

# Résistance aux HT (RHTb) et grossesse



**Dr Frédéric Illouz**

**CRMR de la Thyroïde et Récepteur hormonaux**

**CHU Angers**

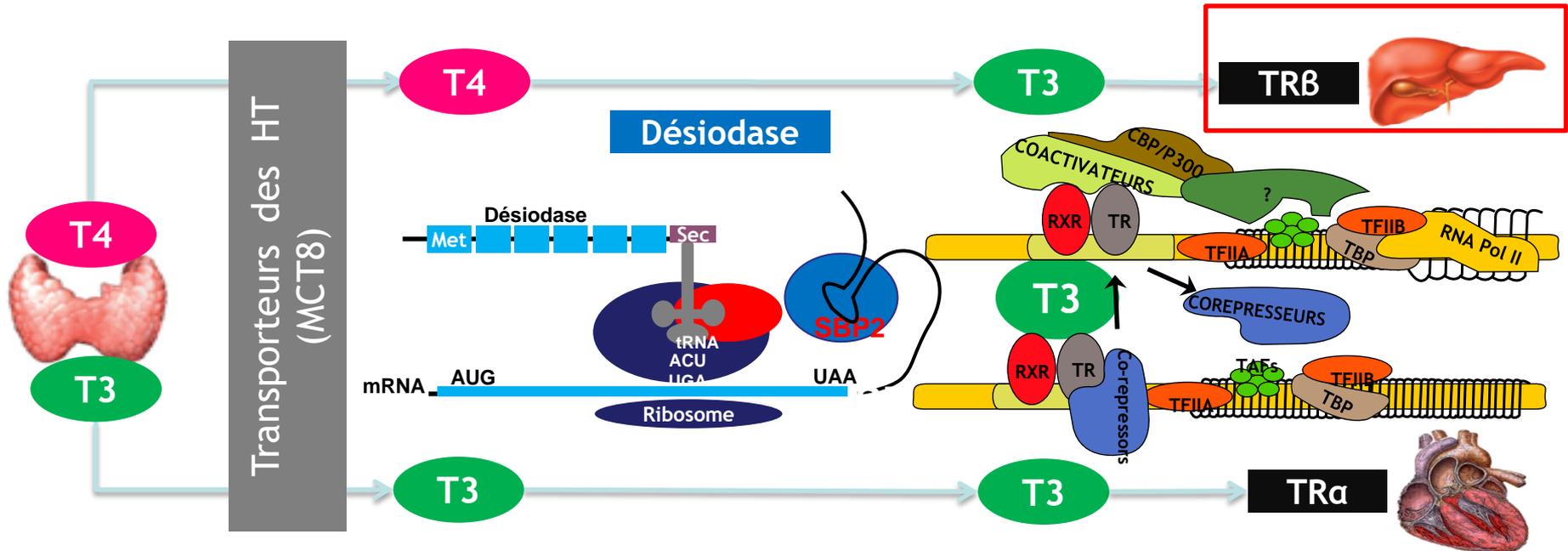
**GRT 28/03/2024**



Endo-ERN  
European Reference Network  
on Rare Endocrine Conditions



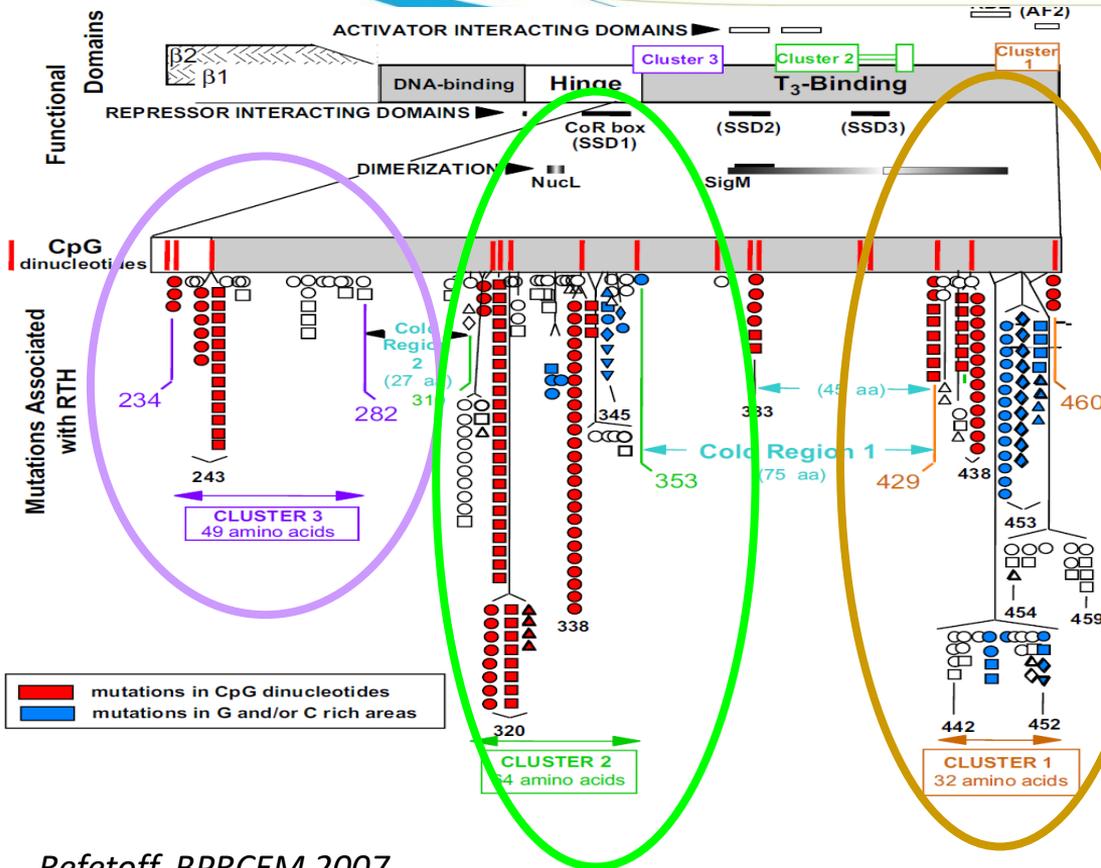
- Syndromes de sensibilité réduite aux HT (SSRHT)



- 1<sup>er</sup> cas décrit en 1967 par Refetoff chez des patients avec des hormones thyroïdiennes élevées, un goitre et anomalies des épiphyses osseuses.
