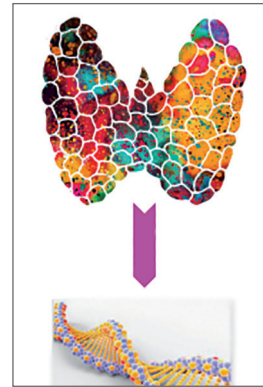


Génétique de l'hypothyroïdie congénitale

Athanasia Stoupa¹⁻⁴, Dulanjalee Kariyawasam¹⁻⁴, Michel Polak¹⁻⁵, Aurore Carré^{2,3}

► L'hypothyroïdie congénitale (HC) est la maladie endocrinienne néonatale la plus fréquente. Elle peut être due à des défauts de développement ou de la fonction de la thyroïde (HC primaire ou périphérique) ou d'origine hypothalamo-hypophysaire (HC centrale). L'HC primaire est causée dans la majorité des cas par une anomalie du développement de la glande (dysgénésie thyroïdienne, DT) ou par un défaut de synthèse des hormones thyroïdiennes (dyschormonogénèse, DH). Une origine génétique est identifiée chez 50 % des patients présentant une HCDH mais dans moins de 5 % des patients présentant une HCDT. Cette revue fait le point sur l'ensemble des causes génétiques des HC et sur les différents modes de transmission. L'HC n'est plus simplement une maladie dominante pour les dysgénésies thyroïdiennes et récessive pour les dyschormonogénèses, mais est devenue une maladie plus complexe. ◀



¹Service d'endocrinologie, gynécologie et diabétologie pédiatriques, Centre régional de dépistage néonatal (CRDN) Île-de-France, Hôpital universitaire Necker-Enfants-malades, AP-HP Paris, France.

²Affilié Institut IMAGINE, Inserm U1163, Paris, France.

³Inserm U1016, Institut Cochin, Paris, France.

⁴Centre des maladies endocriniennes rares de la croissance et du développement, Paris, France.

⁵Université de Paris, Paris, France.

aurore.carre@inserm.fr

L'HC affecte environ un nouveau-né sur 2 500 à 3 000 dans le monde. Depuis la fin des années 1970, cette maladie peut être dépistée systématiquement vers le troisième jour après la naissance par le dosage de la TSH, permettant un traitement par L-thyroxine (L-T4) [1] (→).

(→) Voir la Synthèse de J. Léger, *m/s* n° 5, mai 2021, page 474

L'HC peut être due à un défaut de développement ou de la fonction de la glande thyroïde (HC primaire/périphérique), à des anomalies de l'axe hypothalamo-hypophysaire (HC centrale), mais aussi à une altération de l'action, du transport ou du métabolisme des HT.

Dans la majorité des cas (65 %), l'HC primaire est due à une anomalie du développement de la glande thyroïde, ou dysgénésie thyroïdienne (HCDT) [2]. L'HCDT peut être isolée ou associée à des signes extra-thyroïdiens. Lorsque la glande thyroïde est en place et de taille normale ou hyperplasique (goitre) (35 % des HC), l'hypothyroïdie est alors due à un défaut de synthèse des HT, ou dyschormonogénèse (HCDH) [3] (Figure 1).

Il existe une corrélation désormais bien établie entre la survenue d'une HC et l'altération du développement de la thyroïde. La thyroïde primitive se développe à partir d'une ébauche médiane qui apparaît vers la troisième semaine de développement (SD) chez l'homme, sous la forme d'un épaississement puis d'une évagination du plancher de l'endoderme de la cavité bucco-pharyngée. Cette ébauche médiane va ensuite migrer et fusionner avec les corps ultimobranchiaux issus du récessus¹ postérieur de la quatrième poche pharyngée (appelé parfois cinquième poche pharyngée), en position pré-trachéale, pour donner la thyroïde primaire dès la septième semaine de développement [4].

Les hormones thyroïdiennes (HT), produites par la glande thyroïde, sont indispensables au développement, à la croissance et au métabolisme de pratiquement tous les tissus humains. La production d'HT (thyroxine ou T4 et triiodothyronine ou T3) est régulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien. De faibles taux d'HT sériques entraînent une augmentation de la libération de la TSH (*thyroid-stimulating hormone*) par l'hypophyse, sous l'influence de la TRH (*thyrotropin-releasing hormone*) libérée par l'hypothalamus. La TSH, un régulateur clé de la fonction thyroïdienne, stimule la synthèse et la sécrétion des HT par la thyroïde. Un déficit en HT à la naissance, l'hypothyroïdie congénitale (HC), entraîne un retard sévère de la croissance et du développement neuropsychomoteur en l'absence de traitement substitutif rapidement instauré dès la période néonatale.

Vignette (© Aurore Carré).

¹ ou diverticule.

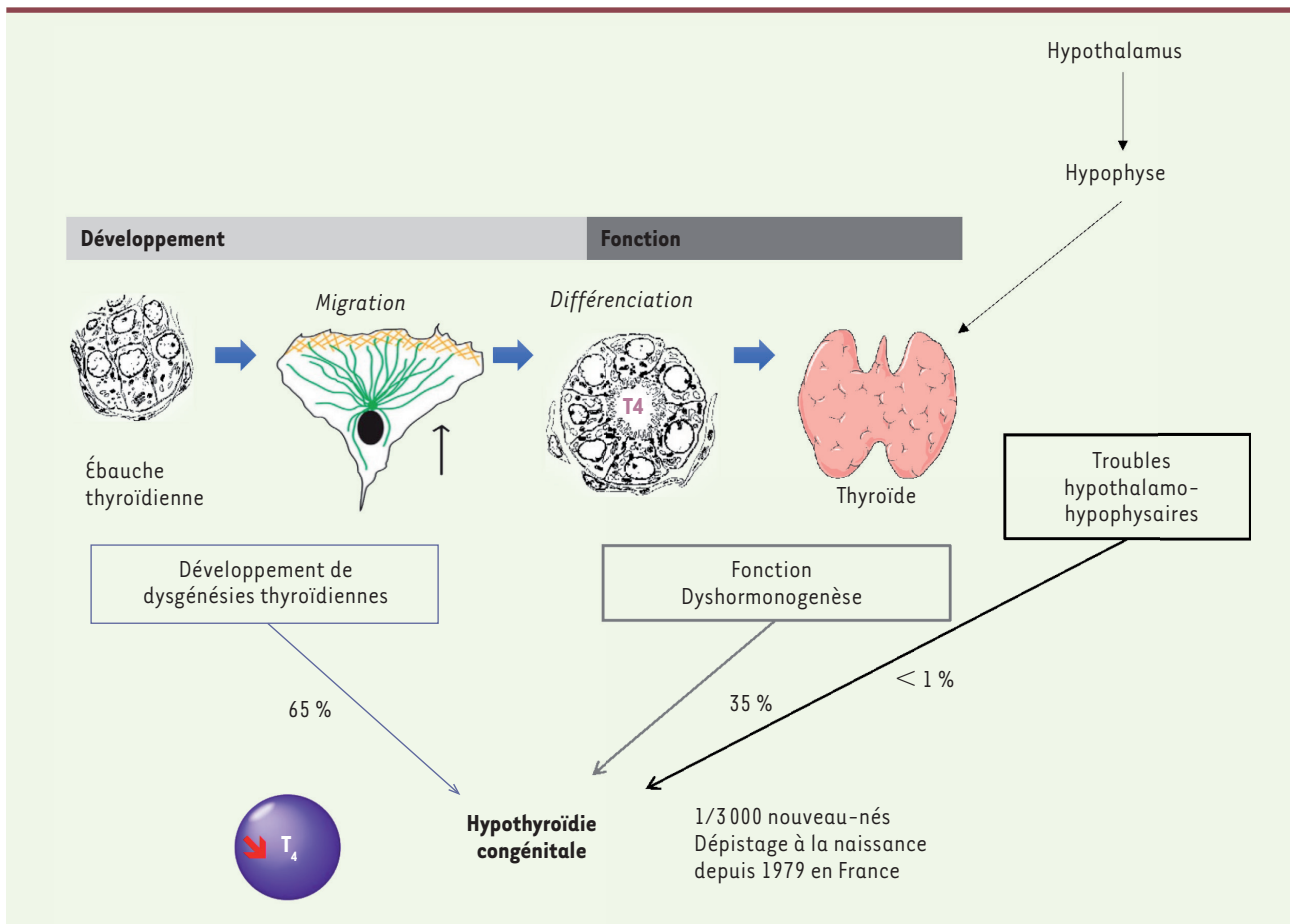


Figure 1. Représentation schématique du développement et de la fonction de la thyroïde et de l'hypothyroïdie congénitale associée.

