

2024-2025

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en Pédiatrie

Impact du degré de résistance aux hormones thyroïdiennes sur la croissance d'une population pédiatrique.

ETUDE DE COHORTE RETROSPECTIVE, MULTICENTRIQUE ET
OBSERVATIONNELLE

GOUPIL Pauline

Née le 22 juin 1995 à Saumur (49)

Sous la direction du Professeur COUTANT Régis

Membres du jury

Monsieur le Professeur RODIEN Patrice		Président
Monsieur Le Professeur COUTANT Régis		Directeur
Madame Le Professeur PRUNIER Delphine		Membre
Monsieur Le Docteur ILLOUZ Frédéric		Membre
Madame Le Docteur BOUHOURS-NOUET Natacha		Membre

Soutenue publiquement le :
28 mars 2025

ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Je, soussignée GOUPIE Pauline
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **10/03/2025**

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Cédric ANNWEILER

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie :
Pr Sébastien FAURE

Directeur du département de médecine : Pr Vincent DUBÉE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine

DINOMAIS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HUNAUT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KAZOUR François	PSYCHIATRIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENERELOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
ORVAIN Corentin	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
PAISANT Anita	RADIOLOGIE	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie

PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RIOU Jérémie	BIostatistique	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie

BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIostatISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE	Médecine
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BOUCHER Sophie	ORL	Médecine
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRILLAND Benoit	NEPHROLOGIE	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
BRUGUIERE Antoine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CHAO DE LA BARCA Juan- Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDEECINE GENERALE	
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HADJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharma
HAMEL Jean-François	BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HAMON Cédric	MEDECINE GENERALE	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEFEUVRE Caroline	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine

NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER		
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
ATCHADE Constantin	GALENIQUE	Pharmacie
PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST-MAST		
AUBRUCHET Hélène		
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine

POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Rodien pour avoir accepté de présider le jury de ma thèse.

A Monsieur le Professeur COUTANT, de m'avoir permis de rejoindre cette spécialité qui me tenait à cœur, pour l'aide apportée durant mon internat de pédiatrie et plus particulièrement sur ce travail de recherche.

A Monsieur le Docteur ILLOUZ de m'avoir confié ses bases données afin de pouvoir réaliser ce travail de thèse et d'avoir accepté de participer à mon jury.

A Madame le Professeur PRUNIER d'avoir accepté de juger mon travail.

A Madame le Docteur BOUHOURS, pour ces 6 mois de formation en endocrinologie pédiatrique et pour sa présence dans mon jury.

Merci aux différents médecins pédiatres ou non que j'aie croisé lors de ces nombreuses années d'études et qui m'ont permis de devenir le médecin que je suis aujourd'hui.

A mes co-internes de 1^{er} semestre, Julie, Sarah et Marie, merci d'avoir fait de ces 6 premiers mois confinés des moments que je n'oublierai jamais.

A mes co-internes de pédiatrie angevins, merci de m'avoir accueilli à bras ouverts dans votre famille et d'avoir rendu cet internat plus doux.

A ma team onco, Pauline, Zoé et Emma, pour ce premier stage dans lequel je n'aurais pas survécu sans vous et pour tous les bons moments qui ont suivi.

A ma team de Néonatal, Elodie, Lysa, Léna, Jessica, Sif, merci pour les fous rires, les verres et l'entraide pendant ces 6 mois.

A ma team Endoc, Chloé et Adèle merci pour ces moments précieux pendant 6 mois.

A ma team Simu, Manue, Emma, Pauline et Marie Liesse, merci pour ces beaux moments, on n'oubliera pas de sitôt cette expérience et les aventures qu'elle nous aura permis de vivre.

Et pour finir, merci à ma team de pédiatrie générale pour ce dernier semestre.

A mes co-externes rouennais, merci d'avoir rendu ces 6 années plus supportables, merci pour les fous rires, les soirées déguisées, raclette et jeux de société.

REMERCIEMENTS

Un merci plus particulier à Camille pour ta motivation et ta douceur, à Clarisse pour ton oreille toujours attentive et à Tiffanie pour ta franchise et ton écoute. Merci d'être toujours là malgré la distance, ma team cirée préférée.

A mes parents, merci pour l'amour et le soutien depuis toutes ces années, je vous serais toujours reconnaissante de m'avoir porté et poussé dans tous mes projets.

A mon frère Clément et ma sœur Annaëlle, merci d'être mes piliers dans toutes les épreuves de la vie. Et merci à leurs conjoints, pour notre complicité.

A ma famille, merci d'être là, dans les meilleures comme dans les moins bonnes périodes de la vie qu'importe la distance qui nous sépare.

A Antoine, merci pour ton amour, ton écoute et ton soutien sans faille.

Liste des abréviations

ADN :	Acide désoxyribonucléique
CHU :	Centre hospitalier Universitaire
DBD :	Domaine de liaison du récepteur thyroïdien à l'ADN
DIO :	Déiodases
DIT :	Di-iodo-tyrosine
DUOX1 :	Dual oxydase 1
DUOX2 :	Dual oxydase 2
ECG :	Electrocardiogramme
FSH :	Hormone folliculo-stimulante
GH :	Hormone de croissance
GHRH :	Hormone de libération de l'hormone de croissance
GnRH :	Hormone de libération des gonadotropines
IgF1 :	Insulin-Growth Factor 1
LH :	Hormone lutéinisante
LBD :	Domaine de liaison du récepteur thyroïdien à l'hormone thyroïdienne
MIT :	Mono-iodo-tyrosine
NGS :	Next Generation Sequencing, séquençage haut débit
PRL :	Prolactine
SS :	Somatostatine
T3 :	Tri-iodo-tyronine
T4 :	Thyrosine
TGB :	Thyrosine Binding Globulin
TPO :	Thyropoxydase
TR α :	Récepteur thyroïdien α
TR β :	Récepteur thyroïdien β
TRH :	Hormone de libération de la thyrotropine
TSH :	Thyréostimuline ou thyrotropine
TTR :	Transthyrétine
ULN :	Upper Limit Normal

Plan

SERMENT D'HIPPOCRATE	
INTRODUCTION	1
1. Historique du syndrome des hormones thyroïdiennes.....	1
2. Action des hormones thyroïdiennes.....	1
3. Description du syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes	2
4. Objectifs de l'étude	5
MÉTHODES	6
1. Type d'étude et population étudiée	6
2. Déroulement de l'étude.....	6
3. Recrutement et recueil de données	7
4. Analyses moléculaires.....	9
5. Analyses statistiques	10
RÉSULTATS	11
1. Caractéristiques de la population étudiée	11
2. Etude des tailles parentales	14
3. Etude des coordonnées de naissance.....	15
4. Etude de l'évolution de la taille de la naissance à l'adolescence	16
DISCUSSION	19
1. Analyse des résultats sur les coordonnées de naissance	19
2. Analyse des résultats sur la croissance	20
3. Forces de l'étude.....	21
4. Limites de l'étude.....	22
CONCLUSION	23
BIBLIOGRAPHIE	24
LISTE DES FIGURES	26
LISTE DES TABLEAUX	27
TABLE DES MATIERES	28
ANNEXES	I

INTRODUCTION

1. Historique du syndrome des hormones thyroïdiennes

La première description du syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes a été faite en 1967 par S.Refetoff, à partir d'une famille dans laquelle les parents étaient consanguins et on retrouvait chez deux de leurs enfants une association de symptômes pouvant faire penser à une résistance des tissus aux hormones thyroïdiennes.

Le lien entre la résistance et la mutation du récepteur β a été démontré en 1988 (1) et la première anomalie génétique a été identifiée en 1989 (2).

2. Action des hormones thyroïdiennes

L'hormone thyroïdienne T3 est la forme active, elle se lie aux récepteurs des hormones thyroïdiennes.

La thyroxine (T4) est déiodée en T3, en périphérie par des déiodases (DIO).

Les hormones thyroïdiennes pour agir doivent se fixer aux récepteurs nucléaires, elles vont jouer un rôle de transcription pour certains gènes.

On retrouve 2 récepteurs nucléaires : Le récepteur thyroïdien α (TR α) et le récepteur thyroïdien β (TR β) qui sont codés par 2 gènes THRA sur le Chr 17 et THRB sur le Chr 3.

Chaque récepteur thyroïdien à plusieurs isoformes :

Le TR α a 3 isoformes :

- TR α 1 qui se lie à la T3, il est ubiquitaire, mais prédomine au niveau du muscle cardiaque et squelettique,
- TR α 2 et TR α 3 qui ne se lient pas à T3 et qui semblent antagoniste de l'action de TR α 1.