- Aujourd'hui, c'est essentiellement un diagnostic biologique.
  - D'où la définition: **Syndromes de sensibilité réduite aux HT (SSRHT)**

	RHTb
TSH	= ou ↑ (rare)
T4I	↑
T3I	↑
rT3	↑
T4I/T3I	=

# RHT par mutation de *THRB*



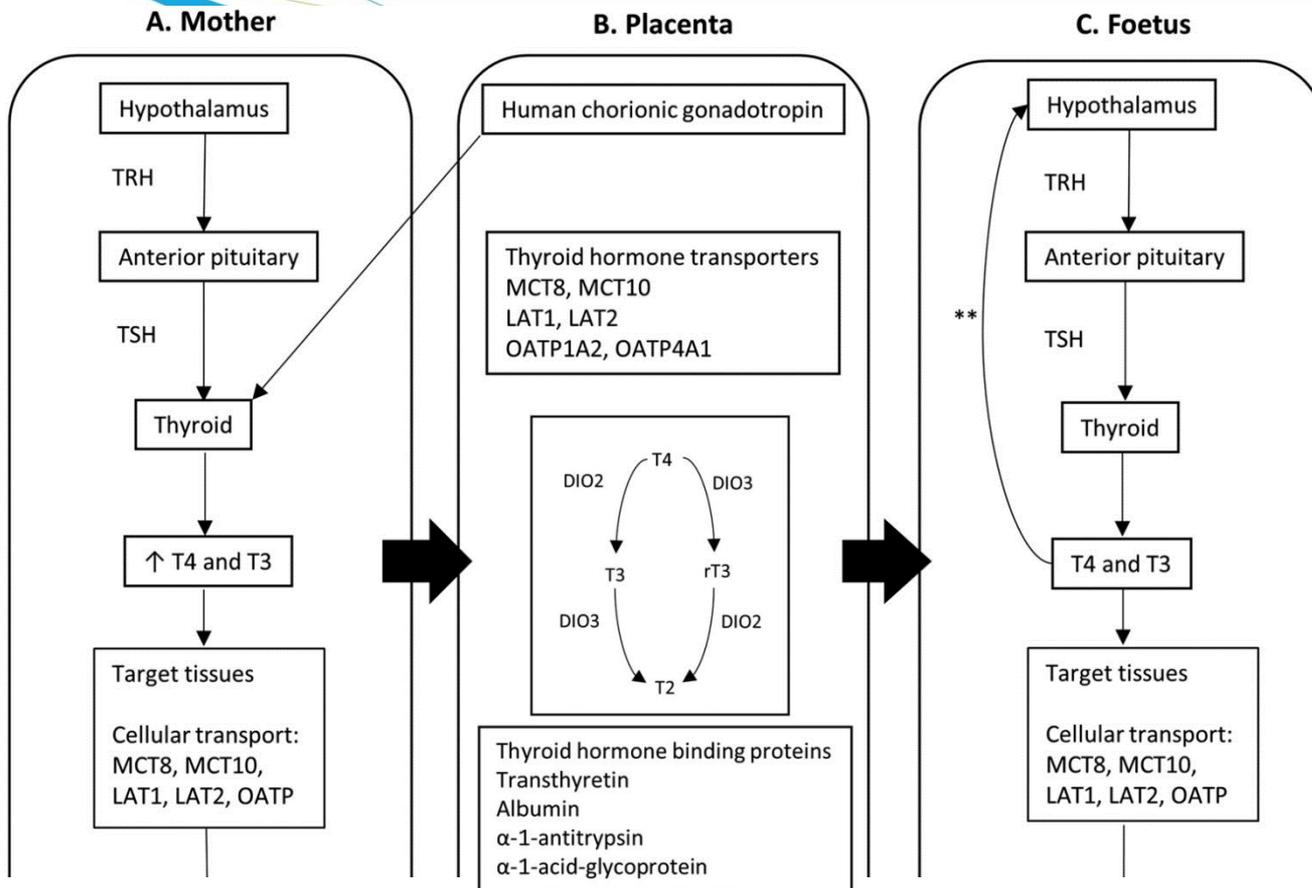
- Réduction de l'affinité de la T3 avec le TR $\beta$
- Interactions anormales de la T3 avec les cofacteurs
  - . + forte avec corepresseurs
  - . - forte avec coactivateurs
- Le plus souvent mutation d'un nucléotide ou délétion/insertion

