

ANALYSE MUTATIONNELLE DU GÈNE DU RÉCEPTEUR DE LA THYRÉOSTIMULINE (*TSHR*) PAR SÉQUENÇAGE ET MLPA (RÉFÉRENCE 2014.01.008)

Avis d'évaluation

1 INFORMATION GÉNÉRALE

- 1.1 **Demandeurs** : CHU Sainte-Justine
- 1.2 **Date de transmission de la demande d'examen au MSSS** : 14 janvier 2014
- 1.3 **Date de réception de la demande à l'INESSS** : 1^{er} mars 2014
- 1.4 **Date de transmission de l'avis au ministre** : 30 juin 2014

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information scientifique et commerciale déposée par le demandeur ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

2 TECHNOLOGIE, SOCIÉTÉ ET LICENCE

2.1 Nom de la technologie

Analyse mutationnelle du gène du récepteur de la thyroïdostimuline (*TSHR*) par séquençage et MLPA (amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation ou *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*).

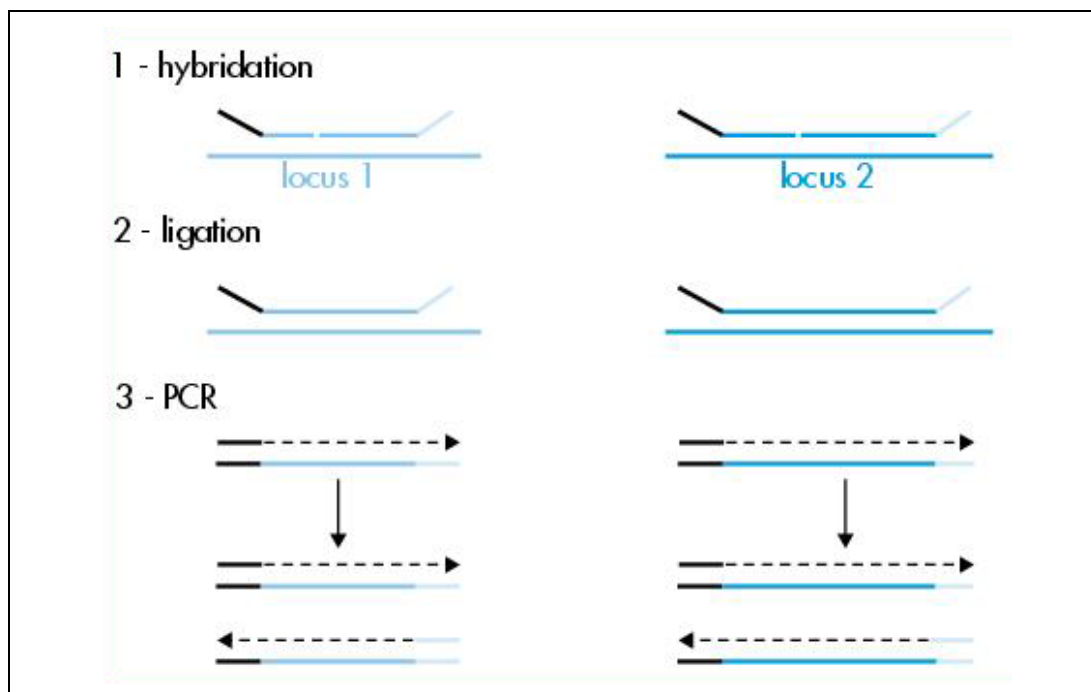
2.2 Description brève de la technologie et précisions techniques et cliniques

Le séquençage par la méthode de Sanger est une technique de base [Kircher et Kelso, 2010].

La MLPA est une technique qui permet de détecter une variation dans le nombre de copies d'un locus [Schouten *et al.*, 2002]. Il s'agit d'une méthode de détection ciblée qui possède l'avantage d'étudier plusieurs loci simultanément. Le principe est d'obtenir, pour chaque locus, un fragment amplifié de taille différente afin de différencier et de quantifier les loci (figure 1). Pour chaque locus correspondent deux sondes de taille différente. Ces sondes comportent deux parties : l'une complémentaire à la séquence cible (hybridation spécifique) et l'autre nécessaire à l'amplification en chaîne par polymérase (PCR) de tous les loci étudiés. Chaque fragment peut alors être quantifié et comparé à un témoin, ce qui permet

ainsi la détection du nombre de copies d'un locus [Keren et Sanlaville, 2008].

Figure 1 Principe de la MLPA



Source : Keren et Sanlaville, 2008.