Le TR β a 2 isoformes :

- TR β 1 qui est ubiquitaire, situé dans le rein, le foie et l'oreille interne,
- TR β 2 situé dans l'hypophyse, l'hypothalamus, la cochlée et la rétine.

L'occupation des récepteurs TR par la T3 atteint 75% au niveau du tissu cérébral et hypophysaire et 50% au niveau du foie et du rein.

Les hormones thyroïdiennes ont une action régulée au niveau local par :

- La concentration locale en ligand, dépendant elle-même des transporteurs type MCT8 ;
- Les enzymes déiodases ;
- La proportion relative des récepteurs aux hormones thyroïdiennes ;
- L'action des co-activateurs et des co-represseurs ;
- L'interaction des récepteurs avec des éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes.

Les hormones thyroïdiennes agissent sur le métabolisme de base de l'organisme. D'un côté, elles stimulent presque tous les tissus de l'organisme pour produire des protéines et d'un autre côté, elles augmentent la quantité d'oxygène utilisée par les cellules.

Par conséquent, elles influent sur de nombreuses fonctions vitales de l'organisme telles que la fréquence cardiaque, la vitesse d'élimination des calories, la croissance, la production de chaleur, la fertilité, la digestion, ...

3. Description du syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes

Le syndrome de résistance β aux hormones thyroïdiennes est une maladie génétique de transmission autosomique dominante, rare, avec 1/40 000 naissances.

Dans 85% des cas, la résistance β aux hormones thyroïdiennes est due à un variant pathogène mono-allélique du gène du récepteur β aux hormones thyroïdiennes sur le chromosome 3.

Cette mutation conduit à une perte de fonction du récepteur β aux hormones thyroïdiennes avec pour conséquence une absence ou une diminution de réponse du récepteur aux hormones thyroïdiennes. Dans ce contexte d'action altérée des hormones thyroïdiennes sur leurs récepteurs, on retrouve sur le plan biologique, une concentration de TSH anormalement normale ou légèrement élevée et des hormones thyroïdiennes (T3 & T4) augmentées. Il y a une anomalie du rétrocontrôle des hormones thyroïdiennes sur la TSH.

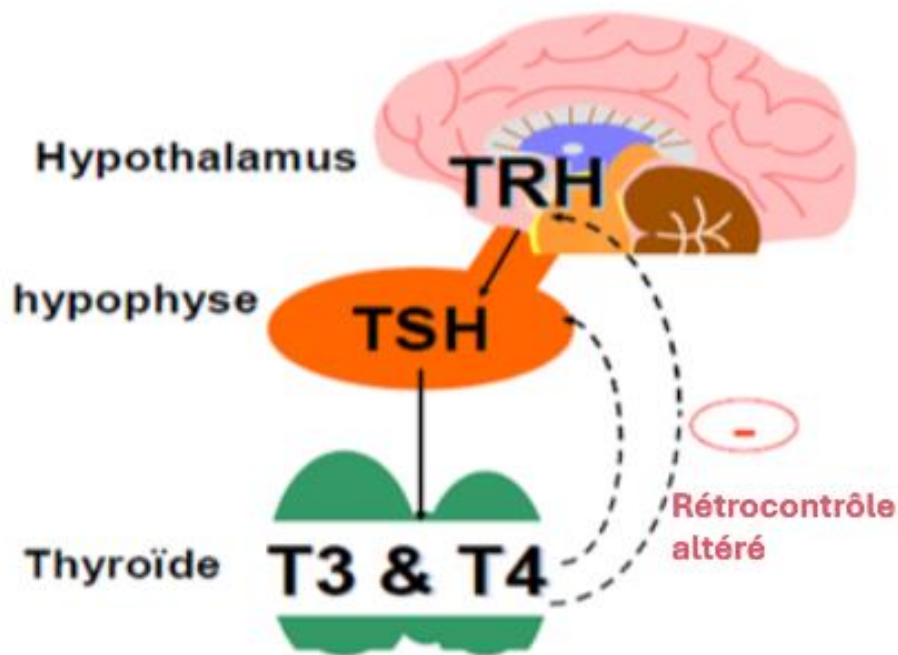


Figure 1 : Schéma du rétrocontrôle négatif altéré des hormones thyroïdiennes sur la TSH

En cas de mutation touchant le récepteur thyroïdien β , on verra sur le bilan biologique thyroïdien une augmentation des hormones thyroïdiennes, une TSH inappropriée, anormalement dans les normes.

En cas de mutation touchant le récepteur thyroïdien α , on trouvera sur la biologie, une thyroxine (T4) augmentée, une Tri-iodo-tyronine (T3) augmentée et une TSH inappropriée.

La variabilité phénotypique peut être en lien avec de nombreux facteurs comme la quantité de récepteurs TR α et TR β , de transporteurs, désiodases, cofacteurs, ... dans les tissus.

Il existe des variants dans les gènes codant des protéines du transport des hormones thyroïdiennes.

La mutation à l'origine du syndrome de résistance des hormones thyroïdiennes n'est pas retrouvée dans 10 à 15% des cas.

D'autres gènes peuvent jouer un rôle, tels que celui codant pour la protéine impliquée dans l'insertion de la sélénocystéine dans les déiodinases (SECISBP2), ou celui codant l'hormone cell membrane transporteur MCT8.

D'autres facteurs peuvent jouer sur l'équilibre entre les hormones thyroïdiennes libres et liées comme l'héparinothérapie, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les anticorps et les modifications quantitatives et qualitatives des protéines de liaison.

Cliniquement, dans le syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes, il peut y avoir des signes d'hyperthyroïdie tels que les palpitations, la nervosité, la tendance à la diarrhée, l'hypersudation qui sont variables. Par ailleurs, la présence d'un goître n'est pas systématique mais fréquente.

En pédiatrie, on retrouve au niveau ORL, des otites à répétition avec une atteinte possible de l'audition. Au niveau du neurodéveloppement, nous pouvons identifier une nervosité, des difficultés de concentration, des troubles de l'attention et d'hyperactivité. Cela peut s'associer à des difficultés scolaires, professionnelles et d'insertion sociale.

Sur le plan cardiologique, nous pouvons retrouver des arythmies, des tachycardies en cas de mutation sur le récepteur β et des bradycardies en cas de mutation sur le récepteur α .

Sur le plan de la croissance, les connaissances restent pauvres du fait de la rareté de la pathologie et de la découverte récente. Les données sont contradictoires avec des études qui retrouvent un ralentissement de la croissance staturale sans réel retard et d'autres qui ne retrouvent aucun retentissement sur la croissance (3, 4).

4. Objectifs de l'étude

Nous avons réalisé une étude de cohorte à partir d'une population pédiatrique ayant un diagnostic moléculaire de résistance aux hormones thyroïdiennes par inactivation du récepteur β aux hormones thyroïdiennes. Cette cohorte est composée de 64 patients pédiatriques et est issue de la base de données du Centre de Référence des Maladies rares de la Thyroïde et de la réceptivité hormonale du CHU d'Angers.

La cohorte est multicentrique avec des patients venant de 34 sites différents.

Le syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes reste une pathologie rare. Il existe peu de littérature sur la croissance chez les patients pédiatriques dans un contexte de mutation du gène du récepteur aux hormones thyroïdiennes. De plus, ces études sont divergentes, certaines montrent plutôt des petites tailles finales et certaines ne montrent aucun impact de cette pathologie sur la croissance.

Nous proposons donc d'étudier en objectif principal, l'impact de cette résistance sur la croissance des sujets pédiatriques de la cohorte. Nous faisons l'hypothèse que la résistance peut avoir un impact sur la croissance staturo-pondérale de la population pédiatrique.

MÉTHODES

1. Type d'étude et population étudiée

Nous avons réalisé une étude de cohorte observationnelle, multicentrique et rétrospective à partir de la base de données du syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes avec mutation du gène du récepteur β , du Centre de Référence des Maladies rares de la Thyroïde et de la réceptivité hormonale du CHU d'Angers. Cette étude concerne 64 patients âgés de 0 à 18 ans, inclus dans la base de données. Tous les patients inclus dans cette cohorte ont eu un diagnostic moléculaire de mutation du gène du récepteur aux hormones thyroïdiennes de type β au laboratoire de biologie moléculaire du Centre de Référence des Maladies rares de la Thyroïde et de la réceptivité hormonale du CHU d'Angers.

La cohorte est multicentrique avec des patients venant de 34 sites différents.

2. Déroulement de l'étude

Les médecins référents des patients envoyaient un échantillon sanguin pour un diagnostic moléculaire d'une résistance aux hormones thyroïdiennes au laboratoire moléculaire et génétique du Centre de Référence des Maladies rares de la Thyroïde et de la réceptivité hormonale du CHU d'Angers, après avoir reçu un consentement écrit de la part des patients ou de leurs représentants légaux.

