



PATHOLOGIES THYROIDIENNES

Référence : **ANPGM_130**
Page 1/12

Numéro de version : **1**

Date de Création : **24/09/2014**

Date de validation en assemblée plénière: **XX/XX/XXXX**

Date de la remise à jour 08-06-2016

Validation :

	Nom	Hôpital	Date
Rédacteur(s)	<i>Pr Frederique SAVAGNER</i> <i>Pr Philippe CARON</i> <i>Dr Isabelle OLIVER</i>	<i>CHU Toulouse</i>	24/09/2014
Vérificateur(s)	Sous-groupe Pr Jean Claude CAREL Pr Regis COUTANT Pr Nicolas DE ROUX Dr Isabelle GENNERO Pr Juliane LEGER Pr Michel POLAK Dr Delphine PRUNIER Pr Patrice RODIEN Pr Jean Louis WEMEAU	CHU Toulouse, Paris, Lille, Lyon, Angers	01/10/2015 16/12/2015
Modifications Actualisation :	Centre de Référence des maladies de la réceptivité hormonale (R. Coutant, D Mirebeau-Prunier, P Rodien)	CHU Angers	15/12/2016
Approbateur(s)	<u>Pour le CA de l'ANPGM :</u> Benoit ARVEILER Cécile ACQUAVIVA Anne-Sophie LEBRE Pascale SAUGIER-VEBER	CHU Bordeaux CHU Lyon CHU Reims CHU Rouen	XX/XX/XXXX

Référence : **ANPGM_130**
Page 2/12

Numéro de version : 1

PATHOLOGIES THYROIDIENNES

Référence : **ANPGM_130**
Page 3/12

Numéro de version : 1

I. Les pathologies thyroïdiennes

A HYPOTHYROIDIES CONGENITALES

L'hypothyroïdie congénitale (HC) est une des maladies endocriniennes de l'enfant les plus fréquentes : 1 sur 2800 naissances. Elle se caractérise par une production insuffisante d'hormone thyroïdienne entraînant un retard mental lorsqu'elle n'est pas traitée. Elle peut être permanente ou transitoire. L'hypothyroïdie congénitale permanente a plusieurs origines : une anomalie du développement de la glande thyroïdienne, un trouble de l'hormonosynthèse ou un dysfonctionnement de l'axe hypothalamohypophysaire. Environ les 3/4 des nouveau-nés avec une hypothyroïdie permanente ont une dysgénésie thyroïdienne secondaire à une anomalie de la migration thyroïdienne pendant le développement embryonnaire (ectopie), ou une agénésie de la glande (athyréose) ; plus rarement une hypoplasie d'une glande orthotopique (< 5%) et l'hémiagénésie (< 1%). Un quart des cas d'hypothyroïdie congénitale permanente est du à un trouble de l'hormonosynthèse, avec glande en place, détecté à la naissance.

B HYPERTHYROIDIES NON AUTO IMMUNES :

L'hyperthyroïdie familiale non auto-immune détermine un tableau d'hyperthyroïdie, éventuellement dès l'enfance voir même à début néonatal. On y observe un goitre diffus, pas d'atteinte oculaire, pas d'anticorps détectable notamment dirigé contre le récepteur de TSH, pas d'infiltrat lympho-plasmocytaire de la thyroïde. Une forme proche, non familiale, est représentée par l'hyperthyroïdie du syndrome de Mc Cune Albright.

C ANOMALIES DE SENSIBILITE AUX HORMONES THYROIDIENNES.

On peut définir les syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes (RHT) comme les situations où se réduit la capacité des hormones thyroïdiennes d'exercer leur activité physiologique au niveau tissus cibles. La prévalence probable de la première forme décrite, liée aux anomalies du récepteur beta des hormones thyroïdiennes est de 1 sur 40 000 naissances viables (celle des formes plus récemment décrites est inconnue). Ce syndrome est suspecté quand des taux élevés d'hormones thyroïdiennes libres sont associés à une concentration de thyrotropine (TSH) non freinée comme il est habituel. Chez l'adulte l'attention est généralement attirée par un goitre ou une tachycardie. Chez l'enfant, sont observés une hyperactivité, des difficultés d'apprentissage, une hypoacousie ou un retard de croissance. A la différence de l'adénome thyroïdienne, l'affection ne comporte pas de tumeur identifiable en IRM, la réponse de la TSH à la stimulation par la thyrotropin-releasing hormone (TRH) est conservée, le rapport de sous-unité alpha/TSH est normal. Les marqueurs périphériques des hormones thyroïdiennes, notamment le taux de la SBP sont le plus souvent normaux. Dans les situations d'affirmation difficile, l'apport exogène de doses croissantes d'hormones thyroïdiennes permet de démontrer la relative résistance hormonale. Le freinage de la TSH et des hormones thyroïdiennes par les analogues retard de la somatostatine permet de faire la distinction avec les adénomes thyroïdiens.