# Le phénotype

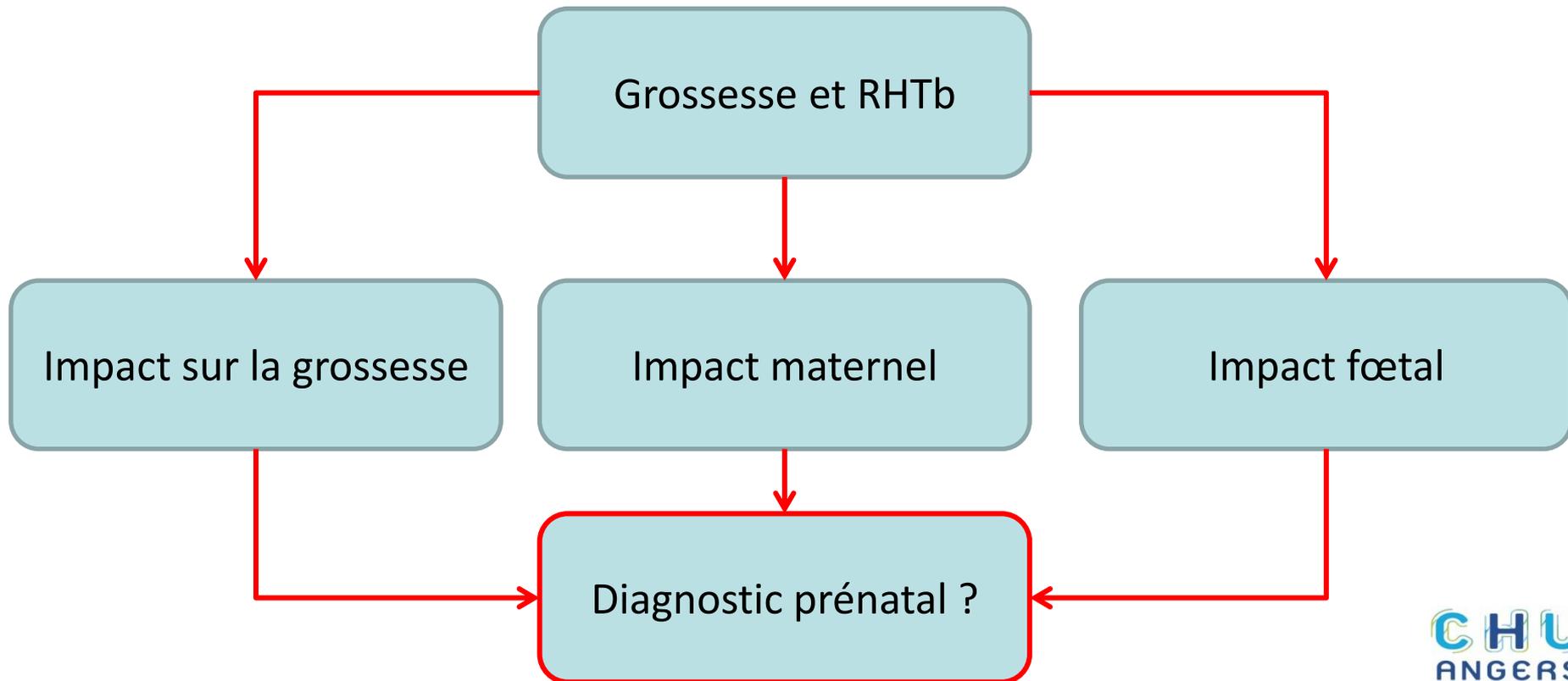
Caractéristiques (n=272)	Fréquence (%)	Références (%)
Goitre (n=195)	61	66-95
CV		
- tachycardie/palpitations (n=185)	43	33-75
- tb du rythme dont AC/FA (n=151)	20	5
- anomalie échocardiographique (n=59)	33	
Système nerveux		
- nervosité (n=78)	46	
- hyperactivité (n=110)	302	40-60
- déficit sensoriel auditif (n=98)	15	10-22
- sueurs (n=31)	48	
- diarrhée (n=39)	36	
Infections ORL répétées (n=103)	22	55
Croissance et développement		
- taille des adultes (cm) (n=146)	164.8	Petite taille 18-25
- poids des adultes (kg) (n=141)	64.8	

