

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1999



THESE N° 142
14

**SYNDROME DE RESISTANCE AUX
HORMONES
THYROIDIENNES:
A PROPOS DE 7 OBSERVATIONS**



THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le: 25 Juin 1999

PAR

Valérie BEROUD

Née le 13 novembre 1969 à Montmorency (Val d'Oise)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. Le Professeur Laubie

- Président

M. le Professeur Archambeaud

- Juge

M. Le Professeur Cubertafond

- Juge

M. Le Professeur Vandroux

- Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de service

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNA Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger	REANIMATION MEDICALE
HUGON Jacques (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTHOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES

LEROUX-ROBERT Claude (C.S)
MABIT Christian

MELLONI Boris
MENIER Robert (C.S)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique
NATHAN-DENISOT Nathalie
PECOUT Claude (C.S)
PERDRISOT Rémy
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PRALORAN Vincent (C.S)
RAVON Robert (C.S)
RIGAUD Michel (C.S)
ROUSSEAU Jacques (C.S)
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
TABASTE Jean-Louis
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

NEPHROLOGIE
ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET
TRAUMATOLOGIQUE
PNEUMOLOGIE
PHYSIOLOGIE
PHARMACOLOGIE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
NEUROCHIRURGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON daniel

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

REMERCIEMENTS

A notre président de thèse

Monsieur le Professeur Bernard LAUBIE

Professeur des Universités de Médecine Interne

Médecin des Hôpitaux

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider
Cette thèse.

Vous nous avez initié à l'endocrinologie.

Nous vous prions de croire à notre profonde reconnaissance.

Aux membres de notre jury

Madame le Professeur Françoise ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX

Professeur de Universités d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Médecin des Hôpitaux

Chef de service

Vous nous faites l'honneur de juger notre thèse.

Soyez remerciée de tout l'enseignement dont vous nous avez fait bénéficier.

Que ce travail, que vous avez accepté de diriger, soit pour nous l'occasion de vous exprimer toute notre gratitude

Monsieur le Professeur Pierre CUBERTAFOND

Professeur des Universités de Clinique de Chirurgie Digestive

Chirurgien des Hôpitaux

Chef de service

Recevez le témoignage de notre vive gratitude pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger au jury de cette thèse

Monsieur le Professeur Jean-Claude VANDROUX

Professeur des Universités de Biophysique et Traitement de l'Image

Biologiste des Hôpitaux

Chef de service

Vous nous faites l'honneur de juger notre thèse.

Nous avons pu apprécier pendant notre passage dans le service de Médecine

Nucléaire votre compétence et toutes vos qualités humaines.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond respect

A mon **père** et à ma **mère**,

A mes **grands-parents**, ma **grand-mère**

dont je connais la joie de voir aboutir le travail de ces longues années.

A ma petite famille: **Frédéric, Lucie et Tom**

pour tout leur amour.

A mon frère **Frédéric**, à **Lau**, à **Alice** et **Léo**,

pour toute l'affection qu'ils me témoignent.

A **Tatie et Tonton**

pour leur gentillesse et le temps passé auprès de Lucie et Tom.

A **Magali**,

pour notre complicité.

A **Lélia, Elizabeth, Sandrine, Sophie, Marie**

avec qui je partage de si bons souvenirs.

A tout le personnel de **Médecine Interne B** et de **Médecine Nucléaire**

pour leur bonne humeur.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

PHYSIOLOGIE THYROIDIENNE

A) ONTOGENESE DES HORMONES THYROIDIENNES

- 1) synthèse des hormones thyroïdiennes
- 2) Analogues des hormones thyroïdiennes

B) HORMONES THYROIDIENNES ET LEUR SYNTHESE

C) TRANSPORT PLASMATIQUE DES HORMONES THYROIDIENNES

D) CATABOLISME DES HORMONES THYROIDIENNES

E) EFFETS TISSULAIRES ET METABOLIQUES DES HORMONES THYROIDIENNES

- 1) Croissance et développement du système nerveux
- 2) Cœur
- 3) Muscle
- 4) Intestin
- 5) Poumon
- 6) Système endocrinien
- 7) Système immunitaire
- 8) Tissu adipeux
- 9) Effets métaboliques des hormones thyroïdiennes

10) Effets à l'étape membranaire

11) Effets à l'étape cellulaire

F) REGULATION DE L'HORMONOGENESE

1) Axe hypothalamo-hypophysaire

2) Hypophyse

3) Cellule thyroïdienne

EXPLORATIONS FONCTIONNELLES THYROIDIENNES

A) HORMONES THYROIDIENNES CIRCULANTES

B) TSH

C) AUTRES PARAMETRES UTILISES EN PATHOLOGIE THYROIDIENNE

1) La thyroglobuline

2) Les anticorps

3) La thyroxin binding globulin (TBG)

4) L'iodémie totale

5) L'iodurie

6) Le test au TRH sur la TSH

D) VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DES HORMONES THYROIDIENNES CIRCULANTES

1) Chez le nouveau né

2) Chez l'enfant

3) Chez l'adulte

4) Chez le sujet âgé

5) Au cours de la grossesse

E) VARIATIONS PATHOLOGIQUES (thyroïdiennes) DES HORMONES THYROIDIENNES CIRCULANTES

1) Hyperthyroïdie

2) Hypothyroïdie

F) AUTRES CAUSES DE VARIATIONS DES HORMONES THYROIDIENNES CIRCULANTES

1) Elévation de la T4

2) Abaissement de la T4

3) Maladies non thyroïdiennes

G) EXPLORATIONS IN VIVO

1) scintigraphie thyroïdienne

2) Fixation thyroïdienne de l'iode radioactif

3) Le test au perchlorate

4) Le test de Werner ou freinage thyroïdien

MARQUEURS DE L'IMPREGNATION HORMONALE THYROIDIENNE

A) RETENTISSEMENT METABOLIQUE

1) Métabolisme basal

2) Métabolisme lipidique

3) Métabolisme protidique

4) Autres marqueurs

B) RETENTISSEMENT TISSULAIRE

1) Activité musculaire

2) Appareil cardiovasculaire

3) Système hématopoïétique

MODE D'ACTION DES HORMONES THYROIDIENNES AU NIVEAU NUCLEAIRE, LES RECEPTEURS NUCLEAIRES

LE RECEPTEUR AUX HORMONES THYROIDIENNES

A) ORGANISATION DES SEQUENCES PROTEIQUES

1) Domaine C de liaison à l'ADN

2) Domaine E/F de liaison hormonale et région de dimérisation

3) Autres domaines

B) DISTRIBUTION TISSULAIRE DES RECEPTEURS

C) REGULATION DE LEUR EXPRESSION TISSULAIRE

D) REGULATION DE LA TRANSCRIPTION

OBSERVATIONS

DISCUSSION

PATHOLOGIE DES RECEPTEURS AUX HORMONES THYROIDIENNES:

I) SYNDROME DE RESISTANCE AUX HORMONES THYROIDIENNES

A) HISTORIQUE

B) DEFINITION

C) EPIDEMIOLOGIE

D) DESCRIPTION CLINIQUE

- 1) Le syndrome de résistance généralisée
- 2) Le syndrome de résistance hypophysaire
- 3) le syndrome de résistance périphérique

E) DESCRIPTION BIOLOGIQUE

- 1) Paramètres thyroïdiens
- 2) Evaluation de la résistance hypophysaire
- 3) Evaluation de la résistance périphérique
- 4) Evaluation des paramètres biologiques en réponse à une administration d'hormones thyroïdiennes
- 5) Etude in vitro de la sensibilité tissulaire aux hormones thyroïdiennes

F) HISTOLOGIE THYROIDIENNE

G) ASPECT MOLECULAIRE: MUTATION DU RECEPTEUR

- 1) Effet dominant négatif

2) Mutations: physiopathologie

3) Description des mutations

H) DEMARCHE DIAGNOSTIQUE. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

I) TRAITEMENT

1) abstention thérapeutique

2) traitement par hormones thyroïdiennes

3) traitement symptomatique

4) traitement freinateur de la TSH

5) traitement: perspectives d'avenir

II) SYNDROME D'HYPERSENSIBILITE AUX HORMONES THYROÏDIENNES

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

INTRODUCTION

Le syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes est une pathologie rare, découverte par l'équipe de Refetoff en 1967. (92)

Le concept de résistance hormonale avait été précédemment décrit pour les androgènes, les glucocorticoïdes, l'insuline.