PATHOLOGIES THYROIDIENNES

Référence : **ANPGM_130**
Page 4/12

Numéro de version : 1

II. Quelques points clés :

Gene	HGNC	transmission	OMIM locus	OMIM phénotype
DUOX1	HGNC:3062		606758	
DUOX2	HGNC:13273	AR	606759	607200
DUOXA1	HGNC:26507		612771	
DUOXA2	HGNC:32698	AR	612772	274900
IGSF1	HGNC:5948	R lié à X	300137	300888
DEHAL1 (IYD)	HGNC:21071	AR	61027	274800
NKX2-5	HGNC:2488	AD	600584	225250
PAX8	HGNC:8622	AD	167415	218700
SECISBP2	HGNC:30972	AR	607693	609698
SLC16A2 (MCT8)	HGNC:10923	R lié à X	300095	300523
SLC26A4 (PENDRIN-PDS)	HGNC:8818	AR	605646	274600
SLC5A5 (NIS)	HGNC:11040	AR	601843	274400
TG	HGNC:11764	AR	188450	274700
THRA	HGNC:11796	AD	190120	614450
THRB	HGNC:11799	AD	190160	188570-145650
TPO	HGNC:12015	AR	606765	274500
TRH	HGNC:12298		613879	275120
TRHR	HGNC:12299	AR	188545	
TSHB	HGNC:12372	AR	188540	275100
TSHR	HGNC:12373	AD ou AR	603372	603373-609152-275200
TTF1 (NKX2.1)	HGNC:11825	AD	600635	610978
TTF2 (FOXE1)	HGNC:3806	AR	602617	241850

AR : autosomique récessif ; R lié à X : récessif lié à X ; AD : autosomique dominant

III. Pathologies moléculaires et corrélations génotype-phénotype

A Hypothyroïdie Congénitale (HC)

Références bibliographiques : 1, 2

A1-Hypothyroïdie Congénitale périphérique

Les gènes en cause dans l'HC avec glande en place, d'origine périphérique, impliquent les facteurs clés de la synthèse des hormones thyroïdiennes tels que la thyroglobuline et la thyroperoxydase et plus récemment les gènes DUOX et DUOXA2, cofacteur de la thyroperoxydase. Le gène codant pour le transporteur d'iode situé à la membrane basale de

PATHOLOGIES THYROIDIENNES

Référence : **ANPGM_130**
Page 5/12

Numéro de version : 1

la cellule folliculaire, NIS (sodium iodide symporter ou SLC5A5), a également été incriminé notamment lorsque le captage d'iode était nul (scintigraphie « blanche » contrastant avec la présence d'une glande thyroïde visible à l'échographie, voire d'un goitre). De manière quasi concomitante, une forme syndromique connue de longue date, le syndrome de Pendred, associant HC, goitre et surdité, a été élucidé sur le plan génétique impliquant la Pendrine (PDS ou SLC26A4), situé à la membrane apicale de la cellule folliculaire. Dans la plupart des cas, la thyroïde est en place avec souvent un goitre dès la naissance et le défaut génétique se retrouve à l'état homozygote. Si la thyroïde est petite à tendance hypoplasique, une mutation homozygote perte de fonction du récepteur de la thyroïdostimuline (TSH) peut être évoquée.

En ce qui concerne les dysgénésies le gène Pax8 a été incriminé mais la présentation est plus pléiomorphe, la glande thyroïde pouvant être soit en place de taille normale ou hypoplasique soit ectopique ou même absente. Plus récemment, le gène Nkx2.5 a également été impliqué chez des sujets porteurs d'une HC isolée et/ou associée à des anomalies cardiaques. Deux autres gènes ont été incriminés dans les formes syndromiques: TTF2/FOXE1, et TTF1/Nkx2.1. Dans le cas des mutations de TTF2/FOXE1 (mutations toujours observées à l'état homozygote), l'hypothyroïdie est le plus souvent due à une athyréose fréquemment associée à une fente palatine et à des « spiky hairs » décrit comme syndrome de Bamforth-Lazarus. Dans le cas de mutation dans TTF1/Nkx2.1, l'HC est associée à une hypotonie et/ou des anomalies neurologiques de type choréoathétose +/- des troubles respiratoires.