2.3 Société ou développeur : protocole fourni par le demandeur.

2.4 Licence : sans objet.

2.5 Brevet, le cas échéant : sans objet.

2.6 Statut d'homologation (Santé Canada, FDA) : sans objet.

2.7 Valeur pondérée : 743,89.

3 INDICATIONS CLINIQUES, MILIEUX DE PRATIQUE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

3.1 Patients ciblés

L'analyse cible tous les nouveau-nés du Québec qui ont obtenu un résultat positif au dépistage néonatal sanguin (DNS) de l'hypothyroïdie congénitale (HC) et qui présentent une anatomie thyroïdienne normale et une absence d'auto-immunité.

3.2 Description de la maladie visée

L'incidence de l'HC est approximativement de 1 : 3 000 à 4 000 naissances [Toublanc, 1992]. En l'absence d'un traitement précoce, des retards de croissance et des retards cognitifs irréversibles de même que des dommages neuromoteurs apparaîtront graduellement chez la majorité des nouveau-nés atteints d'HC [Laflamme *et al.*, 2006]. La dysgénésie de la thyroïde, définie comme un problème de développement ou de la migration glandulaire, est responsable de 85 % des cas d'HC. Les 15 % restants sont reliés à un problème de synthèse

des hormones thyroïdiennes (dys-hormonogénèse). La dysgénésie thyroïdienne peut être causée par une agénésie, une hypoplasie ou une ectopie glandulaire [Park et Chatterjee, 2005]. Les cas d'HC visés par la présente demande sont dits sous-cliniques, c'est-à-dire que le tableau clinique correspond à une résistance à la thyroïdostimuline (TSH), une maladie génétique (OMIM #275200) caractérisée par [Beck-Peccoz *et al.*, 2006; Refetoff, 2003] :

- un niveau sérique de TSH > normale;
- un niveau sérique de thyroxine (T4) et de triiodothyronine (T3) ≤ normale;
- une glande thyroïde de taille ≤ normale;
- l'absence d'autoanticorps thyroïdiens : anti-thyropéroxydase, anti-thyroglobuline, anti-T3, anti-T4, anti-TSH.

L'HC sous-clinique est commune dans la population adulte. La prévalence de cette condition s'élevait à 9 %, selon les résultats d'une enquête populationnelle réalisée au Colorado (États-Unis) en 1995 sur 25 862 participants [Canaris *et al.*, 2000]. Les données relatives à la population pédiatrique indiquent une prévalence inférieure à 2 % [Wu *et al.*, 2006]. Les mutations du gène du récepteur de la TSH (TSHR) mènent à une perte variable de sa fonction et sont responsables de la résistance à la TSH. En effet, lorsque la sensibilité de la thyroïde à l'action de la TSH (par le TSHR) est partiellement conservée, l'élévation du taux sérique de la TSH compense le défaut attribuable au récepteur (résistance partielle à la TSH). Un défaut majeur dans la fonction du TSHR résultant en une perte complète de sensibilité à la TSH entraîne un déficit de la croissance glandulaire (hypoplasie) et de la production d'hormones thyroïdiennes (résistance complète à la TSH) [Persani *et al.*, 2010].

3.3 Nombre de patients visés

Le demandeur estime le nombre de nouveau-nés à tester à environ 50 cas par année. Selon Deladoëy et ses collaborateurs, parmi les 620 bébés nés au Québec entre 1990 et 2009 et qui ont eu un dépistage positif de l'HC, 179 auraient été candidats à l'analyse moléculaire de *TSHR* soit 1 cas toutes les 9 278 naissances, donc environ 10 nouveaux cas par an (~ 90 000 naissances par année, au Québec) [Deladoëy *et al.*, 2011].

3.4 Spécialités médicales et autres professionnels concernés

Biochimie médicale et endocrinologie pédiatrique.

3.5 Modalités d'administration du test

Le séquençage s'effectue à partir de l'ADN purifié d'un échantillon de sang ou de salive.

4 CONTEXTE TECHNOLOGIQUE

4.1 Nature de la technologie diagnostique : unique.

4.2 Brève description de la situation technologique actuelle

Au Québec, le dépistage de l'HC a été inclus dans le *Programme québécois de dépistage néonatal sanguin* (PQDNS), en avril 1974 [Laflamme *et al.*, 2006].