Actuellement plus de 460 cas sont recensés et regroupés au sein d'un registre mondial le RTH registry à l'université de Chicago. (8)

Ce syndrome se caractérise biologiquement par une sécrétion inappropriée de TSH avec une élévation des hormones thyroïdiennes libres sans abaissement de la TSH.

Il existe un polymorphisme de l'expression clinique de ce syndrome qui a initialement conduit les auteurs à distinguer deux entités:

Le syndrome de résistance généralisée n'entraînant pas de signe d'hyperthyroïdie et le syndrome de résistance hypophysaire isolée se traduisant habituellement par une thyrotoxicose.

Depuis la première observation d'un tel syndrome, il y a trente ans, et aujourd'hui, la recherche en matière de biologie moléculaire et de génétique a révolutionné notre compréhension de la physiologie thyroïdienne.

Elle a été le point de départ de nombreux travaux sur l'action fondamentale des hormones thyroïdiennes au sein des différents tissus de l'organisme.

La deuxième étape a consisté en l'étude de leur mode d'action à l'échelon cellulaire puis nucléaire avec la découverte de leurs récepteurs.

Enfin le gène codant pour ces récepteurs a été séquencé et a permis de découvrir les mutations responsables du syndrome.

Pour retenir le diagnostic, il faut vérifier l'absence d'interférence de dosage, l'absence d'anomalie des protéines vectrices, l'absence de médication susceptible d'influer sur les hormones thyroïdiennes et éliminer le diagnostic différentiel principal, l'adénome thyroïdienne. La recherche d'une mutation du gène constitue l'ultime étape qui conduit au diagnostic.

Enfin, l'évaluation du retentissement clinique et métabolique conclura à un éventuel traitement.

PHYSIOLOGIE THYROIDIENNE

A) ONTOGENESE DES HORMONES THYROIDIENNES

L'embryogenèse des trois glandes endocrines de l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien se termine à 12 semaines de gestation. Leur maturation fonctionnelle se poursuit environ un mois après la naissance. (33, 36)

La synthèse de la thyroglobuline s'effectue vers le 29^{ème} jour de gestation.

L'iode est fixée et incorporée dans la tyrosine à partir de la 10^{ème} semaine.

Le développement se fait en l'absence de TSH hypophysaire.

Les taux sériques d'hormones libres et totales s'accroissent de la 13^{ème} à la 34^{ème} semaine puis progressent plus lentement ensuite.

Il existe un taux de T3 circulante plus bas que chez l'adulte; les taux de T3 reverse et T3 sulfatée étant plus élevés. la T3 sulfatée décroît à partir du huitième mois de grossesse pour disparaître dans les premiers mois de vie, se transformant en T3. (103)

B) HORMONES THYROIDIENNES ET LEUR SYNTHÈSE

(39, 53, 62, 69, 123)

1) synthèse des hormones thyroïdiennes

Les principales hormones thyroïdiennes sont:

- la thyroxine: 3,5,3,5'tétra iodothyronine ou T4, découverte par Kendall en 1915.
- la 3,5,3' tri-iodothyronine ou T3 identifiée en 1952.

La synthèse des hormones thyroïdiennes comporte plusieurs stades:

- la captation d'iode

Un apport iodé suffisant est indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Il varie entre 50 à 500 µg par jour (150 à 200 en moyenne).

La capture de l'iode est la principale fonction de la membrane basale de la cellule thyroïdienne.

L'essentiel de la captation est réalisé par un transport actif dû au gradient de concentration entre la thyroïde et le reste de l'organisme: la concentration d'iode dans la thyroïde y est 1000 fois supérieure. Ce transport actif est réalisé par l'intermédiaire d'un transporteur d'iodures appelé symporteur sodium-iodure (NIS) dont le gène a été cloné en 1996 par Smanik et ses collaborateurs (86). L'expression du gène et de sa protéine sont dépendants de la TSH.

Une partie de l'iode captée n'est pas utilisée et retourne dans la circulation.

Le transport iodé est régulé par:

- la TSH qui accélère le transport iodé de manière considérable.
- un système d'autorégulation.

Une glande pauvre carencée en iode est plus avide. Sa captation sera plus intense et prolongée.

- des inhibiteurs de compétition, utilisés en stratégie diagnostique ou thérapeutique, comme les anions pertechnate, perchlorate, thiocyanate et certains médicaments bromés (Calcibronat^R).

Des mutations du gène codant pour le symporteur ont été décrites entraînant une incapacité de la glande thyroïdienne à maintenir un gradient de concentration iodée entre le plasma et la thyroïde.

Par ailleurs il semble que le NIS joue un rôle d'auto-antigène chez 15 à 18 % des patients atteints de dysthyroïdie auto-immune. Il semble également être impliqué dans la perte de la capacité de certaines tumeurs thyroïdiennes à concentrer l'iode.

Peuvent également capter l'iode par l'intermédiaire du symporteur d'iodures:

- La muqueuse salivaire.
- La muqueuse gastrique.
- Les plexus choroïdes.
- Le placenta.
- La glande mammaire. Celle-ci présente une activité thyroperoxydasique. Elle est capable d'organifier l'iode.(23)

- l'oxydation de l'iodure

L'iode diffusera très rapidement à travers la cellule thyroïdienne jusqu'au site d'iodation apicale où il est organifié puis couplé aux résidus tyrosyl de la thyroglobuline.

Une fois organifié l'iode minéral entre dans la biosynthèse des hormones thyroïdiennes.

Il est oxydé: $2I^- \rightarrow 2I \cdot \rightarrow I^2$

Cette réaction nécessite deux complexes enzymatiques: la peroxydase et un système générateur d' H_2O_2 .

La peroxydase permet l'oxydation des iodures et leur incorporation dans les résidus tyrosils de la thyroglobuline

- la synthèse de la thyroglobuline

Le gène codant pour la thyroglobuline est situé sur le chromosome 8. Constitué de 260 000 paires de bases, il est présent dans tout l'organisme mais est réprimé au niveau des cellules non thyroïdiennes.

La thyroglobuline est formée de 2 sous-unités de 2748 acides aminés chacune.

Elle est porteuse de résidus tyrosyls.

Sa synthèse débute dans le polyribosome du réticulum endoplasmique rugueux des cellules thyroïdiennes.

Elle est ensuite glycosylée dans le réticulum lisse.

Elle rejoint les vésicules de Golgi, subit un processus d'exocytose vers la colloïde.

Ses résidus tyrosyls les plus superficiels sont oxydés puis elle subit une iodation.

Le taux d'iodation de la thyroglobuline est en France de 0,2 à 0,4% d'iode par gramme de thyroglobuline sèche.

Elle intervient dans le stockage de l'iode et la biosynthèse des hormones thyroïdiennes.

- la synthèse des hormones thyroïdiennes dans la thyroglobuline

Au sein de la thyroglobuline sont couplés deux résidus tyrosyls préalablement iodés:

un résidu tyrosyl est oxydé au niveau d'un atome de carbone située en 3 ou 5 et puis est couplé à un autre résidu oxydé pour former une mono-iodotyrosine (MIT).

Si deux tyrosyls ont été préalablement iodés, la réaction entraîne la formation d'une di-iodotyrosine (DIT).

La tri-iodothyronine (T3) et la tétra-iodothyronine ou thyroxine (T4) sont issues respectivement du couplage d'une MIT avec une DIT et de deux DIT.

Seuls 4 résidus tyrosyls sur les 140 qui composent chaque sous-unité de la thyroglobuline participent au couplage en T3 et T4.

Ces deux réactions, d'oxydation et de couplage sont réalisées par la même enzyme: la peroxydase thyroïdienne.

