

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome de Résistance aux Hormones Thyroïdiennes par variant pathogène de *THRB*

Texte du PNDS

**Centre de Référence des Maladies Rares de la
Thyroïde et des Récepteurs Hormonaux
(CRMR-TRH)**

09/01/2024

Sommaire

Liste des abréviations	6
Synthèse à destination du médecin traitant	8
Texte du PNDS	10
1 Introduction.....	10
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	11
3 Diagnostic et évaluation initiale.....	12
3.1 Objectifs.....	12
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	13
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic.....	14
3.3.1 Découverte fortuite.....	14
3.3.2 Manifestations cliniques.....	15
3.3.2.1 Manifestations thyroïdiennes.....	15
3.3.2.2 Manifestations cardiovasculaires.....	15
3.3.2.3 Manifestations neuropsychiatriques et comportementales	16
3.3.2.4 Manifestations ORL.....	16
3.3.2.5 Manifestations osseuses.....	17
3.3.2.6 Manifestations visuelles	17
3.3.2.7 Manifestations manterno-fœtales et du nouveau-né.....	18
3.3.2.8 Situations particulières	18
3.3.2.8.1 Diagnostic durant la période néonatale	18
3.3.2.8.2 Diagnostic de RHT β et d'hypothyroïdie congénitale	19
3.3.2.8.3 Diagnostic durant l'enfance	19
3.3.2.8.4 Diagnostic de RHT β et d'une auto-immunité thyroïdienne.....	20
3.3.2.8.5 Diagnostic après une thyroïdectomie totale ou partielle.....	20
3.3.2.8.6 RHT β et cancer thyroïdien	20
3.3.3 Paramètres biologiques	21
3.3.4 Dépistage familial.....	21
3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel	22
3.4.1 Diagnostic moléculaire	22
3.4.2 Diagnostic différentiel	23
3.4.2.1 Artéfacts de dosage par des anticorps	23

3.4.2.2 Artéfacts de dosage dû à des variants pathogènes des protéines porteuses des HT	23
3.4.2.3 Adénome thyroïdotepe.....	24
3.4.2.4 Autres pathologies des syndromes de sensibilité réduite aux hormones thyroïdiennes.....	24
3.4.2.5 Autres diagnostics différentiels.....	25
3.4.3 Synthèse de la confirmation du diagnostic/ diagnostic différentiel	25
3.5 Evaluation de la sévérité/ extension de la maladie/ recherche de comorbidités/ évaluation du pronostic	25
3.5.1 Complications liées au volume de la thyroïde.....	26
3.5.2 Complications cardiovasculaires	26
3.5.3 Complications neuropsychologiques	27
3.5.4 Complications ORL/auditives	27
3.5.5 Complications visuelles	27
3.6 Recherche de contre-indications au traitement.....	27
3.7 Annonce du diagnostic et information du patient.....	28
3.8 Conseil génétique	29
3.9 Synthèse de l'évaluation initiale au diagnostic	30
3.9.1 Enfant de moins de 3 ans.....	30
3.9.2 Enfant de 3 à 18 ans	30
3.9.3 Adulte.....	31
4 Prise en charge thérapeutique.....	32
4.1 Objectifs.....	32
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	32
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre).....	33
4.3.1 Prise en charge thyroïdienne	33
4.3.1.1 Prise en charge du goitre	33
4.3.1.1.1 Prise en charge médicale du goitre	33
4.3.1.1.2 Prise en charge chirurgicale du goitre	34
4.3.1.2 Prise en charge du nodule thyroïdien	35
4.3.2 Prise en charge des manifestations neuropsychologiques et comportementales	36
4.3.3 Prise en charge cardiovasculaire	37
4.3.4 Prise en charge ORL/auditives.....	38
4.3.5 Prise en charge staturale et osseuse	38
4.3.6 Prise en charge obstétricale, anténatale et néonatale	38

4.3.7 Prescription de spécialités dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM	39
4.3.8 Synthèse de la prise en charge	39
4.4 Aide à la prise en charge du handicap	40
4.4.1 Pour les enfants	40
4.4.2 Pour les adultes	41
4.5 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	41
4.6 Recours aux associations de patients	42
5 Suivi	42
5.1 Objectifs.....	42
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	43
5.3 Rythme et contenu des consultations	44
5.3.1 Suivi en période néonatale et jusqu'à 3 ans	44
5.3.2 Suivi durant l'enfance (3 à 18 ans)	44
5.3.3 Evaluation lors de la transition.....	45
5.3.4 Suivi à l'âge adulte	46
5.3.5 Suivi lors de la grossesse et en période néonatale.....	46
Annexe 1 Liste des participants	48
Annexe 2 Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients	50
Annexe 3 Caractéristiques cliniques et morphologiques de la RHTβ	53
Annexe 4 Indications des analyses moléculaire devant une suspicion de résistance aux hormones thyroïdiennes (Agence de Biomédecin, novembre 2022).....	54
Annexe 5 Profils hormonaux (et IRM) de la RHTβ et de ses diagnostics différentiels.....	55
Annexe 6 Arbre décisionnel devant une suspicion clinico-biologique d'une RHTβ	56
Annexe 7 Evaluation initiale au diagnostic d'un patient avec une RHTβ, selon l'âge à la découverte	57

Annexe 8 Suivi des patients avec une RHT β 58
Références bibliographiques59

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	Hormones thyroïdiennes
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
NGS	Next generation sequencing

PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
NT-proBNP	Partie N-terminal B-type natriuretic peptide
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
rT3	Reverse T3
RHT β	Résistance β aux hormones thyroïdiennes
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, T4L
TBG	Thyroxin binding globulin
TDAH	Syndrome de troubles de l'attention-hyperactivité
THRA	Récepteur α aux hormones thyroïdiennes
THRB	Récepteur β aux hormones thyroïdiennes
TR α	Récepteur α aux hormones thyroïdiennes (molécule)
TR β	Récepteur β aux hormones thyroïdiennes (molécule)
TRH	Thyroid-releasing hormone
Triac	Acide 3,3,5-triiodothyroacétique ou tiratricol
TSH	Thyroid-stimulating hormone
TTR	Tranthyréline

Synthèse à destination du médecin traitant

La résistance β aux hormones thyroïdiennes (RHT β) est une maladie rare (1/ 40000 naissances) correspondant à un défaut d'action des hormones thyroïdiennes sur leur récepteur β (TR β).

Le phénotype est très variable allant d'une absence de symptômes à des manifestations plus sévères. Il est surtout lié à la thyrotoxicose des tissus où le récepteur α aux hormones thyroïdiennes est prépondérant par rapport au TR β . Le goitre est fréquent (66-95%) et sa présence associée à une pathologie nodulaire, notamment chez l'enfant, doit faire évoquer le diagnostic. Les manifestations cardiovasculaires sont de type palpitations, tachycardie ou troubles du rythme dont la fibrillation atriale. Les manifestations neuropsychologiques sont importantes à dépister car elles peuvent retentir sur le développement neuropsychologique de l'enfant et sur la scolarité. Le syndrome trouble de l'attention-hyperactivité ou une hyperactivité isolée, des troubles des apprentissages (retard du langage), des troubles de l'humeur, des troubles cognitifs (retard de développement) peuvent exister. D'autres manifestations sont possibles comme des infections ORL et l'hypoacousie qu'elles peuvent engendrer.

La suspicion clinique de la RHT β est donc très difficile et le diagnostic est le plus souvent fortuit. Le diagnostic est donc biologique et correspond à une dissociation des dosages hormonologiques thyroïdiens, à savoir des hormones thyroïdiennes libres (tetra-iodothyronine, T4 et tri-iodothyronine, T3) (T4L et T3L) élevées en regard d'une TSH non abaissée. Cette dissociation est parfois retrouvée au décours d'une thyroïdectomie totale réalisée pour toute autre raison. La découverte d'une telle dissociation impose un avis spécialisé auprès d'un endocrinologue d'un centre expert. En effet, la RHT β est un des diagnostics à évoquer mais d'autres diagnostics différentiels existent.

La démarche diagnostique et la prise en charge thérapeutique doivent donc se dérouler dans le Centre de Référence des Maladies Rares de la Thyroïde et des Récepteurs Hormonaux (CRM-R-TRH) ou un de ses 24 Centres de Compétence. La

confirmation de la RHT β sera effectuée par la recherche des anomalies moléculaires du gène *THRB* codant pour TR β en premier lieu.

Il n'existe pas de traitement spécifique de la RHT β et la prise en charge sera le plus souvent symptomatique adaptée aux manifestations cliniques thyroïdiennes, cardiovasculaires, neuropsychologiques et ORL. La prise en charge du handicap devra également être envisagée selon les besoins.

Le suivi prolongé des patients est important puisqu'il est difficile de prédire l'évolution des manifestations notamment cardiologiques au cours du temps. Ce suivi pourra être adapté à chaque patient.

La RHT β fait partie des maladies rares de la thyroïde et le CRMR-TRH est basé sur le CHU d'Angers (Pr Patrice Rodien). Le centre fait partie de la Filière des Maladies Rares Endocriniennes FIRENDO. Les sites internet du centre de référence (<http://www.maladies-endocriniennes.fr>) et de FIRENDO (<http://www.firendo.fr/accueil-filiere-firendo>) permettent d'obtenir des informations sur la RHT β et une aide pour savoir où adresser les patients.

Il n'existe pas d'association de patients spécifique de la RHT β mais l'association "Vivre sans Thyroïde" peut aider les patients à mieux appréhender leur maladie.

Texte du PNDS

1 Introduction

Le concept de la résistance aux hormones thyroïdiennes a été élaboré pour la première fois en 1967 par Refetoff et *al.* Il correspondait initialement aux caractéristiques d'une famille consanguine avec plusieurs enfants sourds profonds, porteurs d'un goitre et d'anomalies osseuses (épiphyses ponctuées) comme dans l'hypothyroïdie congénitale. Ce phénotype était pourtant très atypique. Il s'y associait une concentration de TSH normale, non modifiée par l'administration d'hormones thyroïdiennes (HT).

Les actions des hormones thyroïdiennes sont médiées par deux récepteurs α et β qui ont des distributions tissulaires différentes. La résistance β aux hormones thyroïdiennes (RHT β) correspond à un défaut d'action des hormones thyroïdiennes sur leur récepteur β (TR β). Schématiquement, dans la RHT β , les tissus où TR β prédomine vont être résistants et ne 'percevront' pas l'élévation des HT, alors que les tissus où TR α prédomine présenteront les caractéristiques d'un excès d'hormones thyroïdiennes (thyrotoxicose). En effet, dans ces tissus, la réduction fonctionnelle de TR β limite l'effet dominant négatif exercé par TR β sur TR α , (contrairement aux tissus où TR β prédomine comme le foie, ou l'hypophyse). Cet effet dominant négatif correspond à la régulation négative de l'activité du récepteur TR α par TR β .

La résistance β aux hormones thyroïdiennes (RHT β) correspond à un défaut d'action des hormones thyroïdiennes sur leur récepteur β (TR β). Actuellement, elle est définie par son phénotype hormonal biologique qui correspond à une concentration inappropriée de TSH (normale, dans la très grande majorité des cas ; ou très légèrement élevée) avec des concentrations élevées des hormones thyroïdiennes T4 et/ou T3. Les programmes de dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale, lorsqu'ils s'appuient sur la mesure de la TSH et de la T4L (ce qui n'est pas le cas en France), ont permis d'évaluer l'incidence de la RHT β entre 1/ 40000 naissances (2 cas parmi 81000 nouveau-nés en Oregon, USA) et 1/19 000 naissance (4 cas parmi 75000 nouveau-nés au pays basque espagnol).

La RHT β est une maladie autosomique dominante, secondaire dans environ 85% des cas à un variant pathogène monoallélique du gène du récepteur β des hormones thyroïdiennes (*THRB*), situé sur le chromosome 3. Quelques cas de variants pathogènes bialléliques ont été décrits avec des phénotypes plus sévères tels que celui du cas princeps. Les variants pathogènes identifiés conduisent à une perte de fonction du TR β , c'est-à-dire à une diminution ou une perte de la capacité du récepteur TR β à transactiver ou réprimer les gènes régulés par les hormones thyroïdiennes.

Dans près de 15% des cas, il n'est pas retrouvé de variation pathogène de *THRB*. Ces formes inexpliquées pourraient correspondre à des variants d'autres acteurs protéiques de la cascade de signalisation des hormones thyroïdiennes.