Actuellement, les cas d'HC issus du dépistage néonatal et jugés pertinents relativement à l'analyse moléculaire du gène *TSHR* sont envoyés hors Québec¹. En 2012-2013, les données du MSSS quant au dépistage de l'HC ne font état d'aucun envoi hors Québec. Un algorithme

¹ Communication téléphonique personnelle avec le D^r Jean-François Soucy du CHU Sainte-Justine (29 avril 2014).

d'analyses a été préparé en partenariat avec les endocrinologues du CHU Ste-Justine (présenté en annexe).

4.3 Brève description des avantages évoqués de la nouvelle technologie

L'analyse mutationnelle du *TSHR* vise trois points² :

- 1) Corroborer les analyses moléculaires avec le niveau sanguin de TSH légèrement augmenté chez les patients.
- 2) Repérer les cas qui ont une résistance compensée (en partie ou en totalité) afin de cesser le traitement de l'hypothyroïdie et le suivi du taux de TSH.
- 3) Déterminer, parmi les apparentés, les porteurs d'une mutation hétérozygote associée à une perte de fonction du *TSHR*.

Coût de la technologie et des options : n'a pas été analysé.

5 DONNÉES PROBANTES

5.1 Pertinence et validité clinique

5.1.1 Remplacement par un autre test : le test est unique.

5.1.2 Valeur diagnostique ou pronostique

Le gène du récepteur de la thyrostimuline contient 10 exons, et code pour une imposante protéine de 764 acides aminés qui comporte un domaine extracellulaire de liaison à la TSH en N-terminal, une portion transmembranaire de 7 hélices alpha et d'un domaine intracellulaire constitué de 3 boucles et d'une queue C-terminale (figure 2).

La perte de fonction (LoF) du récepteur causée par les mutations qui touchent le gène *TSHR* se nomme « résistance ». Les mutations LoF, sont acquises de manière monoallélique (hétérozygote) ou biallélique (homozygote ou double hétérozygote). Elles sont associées à un large spectre de phénotypes allant d'une seule hyperTSHémie à une hypothyroïdie congénitale grave sans anomalies structurales de la thyroïde (euthyroidie) ou autoimmunité (tableau 1) [Park *et al.*, 2004].

² Formulaire de demande et communication téléphonique personnelle avec le D^r Jean-François Soucy du CHU Sainte-Justine (29 avril 2014)

Figure 2 Représentation schématique de la structure du *TSHR* montrant les mutations accompagnées d'une perte de fonction repérées jusqu'en 2010

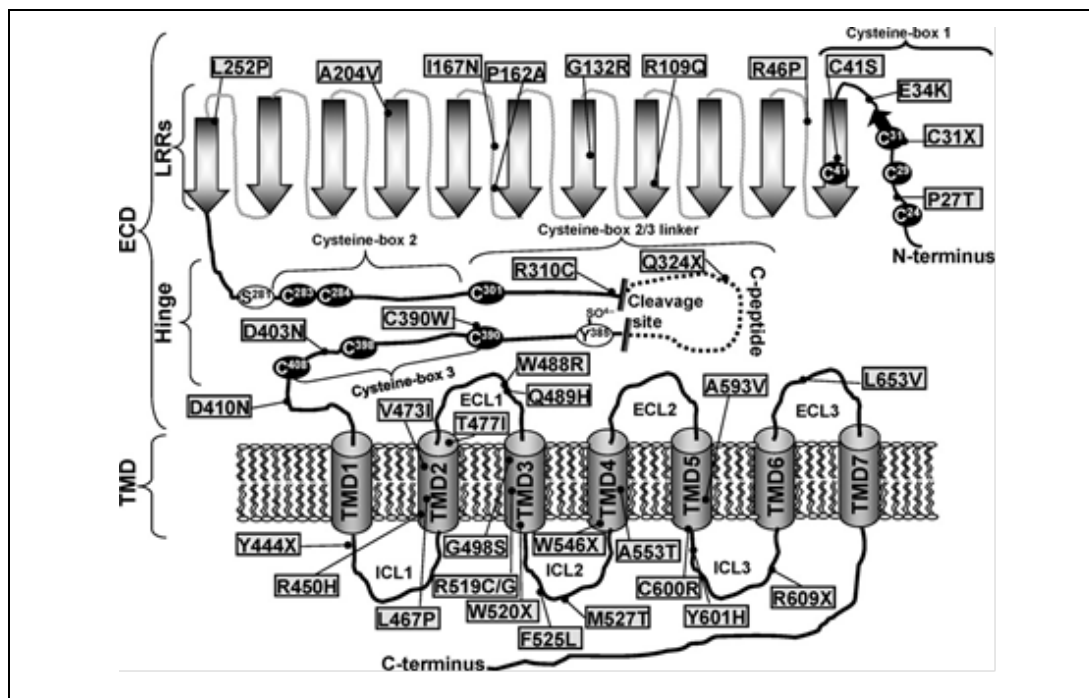


Figure tirée de Persani *et al.*, 2010.