- le transfert de la thyroglobuline dans la colloïde et son stockage

- l'internalisation de la thyroglobuline par la cellule thyroïdienne

Cette phase est réalisée grâce à des pseudopodes, expansions cellulaires développées par les cellules thyroïdiennes au sein de la colloïde, dans les centrosomes.

- la protéolyse de la thyroglobuline

En fonction des besoins, la cellule thyroïdienne réalise l'endocytose de la thyroglobuline iodée et libère les hormones thyroïdiennes actives par l'hydrolyse de la protéine au niveau des lysosomes sous l'action d'endopeptidases et exopeptidases .

- la libération des hormones thyroïdiennes dans la circulation par

clivage aux extrémités de la thyroglobuline.

T3 et T4 par l'intermédiaire d'un transporteur rejoignent le cytoplasme puis sont sécrétées par un mécanisme encore mal connu.

Les iodotyrosines restant dans la cellules subissent une désiodation, libérant l'iode qui pourra être réutilisée pour la synthèse de nouvelles hormones.

Environ 125 µg de T4 sont libérés par jour tandis qu'une faible quantité de T3 est sécrétée, la majeure partie de la T3 provenant de la désiodation périphérique de la T4.

2) Analogues des hormones thyroïdiennes

Les isomères dextrogyres D-T4 et D-T3 ont une faible activité biologique. Ils n'existent pas in vivo et peuvent être fabriqués chimiquement.

Le 3, 5, 3' - tri-iodoacétique appelé TRIAC a une action similaire à la T3 mais sa fixation sur le récepteur est rapidement réversible malgré son excellente affinité et a donc peu d'activité biologique. Sa capacité freinatrice de la TSH à doses élevée sans action périphérique et effet clinique est intéressant sur le plan thérapeutique.

C) TRANSPORT PLASMATIQUE DES HORMONES

THYROIDIENNES

Les hormones thyroïdiennes présentent un très faible pouvoir de solubilité. Elles sont hydrophobes.

Les hormones thyroïdiennes circulent dans le sang en grande partie liées de façon réversible à des protéines plasmatiques leur permettant d'atteindre leur site d'action.

Les fractions libres sont les fractions actives:

- fraction libre de la T4: 0,2 à 0,03 ‰
- fraction libre de la T3: 2 ‰.

Une modification du taux des protéines de transport, fréquente au cours de certaines affections entraîne une modification des T3 et T4 totales sans affecter leurs fractions libres.

Ces protéines de transport ont une concentration et une affinité pour les hormones thyroïdiennes différentes.

Elles semblent jouer un rôle de réservoir d'hormones thyroïdiennes, qui deviennent facilement échangeables avec le milieu, en régulant la concentration en hormones libres nécessaires aux tissus. (62, 69)

Les trois protéines principales sont:

(11)

- thyroxin binding globulin, liée à la T4 = TBG.

Principale protéine de transport, elle transporte 75% de la T4 et 40% de la T3.

Elle peut fixer une seule molécule de T3 ou T4.

Un grand nombre de molécules modifient la concentration de la TBG :les œstrogènes augmentent sa synthèse hépatique tandis que les hormones thyroïdiennes l'inhibent.

Il existe un polymorphisme génétique lié au chromosome X interindividuel pouvant modifier l'affinité de la TBG pour les hormones thyroïdiennes. De même il peut exister un polymorphisme "intraindividuel" non lié à l'X. (47)

- préalbumine ou transthyrétine

Malgré une affinité plus faible que la TBG pour la T4 sa capacité de transport est élevée.

Elle transporte 20% de la T4 et 1% de la T3.

Elle ne lie qu'une molécule de T4 ou de T3.

Sa synthèse est diminuée au cours de maladies graves non thyroïdiennes par baisse de sa synthèse hépatique.

-albumine

Son affinité est également faible pour la T4 et la T3 mais elle possède une capacité de transport très élevée: elle lie 10% de la T4 et 25 à 30% de la T3.

Diverses dysalbuminémies sont décrites entraînant une augmentation de l'affinité de ces formes anormales pour les hormones thyroïdiennes. (32)

Les autres protéines de transport sont:

- les lipoprotéines : l'Apoprotéine A1 des HDL lie 3 à 6% des hormones thyroïdiennes; la liaison aux LDL est estimée à 0,1% et la liaison aux VLDL à 0,03%. (11)

- les anticorps anti-T3 et anti-T4, s'ils sont présents, ont une affinité variable pour les hormones thyroïdiennes.

Ils circulent par ailleurs à un taux très variable selon les sujets.

D) CATABOLISME DES HORMONES THYROIDIENNES

(17, 22, 62, 69, 97, 124)

La T4 est désiodée en T3 par une enzyme microsomiale, la 5'-iodothyronine désiodase.

Il existe deux variétés de 5'-iodothyronine désiodase: la 5'-iodothyronine désiodase de type I présente dans le foie, les reins et les muscles et la 5'-iodothyronine désiodase de type II présente dans le cerveau, l'hypophyse, le tissu adipeux et le placenta.

La spécificité de l'enzyme de type I repose sur la présence sur son site catalytique d'un atome de sélénium, qui après oxydation se fixe à un atome d'iode provenant de la T4. Son cofacteur semble être le glutathion.

L'enzyme de type II ne possède pas d'atome de sélénium. Son cofacteur semble également être le glutathion. Elle assure la synthèse de T3 préférentiellement dans les tissus où elle est retrouvée. Elle fournit peu d'hormones circulantes.

A noter l'existence d'une troisième désiodase qui ne semble pas fabriquer de T3, retrouvée au niveau du système nerveux central, de la peau et du placenta mais qui semble jouer un rôle dans la clairance plasmatique de la T3.

La T4 peut se désioder en T3 ou reverse T3 (rT3) inactive grâce à la 5'-iodothyronine désiodase de type I.

Le cerveau fabrique beaucoup de rT3.

Le jeûne, une maladie aiguë non thyroïdienne (Syndrome de basse T3) favorisent la désiodation de T4 en rT3.

La rT3 semble préférentiellement éliminée au niveau hépatique.

De même certaines molécules entraînent une désiodation en rT3: propyl-thio-uracile, amiodarone, propanolol, acide iopanoïque. (124)

La T3 subit une réaction de désiodation en di-iodothyronine puis mono-iodothyronine et enfin thyronine éliminée dans les urines.

La T4 et la T3 peuvent subir d'autres réactions:

- Les sulfoconjuguaisons hépatique concerne la T3.
- Les glycuconjuguaisons hépatique, extra-hépatique concernent la T4 (10 à 15 %).

Un inducteur enzymatique tel que la diphénylhydantoinine accélère le catabolisme hépatique de la T4.

Les dérivés conjugués sont excrétés par voie biliaire puis éliminés par voie fécale ou réabsorbés par l'iléon.

La T4 et la T3 peuvent subir une désamination oxydative conduisant au 3,5,3',5'-tétra-iodothyroacétique (TETRAC) et au 3,5,3'-tri-iodothyroacétique (TRIAC) actif biologiquement et ayant une affinité pour les récepteurs à T3 supérieure à celle de T3.

Excrétion rénale et fécale des hormones thyroïdiennes:

L'élimination des hormones thyroïdiennes subit des variations physiologiques et pharmacologiques importantes.

Les hormones libres sont filtrées au niveau du glomérule. La désiodation de T3, T4 et rT3 a lieu dans le tubule proximal puis excrétées dans les urines.

Moins de 10 % de T4 excrétée par le foie; cette fraction s'élève en cas d'hyperthyroïdie.

E) EFFETS TISSULAIRES ET METABOLIQUES DES HORMONES

THYROIDIENNES

(15, 49, 58, 29, 77, 78, 117, 119)

Les hormones thyroïdiennes sont indispensables au bon développement de la plupart des tissus des vertébrés, exerçant de nombreuses actions régulatrices. Une des plus remarquables de leurs actions est la régulation du développement post-embryonnaire.