La RHT β appartient à un groupe plus large de syndromes de sensibilité réduite aux hormones thyroïdiennes, qui regroupe toutes les pathologies dans lesquelles les HT ne peuvent pas exercer leurs actions (défaut de transport tissulaire, défaut d'action par anomalie des récepteurs des HT) et celles où les HT présentent un défaut de leur métabolisme (anomalies des désiodases) qui sont donc des diagnostics différentiels.

La distinction historique entre la forme de RHT β généralisée asymptomatique et les formes hypophysaires symptomatiques ne correspond pas une physiopathologie particulière, ni à des génotypes particuliers. Elle n'a pas d'intérêt pour la prise en charge qui ne sera basée que sur les conséquences cliniques de la RHT β .

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de RHT β . Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge, le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire et d'éviter l'errance et les erreurs diagnostiques qui peuvent aboutir à des prises en charge inadaptées (la plus fréquente étant la thyroïdectomie pour

hyperthyroïdie). Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de RHT β . Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS 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).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence (<http://www.maladies-endocriniennes.fr>).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- ❖ Limiter l'errance diagnostique en permettant un diagnostic le plus précoce possible.
- ❖ Expliquer pourquoi l'errance diagnostique a pu avoir lieu.
- ❖ Guider la conduite diagnostique afin de confirmer le diagnostic de certitude et d'écarter les diagnostics différentiels.
- ❖ Dépister et accompagner les conséquences neuropsychologiques et organiques de la pathologie.
- ❖ Expliquer le caractère congénital et transmissible de la pathologie.
- ❖ Proposer un dépistage familial.
- ❖ Présenter les modalités de suivi de la pathologie.
- ❖ Informer sur les outils d'accompagnement du retentissement psychologique, socioprofessionnel et familial de la maladie.
- ❖ Procurer les coordonnées des associations de patients.
- ❖ Aider au remplissage des formulaires de prise en charge en affection longue durée (ALD) et au besoin de reconnaissance du handicap, dès le diagnostic.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic peut être évoqué par tout médecin qui réaliserait une évaluation de la fonction thyroïdienne par le dosage combiné de la TSH et de la T4L. Cela concerne donc le médecin généraliste comme un médecin spécialiste selon les manifestations cliniques au premier plan. Chez l'enfant, le diagnostic sera confirmé par un pédiatre endocrinologue, et chez l'adulte par un endocrinologue.

Les professionnels potentiellement impliqués selon le retentissement cliniques sont :

- ❖ Endocrinologue adulte et pédiatre endocrinologue
- ❖ Cardiologue
- ❖ Psychologue
- ❖ Psychomotricien
- ❖ Psychiatre et pédopsychiatre
- ❖ Neuropédiatre
- ❖ Rhumatologue
- ❖ ORL
- ❖ Chirurgien de la thyroïde
- ❖ Gynécologue/ Obstétricien

- ❖ Biologiste hormonologiste
- ❖ Biologiste moléculaire
- ❖ Généticien clinicien ou conseiller en génétique
- ❖ Assistante sociale
- ❖ Orthophoniste
- ❖ Audioprothésiste
- ❖ Accompagnant des élèves en situation de handicap (AESH)

Le parcours de soins sera coordonné par l'endocrinologue (pédiatre ou adulte), mais le médecin généraliste restera une aide dans le parcours de soins du patient.

3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

3.3.1 Découverte fortuite

La recherche d'une anomalie de la fonction thyroïdienne est régulièrement faite pour des symptômes peu spécifiques comme un état de fatigue, des troubles de l'humeur, des variations pondérales, une frilosité ou une thermophobie, une accélération du transit, des palpitations, une tachycardie ou une surdité de l'enfant. Bien que non recommandée, l'évaluation de la fonction thyroïdienne est parfois proposée dans le cadre de bilans dit 'systématiques' à certains âges ou à certaines périodes de la vie. Les recommandations des sociétés savantes d'endocrinologie, dont la Société Française d'Endocrinologie (SFE) et de la Haute Autorité de Santé sont d'effectuer le seul dosage plasmatique de la TSH devant une suspicion d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie. Ceci est justifié puisque la quasi totalité des dysfonctions est d'origine thyroïdienne. Cependant, cette mesure isolée de la TSH ne permet pas de dépister la RHT β (ni les insuffisances thyroïdiques hypothalamo-hypophysaires). Seule la prescription conjointe des dosages de la TSH et de la T4L et/ou T3L permet de la diagnostiquer. Si cette RHT β se confirme, on pourra alors dire qu'elle est de découverte fortuite.

Une autre circonstance de diagnostic que l'on peut considérer comme fortuite est la difficulté chez les patients thyroïdectomisés (quelle que soit la raison de la thyroïdectomie) à normaliser la TSH

sans l'utilisation d'une posologie élevée de lévothyroxine et sans donc une élévation de la T4L en regard.

3.3.2 Manifestions cliniques

Comme formulé précédemment, les manifestations cliniques dépendront de la distribution tissulaire des TR β non fonctionnels et des TR α fonctionnels. L'annexe 3 résume les principales caractéristiques cliniques issues de séries adultes et pédiatriques. Ces manifestations peuvent être présentes dès l'enfance ou apparaître à l'âge adulte. Il n'existe pas de corrélation entre ces manifestations et le variant pathogène de TR β retrouvé.

3.3.2.1 Manifestions thyroïdiennes

Le goitre est la manifestation la plus fréquente et est présent chez 66 à 95% des patients. La récurrence après une thyroïdectomie incomplète n'est pas rare.

Peu de carcinomes thyroïdiens différenciés ont été décrits et la découverte d'un carcinome différencié n'est pas reconnue comme un mode de présentation de la maladie.

3.3.2.2 Manifestations cardiovasculaires

Elles sont également fréquentes (1/3 à 3/4 des patients) et peuvent parfois apparaître dès l'enfance. Elles représentent parfois la seule plainte ou manifestation du patient. Le retentissement cardiovasculaire est dû à la prépondérance de TR α dans les tissus cardiaques qui limite l'effet dominant négatif exercé par TR β muté sur TR α . Ainsi, le tissu cardiaque sera un tissu peu résistant et il répondra à l'excès d'hormones thyroïdiennes sous forme de thyrotoxicose.

Une tachycardie de repos ou d'effort ou des palpitations sont fréquemment retrouvées lorsque l'interrogatoire s'attarde à les rechercher (1/3 à 3/4 des patients).

Une élévation de la pression artérielle a également été rapportée.

Un risque de fibrillation atriale multiplié par 10.6 par rapport à la population générale a été rapporté récemment. Historiquement, un trouble du rythme cardiaque telle qu'une fibrillation atriale est

décrit historiquement chez près de 6% des patients. Une prévalence plus élevée de 20% est retrouvée dans notre base de données française.

Les données échocardiographiques ont été analysées et comparées à la fois à des sujets sains et à des sujets hyperthyroïdiens. Les données sont contradictoires sur l'existence ou non d'altérations de la fonction systolique, de la fonction diastolique ou de la masse ventriculaire gauche cardiaque, en comparaison avec des sujets sains. Un risque d'insuffisance cardiaque multiplié par 6.3 par rapport à la population générale a été rapporté. Une élévation de la résistance vasculaire périphérique est également retrouvée mais sans majoration de l'épaisseur intima média carotidienne. Cependant, l'ensemble de ces anomalies semble moins fréquent et moins sévère chez des patients RHT β que chez les sujets présentant une hyperthyroïdie primaire. Il ne semble pas exister de corrélation entre le phénotype cardiovasculaire et le génotype de la RHT β .

3.3.2.3 Manifestations neuropsychiatriques et comportementales

Ces manifestations sont importantes à dépister, notamment durant l'enfance, compte tenu du fait qu'elles peuvent être isolées et ne pas faire penser à une pathologie thyroïdienne d'emblée.

Il existe une fréquence accrue du syndrome trouble de l'attention-hyperactivité (TDAH) notamment chez l'enfant (40-70%). L'hyperactivité modérée isolée ne doit toutefois pas être négligée. Le retard mental (quotient intellectuel < 70) est très rare mais un quotient intellectuel < 85 a été rapporté chez des patients. Les mécanismes évoqués sont des anomalies axonales, de prolifération ou de migration neuronale, et des anomalies de la neurotransmission catécholaminergique cérébrale. D'autres atteintes sont parfois plus difficiles à attribuer à la RHT β , car peu spécifiques, comme les tremblements, la nervosité, l'anxiété ou les troubles du sommeil.

3.3.2.4 Manifestations ORL

Les HT sont impliquées dans le développement sensoriel auditif. Des troubles de l'audition sont présents chez 21 à 24% des patients adultes et 19% des enfants. Une fréquence plus élevée

des infections ORL est retrouvée (jusqu'à 60% des enfants). Il a été observé des anomalies de transmission et des déficits neurosensoriels.

L'ensemble de ces manifestations pourrait retentir sur les performances scolaires à l'âge pédiatrique ou dans un cadre professionnel à l'âge adulte. Ainsi, il est nécessaire de garder une grande attention chez le petit enfant à la faible réaction au bruit ou au retard de langage, et plus tard à une gêne perçue dans les environnements bruyants ou les défauts de compréhension dont se plaint l'entourage, ces signes d'appel pouvant révéler un déficit auditif.

3.3.2.5 Manifestations osseuses

Les HT régulent la croissance et la maturation osseuse chez l'enfant avec des actions variables selon les stades du développement. Le retentissement osseux de la RHT β a été peu étudié. Des retards de croissance avec un retard de maturation osseuse comme des cas d'avance de maturation osseuse ont été rapportés. Comparés à un groupe contrôle, les adultes porteurs d'une RHT β n'ont pas une taille significativement plus petite.

Chez l'adulte, une densité minérale osseuse (DMO) (totale et lombaire) plus basse que celle des sujets contrôles a été retrouvée, avec une calcémie élevée sans modification de la parathormone. Les enfants ont une calcémie plus élevée, une phosphatémie plus basse et un Fibroblast Growth Factor 23 plus élevé que des enfants contrôles, mais leur DMO n'est pas modifiée. Les marqueurs du remodelage osseux ne sont pas modifiés, que ce soit chez les adultes ou les enfants. Compte tenu d'un retentissement osseux différent chez l'enfant/adolescent et chez l'adulte, il semble donc nécessaire d'évaluer et de suivre au cours du temps ces paramètres du métabolisme phosphocalcique et la DMO, afin de mieux appréhender ces modifications au cours du temps.

3.3.2.6 Manifestations visuelles

Les manifestations visuelles de la RHT β ne sont jamais au premier plan. Il est même difficile de savoir s'il existe un retentissement fonctionnel des anomalies décrites. Une étude comparative

récente chez des sujets RHT β n'ayant pas d'altération de l'acuité visuelle corrigée ni de pathologie ophtalmologique connue, montre que les adultes RHT β ont une baisse de la sensibilité de la vision des couleurs par rapport à des sujets sains. Il est également retrouvé une réduction de la réponse à la stimulation visuelle des bâtonnets et des L et M-cônes, sans modification de la réponse des S-cônes. Ces anomalies ne sont ni liées au sexe ni au niveau d'hormones thyroïdiennes. Chez l'enfant, une réduction de la réponse des L et M-cônes a également été décrite, associée à une augmentation de la réponse des S-cônes. Ces différentes caractéristiques pourraient être expliquées par l'implication des TR dans la différenciation des précurseurs des photorécepteurs en photorécepteurs de type cônes. Ces anomalies sont toutefois infracliniques et n'entraînent pas de plainte particulière.

3.3.2.7 Manifestations materno-fœtales et du nouveau-né.

Les manifestations lors de la grossesse questionnent sur le retentissement de la RHT β chez le fœtus et chez la femme enceinte. Le risque de fausse-couche de femmes atteintes a été rapporté de façon inconstante. Les données concernant la croissance fœtale sont également divergentes. Il n'existe pas de données sur le risque de prématurité. Il est possible que le statut mutationnel maternel et fœtal influence ces paramètres.

3.3.2.8 Situations particulières

3.3.2.8.1 Diagnostic durant la période néonatale

Le diagnostic est rarement fait dans la période néonatale puisque la plupart des programmes de dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale est basée sur la mesure isolée de la TSH. Ceci complique l'appréciation de l'incidence de la RHT β . Parfois, la RHT β est responsable d'un pic excessif de TSH, détecté alors par le dépistage néonatal (TSH sur sang total entre H48 et H96). Des concentrations de TSH lors de la période néonatale entre 13 et 405 mU/L ont été rapportées chez des sujets avec RHT β . Les cas rapportés dans cette situation étaient le plus souvent symptomatiques, suggérant une forme sévère de RHT β (pour laquelle l'augmentation franche de la TSH et des hormones thyroïdiennes ne suffisait pas à « vaincre » la résistance). Plus rarement, un diagnostic de RHT β a été porté devant une élévation

modeste et transitoire de la TSH. Ces concentrations élevées de TSH conduisent à un adressage en endocrinologie pédiatrique devant la suspicion d'hypothyroïdie congénitale. Un diagnostic d'hypothyroïdie congénitale peut donc être porté à tort et la lévothyroxine débutée. L'absence d'amélioration clinique ou l'apparition de signes de thyrotoxicose, associées à des concentrations très élevées de T4L et T3L sous lévothyroxine, réorienteront vers le diagnostic de RHT β .