*Données du CR; Refetoff et al. BPRCEM 07; Bruker-Davis et al., Ann Inter Med 95; Beck-Peccoz et al. Thyroid 94*

# Les HT traversent la barrière placentaire



# Problématiques de la grossesse



# Retentissement clinique maternel

- Très variable
  - asymptomatique
  - palpitations, tachycardie, anxiété, agitation, tremblement.
  - pas de rapport d'hyperèmese gravidique
- Pas de modification dans la prise pondérale durant la grossesse
- Nécessité ou pas de traitement à visée maternel ?
  - Symptomatique avec  $\beta$ bloquant
  - ATS ?

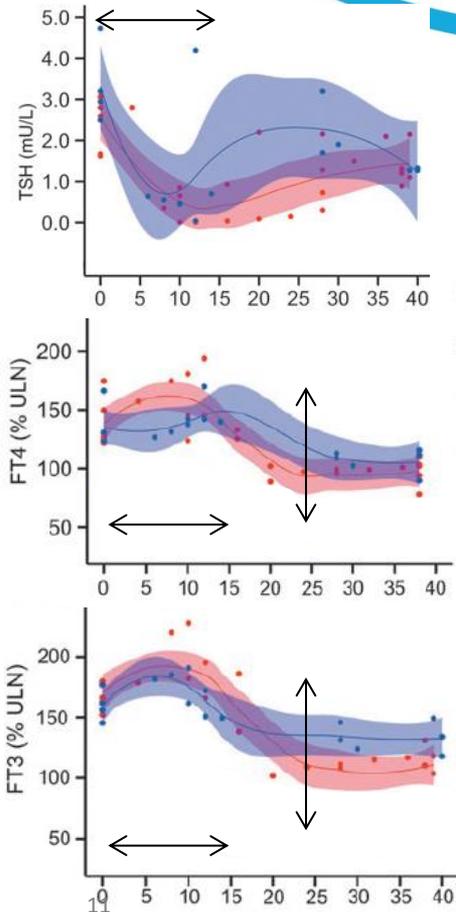
# Evolution hormonale maternelle

Blair, 2002	Massaad, 2007	Dhingra, 2008	Salas-Lucia =, 2023
1 femme avec 2 γ: - 1 avec ∇ PTU - 1 avec ↗ PTU 1 femme avec 1 γ - ↗ PTU	1 femme avec 2 γ - Faible variation hormonale	3 γ chez 3 femmes: - 1 seule avec PTU à 29SA (symptômes)	9 γ chez 6 mères atteintes - 6 avec fœtus atteints - 3 avec fœtus sains