Elles interviennent dans la différenciation et la croissance, la calorigénèse et le maintien de l'homéostasie métabolique.

1) Croissance et développement du système nerveux

Les hormones thyroïdiennes sont indispensables à une croissance normale, agissant au niveau des cartilages de croissance de façon directe et indirecte en stimulant l'hormone de croissance et l'IGF1.

Elles participent au développement du squelette et à son ossification.

La T3 accélère la résorption osseuse en agissant sur les ostéoclastes.

Les hormones thyroïdiennes interviennent dans la maturation du système nerveux central lors de la myélinisation des fibres nerveuses et du développement des axones, des dendrites et des cellules de Purkinje.

Elles favorisent la migration et la prolifération des cellules nerveuses.

Elles sont nécessaires à l'activité de plusieurs enzymes responsables de la synthèse de neurotransmetteurs. (90)

On compte à l'heure actuelle environ 20000 gènes sous la dépendance des hormones thyroïdiennes au niveau cérébral. (31)

Leur action est primordiale entre la dixième et la seizième semaine de gestation. (71).

2) Cœur

(54)

Le cœur est une des principales cibles des hormones thyroïdiennes.

Elles agissent sur la synthèse des protéines constituant le muscle cardiaque.

Elles augmentent le débit cardiaque et coronaire, la fréquence cardiaque, la consommation en oxygène, la contractilité, la vitesse de conduction et le taux d'éjection du ventricule gauche.

Le cœur hyperthyroïdien est hypertrophique et hypercontractile.

Elles augmentent le nombre de récepteurs β_3 adrénergiques ainsi que leur affinité pour les catécholamines.

Le myocarde hypothyroïdien présente une diminution de son volume, de sa fraction d'éjection systolique et de son débit cardiaque.

3) Muscle

Les hormones thyroïdiennes contrôlent la production et la consommation énergétique au niveau du muscle.

Elles induisent des modifications de la myosine ayant une conséquence directe sur la bioénergétique.

Elles modulent l'expression des gènes codant pour les sous-unités α et β des pompes Na-K ATPase membranaires: multipliées par deux dans l'hyperthyroïdie, les pompes sont diminuées de moitié lors de l'hypothyroïdie.

Ces modifications du nombre de pompes Na-K ATPase membranaires avec le statut thyroïdien sont un facteur important de la consommation énergétique.

L'hyperthyroïdie s'accompagne d'une fonte musculaire et d'une élévation de la créatininurie.

L'hypothyroïdie abaisse le nombre des myofibrilles et entraîne une infiltration mucopolysaccharidique.

4) Intestin

Les hormones thyroïdiennes accélèrent sa motilité.

5) Poumon

Les hormones sont nécessaires à la maturation pulmonaire en intervenant au cours de la synthèse du surfactant.

6) Système endocrinien

Les hormones participent au développement du système endocrinien notamment elles stimulent la synthèse de l'hormone de croissance.

7) Système immunitaire

Des récepteurs nucléaires spécifiques aux hormones thyroïdiennes sont présents dans les lymphocytes et les autres tissus lymphoïdes. Le système immunitaire est affecté lors de dysthyroïdie.

En cas d'hypothyroïdie expérimentale on assiste à une diminution de taille des ganglions et de la rate et à une altération de la réponse lymphocytaire aux mitogènes. Les lymphocytes T semblent être les plus touchés.

En cas d'hyperthyroïdie des phénomènes inverses peuvent s'observer de façon inconstante.

Des modifications de l'activité thymiques sont fréquentes.

La sécrétion des facteurs thymiques (thymosine- α -1, thymopoïétine et thymuline) semble être modulée par les hormones thyroïdiennes.

Le caractère immunologique de la pathologie thyroïdienne n'est pas mis en cause dans le mécanisme de ces modifications immunitaires

8) Tissu adipeux

Les différents statuts thyroïdiens entraînent des modifications du tissu adipeux brun et blanc par l'intermédiaire des catécholamines.

La principale fonction du tissu brun est d'assurer la thermorégulation. Le tissu blanc est un réservoir d'énergie. (64)

9) Effets métaboliques des hormones thyroïdiennes

- sur la thermogénèse:

Régulation de la température.

Augmentation de la consommation d'oxygène et production de chaleur secondaire à

l'activation du transport du Na^+ par la Na^+/K^+ ATPase au niveau hépatique, musculaire, cardiaque et rénal.

- sur le métabolisme glucidique:

Action hyperglycémiant par augmentation de l'absorption intestinale du glucose, diminution de la glycogénogenèse hépatique, augmentation de la néoglucogénèse et accélération de la dégradation de l'insuline.

Activation de l'activité glucose-6-phosphatase.

Augmentation de la consommation tissulaire de glucose.

Augmentation de la cétogénèse hépatique. (15, 96)

- sur le métabolisme protidique:

Les hormones thyroïdiennes entraînent une balance protéique négative.

La T3 administrée chez un sujet sain augmente le catabolisme et l'excrétion d'azote.

L'accélération catabolique prédomine au niveau musculaire; la 3 méthyl-histidine (composant du muscle squelettique) dosé dans les urines en est un marqueur.(35)

- sur le métabolisme lipidique:

Les hormones thyroïdiennes ne semblent pas avoir un effet lipolytique direct mais stimulent la lipolyse dépendante des catécholamines, l'oxydation, la synthèse et l'estérification des acides gras. Le risque athéromateux est accru chez les sujets hyperthyroïdiens.

L'activité de la lipase hépatique est accrue tandis que l'activité des lipoprotéines lipases est peu modifiée. Elles accélèrent la synthèse du cholestérol (semble inhibée à des taux supra-physiologiques) en régulant l'expression du gène de l'HMG CoA réductase.

Elles augmentent le nombre de récepteurs aux LDL.

Elles augmentent l'excrétion biliaire et fécale du cholestérol.

Leur action sur les triglycérides est variable.(13, 14, 15)

- sur le métabolisme phosphocalcique:

Augmentation de la synthèse et de la résorption osseuse (déminéralisation, élévation de la calcémie possibles lors d'hyperthyroïdie).

10) Effets à l'étape membranaire

Les hormones thyroïdiennes se fixent sur des récepteurs membranaires bien identifiés, appelés HAS (high capacity binding) site ou LAS (low capacity binding site) entraînant:

- La désiodation de T4 en T3 qui semblerait se réaliser également au niveau du réticulum endoplasmique.

- L'internalisation des hormones.

- L'activation de l'entrée de Ca^{2+} dans les cellules.

- La stimulation de l'activité (Na^+-K^+) -ATPase membranaire expliquant la consommation d'oxygène accrue et l'effet calorigène des hormones thyroïdiennes.

D'autres actions sont démontrées:

- L'activation de la lipolyse par action sur l'adényl-cyclase membranaire des adipocytes.

- L'activation de cette même enzyme au niveau myocardique.

- L'augmentation du nombre de récepteurs aux catécholamines.

- La modification de la perméabilité membranaire à différents composés.(55)

11) Effets à l'étape cellulaire

La T3 active:

- La synthèse protéique et enzymatique.

- La phosphorylation oxydative au niveau mitochondrial, soit la quantité d'ATP produite par molécule d'oxygène consommée.

Les hormones thyroïdiennes stimulent la croissance de lignées cellulaires d'origine néoplasique, T3 jouant un rôle de modulateur. (70)

Gènes dont l'expression est influencée par les hormones thyroïdiennes

(extrait de : mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes. Régulation de la transcription.

J. Torresani. La thyroïde et Regulation of gene expression by the thyroid hormone receptor.

Glass BBA 1990, 1032, 157-176.)