Les facteurs de transcription Nkx2-1, Foxe1, Pax8, et Hhex sont essentiels pour la spécification de la thyroïde. La migration des progéniteurs cellulaires est une étape cruciale pour le développement de la glande et la fonction thyroïdienne. Après migration et fusion des ébauches, les cellules se différencient majoritairement en cellules folliculaires thyroïdiennes (ou thyrocytes). Les marqueurs de la différenciation terminale de ces cellules sont le récepteur de la TSH (TSHR), le transporteur d'iode (NIS, symporteur² d'iode et de sodium codé par le gène *SLC5A5*), la thyroglobuline (TG), la thyroperoxydase (TPO), l'oxydase DUOX2 (*dual oxidase 2*) et son facteur de maturation DUOXA2 (*dual oxidase maturation factor 2*), des acteurs de l'hormonosynthèse (Figure 2). L'iode, provenant de la circulation sanguine, entre dans le thyrocyte par le transporteur d'iode NIS. L'iode est ensuite oxydé par la thyroperoxydase (TPO) et le complexe producteur d' H_2O_2 DUOX2/DUOXA2 puis lié à la TG, protéine matrice des HT (T4 et T3) [5]. Des anomalies à l'une des étapes du développement thyroïdien (telle que la spécification, la prolifération, la migration, la croissance, l'organisation, la différenciation et la survie) peuvent entraîner une anomalie congénitale et/ou une altération de l'hormonosynthèse conduisant à des degrés variables d'hypothyroïdie.

Au cours de ces dernières années, les nouvelles approches génétiques, comme le séquençage haut débit (*next generation sequencing*, NGS) et le séquençage de l'exome entier (*whole exome sequencing*, WES), la description phénotypique détaillée des patients atteints d'HC et/ou des familles, ont ouvert de nouvelles pistes génétiques pour les HC, mais ont aussi permis d'élargir le phénotype thyroïdien associé à certains gènes mutés. Nous présentons ici l'ensemble des gènes connus et les gènes récemment découverts responsables des HC ainsi que les modes de transmission de cette maladie complexe.

Gènes récemment découverts impliqués dans les HC primaires

La dysgénésie thyroïdienne

Il existe un large spectre de dysgénésies thyroïdiennes (HCDT), allant de l'athyréose (21 % des HC), due à un défaut de survie ou une absence des progéniteurs thyroïdiens, à l'ectopie de la thyroïde (41 % des HC) par défaut de migration des ébauches au cours du

² ou co-transporteur d'ions.

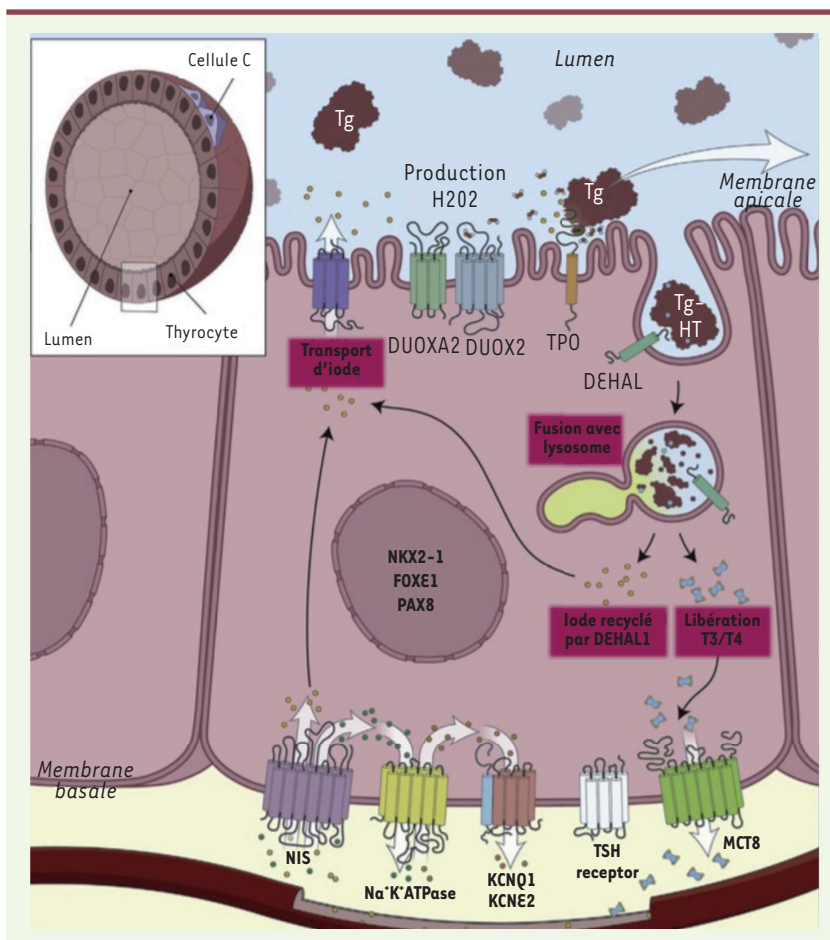


Figure 2. Production des hormones thyroïdiennes dans les thyrocytes (d'après [5]).

développement, en position sublinguale dans la plupart des cas, ou à l'hypoplasie, à l'hémithyroïde/lobe unique (3 % des HC) [2]. Une cause génétique est identifiée dans moins de 5 à 10 % des HCdT, comprenant des mutations dans le gène codant le récepteur de la TSH (*TSHR*) et dans des gènes codant des facteurs de transcription impliqués dans le développement de la thyroïde (*NKX2-1/TF1*, *PAX8*, *FOXE1/TF2*, *NKX2-5*, *GLIS3*) [6]. En général, le mode de transmission des mutations responsables des HCdT est dominant, sauf pour celles touchant *GLIS3* et *FOXE1*. L'implication de ces gènes, identifiés en fonction du phénotype thyroïdien de modèles animaux transgéniques, a été validée chez l'homme par la recherche de mutations dans des cohortes de patients atteints d'HC associées ou non à des formes syndromiques. Les phénotypes associés aux différents gènes mutés sont décrits dans le *Tableau 1*. Les gènes responsables d'HCdT identifiés ces cinq dernières années sont décrits ci-après.