Cependant, dans l'intervalle entre la réalisation du dépistage et le contrôle, la TSH peut s'être normalisée, et les valeurs d'HT sont physiologiquement plus élevées à cette période. Ceci complique l'analyse du phénotype biologique et constitue autant de pièges diagnostiques.

Certaines formes de RHT β sont symptomatiques à la période néonatale sous forme de manifestations de thyrotoxicose (tachycardie, hypersudation, voire détresse respiratoire), de goitre, d'ictère prolongé, de défaut précoce de croissance ou de surdité (clinique ou lors du dépistage). La TSH du dépistage néonatal est alors souvent élevée. Il pourrait s'agir de formes moléculaires particulièrement sévères (soit biallélique composite ou pas).

3.3.2.8.2 Diagnostic de RHT β et d'hypothyroïdie congénitale

Il a été décrit de très rares associations de RHT β avec d'autres pathologies thyroïdiennes. Cinq cas d'hypothyroïdie congénitale associée à une RHT β génétiquement prouvée ont été décrits. Dans la majorité des cas, l'hypothyroïdie congénitale était due à une ectopie thyroïdienne sublinguale. Ces cas étaient souvent associés à des concentrations de TSH néonatale élevées et de T4L élevées ou basses. La découverte de l'association des deux pathologies était le plus souvent retardée, à distance de la période néonatale. La difficulté à normaliser la TSH malgré une T4L normale était le plus souvent décrite et a fait évoquer l'association RHT β et hypothyroïdie congénitale.

3.3.2.8.3 Diagnostic durant l'enfance

Il existe de nombreuses formes asymptomatiques dans l'enfance. Le dépistage familial à partir d'un cas index a montré que de nombreux enfants affectés étaient pauci- voire asymptomatiques.

Cependant, le diagnostic peut être fait dans l'enfance lorsque la symptomatologie clinique est suffisamment marquée pour effectuer un bilan thyroïdien. C'est le cas lors de tachycardie franche, d'insomnie, de diarrhée, de thermophobie, symptômes évoquant une hyperthyroïdie. La présence d'un goitre, parfois important, peut également amener au diagnostic et semble plus fréquente lorsque l'enfant est né d'une mère présentant également une RHT β que lorsque la mère est non atteinte (86 vs 35%, respectivement).

Les symptômes neuropsychologiques sont parfois au premier plan : TDAH, hyperactivité isolée, troubles des apprentissages, troubles de l'humeur, troubles cognitifs (retard de langage, retard de développement), troubles anxio-dépressifs. Cela peut retentir sur la scolarité. Le déficit auditif décrit chez 19% des enfants pourrait également retentir sur les apprentissages.

Les anomalies de croissance staturale (retard de croissance ou avance de maturation osseuse) ou pondérale (IMC faible, maigreur, faible prise de poids durant l'enfance) associées à un retard d'âge osseux ont également été décrites.

3.3.2.8.4 Diagnostic de RHT β et d'une auto-immunité thyroïdienne

La présence d'une auto-immunité thyroïdienne est fréquente dans la population générale. Il a été cependant décrit jusqu'à 2-4 fois plus d'auto-immunité thyroïdienne chez les patients avec une RHT β , surtout chez l'homme. Le mécanisme physiopathologique n'est pas clair : rôle de la stimulation chronique des lymphocytes infiltrant la glande thyroïdienne par la TSH, activation du système immunitaire thymique et notamment des cellules dendritiques et de la réponse cytotoxique et pro-inflammatoire.

3.3.2.8.5 Diagnostic après une thyroïdectomie totale ou partielle

La difficulté à normaliser la TSH après une thyroïdectomie malgré une forte posologie de lévothyroxine qui aboutit à des concentrations élevées d'HT doit faire évoquer la RHT β .

3.3.2.8.6 RHT β et cancer thyroïdien

Les carcinomes thyroïdiens de souche folliculaire décrits en association avec une RHT β sont le plus souvent des microcarcinomes dont la découverte suit ou précède le diagnostic de RHT β .

La RHT β ne semble pas être un critère de mauvais pronostic. La question de la responsabilité de la sur-stimulation chronique par la TSH dans le processus de cancérisation a été soulevée sans réelle réponse.

3.3.3 Paramètres biologiques

Le profil hormonal thyroïdien définit la RHT β : concentration inappropriée de TSH (normale, dans la très grande majorité des cas, ou très légèrement élevée) avec des concentrations élevées d'HT. Selon les patients, les HT peuvent être modérément ou plus franchement élevées (1.5 à plus de 3 fois la norme supérieure). Il n'existe pas de dosage biologique autre discriminant pour le diagnostic de RHT β . Les marqueurs périphériques d'imprégnation en hormones thyroïdiennes (cholestérol, CPK, sex hormone-binding globulin, enzyme de conversion, ferritine, ostéocalcine, pro-BNP) sont souvent dans les normes, contrairement à ce qui est attendu en cas d'hyperthyroïdie. Cependant, une étude récente décrit des concentrations plus hautes de LDL cholestérol et de triglycérides et une concentration plus basse de HDL cholestérol chez les patients RHT β comparées à des sujets sains. Il existerait une élévation de l'index d'insulino-résistance HOMA-IR par rapport aux sujets sains. Cette même série montre une accumulation lipidique intrahépatique et intramusculaire, évaluée par l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

3.3.4 Dépistage familial

En cas de RHT β connue, un dépistage familial devra être proposé. Outre la recherche de manifestations cliniques évocatrices, un dosage de TSH et de T4L devra être réalisé. En cas de normalité (hors période néonatale), la RHT β peut être écartée et il n'y a pas lieu de contrôler l'hormonologie.

Durant la période néonatale, l'évaluation du profil thyroïdien est délicate et ne permet pas d'éliminer toujours le diagnostic. En l'absence de données probantes de la littérature, nous

recommandons d'évaluer la fonction thyroïdienne à 3 jours et à 3 mois de vie.

En cas de tableau hormonologique compatible avec une RHT β (concentration inappropriée de TSH non abaissée avec des concentrations élevées des HT), une confirmation par l'analyse moléculaire du variant pathogène connu de *THRB* devra être proposée.

3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

3.4.1 Diagnostic moléculaire

La confirmation diagnostique repose sur la recherche des anomalies de *THRB* réalisée par séquençage haut débit (NGS : next generation sequencing) d'un panel de gènes impliqués dans le transport, l'action (dont *THRB*) ou le métabolisme des HT (Annexe 4). Cette analyse doit être effectuée dans des laboratoires de biologie moléculaire labellisés et adossés au CRMR-TRH ou aux centres de compétences) (liste des laboratoires disponible sur le site <https://www.orpha.net/fr>)

Une confrontation des données cliniques, hormonales et moléculaires est parfois nécessaire pour confirmer l'implication du variant génétique identifié.

Comme dit précédemment, l'anomalie la plus fréquente est un variant pathogène monoallélique de *THRB*, même si quelques cas de variants pathogènes bi-alléliques ont été décrits. Ces variants pathogènes sont localisés dans le domaine LBD (domaine de liaison à l'hormone) et dans la région charnière, entre le LBD et le DBD (domaine de liaison à l'ADN). Elles sont regroupées en 3 clusters, sur les exons 10 (cluster 1), 9 (cluster 2), et 7 et 8 (cluster 3). Elles correspondent pour la plupart à des substitutions ponctuelles d'acides aminés et plus rarement à des délétions, insertions ou duplications.

En l'absence d'anomalie retrouvée dans ce panel et en cas de suspicion diagnostique forte, le plan France Médecine Génomique 2025 permet une analyse pangénomique dans le cadre de la pré-indication « Dysfonction de l'axe thyroïdienne ». Cette procédure nécessite une discussion du dossier clinico-biologique et une

validation de l'indication d'analyse génomique lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale spécifique ([site https://pfmq2025.aviesan.fr/](https://pfmq2025.aviesan.fr/)).

3.4.2 Diagnostic différentiel

Les caractéristiques des diagnostics différentiels sont en annexe 5.

3.4.2.1 Artéfacts de dosage par des anticorps

Face à un profil de RHT β , il est toujours nécessaire d'éliminer un artéfact de dosage, plus fréquent que la RHT β . Ceci est encore plus vrai lorsque les manifestations cliniques sont peu marquées. Ces artéfacts peuvent survenir en présence d'anticorps interférant dans les dosages (anticorps anti-T4, anti-T3, ou anticorps hétérophiles). La présence d'anticorps anti-T4 et anti-T3 perturbe la plupart des dosages d'hormones thyroïdiennes. Le bilan thyroïdien peut être contrôlé sur une trousse de dosage différente, et s'il est normal, cela évoquera une interférence liée à ces anticorps. Ces anticorps peuvent être recherchés dans le laboratoire d'hormonologie des Hospices Civils de Lyon. La présence d'anticorps anti-thyroperoxydase ou anti-thyroglobuline fait souvent douter du diagnostic de RHT β , mais il semble que ces anticorps soient plus fréquents chez les patients atteints de RHT β que chez les sujets sains.

3.4.2.2 Artéfacts de dosage dû à des variants pathogènes des protéines porteuses des HT

Certains variants pathogènes des protéines porteuses des HT (albumine, transthyréline, thyroxine-binding globulin) entraînent des résultats de bilans thyroïdiens mimant le profil hormonal des RHT β . Les plus fréquents sont les variants des codons 218 et 222 (respectivement, 242 et 246 dans les dernières nomenclatures) de l'albumine responsable de la dysalbuminémie familiale hyperthyroïdienne, de transmission autosomique dominante. Ces variants pathogènes entraînent une augmentation de l'affinité de l'albumine pour la T4 résultant en une augmentation de la T4 totale. Les dosages actuels des HT libres peuvent rendre un résultat modérément élevé de T4L de façon variable selon la trousse de dosage (la T3L est moins impactée). Le contrôle de la

T4L avec un réactif différent permet parfois d'obtenir une T4L dans les valeurs de référence, ce qui confirme indirectement l'artefact de dosage. Le caractère familial facilite la confusion avec la RHT β . La grande hétérogénéité phénotypique, clinique et biologique des RHT β rend la distinction entre ces deux entités parfois délicate, bien que la dysalbuminémie familiale hyperthyroïdienne soit asymptomatique. La recherche moléculaire du variant de l'albumine (et des autres protéines porteuses) est alors à proposer pour confirmer le diagnostic. Le dialogue avec le biologiste qui connaît les limites des trousse de dosage utilisées permet souvent de lever l'ambiguïté. La dialyse à l'équilibre, méthode de référence qui permettrait de s'affranchir de cet artefact, n'est malheureusement plus disponible.

3.4.2.3 Adénome thyroïdienne

L'adénome thyroïdienne reste une pathologie exceptionnelle (<1/100000 personnes). Le profil hormonal est similaire à celui de la RHT β même si les symptômes sont souvent plus récents. Les tests hormonaux montrent que globalement l'adénome thyroïdienne présente une sécrétion autonome de TSH ne répondant pas aux régulations habituelles conservées dans la RHT β . Ainsi, l'absence de réponse à la thyrostimuline libérant hormone (TRH) élimine une RHT β tandis qu'une réponse est peu en faveur d'un adénome. Le test par analogues de la somatostatine à libération prolongée montre une diminution des HT libres en cas d'adénome et de RHT β , mais en cas de RHT β cette amélioration n'est que transitoire. Enfin, le test de freinage par la liothyronine (L-T3) entraîne une réduction de la TSH en cas de RHT β mais pas en cas d'adénome. L'ensemble de ces tests doit être validé par une RCP TRH afin d'en juger de l'utilité et du risque cardiovasculaire. Une concentration élevée de la sous-unité alpha des hormones glycoprotéiques avec l'élévation du rapport molaire sous-unité alpha/TSH, en base ou au cours d'un test TRH peut orienter vers le diagnostic d'adénome thyroïdienne.