	ARNm abondance relative	Transcription	ARNm stabilité
Développement somatique			
Hormone de croissance GH (rat)	↑	↑	↑
Kératines : - xénopes	↑		
- mammifères		↓	
Système nerveux			
Protéine basique de la myéline	↑		
NGF	↑	↑	
Muscle (coeur, squelette)			
Chaîne lourde α de myosine	↑	↑	
Chaîne lourde β de myosine	↓		
Ca ⁺⁺ - ATPase sarcoplasmique	↑	↑	
Calorigénèse			
Na ⁺ K ⁺ ATPase	↑	↑	
Thermogénine	↑	↑	
Métabolismes			
Enzyme malique			↑
Cholestérol 7 α hydroxylase	↑	↑	
HMG-CoA réductase	↑	↑	
Récepteur de LDL	↑	↑	
Glucokinase	↑	↑	
Rétrocontrôles			
TSH sous-unités α et β			
TRH	↓	↓	

F) REGULATION DE L'HORMONOGENESE

1) Axe hypothalamo-hypophysaire

La TRH stimule la TSH. Ce tripeptide présent dans de nombreuses structures du système nerveux central est le principal activateur de la sécrétion thyroïdienne. Atteignant l'hypophyse par le système porte hypothalamo-hypophysaire, le TRH endogène se fixe sur un récepteur membranaire de la cellule thyroïdienne. L'action du TRH passe par l'activation du système membranaire adénylate cyclase avec production d'AMPcyclique.

La somatostatine et la dopamine inhibent la TSH et diminuent sa réponse au TRH. L'action inhibitrice de la somatostatine s'exerce au niveau hypothalamique. Elle diminue la concentration cellulaire d'AMPcyclique.(56)

2) Hypophyse

(18, 56, 126)

La TSH est une glycoprotéine sécrétée par les cellules thyroïdienne de l'antéhypophyse. Son poids moléculaire est de 28000 Daltons. La concentration plasmatique de TSH n'est pas constante au cours du nyctémère.

Elle est constituée de deux sous-unité α et β , cette dernière portant la spécificité fonctionnelle de la molécule.

La sous-unité α est commune aux gonadotrophines et à l'HCG. Elle est synthétisée en excès et circule sous forme libre, la forme libre de la sous-unité β étant quasiment inexistante.

Le rapport molaire sous-unité α (ng/ml) / TSH (ng/ml) représente un élément discriminatoire entre une sécrétion inappropriée de TSH en rapport avec un adénome hypophysaire et une sécrétion inappropriée de TSH en rapport avec un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes. Classiquement un ratio supérieur à 1 est en faveur d'un adénome thyroïdienne tandis qu'un ratio inférieur à 1 caractérise un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes.

Plusieurs facteurs influencent la TSH:

Le TRH est le principal activateur de la fonction thyroïdienne. Son délai d'action est rapide.

Les glucocorticoïdes à doses pharmacologiques diminuent la sécrétion et les réserves de TSH à l'état basal et sous stimulation par le TRH. Leur site d'action semble double, hypothalamique et hypophysaire.

La sécrétion physiologique endogène de glucocorticoïdes ne semble pas inhiber la sécrétion thyroïdienne.

Le rythme de la TSH est indépendant du sexe. Les stéroïdes gonadiques régulent très peu la sécrétion de TSH. On note simplement un taux basal de TSH un peu plus élevé chez la femme. Les œstrogènes semblent augmenter le nombre de récepteurs hypophysaires au TRH, mais il n'existe pas de relation nette entre l'activité thyroïdienne et le degré d'imprégnation œstrogénique au cours du cycle ovarien. Les androgènes peuvent réduire la réponse thyroïdienne à une injection de TRH.

Facteur essentiel de la régulation négative de la sécrétion thyroïdienne, les hormones thyroïdiennes ont plusieurs points d'impact sur la cellule hypophysaire.

Elles entraînent l'inhibition de la synthèse de la TSH par induction au niveau chromatinien de la formation d'un ARNm codant pour l'élaboration d'un inhibiteur de la synthèse de la TSH.

T3 et T4 pénètrent dans la cellule thyroïdienne et se fixent sur un récepteur nucléaire spécifique. (T3 se fixe tandis que T4 subit une monodéiodination cytoplasmique qui fournit environ 50% de la T3 cellulaire).

Une fois fixée sur le récepteur spécifique le délai d'action de la T3 est de 48 heures.

Il existe un rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes sur la TSH:

Par diminution des récepteurs membranaires à TRH.

Par blocage de la libération de la TSH

Par redistribution du calcium intracellulaire inhibant les effets cellulaires du TRH.

Parallèlement les hormones thyroïdiennes semblent modifier le contenu et la libération hypothalamique de somatostatine.

3) Cellule thyroïdienne

La TSH, l'iode et d'autres facteurs interviennent dans la régulation.

- TSH

Augmente le nombre et le volume des cellules thyroïdiennes en activant l'AMPc.

Active la synthèse hormonale en activant l'AMPc et la cascade phosphatidyl inositol-Ca²⁺.

- Iodure

L'excès d'iode diminue la sécrétion des hormones thyroïdiennes en inhibant la cascade phosphatidyl inositol- Ca^{2+} .

- Autres facteurs

Le froid augmente la TSH et les hormones thyroïdiennes.

L'HCG possède une sous-unité α proche de celle de la TSH pouvant dans certaines conditions avoir un effet analogue.

D'autres facteurs semblent jouer un rôle qui semble mal connu: les TSI, les prostaglandines E1, la noradrénaline, les bradykinines, l'ATP, le GMPc.

EXPLORATIONS FONCTIONNELLES THYROIDIENNES

A) HORMONES THYROIDIENNES CIRCULANTES

Les premières techniques de dosage utilisaient la méthode de radiocompétition .

Les biologistes actuels utilisent les méthodes radio-immunologique ou immuno-enzymatique.

Seul le dosage de la fraction libre a un intérêt diagnostique.

VALEURS NORMALES: ces valeurs peuvent être sensiblement différentes d'un laboratoire à l'autre.

T3 libre: 2 à 6 ng/l soit 3 à 9 pmol/l

T4 libre: 7,4 à 19,4 ng/l soit 9,5 à 25 pmol/l

Reverse T3 (peu utilisée en pratique courante): 300 à 500 ng/l soit 460 à 770 pmol/l.

Ses fluctuations, souvent parallèles à la T4 sont inverses à celles de la T3.

B) TSH

Son dosage utilise les mêmes techniques que celui des hormones thyroïdiennes. La dénomination actuelle pour la TSH, en raison de la performance des nouveaux anticorps utilisés, est la TSH ultrasensible. Nous disposons actuellement de dosage de TSH de troisième et quatrième génération

VALEURS NORMALES:

TSHus: 0,5 à 4,5 μ U/m

Chez le nouveau né le dosage de la TSH est réalisé sur papier buvard. Le "taux de rappel" est de 35 μ UI/ml. au delà le bilan est renouvelé à la recherche d'une hypothyroïdie néonatale.

(88)

C) AUTRES PARAMETRES UTILISES EN PATHOLOGIE THYROIDIENNE

1) La thyroglobuline

Elle est dosée par méthode radio-immunologique. Sa valeur normale est extrêmement variable d'un laboratoire à l'autre: entre 2 et 25 ng/ml.

La présence d'anticorps anti-thyroglobuline fausse son dosage. Ils doivent être recherchés et couplés à un test de surcharge.

Son dosage ne présente pas d'intérêt clinique, il est utile pour les tumeurs thyroïdiennes différenciées ou elle constitue un marqueur de suivi après traitement radical.

2) Les anticorps

- * Les anticorps anti- thyroglobuline, anti-microsomaux, anti-thyropéroxydase.
- * Les anticorps anti-récepteur de la TSH(TSAB et TBiAB).
- * Les anticorps anti-hormones thyroïdiennes qui se comportent comme des protéines porteuses et interfèrent avec les anticorps utilisés dans les méthodes de dosage.

3) La thyroxin binding globulin (TBG)

Son dosage est radio-immunologique.

Nous avons vu précédemment les situations qui pouvaient la modifier.

4) L'iodémie totale

Valeurs habituelles entre 230 et 620 nmol/l.

5) L'iodurie

L'iodurie est en France d'environ 800 nmol/24 heures chez l'adulte.

6) Le test au TRH sur la TSH

Il n'est désormais plus utilisé pour dépister une hyperthyroïdie depuis le dosage de la TSHus. 200 à 400 µg de TRH sont injectés par voie intraveineuse. Il a un intérêt dans les pathologies hypothalamo-hypophysaires.