CDCA8/BORÉALINE

Par des études de séquençage de l'exome entier réalisé sur un cas d'HCdT familiale, nous avons montré l'implication du gène *CDCA8/BORÉALINE* dans la migration et l'adhérence des thyrocytes, expliquant certains cas d'ectopies thyroïdiennes [7]. La boréaline est un composant majeur du CPC (*chromosomal passenger complex*) impliqué dans différentes étapes

de la mitose. Des mutations bialléliques du gène *BOREALIN* ont été identifiées dans cette famille consanguine ; deux mutations monoalléliques distinctes ont également été observées dans deux autres familles. Les patients porteurs de ces mutations ont soit une athyréose, soit une ectopie. Certains membres de la famille consanguine avaient une fonction thyroïdienne normale malgré une hémithyroïde, une thyroïde asymétrique ou des nodules. Un des patients présentant une asymétrie des lobes a développé un cancer papillaire de la thyroïde. Il est cependant difficile, à ce jour, d'associer les mutations du gène *BOREALIN* avec les nodules ou le cancer papillaire de la thyroïde. Ces travaux ont par ailleurs permis de révéler l'expression du gène *BOREALIN* dans les thyrocytes de la glande fœtale thyroïdienne humaine avant et après le début de la synthèse des HT (8 et 12 semaines de développement), contrairement à la thyroïde adulte où son expression est très faible. Ils ont également montré l'implication de la boréaline dans le processus de migration et d'adhérence des thyrocytes humains, correspondant aux phénotypes d'ectopie de certains patients. Une autre mutation du gène *CDCA8/BORÉALIN* a été décrite depuis (c.585-1G>C) à l'état hétérozygote chez une patiente présentant une

HCdT [8]. Les quatre mutations décrites jusqu'à présent se localisent dans les exons 6, 7 et 8 et dans l'intron 8, tous situés dans la région du gène qui code une partie de la protéine probablement non essentielle pour la mitose, mais importante pour l'adhérence et la migration des thyrocytes.

NTN1/Nétrine-1

NTN1 code la nétrine-1, une protéine impliquée dans la régulation de divers processus développementaux, comme l'angiogenèse, la migration des cellules non neuronales et la morphogenèse épithéliale [9]. Des mutations du gène *NTN1* ont été identifiées chez les patients présentant des mouvements en miroir congénitaux³ [10], et une délétion *de novo*⁴ du gène a été

³ Maladie génétique neurologique qui se caractérise par l'apparition précoce de mouvements involontaires reproduisant, selon un axe de symétrie droite-gauche, les mouvements effectués du côté opposé de façon volontaire.

⁴ Une mutation *de novo*, ou néomutation, peut se produire dans une cellule sexuelle d'un des deux parents. Si cette mutation est à l'origine d'un allèle pathologique dominant, bien qu'aucun des parents ne soit atteint, un ou plusieurs de leurs enfants peuvent être malades et transmettre la mutation à leur descendance.

Gène (OMIM)	Phénotype thyroïdien	Mode de transmission	Pathologies associées
TSHR (603372)	Résistance complète ou partielle à la TSH : athyréose apparente, glande en place et hypothyroïdie variable	AD/AR	
NKX2-1 (600635)	variable	AD	Détresse respiratoire, choréoathétose
FOXE1 (602617)	Athyreose, hypoplasie sévère	AR	Fente palatine, atrésie des choanes, cheveux hérissés
PAX8 (167415)	variable	AD	Défauts du tractus urogénital
NKX2-5 (600584)	Glande en place, hypothyroïdie variable	Inconnu	Malformations cardiaques congénitales
GLIS3 (610192)	Glande en place	AR	Diabète néonatal, reins polykystiques, cholestase
JAG1 (601920)	Hypoplasie thyroïdienne	AD	Malformations cardiaques, cholestase hépatique
NTN1 (601614)	Ectopie thyroïdienne	inconnu	Arthrogrypose
BOREALIN (609977)	Ectopie thyroïdienne, hémithyroïde, asymétrie thyroïdienne	AD/AR	
TUBB1 (612901)	Variable (Principalement ectopie)	AD	Macroplaquettes et hyperagrégation des plaquettes
TRPC4AP (60843)	Hypoplasie thyroïdienne	AD	
GBPI (600411)	HCDT (non décrite)	AD/AR	

Tableau 1. Gènes associés aux HC primaires avec dysgénésie thyroïdienne. TSH : thyroid-stimulating hormone ; AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif ; HCDT : dysgénésie thyroïdienne.

décrite chez un patient présentant un défaut cardiaque congénital et une HCDT (ectopie) [11]. Notons que dans le modèle du poisson zèbre, les embryons dont le gène *ntn1a* a été invalidé ont une morphogénèse anormale de la thyroïde, probablement à cause d'un défaut de développement du réseau vasculaire qui ne permet pas le guidage correct des progéniteurs thyroïdiens *via* les vaisseaux.

JAG1

JAG1 code la protéine Jagged 1, un ligand de la voie Notch. Des mutations hétérozygotes de ce gène ont été décrites dans le syndrome d'Alagille, une maladie multisystémique rare. La voie Notch est impliquée dans le développement de la thyroïde et l'invalidation de *jag1a/b* chez le poisson zèbre entraîne une hypothyroïdie [12, 13]. La fonction thyroïdienne de 21 patients présentant des mutations du gène *JAG1* a été examinée et une analyse génétique a été réalisée dans

une cohorte italienne de 100 patients atteints d'HC [13]. Une prédominance de l'HC a été observée chez 6 des 21 patients atteints du syndrome d'Alagille, et deux d'entre eux avaient une hypoplasie thyroïdienne. Dans la cohorte italienne, deux variants de *JAG1* à l'état hétérozygote ont été retrouvés chez quatre des 100 patients (trois ayant une HCDT, et deux des malformations cardiaques). Ces données suggèrent un rôle de *JAG1* dans la pathogénie des HCDT, principalement l'hypoplasie thyroïdienne.

TUBB1

Trois mutations dans le gène *TUBB1* qui code la tubuline bêta 1 de classe VI, ont récemment été identifiées chez des patients appartenant à trois familles atteintes de

HCDT (principalement des ectopies) associées à une morphologie et une agrégabilité plaquettaire anormales [14]. La première mutation a été retrouvée par séquençage d'exome dans une famille consanguine. Les deux autres mutations ont été mises en évidence chez deux patients issus d'une cohorte de 270 patients atteints d'HCDT analysée par un panel de gènes ciblés. Initialement, les mutations de *TUBB1* ont été retrouvées chez des patients présentant une macrothrombocytopénie. *TUBB1* code une protéine de la famille des β -tubulines, qui forment avec les α -tubulines des dimères qui s'assemblent en microtubules, l'une des principales structures du cytosquelette cellulaire. Chacune des trois mutations de *TUBB1* associées à une HCDT sont des mutations perte de fonction : elles entraînent la formation de dimères d' α/β -tubulines non fonctionnels qui ne peuvent s'incorporer dans les microtubules. Ce gène est exprimé dans la thyroïde en développement et dans la thyroïde adulte chez l'homme et la souris. Comme chez les patients dont le gène *TUBB1* est muté, les souris dont le gène *Tubb1* a été invalidé présentent des macroplaquettes et une hypothyroïdie. Chez ces souris, on observe des défauts de prolifération pendant le développement précoce (jour embryonnaire E9.5), une migration altérée à E11.5 et E13.5, et un défaut de sécrétion des HT à E17.5, tous ces mécanismes nécessitant des microtubules fonctionnels. Deux des mutations de *TUBB1* ont été associées chez les patients à une activation plaquettaire basale augmentée et à une hyperagrégation.

TRPC4AP

Une première mutation *de novo* du gène *TRPC4AP* (*transient receptor potential cation channel subfamily C member 4-associated protein*) a été identifiée par séquençage de l'exome d'un enfant atteint d'HCDT [15]. Par la suite, le séquençage de gènes ciblés réalisé chez 179 autres patients a permis de révéler quatre variants de *TRPC4AP*. Dans le modèle du xénope (*Xenopus laevis*), *Trpc4ap* est exprimé dans le cerveau, le bourgeon thyroïdien, et le rein pendant le développement. Son invalidation entraîne une hypoplasie de la thyroïde. Le produit du gène *TRPC4AP* interagit avec IKBKG (*inhibitor of nuclear factor kappa B kinase regulatory subunit gamma*, ou NEMO [*NF- κ B essential modulator*]) un modulateur de NF- κ B (*nuclear factor kappa B*) qui régule les gènes impliqués dans la prolifération et la survie des thyrocytes. NF- κ B contrôlerait également l'expression de *NKX2-1*, *PAX8*, *TPO*, *NIS* et *TG* [16]. *TRPC4AP* serait ainsi un gène candidat impliqué dans les HCDT, mais son rôle spécifique reste à élucider.