Les critères d'inclusion étaient :

- Avoir entre 0 et 17 ans au diagnostic ;
- Avoir un diagnostic moléculaire de mutation du gène du récepteur β aux hormones thyroïdiennes ;
- Avoir des données biologiques du bilan thyroïdien ;

- Avoir des données cliniques de la croissance staturo-pondérale.

Les critères d'exclusion étaient :

- Opposition de la famille à la collecte des données ;
- Ne pas avoir de diagnostic moléculaire de mutation du gène du récepteur β aux hormones thyroïdiennes ;
- Avoir une maladie chronique pouvant intervenir sur la croissance (maladies digestives malabsorptives comme la maladie cœliaque ou les MICI, cardiopathies, maladies rénales, maladies métaboliques, inflammatoires ou hématologiques).

3. Recrutement et recueil de données

Les patients ont été recrutés à partir de la base de données du centre de référence de la thyroïde et de la réceptivité hormonale du CHU d'Angers. Cette base de données regroupe tous les patients ayant eu un diagnostic moléculaire de syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes par mutation du récepteur β .

Les patients inclus ont eu des diagnostics moléculaires entre 2005 et 2022 avec des naissances entre 2004 et 2021.

Au moment du diagnostic moléculaire, avec l'échantillon de sang, chaque médecin référent transmettait une feuille de renseignement clinique, biologique et paraclinique après signature de la part des parents ou représentants légaux du patient d'un consentement écrit.

A partir de cette fiche de renseignement et des informations transmises par les médecins référents au cours du suivi de chaque patient, nous avons pu recueillir de nombreuses données. (Annexe 1).

Tout d'abord, nous avons pu collecter les symptômes cliniques lors du diagnostic, en lien avec une modification du bilan thyroïdien tel que la présence d'un goître, l'observation de tachycardie, palpitations ou troubles du rythme sur le plan cardiologique, des sueurs, une

nervosité, une surdité et/ou des infections ORL à répétition sur le plan sensoriel et sur le plan neurodéveloppemental une hyperactivité ou des difficultés scolaires.

Sur le plan de la croissance, nous avons donc les coordonnées de naissance récupérées à l'aide du carnet de santé, les données de la croissance staturale en cm, pondérale en kg et l'IMC repris rétrospectivement au début du suivi dans le carnet de santé par les médecins référents puis complétées de façon prospective ensuite au cours du suivi.

Par ailleurs, nous avons récupéré le bilan thyroïdien au moment du diagnostic, chaque bilan thyroïdien a été analysé lors de cette étude en ULN pour uniformiser les valeurs des différents laboratoires. L'upper limit of normal (ULN) est la distance entre la valeur biologique et la norme haute de cette valeur biologique, qu'importe le laboratoire et l'unité biologique. Pour certains patients, un suivi sur le plan biologique a pu être réalisé à l'aide des résultats biologiques transmis par les médecins référents.

D'autre part, nous avons aussi pu recueillir des résultats d'examens complémentaires tels que les ECG, les échographies cardiaques et/ou thyroïdiennes.

Enfin, pour chaque enfant, si c'était connu, nous avons les circonstances du diagnostic, la présence de mutation familiale ou non.

L'ensemble des données récupérées ont été stockées et anonymisées dans une base de données au Centre de Référence de la thyroïde et de la réceptivité hormonale du CHU d'Angers. De plus, les médecins ont pu continuer à transmettre de nouvelles données ajoutées au fur et à mesure dans la base de données.

Dans le cadre de nos recherches centrées sur la croissance, les médecins référents ont été recontactés pour nous fournir les courbes de croissances des carnets de santé.

4. Analyses moléculaires

Le diagnostic se fait par étude moléculaire, dans des laboratoires de centre de référence, par séquençage haut débit (NGS) d'un panel de gènes impliqués dans le transport, l'action ou le métabolisme des hormones thyroïdiennes. Le séquençage haut débit se fait en plusieurs étapes. Tout d'abord, à partir d'un échantillon de sang, on extrait l'ADN avec le kit Nucléomag Blood 200µL, à l'aide de billes magnétiques. Ensuite on réalise la librairie avec le kit TWIST (TWIST EF LIBRARY PREP + UDIPLATE A EQUINOX-96X12R et sondes), qui consiste à fragmenter l'ADN, liguer les adaptateurs, puis d'hybrider les fragments avec des sondes des gènes sélectionnés du panel, c'est la capture. Par la suite on séquence sur le séquenceur NextSeq 550 (séquençage par synthèse de brin), puis on réalise une analyse bioinformatique qui récupère les données du séquenceur et on transforme ces données en fichiers analysables et enfin on analyse ses fichiers.

Le plus souvent, le variant pathogène est un variant mono-allélique de $THR\beta$, parfois il arrive de trouver des variants bi-alléliques. Ces variants pathogènes sont situés sur 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).

Les variants sont retrouvés en 3 clusters, cluster 1 sur les exons 10, cluster 2 sur les exons 9 et cluster 3 sur les exons 7 et 8. Nous avons retrouvé 36 variants différents dans notre cohorte, les variants les plus fréquemment retrouvés sont le variant R338W (Exon 9) retrouvé chez 7 patients, le variant R243Q (Exon 7) retrouvé chez 6 patients et les variants P453T (Exon 10) & R429Q (Exon 10) retrouvés chez 5 patients.

Les fratries ont les mêmes variants.

Le plus souvent, les variants sont des substitutions d'acides aminés, parfois cela peut être des délétions, insertions ou duplications.

Le diagnostic différentiel est l'adénome hypophysaire thyroïdrotrope.

5. Analyses statistiques

Pour ce travail de recherche, nous avons utilisé des tests non paramétriques comme le test de classement de Wilcoxon pour apprécier les différences de tailles entre parents non atteints et parents atteints dans les formes familiales.

Ensuite, nous avons appliqué le test non paramétrique de Mann-Whitney pour étudier les caractéristiques de naissance selon si les parents étaient atteints ou non.

Pour finir, nous avons étudié l'évolution des tailles des enfants atteints en fonction de leur sexe et en fonction du parent atteint (mère ou père) à l'aide de graphique de dispersion de HTZ.

RÉSULTATS

1. Caractéristiques de la population étudiée

Nous sommes partis de la cohorte de 64 patients pédiatriques de la base de données du Centre de Référence des maladies de la thyroïde et de la réceptivité.

Pour chacun de ces patients, au niveau de la croissance nous avons étudié les tailles parentales, les coordonnées de naissance et l'évolution de la croissance staturo-pondérale au fil des années de façon rétrospective.

Par ailleurs, nous avons cherché à savoir si les mutations du gène du récepteur thyroïdien β était une transmission familiale ou une mutation de novo puis si la mutation était héritée du père ou de la mère.

Cette cohorte de 64 patients est composée de 29 garçons et de 35 filles, parmi eux, nous avons 11 fratries. Ces patients sont suivis dans 34 centres hospitaliers français différents et ont tous eu un diagnostic moléculaire au CHU d'Angers.

Le diagnostic a été réalisé entre l'âge de 1 an à l'âge de 16 ans.

Parmi ces 64 patients, nous avons une forme familiale chez 37 d'entre eux. (Tableau I)

Tableau I : Caractéristiques de la population étudiée

Signes cliniques	Goitre	12
	Tachycardie	31
	Palpitations	4
	Troubles du rythme	1
	Nervosité	5
	Surdité	2
	Troubles du sommeil	6
	Difficultés scolaires	14
	Hyperactivité	19
	Diarrhées	4
	Sueurs	2
	Infections ORL récidivantes	10
	Mutation	R338W (EXON 9)
M313T (EXON 9) + VSI Q217 K (EXON 7)		2
P453Y (EXON 10)		1
V458E (EXON 10)		1
F269V (EXON 8)		1
R282G (EXON 8)		1
M310V (EXON 9)		1
M442V (EXON 10)		3
V349M (EXON 9)		1
R243Q (EXON 7)		5
R383H (EXON 10)		1
R438H (EXON 10)		2
I280V (EXON 8)		1
A268G (EXON 8)		1
P453T (EXON 10)		4
R320H (EXON 9)		3
P447L (EXON 10)		1
R383S (EXON 10)		2
A317T (EXON 9)		1
F549C (EXON 10)		1
K443X (EXON 10)		1
F451L (EXON 10)		2
I353T (EXON 9)		2
R316H (EXON 9)		2
L454 Stop (EXON 10)		1
A234P (EXON 7)		1
P453A (EXON 10)		1
T277I (EXON 8)		1
R4294 (EXON 10)		1
R429Q (EXON 10)		4
M310I (EXON 9)		3
L328S (EXON 9)		1
A234T (EXON 7)		1
R320C (EXON 9)	1	
K306T (EXON 9)	1	
P453S (EXON 10)	1	
Circonstances diagnostic	Atteinte du neurodéveloppement	3
	Mutation familiale	20
	Cassure staturo-pondérale	5
	Anomalie bilan thyroïdien	6
	Tachycardie	3
	Fortuite	4
	Autres	2
Mutation familiale	Inconnue	21
	Père seul	11
	Mère seule	26
Mutation non familiale	Porteur familial inconnu	13
		16
Sexe	Filles	35