Tableau 1 Critères diagnostiques relativement au syndrome de résistance à la TSH (adapté de Cassio *et al.*, 2013)

RÉSISTANCE À LA TSH	ÂGE AU DIAGNOSTIC	DNS HC	TSH	T4L	TAILLE DE LA THYROÏDE	DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL
Non compensée	Néonatal	+	↑↑	↓	Hypoplasie grave	<u>Mut LoF biallélique TSHR;</u> Mut FT thyroïdien; TSH inactive
Partiellement compensée	Néonatal Enfance	+/-	↑↑	↓/=	Hypoplasie ou normale	<u>Mut LoF mono/biallélique TSHR</u>
Totalement compensée	Enfance	-	=	=	Normale ou hypoplasie légère	Mut FT thyroïdien; TSH inactive; PHP1a; auto-immunité

Abréviations : DNS : dépistage néonatal sanguin, FT : facteur de transcription, HC : hypothyroïdie congénitale, LoF : perte de fonction (*loss-of-function*), Mut : mutation, PHP1a : pseudo-hypoparathyroïdie 1a, T4L : thyroxine libre, TSH : thyroïdostimuline, TSHR : récepteur de la TSH.

Le niveau de résistance du récepteur *TSHR* à l'action de son ligand, la TSH, varie selon le type et la position de la mutation. Actuellement, plus de 60 mutations différentes du gène *TSHR* ont été décrites en association avec différents niveaux de résistance à la TSH [Cassio *et al.*, 2013]. Les variations de séquence rapportées sont surtout ponctuelles ou constituent de petites insertions/délétions (indels) qui conduisent fréquemment à des mutations faux-sens, mais également à des mutations non-sens ou à un changement du cadre de lecture [Cassio *et al.*, 2013]. Les mutations sont distribuées tout le long de la séquence du gène. Aucune délétion complète du gène n'a été rapportée, mais la délétion d'un exon complet a été décrite [Cangul *et al.*, 2010].

Une recherche sommaire de la littérature scientifique a permis de repérer quelques études cliniques permettant d'apprécier les preuves qui sous-tendent l'utilisation de l'analyse proposée. Le tableau 2 fait état des séries de cas issues d'un dépistage néonatal sanguin (DNS) de l'HC retenues. Ces études permettent de corroborer le phénotype clinique de résistance à la TSH compensée à l'altération moléculaire du gène *TSHR*.

Tableau 2 Séries de cas visant à corroborer la résistance compensée (partielle ou complète) à la TSH et une mutation du *TSHR*

AUTEUR, ANNÉE	CAS (n)	MÉTHODE	VARIATIONS (n)	GÉNOTYPES	L-T4	FORME FAMILIALE	ÉTUDES FONCTIONNELLES (MUTATIONS)
Calebiro <i>et al.</i> , 2012	DNS HC+ (62)	dHPLC Sanger	7 nouvelles	Tous HTZ : 5 FS, 1 CDL, 1 intron	4 traités	Tous les cas ont un parent testé : 3 avec co-ségrégation démontrée et TSH ↑, 2 porteurs sans HC et 2 non porteurs	R609Q, T607I, P162L, I583T et Y466C ↓ de liaison à la TSH. P162L et Y466C ↓ expression surface et d'activité biologique. Q33PfsX46 : protéine tronquée IVS4 + 2A > G : défaut épissage
Ma <i>et al.</i> , 2010	DNS HC+ (18)	SSCP Sanger	1 connue	HMZ R450H	?	6 parents R450H/wt, TSH ↑/T4 normale	Pas de détails
Nicoletti <i>et al.</i> , 2009	DNS HC- (38)	PCR Sanger	9 connues 2 nouvelles	Tous HTZ : 1 NS, 1 CDL, 9 FS	5 traités	Tous les cas ont un parent atteint : aucun signe HC (6), HC seule (3) ou avec Ac+ (2)	P68S montre une réduction de liaison à la TSH sans perte d'activité biologique

Abréviations : Ac : anticorps contre la thyroïde; CDL : changement du cadre de lecture; dHPLC : chromatographie liquide à haute performance en condition dénaturante, ou *denaturing high performance liquid chromatography*; DNS : dépistage néonatal sanguin; FS : faux-sens; HC : hypothyroïdie congénitale; HMZ : homozygote; HTZ : hétérozygote; L-T4 : traitement à la lévothyroxine; n : nombre; NS : non-sens; PRC : réaction en chaîne par polymérase; SSCP : polymorphisme de conformation des ADN simples brins (*single-strand conformation polymorphism*); TSH : thyroïdostimuline; wt : type sauvage (*wild type*).