GBPI

Par l'analyse de l'exome de 98 patients atteints d'HC, quatre mutations du gène *GBPI* (*guanylate-binding protein 1*) ont été identifiées chez trois d'entre eux : deux présentaient une HCDT, le troisième une glande en place [17]. Les mutations ont été trouvées à l'état hétérozygote, et hétérozygote composite pour l'un des patients. Chez les deux patients atteints d'HCDT porteurs d'une mutation de *GBPI* à l'état hétérozygote, un site CpG (cg12054698) du gène s'est révélé être hyperméthylé, comparé à l'ADN de leurs parents euthyroïdiens, présentant le même variant. Le pyroséquençage a confirmé cette hyperméthylation mais sans la distinguer de celle observée chez les

parents. L'analyse des tissus thyroïdiens (par immunohistochimie et PCR [*polymerase chain reaction*] quantitative) a montré une corrélation inverse entre le niveau de méthylation du site cg12054698 et l'expression du gène. Des facteurs génétiques mais aussi épigénétiques participeraient donc à la pénétrance des HC chez ces deux patients. Chez le poisson zèbre, l'invalidation du gène *Gbp1* est à l'origine d'une hypoplasie de la thyroïde pendant le développement et d'une hypothyroïdie, associées à une perturbation dans les thyrocytes des complexes d'adhérence, dont les E-cadhérine et la β -caténine, probablement à l'origine du développement anormal de la thyroïde.

Les HC syndromiques en présence d'une HCDT

Les patients atteints d'HC due à une HCDT ou à une glande en place, peuvent présenter des anomalies extra-thyroïdiennes. Les formes les plus courantes d'HC syndromique avec HCDT sont le syndrome de Bamforth-Lazarus⁵ (associé à des mutations de *FOXE1*) et le syndrome cerveau-poumon-thyroïde⁶ (associé à des mutations de *NKX2-1*). La recherche génétique a permis d'identifier de nouvelles mutations associées à ces HC syndromiques de gènes, tels que *TBX1* (dans le syndrome de Di George⁷), *SALL1* (dans le syndrome de Townes-Brocks⁸), *URB1* (dans le syndrome de Johanson-Blizzard⁹), *ELN* et *BAZ1B* (dans le syndrome de Williams-Beuren¹⁰), *KMT2D* et *KDM6A* (dans le syndrome de Kabuki¹¹), *KAT6B* (dans le syndrome d'Ohdo¹²) [18] et *CDC42* (dans le syndrome Takenouchi-Kosaki¹³) [19]. Pour ce dernier, il a d'ailleurs été montré que la constriction apicale lors de la formation de l'ébauche thyroïdienne dépendait de Cdc42 [20]. Deux autres gènes, *CDH1* (codant la E-cadhérine) et *CTNND1* (codant la caténine delta 1 ou p120ctn)¹⁴, ont été retrouvés mutés chez des patients présentant le

⁵ Caractérisé par une dysgénésie thyroïdienne (le plus souvent une athyréose), une fente palatine, des cheveux en épis/ébouriffés et une petite mâchoire, avec ou sans atrésie choanale et une épiglotte bifide.

⁶ Associant hypothyroïdie congénitale, syndrome de détresse respiratoire du nourrisson et chorée familiale bénigne.

⁷ Caractérisé par des malformations cardiaques et palatines, une dysmorphie faciale, un retard du développement et une immunodéficience.

⁸ Associant imperforation anale, oreilles dysplasiques souvent associées à une surdité neurosensorielle et/ou de conduction, et à une malformation des pouces.

⁹ Caractérisé par une insuffisance pancréatique exocrine et une aplasie/hypoplasie des ailes du nez, accompagnées d'un ensemble d'autres anomalies.

¹⁰ Caractérisé par une apparence faciale, des anomalies cardiaques, des anomalies cognitives et de développement et des anomalies du tissu conjonctif.

¹¹ Associé à des anomalies/troubles congénitaux multiples du neurodéveloppement.

¹² Syndrome de malformations congénitales multiples caractérisé par une blépharophimose, une ptose, une hypoplasie dentaire, une diminution de l'audition et un déficit intellectuel.

¹³ Associant macrothrombocytopénie, retard intellectuel et retard de croissance, et traits faciaux dysmorphiques.

¹⁴ La E-cadhérine participe aux jonctions intercellulaires des cellules épithéliales, dont les thyrocytes. La E-cadhérine se lie à p120ctn qui la stabilise à la membrane.

syndrome de Blépharo-cheilo-dontique selon un mode de transmission dominant. Ce syndrome associe des malformations de la face, dont un ectropion des paupières inférieures, une fente labiale/palatine et une dysplasie ectodermique. D'après les auteurs, les mutations de *CDHI* seraient associées à des manifestations plus sévères. Le spectre des pathologies associées à ce syndrome a été élargi puisque des patients porteurs de mutations de *CDHI* ou de *CTNND1* ont été rapportés avec une HC et une hypoplasie thyroïdienne ou une athyréose [21]. Certains patients présentent également une synpolydactylie (doigts collés), une atrésie anale et des défauts du tube neural.

Les nouveau-nés et les enfants en bas-âge atteints du syndrome de Down (ou trisomie 21) présentent souvent une hypothyroïdie infraclinique ou une HC primaire [22]. Le dysfonctionnement de la thyroïde dans ce cas demeure mal compris. Les souris transgéniques (*Dyrk1a*^{+/+}) surexprimant *Dyrk1a* (*dual specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 1A*), un modèle de la trisomie 21, présentent des troubles neuronaux, synaptiques, d'apprentissage et de mémoire similaires à ceux retrouvés dans le syndrome de Down chez l'homme. Chez la souris, *Dyrk1a* est localisé sur le chromosome 18, qui correspond chez l'homme au chromosome 21. Ces animaux ont un développement et une fonction de la thyroïde anormaux [23] avec à E15.5, une thyroïde plus grande et des niveaux de T4 et de TG diminués, ainsi qu'une dérégulation des facteurs de transcription impliqués dans le développement de la glande, menant *in fine* à des anomalies de sa morphologie et de fonction. En effet, les thyroïdes des souris adultes *Dyrk1a*^{+/+} sont désorganisées, avec de grandes régions comprenant des petits follicules. Ces anomalies sont semblables à celles que l'on observe dans les thyroïdes des fœtus humains atteints par le syndrome de Down.

La dyshormonogénèse thyroïdienne

Un défaut touchant l'une des protéines indispensables à la synthèse des hormones thyroïdiennes par les thyrocytes conduit à une dyshormonogénèse thyroïdienne (HCDH). L'échographie permet de déterminer si la glande thyroïdienne est de taille normale ou hyperplasique (goitre).

Les HCDH sont classées selon les résultats obtenus par scintigraphie, qui permet d'évaluer la captation d'iode radioactif par la thyroïde, et par le test au perchlorate¹⁵ : les défauts d'absorption de l'iode par les thyrocytes, avec peu ou pas de captation d'iode radioactif en raison de mutations du transporteur NIS ; les défauts d'organification de l'iode (DOIP/T) dus à des mutations dans les gènes *TPO*, *DUOX2*, *DUOXA2* et *PENDRIN* (*SLC26A4*) - la captation de l'iode est alors normale mais le test au perchlorate est positif ; les défauts de synthèse, de stockage ou de libération de la TG, ou les défauts d'IYD (*iodotyrosine deiodi-*

nase) entraînant des perturbations dans le recyclage de l'iode par les thyrocytes - dans ces cas, la captation de l'iode est normale et le test au perchlorate est négatif. Un défaut de iodotyrosine déhalogénase (*DEHAL1*) produit également une décroissance très rapide de la fixation de l'iode dans la glande thyroïde qui est caractéristique.