	Garçons	29
Terme de naissance	< 36 SA	9
	36-38 SA	25
	>38 SA	16
	Inconnu	14
Age au diagnostic	0-12 mois	16
	12-24 mois	5
	24-36 mois	12
	36 - 48 mois	4
	48 -60 mois	4
	60-72 mois	1
	72-84 mois	2
	84-96 mois	3
	96-108 mois	2
	108-120 mois	2
	120-132 mois	3
	132-144 mois	2
	144-156 mois	2
	156-168 mois	0
	168 -180 mois	0
	180-192 mois	0
	192-204 mois	3
	204 -216 mois	0
	Age inconnu	3

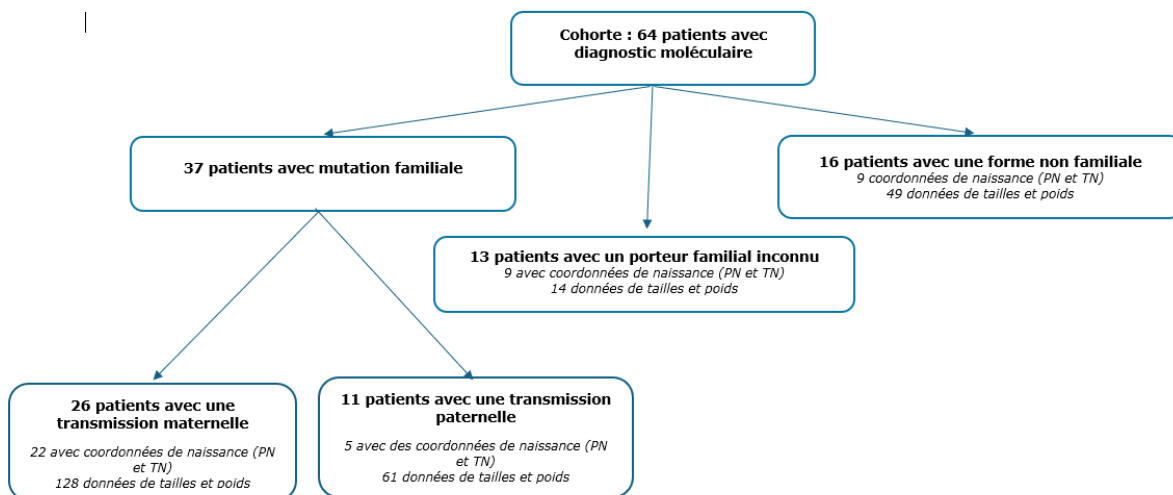


Figure 2 : Flow chart, caractéristiques de la cohorte.

2. Etude des tailles parentales

Parmi les 64 patients de la cohorte, nous avons pu récupérer des tailles parentales chez 42 d'entre eux.

Dans ces 42 patients avec tailles parentales connues, nous avons 23 patients qui présentaient une forme familiale et 2 patients avec une forme non familiale.

Nous avons analysé toutes les tailles parentales en déviation standard (DS).

Pour les 23 parents avec une forme familiale, la taille moyenne du parent atteint était à -0,79 DS (Ecart-type = 0,97) et la taille moyenne du parent non atteint était à 0,08 DS (Ecart-type = 0,95) avec une p value à 0,03 ($p < 0,05$). Si le parent atteint était la mère, la taille moyenne du parent atteint était de -0,88 DS (Ecart type = 0,92) et la taille moyenne du parent non atteint était de 0,22 DS (Ecart-type = 1,01) avec une p value à 0,023 ($p < 0,05$). Si le parent atteint était le père, la taille moyenne du parent atteint était de - 0,47 DS (Ecart-type = 1,19) et la taille moyenne du parent non atteint était de -0,44 DS (Ecart-type = 0,45) avec une p value à 0,06 ($p > 0,05$).

Nous avons donc pu observer que les parents atteints avaient une taille moyenne inférieure aux parents non atteints et que les mères atteintes étaient plus petites que les mères non atteintes. Nous ne pouvions pas conclure pour les pères atteints. Par ailleurs, nous avons pu observer que la taille moyenne des parents atteints (-0,79 DS) était proche de la taille médiane des parents atteints (- 0,75 DS).

Sur nos 23 parents, nous avons retrouvé 5 parents non atteints avec une taille inférieure aux parents atteints et 18 parents non atteints avec une taille supérieure aux parents atteints.

Nous n'avons aucun parent atteint et non atteint avec la même taille. La taille des parents atteints était significativement plus petite que les parents non atteints (p value à 0,002 soit $< 0,05$).

3. Etude des coordonnées de naissance

Tableau II : Effectif des patients avec coordonnées de naissance dans les formes familiales

	Mère atteinte (N)	Père atteint (N)
Taille de naissance (TN)	22	6
Poids de naissance (PN)	22	5
Périmètre crânien de naissance (PCN)	8	2

Si la mère était atteinte, la moyenne de taille de naissance était de 46,66 cm (Ecart-type = 2,74). La moyenne de poids de naissance était de 2,757 kg (Ecart-type = 0,569) et la moyenne du périmètre crânien de naissance était de 32,8 cm (Ecart-type = 2,2) (Tableau III).

Si le père était atteint, la moyenne de taille de naissance était de 49,25 cm (Ecart-type = 1,33). La moyenne de poids de naissance était de 3,280 kg (Ecart-type = 0,215) et la moyenne du périmètre crânien de naissance était de 34,5 cm (Ecart-type = 0,7) (Tableau III).

Pour le terme de naissance, la moyenne était de 37,4 SA (Ecart-type = 2,2) si la mère était atteinte et de 37,7 SA (Ecart-type = 1,8) si le père était atteint mais la médiane du terme de naissance est de 38 semaines d'aménorrhée (SA) (IC95% si mère atteinte [34,0-40,0] et IC95% si père atteint [35,0-40,5]), que le père ou la mère soit atteint (Tableau III).

Il existe donc une différence significative sur les coordonnées de naissance suivant si c'est le père ou la mère qui est atteint sans impact du terme de naissance (Tableau III).

Tableau III : Coordonnées de naissances, formes familiales, Test de Mann-Whitney

	Père atteint (N=8)				Signification asymptotique bilatérale (p)	Mère atteinte (N=22)				Signification asymptotique bilatérale (p)
	Moyenne	Ecart type	Médiane	Percentile (25-75)		Moyenne	Ecart-type	Médiane	Percentile (25-75)	
Taille de naissance (TN en cm)	49,25	1,33	49,25	49,00 – 50,00	0,035	46,66	2,74	46,25	45,00-49,00	0,035
Poids de naissance (PN en kg)	3,280	0,215	3,330	3,160-3,470	0,029	2,757	0,569	2,720	2,400-3,170	0,029
Périmètre crânien de naissance (PCN en cm)	34,5	0,7	34,5	34,0-35,0	0,292	32,8	2,2	32,8	31,0-34,5	0,292
Terme de naissance (en SA)	37,7	1,8	38,0	36,7 – 38,0	0,776	37,4	2,2	38,0	37,0-38,0	0,776

P significatif = $p < 0,05$

4. Etude de l'évolution de la taille de la naissance à l'adolescence

Pour finir, nous avons étudié la croissance staturo-pondérale des enfants en fonction des âges. A partir des 64 patients de la cohorte, nous avons pu récupérer au moins une donnée de croissance staturo-pondérale, en dehors des coordonnées de naissance chez 50 patients. Au total, nous avons pu retrouver 253 données de croissance entre 6 mois et 18 ans. A partir de ces données, nous avons pu établir un graphique de dispersion. D'après ce graphique, nous pouvions voir que l'ensemble des enfants avait un rattrapage statural sur les 4 premières années avec une croissance dans les normes par la suite. On a pu aussi observer, qu'à l'adolescence, il y avait une croissance pubertaire qui semblait moins importante que la population générale avec des tailles finales en dessous de la moyenne de la population générale (Figure 3).

Ensuite, nous avons regardé s'il y avait une différence selon le sexe de l'enfant et selon que ce soit le père ou la mère qui était atteint. Nous n'avons pas pu montrer de différence (Annexe 2,3,4,5).