La réponse de la TSH à la stimulation par TRH est proportionnel à son taux basal. Son pic atteint habituellement se situe entre 5 et 20µU/ml.

D) VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DES HORMONES THYROIDIENNES CIRCULANTES

(69)

1) Chez le nouveau né

A la naissance la TSH du cordon est élevée à environ 10 µU/ml entraînant une élévation concomitante de la T4 (qui est multipliée par 2), et de la T3 (multipliée par 4 à 6).

La TSH se normalise vers le 3^{ème} jour.

La T4 ne se normalise que vers la 2^{ème} ou 3^{ème} semaine.

La T3 se stabilise en 7 à 10 jours .

2) Chez l'enfant

La T3 libre est remarquablement stable avec une moyenne de 4,92 pg/ml (entre l'âge de 10 jours et l'âge de 2 ans) . Ces taux sont significativement supérieurs à ceux de l'adulte.

La T4 libre et la TSH sont proches de l'âge adulte.(118)

3) Chez l'adulte

T4 et TSH sont stables, tandis que T3 diminue avec l'âge.

4) Chez le sujet âgé

Les perturbations biologiques sont estimées à 15 % chez le sujet de plus de 75 ans, alors qu'une réelle pathologie est présente dans un cas sur 5 parmi les sujets présentant de telles anomalies. La cause de l'abaissement progressif de la T3 n'a pas été prouvée mais il semble que le syndrome de " basse T3 " auparavant attribué à l'âge soit en réalité lié à une maladie intercurrente ou à une dénutrition.

Cette diminution de la T3 pourrait s'expliquer par une carence en Sélénium, cofacteur de la 5'- déiodinase.

La TSH peut dans certains cas être diminuée ainsi que l'amplitude de sa réponse au TRH.

Elle peut parfois être indétectable lors d'une maladie aiguë, se normalisant en 4 à 6 semaines pendant la phase de convalescence. (40)

5) au cours de la grossesse

(46, 80)

- au cours du premier trimestre:

Augmentation de T3 et T4 totales par augmentation de la TBG (due à l'excès d'oestrogènes).

Cette élévation de la TBG s'accompagne d'une diminution du degré moyen de saturation de la TBG par la thyroxine.

Abaissement de la TSHus.

Pendant la première moitié de la grossesse on observe une chute progressive des hormones libres qui restent dans les limites de la normale.

E) VARIATIONS PATHOLOGIQUES (thyroïdiennes) DES HORMONES

THYROÏDIENNES CIRCULANTES

1) Hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie périphérique entraîne:

Une élévation de la T4 et de la T3 et un abaissement de la TSHus.

2) Hypothyroïdie périphérique

l'hypothyroïdie périphérique entraîne des variations inverses:

TSHus élevée, T3 et T4 abaissées.

F) AUTRES CAUSES DE VARIATIONS DES HORMONES

THYROÏDIENNES CIRCULANTES

Des variations de la T4 totale peuvent être observées avec parfois modification de la fraction libre.

1) Elévation de la T4

* La diminution de la conversion périphérique de la T4 en T3 se voit

- au cours de certains traitements:

Amiodarone, salicylés.

- au cours de certains états pathologiques:

Insuffisance hépatique ou rénale, jeûne prolongé.

* La diminution de la clairance métabolique de la T4 peut s'observer au cours d'un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Les T4 totale et libre peuvent s'élever.

* L'augmentation des protéines porteuses peut élever la T4 totale et parfois la T3 totale, la T4 libre restant habituellement normale.

La TBG est augmentée au cours:

- de la grossesse.

- du traitement par œstrogènes, l'héroïne, la méthadone, les phénothiazines de façon prolongée.

- de situations pathologiques: hépatique, porphyrie

- d'un excès congénital de TBG.

* Une affinité accrue pour une autre protéine porteuse, notamment l'albumine ou la préalbumine, élève les hormones thyroïdiennes. C'est le cas de l'hyperthyroïdisme familiale dysalbuminémique qui s'accompagne d'une euthyroïdie clinique. La molécule d'albumine est modifiée se fixant sur un site inhabituel de la T4 et avec une affinité supérieure à l'albumine normale. (32, 79)

Young a retrouvé, chez une famille atteinte d'une hyperthyroxinémie dysalbuminémique, de véritables maladies thyroïdiennes associées: un cas de maladie de Basedow et une maladie d'Hashimoto. Le diagnostic et le suivi biologique sont perturbés par la dysalbuminémie.

(137)

Une forme anormale de thyroxin binding globulin possédant une affinité différente pour les hormones thyroïdiennes a été décrite par Paul LEE en 1979 et Borst en 1982 met en évidence une forme anormale de TBG ayant une capacité de fixation à la T4 et à la T3 supérieure .

Elle se situe au niveau du pic de l'albumine sur le tracé électrophorétique du sérum.(16,87)

Quatre mutations de la préalbumine ou transthyrétine ont été identifiées depuis 1990. La transthyrétine ainsi mutée présente une augmentation de son affinité pour la T4.(95)

* La présence d'auto anticorps anti-T3 ou anti-T4 élève les hormones thyroïdiennes par interférence avec les anticorps utilisés pour les méthodes de dosage. (112)

2) Abaissement de la T4

* La diminution des protéines porteuses peut se rencontrer dans les circonstances suivantes abaissant la T4 totale, parfois la T3 totale et plus rarement la T4 libre:

- diminution congénitale de la TBG ou de l'albumine
- diminution acquise lors de la prise d'androgènes, de corticostéroïdes, de diphénylhydantoïne, lors d'une perte protéique rénale ou entérale ou encore un jeûne prolongé, la cirrhose hépatique (la T3 est diminuée et transformée en rT3 qui augmente).

Cette diminution est étroitement corrélée à l'albuminémie. Le rapport rT3/T3 est un facteur pronostic étroitement corrélé au degré de gravité de la maladie. (107)

L'aspirine, l'héparine peuvent interférer dans les dosages.

3) Maladies non thyroïdiennes

* Syndrome de basse T3 ou de basses T3 et T4 lors de maladies graves ou de maladies de système. (70)

* Néphropathies:

L'insuffisance rénale majeure s'accompagne d'un abaissement des hormones thyroïdiennes essentiellement totales avec une TSH non augmentée. La rT3 peut être augmentée.

Au cours du syndrome néphrotique, la T4 libre et la T4 totale sont diminuées par abaissement de la thyroxin binding globulin (fuite urinaire de TBG ainsi que de T4) qui est fonction de l'intensité du syndrome néphrotique. Une fois le syndrome corrigé, les hormones se normalisent rapidement. (50)

* L'infection par le V.I.H. peut s'accompagner d'une élévation de la T4 et de la TBG ainsi que d'une diminution de la rT3.

* Maladies psychiatriques:

Lors d'un état dépressif la TSH peut être initialement abaissée. Les réponses au test à la TRH sur la TSH lors de la psychose maniaco-dépressive varient en fonction de la phase maniaque ou dépressive.

	T4	TBG	préalbumine
grossesse	↑	↑	→
œstrogènes	↑	↑	→
Elévation congénitale de TBG	↑	↑	→
testostérone	↓	↓	→
Syndrome néphrotique	↓	↓	↓
Diminution congénitale de TBG	↓	↓	↓ ou ↑
Maladie chronique	↓	→	↓

Perturbations thyroïdiennes liées aux médicaments. Extrait de: la thyroïde du sujet âgé.