# Evolution hormonale maternelle

Date of TFTs	Weeks of Gestation	Free T <sub>3</sub> (pmol/L)	Free T <sub>4</sub> (pmol/L)	TSH (milliunits/L)
<b>Case 1</b>				
October 2005	Nonpregnant	8.2	27.3	0.59
December 2006	9	9.3	29.6	0.07
February 2007	15	7.9	23.3	0.14
March 2007	22	6.1	20.6	0.10
May 2007	29	7.1	28.3	<0.02
← <b>PTU</b> →				
<b>Case 2</b>				
April 2006	Nonpregnant	8.1	29.7	1.21
July 2006	12	7.6	25.3	1.49
October 2006	20	6.4	20.8	0.82
January 2006	33	5.6	21.3	0.82
May 2007	Postdelivery	7.2	24.0	0.84
<b>Case 3</b>				
April 2005	Nonpregnant	10.8	31.8	3.12
December 2005	39	8.4	24	2.50

# Evolution hormonale maternelle (femme mutée)



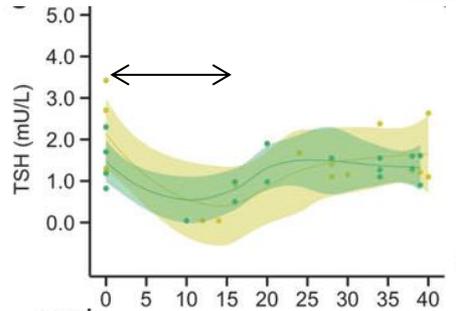
- Réduction de la TSH jusqu'en fin de T1 (pas de différence selon le statut fœtal)
- élévation modérée de la T4L de 138-158% entre 8-16SG
- Entre 25-32SG: T4L plus élevée si fœtus sain
- élévation de la T3L de 174-191% entre 8-16SG
- Après 25SG: T3L plus élevée si fœtus sain

F.sain

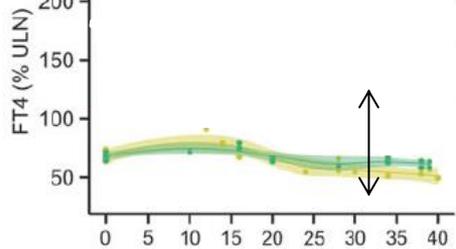
F.muté

F.sain  
Salas-Lucia, Thyroid 2023

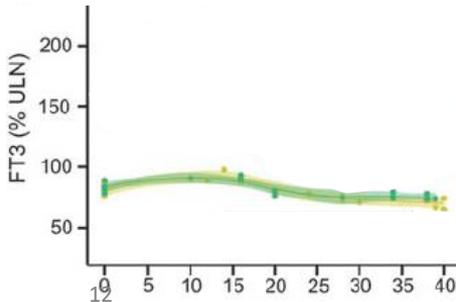
# Evolution hormonale maternelle (femme non mutée)



- Réduction de la TSH jusqu'en fin de T1 (pas de différence selon le statut fœtal)