Par ailleurs, nous avons analysé les tailles des patients en fonction de leurs tailles cibles génétiques. On a pu voir qu'il y avait un rattrapage vers la taille cible autour de 96 mois et que la taille finale était en moyenne proche de la taille cible génétique (Figure 4).

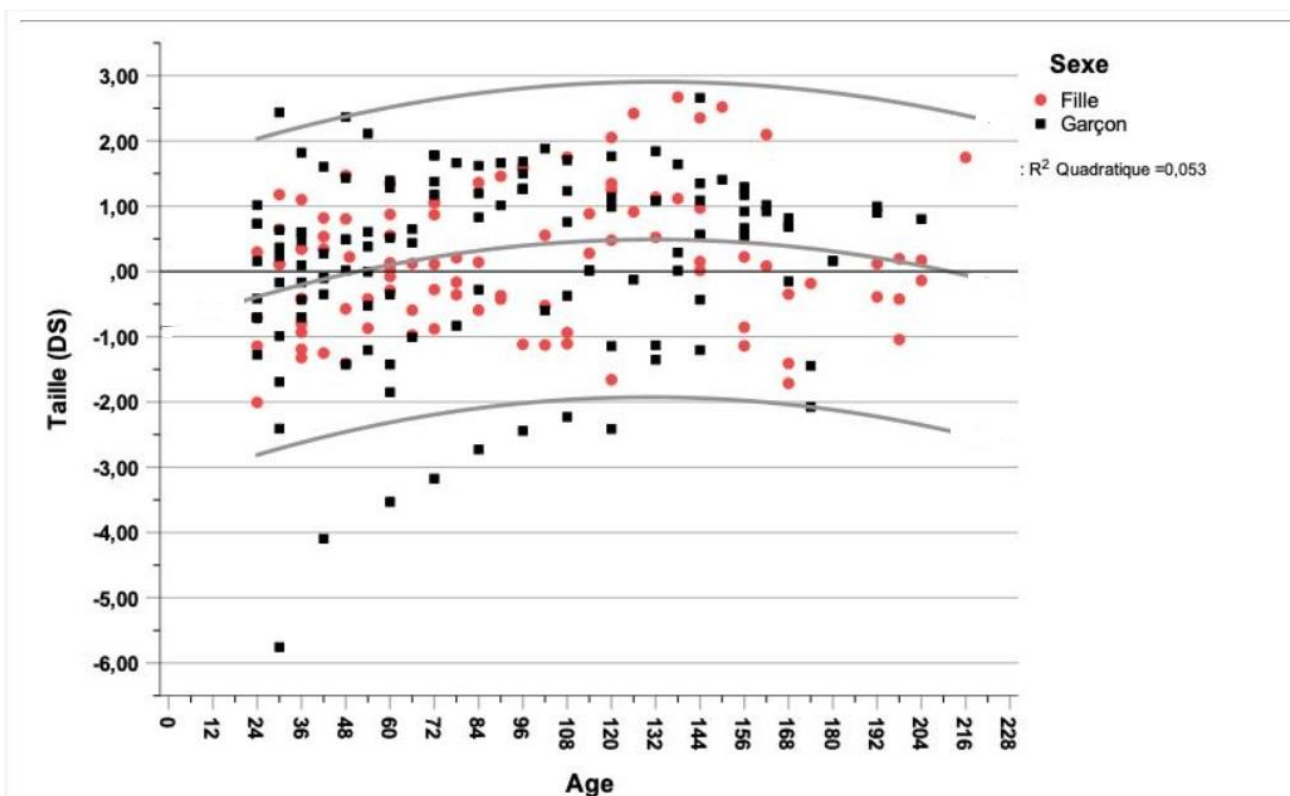


Figure 3 : Graphique des tailles selon le sexe, formes familiales

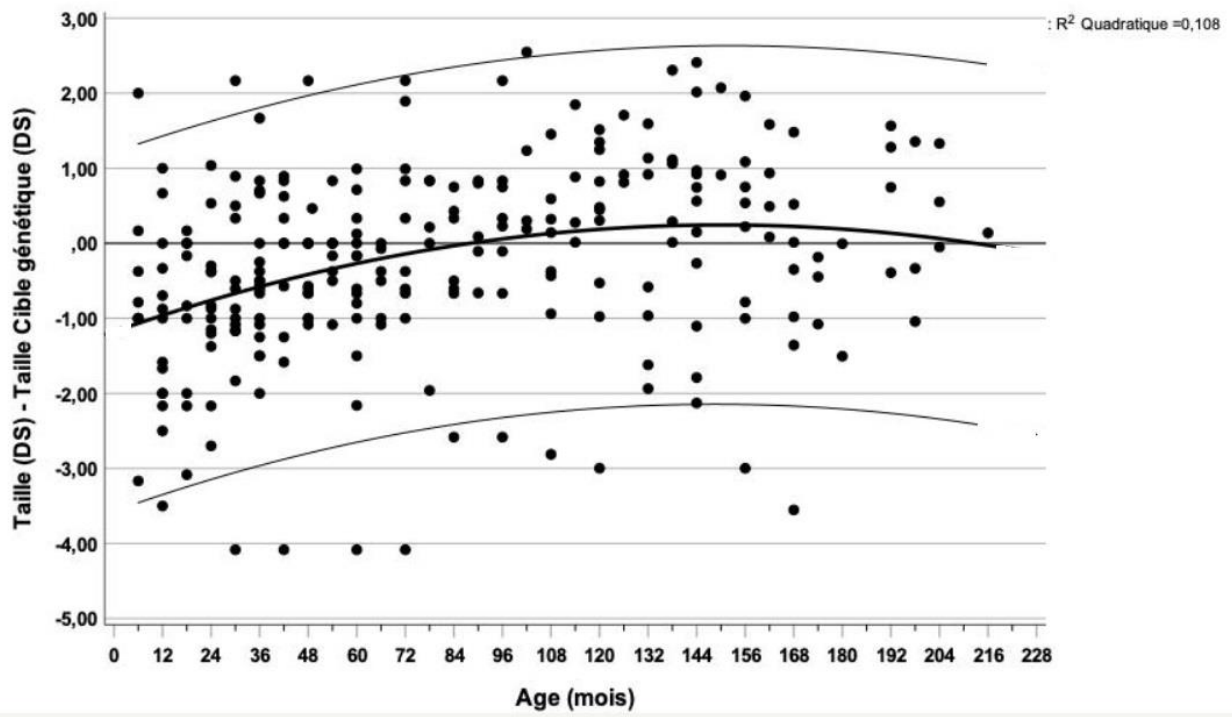


Figure 4 : Graphique des tailles selon la taille cible

DISCUSSION

1. Analyse des résultats sur les coordonnées de naissance

Tout d'abord, nous pouvons rappeler que les hormones thyroïdiennes jouent un rôle sur la croissance en synergie avec l'hormone de croissance, des taux élevés d'hormones thyroïdiennes peuvent activer la production de l'hormone de croissance et ainsi indirectement stimuler l'IgF1. Les hormones thyroïdiennes ont donc plusieurs façons d'agir sur la croissance, soit via la GH qui agit directement sur la croissance, soit en stimulant la maturation et l'ossification des cartilages comme l'expliquent Weiss et S Refetoff dans leur étude (8).

Dans notre étude, nous montrons qu'il y a un impact du parent porteur de la mutation sur la croissance staturo-pondérale fœtale, en effet, les enfants avec une mère atteinte naissent avec des coordonnées de naissance plus petites, or il a été montré dans plusieurs études que l'hyperthyroïdie maternelle protégeait le fœtus et permettait un risque plus faible de goitre et de retard staturo-pondéral.

C. Asteria, o. Rajanayagam, t. N. Collingwood, l. Persani, r. Romoli, d. Mannavola, p. Zamperini, f. Buzi, f. Ciralli, v. K. K. Chatterjee, and p. Beck-peccoz suggèrent que lorsque le fœtus et la maman sont atteints de RTH, l'hypersécrétion de TSH chez les fœtus peut être due à une altération du rétrocontrôle des hormones thyroïdiennes du fait d'une diminution de fonction des récepteurs entraînant un faible taux d'hormones thyroïdiennes circulantes et donc un environnement identique au cas d'hypothyroïdie fœtale à l'origine d'une petite taille gestationnelle (5).

Cependant, Bruckner-Davis F, Skarulis M, Grace M, et al, montrent que les enfants atteints auraient une plus petite taille lorsque leurs mères ne sont pas atteintes (7).