A2-Hypothyroïdie Congénitale centrale : insuffisance thyroïdienne

Plusieurs causes d'insuffisance thyroïdienne en dehors des déficits hypophysaires combinés ont été décrites. Ces hypothyroïdies centrales, échappent au dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale, puisque la TSH n'est pas élevée.

Les défauts congénitaux de la TSH, de transmission autosomique récessive, peuvent donner un tableau avec TSH basse voire indétectable. (Certaines mutations aboutissent au contraire à une TSH élevée et se présentent comme une résistance à la TSH)

La résistance à la TRH, autosomique récessive, donne un tableau d'insuffisance thyroïdienne, avec face à une T4I basse, une TSH non élevée, non réactive lors du test à la TRH. De même, la Prolactine ne s'élève pas lors du test à la TRH.

Une autre forme de résistance à la TRH, affecte majoritairement les garçons. On y décrit, outre l'insuffisance thyroïdienne congénitale, une macroorchidie, débutant avant la puberté et se majorant au cours de la vie. Le taux de prolactine est variable. On décrit aussi des atteintes chez les femmes, bien que le gène en cause, IGSF1, soit situé sur le chromosome X.

Enfin, une des formes de résistance aux hormones thyroïdiennes, liée au récepteur alpha des hormones thyroïdiennes (voir plus bas), peut se présenter comme une insuffisance thyroïdienne avec des particularités cliniques et hormonales qui permettent de faire la distinction.

B Hyperthyroïdie non auto immune

Références bibliographiques : 3

L'hyperthyroïdie familiale non auto-immune détermine un tableau d'hyperthyroïdie précoce voire néonatale. Il arrive, cependant, que la symptomatologie soit décalée dans le temps et que le diagnostic soit plus tardif. Une hyperthyroïdie de l'enfant, sans anticorps anti-récepteur de la TSH doit faire évoquer ce diagnostic

PATHOLOGIES THYROIDIENNES

Référence : **ANPGM_130**
Page 6/12

Numéro de version : 1

L'affection est liée à une mutation activatrice du gène codant pour le récepteur de TSH.

Proche mais non familiale l'hyperthyroïdie du syndrome de Mc Cune Albright, est rarement isolée (dysplasie fibreuse des os, taches cutanées). Elle relève plus d'un adénome toxique de la thyroïde que d'un goitre diffus.

C Anomalies de la sensibilité aux hormones thyroïdiennes

Références bibliographiques : 4,5,6

La majorité des syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes sont héréditaires, liés à des altérations du gène codant pour le récepteur bêta des hormones thyroïdiennes (THRB), transmises selon un mode autosomique dominant. Les cas autosomiques récessifs sont exceptionnels. Les mutations sont principalement situées sur la partie C-terminale du TR beta, regroupées en trois régions « hotspot », dans le domaine de liaison du ligand et la zone charnière adjacente de la protéine. Les molécules de TRbeta mutées ont soit une affinité réduite pour la T3, soit une interaction défectueuse avec un des cofacteurs impliqués dans la médiation de l'action des hormones thyroïdiennes. Comme les TRbeta mutés restent capables de lier les éléments de réponse sur l'ADN (TRE) et qu'ils dimérisent avec les TRs normaux ou les RXRs, ils interfèrent avec la fonction des TRs normaux, ce qui explique le mode dominant de transmission.

La résistance par anomalie du récepteur alpha des hormones thyroïdiennes (THRA), plus récemment décrite, associe un retard de croissance avec défaut de maturation ou malformations osseuses, une macrocéphalie, un retard mental, un transit intestinal ralenti. La T4I est normale basse ou abaissée, la T3I est normale haute ou haute, la TSH est normale basse. Le profil peut être celui d'une insuffisance thyroïdienne congénitale avec macrocéphalie. Le mode de transmission autosomique dominant.

Le retard mental lié à l'X ou syndrome d'Allan-Herndon-Dudley en rapport avec une mutation de MCT8 est une affection transmise par les femmes. Les anomalies liées au transporteur MCT8 entraînent un défaut de pénétration de la T3L dans le neurone. En plus du retard très sévère du développement, les patients présentent des troubles moteurs avec une hypotonie axiale évoluant vers une dystonie périphérique. Le profil biologique est particulier avec une T3L augmentée, une T4L basse et une TSH normale ou discrètement augmentée.

