucker-Davis F, Skarulis MC, Grace MB, Benichou J, Hauser P, Wiggs E, Weintraub BD. Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone. The National Institutes of Health Prospective Study. *Ann Intern Med* 1995; 123 (8):572-83.
16. Hauser P, Zametkin AJ, Martinez P, Vitiello B, Matochik JA, Mixson AJ, Weintraub BD. Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Engl J Med* 1993; 328 (14):997-1001.
17. Brucker-Davis F, Skarulis MC, Pikus A, Ishizawa D, Mastroianni MA, Koby M, Weintraub BD. Prevalence and mechanisms of hearing loss in patients with resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (8):2768-72.
18. Xing W, Liu X, He Q, Zhang Z, Jiang Z. BRAF^{V600E} mutation contributes papillary thyroid carcinoma and Hashimoto thyroiditis with resistance to thyroid hormone: A case report and literature review. *Oncol Lett* 2017; 14 (3):2903-11.
19. Paragliola RM, Lovicu RM, Locantore P, Senes P, Concolino P, Capoluongo E, Pontecorvi A, Corsello SM. Differentiated thyroid cancer in two patients with resistance to thyroid hormone. *Thyroid* 2011; 21 (7):793-7.
20. Vinagre J, Borges F, Costa A, Alvelos MI, Mazeto G, Sobrinho-Simões M, Soares P. Differentiated thyroid cancer in patients with resistance to thyroid hormone syndrome. A novel case and a review of the literature. *Front Mol Biosci* 2014; 1:10.
21. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev* 1993; 14 (3):348-99.

22. Kim HY, Mohan S. Role and mechanisms of actions of thyroid hormone on the skeletal development. *Bone Res* 2013; 1 (2):146-61.
23. Cardoso LF, de Paula FJ, Maciel LM. Resistance to thyroid hormone due to mutations in the THRB gene impairs bone mass and affects calcium and phosphorus homeostasis. *Bone* 2014; 67:222-7.
24. Weiss AH, Kelly JP, Bisset D, Deeb SS. Reduced L- and M- and increased S-cone functions in an infant with thyroid hormone resistance due to mutations in the THRB gene. *Ophthalmic genetics* 2012; 33 (4):187-95.
25. Campi I, Cammarata G, Bianchi Marzoli S, Beck-Peccoz P, Santarsiero D, Dazzi D, Bottari de Castello A, Taroni EG, Viola F, Mian C, Watutantrige-Fernando S, Pelusi C, Muzza M, Maffini MA, Persani L. Retinal Photoreceptor Functions Are Compromised in Patients With Resistance to Thyroid Hormone Syndrome (RTH β). *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102 (7):2620-27.
26. Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss RE, Refetoff S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA* 2004; 292 (6):691-5.
27. Zaig E, Cohen-Ouaknine O, Tsur A, Nagar S, Bril G, Tolkin L, Cahn A, Heyman M, Glaser B. Clinical and Molecular Characteristics of Eight Israeli Families with Thyroid Hormone Receptor Beta Mutations. *The Isr Med Assoc J* 2018; 20 (11):679-86.
28. Kvistad PH, Løvås K, Boman H, Myking OL. Retarded bone growth in thyroid hormone resistance. A clinical study of a large family with a novel thyroid hormone receptor mutation. *Eur J Endocrinol* 2004; 150 (4):425-30.
29. Maciel LM, Magalhães PK. Thyroid hormone resistance detected by routine neonatal screening. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010; 54 (8):723-7.
30. Maruo Y, Mori A, Morioka Y, Sawai C, Mimura Y, Matui K, Takeuchi Y. Successful every-other-day liothyronine therapy for severe resistance to thyroid hormone beta with a novel THRB mutation; case report. *BMC Endocr Disord* 2016; 16 :1.
31. Wu SY, Cohen RN, Simsek E, Senses DA, Yar NE, Grasberger H, Noel J, Refetoff S, Weiss RE. A novel thyroid hormone receptor-beta mutation that fails to bind nuclear receptor corepressor in a patient as an apparent cause of severe, predominantly pituitary resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (5):1887-95.
32. Blair JC, Mohan U, Larcher VF, Rajanayagam O,