De plus, João Anselmo, MD ; Dingcai Cao, PhD ; Theodore Karrison, PhD montrent dans leur étude que les nourrissons non affectés nés de mères affectées avaient des scores d'écart-type moyens pour l'âge gestationnel de -1,79 (écart-type, 0,86) contre -0,06 (écart-type, 1,11) pour les nourrissons affectés nés des mêmes mères ($p < 0,001$) et que cela n'était pas vrai pour les nourrissons nés de pères affectés. À l'exception des nourrissons non affectés nés de mères affectées, les poids moyens à la naissance des nourrissons de tous les autres groupes (3,14-3,16 kg) n'étaient pas différents du poids moyen à la naissance des nourrissons nés sur l'île de San Miguel (3,18 kg) (11).

Enfin, Theodora Pappa 1,2, João Anselmo 3, Sunnee Mamasiri 1, Alexandra M Dumitrescu 1, Roy E Weiss 4, Samuel Refetoff montre dans leur étude, qu'une exposition à des taux élevés de T4 circulants en cas de grossesse avec mère atteinte et enfant non atteint pourrait être à l'origine de petits poids de naissance avec un Z-score moyen = -0,19 pour les enfants RTH- β , un Z-score moyen = -0,17 pour les enfants non atteints, et un Z-score moyen = -0,64 pour les enfants non atteints dont les mères ont été traitées par traitements antithyroïdiens (12).

2. Analyse des résultats sur la croissance

Nous avons pu montrer que les enfants porteurs d'une mutation du récepteur thyroïdien β avaient une croissance pubertaire moins importante que la population générale et des tailles finales en dessous de la moyenne de la population générale.

Ces résultats avaient déjà été retrouvés dans l'étude de Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ en 1993 à partir d'une base de données de patients Nord-Américains, 15% de leurs patients avaient une croissance inférieure au 5e percentile et 8% une croissance inférieure au 3e percentile (6).

Par ailleurs, l'étude de Bruckner-Davis F, Skarulis M, Grace M, et al, qui a étudié 42 familles issues de la base de données du National Institutes of Health (NIH), retrouve 9 enfants et 9 adultes porteurs d'une mutation de résistance aux hormones thyroïdiennes qui avaient une taille plus petite que la taille moyenne de la population générale (7).

De plus, C. Raynaud-Ravni, Ô Richard et F Freycon ont réalisé en 1997 un case report avec 2 patientes dont une avait un retard de croissance dans un contexte de RTH mais aussi de maladie de Turner et la seconde avait une croissance régulière sur la moyenne mais avec un suivi s'étant arrêté à 1 an (9).

Enfin, Tania Weber Furlanetto, Peter Kopp, Simone Peccin, Wen-Xia Gu, and J. Larry Jameson ont étudié une famille brésilienne, dans cette famille nous avons un père atteint et deux enfants (un garçon et une fille) atteints sur une fratrie de 4 enfants (3 garçons et une fille). La fille est le cas index et a eu un enfant atteint. Ils montrent dans cette étude que les enfants ont une taille inférieure à la normale avec la fille qui a une taille finale à 142cm (<3e percentile) et le garçon qui a une taille finale à 156 cm (<3e percentile) alors que les 2 enfants non atteints ont des tailles à 161 cm et 169 cm pour une taille cible génétique à 163,5 +/- 10cm. Cependant, le père, atteint lui aussi a une taille à 162 cm (dans les normes) (13).

On peut supposer que du fait de la mutation des récepteurs β , les hormones thyroïdiennes ont une fonction altérée et peuvent par conséquent moins stimuler la production de GH et ainsi avoir une croissance moins efficace. RE Weiss, S Refetoff le montre dans leur étude (8).

3. Forces de l'étude

Cette étude est une étude multicentrique permettant une validité externe avec un échantillon représentatif de la population.

Par ailleurs, nos résultats sont statistiquement significatifs permettant d'avoir un critère de jugement principal puissant.

Enfin, nous avons des techniques de mesure reproductible avec des courbes de croissance standardisées dans toute la France.

4. Limites de l'étude

Tout d'abord, notre échantillon est de petite taille, nous avons par conséquent une validité interne faible.

De plus, nous avons une étude certes multicentrique mais avec des suivis différents selon l'examineur ce qui peut être à l'origine de biais de classement.

Pour finir, notre étude est rétrospective avec par conséquent des biais de suivi et de nombreux perdus de vue qui ont alors moins de données de croissance staturo-pondérale que les autres.

CONCLUSION

Nous avons réalisé une étude de cohorte observationnelle, rétrospective et multicentrique sur l'impact de la résistance aux hormones thyroïdiennes sur la croissance. Au cours de cette étude, nous avons pu montrer qu'il y avait tout d'abord un impact de la résistance sur la taille finale des parents atteints, ainsi, il a pu être démontré que les mères atteintes étaient plus petites que les pères atteints et que l'ensemble des parents atteints avaient une taille finale inférieure aux tailles moyennes de la population générale.

Par ailleurs, nous avons pu observer que selon si la mère ou le père était atteint, l'impact sur la croissance fœtale n'était pas le même, en effet, les enfants avec une mère atteinte naissaient avec des paramètres de naissances inférieurs aux enfants avec un père atteint. Cependant, nous n'avons pas pu montrer de différences sur la croissance fœtale entre un enfant avec une mutation de novo et un enfant avec une mutation familiale avec père atteint.

Par la suite, nous avons observé la croissance des enfants atteints, de leur naissance à la fin de leur puberté. On a pu voir, qu'il y avait en moyenne un rattrapage du retard statural à la naissance vers 4 ans, puis une croissance sur la courbe 0 DS et enfin un ralentissement de cette croissance vers l'adolescence.

Cette étude permet de mettre en évidence un impact de la mutation du récepteur thyroïdien β sur la croissance. Cependant, notre échantillon reste faible. Il serait intéressant de réaliser une étude à plus grande échelle pour confirmer ces données.

Par ailleurs, il pourrait être intéressant d'étudier la maturation osseuse et voir si cette maturation osseuse est modifiée chez les patients avec une résistance aux hormones thyroïdiennes et si cela pourrait expliquer les plus petites tailles finales chez ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. SJ Usala 1, AE Bale, N Santé, C Weinberger, Cils RW, FE Wondisford, O. W. McBride, BD Weintraub. Lien étroit entre le syndrome de résistance généralisée aux hormones thyroïdiennes et le gène bêta humain c-erbA. *Mole Endocrinol*, 1988 déc. ; 2(12) :1217-20
2. Un Sakurai 1, K. Takeda, K Aïn, P Ceccarelli, Un Nakai , S Seino , Cloche GI , S Réfetoff , LJ DeGroot. Résistance généralisée à l'hormone thyroïdienne associée à une mutation dans le domaine de liaison au ligand du récepteur bêta de l'hormone thyroïdienne humaine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989 novembre ;86(22) :8977-81
3. Hongping Sun^{1,2}, Lin Cao^{1,2}, Rendong Zheng^{1,2}, Shaofeng Xie^{1,2} and Chao Liu^{1,2} Update on resistance to thyroid hormone syndrome. Sun et al. *Italian Journal of Pediatrics* (2020) 46 :168.
4. Roy E. Weiss¹ and Samuel Refetoff ^{1,2,3} Departments of 1 Medicine, 2 Pediatrics and 3 The J.P. Kennedy, Jr. Mental Retardation Research Center, University of Chicago, Chicago, IL. Resistance to Thyroid Hormone. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 2000 ;1 :97-108.
5. C Astérie 1, Ô Rajanayagam, TN Collingwood, L Persani , R Romoli , D. Mannavola , P. Zamperini , F Buzi , F Ciralli , V.K. Chatterjee , P Beck-Peccoz. Diagnostic prénatal de la résistance aux hormones thyroïdiennes. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999 févr. ;84(2) :405-10. doi: 10.1210/jcem.84.2.5479.
6. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ : The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev* 14 :348-399, 1993 ;
7. Bruckner-Davis F, Skarulis M, Grace M, et al : Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone. *Ann Intern Med* 123:572-583, 1995.