- Après 33SG: T4L plus élevée si fœtus sain



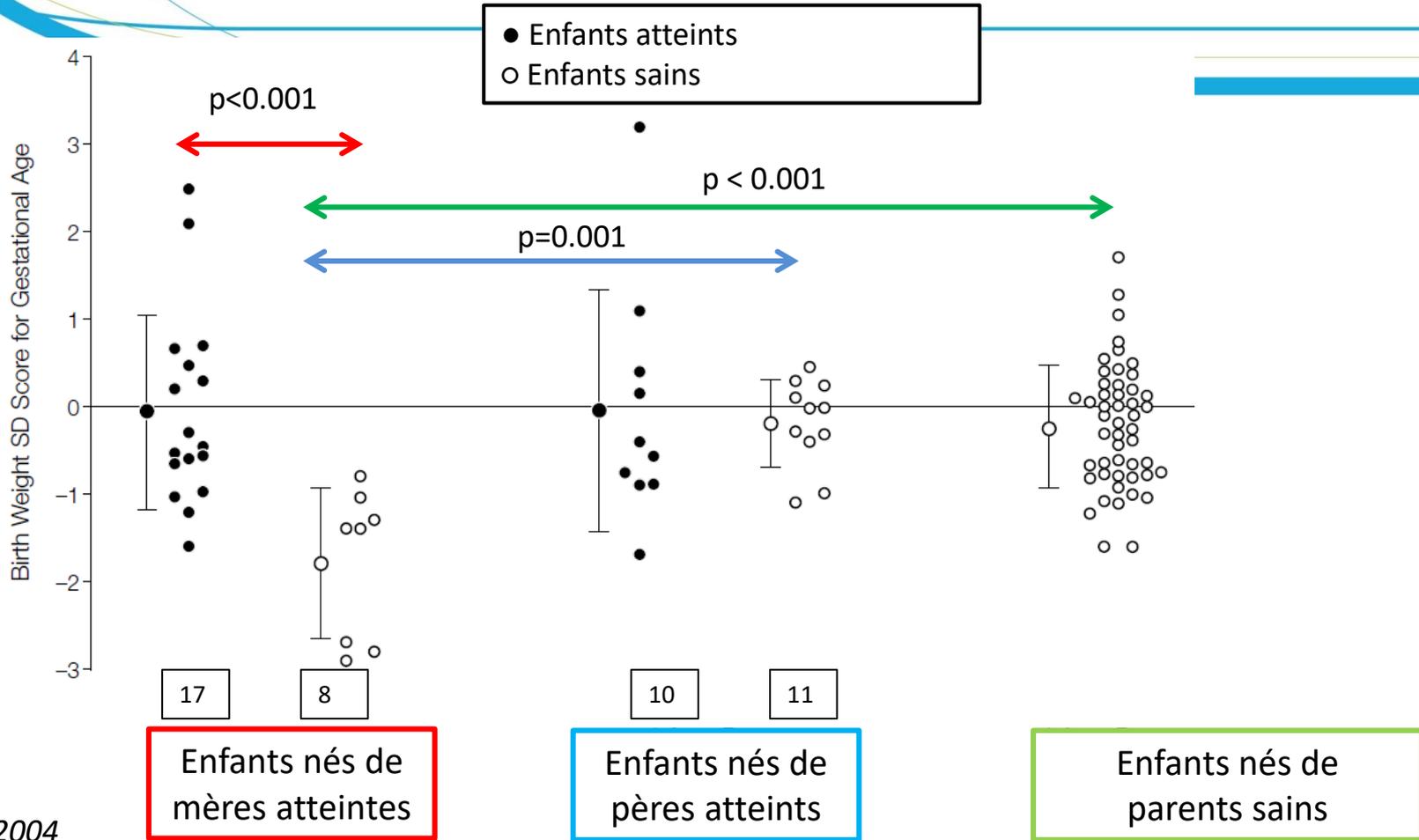
- Pas de différence sur la T3L

F.sain

F.muté

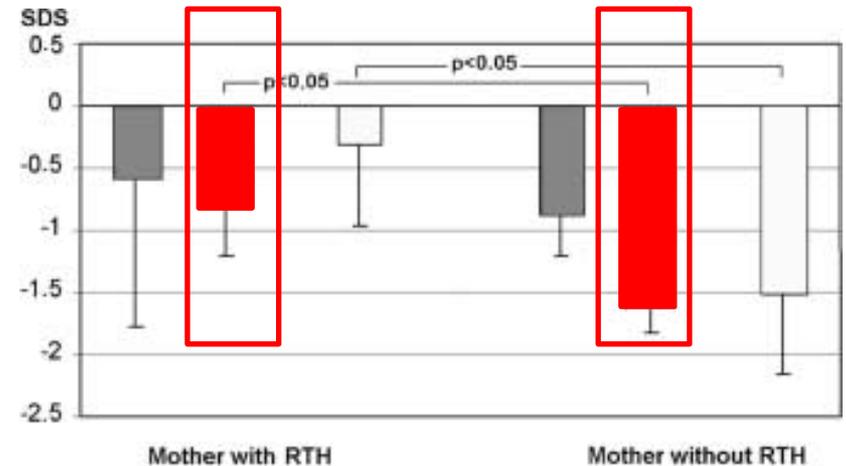
Salas-Lucia, Thyroid 2023

# Retentissement foetal: le PN

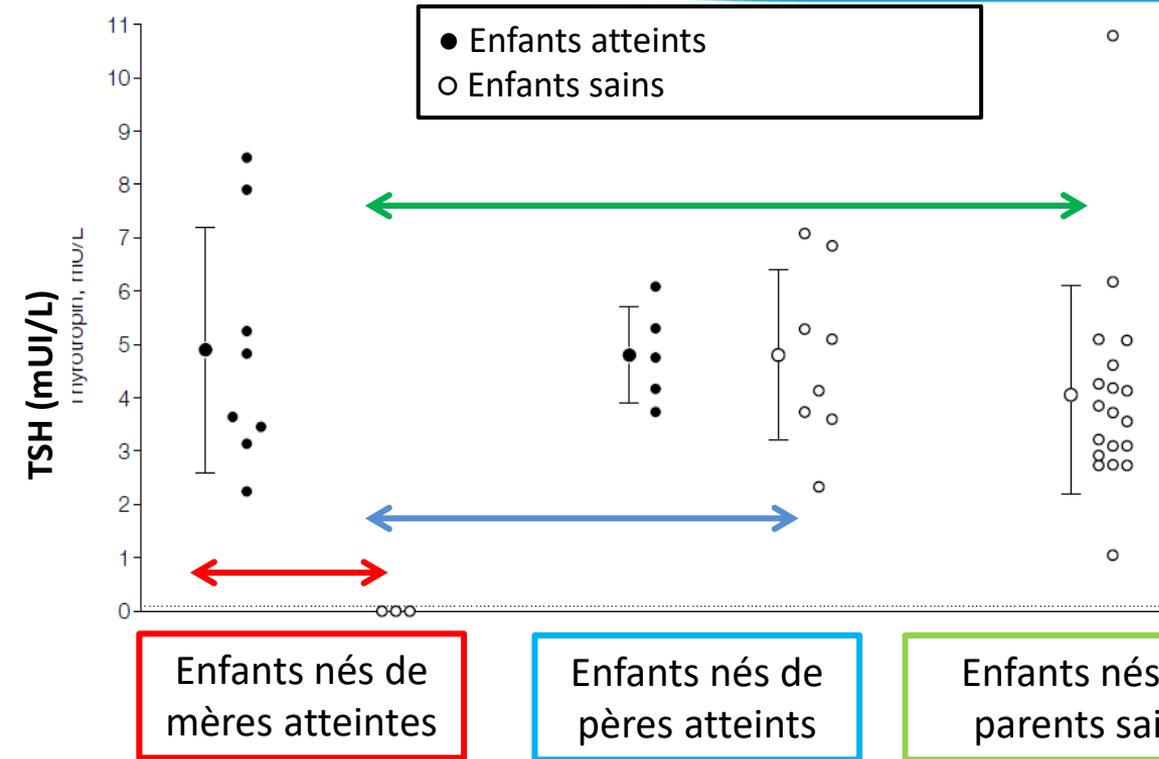


# Retentissement foetal: le PN

	Children		
	Non-RTH (n = 7)	RTH (n = 10)	P value
Age (years) (range)	6.1 [4.5] (0.4–13)	9.6 [5.1] (1–18)	
Females no.	3	5	
Birth length SDS*	-0.09 [0.82]	-0.69 [0.98]	0.19
Length at examination SDS	0.34 [0.83]	-0.67 [0.85]	0.03
Bone age SDS	-0.24 [1.77]	-2.3 [1.45]	0.04
Birth weight SDS§*	-0.14 [0.58]	-0.91 [0.78]	0.04
Weight/length SDS	-0.02 [0.67]	-0.85 [0.73]	0.04
Body-mass index (BMI) SDS			



# Hormonologie néonatale



■ La TSH néonatale effondrée peut évoquer l'absence de RHTb de l'enfant.

	E.Sain	E.RHTb	p