Frankart L. Les annales d'Endocrinologie. 1998, 59, 59-66

TSH		
	Diminution	<ul style="list-style-type: none"> • Dopamine, L-DOPA • Corticoïdes à doses moyennement élevées • Amiodarone
	Augmentation	<ul style="list-style-type: none"> • Neuroleptiques et apparentés (métoclopramide...) • Amiodarone (début de traitement)
T4 libre		
	Augmentation	<ul style="list-style-type: none"> • Héparine (artéfact) • Corticoïdes à fortes doses • Iode à fortes doses/ Amiodarone • Propanolol • Furosémide à hautes doses • Diphénylhydantoïne, en dose de charge
	Diminution	<ul style="list-style-type: none"> • Diphénylhydantoïne, en dose d'entretien • Carbamazépine, en dose d'entretien

G) EXPLORATIONS IN VIVO

(53,67)

1) scintigraphie thyroïdienne

L'exploration isotopique de la glande thyroïdienne nous renseigne sur ses caractéristiques morphologiques et fonctionnelles.

Trois isotopes sont principalement utilisés au cours des scintigraphies thyroïdiennes.

- l'iode 131

Ayant un fort pouvoir d'irradiation il est actuellement utilisée en thérapeutique.

- l'iode 123

Il est le meilleur isotope de l'iode pour la scintigraphie mais présente des impuretés qui gênent son utilisation. Par ailleurs son coût de production et d'irradiation est élevé. Il est intéressant pour explorer les anomalies fonctionnelles, la fixation thyroïdienne et son profil.

- le technetium 99m

Il est le plus utilisé en routine. Il pénètre dans la cellule thyroïdienne de la même façon que l'iode inorganique. Il présente un inconvénient: 2% des nodules chauds au technetium se révèlent froids à l'iode.

Isotopes utilisés dans l'exploration thyroïdienne (74)

	½ vie	UTILISATION	COMMENTAIRES
^{99m} Tc	6 heures	Scintigraphie thyroïdienne	Faible coût - faible irradiation
¹²³ I	13,3 heures	Scintigraphie thyroïdienne	Meilleur isotope d'imagerie - coûteux peu disponible
¹³¹ I	8,1 jours	Thérapeutique Visualisation du cancer étude de la fixation.	Irradiation élevée par émission β
¹³² I	2,3 heures	Mesure de fixation précoce	Faible irradiation Intéressant pour l'étude de la captation précoce
¹²⁵ I	60 jours	Dosage radio-immunologique étude métabolique	Non utilisé in vivo Faible énergie

D'autres traceurs ont été utilisés dans des cas particuliers: le césium 137, le gallium 67, le thallium 201.

2) Fixation thyroïdienne de l'iode radioactif

L'administration de l'iode permet d'explorer le métabolisme iodé. Il subit les modifications de l'iode: il est capté, concentré, oxydé et transformé en iode hormonal qui est libéré dans la circulation. Il émet un rayonnement γ détectable par un compteur à scintillation.

L'iode 131 est administré par os (20 à 60 μCi). Son accumulation intrathyroïdienne est mesurée aux 2^{ème}, 6^{ème}, 24^{ème}, 48^{ème} heure.

- si la fixation est normale sa pente sera rapide:

- 10 à 20% à la 2^{ème} heure
- 20 à 30% à la 6^{ème} heure
- 40 à 50% à la 24^{ème} heure

- une fixation basse ou nulle évoque:

Nous sommes en présence d'une hypothyroïdie, d'une thyroïde saturée en iode, d'une thyroïdite subaiguë ou d'une thyrotoxicose factice.

- une fixation élevée et précoce associée à une élimination rapide (avec angle de fuite) évoque une maladie de Basedow

- une fixation élevée et l'élimination est lente est en faveur d'un goitre avide d'iode

3) Le test au perchlorate (400 à 1000 mg per os).

Il est utilisé en cas de suspicion de trouble de l'hormonogénèse; administré après la prise d'iode radioactif il entraîne la transformation de l'iodure en iode inorganique, ces ions chassant les ions iodures non organifiés hors de la thyroïde. Le test est positif si la chute de la radioactivité est de plus de 15% au cours des 60 minutes qui suivent son absorption.

4) Le test de Werner ou freinage thyroïdien

Il consiste à mesurer la fixation de l'iode radioactif par la thyroïde avant et après freinage par l'administration de T3.

Le premier jour une courbe de fixation standard est effectuée.

Les cinq jours suivants la T3 est administrée à la dose de 100µg/24 heures en quatre prises.

Le septième jour une nouvelle courbe de fixation est réalisée.

- le test est normal si le septième jour la fixation chute de 50% par rapport au premier jour, la T3 freinant la TSH endogène.

- au cours de l'hyperthyroïdie la fixation n'est pas freinée.

MARQUEURS DE L'IMPREGNATION HORMONALE

THYROIDIENNE

L'étude des marqueurs de l'imprégnation hormonale reflète l'action au niveau tissulaire des hormones thyroïdiennes.

Dans de nombreuses situations pathologiques ces marqueurs subissent des variations parallèles à celles des hormones thyroïdiennes, mais le taux des hormones circulantes n'est cependant pas toujours le reflet des effets cliniques ou métaboliques au niveau des tissus cibles.

Dans le cas du syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes on assiste à des variations parfois opposées. L'étude de ces marqueurs a donc un intérêt diagnostique dans ces pathologies complexes. (111)

A) RETENTISSEMENT METABOLIQUE

1) Métabolisme basal

L'action des hormones thyroïdiennes aboutit à une augmentation des dépenses énergétiques et de la thermogénèse par consommation d'oxygène accrue.

La calorimétrie permet de calculer la consommation d'O₂ appelée VO₂.

La VO₂ semble corrélée à la T3 libre.

2) Métabolisme lipidique

Le cholestérol total est un marqueur de l'action des hormones thyroïdiennes.

Selon le statut thyroïdien les LDL circulent à des taux variables. L'excès d'hormones thyroïdiennes abaisse le LDL cholestérol et l'apolipoprotéine B.

Par l'intermédiaire de la lipase hépatique les hormones thyroïdiennes agissent sur l'apolipoprotéine A1 qui est abaissée lors de l'hyperthyroïdie.

Les triglycérides reflètent mal l'action des hormones thyroïdiennes.

3) Métabolisme protidique

Diverses protéines sont sensibles aux hormones thyroïdiennes servant de marqueur de leur action tissulaire:

- La fibronectine

Les hormones thyroïdiennes augmentent le taux circulant de fibronectine.

L'adjonction de T3 inhibe l'incorporation de fibronectine au sein des fibroblastes cutanés.

Cet effet inhibiteur peut être diminué au cours de la résistance aux hormones thyroïdiennes.

- L'enzyme de conversion

Son taux évolue parallèlement à celui des hormones thyroïdiennes (augmenté chez 90% des patients hyperthyroïdiens). Celles-ci stimulent des enzymes protéolytiques libérant l'enzyme de conversion issue des cellules endothéliales.

- La Protéine de liaison de l'estradiol et de la testostérone: TEBG ou SHBG (30, 104)

Synthétisée par le foie, elle est le reflet de la sensibilité hépatique aux hormones thyroïdiennes.

Son taux est corrélé à celui des hormones thyroïdiennes. Il est très souvent élevé lors de l'hyperthyroïdie, et s'abaisse lors du traitement.

Chez le patient hypothyroïdien elle peut être abaissée, son taux se normalisant après substitution. La SHBG est un mauvais indicateur en cas d'hypothyroïdie.

Chez le sujet normal, l'administration de T3 élève le taux de SHBG à des valeurs similaires à celles retrouvées lors de l'hyperthyroïdie endogène.

Chez le patient atteint de syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes l'adjonction de T3 peut avoir des effets paradoxaux et diminuer la SHBG. (111)

- L'ostéocalcine

Synthétisée par les ostéoblastes elle est la protéine la plus abondante du tissu osseux en dehors du collagène. Elle constitue un marqueur spécifique et sensible du métabolisme de l'os.

Elle est élevée lorsque le turn-over du tissu osseux s'accélère (hyperparathyroïdie, ostéodystrophie rénale, maladie de Paget...)

Son taux est corrélé à la T3. Comme la calcémie, la calciurie, les phosphatases alcalines et l'hydroxyprolinurie qui sont des marqueurs moins sensibles et moins spécifiques, elle s'élève lors de l'hyperthyroïdie.