8. RE Weiss 1, S Refetoff. Effets des hormones thyroïdiennes sur la croissance. Leçons du syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1996 sept ;25(3) :719-30
9. C. Raynaud-Ravni, Ô Richard, F Freycon. Une observation familiale de résistance généralisée aux hormones thyroïdiennes. *Archives de Pédiatrie*, Volume 4, numéro 8, août 1997, pages 759-762
10. Roy E Weiss, Alexandra Dumitrescu, Samuel Refetoff Approche du patient présentant une résistance aux hormones thyroïdiennes et grossesse. *J Clin Endocrinol Metab*. Juillet 2010 ;95(7):3094-3102
11. João Anselmo, MD ; Dingcai Cao, pHD ; Theodore Karrison, PhD et al, Fetal Loss Associated with excess thyroïde hormone exposure, *JAMA* 2004 ; 292 (6) : 691-695.
12. Theodora Pappa 1,2, João Anselmo 3, Sunnee Mamasiri 1, Alexandra M Dumitrescu 1, Roy E Weiss 4, Samuel Refetoff 1,5, Prenatal Diagnosis of Resistance to Thyroid Hormone and Its Clinical Implications *J Clin Endocrinol Metab* 2017 Aug 4 ;102(10) :3775–3782.
13. Tania Weber Furlanetto, *, † Peter Kopp, * Simone Peccin, † Wen-Xia Gu, * and J. Larry Jameson* A Novel Mutation (M310L) in the Thyroid Hormone Receptor b Causing Resistance to Thyroid Hormone in a Brazilian Kindred and a Neonate *Molecular Genetics and Metabolism* 71, 520–526 (2000)
14. <https://www.maladies-endocriniennes.fr/pathologies/resistance-aux-hormones-thyroidiennes/>

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma du rétrocontrôle négatif altéré des hormones thyroïdiennes sur la TSH ...	3
Figure 2 : FLOW CHART, caractéristiques de la population.....	13
Figure 3 : Graphique des tailles selon le sexe, formes familiales	17
Figure 4 : Graphique des tailles selon la taille cible.....	18

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	12
Tableau II	15
Tableau III	16

TABLE DES MATIERES

SERMENT D'HIPPOCRATE.....	
INTRODUCTION	1
1. Historique du syndrome des hormones thyroïdiennes.....	1
2. Action des hormones thyroïdiennes.....	1
3. Description du syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes	2
4. Objectifs de l'étude	5
MÉTHODES	6
1. Type d'étude et population étudiée	6
2. Déroulement de l'étude.....	6
3. Recrutement et recueil de données	7
4. Analyses moléculaires.....	9
5. Analyses statistiques	10
RÉSULTATS	11
1. Caractéristiques de la population étudiée	11
2. Etude des tailles parentales	14
3. Etude des coordonnées de naissance.....	15
4. Etude de l'évolution de la taille de la naissance à l'adolescence	16
DISCUSSION	19
1. Analyse des résultats sur les coordonnées de naissance	19
2. Analyse des résultats sur la croissance	20
3. Forces de l'étude.....	21
4. Limites de l'étude.....	22
CONCLUSION	23
BIBLIOGRAPHIE.....	24
LISTE DES FIGURES	26
LISTE DES TABLEAUX.....	27
TABLE DES MATIERES	28
ANNEXES.....	I

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de renseignements cliniques

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE-ANGERS

Centre de Référence des Pathologies de la Réceptivité Hormonale (Pr Rodien-Pr Coutant) **Laboratoire de Biologie Moléculaire** (Dr Prunier-Mirebeau)

4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 09 site: www.maladies-endocriniennes.fr
Tel: 02.41.35.79.30

Pour le bon fonctionnement du Centre de Référence, merci de bien vouloir remplir ce document et de l'adresser avec le prélèvement (2 tubes EDTA avec consentement)

**FICHE DE RENSEIGNEMENTS CLINIQUES
RESISTANCE AUX HORMONES THYROIDIENNES**

Identité du patient	Médecin référent (demandeur)
Nom:.....Lieu de naissance:..... Prénom:.....Lieu de résidence:..... Date de naissance:.....	Nom:.....Prénom:..... Localisation:..... Tel:.....

Patient: propositus dépistage familial mutation connue:

Date du diagnostic:.....

Date de prélèvement sanguin:.....

Phénotype clinique (à préciser):

poids:.....kg taille:.....cm PA:.....mmHg Fe:...../min

asymptomatique (= découverte fortuite)

goitre:.....

manifestations cardiaques:.....

syndrome d'hypercortisolisme QI:.....

surdité:.....

infections ORL récidivantes:.....

Explorations:

TSH:.....trousse:.....N:.....(date:.....)

T4L:.....trousse:.....N:.....(date:.....)

T3L:.....trousse:.....N:.....(date:.....)

PRL:.....trousse:.....N:.....(date:.....)

Ac-anti-TPO: présent absent non réalisé

Ac-anti-Rec TSH: présent absent non réalisé

Ac-anti-T4 ou anti-T3: présent absent non réalisé

Test à la TRH (sur TSH): élévation inchangée non réalisé

Test à la SMSRetard (sur TSH): diminution inchangée (sur T4) diminution inchangée non réalisé

Test à la T3 (sur TSH) diminution inchangée (sur T4) diminution inchangée non réalisé

Imagerie (à préciser):

Echographie thyroïdienne: non faite ... Goitre nodule GMN

Taille: Lobe droit: H.....L.....E..... Lobe gauche: H.....L.....E.....

Scintigraphie: non réalisée anomalie(s):

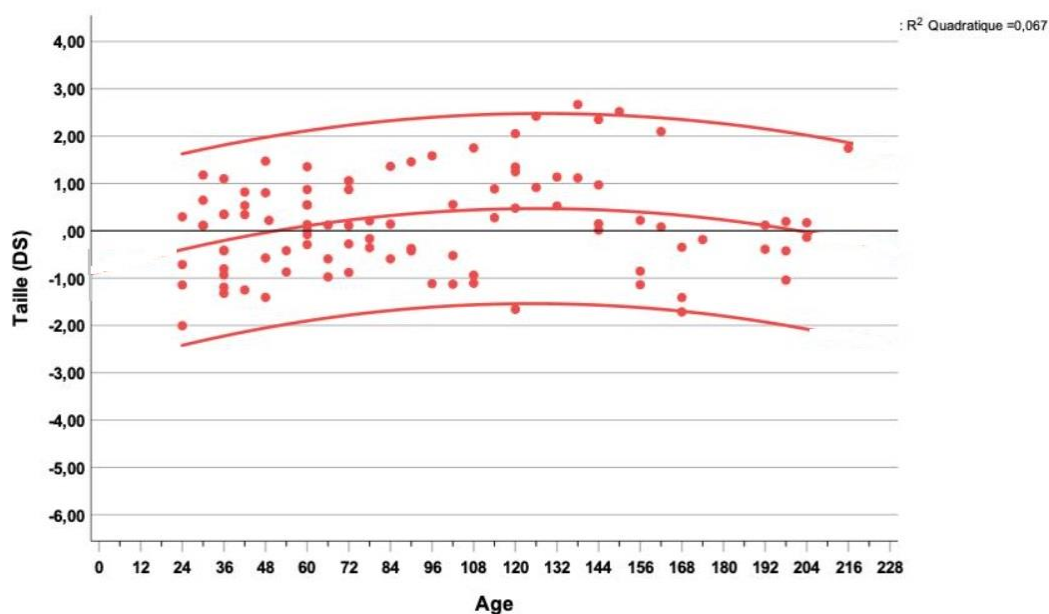
ECG: non réalisé anomalie(s):

Echographie cardiaque: non réalisée anomalie(s):

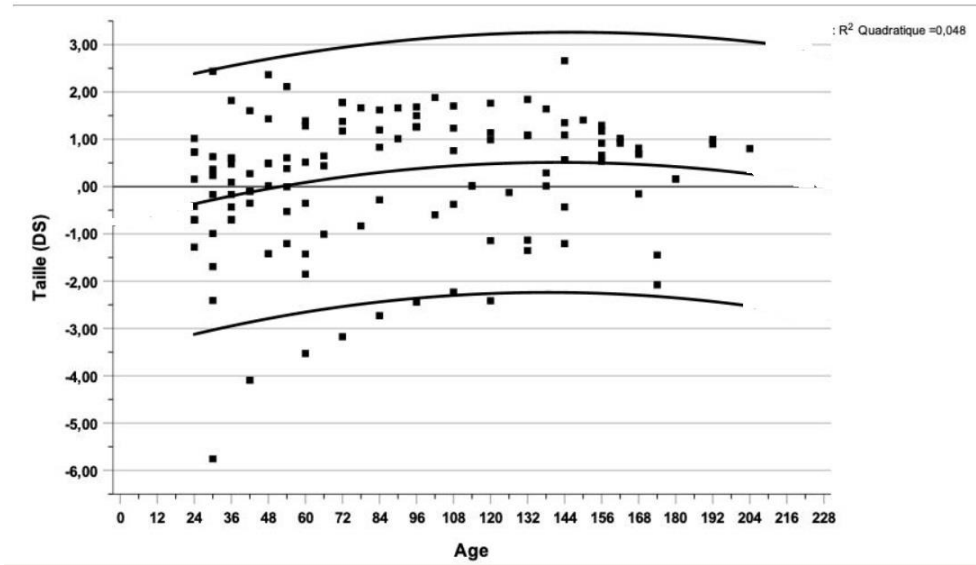
Traitements (à préciser):