3.4.2.4 Autres syndromes de sensibilité réduite aux hormones thyroïdiennes

Les autres pathologies de ces syndromes ont un phénotype très différent et le plus souvent plus sévère et/ou plus précoce (annexe 5). C'est le cas des patients présentant un syndrome d'Allan-

Herndon-Dudley dû à un variant pathogène du transporteur monocarboxylate transporter 8 (MCT8). L'hormonologie associe des concentrations de T4L plutôt basse, de T3L franchement augmentée et de TSH normale ou discrètement augmentée. Les patients avec une résistance aux HT secondaire à une variation pathogène de *THRA* présentent des concentrations de T4L normale ou basse, de T3 normale ou haute et de TSH normale ou basse, mimant un profil d'hypothyroïdie centrale (la T3L plutôt haute évoque alors le diagnostic). Les patients avec un variant pathogène de la seleno-cystéine insertion sequence binding protein 2 (SBP2) ont des concentrations de TSH normale ou élevée, de T4L élevée et de T3L basse.

3.4.2.5 Autres diagnostics différentiels

D'autres artefacts secondaires peuvent exister avec certaines substances circulantes interférentes (biotine) même si la T4L élevée est alors associée à une TSH effondrée ne mimant donc pas exactement le tableau de RHT β . Le traitement par amiodarone chez un patient euthyroïdien peut entraîner une élévation de la T4L avec une TSH normale (inhibition de la désiodation).

3.4.3 Synthèse de la confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

Ainsi, le diagnostic de RHT β est évoqué devant toute élévation de HT sans réduction de la TSH. La persistance de ce profil hormonal et son absence d'aggravation dans le temps, comme sa confirmation dans deux techniques différentes de dosage plaident en faveur d'une RHT β . L'annexe 5 résume les caractéristiques de la RHT β et des autres diagnostics hormonalement proches. L'annexe 6 propose un arbre décisionnel afin d'orienter les explorations face à un tableau clinique et/ou biologique évocateur d'une RHT β .

3.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic

La sévérité de la RHT β tient aux complications cervicales (goitre compressif), cardiovasculaires, neuropsychologiques et

ORL/auditives. Malgré le faible nombre de cas rapportés, les descriptions de sujets bialléliques pour des variations pathogènes de *THRB* correspondent aux tableaux cliniques les plus sévères. Ils peuvent servir de modèle pour la recherche de complications graves de la RHT β .

3.5.1 Complications liées au volume de la thyroïde

Le volume du goitre simple ou multinodulaire peut entraîner des complications à type de compression : dyspnée, fausse route, troubles phoniques et syndrome cave supérieur. Ces atteintes peuvent être présentes exceptionnellement chez le nouveau-né et chez l'enfant comme chez l'adulte. Ces volumineux goitres avec un retentissement fonctionnel peuvent d'ailleurs amener à une thyroïdectomie alors que le diagnostic de RHT β n'a pas été porté. Ainsi, la présence d'un goitre volumineux, notamment chez l'enfant, doit amener à réaliser un dosage de la TSH et des HT et faire évoquer une pathologie génétique dont le diagnostic de RHT β .

3.5.2 Complications cardiovasculaires

Les troubles du rythme atrial, fibrillation et flutter, font la gravité de la RHT β . Le risque d'insuffisance cardiaque ne semble pas majeur mais peut naturellement exister soit primitivement, soit secondairement à un trouble du rythme. Il a été récemment rapporté sur une population de 55 patients RHT β comparés à une population contrôle, une majoration du risque d'évènements cardiovasculaires majeurs (MACE, qui combine le décès cardiovasculaire, l'IDM, l'AVC et l'insuffisance cardiaque), multiplié par 3.5. Le risque de fibrillation atriale est également multiplié par 10.6. La mortalité cardio-vasculaire n'a pas été analysée isolément, mais il existe une augmentation de la mortalité toutes causes confondues (x 2.8). Ces risques seraient plus importants chez les patients avec des comorbidités et en cas de T4L > 30 pmol/L au diagnostic de la RHT β . En cas de cardiopathie d'autre origine, ou chez la personne âgée, la fonction cardiaque sera donc particulièrement à surveiller. Malgré un profil métabolique décrit récemment comme athérogène, il n'a pas été montré de majoration de l'épaisseur intima média carotidienne ni de risque d'évènement thrombotique.

3.5.3 Complications neuropsychologiques

L'hyperactivité isolée, ou associée à des troubles de l'attention dans le cadre d'un TDAH, peut avoir un retentissement sévère chez l'enfant. Ces troubles peuvent retentir sur la structure familiale, la scolarité, les apprentissages et les activités sportives. Les troubles de l'humeur et antidépresseur, comme des manifestations autistiques ont été décrits sans qu'il soit possible de les attribuer à la RHT β . L'ensemble de ces troubles devra être dépisté le plus précocement possible pour ne pas retarder une prise en charge spécialisée et éviter des retards de langage, des apprentissages et du développement.

3.5.4 Complications ORL/auditives

Le déficit auditif est fréquent chez les patients RHT β . Des surdités neurosensoriels et de transmission dès l'enfance ont été décrits chez des sujets bi-alléliques ou hétérozygotes pour une variation pathogène de *THRB* ou hémizygotés. La nécessité d'un appareillage précoce avant 1 an a été décrite chez des enfants homozygotes. Chez l'enfant, la perte auditive peut aggraver les troubles du comportement et elle doit être systématiquement dépistée. De même, les infections ORL, et notamment les otites à répétition, peuvent être invalidantes et aggraver un déficit auditif pré-existant. Il faut donc rester attentif à tout signe qui pourrait laisser présager un déficit auditif. Il est cependant rare que le déficit auditif soit sévère lorsque le diagnostic de RHT β est réalisé à l'âge adulte.

3.5.5 Complications visuelles

A ce jour, il n'est pas décrit d'atteinte visuelle majeure même chez les sujets porteurs de variant pathogène bi-allélique de *THRB*.

3.6 Recherche de contre-indications au traitement

Cette maladie rare n'occasionne pas de contre-indication formelle à un traitement particulier. Il est seulement recommandé d'éviter les médicaments interférant avec l'équilibre thyroïdien (antithyroïdien de synthèse, amiodarone) et toute thérapeutique radicale thyroïdienne (thyroïdectomie ou irathérapie), sans avoir pris l'avis spécialisé du Centre de Référence des Maladies Rares

de la Thyroïde et des Récepteurs Hormonaux (CRMR-TRH) ou l'un de ses Centres de Compétence.

3.7 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic sera effectuée soit par un pédiatre endocrinologue soit par endocrinologue adulte, selon l'âge du patient. Dans les deux cas, il se fait en deux temps. Le premier temps est l'évocation avec le patient (plus ou moins sa famille selon l'âge), de la suspicion du diagnostic de RHT β devant les manifestations cliniques et le profil biologique hormonal. Cependant, durant ce premier temps on se doit également d'évoquer les diagnostics différentiels comme les interférences de dosages, les anomalies des protéines porteuses (également d'origine génétique) ou l'adénome thyroïdote. Il est alors proposé une analyse moléculaire ciblée sur les gènes d'intérêt selon les règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle, éditées par HAS et l'Agence de Biomédecine (annexe 4) (https://www.has-sante.fr/jcms/c_1360718/fr/regles-de-bonnes-pratiques-en-genetique-constitutionnelle-a-des-fins-medicales-hors-diagnostic-prenatal). Le second temps correspond au rendu des résultats de l'analyse moléculaire qui confirme le diagnostic de RHT β . Cette maladie et les signes cliniques et biologiques qu'elle engendre sont expliqués au patient ou à l'enfant et ses parents. Ils sont alors informés des procédures de soins et de surveillance et des traitements éventuels. Le caractère génétique et le mode de transmission sont expliqués. En cas de diagnostic à l'âge pédiatrique, l'importance d'un suivi spécialisé, notamment lors de la période de transition, est précisée. La fréquence faible de cette maladie peut inquiéter le patient et sa famille. La structuration territoriale par le centre de référence (CRMR-TRH) et ces multiples centres de compétence labellisés au sein de la filière des maladies rares endocriniennes, FIRENDO) est expliquée (<http://www.firendo.fr>). Il est également proposé aux patients de se mettre en relation avec une association concernée par les pathologies thyroïdiennes. Un soutien psychologique au décours de cette annonce est proposé.

3.8 Conseil génétique

Le conseil génétique doit être effectué par une équipe médicale référente dans la RHT β . La RHT β est liée à la présence d'un variant pathogène monoallélique du gène *THRB* et est de transmission autosomique dominante. Le risque de transmission de l'allèle muté *THRB* est de 50%. Il existe d'exceptionnelles formes de RHT β bialléliques, ou des formes mosaïques. Le dépistage familial sera proposé aux apparentés au premier degré (au minimum). Il comporte les dosages de TSH et de T4L, et en cas de profil de RHT β , une confirmation par l'analyse moléculaire du variant pathogène connu de *THRB* devra être proposée (cf 3.3.4).

La variabilité phénotypique du syndrome complique la question du diagnostic prénatal. La RHT β peut être asymptomatique ou peu symptomatique, mais peut aussi conduire, dans un certain nombre de cas, à un trouble du développement neuropsychologique ou à des complications cardiaques. Il n'existe pas de lien entre le type de variation pathogène et le pronostic médical. En 2010, le diagnostic anténatal par génotypage foetal sur liquide amniotique a été proposé afin de décider de la prise en charge thérapeutique de la mère atteinte et de son enfant. Cette réflexion est basée sur le fait que la RHT β maternelle affecterait différemment les enfants atteints de la RHT β et les enfants indemnes (cf 3.3.2.7). Cependant, en l'absence de thérapie spécifique clairement efficace, a fortiori au cours de la grossesse, il ne paraît pas souhaitable de proposer un diagnostic prénatal. Un dépistage néonatal par un dosage de TSH et de T4L des enfants de parents atteints de la RHT β doit, en revanche, être proposé pour mettre en place une surveillance spécialisée cardiovasculaire, de l'audition et du neurodéveloppement. Il est important de garder en mémoire que les dosages thyroïdiens en période néonatale peuvent conduire à des erreurs d'interprétation, comme la confusion avec une hypothyroïdie congénitale (TSH élevée) ou à l'inverse la considération à tort d'une fonction thyroïdienne normale (TSH non élevée). Nous recommandons donc d'évaluer la fonction thyroïdienne à 3 jours et à 3 mois de vie. En cas de suspicion de RHT β , la recherche ciblée du variant pathogène connu devra alors être réalisée (après accord des parents ou des représentants légaux).

3.9 Synthèse de l'évaluation initiale au diagnostic

Les éléments de la prise en charge de l'évaluation initiale dépendent de l'âge à la découverte de la RHT β . Cette prise en charge reste naturellement à adapter à chaque patient, et à la connaissance des manifestations particulières chez un ou plusieurs apparentés du patient. L'annexe 7 résume cette évaluation.

3.9.1 Enfant de moins de 3 ans

L'évaluation initiale se fera préférentiellement en hospitalisation de jour :

- ❖ Evaluation de la croissance staturo-pondérale, palpation thyroïdienne et cervicale (goitre), manifestations cardiovasculaires
- ❖ Evaluations comportementale, neuropsychologique et neurodéveloppementale adaptées
- ❖ TSH, T4L, T3L
- ❖ Echographie thyroïdienne
- ❖ ECG +/- Holter ECG en fonction des manifestations rythmiques
- ❖ Echographie cardiaque
- ❖ Examen ORL et dépistage de la surdité (par potentiels évoqués auditifs ou audiométrie)
- ❖ Analyse de biologie moléculaire pour confirmer le diagnostic de RHT β (si non réalisée)
- ❖ Définition du handicap

3.9.2 Enfant de 3 à 18 ans

L'évaluation initiale se fera préférentiellement en hospitalisation de jour :

- ❖ Evaluation de la croissance staturo-pondérale, palpation thyroïdienne et cervicale (goitre, nodule), manifestations cardiovasculaires
- ❖ Evaluations comportementale, neuropsychologique et neurodéveloppementale adaptées
- ❖ Evaluations scolaire et d'orientation professionnelle
- ❖ TSH, T4L, T3L
- ❖ Echographie thyroïdienne
- ❖ ECG +/- Holter ECG en fonction des manifestations rythmiques

- ❖ Echographie cardiaque
- ❖ Examen ORL et dépistage de la surdité (par potentiels évoqués auditifs ou audiométrie)
- ❖ Exploration d'une anomalie du bilan lipidique (cholestérol total, LDL et HDL cholestérol et triglycérides)
- ❖ Age osseux
- ❖ Absorptiométrie biphotonique pour l'évaluation osseuse et de la composition corporelle.
- ❖ Analyse de biologie moléculaire pour confirmer le diagnostic de RHT β (si non réalisée)
- ❖ Définition du handicap

3.9.3 Adulte

L'évaluation initiale se fera préférentiellement en hospitalisation de jour :

- ❖ Evaluation statur pondérale, palpation thyroïdienne et cervicale (goitre, nodule), manifestations cardiovasculaires
- ❖ Evaluations comportementale et neuropsychologique adaptées
- ❖ Evaluations scolaire et professionnelle
- ❖ TSH, T4L, T3L
- ❖ Echographie thyroïdienne
- ❖ ECG +/- Holter ECG en fonction des manifestations rythmiques
- ❖ Echographie cardiaque
- ❖ Examen ORL et dépistage de la surdité (par audiométrie)
- ❖ Exploration d'une anomalie du bilan lipidique (cholestérol total, LDL et HDL cholestérol et triglycérides)
- ❖ Absorptiométrie biphotonique pour l'évaluation osseuse et de la composition corporelle.
- ❖ Analyse de biologie moléculaire pour confirmer le diagnostic de RHT β (si non réalisée)
- ❖ Définition du handicap

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

Il n'existe actuellement aucune thérapeutique spécifique permettant de corriger complètement le défaut de signalisation dû aux mutations de *THRB*. Sur le plan physiopathologique, les traitements devraient à la fois vaincre l'hypothyroïdie relative des tissus où TR β est prédominant (en liant spécifiquement la protéine mutée pour en abroger l'effet dominant négatif, ou pour l'activer malgré sa mutation), et antagoniser la thyrotoxicose relative des tissus où TR α est prédominant (cardiotoxicité).