TSH (mU/L)	<0.1	9.5	<0.001
ft4 (%ULN)	98.4	89.5	NS
ft3 (%ULN)	90.7	51.9	<0.05

# Retentissement foetal: le TN

	Children		P value
	Non-RTH (n = 7)	RTH (n = 10)	
Age (years) (range)	6.1 [4.5] (0.4–13)	9.6 [5.1] (1–18)	
Females no.	3	5	
Birth length SDS*	-0.09 [0.82]	-0.69 [0.98]	0.19
Length at examination SDS	0.34 [0.83]	-0.67 [0.85]	0.03
Bone age SDS	-0.24 [1.77]	-2.3 [1.45]	0.04
Birth weight SDS§*	-0.14 [0.58]	-0.91 [0.78]	0.04
Weight/length SDS	-0.02 [0.67]	-0.85 [0.73]	0.04
Body-mass index (BMI) SDS			

*Kvistad, EJE 2004*

- 16% de petite taille à 7-8ans  
(Brucker-Davis, *Ann Inter Med* 95)

n (%)	Affected mother (n=7)			Unaffected mother (n=4)		
	Affected child (n=8)	Unaffected child (n=11)	Total (n=19)	Affected child (n=6)	Unaffected child (n=3)	Total (n=9)
Small for gestational age	4/8 (50)	1/11 (9)	5/19 (26)	1/4 (25)	1/3 (33)	2/7 (29)