La grande hétérogénéité clinique de la résistance à la TSH démontre que des facteurs autres que la fonction du *TSHR* sont en cause. En effet, la transmission de lésions bigéniques [Lado-Abeal *et al.*, 2011; Sriprapradang *et al.*, 2011; Lado-Abeal *et al.*, 2010], la non-couverture de certaines régions du gène (5'UTR, 3'UTR, certaines régions activatrices en cis) par le séquençage et les réarrangements complexes limitent l'efficacité de l'analyse génétique. À ce jour, des délétions larges touchant tout le gène n'ont pas encore été détectées. Toutefois, Cangul et ses collaborateurs ont publié, en 2010, une étude décrivant un cas avec délétion complète de l'exon 2. Le porteur homozygote de cette mutation était issu d'une famille consanguine et montrait une importante hypoplasie thyroïdienne [Cangul *et al.*,

2010]. Aucune étude ayant utilisé la MLPA comme technique de détection des mutations n'a été repérée.

5.1.3 Valeur thérapeutique

L'objectif principal de l'analyse proposée est de diminuer le nombre de dosages hormonaux et d'échographies de la thyroïde chez les cas confirmés de résistance à la TSH compensée. L'analyse moléculaire permettra d'établir le génotype du patient et par suite d'un arrêt transitoire du traitement (L-T4) et d'une évaluation clinique complète, évaluer la pertinence de cesser le traitement. Plusieurs cas qui ont une mutation monoallélique ou biallélique du *TSHR* ont vu leur traitement L-T4 retiré durant l'enfance, en raison d'une démonstration claire que l'hyperthyroïdisme persistante ne cause pas d'hypothyroïdie, condition qui affecte la croissance et le développement cognitif. Le tableau 3 présente la description clinique de quelques cas repérés par le DNS et rapportés dans la littérature.

Tableau 3 Caractéristiques cliniques des cas d'hypothyroïdie congénitale avec glande thyroïde de taille normale (ou légère hypoplasie) et bien positionnée, hyperthyroïdisme et hormone T4 sérique normale

AUTEUR, ANNÉE	CAS (ÂGE, SEXE)	DNS HC	LÉVOTHYROXINE (L-T4)		ANALYSE MOLÉCULAIRE		CARACTÉRISTIQUES DU PROPOSANT	CARACTÉRISTIQUES DES APPARENTÉS
			DÉBUT	ARRÊT	MÉTHODE	RÉSULTAT		
Lucas-Herald <i>et al.</i> , 2013	M, 11 j	+	94 j	3,1 ans	?	C390F/wt	À 3 ans : croissance normale (taille et poids). Le traitement L-T4 est arrêté. Après 6 semaines, l'enfant se porte bien et est actif : TSH ↑ et T4 normale	Mère, C390F/wt, L-T4 pendant 6 ans. Arrêt L-T4 : TSH ↑, T4 normale. Reprise après 6 semaines pour cause de fatigue.
Moia <i>et al.</i> , 2013	F, 6 ans	+	?	?	dHPLC + Sanger	W520X/wt	À 6 ans : croissance et développement neuro-moteur normaux	Mère, W520X/wt, TSH ?, T4?
Bas <i>et al.</i> , 2012	M, 3 j	+	30 j	Non	?	P162A/P162A	À 3 ans, retard de croissance (âge anatomique ou osseux de 2 ans). Répond à tous les paramètres de développement du Test de Denver. ³	Parents consanguins P162A/wt, 1 cas de goître dans la famille,
Narumi <i>et al.</i> , 2009	M, 5 j	+	54 j	2 ans	PCR + Sanger	R450H/R450H	À 17 ans, TSH ↑↑ et T4 normale	s. o.
	F, 6 j	+	14 j	12 ans		G132R/R450H	À 17 ans, TSH ↑↑ et T4 normale	Mère, R450H/wt, TSH normale
	M, 5 j	+	23 j	3 ans		D403N/R450H	À 12 ans, TSH ↑ et T4 normale	Mère, R450H/wt, TSH normale
	M, 4 j	+	5 j	5 ans		R450H/wt	À 5 ans, TSH ↑ et T4 normale	2 frères et mère, R450H/wt, TSH normale
	M, 5 j	+	1 j	1 an		R450H/wt	À 13 ans, TSH ↑ et T4 normale	s. o.
	F, 5 j	+	Non traitée			A204V/wt	À 12 ans, TSH ↑ et T4 normale	s. o.
Mizuno <i>et al.</i> , 2009	M, 33 j	+	20 mo	15 ans	PCR + Sanger	R450H/R450H	Aucun signe d'HC à la naissance. Après 1 mois d'arrêt de traitement pour les cas 1, 2 et 5 : TSH ↑. T4 normale pour les cas 2 et 5, mais T4 ↓ pour le cas 1. Cas 3 et 4 testés avant le début du traitement. 4 des 5 cas ont subi un test de QI à 6 ans, les résultats étaient dans la moyenne ou supérieurs (101 à 121).	s. o.
	M, 27 j	+	4 mo	13 ans				
	M, 35 j	+	44 mo	Non				
	M, 61 j	+	32 mo	Non				
	F, 17 j	+	17 j	8 ans				