Il n'y a pas d'anomalie génétique connue portant spécifiquement sur les gènes des désiodases. Cependant l'anomalie du cofacteur de synthèse des sélénoprotéines (SBP2), indispensable à leur activité enzymatique, détermine un tableau phénotypique variable avec T4I un peu haute, T3L un peu abaissée, une TSH normale ou un peu haute. On documente une résistance à la T4, une sensibilité normale à la T3 et une activité désiodase effondrée. La résistance à la T4, s'intègre dans un syndrome plus large, puisque d'autres sélénoprotéines sont déficientes. Les anomalies de désiodation (autosomiques récessives) se présentent avec un retard de croissance, un léger retard mental, une surdité assez fréquente, une atteinte musculaire axiale. Récemment une anomalie de l'ARN de transfert des sélénocystéines a été décrite. Là encore dans un tableau syndromique.

Il n'a pas été décrit, à ce jour, d'anomalies dans les gènes codants pour les récepteurs partenaires des récepteurs aux hormones thyroïdiennes tel RXR-gamma, de coactivateurs (SRC-1/NCoA-1). L'exploration plus exhaustive des gènes par NGS devrait permettre l'identification de telles anomalies.

PATHOLOGIES THYROIDIENNES

Référence : **ANPGM_130**
Page 7/12

Numéro de version : 1

IV. Arbre(s) décisionnel(s) pour la prise en charge en diagnostic d'un échantillon, selon les différents contextes cliniques

A Hypothyroïdie Congénitale (HC)