Contrairement aux HCDT, les HCDH (*Tableau II*) sont transmises selon un mode autosomique récessif et, en général, sans malformation associée. Le syndrome de Pendred, dû aux mutations du gène codant la pendrine (*SLC26A4*), une protéine échangeuse d'anions chlorure Cl⁻ contre des anions iodure I⁻, est une exception. Les patients atteints de ce syndrome ont un goitre thyroïdien et une perte d'audition neurosensorielle.

Des mutations bialléliques du gène *SLC26A7*, qui code un membre de la même famille de transporteurs que la pendrine, ont récemment été rapportées chez des patients atteints d'HC, et présentant un goitre et un défaut d'organification de l'iode partiel [8, 24]. Ces mutations n'impactent cependant pas l'efflux d'iode dans les thyrocytes, et les personnes ont une audition normale [8, 24].

Dans une cohorte de patients atteints d'HCDH (HC avec goitre ou HC avec glande en place et test au perchlorate positif), le diagnostic génétique, utilisant les gènes identifiés que nous avons présentés, est posé chez 50 % des patients [25].

Des mutations des gènes *SLC26A4* [26], *DUOX2* [27] et *TPO* [28] ont été retrouvées de façon inattendue chez des patients présentant une HC sans goitre ou avec une hypoplasie de la thyroïde. Des mutations de *DUOX2* ont également été retrouvées chez des patients ayant une HC avec une ectopie de la thyroïde. D'autres études sont cependant nécessaires afin d'expliquer l'implication de *DUOX2* dans la migration de la thyroïde [29]. Ces résultats montrent néanmoins un possible chevauchement des gènes impliqués dans l'étiologie et la pathogénie entre HCDT et HCDH. Les premiers patients avec HC portant des mutations *DUOX1* et de *DUOX2* ont été rapportés, suggérant une cause digénique possible d'HC. [30].

De nouveaux gènes impliqués dans l'HC centrale

L'HC centrale (ou CeHC) peut être isolée ou se retrouver dans un contexte de déficience en hormone hypophysaire multiple/combiné (CPHD pour *combined pituitary hormone deficiency*). Le nombre de CeHC d'origines génétiques probables, isolées ou syndromiques, a augmenté ces dernières années, en raison des progrès réalisés dans les analyses génétiques, comme cela a été le cas pour l'HC primaire.

¹⁵ Ce test repose sur la mesure de la décroissance de l'activité thyroïdienne après administration au patient de perchlorate de potassium ou de sodium. L'ion perchlorate utilise le même transporteur que l'ion iodure pour entrer dans le thyrocyte. En entrant dans le thyrocyte, le perchlorate chasse de la cellule l'iode intracellulaire non fixé/organifié. Lorsqu'il existe un défaut, l'administration de perchlorate entraîne un relargage massif des iodures, une diminution de l'iode radioactif intracellulaire, et donc de son taux de fixation par la thyroïde. Chez un individu sain, plus de 90 % de l'iode radioactif est immédiatement organifié dans les follicules thyroïdiens et donc lié à la TG : le test au perchlorate est alors négatif. En revanche, chez les patients ayant des défauts d'organification d'iode, 10 à 90 % de l'iode radioactif ne sont pas organifiés. Ce dernier ressort immédiatement dans le sang, le test au perchlorate est alors dit positif.



Gène (OMIM)	Échographie/ Scintigraphie thyroïdienne	Dosage de la thyroglobuline	Sévérité de l'HC, maladie associée	Mode de transmission
SLC5A5 (601843)	Goitre Captation d'iode absente ou –	Tg sérique élevée	Hypothyroïdie variable	AR
SLC26A4/PDS (605646)	Goitre Captation d'iode +, DOIP (perchlorate +)	Tg sérique élevée	Hypothyroïdie légère à modérée, Syndrome de Pendred : surdité	AR
DUOX1/DUOX2 (606758/606759)	Goitre Captation d'iode +, DOIP ou DOIT (perchlorate +)	Tg sérique élevée	Hypothyroïdie transitoire ou permanente de sévérité variable	AR/AD
DUOX2 (612772)	Goitre Captation d'iode +, DOIP ou DOIT (perchlorate +)	Tg sérique élevée	Hypothyroïdie transitoire ou permanente de sévérité variable	AR
TPO (606765)	Goitre, Captation d'iode +, DOIT (perchlorate +)	Tg sérique élevée	Hypothyroïdie sévère	AR
TG (188450)	Goitre congénital ou à croissance rapide, Captation d'iode +, perchlorate négatif	Tg sérique faible	Hypothyroïdie variable	AR
IYD/DEHAL1 (612025)	Glande en place de taille normale, goitre, Captation d'iode +, perchlorate négatif	Tg sérique élevée, MIT/DIT dans le sérum et les urines	Hypothyroïdie variable	AR (pénétrance incomplète)
SLC26A7 (608479)	Goitre, DOIP (perchlorate +)	Tg sérique élevée	Hypothyroïdie variable	AR

Tableau II. Gènes associés aux HC primaires avec dysharmonogénèse thyroïdienne. Tg : thyroglobuline ; AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif ; DOIP : défaut d'organification d'iode partiel ; DOIT : défaut d'organification d'iode total ; Perchlorate : test au perchlorate ; MIT : monoiodotyrosine ; DIT : diiodotyrosine (MIT et DIT sont issus du catabolisme/recyclage des hormones thyroïdiennes [HT]).

La CeHC est fréquemment associée à une CPHD. Elle peut être liée à un ou plusieurs autres déficits en hormones hypophysaires. Certains patients qui sont atteints de CeHC présentent également des anomalies morphologiques de l'hypophyse ou de l'hypothalamus, ou d'autres anomalies neurologiques [31, 32]. La CeHC isolée est principalement due à des mutations bialléliques du gène codant la TSH- β [33, 34] et du gène codant son récepteur TRHR [35], ces dernières ne touchant que peu de familles. Ces dernières années, de nouveaux gènes ont été identifiés chez les patients atteints de CeHC (Tableau III).

IGSF1

Les mutations du gène codant le membre 1 de la superfamille des immunoglobulines (*IGSF1*) sont à l'origine d'un syndrome lié à l'X, dont une CeHC qui est de sévérité modérée. Les caractéristiques de cette

atteinte sont une croissance testiculaire anormale conduisant à une augmentation anormale du volume des testicules (macroorchidie) à l'âge adulte, parfois un retard pubertaire, un niveau faible de prolactine, et, parfois, une carence réversible en hormone de croissance [36]. Certaines femmes porteuses de ces mutations peuvent avoir une fonction thyroïdienne altérée. *IGSF1* est désormais considéré comme le gène le plus fréquemment impliqué dans les CeHC [37].