Arbre généalogique (à préciser si dépistage familial) (patient prélevé = flèche; patients atteints = croix)

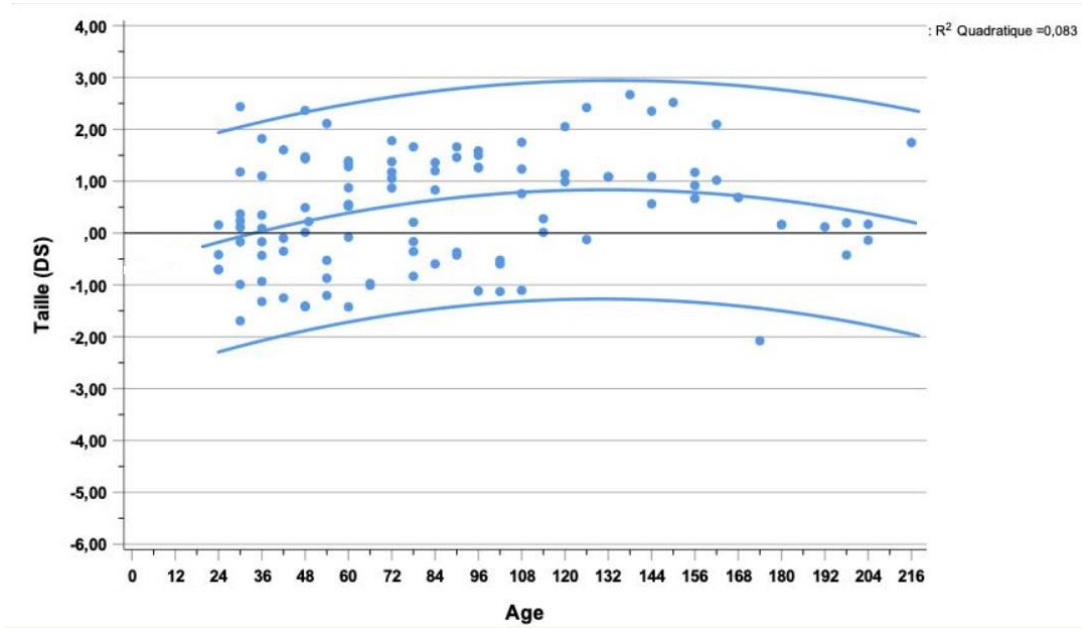
Annexe 2 : Graphique de croissance des filles, formes familiales



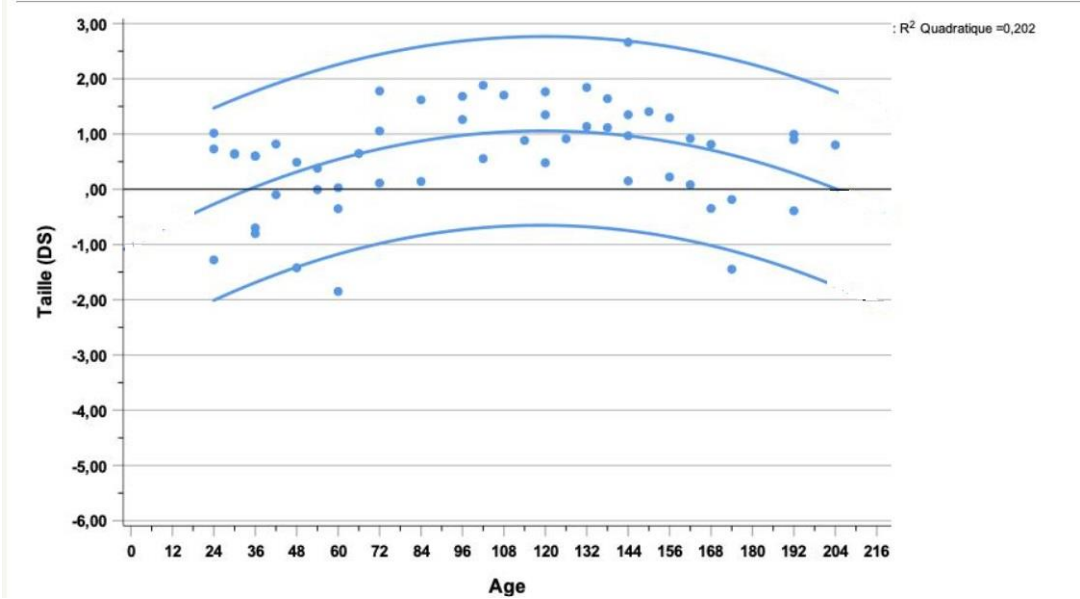
Annexe 3 : Graphique de croissance des garçons, formes familiales



Annexe 4 : Graphique de croissance des patients si mère atteinte



Annexe 5 : Graphique de croissance des patients si père atteint



GOUPIL Pauline

Impact du degré de résistance aux hormones thyroïdiennes sur la croissance d'une population pédiatrique. Etude de cohorte rétrospective multicentrique et observationnelle

RÉSUMÉ

48 pages – 3 tableaux – 7 figures

Contexte : La résistance aux hormones thyroïdiennes est une pathologie rare, découverte en 1967 par S.REFETOFF avec peu de bibliographie sur la croissance et des données qui peuvent être divergentes.

Objectifs : Nous avons étudié la croissance chez des patients pédiatriques porteurs d'une mutation sur le récepteur β aux hormones thyroïdiennes.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective et multicentrique à partir d'une cohorte de 64 patients pédiatriques provenant de la base de données de la base de données du Centre de Référence des maladies de la thyroïde et de la réceptivité hormonale du CHU d'Angers. Nous avons ensuite étudié leurs coordonnées de naissance, l'évolution de leurs tailles au fil des âges et les tailles de leurs parents en fonction de s'ils étaient atteints ou non d'un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes. Pour cela, nous avons utilisés des tests non paramétriques comme le Test de Classement de Wilcoxon et le Test de Mann-Whitney.

Résultats : Tout d'abord, les parents atteints avaient une taille moyenne à $-0,79$ DS (Ecart-type = $0,97$) et les parents non atteints avaient une taille moyenne à $-0,08$ DS (Ecart-type = $0,95$) avec une p value à $0,03$ ($p < 0,05$). Ensuite, si la mère était atteinte la taille moyenne de naissance était plus petite ($46,66$ cm avec un Ecart-type à $2,74$.) que si le père était atteint ($49,25$ cm avec un Ecart-type à $1,33$). Enfin, les graphiques de dispersion HZ, montre qu'il y a un rattrapage statural sur les 4 premières années de vie puis une croissance pubertaire moins efficace que la croissance de la population générale avec une taille finale inférieure à la taille finale de la population générale mais proche de la taille cible génétique attendue.

Conclusion : Il existe un impact de la résistance aux hormones thyroïdiennes sur la croissance.

Mots-clés : pédiatrie – croissance – Mutation du récepteur β aux hormones thyroïdiennes – Résistance aux hormones thyroïdiennes

Impact of the degree of thyroid hormone resistance on growth in a pediatric population. Multicenter retrospective observational cohort study

ABSTRACT

48 pages - 3 tables - 7 figures

Background: Thyroid hormone resistance is a rare pathology, discovered in 1967 by S.REFETOFF, with little bibliography on growth and data that may be divergent.

Objectives: We studied growth in paediatric patients with a mutation in the β thyroid hormone receptor.

Methods: We conducted a retrospective, multicenter cohort study of 64 pediatric patients from the database of the Centre de Référence des maladies de la thyroïde et de la réceptivité hormonale of the CHU d'Angers. We then studied their birth coordinates, the evolution of their heights over the years and the heights of their parents according to whether or not they had thyroid hormone resistance syndrome. We used non-parametric tests such as the Wilcoxon Ranking Test and the Mann-Whitney Test.

Results: Firstly, affected parents had a mean height at -0.79 DS (SD = 0.97) and unaffected parents had a mean height at -0.08 DS (SD = 0.95), with a p-value of 0.03 ($p < 0.05$). Then, if the mother was affected, the mean birth height was smaller (46.66 cm with a standard deviation of 2.74) than if the father was affected (49.25 cm with a standard deviation of 1.33). Finally, the HZ scatterplots show that statural catch-up occurs over the first 4 years of life, followed by less efficient pubertal growth than in the general population, with a final height below that of the general population but close to the expected genetic target height.

Conclusion: Thyroid hormone resistance has an impact on growth.

Keywords : pediatrics - growth - Thyroid hormone β -receptor mutation - Thyroid hormone resistance