Le risque principal est de confondre la RHT β avec une hyperthyroïdie vraie qui pourrait conduire à un traitement par ATS ou un traitement radical de première intention. Cette attitude pourrait engendrer une aggravation clinique. Ainsi, l'objectif est de ne pas modifier l'équilibre thyroïdien. Le plus souvent, les concentrations en HT qui résultent du variant pathogène de *THRB* permettent un équilibre hormonal cliniquement acceptable. Dans le cas contraire, les traitements viseront alors uniquement à limiter les manifestations cliniques.

Les niveaux de preuves de la prise en charge thérapeutique sont faibles et cette prise en charge est surtout basée sur des recommandations d'experts. Dans tous les cas, la stratégie thérapeutique doit être analysée au cas par cas et discutée dans un centre expert de référence ou de compétence.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Les professionnels impliqués sont les mêmes que ceux de la prise en charge diagnostique.

- ❖ Endocrinologue adulte et pédiatre endocrinologue
- ❖ Cardiologue
- ❖ Psychologue
- ❖ Psychomotricien
- ❖ Psychiatre et pédopsychiatre
- ❖ Neuropédiatre
- ❖ Rhumatologue

- ❖ ORL
- ❖ Chirurgien de la thyroïde
- ❖ Gynécologue/ Obstétricien
- ❖ Biologiste hormonologiste
- ❖ Biologiste moléculaire
- ❖ Généticien clinicien ou conseiller en génétique
- ❖ Assistante sociale
- ❖ Orthophoniste
- ❖ Audioprothésiste
- ❖ Accompagnant des élèves en situation de handicap (AESH)
- ❖ Centre d'action médico-sociale précoce (CAMSP) pour les enfants de < 6 ans, et centre médico-psycho-pédagogique (CMPP) ou service d'éducation spéciale et de soins à domicile (SESSAD)

Le médecin traitant généraliste a plus un rôle de coordinateur de la prise en charge thérapeutique que de décision thérapeutique.

4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

4.3.1 Prise en charge thyroïdienne

4.3.1.1 Prise en charge du goitre

La prise en charge du goitre peut être : la surveillance, les traitements médicamenteux ou la chirurgie.

4.3.1.1.1 Prise en charge médicale du goitre

Compte tenu de son petit volume, le goitre ne nécessite le plus souvent pas de traitement spécifique. La surveillance est donc possible bien qu'il soit nécessaire d'être attentif à une majoration du goitre au cours du temps.

Lorsque le goitre est plus volumineux, en lien possible avec une stimulation des thyrocytes par une TSH discrètement ou franchement élevée de façon prolongée, il peut nécessiter un traitement.

Les traitements médicamenteux du goitre ont pour objectif d'abaisser les taux de TSH. Ils ont fait l'objet de case reports ou de petites séries le plus souvent. L'administration de la forme lévogyre de la liothyronine (L-T3, de demi-vie courte) à dose supraphysiologique a été testée pour freiner la TSH et réduire le volume du goitre. Cela a permis la réduction du goitre avec parfois la nécessité d'associer un bêtabloquant pour limiter la tachycardie secondaire. La réduction du goitre était parallèle à la freination de la TSH < 0.1 mUI/L.

L'acide 3,3,5-triiodothyroacétique (ou tiratricol ou Triac) est un analogue des hormones thyroïdiennes avec des effets thyromimétiques au niveau hypophysaire et hépatique. Il a été utilisé pour freiner la TSH et ainsi réduire la production d'HT. Il a une affinité pour le TR β supérieure à celle de la T3 et une affinité égale à celle de la T3 pour le TR α . L'affinité pour les mutants TR β est variable et les effets transcriptionnels également. Il a donc été utilisé pour limiter la synthèse de la TSH et ainsi réduire la production d'HT. Plus d'une trentaine de case reports a été publiée qui montre la capacité du tiratricol à diminuer la TSH et les hormones thyroïdiennes et à réduire le volume du goitre. Cependant, ce traitement a également été mis en échec dans plusieurs cas rapportés, ce qui soulève la relation entre le type de variant pathogène et l'efficacité du tiratricol. La question de la posologie peut également se poser car des posologies très variables ont été utilisées (de 0,7 à 4,2 mg/jour, en moyenne 1,4 mg/jour, soit 4 cp à 0,35 mg), depuis la naissance jusqu'à l'âge adulte.

L'association de fortes doses de lévothyroxine (pour freiner la TSH) et d'un bêtabloquant (pour atténuer la tachycardie), ainsi qu'une supplémentation en calcium et en vitamine D (pour prévenir l'accélération de la perte osseuse) a également été publiée, mais reste expérimentale.

Compte tenu de ces différentes thérapeutiques utilisées, l'avis des centres de référence/compétences TRH reste indispensable pour décider le traitement le plus adapté à chaque situation clinique.

4.3.1.1.2 Prise en charge chirurgicale du goitre

Le traitement chirurgical du goitre n'est habituellement pas recommandé. En effet, en cas de thyroïdectomie partielle, le goitre

récidive ; et en cas de thyroïdectomie totale, l'équilibre thérapeutique hormonal est particulièrement difficile à trouver et peut conduire à des posologies de lévothyroxine très élevées avec le risque d'entraîner un état de thyrotoxicose, notamment cardiovasculaire. En cas de volumineux goitre ou de lésions suspectes de malignité ou en cas d'absence de contrôle d'une cardiomyopathie sévère, la chirurgie peut se discuter. Si cette chirurgie doit avoir lieu, la substitution hormonale visera alors les concentrations d'HT pré-chirurgicales correspondant au statut hormonal 'physiologique' du patient. Quoiqu'il en soit, la décision chirurgicale définitive doit être prise au sein du réseau expert du centre de référence.

Le traitement par l'iode 131 ne doit pas non plus être recommandé pour les mêmes raisons que ci-dessus.

4.3.1.2 Prise en charge du nodule thyroïdien

Si des cancers thyroïdiens ont été rapportés chez des sujets RHT β , il n'est pas à ce jour démontré que la RHT β augmente le risque de cancer thyroïdien. Ainsi, la prise en charge du nodule thyroïdien sera conditionnée aux résultats des explorations habituelles des nodules thyroïdiens: antécédents personnels ou familiaux, examen clinique, échographie et cytologie thyroïdiennes. La décision thérapeutique devra toutefois tenir compte de la repousse thyroïdienne en cas de thyroïdectomie partielle et de la difficulté de la substitution hormonale en cas de thyroïdectomie totale.

Ainsi, la chirurgie sera plutôt proposée pour des macronodules de plus de 10 mm, uniquement lorsqu'ils sont très suspects de malignité. La question d'une analyse moléculaire pré-chirurgicale du nodule peut être posée pour décider au mieux de l'indication chirurgicale. Elle n'est cependant pas actuellement disponible en routine.

En cas de carcinome diagnostiqué en préopératoire, la question de la lobectomie versus la thyroïdectomie totale devra être posée selon les dernières recommandations 2021 de la prise en charge du cancer thyroïdien en prenant en compte les paramètres évoqués ci-dessus.

En cas de nodule unique sans signe de malignité et pour lequel un traitement de réduction volumique serait nécessaire, les traitements locaux de type alcoolisation ou thermoablation peuvent se discuter même s'il n'existe pas de littérature spécifique chez les sujets RHT β . Cette stratégie nécessitera alors l'avis des centres de référence/compétences TRH.

4.3.2 Prise en charge des manifestations neuropsychologiques et comportementales

Les évaluations neuropsychologiques doivent systématiquement être réalisées. Les troubles de l'attention-hyperactivité et les autres manifestations à type d'anxiété ou des troubles du sommeil sont rapportés fréquemment, notamment chez l'enfant. Il est important de pouvoir les prendre en charge compte tenu de leur retentissement social et scolaire. Les médicaments conventionnels peuvent être discutés (psychostimulant comme le méthylphénidate). S'il est difficile d'évaluer précisément l'efficacité de ces traitements compte tenu de l'absence de données précises de la littérature, l'expérience pratique indique une amélioration significative des symptômes dans de nombreux cas.

Le traitement par L-T3 a été évalué pour réduire l'hyperactivité et l'impulsivité dans une étude randomisée versus placebo, contrôlée, en double aveugle et en cross over, chez 17 enfants avec un syndrome TDAH, 8 enfants atteints de RHT β et 9 non atteints. Les posologies étaient comprises entre 1,5 et 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$, aboutissant à des concentrations freinées de TSH. Sur une période de 1 mois, la L-T3 était efficace pour réduire les scores d'hyperactivité et d'impulsivité chez les enfants RHT β mais pas chez les enfants sans RHT β .

Le tiratricol a également été associé à une diminution de l'hyperactivité dans certains cas.

L'expérience des auteurs est également que les bêtabloquants, prescrits pour la tachycardie, peuvent être associés à un effet bénéfique sur les troubles neurocomportementaux et notamment sur l'hyperactivité.

Les antithyroïdiens de synthèse favorisent en général le développement du goitre lorsqu'ils sont utilisés seuls et ne sont pas à proposer dans ces indications.

Les difficultés neurodéveloppementales ou comportementales qui peuvent être au premier plan sont traitées dans le chapitre handicap 4.4.

4.3.3 Prise en charge cardiovasculaire

L'objectif de cette prise en charge est de limiter les manifestations cardiovasculaires liées au fait que le tissu cardiaque soit soumis à un état de thyrotoxicose du fait de la prédominance de TR α au niveau cardiaque.

En cas de tachycardie, il semble logique d'utiliser les bêtabloquants plutôt non cardiosélectifs (propranolol 1 à 2 mg/kg/jour chez l'enfant et à adapter à l'état clinique chez l'adulte), après réalisation d'un ECG et élimination des contre-indications. En effet, le caractère non cardiosélectif pourrait être également utile en limitant ou en corrigeant les manifestations neurocomportementales.

Il n'existe pas de recommandation spécifique sur le traitement des troubles du rythme pour les patients RHT β . Ces troubles doivent être traités selon les recommandations cardiologiques avec l'aide du cardiologue expert. Les bêtabloquants peuvent naturellement être proposés. L'utilisation de l'amiodarone doit être évitée en première intention car il sera plus difficile de suivre les modifications hormonales thyroïdiennes et leurs relations avec le statut clinique cardiologique. Les autres traitements anti-arythmiques médicamenteux ou les gestes de thermo-ablation des voies de conduction ne semblent pas contre-indiqués.

La question de la thyroïdectomie totale peut se poser en cas de doute sur la relation entre l'élévation des HT et un statut cardiaque rythmique ou fonctionnel. L'idée serait alors de pouvoir 'choisir' le niveau hormonal du patient par les modifications des posologies substitutives de lévothyroxine. On pourrait alors définir les concentrations d'HT qui permettraient de contrôler au mieux les manifestations cardiaques. Il faut cependant savoir que cette attitude est définitive et impactera nécessairement l'imprégnation

hormonale des autres tissus entraînant donc potentiellement une altération de l'état général. Cela impose donc une surveillance clinique régulière et notamment cardiologique. L'utilisation d'antithyroïdiens de synthèse pour une durée déterminée afin d'évaluer si la réduction des concentrations d'HT améliore le statut cardiologique et si elle est bien tolérée, peut parfois être proposée.