TBL1X

Les mutations du gène *TBL1X* sont la deuxième cause de CeHC liées à l'X. *TBL1X* (*transducin-like 1*) est une protéine participant au complexe corépresseur du récep-

	Gène (OMIM)	Phénotype	Mode de transmission
HC centrale isolée	TSHβ (188540)	Début néonatal avec un taux bas de TSH, une sous-unité alpha glycoprotéine élevée et une PRL normale, hyperplasie hypophysaire réversible sur L-T4	AR
	TRHR (188545)	TSH normale et taux faibles de PRL, réponses insuffisantes de TSH/PRL au test de stimulation de la TRH	AR
	TBL1X (300196)	CeCH isolée chez les hommes avec niveaux sériques normaux de TSH et réponse normale au test de stimulation de la TRH ; défauts auditifs associés	Lié à l'X
	IRS4 (300904)	CeCH isolée chez les hommes avec niveaux sériques normaux de TSH, réponse insuffisante de la TSH au TRH	Lié à l'X
HC centrale associée aux autres anomalies hypophysaires	IGSF1 (300137)	TSH sérique normale et réponse insuffisante au test de stimulation de la TRH ; faible taux de PRL, insuffisance variable de GH, hypocortisolisme modéré transitoire, syndrome métabolique ; macrorchidisme post-pubertaire	Lié à l'X
	PROPI (601538)	Âge variable d'apparition, déficit combiné avec des déficit en GH, PRL, LH/FSH et ACTH, volume hypophysaire variable	AR
	POUIF1 (173110)	Âge d'apparition variable, associé à un déficit en GH et en PRL, front proéminent, hypoplasie de la face médiane, ensellure nasale	AD/AR
	HESX1 (601802)	Hypopituitarisme associé à la dysplasie septo-optique	AD/AR
	SOX3 (313430)	Hypoplasie anté-hypophysaire avec post-hypophyse ectopique, canal cranio-pharyngé persistant et difficultés d'apprentissage	Lié à l'X
	OTX2 (600037)	Hypoplasie antéhypophysaire avec post-hypophyse ectopique (PHE) et anomalies oculaires (ano-/micro-ophtalmie/dystrophie rétinienne)	AD
	LHX3 (600577)	Hypopituitarisme avec déficit corticotrope inconstant, volume variable de l'hypophyse, épine cervicale courte et rigide et défaut auditif variable	AR
	LHX4 (602146)	Hypopituitarisme variable, hypoplasie de l'anté-hypophyse avec PHE, syndrome d'Arnold-Chiari, hypoplasie du corps calleux	AD/AR
	LEPR (601007)	Hyperphagie, obésité, hypogonadisme hypogonadotrope	AR
	SOX2 (184429)	Hypopituitarisme variable, hypoplasie hypophysaire, microphthalmie, difficultés d'apprentissage variables	AD
	PCSK1 (162150)	Hyperphagie, obésité précoce, hypogonadisme hypogonadotrope, déficit corticotrope	AR
HC centrale dans un contexte syndromique	PROKR2 (607123)	Hypopituitarisme variable associé à une dysplasie septo-optique ou à un syndrome d'interruption de la tige pituitaire	AD/AR
	NFKB2 (164012)	Déficit antéhypophysaire avec déficit immunitaire variable (DAVID), syndrome associé à une insuffisance corticotrope et à des déficits variables de GH et de TSH	AD
	CHD7 (608892)	Syndrome CHARGE (colobome, anomalie cardiaque, atrésie choanale, retard, anomalies génitales et d'oreille) avec PHE et déficits variables de LH/FSH, de TSH et de GH	AD
	FGFR1 (136350)	Syndrome de Kallman (KS) et hypogonadisme hypogonadotrope congénital normosmique (nCHH), association variable avec des déficits d'autres hormones pituitaires comprenant la TSH, la dysplasie septo-optique et une PHE	AD
	FGF8 (600483)	KS et nCHH, associations variables avec des déficits d'autres hormones hypophysaires, y compris la TSH, l'holoprosencéphalie et l'agénésie du corps calleux	AR
	FOXA2 (600288)	Hypopituitarisme avec anomalies craniofaciales et atteinte multiorganique, hyperinsulinisme	AD
	RNPC3 (618016)	Déficit en hormone de croissance, cataracte congénitale, retard de développement, retard pubertaire	AR

Tableau III. Gènes impliqués dans l'hypothyroïdie centrale et leurs phénotypes associés. AR : autosomique récessif ; AD : autosomique dominant ; TSH : thyroid-stimulating hormone ; PRL : prolactine ; L-T4 : L-thyroxine ; TRH : thyrotropin-releasing hormone ; CeCH : hypothyroïdie congénitale centrale ; GH : hormone de croissance ; LH : hormone lutéinisante ; FSH : hormone folliculostimulante ; ACTH : hormone corticotrope hypophysaire.

teur des hormones thyroïdiennes SMRT (*silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptors*) / NcoR (*nuclear receptor corepressor*). Elle est exprimée chez l'homme aux niveaux hypothalamique (noyau paraventriculaire) et hypophysaire. Chez la souris, les animaux transgéniques dont le gène codant NcoR a été invalidé, présentent un déficit thyroïdote. La perte auditive est souvent une caractéristique clinique associée chez l'homme [38].

IRS4

Récemment, des mutations du gène *IRS4* ont été identifiées chez des patients atteints de CeHC liées à l'X, dans cinq familles. Les familles de substrats de récepteur de l'insuline (IRS) agissent comme des interfaces entre les récepteurs tyrosine kinases, dont les récepteurs de l'insuline, la leptine et IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*), et plusieurs voies de signalisation. IRS4 est impliqué dans la signalisation de la leptine, une hormone digestive qui régule les réserves de l'organisme. Un mécanisme proposé pour ce type de CeHC pourrait donc avoir pour origine la signalisation induite par la leptine [39].

PCSK1

Le déficit en PC1/3 (*proproteinconvertase 1/3*) causé par des mutations du gène *PCSK1*, selon un mode de transmission récessif, entraîne une hyperphagie, une obésité précoce, un hypogonadisme hypogonadotrope, une CeHC et un hypocortisolisme [40]. Certains patients présentent également une diarrhée chronique, une malabsorption et un diabète insipide. Vingt-six patients ayant un déficit en PC1/3, dont 56 % présentaient une CeHC, ont été décrits.

RNPC3

Des variants bialléliques du gène *RNPC3* (*RNA-binding region [RNP1, RRM]-containing 3*) ont été identifiés dans deux familles dont les enfants présentaient un déficit en hormone de croissance, une CeHC, une cataracte congénitale, une déficience intellectuelle et un retard pubertaire [41]. Ces cas mettent en évidence une association entre variants bialléliques de *RNPC3* et le retard de croissance postnatal sévère dû à un déficit en hormone de croissance. *RNPC3* code une protéine (U11/U12-65K) liant les petits ARN nucléaires, un composant du spliceosome mineur dont les altérations entraîneraient un défaut de développement de l'hypophyse.

Les modes de transmission

La pathogénie des HC est en grande partie inconnue. Elle dépend en effet de facteurs individuels (génétiques) mais aussi de facteurs environnementaux. Bien que l'HC soit typiquement identifiée comme une maladie sporadique, plusieurs études réalisées chez l'homme et dans des modèles expérimentaux montrent l'origine génétique de la maladie. En faveur de cette origine génétique, une plus grande fréquence d'anomalies thyroïdiennes développementales a été observée chez les parents du premier degré d'individus atteints d'HC [42]. L'incidence de l'HC dans les familles consanguines et dans certains groupes ethniques est également en faveur de cette origine

génétique [43]. L'HC est également associée à un risque plus élevé d'avoir d'autres anomalies liées à des atteintes congénitales (20 fois supérieur) [44] et plusieurs syndromes ont été associés à des anomalies thyroïdiennes, comme le syndrome d'Alagille, le syndrome de Di George, le syndrome de Williams-Beuren, le syndrome de Kabuki et le syndrome génito-patellaire (voir plus haut).

L'HCDT, a toujours été considérée comme une maladie monogénique, avec un mode de transmission autosomique dominant, due à des variants rares. La proportion de cas familiaux d'HCDT est estimée à 2 %, ce qui suggère l'implication de facteurs génétiques [45]. Mais moins de 5 % des patients atteints d'HCDT sont porteurs d'une mutation dans l'un des dix gènes déterminés comme causaux ou prédisposants (*NKX2-1, FOXE1, PAX8, NKX2-5, TSHR, JAG1, NTN1, GLIS3, BOREALIN, TUBB1*). Ces patients sont des cas sporadiques ou familiaux, avec une pénétrance incomplète pour certains gènes [18].