³ Le Test de Denver permet d'évaluer le niveau de l'enfant dans les différents domaines du développement (motricité, langage, motricité fine et contact social).
Test du développement de l'enfant de Denver [site Web], disponible à : <http://protectnet.wordpress.com/2011/11/13/test-de-developpement-de-denver/>.

AUTEUR, ANNÉE	CAS (ÂGE, SEXE)	DNS HC	LÉVOTHYROXINE (L-T4)		ANALYSE MOLÉCULAIRE		CARACTÉRISTIQUES DU PROPOSANT	CARACTÉRISTIQUES DES APPARENTÉS
			DÉBUT	ARRÊT	MÉTHODE	RÉSULTAT		
Yuan <i>et al.</i> , 2008	M, 30 j	+	60 j	Non	PCR + Sanger	G245S/wt	À 6 ans : croissance et développement cognitif normaux, maintien du traitement.	Père, G245S/wt, non traité, TSH/T4 normales
Tonacchera <i>et al.</i> , 2007	M, 13 ans	-	13 ans	14 ans	PCR + Sanger	Q8fsX62/wt	TSH ↑/T4 normale à 13 ans sans aucun signe d'hypothyroïdie. Après l'arrêt du traitement, TSH ↑, T4 normale. Croissance, évolution psychologique et scolaire normales.	Père, Q8fsX62/wt, non traité, TSH limite, T4 normale. Sœur, 9 ans, Q8fsX62/wt, DNS HC?, non traitée, TSH ↑, T4 normale. Aucun signe d'hypothyroïdie.
	F, 31 ans	?	21 ans	31,3 ans		D410N/wt	TSH ↑ à 31 ans, hypothyroïdie traitée depuis 10 ans. Après l'arrêt du traitement, TSH ↑, T4 normale.	Sœur, D410N/wt, non traitée TSH ↑, T4 normale.
	M, 38 ans	?	Non traité			P162A/wt	TSH ↑, T4 normale, aucun signe d'hypothyroïdie.	Père, P162A/wt, données médicales manquantes (Ac+?), TSH ↑, T4 normale

Abréviations : Ac : anticorps contre la thyroïde; DNS : dépistage néonatal sanguin; F : sexe féminin; HC : hypothyroïdie congénitale; j : jours; L-T4 : traitement à la lévothyroxine; Mo : mois; n : nombre; NS : non-sens; M : sexe masculin; PCR : amplification en chaîne par polymérase; TSH : thyroïdostimuline; wt : type sauvage (*wild-type*, sans mutation).

5.1 Validité analytique (ou technique)

Le séquençage de type Sanger est virtuellement capable de détecter toutes les substitutions nucléotidiques et petites insertions ou délétions (indels) à l'intérieur d'un amplicon amplifié par PCR. Toutefois, certaines indels plus larges pourraient ne pas être détectées. Comme l'HC est souvent transmise selon un patron autosomique récessif, cette particularité pourrait s'avérer importante en clinique. En effet, Cangul et ses collaborateurs rapportent le cas d'une famille consanguine incluant plusieurs sujets atteints d'une forme grave d'hypothyroïdie congénitale (HC). Au cours d'études de liaison génétique de plusieurs locus connus de l'HC, les chercheurs ont ciblé le gène *TSHR* comme étant la source possible du défaut. L'amplification de l'exon 2 a été tentée à plusieurs reprises, sans succès. Subséquemment, des analyses transcriptionnelles en RT-PCR ont montré une délétion complète de l'exon 2. Les cas touchés étaient homozygotes pour la mutation et les parents étaient tous deux des porteurs hétérozygotes. Dans ce cas-ci, l'analyse moléculaire de *TSHR* par la technique de Sanger n'a pas été suffisante à la détection de la mutation en cause. La RT-PCR ou la MLPA s'avèrent donc des techniques complémentaires essentielles au séquençage de Sanger [Cangul *et al.*, 2014].