L'ensemble de ces propositions thérapeutiques nécessite d'évaluer le rapport bénéfice-risque et les choix thérapeutiques doivent être validés de façon multidisciplinaire lors d'une RCP par le CRMR-TRH ou un centre de compétence.

4.3.4 Prise en charge ORL/auditive

Le déficit auditif ou les infections ORL à répétition comme les otites doivent être prises en charge de façon conjointe avec le médecin ORL et l'audioprothésiste. Ces manifestations ne doivent pas être minimisées afin de limiter les séquelles potentielles. Un appareillage auditif uni ou bilatéral peut être proposé selon l'importance et/ou le retentissement de la surdité. En cas de surdité neurosensorielle, l'implantation cochléaire sera indiquée selon les critères HAS. Une rééducation orthophonique peut être nécessaire en fonction de la sévérité de la surdité en particulier chez l'enfant.

4.3.5 Prise en charge staturale et osseuse

Il n'existe pas de donnée sur la prise en charge spécifique des anomalies staturales ou de la densité minérale osseuse. En cas d'anomalie, les recommandations habituelles de la population générale devront être appliquées.

4.3.6 Prise en charge obstétricale, anténatale et néonatale

Les décisions thérapeutiques durant la grossesse doivent faire l'objet d'une discussion multidisciplinaire avec le centre de référence ou de compétence associé au CRMR-TRH.

En cas de RHT β maternelle, une surveillance est nécessaire durant toute la grossesse pour évaluer si les manifestations cliniques maternelles notamment cardiovasculaires se majorent. En effet, celles-ci pourraient alors motiver l'utilisation première de bêtabloquants après accord de l'obstétricien référent. Il n'est pas

souhaitable d'utiliser des ATS pour réduire l'hormonémie maternelle compte tenu des risques du passage transplacentaire des ATS chez un fœtus dont le statut hormonal thyroïdien est inconnu.

4.3.7 Prescription de spécialités dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM

Le tiratricol dispose d'une AMM dans la prise en charge de RHT β mais sa délivrance est soumise à un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de suivi des Patients- Accès compassionnel, sous la dénomination Emcitate[®] (<https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/emcitate>)

La prise en charge de la RHT β peut nécessiter chez l'enfant la prescription de propranolol. L'AMM de la galénique sous forme sirop (Hémangiol[®]) ne prévoit pas les indications cardiologiques ou neuropsychologiques. Cependant chez l'enfant, la forme sirop peut s'avérer utile lorsque les comprimés sont difficiles à avaler. Ainsi, Hemangiol[®] peut être utilisé hors AMM.

4.3.8 Synthèse de la prise en charge

Il est parfois difficile de préciser le statut tissulaire euthyroïdien, hyperthyroïdien ou hypothyroïdien du patient. Comme précédemment dit, certains tissus peuvent être en état de thyrotoxicose et d'autres en hypothyroïdie. D'une manière générale, il semble que les signes et symptômes les plus gênants des RHT β soient liés à l'hyperthyroïdie relative (mais ces formes les plus symptomatiques sont également plus probablement associées aux mutations TR β les plus « bloquantes »).

L'abstention thérapeutique est recommandée dans les formes cliniquement peu symptomatiques et acceptables pour le patient. Lorsque la symptomatologie est gênante, une intervention thérapeutique doit être discutée lors des RCP du CRMR-TRH ou d'un centre de compétence. Cela concerne l'utilisation du tiratricol, de la L-T3, de la lévothyroxine, des bêtabloquants, du méthylphénidate et des traitements radicaux.

4.4 Aide à la prise en charge du handicap

La situation de handicap peut être au premier plan. Le niveau scolaire des patients atteints de RHT β n'a pas été évalué sur de grandes cohortes de patients. Des difficultés neurodéveloppementales et comportementales ont été rapportées même si le niveau d'insertion professionnelle futur n'a pas été analysé. La surdité et les anomalies cardiovasculaires peuvent également impacter l'apprentissage et l'insertion socioprofessionnelle

4.4.1 Pour les enfants

Les évaluations neuropsychologiques, auditives et cardiovasculaires doivent systématiquement être réalisées. Ces évaluations peuvent ainsi déboucher sur une aide durant la scolarité de l'enfant grâce à un(e) accompagnant(e) d'élève en situation de handicap (AESH) ou, chez les enfants de moins de 6 ans, d'une aide via un CAMSP. La mise en place d'un suivi en CMP ou SESSAD doit également être évaluée. Cette démarche nécessite souvent la constitution d'un dossier qui devra être déposé à la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH), afin de reconnaître et de typer ce(s) handicap(s). Ce dossier MDPH comprend également un certificat médical rempli par le médecin traitant ou le(s) médecin(s) spécialiste(s), appuyé par les différentes évaluations médicales ou la psychologue scolaire. La filière des maladies rares endocriniennes (FIRENDO) a développé un auto-questionnaire à remplir par l'enfant lui-même ou son représentant légal, pour aider à expliciter les difficultés du quotidien. Ce document décrit les situations de la vie quotidienne et les éventuelles difficultés rencontrées dans les domaines physiques, cognitifs, émotionnels et relationnels. Il est disponible en ligne sur le site firendo.fr : <http://www.firendo.fr/filiere-firendo/espace-telechargement/outils-pratiques/fal/document/detail/medico-social/>. Tout professionnel accompagnant un patient dans ses démarches peut également le télécharger et l'utiliser en pièce jointe au dossier de demande d'aide ou de reconnaissance du handicap.

Les patients porteurs de RHT β nécessitent un suivi régulier et prolongé, le plus souvent en consultation ou avec de très courtes hospitalisations. Les demandes de dispense scolaire peuvent donc

être justifiées. L'intervention d'une assistante sociale hospitalière ou de secteur du patient peut être nécessaire afin notamment d'aider à constituer un dossier MDPH.

4.4.2 Pour les adultes

Un dossier MDPH peut également être déposé pour toute personne adulte dans l'objectif de pouvoir disposer d'une reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé et/ou d'une prestation de compensation du handicap. Cette demande nécessite la constitution d'un dossier qui devra être déposé à la MDPH, afin de reconnaître et de typer ce(s) handicap(s). Ce dossier MDPH comprend également un certificat médical rempli par le médecin traitant ou le(s) médecin(s) spécialiste(s), appuyé par les différentes évaluations médicales. FIREENDO a développé un auto-questionnaire à remplir par l'adulte lui-même, pour l'aider à expliciter ses difficultés du quotidien. Ce document décrit les situations de la vie quotidienne et les éventuelles difficultés rencontrées dans les domaines physiques, cognitifs, émotionnels, relationnels et professionnels. Il est disponible en ligne sur le site [firendo.fr](http://www.firendo.fr/filiere-firendo/espace-telechargement/outils-pratiques/fal/document/detail/medico-social/) : <http://www.firendo.fr/filiere-firendo/espace-telechargement/outils-pratiques/fal/document/detail/medico-social/>. Tout professionnel accompagnant un patient dans ses démarches peut également le télécharger et l'utiliser en pièce jointe au dossier de demande d'aide ou de reconnaissance du handicap.

Les patients porteurs de RHT β nécessitent un suivi régulier et prolongé le plus souvent en consultation ou avec de très courtes hospitalisations. Les demandes d'arrêt de travail peuvent donc être justifiées. La reconnaissance de travailleur handicapé, les reclassements professionnels ou les demandes de reconnaissance d'invalidité sont par expérience très rares. L'intervention d'une assistante sociale hospitalière ou de secteur du patient peut être nécessaire afin notamment d'aider à constituer un dossier MDPH.

4.5 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

Il n'existe pas de programme d'éducation thérapeutique validé par l'HAS dédié aux patients RHT β . Cependant, l'explication du diagnostic et ses complications, des résultats biologiques, du

mode de transmission, ainsi que de la nécessité d'un suivi régulier dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire pour décider d'éventuels traitements s'intègrent dans une éducation au patient et à sa famille.

4.6 Recours aux associations de patients

Il n'existe pas d'association française dédiée spécifiquement aux patients porteurs d'une RHT β . Il existe cependant deux associations dont la thématique est celle des pathologies thyroïdiennes : Vivre Sans Thyroïde et l'Association Française des Malades de la Thyroïde. Mais, seule l'association Vivre Sans Thyroïde est intégrée dans la filière de santé FIREENDO et au sein du centre de CRMR-TRH.

Ces associations peuvent aider les patients à partager leurs expériences personnelles et des informations pratiques avec comme objectif une amélioration du vécu de la maladie (notamment lors de l'annonce diagnostique) et une meilleure acceptation du caractère chronique de la maladie. Elles peuvent contribuer à l'amélioration du parcours de santé du patient afin de limiter l'errance diagnostique. Elles peuvent interpeller les pouvoirs publics sur certaines remontées des patients. Elles sensibilisent les enfants comme les parents et les adultes à l'importance du suivi annuel notamment lors de la période de transition pédiatrie-adulte. Elles diffusent des informations sur l'ensemble du réseau de soins que sont les centres labélisés de référence/compétence de la Thyroïde et des Récepteurs Hormonaux et notamment sur leur localisation. Elles sont ainsi une aide à la coopération entre les patients et les soignants.

Les coordonnées de l'association Vivre Sans Thyroïde sont listées ci-dessous :

Vivre Sans Thyroïde :

Site web: www.forum-thyroïde.net

Contact: info@forum-thyroïde.net

5 Suivi

5.1 Objectifs

- ❖ Le suivi des patients avec une RHT β est indispensable. Nous manquons actuellement de données pour prédire l'apparition de complications notamment d'ordre neuropsychologiques, cardiovasculaires ou thyroïdiennes. Ne connaissant pas la temporalité des évolutions potentielles, le suivi garde donc toute son importance pour les mêmes raisons que lors du bilan initial au diagnostic :
- ❖ Dépister et prendre en charge les conséquences neuropsychologiques et organiques de la pathologie.
- ❖ Réexpliquer le caractère congénital et transmissible de la pathologie, notamment en cas de désir de maternité/paternité.
- ❖ Proposer un dépistage familial si cela n'a pas été réalisé.
- ❖ Présenter les modalités de suivi de la pathologie.
- ❖ Informer sur les outils de prise en charge du retentissement psychologique, socioprofessionnel et familial de la maladie.
- ❖ Procurer les coordonnées des associations de patients.
- ❖ Renouveler la demande de prise en charge en affection longue durée.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le médecin coordinateur dépendra de l'âge à la découverte de RHT β . Le pédiatre endocrinologue coordonnera le suivi jusqu'à l'âge habituel de 18 ans puis le relai sera effectué par le médecin endocrinologue adulte.

L'importance de chaque professionnel impliqué dans la prise en charge sera variable en fonction du retentissement de la RHT β . L'ensemble des acteurs a été listé dans les sections 'Diagnostic et évaluation initiale 3.2' et 'Prise en charge thérapeutique 4.2' :

- ❖ Endocrinologue adulte et pédiatre endocrinologue
- ❖ Cardiologue
- ❖ Psychologue
- ❖ Psychomotricien
- ❖ Psychiatre et pédopsychiatre
- ❖ Neuropédiatre
- ❖ Rhumatologue
- ❖ ORL
- ❖ Gynécologue/ Obstétricien
- ❖ Médecin généraliste traitant

- ❖ Biologiste hormonologiste
- ❖ Chirurgien de la thyroïde
- ❖ Assistante sociale
- ❖ Orthophoniste
- ❖ Audioprothésiste
- ❖ Accompagnant des élèves en situation de handicap (AESH)
- ❖ Centre d'action médico-sociale précoce (CAMSP) pour les enfants de < 6 ans, et centre médico-psycho-pédagogique (CMPP) ou service d'éducation spéciale et de soins à domicile (SESSAD)

5.3 Rythme et contenu des consultations et des examens complémentaires

Le rythme et le contenu des consultations dépendront du mode de découverte de la RHT β , de l'âge à la découverte et des complications présentes. Il sera à adapter et à personnaliser pour chaque patient. L'annexe 8 résume cette surveillance.