*Zaig, Isr Med Assoc J, 2018*

# Risque de la grossesse: fausse couche ?

	Affected		Unaffected (First-Degree Relatives)	Unrelated*
	Mothers	Fathers		
No. of couples	9	9	18	1804
No. of pregnancies	59	30	68	3765
No. of miscarriages	14	2	6	305
Miscarriage rate, %				
Per pregnancy	23.7	6.7	8.8	8.1
Per couple†	22.9‡	2.0	4.4	

*Anselmo, JAMA 04*

n (%)	Affected mother (n=7)			Unaffected mother (n=4)		
	Affected child (n=8)	Unaffected child (n=11)	Total (n=19)	Affected child (n=6)	Unaffected child (n=3)	Total (n=9)
Total abortions / total pregnancies*	6/37 (16)			8/22 (36)		

*Zaig, Isr Med Assoc J, 2018*

# Risque de la grossesse: prématurité ?

n (%)	Affected mother (n=7)			Unaffected mother (n=4)		
	Affected child (n=8)	Unaffected child (n=11)	Total (n=19)	Affected child (n=6)	Unaffected child (n=3)	Total (n=9)
Term birth	6/8 (75)	9/10 (90)	14/18 (77)	4/6 (67)	2/3 (67)	6/9 (67)

*Zaig, Isr Med Assoc J, 2018*

# Diagnostic prénatal ?

17S. Biopsie chorale. Fœtus RHTb

1<sup>er</sup> cordocentèse

2<sup>ème</sup> cordocentèse



Weeks of gestation

20

24

29

33

TSH mU/L (normal range)	n.d.	n.d.	287 (1.9–11)	144 (1.9–11)
FT4 pmol/L (normal range)	n.d.	n.d.	8.7 (5–22)	5.8 (5–22)
FT3 pmol/L (normal range)	n.d.	n.d.	7.1 (<4)	9.7 (<4)
TSH B/I (normal range)	n.d.	n.d.	1.1 ± 0.4 (12.7 ± 1.2)	1.7 ± 0.4 (12.7 ± 1.2)
Thyroid circumference (mm) (normal range)	n.d.	no goiter	60 mm (45–52.6 mm)	55 mm (48.6–65.8 mm)
Treatment	← Reprise TRIAC 2.1 mg/day →		← ↗ TRIAC 3.5 mg/day →	

Thyrotoxicose maternelle



# Diagnostic prénatal ?

	Weeks after birth			
	1	8	16	20
TSH mU/L (normal range)	107.5 (<20)	2.0 (0.24–4)		3.0 (0.24–4)
FT4 pmol/L (normal range)	3.2 (8–18)	31.7 (8–18)		29.2 (8–18)
FT3 pmol/L (normal range)	3.5 (3.8–8)	9.8 (3.8–8)		11.2 (3.8–8)
TSH B/I (normal range)	n.d.	n.d.		n.d.
Thyroid circumference (mm) (normal range)				no goiter
Treatment	← L-T4 pour 2 mois → 10 µg/kg/day			

Défaillance multiviscérale et césarienne à 33S



# Si diagnostic prénatal...

Mère RTH+ Foetus RTH+	Pas de TTT	Mère RTH+ Foetus RTH-	TTT par PTU ?
Mère RTH- Foetus RTH+	Pas de TTT	Mère RTH- Foetus RTH- (si père RTH+)	Pas de TTT



+ Prendre en considération les précédentes grossesses +

*Weiss, JCEM 2010*

- Suivi conjoint avec le CRM/R ou CC-TRH.
- Multidisciplinaire: endocrinologue, pédiatre, obstétrique, échographiste
- Pas diagnostic prénatal systématique car pas de traitement spécifique

Avant grossesse	Pendant grossesse	Période néonatale	A 3 mois de vie
TSH, T4I	TSH + T4I / mois	Clinique	Clinique
	Echo fœtale selon anomalies	TSH + T4I	TSH + T4I
		En plus du buvard	Génétique si suspicion

[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3493353/fr/syndrome-de-resistance-aux-hormones-thyroidiennes-par-variant-pathogene-de-thrb](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3493353/fr/syndrome-de-resistance-aux-hormones-thyroidiennes-par-variant-pathogene-de-thrb)

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

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

Texte du PNDS

Centre de Référence des Maladies Rares de la  
Thyroïde et des Récepteurs Hormonaux  
(CRM-R-TRH)

09/01/2024

[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3493353/fr/syndrome-de-resistance-aux-hormones-thyroïdiennes-par-variant-pathogene-de-thrb](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3493353/fr/syndrome-de-resistance-aux-hormones-thyroïdiennes-par-variant-pathogene-de-thrb)