- Burrin JM, Perry LA, Grossman AB, Chatterjee VK, Savage MO. Neonatal thyrotoxicosis and maternal infertility in thyroid hormone resistance due to a mutation in the TRbeta gene (M313T). *Clin Endocrinol* 2002; 57 (3):405-9.
33. Cömert S, Akin Y, Vitrinel A, Telatar B, Ağikuru T, Gözü H, Bircan R, Turan S. A mutation in thyroid hormone receptor beta causing "resistance to thyroid hormone" in a neonate. *Minerva Pediatr* 2010; 62 (4):419-22.
34. Chiesa A, Olcese MC, Papendieck P, Martinez A, Vieites A, Bengolea S, Targovnik HM, Rivolta CM, Gruñeiro-Papendieck L. Variable clinical presentation and outcome in pediatric patients with resistance to thyroid hormone (RTH). *Endocrine* 2012; 41 (1):130-7.
35. Canadas KT, Rivkees SA, Udelsman R, Breuer CK. Resistance to thyroid hormone associated with a novel mutation of the thyroid β receptor gene in a four-year-old female. *Int J Pediatr Endocrinol* 2011; (1):3.
36. Grasberger H, Ringkananont U, Croxson M, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone in a patient with thyroid dysgenesis. *Thyroid* 2005; 15 (7):730-3.
37. Nakajima Y, Yamada M, Horiguchi K, Satoh T, Hashimoto K, Tokuhito E, Onigata K, Mori M. Resistance to thyroid hormone due to a novel thyroid hormone receptor mutant in a patient with hypothyroidism secondary to lingual thyroid and functional characterization of the mutant receptor. *Thyroid* 2010; 20 (8):917-26.
38. Pappa T, Refetoff S. Resistance to Thyroid Hormone Beta: A Focused Review. *Front Endocrinol* 2021; 12:656551.
39. Zhou Z, Yang C, Lv F, Liu W, Yan S, Zang H, Li M, Wang F, Zang Y, Liu S. Novel THRB mutation analysis in congenital hypothyroidism with thyroid dysgenesis. *J Cell Biochem* 2018; 119 (11):9474-82.
40. Barkoff MS, Kocherginsky M, Anselmo J, Weiss RE, Refetoff S. Autoimmunity in patients with resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (7):3189-93.
41. Asteria C, Rajanayagam O, Collingwood TN, Persani L, Romoli R, Mannavola D, Zamperini P, Buzi F, Ciralli F, Chatterjee VK, Beck-Peccoz P. Prenatal diagnosis of thyroid hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84 (2):405-10.
42. Weiss RE, Refetoff S. Treatment of resistance to thyroid hormone--primum non nocere. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (2):401-4.
43. Weiss RE, Dumitrescu A, Refetoff S. Approach to the

- patient with resistance to thyroid hormone and pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (7):3094-102.
44. Dhingra S, Owen PJ, Lazarus JH, Amin P. Resistance to thyroid hormone in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008; 112 (2 Pt 2) :501-3.
 45. Janssen ST, Janssen OE. Directional thyroid hormone distribution via the blood stream to target sites. *Mol Cell Endocrinol* 2017; 458 :16-21.
 46. Cartwright D, O'Shea P, Rajanayagam O, Agostini M, Barker P, Moran C, Macchia E, Pinchera A, John R, Agha A, Ross HA, Chatterjee VK, Halsall DJ. Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia: a persistent diagnostic challenge. *Clin Chem* 2009; 55 (5):1044-6.
 47. Dieu X, Sueur G, Moal V, Boux de Casson F, Bouzamondo N, Bouhours N, Briet C, Illouz F, Reynier P, Coutant R, Rodien P, Mirebeau-Prunier D. Apparent resistance to thyroid hormones: From biological interference to genetics. *Ann of Endocrinol (Paris)* 2019; 80 (5-6):280-5.
 48. Dieu X, Bouzamondo N, Briet C, Illouz F, Moal V, Boux de Casson F, Bouhours-Nouet N, Reynier P, Coutant R, Rodien P, Mirebeau-Prunier D. Familial Dysalbuminemic Hyperthyroxinemia: An Underdiagnosed Entity. *J Clin Med* 2020; 9 (7):2105-17.
 49. Anselmo J, Refetoff S. Regression of a large goiter in a patient with resistance to thyroid hormone by every other day treatment with triiodothyronine. *Thyroid* 2004; 14 (1):71-4.
 50. Anzai R, Adachi M, Sho N, Muroya K, Asakura Y, Onigata K. Long-term 3,5,3'-triiodothyroacetic acid therapy in a child with hyperthyroidism caused by thyroid hormone resistance: pharmacological study and therapeutic recommendations. *Thyroid* 2012; 22 (10):1069-75.
 51. Guran T, Turan S, Bircan R, Bereket A. 9 years follow-up of a patient with pituitary form of resistance to thyroid hormones (PRT-H): comparison of two treatment periods of D-thyroxine and triiodothyroacetic acid (TRIAC). *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22 (10):971-8.
 52. Groeneweg S, Peeters RP, Visser TJ, Visser WE. Therapeutic applications of thyroid hormone analogues in resistance to thyroid hormone (RTH) syndromes. *Mol Cell Endocrinol* 2017; 458:82-90.
 53. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL,

Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26 (1):1-133.

54. Weiss RE, Stein MA, Refetoff S. Behavioral effects of liothyronine (L-T3) in children with attention deficit hyperactivity disorder in the presence and absence of resistance to thyroid hormone. *Thyroid* 1997; 7 (3):389-93.
55. Salas-Lucia F, Liao XH, Jiang H, Dumitrescu AM, Refetoff S, Anselmo J. The Relationship Between Fetal THRB Genotype and Maternal Thyroid Function. *Thyroid* 2023; 33 (10) :1255-8 ;
56. Refetoff S, Persani L, Visser WE. Increased cardiovascular morbidity and mortality in patients with resistance to thyroid hormone. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; (9):628-9.