5.3.1 Suivi en période néonatale et jusqu'à 3 ans

Jusqu'à 3 ans, le suivi est proposé en consultation tous les 6 à 12 mois en fonction de l'enfant :

- ❖ Evaluation de la croissance staturo-pondérale, palpation thyroïdienne et cervicale (goitre, nodule), manifestations cardiovasculaires, développement psychomoteur
- ❖ Evaluations comportementale, neuropsychologique et neurodéveloppementale adaptées
- ❖ TSH, T4L, T3L (tous les ans)
- ❖ Examen ORL et dépistage de la surdité (par potentiels évoqués auditifs, ou audiométrie) (tous les ans)
- ❖ Définition du handicap

5.3.2 Suivi durant l'enfance (3 à 18 ans)

Le suivi entre 3 et 18 ans sera à adapter en fonction des manifestations cliniques tous les 6 à 12 mois. Nous recommandons une surveillance tous les 3 à 5 ans. Le suivi pourra être réalisé en consultation ou en hospitalisation de jour pour plus de facilité :

- ❖ Evaluation de la croissance staturo-pondérale, palpation thyroïdienne et cervicale (goitre, nodule), manifestations cardiovasculaires, développement psychomoteur
- ❖ Evaluations comportementale, neuropsychologique et neurodéveloppementale adaptées
- ❖ Evaluations scolaire et professionnelle
- ❖ TSH, T4L, T3L (tous les 3 à 5 ans)
- ❖ Echographie thyroïdienne (tous les 3 à 5 ans)
- ❖ ECG +/- Holter ECG (tous les 3 à 5 ans)
- ❖ Echographie cardiaque (tous les 3 à 5 ans)
- ❖ Examen ORL et dépistage de la surdité (par potentiels évoqués auditifs, ou audiométrie) (tous les 3 à 5 ans)
- ❖ Exploration d'une anomalie du bilan lipidique (cholestérol total, LDL et HDL cholestérol et triglycérides) (tous les 5 ans)
- ❖ Age osseux (tous les 3 à 5 ans)
- ❖ Absorptiométrie biphotonique pour l'évaluation osseuse et de la composition corporelle (tous les 3 à 5 ans)
- ❖ Définition du handicap

5.3.3 Evaluation lors de la transition

L'évaluation lors de la transition permet de faire le point sur l'ensemble des problématiques. Elle permet également de repérer les éléments du suivi qui seront à priorisés pour le suivi à l'âge adulte. Cette évaluation sera préférentiellement faite en hospitalisation de jour :

- ❖ Evaluation staturo-pondérale, palpation thyroïdienne et cervicale (goitre, nodule), manifestations cardiovasculaires, développement psychomoteur
- ❖ Evaluations comportementale, neuropsychologique et neurodéveloppementale adaptées
- ❖ Evaluations scolaire et professionnelle
- ❖ TSH, T4L, T3L
- ❖ Echographie thyroïdienne
- ❖ ECG +/- Holter ECG
- ❖ Echographie cardiaque
- ❖ Examen ORL et dépistage de la surdité (par audiométrie)
- ❖ Exploration d'une anomalie du bilan lipidique (cholestérol total, LDL et HDL cholestérol et triglycérides)
- ❖ Absorptiométrie biphotonique pour l'évaluation osseuse et de la composition corporelle.

- ❖ Définition du handicap

5.3.4 Suivi à l'âge adulte

Le suivi à l'âge adulte est difficile à systématiser compte tenu des profils cliniques différents de chaque patient. Les éléments de surveillance suivant devront être personnalisés à chaque patient. Nous recommandons une surveillance tous les 3 à 5 ans, soit en consultation soit en hospitalisation de jour.

- ❖ Evaluation staturo-pondérale, palpation thyroïdienne et cervicale (goitre, nodule), manifestations cardiovasculaires
- ❖ Evaluations comportementale et neuropsychologiques
- ❖ Evaluation professionnelle
- ❖ TSH, T4L, T3L (tous les 3 à 5 ans)
- ❖ Echographie thyroïdienne (tous les 5 ans)
- ❖ ECG +/- Holter ECG (tous les 3 ans)
- ❖ Echographie cardiaque (tous les 3 à 5 ans)
- ❖ Examen ORL et dépistage de la surdité (tous les 5 ans)
- ❖ Exploration d'une anomalie du bilan lipidique (cholestérol total, LDL et HDL cholestérol et triglycérides) (tous les 5 ans)
- ❖ Absorptiométrie biphotonique pour l'évaluation osseuse et de la composition corporelle (tous les 5 ans)
- ❖ Définition du handicap si besoin

5.3.5 Suivi lors de la grossesse et en période néonatale

Le suivi d'une patiente enceinte doit être effectué conjointement avec le centre de référence ou de compétence associé au CRMR-TRH. Il doit être multidisciplinaire (endocrinologue, pédiatre, obstétricien, échographiste spécialisé, médecin généraliste).

En cas de grossesse issue d'une mère RHT β , la surveillance de l'hormonémie thyroïdienne maternelle pourra être mensuelle (TSH, T4L et T3L). L'élévation des HT serait la plus importante entre 8 et 16 semaines de gestation, et plus importante si le fœtus est également atteint. La question d'une intervention thérapeutique en cas de retentissement materno-fœtal est actuellement discutée (pas de données solides). La fréquence des échographies fœtales sera adaptée à chaque situation afin d'évaluer de façon indirecte le statut hormonal fœtal. Une évaluation pédiatrique du nouveau-né est nécessaire à la recherche de signe clinique de RHT β . Nous

recommandons d'évaluer la fonction thyroïdienne à 3 jours de vie (et à 3 mois de vie).

En cas de grossesse issue d'un père RHT β , nous recommandons, par manque de données de la littérature, la même stratégie de surveillance.

Une évaluation pédiatrique du nouveau-né est nécessaire à la recherche de signes cliniques de RHT β . Nous recommandons d'évaluer la fonction thyroïdienne (TSH et T4L) à 3 jours de vie, indépendamment du dépistage néonatal capillaire au buvard. Compte tenu de la difficulté à interpréter le bilan durant cette période néonatale, un contrôle de celui-ci devra être réalisé à 3 mois de vie. En cas de suspicion de RHT β sur ce bilan, la recherche ciblée du variant pathogène connu dans la famille devra alors être réalisée (après accord des parents ou des représentants légaux).

Même si les conséquences cliniques de la RHT β sont le plus souvent modérées, le diagnostic anténatal par génotypage fœtal sur liquide amniotique a été proposé afin de décider de la prise en charge thérapeutique de la mère atteinte et du fœtus. Cette réflexion est basée sur le fait que le retentissement fœtal (fausse couche ou croissance fœtale) de la RHT β maternelle peut être différent selon le statut mutationnel fœtal sain ou muté. Pour autant, en l'absence de thérapie spécifique de la RHT β clairement efficace, a fortiori au cours de la grossesse, il ne paraît pas souhaitable actuellement de proposer un diagnostic prénatal systématique.

Annexe 1. 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

- ❖ Dr Bouhours-Nouet Natacha, pédiatre endocrinologue, CHU Angers, Angers.
- ❖ Pr Coutant Régis, pédiatre endocrinologue, CHU Angers, Angers.
- ❖ Dr Dieu Xavier, biologiste moléculaire, CHU Angers, Angers.
- ❖ Dr Illouz Frédéric, endocrinologue adulte, CHU Angers, Angers.
- ❖ Dr Levallant Lucie, endocrinologue adulte, CHU Angers, Angers.
- ❖ Dr Moal Valérie, biologiste hormonologiste, CHU Angers, Angers.
- ❖ Pr Prunier Delphine, biologiste moléculaire, CHU Angers, Angers.
- ❖ Pr Rodien Patrice, endocrinologue adulte, CHU Angers, Angers.

Groupe de travail multidisciplinaire

- ❖ Pr Barlier Anne, biologiste moléculaire, AP-HM Hôpital La Conception Marseille, Marseille.
- ❖ Mme Bartès Beates, présidente de l'association 'Vivre Sans Thyroïde', Léguevin.
- ❖ Pr Borson-Chazot, Françoise, endocrinologue, Hospice Civil de Lyon, Lyon.
- ❖ Dr Buffet Camille, endocrinologue, AP-HP Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris.
- ❖ Pr Groussin Lionel, endocrinologue, AP-HP Hôpital Cochin, Paris.
- ❖ Dr Grunenwald Solange, endocrinologue, CHU Toulouse, Toulouse.

- ❖ Pr Klein Marc, endocrinologue adulte, CHRU Nancy, Vandoeuvre Les Nancy.
- ❖ Dr Ladsous Miriam, endocrinologue adulte, CHU Lille, Lille.
- ❖ Pr Léger Juliane, pédiatre endocrinologue, AP-HP Hôpital Robert Debré, Paris.
- ❖ Pr Marlin Sandrine, Généticienne, AP-HP Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.
- ❖ Dr Oliver Petit Isabelle, pédiatre endocrinologue, CHU Toulouse, Toulouse.
- ❖ Pr Fabrice Prunier, cardiologue, CHU Angers, Angers.
- ❖ Dr Raverot Véronique, biologiste hormonologiste, Hospice Civil de Lyon, Lyon.
- ❖ Pr Reynaud Rachel, pédiatre endocrinologue, AP-HM Hôpital La Conception Marseille, Marseille.
- ❖ Dr Stoupa Athanasia, pédiatre endocrinologue, AP-HP Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.
- ❖ Pr Van Bogaert, neurologue pédiatre, CHU Angers, Angers.

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du CRMR-TRH.

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, des centres de compétences et de l'association de patients

➤ Centre de référence des maladies rares de la thyroïde et des récepteurs hormonaux (CRMR-TRH)

Localisation	Adresse	Service/Unité	Responsable	Téléphone/Mail
CHU Angers	4, Rue Larrey, 49933 Angers Cedex 9	Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition	Pr Rodien Patrice	02.41.35.42.63 02.41.35.79.30 EDN@chu-angers.fr

Mail : EDN@chu-angers.fr

➤ 24 Centres de compétence des maladies rares de la thyroïde et des récepteurs hormonaux (CCMR-TRH)

Localisation	Adresse	Service/Unité	Responsable	Téléphone
AP-HM Hôpital la Conception	147, Boulevard Baille, 13005 Marseille	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques,	Pr Brue Thierry	04.91.38.36.49
AP-HP. Hôpital Cochin	123, Boulevard de Port Royal 75014 Paris	Endocrinologie et Maladies Métaboliques	Pr Groussin Rouiller Lionel	01.58.41.18.91
AP-HP. Université Paris-Saclay, Hôpital Bicêtre	78, Rue du général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre	Endocrinologie et Diabète de l'enfant	Dr Thomas-Teinturier Cécile	01.45.21.78.52
AP-HP. Sorbonne Université, Hôpital Saint Antoine	184, Rue du Faubourg St Antoine, 75571 Paris Cedex 12	Endocrinologie, Diabétologie et Maladies de la Reproduction,	Pr Christin-Maitre Sophie	01.49.28.24.00
CHU Amiens Picardie	1, Rond-point du Pr Cabrol, 80054 Amiens cedex 1	Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition	Pr Desailoud Rachel	03.22.45.59.00
CHRU Besançon	3, Boulevard Fleming, 25000 Besançon	Médecine Pédiatrique	Dr Mignot Brigitte	03.81.21.81.34
CHU Bordeaux	Place Amélie Raba Léon, Hôpital des	Endocrinologie, Diabétologie Gynécologie	Dr Pochelu Sandra	05.56.79.87.25

	enfants Pellegrin, 33076 Bordeaux cedex	et Obésité Pédiatrique,		
CHU Brest Hôpital de la Cavale Blanche	Boulevard Tanguy Prigent, 29200 Brest	Endocrinologie-Diabétologie	Pr Kerlan Véronique	02.98.34.71.21
CHU Clermont-Ferrand Site Gabriel-Montpied	58, Rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand	Endocrinologie,	Pr Tauveron Igor	04.73.75.15.29
CHU Dijon	14, Rue Gaffarel, 21000 Dijon	d'Endocrinologie Diabétologie et Maladies Métaboliques	Pr Vergès Bruno	03.80.29.34.53
CHU Grenoble Alpes, Hôpital Michallon	CS 10217 38043 Grenoble Cedex 9	Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition	Pr Chabre Olivier	04.76.76.55.09
CHU La Réunion Site Sud Saint Pierre	Avenue François Mitterrand, BP 350, 97448 Saint-Pierre Cedex	Endocrinologie Pédiatrique	Dr Houdon Nguyen Laure	02.62.35.93.86
CHU Lille Hôpital Claude Huriez	2, Avenue Oscar Lambret, CS 70001, 59037 Lille Cedex	Endocrinologie, Diabétologie, Maladies Métaboliques et Nutrition	Dr Ladsous Miriam	03.20.44.45.35
CHRU Nancy	Rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre Les Nancy	Médecine Infantile	Dr Renard Emeline	03.83.15.45.00
CHU Nantes	1, Place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes	Maladies Chroniques de l'Enfant	Dr Baron Sabine	02.40.08.34.80
CHU Nice	151, Route de Saint-Antoine de Ginestière, CS 23079, 06202 Nice Cedex 3	Endocrinologie,	Pr Chevalier Nicolas	04.92.03.55.19
CHU Poitiers	2, rue de la Milettrie, CS 90577, 86021 Poitiers Cedex	Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition	Dr Piguel Xavier	05.49.44.40.34
CHU Reims Hôpital Américain	47, Rue Cognacq Jay - 51092 Reims Cedex	Pédiatrie générale et spécialisée	Dr Souchon Pierre-Francois	03.26.78.81.99
CHU Rennes	16, Boulevard de Bulgarie, BP 90349, 35203 Rennes Cedex 2	Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition	Dr Le Tallec-Esteve Noémie	02.99.26.71.42
CHU Saint Etienne Hôpital Nord	Avenue Albert Raimond, 42055 Saint Etienne cedex 2	Endocrinologie	Pr Germain Natacha	04.77.12.77.27
CHRU Strasbourg	1, Avenue Molière,	Endocrinologie et	Dr Mansilla Marie	03.88.12.77.34