Dans une cohorte comptant 177 patients atteints d'HC, une origine oligogénique des cas sporadiques d'HC a été envisagée [46]. Ce modèle oligogénique pourrait expliquer l'expressivité et la pénétrance variables des défauts génétiques qui ont été rapportés dans plusieurs cas familiaux d'hypothyroïdie. Il correspond au modèle animal dans lequel l'HC aurait, en fait, une origine multifactorielle [47]. Outre ces formes monogéniques rares, l'HC pourrait survenir, plus fréquemment, dans des cas sporadiques comme une maladie multifactorielle ayant des prédispositions génétiques. Un modèle génétique plus complexe des HCDT est ainsi proposé, impliquant différents variants génétiques qui sont plus ou moins rares [48]. Le caractère polymorphe des polyalanines du gène *FOXE1* (*forkhead box E1*) a suscité un grand intérêt comme facteur de susceptibilité. La relation entre la longueur du polyalanine de *FOXE1* et le type de DT suggère une implication de cette caractéristique comme facteur de susceptibilité aux DT [49].

Le taux de discordance élevé (92 %) entre jumeaux monozygotes et la différence de prévalence des HCDT selon le sexe plus élevée chez les femmes, sont deux arguments contre une transmission mendélienne classique de la maladie [50]. Des mécanismes somatiques pourraient être impliqués : des mutations somatiques post-zygotiques précoces ; des mutations ou épimutations spécifiques au tissu ; ou une expression monoallélique autosomique tissu-spécifique des gènes impliqués dans la thyroïde [51-54]. Cependant, à ce jour, aucune preuve de l'existence de tels mécanismes n'a été établie.

Conclusion

L'origine des hypothyroïdies congénitales (HC) n'est pas encore bien définie. Ces dernières années ont révélé la complexité de la maladie avec la description de nouveaux modèles, comme l'oligogénisme, l'intervention de l'épigénétique, et, probablement aussi, l'implication de facteurs extrinsèques, comme l'environnement. ♦

SUMMARY

Genetic of congenital hypothyroidism

Congenital hypothyroidism (CH) is the most frequent neonatal endocrine disorder. CH is due to thyroid development or thyroid function defects (primary) or may be of hypothalamic-pituitary origin (central). Primary CH is caused essentially by abnormal thyroid gland morphogenesis (thyroid dysgenesis, TD) or defective thyroid hormone synthesis (dysmorphogenesis, DH). DH accounts for about 35% of CH and a genetic cause is identified in 50% of patients. However, TD accounts for about 65% of CH, and a genetic cause is identified in less than 5% of patients. The pathogenesis of CH is largely unknown and may include the contribution of individual and environmental factors. During the last years, detailed phenotypic description of patients, next-generation sequence technologies and use of animal models allowed the discovery of novel candidate genes in thyroid development and function. We provide an overview of recent genetic causes of primary and central CH. In addition, mode of inheritance and the oligogenic model of CH are discussed. ♦

REMERCIEMENTS

AS a reçu la bourse de recherche de l'European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE). AC, DK et MP ont reçu les financements de Sandoz SAS, et Merck Serono France, de la Société française d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique (SFEDP) et de l'Agence nationale de la recherche (ANR).

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Léger J. Dépistage de l'hypothyroïdie congénitale. *Med Sci (Paris)* 2021 ; 37 : 474-81.
2. Barry Y, Bonaldi C, Goulet V, et al. Increased incidence of congenital hypothyroidism in France from 1982 to 2012: a nationwide multicenter analysis. *Ann Epidemiol* 2016 ; 26 : 100-5.
3. Cavarzere P, Castanet M, Polak M, et al. Clinical description of infants with congenital hypothyroidism and iodide organification defects. *Horm Res* 2008 ; 70 : 240-8.
4. Trueba SS, Augé J, Mattei G, et al. PAX8, TITF1, and FOXE1 gene expression patterns during human development: new insights into human thyroid development and thyroid dysgenesis-associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : 455-62.
5. Carvalho DP, Dupuy C. Thyroid hormone biosynthesis and release. *Mol Cell Endocrinol* 2017 ; 458 : 6-15.
6. Stoupa A, Kariyawasam D, Carré A, Polak M. Update of Thyroid Developmental Genes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2016 ; 45 : 243-54.
7. Carré A, Stoupa A, Kariyawasam D, et al. Mutations in BOREALIN cause thyroid dysgenesis. *Hum Mol Genet* 2017 ; 26 : 599-610.
8. Zou M, Alzahrani AS, Al-Odaib A, et al. Molecular Analysis of Congenital Hypothyroidism in Saudi Arabia: SLC26A7 Mutation Is a Novel Defect in Thyroid Dysmorphogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018 ; 103 : 1889-98.
9. Levy-Strumpf N, Culotti JG. Netrins and Wnts function redundantly to regulate antero-posterior and dorso-ventral guidance in *C. elegans*. *PLoS Genet* 2014 ; 10 : e1004381.
10. Méneret A, Franz EA, Trouillard O, et al. Mutations in the netrin-1 gene cause congenital mirror movements. *J Clin Invest* 2017 ; 127 : 3923-36.
11. Opitz R, Hitz MP, Vandernoot I, et al. Functional zebrafish studies based on human genotyping point to netrin-1 as a link between aberrant cardiovascular development and thyroid dysgenesis. *Endocrinology* 2015 ; 156 : 377-88.
12. Marelli F, Persani L. Role of Jagged1-Notch pathway in thyroid development. *J Endocrinol Invest* 2018 ; 41 : 75-81.
13. de Filippis T, Marelli F, Nebbia G, et al. JAG1 Loss-Of-Function Variations as a Novel Predisposing Event in the Pathogenesis of Congenital Thyroid Defects. *J Clin Endocrinol Metab* 2016 ; 101 : 861-70.
14. Stoupa A, Adam F, Kariyawasam D, et al. TUBB1 mutations cause thyroid dysgenesis associated with abnormal platelet physiology. *EMBO Mol Med* 2018 ; 10 : e9569.
15. Choukair D, Eberle B, Vick P, et al. Identification of Transient Receptor Potential Channel 4-Associated Protein as a Novel Candidate Gene Causing Congenital Primary Hypothyroidism. *Horm Res Paediatr* 2020 ; 93 : 16-29.
16. Reale C, Iervolino A, Scudiero I, et al. NF- κ B Essential Modulator (NEMO) Is Critical for Thyroid Function. *J Biol Chem* 2016 ; 291 : 5765-73.
17. Yang RM, Zhan M, Zhou QY, et al. Upregulation of GBP1 in thyroid primordium is required for developmental thyroid morphogenesis. *Genet Med* 2021 ; 23 : 1944-51.
18. Abu-Khudir R, Larrivé-Vanier S, Wasserman JD, Deladoëy J. Disorders of thyroid morphogenesis. *Best Pr. Res Clin Endocrinol Metab* 2017 ; 31 : 143-59.
19. Motokawa M, Watanabe S, Nakatomi A, et al. A hot-spot mutation in CDC42 (p.Tyr64Cys) and novel phenotypes in the third patient with Takenouchi-Kosaki syndrome. *J Hum Genet* 2018 ; 63 : 387-90.
20. Loebel DA, Plageman TF Jr, Tang TL, et al. Thyroid bud morphogenesis requires CDC42- and SHROOM3-dependent apical constriction. *Biol Open* 2016 ; 5 : 130-9.
21. Ghoumid J, Stichelbout M, Jourdain AS, et al. Blepharochelodontic syndrome is a CDH1 pathway-related disorder due to mutations in CDH1 and CTNND1. *Genet Med* 2017 ; 19 : 1013-21.
22. Kariyawasam D, Carré A, Luton D, Polak M. Down syndrome and nonautoimmune hypothyroidisms in neonates and infants. *Horm Res Paediatr* 2015 ; 83 : 126-31.
23. Kariyawasam D, Rachdi L, Carré A, et al. Dyrk1A BAC transgenic mouse: a new model of thyroid dysgenesis in Down syndrome. *Endocrinology*. 2015 ; 156 : 171-80.
24. Cangul H, Liao XH, Schoenmakers E, et al. Homozygous loss-of-function mutations in SLC26A7 cause goitrous congenital hypothyroidism. *JCI Insight* 2018 ; 3 : e99631.
25. Stoupa A, Hage Chehade GA, Chaabane R, et al. High Diagnostic Yield of Targeted Next-Generation Sequencing in a Cohort of Patients with Congenital Hypothyroidism Due to Dysmorphogenesis. *Front Endocrinol* 2021 ; 11 : 545339.
26. Kühnen P, Turan S, Fröhler S, et al. Identification of PENDRIN (SLC26A4) mutations in patients with congenital hypothyroidism and "apparent" thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 ; 99 : E169-76.
27. Srichomkwan P, Takamatsu J, Nickerson DA, et al. DUOX2 Gene Mutation Manifesting as Resistance to Thyrotropin Phenotype. *Thyroid* 2016 ; 27 : 129-31.
28. Stoupa A, Chaabane R, Guériou M, et al. Thyroid Hypoplasia in Congenital Hypothyroidism Associated with Thyroid Peroxidase Mutations. *Thyroid* 2018 ; 28 : 941-4.
29. Kizys MML, Louzada RA, Mitne-Neto M, et al. DUOX2 Mutations Are Associated With Congenital Hypothyroidism With Ectopic Thyroid Gland. *J Clin Endocrinol Metab* 2017 ; 102 : 4060-71.
30. Aycan Z, Cangul H, Muzza M, et al. Digenic DUOX1 and DUOX2 Mutations in Cases With Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2017 ; 102 : 3085-90.
31. Persani L, Cangiano B, Bonomi M. The diagnosis and management of central hypothyroidism in 2018. *Endocr Connect* 2019 ; 8 : R44-54.
32. Persani L, Brabant G, Dattani M, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2018 ; 7 : 225-37.
33. Miyai K, Azukizawa M, Kumahara Y. Familial isolated thyrotropin deficiency with cretinism. *N Engl J Med* 1971 ; 285 : 1043-8.
34. Bonomi M, Proverbio MC, Weber G, et al. Hyperplastic pituitary gland, high serum glycoprotein hormone alpha-subunit, and variable circulating thyrotropin (TSH) levels as hallmark of central hypothyroidism due to mutations of the TSH beta gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 1600-4.