AI-Hypothyroïdie Congénitale périphérique

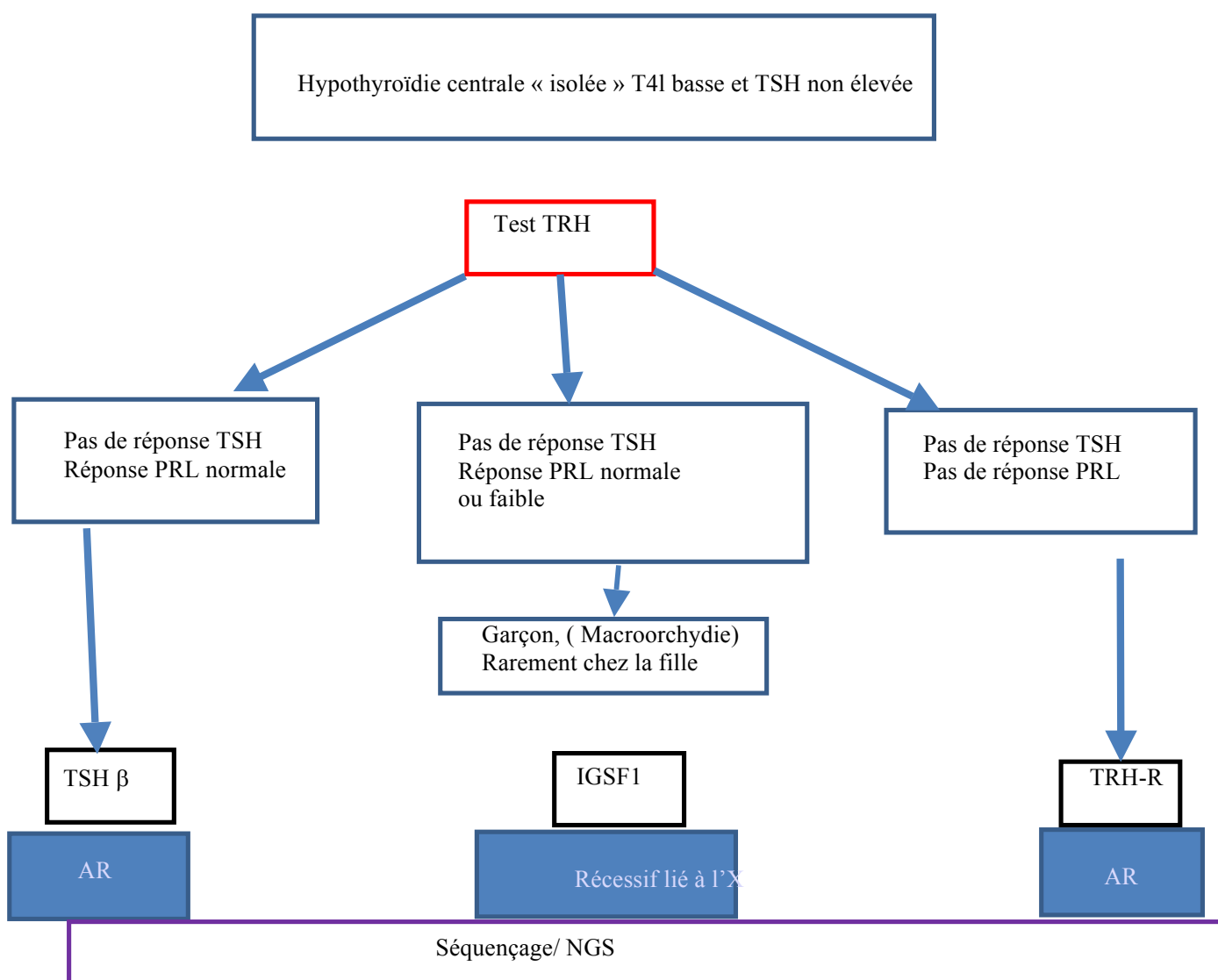
Référence : **ANPGM_130**
Page 8/12

Page 8/12



PATHOLOGIES THYROIDIENNESRéférence : **ANPGM_130**
Page 9/12

Numéro de version : 1

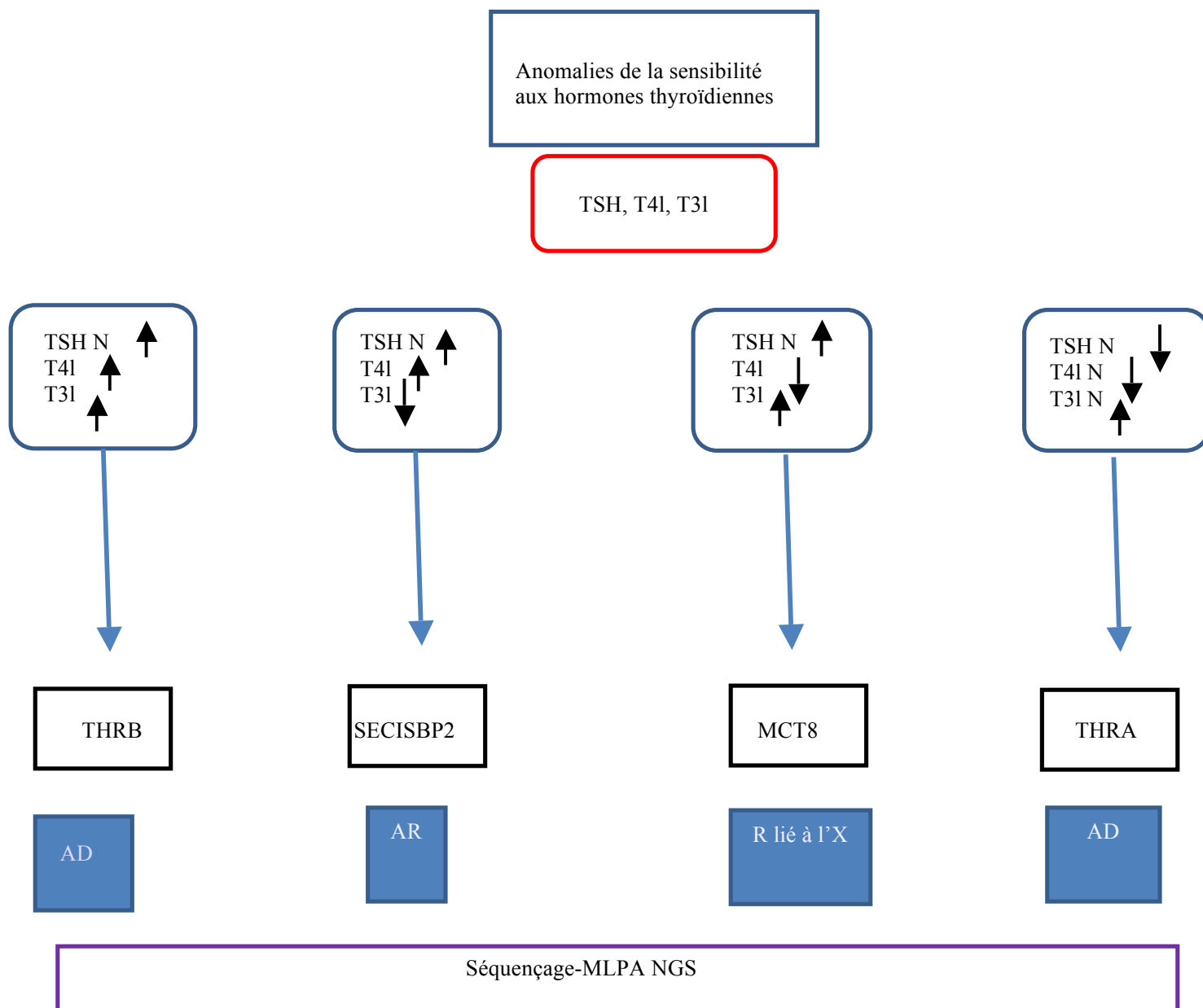
A2-Hypothyroïdie Congénitale centrale : insuffisance thyroïdienne