5.2 Recommandations d'autres organismes

Aucune recommandation n'a été repérée concernant le séquençage du *TSHR* relativement au diagnostic et à la prise en charge de l'hypothyroïdie congénitale.

6 RÉPERCUSSIONS POSSIBLES DE L'INTRODUCTION DE L'ANALYSE

6.1 Effets sur les ressources matérielles et humaines

La démonstration d'une hyperthyroïdisme persistante compensée causée par une mutation du *TSHR* pourrait permettre le retrait de certains suivis et traitements.

6.2 Conséquences économiques de l'introduction de l'analyse dans le système de santé et de services sociaux québécois

Non évaluées.

6.3 Principaux enjeux organisationnels, éthiques ou autres (sociaux, juridiques, politiques)

Non évalués.

7 EN BREF

7.1 Pertinence clinique

Parmi les cas d'hypothyroïdie congénitale détectés à la naissance, certains démontrent une hyperthyroïdisme persistante, sans anomalie fonctionnelle ou physique de la glande thyroïde. Dans ces cas, l'analyse moléculaire du *TSHR*, en combinaison à une évaluation clinique complète, peut démontrer que la condition est stable et que le traitement à la lévothyroxine (L-T4) dans le but de normaliser les concentrations sériques de TSH est inutile.

7.2 Validité clinique

Plusieurs séries de cas d'hypothyroïdie congénitale détectés à la naissance et ayant fait l'objet d'analyses cliniques et moléculaires complémentaires ont été recensées. L'évaluation du statut mutationnel du gène *TSHR* au moyen du séquençage classique a permis de mettre en évidence plusieurs cas de résistance à la TSH compensée. À ce jour, une seule mutation facilement repérable par la MLPA a été détectée chez un cas non classique homozygote issu de parents consanguins.

7.3 Validité analytique : aucune donnée.

7.4 Recommandations d'autres organismes : aucune donnée.

8 AVIS EN BREF DE L'INESSS

Analyse mutationnelle du gène du récepteur de la thyroïdostimuline (TSHR) par séquençage et MLPA

Statut de la technologie diagnostique

- Établie
- Innovatrice
- Expérimentale (pour cette application)
- Remplacement de la technologie _____ qui devient obsolète

Recommandation de l'INESSS

- Avis de recommandation d'introduction
- Avis de refus d'introduction
- Avis de réévaluation lorsque des données supplémentaires de validité clinique et technique seront disponibles

Recommandation additionnelle

- Lien à faire avec l'inscription de médicaments, si test compagnon
- Décision de production d'un guide d'usage optimal
- Production d'indicateurs dans le cas d'un besoin de vigilance

RÉFÉRENCES

- Bas VN, Cangul H, Agladioglu SY, Kendall M, Cetinkaya S, Maher ER, Aycan Z. Mild and severe congenital primary hypothyroidism in two patients by thyrotropin receptor (TSHR) gene mutation. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25(11-12):1153-6.
- Beck-Peccoz P, Persani L, Calebiro D, Bonomi M, Mannavola D, Campi I. Syndromes of hormone resistance in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20(4):529-46.
- Calebiro D, Gelmini G, Cordella D, Bonomi M, Winkler F, Biebermann H, et al. Frequent TSH receptor genetic alterations with variable signaling impairment in a large series of children with nonautoimmune isolated hyperthyrotropinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(1):E156-60.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160(4):526-34.
- Cangul H, Schoenmakers NA, Saglam H, Doganlar D, Saglam Y, Eren E, et al. A deletion including exon 2 of the TSHR gene is associated with thyroid dysgenesis and severe congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27(7-8):731-5.
- Cangul H, Morgan NV, Forman JR, Saglam H, Aycan Z, Yakut T, et al. Novel TSHR mutations in consanguineous families with congenital nongoitrous hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73(5):671-7.
- Cassio A, Nicoletti A, Rizzello A, Zazzetta E, Bal M, Baldazzi L. Current loss-of-function mutations in the thyrotropin receptor gene: When to investigate, clinical effects, and treatment. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;(5 Suppl 1):29-39.
- Deladoëy J, Ruel J, Giguère Y, Van Vliet G. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Quebec. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(8):2422-9.
- Keren B et Sanlaville D. Nouveaux outils diagnostiques du retard mental. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie* 2008;11(4);230-41.
- Kircher M et Kelso J. High-throughput DNA sequencing – concepts and limitations. *BioEssays* 2010;32(6):524-36.
- Lado-Abeal J, Castro-Piedras I, Palos-Paz F, Labarta-Aizpun JI, Albero-Gamboa R. A family with congenital hypothyroidism caused by a combination of loss-of-function mutations in the thyrotropin receptor and adenylate cyclase-stimulating G alpha-protein subunit genes. *Thyroid* 2011;21(2):103-9.
- Lado-Abeal J, Quisenberry LR, Castro-Piedras I. Identification and evaluation of constitutively active thyroid stimulating hormone receptor mutations. *Methods Enzymol* 2010;484:375-95.
- Laflamme N, Fortier M, Lindsey C, Turgeon J. Rapport d'évaluation du Programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né. Québec, Qc : Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2006.