RÉFÉRENCES

35. Bonomi M, Busnelli M, Beck-Peccoz P, et al. A family with complete resistance to thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 731-4.
36. Sun Y, Bak B, Schoenmakers N, et al. Loss-of-function mutations in IGSF1 cause an X-linked syndrome of central hypothyroidism and testicular enlargement. *Nat Genet* 2012 ; 44 : 1375-81.
37. Joustra SD, Heinen CA, Schoenmakers N, et al. IGSF1 Deficiency: Lessons From an Extensive Case Series and Recommendations for Clinical Management. *J Clin Endocrinol Metab* 2016 ; 102 : 2125.
38. Heinen CA, Losekoot M, Sun Y, et al. Mutations in TBL1X Are Associated With Central Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2016 ; 101 : 4564-73.
39. Heinen CA, de Vries EM, Alders M, et al. Mutations in IRS4 are associated with central hypothyroidism. *J Med Genet* 2018 ; 55 : 693-700.
40. Pépin L, Colin E, Tessarech M, et al. A New Case of PCSK1 Pathogenic Variant With Congenital Proprotein Convertase 1/3 Deficiency and Literature Review. *J Clin Endocrinol Metab* 2019 ; 104 : 985-93.
41. Verberne EA, Faries S, Mannens MMAM, et al. Expanding the phenotype of biallelic RNPC3 variants associated with growth hormone deficiency. *AM J Med Genet A* 2020 ; 182 : 1952-6.
42. Léger J, Marinovic D, Garel C, et al. Thyroid developmental anomalies in first degree relatives of children with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 575-80.
43. Stoppa-Vaucher S, Van Vliet G, Deladoëy J. Variation by ethnicity in the prevalence of congenital hypothyroidism due to thyroid dysgenesis. *Thyroid* 2011 ; 21 : 13-8.
44. Passeri E, Frigerio M, De Filippis T, et al. Increased risk for non-autoimmune hypothyroidism in young patients with congenital heart defects. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 ; 96 : E1115-9.
45. Castanet M, Lyonnet S, Bonaiti-Pellié C, et al. Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 441-2.
46. de Filippis T, Gelmini G, Paraboschi E, et al. A frequent oligogenic involvement in congenital hypothyroidism. *Hum Mol Genet* 2017 ; 26 : 2507-14.
47. Amendola E, De Luca P, Macchia PE, et al. A mouse model demonstrates a multigenic origin of congenital hypothyroidism. *Endocrinology* 2005 ; 146 : 5038-47.
48. Stoupa A, Kariyawasam D, Muzza M, et al. New genetics in congenital hypothyroidism. *Endocrine* 2021 ; 71 : 696-705.
49. Carré A, Castanet M, Sura-Trueba S, et al. Polymorphic length of FOXE1 alanine stretch: evidence for genetic susceptibility to thyroid dysgenesis. *Hum Genet* 2007 ; 122 : 467-76.
50. Perry R, Heinrichs C, Bourdoux P, et al. Discordance of monozygotic twins for thyroid dysgenesis: implications for screening and for molecular pathophysiology. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 4027-77.
51. Abu-Khudir R, Magne F, Chanoine JP, et al. Role for tissue-dependent methylation differences in the expression of FOXE1 in nontumoral thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 ; 99 : E1120-9.
52. Abu-Khudir R, Paquette J, Lefort A, et al. Transcriptome, methylome and genomic variations analysis of ectopic thyroid glands. *PLoS One* 2010 ; 5 : e13420.
53. Magne F, Ge B, Larrivée-Vanier S, et al. Demonstration of autosomal monoallelic expression in thyroid tissue assessed by whole-exome and bulk RNA sequencing. *Thyroid* 2016 ; 26 : 852-9.
54. Magne F, Serpa R, Van Vliet G, et al. Somatic mutations are not observed by exome sequencing of lymphocyte DNA from monozygotic twins discordant for congenital hypothyroidism due to thyroid dysgenesis. *Horm Res Paediatr* 2014 ; 83 : 79-85.

TIRÉS À PART

A. Carré

Jérôme et Nicolas LEMONNIER
avec la collaboration de Steve PASCOLO et Chantal PICHON
Dessins humoristiques de Gilles CHARROT

LE MARATHON DU MESSAGER

Histoire des vaccins à ARN messager

HiER



CHARROT

DEMAIN?



edp sciences

Le livre qui remet le point sur le i de vaccin

La véritable histoire des vaccins à ARNm

Ce livre offre de passionnantes perspectives sur les origines avant tout européennes de l'histoire de ces vaccins.

Des chercheurs allemands et français ont en effet imposé un nouveau concept thérapeutique, en définissant les clés biotechnologiques qui allaient ouvrir la voie à la préparation de l'ARN messager thérapeutique dans la lutte contre les cancers et les infections virales.

Toutefois, revues scientifiques et leaders d'opinion américains taisent cet aspect de l'histoire. Il est grand temps que les Européens rétablissent la vérité, en rappelant le rôle essentiel qui a été le leur dans la mise au point des vaccins à ARN messager.

ISBN : 978-2-7598-2663-6 248 pages - 22 € TTC

En vente sur la boutique.edpsciences.org