PATHOLOGIES THYROIDIENNES

Référence : **ANPGM_130**
Page 10/12

Numéro de version : 1

B anomalie de la sensibilité aux hormones thyroïdiennes



PATHOLOGIES THYROIDIENNES

Référence : **ANPGM_130**
Page 11/12

Numéro de version : 1

V. Recommandations concernant le diagnostic prénatal

A Hypothyroïdies congénitales

s(Recommandation de la société Européenne d'endocrinologie pédiatrique, Léger et al JCEM 2014)

Dans les hypothyroïdies congénitales avec trouble de l'organification le diagnostic prénatal est recommandé en présence d'un goitre fœtal à l'échographie, dans un contexte d'hypothyroïdie congénitale familiale ou en cas de mutation germinale identifiée dans la famille concernant un ou plusieurs gènes de la voie d'organification de la thyroglobuline.

Dans les cas de dysgénésies, la possibilité de récurrence d'une forme syndromique par mosaïcisme germinale notamment pour le gène NKX2-1 doit conduire à discuter un diagnostic prénatal.

B Syndrome d'Allan-Herndon-Dudley

Le retard mental lié au chromosome X par mutation de MCT8 est d'une gravité extrême. Il paraît souhaitable de proposer un diagnostic prénatal, dans les familles où un cas a été identifié. On propose, dans un premier temps un diagnostic de sexe fœtal dès le début de la grossesse, comme cela est proposé dans l'hyperplasie congénitale des surrénales (détection de SRY). Dans un deuxième temps, recherche de la mutation chez les fœtus masculins.

VI. Cotations des analyses NGS

Forfait de séquençage haut débit > 20kb et <100kb (cas index) : N351

VII. Références bibliographiques

(1) Disorders of the Thyroid Gland in Infancy, Childhood and Adolescence.

Brown RS. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.2012 Mar 21.

(2) Congenital Hypothyroidism. Brown RS. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2015 Apr 12.

(3) 2012 European thyroid association guidelines for the management of familial and persistent sporadic non-autoimmune hyperthyroidism caused by thyroid-stimulating hormone receptor germline mutations. Paschke R(1), Niedziela M(2), Vaidya B(3), Persani L(4), Rapoport B(5), Leclerc J(6). Eur Thyroid J. 2012 Oct;1(3):142-7..

(4) The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. Dumitrescu AM(1), Refetoff S. Biochim Biophys Acta. 2013 Jul;1830(7):3987-4003.

(5) Classification and proposed nomenclature for inherited defects of thyroid hormone action, cell transport, and metabolism. Refetoff S, Bassett JH, Beck-Peccoz P, Bernal J, Brent G, Chatterjee K, De Groot LJ, Dumitrescu AM, Jameson JL, Kopp PA, Murata Y, Persani L, Samarut J, Weiss RE, Williams GR, Yen PM. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Mar;99(3):768-70.

PATHOLOGIES THYROIDIENNES

Référence : **ANPGM_130**
Page 12/12

Numéro de version : **1**

(6) Impaired Sensitivity to Thyroid Hormone: Defects of Transport, Metabolism and Action. Dumitrescu AM, Refetoff S. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Kordonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.2015 Aug 20.

III. Liste des laboratoires effectuant le diagnostic moléculaire

Dr Delphine PRUNIER

Centre de référence des maladies rares de la réceptivité hormonale

Département de Biochimie et Génétique

CHU d'Angers

4 rue Larrey

49933 ANGERS CEDEX 9

Pr Frédérique SAVAGNER

Laboratoire de biochimie

Institut fédératif de biologie

CHU de Toulouse - Hôpital Purpan

Place du Docteur Baylac - TSA 40031

31059 TOULOUSE CEDEX 9