Disponible à : <http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/484-RapportDepistageSanguin.pdf>.

- Lucas-Herald A, Bradley T, Hermanns P, Jones J, Attaie M, Thompson E, et al. Novel heterozygous thyrotropin receptor mutation presenting with neonatal hyperthyrotropinaemia, mild thyroid hypoplasia and absent uptake on radioisotope scan. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013;26(5-6):583-6.
- Ma SG, Fang PH, Hong B, Yu WN. The R450H mutation and D727E polymorphism of the thyrotropin receptor gene in a Chinese child with congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23(12):1339-44.
- Mizuno H, Kanda K, Sugiyama Y, Imamine H, Ito T, Kato I, et al. Longitudinal evaluation of patients with a homozygous R450H mutation of the TSH receptor gene. *Horm Res* 2009;71(6):318-23.
- Moia S, Godi M, Walker GE, Roccio M, Agretti P, Tonacchera M, et al. The W520X mutation in the TSHR gene brings on subclinical hypothyroidism through an haploinsufficiency mechanism. *J Endocrinol Invest* 2013;36(9):716-21.
- Narumi S, Muroya K, Abe Y, Yasui M, Asakura Y, Adachi M, Hasegawa T. TSHR mutations as a cause of congenital hypothyroidism in Japan: A population-based genetic epidemiology study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(4):1317-23.
- Nicoletti A, Bal M, De Marco G, Baldazzi L, Agretti P, Menabo S, et al. Thyrotropin-stimulating hormone receptor gene analysis in pediatric patients with non-autoimmune subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(11):4187-94.
- Park SM et Chatterjee VK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet* 2005;42(5):379-89.
- Park SM, Clifton-Bligh RJ, Betts P, Chatterjee VK. Congenital hypothyroidism and apparent athyreosis with compound heterozygosity or compensated hypothyroidism with probable hemizyosity for inactivating mutations of the TSH receptor. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60(2):220-7.
- Persani L, Calebiro D, Cordella D, Weber G, Gelmini G, Libri D, et al. Genetics and phenomics of hypothyroidism due to TSH resistance. *Mol Cell Endocrinol* 2010;322(1-2):72-82.
- Refetoff S. The syndrome of resistance to thyroid stimulating hormone. *J Chin Med Assoc* 2003;66(8):441-52.
- Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res* 2002;30(12):e57.
- Sriprapradang C, Tenenbaum-Rakover Y, Weiss M, Barkoff MS, Admoni O, Kawthar D, et al. The coexistence of a novel inactivating mutant thyrotropin receptor allele with two thyroid peroxidase mutations: A genotype-phenotype correlation. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(6):E1001-6.

- Tonacchera M, Di Cosmo C, De Marco G, Agretti P, Banco M, Perri A, et al. Identification of TSH receptor mutations in three families with resistance to TSH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67(5):712-8.
- Toublanc JE. Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world. *Horm Res* 1992;38(5-6):230-5.
- Wu T, Flowers JW, Tudiver F, Wilson JL, Punyasavatsut N. Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. *BMC Pediatr* 2006;6:12.
- Yuan ZF, Mao HQ, Luo YF, Wu YD, Shen Z, Zhao ZY. Thyrotropin receptor and thyroid transcription factor-1 genes variant in Chinese children with congenital hypothyroidism. *Endocr J* 2008;55(2):415-23.

ANNEXE A

Algorithme d'analyse