Hôpital de Hautepierre	67200 Strasbourg	Diabétologie Pédiatriques		
CHU Toulouse	24, Chemin de Pouvourville TSA 30030, 31059 Toulouse Cedex 9	Endocrinologie, Nutrition et Maladies Métaboliques,	Dr Grunenwald Solange	05.67.77.17.01
CHU Tours Hôpital Bretonneau	2, Boulevard Tonnelles, 37044 Tours Cedex 9	Endocrinologie- Diabétologie-Nutrition	Dr Pierre Peggy	02.47.47.98.16
Hospices Civils de Lyon Hôpital Louis Pradel	28, Avenue du Doyen Lépine, 69677 Bron Cedex	Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques	Dr Abeillon Juliette	04.27.85.66.66

➤ **Centre de référence des maladies rares surdités génétiques**

Localisation	Adresse	Service/Unité	Responsable	Téléphone/Mail
AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades	149 rue de Sèvres 75743 PARIS Cedex 15	Génétique clinique	Pr Marlin Sandrine	01 71 39 69 04 genetique.surdite @nck.aphp.fr

➤ **Association de patients**

Association "Vivre sans Thyroïde"

Présidente : Mme Beate Bartès

Site internet : <https://www.forum-thyroïde.net>

Tel : 06.73.35.11.81

Cette association a été créée sous la forme d'un forum de discussion Internet en octobre 2000 puis une association loi 1901 a été créée en Août 2007. La participation aux discussions du forum est libre et gratuite et il n'est pas obligatoire d'adhérer à l'association pour pouvoir utiliser le forum. Les objectifs sont multiples comme informer les patients sur toutes les maladies thyroïdiennes, mutualiser les expériences individuelles et faciliter les relations avec le corps médical et les pouvoirs publics.

Annexe 3. Caractéristiques cliniques et morphologiques de la RHT β

Organes	Phénotypes
Thyroïde	Goitre, nodule
Cardiovasculaire	Tachycardie et/ ou palpitations AC/FA Modifications de la fonction myocardique diastolique et systolique Diminution de la résistance vasculaire périphérique
Neurodéveloppement, comportement et neuropsychologie	Syndrome TDAH ou trouble isolé de l'attention ou hyperactivité Difficultés d'apprentissage Retard intellectuel Troubles du sommeil
Croissance staturopondérale et minéralisation osseuse	Retard de croissance Retard d'âge osseux ou avance de maturation osseuse Démérialisation osseuse décrite
ORL	Otites à répétition Surdité de transmission ou neurosensorielle
Obstétrique-néonatalogie	Fausse-couche spontanée et trouble de la croissance fœtale (débattus)

RHT β , résistance aux hormones thyroïdiennes par anomalie du récepteur β aux hormones thyroïdiennes. TDAH, trouble de l'attention-hyperactivité

Annexe 4. Indications des analyses moléculaires devant une suspicion de résistance aux hormones thyroïdiennes (Agence de Biomédecine, novembre 2022)

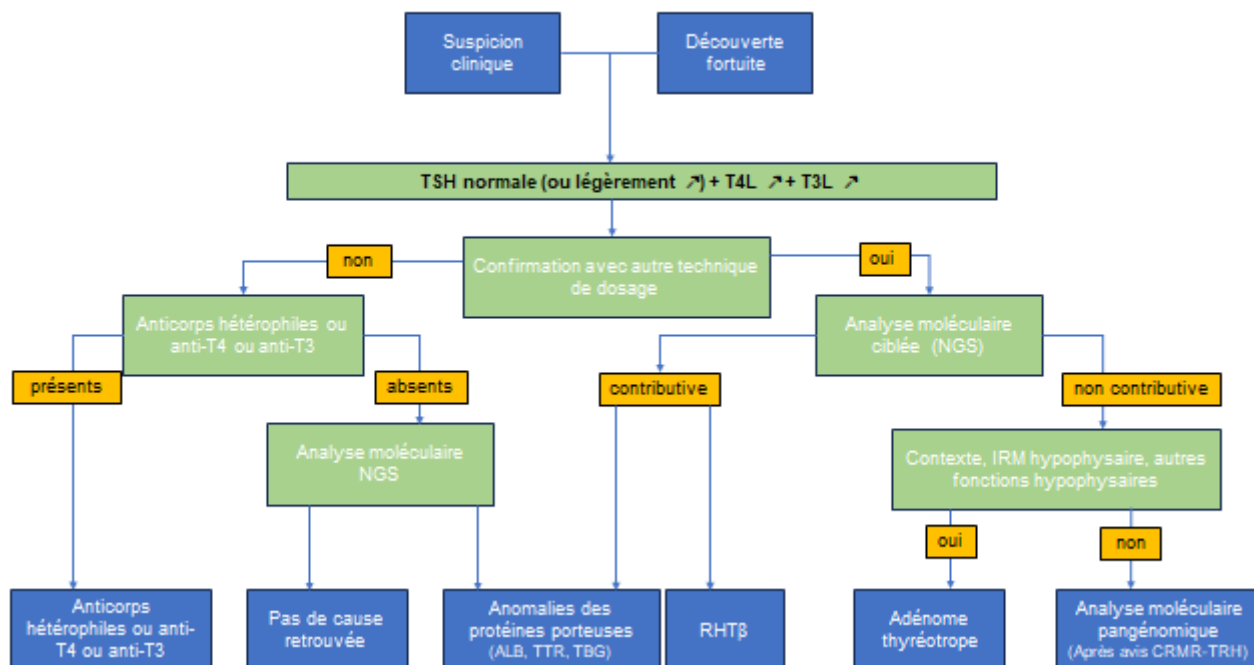
Gènes	Protéines	Action
THRB	Récepteur beta des hormones thyroïdiennes	Médie l'action des hormones thyroïdiennes
THRA	Récepteur alpha des hormones thyroïdiennes	Médie l'action des hormones thyroïdiennes
SBP2	Seleno-cystein insertion sequence binding protein 2	Intervient dans la synthèse des sélénoprotéines telles les désiodases
SLC16A2	Monocarboxylate transporter 8 (<i>MCT8</i>)	Permet le transport des hormones thyroïdiennes dans certains tissus
TTR	Transthyrétine	Permet le transport sanguin des hormones thyroïdiennes
ALB	Albumine	Permet le transport sanguin des hormones thyroïdiennes
TBG	Thyroxine-binding globulin	Permet le transport sanguin des hormones thyroïdiennes

Annexe 5. Profils hormonaux (et IRM) de la RHT β et de ses diagnostics différentiels

Evaluation	RHT β	Adénome thyroïdote	Anomalie des protéines porteuses des HT	RHT α	Syndrome AHD (variant MCT8)	Variant SBP2
TSH	= ou \nearrow (rare)	= ou \nearrow (rare)	=	= ou \searrow	= ou \nearrow	= ou \nearrow
T4L	\nearrow	\nearrow	\nearrow (faible)	= ou \searrow	\searrow ou = (rare)	\nearrow
T3L	\nearrow	\nearrow	= ou \nearrow	\nearrow	\nearrow ou = (rare)	\searrow
rT3	\nearrow			\searrow	\searrow ou = (rare)	\nearrow
Freinage de la TSH par la L-T3	Oui	Non (le plus souvent)		Oui	Oui	Oui (mais peu par la L-T4)
Test à la TRH (sur la TSH)	\nearrow de la TSH	TSH peu \nearrow				
Freinage par analogue de la somatostatine	Oui mais échappement	Oui sans échappement				
Sous unité α / TSH	Normal	\nearrow				
IRM hypophysaire	Normale	Image d'adénome	Normale	Normale	Normale	Normale

RHT β , résistance aux hormones thyroïdiennes par variant pathogène du récepteur β des hormones thyroïdiennes ; RHT α , résistance aux hormones thyroïdiennes par anomalie du récepteur α aux hormones thyroïdiennes ; MCT8, monocarboxylate transporter 8 ; syndrome AHD, syndrome d'Allan-Herndon-Dudley ; variant pathogène SBP2, seleno-cystein insertion sequence binding protein 2 ; TSH, thyroid-stimulating hormone ; T4L, T4L ; T3L, T3 libre ; rT3, reverse T3, TRH, thyrotropin-releasing hormone ; IRM, Imagerie par résonance magnétique ; \nearrow , valeur élevée ; \searrow , valeur abaissée ; =, valeur normale.

Annexe 6. Arbre décisionnel devant une suspicion clinico-biologique d'une RHT β



RHT β , résistance aux hormones thyroïdiennes par variant pathogène du récepteur β des hormones thyroïdiennes ; TSH, thyroid-stimulating hormone ; T4L, T4L ; T3L, T3 libre ; NGS, next generation sequencing ; ALB, albumine ; TTR, transthyréline, TBG, thyroxin binding globulin ; IRM, Imagerie par résonance magnétique ; CRMR-TRH, centre de référence des maladies rares de la thyroïde et des récepteurs hormonaux.

Annexe 7. Evaluation initiale au diagnostic d'un patient avec une RHT β , selon l'âge à la découverte.

	Enfant < 3ans	Enfant 3-18 ans	Adulte
Clinique - croissance staturo-pondérale - palpation thyroïdienne et cervicale - manifestations cardiovasculaires	x	x	x
Evaluations comportementale, neuropsychologique et neurodéveloppementale	x	x	x
Évaluation scolaire et/ou professionnelle		x	x
Définition du handicap	x	x	x
TSH, T4L, T3L	x	x	x
Echographie thyroïdienne	x	x	x
ECG +/- Holter ECG	x	x	x
Echographie cardiaque	x	x	x
Examen ORL et dépistage de la surdité	x	x	x
Cholestérol (total, LDL et HDL), Triglycérides		x	x
Age osseux		x	
Absorptiométrie biphotonique (os et composition corporelle)		x	x
Analyse moléculaire	x	x	x

Annexe 8. Suivi des patients avec une RHT β .

	Enfant < 3 ans	Enfant 3-18 ans	A la transition	Adulte
Clinique - croissance staturo-pondérale - palpation thyroïdienne et cervicale - manifestations cardiovasculaires - développement psychomoteur	1 / 6-12 mois	1 / 6-12 mois	x	1 / 3-5 ans
Evaluations comportementale, neuropsychologique et neurodéveloppementale	1 / 6-12 mois	1 / 6-12 mois	x	1 / 3-5 ans
Evaluations scolaire et/ou professionnelle		x	x	selon besoin
Définition du handicap	x	x	x	selon besoin
TSH, T4L, T3L	1 / an	1 / 3- 5 ans	x	1 / 3-5 ans
Echographie thyroïdienne		1/ 3-5 ans	x	1/ 5 ans
ECG +/- Holter ECG		1 / 3-5 ans	x	1 / 3 ans
Echographie cardiaque		1 / 3-5 ans	x	1 / 3-5 ans
Examen ORL et dépistage de la surdité	1 / an	1/ 3-5 ans	x	1 / 5 ans
Cholestérol (total, LDL et HDL), Triglycérides		1 / 5 ans	x	1 / 5 ans
Age osseux		1 / 3-5 ans		
Absorptiométrie biphotonique (os et composition corporelle)		1 / 3-5 ans	x	1 / 5 ans

Références bibliographiques

1. Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism, stuppel 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, C eccarelli 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 - hypothyroïdie chez ladult](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/fiche_de_synthese_-_hypothyroïdie_chez_ladult)

- [e_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. Sibilila P, Briet C, Rodien P, Illouz F. Retentissement cardiaque du syndrome de résistance aux HT en France. *Ann Endocrinol* 2019; 79 :242-3.
 14. 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, Zimetkin 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, Ishizawar 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 β 2 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):2620-7.
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, Ağıkuru 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, Tokuhiko 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 (PRTH): 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.