Il est intéressant de noter qu'elle se normalise après 16 semaines de traitement (durée du cycle du remodelage osseux). (42)

- La myoglobine et les CPK

Leur élévation est un bon marqueur de l'hypothyroïdie. Elle serait due à une augmentation de la perméabilité membranaire des cellules du muscle squelettique et à une diminution de leur clairance.

4) Autres marqueurs

- La ferritine

Il existe une corrélation entre le taux de ferritine et le taux d'hormones thyroïdiennes.

Elle augmente lors de l'hyperthyroïdie et se normalise avec l'euthyroïdie.

Chez le sujet hypothyroïdien elle s'élève après la substitution.

Elle augmente lors de l'administration de T3 (augmentation détectée en 7 jours) chez le sujet sain contrairement au sujet présentant un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes. (113)

- La prolactine

Lors de l'hypothyroïdie infraclinique la prolactine peut être augmentée. Plus sensible est le test de stimulation de la prolactine par le TRH: son pic est augmenté de façon constante en cas d'hypothyroïdie infraclinique.

B) RETENTISSEMENT TISSULAIRE

1) Activité musculaire

- Achilléoréflexogramme

Les temps de contraction et demi-décontraction sont modifiés lors des dysthyroïdies.

Leur mesure est actuellement abandonnée car trop subjective.

- Enzymes musculaires

L'augmentation des CPK, LDH et des transaminases accompagne l'hypothyroïdie.

La myoglobulinémie peut également être dosée. Elle est également augmentée lors de l'hypothyroïdie.

2) Appareil cardiovasculaire

Plusieurs examens combinés permettent le calcul du temps d'éjection ventriculaire gauche et de la période prééjectionnelle. Ils sont en pratique peu utilisés.

L'échocardiographie en mode M mesure les intervalles de temps systoliques.

Au cours de l'hyperthyroïdie l'intervalle de temps séparant la fermeture de la valve mitrale de l'ouverture de la valve aortique est raccourci. Ce temps semble être un excellent marqueur de l'action des hormones thyroïdiennes sur le cœur.

L'étude de la fonction diastolique ventriculaire gauche lors de l'échocardiographie doppler permet de mettre en évidence lors de l'hypothyroïdie un ralentissement de la relaxation myocardique (phénomène similaire retrouvé au niveau du muscle squelettique).

3) Système hématopoïétique

- Erythrocytes

Les anomalies érythrocytaires sont fréquentes au cours des dysthyroïdies ne s'accompagnant pas systématiquement d'anémie vraie.

L'hyperthyroïdie entraîne une microcytose et un abaissement de la teneur globulaire moyenne en hémoglobine. L'anémie est retrouvée dans 10 à 15% des cas.

Des anomalies de la répartition électrophorétique ont été décrites avec élévation des fractions mineures de l'hémoglobine.

L'hypothyroïdie s'accompagne d'une macrocytose et d'une réduction du nombre d'érythrocytes. Dans 30 à 50% des cas elle provoque une anémie.

Par ailleurs d'autres pathologies associées peuvent être responsables d'anémie. (gastrite atrophique achlorhydrique).

Des troubles de la crase sanguine sont parfois associés aux dysthyroïdies.

Ses anomalies disparaissent lors du retour à l'euthyroïdie.

- Leucocytes

L'hyperthyroïdie non traitée s'accompagne d'une diminution relative des polynucléaires neutrophiles par un phénomène de margination et d'une augmentation relative des polynucléaires éosinophiles, des lymphocytes et des monocytes.

- Plaquettes

La demi-vie des plaquettes est diminuée lors de l'hyperthyroïdie. De rares cas de thrombopénie auto-immune y sont associés. Une tendance à l'hypocoagulabilité a été décrite lors de l'hyperthyroïdie, le retour à l'euthyréose réparant cette tendance mais les différentes études sont souvent contradictoires.(121)

Chez le sujet hypothyroïdien il existe une diminution de l'adhésivité avec une baisse des facteurs plaquettaires VII, IX et X. Un cas de maladie de Willebrand acquise a été rapporté.(2)

MODE D'ACTION DES HORMONES THYROIDIENNES AU

NIVEAU NUCLEAIRE, LES RECEPTEURS NUCLEAIRES

(84, 101, 111)

Les effets des hormones thyroïdiennes sont dus à l'activation de récepteurs nucléaires spécifiques de T3.

Les hormones thyroïdiennes sont les régulateurs transcriptionnels et post-transcriptionnels de l'expression des gènes.

La T4 pénètre dans la cellule, est déiodée en T3 qui pénètre le noyau et se fixe à son récepteur. Le complexe formé par le récepteur et son ligand la T3 a un pouvoir d'activation ou de répression de la régulation des gènes

La transcription de l'ARN messenger peut ensuite débiter. La T3 exerce son action principale en stimulant la production d'ARN messenger et en favorisant son accumulation (l'administration de T3 augmente la $\frac{1}{2}$ vie de l'ARN messenger).

Les récepteurs nucléaires à T3 appartiennent à une "superfamille" de protéines intracellulaires.

Les gènes codant pour les récepteurs des différentes hormones appartiendraient à une famille provenant d'un gène ancestral commun comprenant notamment les oncogènes.

Leurs fonctions sont au nombre de trois:

- lier l'hormone de façon spécifique et avec une forte affinité.
- se lier sur des domaines spécifiques de l'ADN appelé HRE (hormone responsive element, ou TRE lorsqu'il s'agit du récepteur des hormones thyroïdiennes) agissant comme des activateurs ou des inhibiteurs.
- activer ou inhiber la transcription de certains gènes situés en "cis" des HRE.

Ils sont constitués de six domaines:

- A et B pour la région aminoterminal.
- C pour le domaine de liaison avec l'ADN.
- D à droite de C.
- E pour la liaison avec l'hormone.
- F pour l'extrémité carboxyterminale.

Ces récepteurs nucléaires ont une organisation structurale de base avec des séquences très conservées d'un récepteur à l'autre et des zones de variabilité qui définissent des sous-groupes de récepteurs au sein desquels s'expriment des spécificités différentes.

On peut classer ces récepteurs en trois groupes selon la structure des HRE:

- le groupe des glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, de la progestérone et des androgènes.

Leur séquence HRE est: **AGAACA nnnTGTTCT** (A:adénine; G:guanine; C:cystidine; T:thymine; n:base non spécifique).

- le groupe des œstrogènes dont la séquence HRE est: **AGGTCA nnn TGACCT**.

- le groupe des hormones thyroïdiennes, de l'acide rétinoïque et de la 1,25(OH)₂ vitamineD3 dont la séquence HRE est: **AGGTCA TGACCT**. Ce sont les récepteurs les plus courts.

LE RECEPTEUR AUX HORMONES THYROIDIENNES

(119, 122)

Nous devons la première identification du site liant les hormones thyroïdiennes, T3 en particulier, avec une haute affinité, à l'équipe de J.H Oppenheimer en 1972.

Les récepteurs à T3 ont une masse molaire d'environ 49 000.

Ils ont une affinité pour T3 d'environ $2 \times 10^9 \text{ mol}^{-1}$ et 10 fois moindre pour la T4 qui a une activité biologique faible. (101)

Les récepteurs des hormones thyroïdiennes sont donc appelés récepteurs à T3.

In vivo ils semblent à moitié saturés pour des concentrations normales de T3.

Le jeûne, le glucagon et les maladies aiguës diminuent leur nombre ainsi que le diabète au niveau hépatique et rénal.

Les acides gras à courte chaîne en augmentent le nombre.

Au cours de la maladie d'Addison l'affinité du récepteur pour la T3 est diminuée.

Le récepteur aux hormones thyroïdiennes appartient à la "superfamille" des récepteurs.

Le premier récepteur cloné a été le récepteur des glucocorticoïdes.

L'oncogène viral v-erb A a été identifié dans le génome d'un rétrovirus impliqué dans l'érythroblastose aviaire en synergie avec l'oncogène v-erb B .

L'identification de v-erb A a conduit à l'isolement de l'homologue cellulaire c-erb A, par l'équipe de Jansson en 1983, qui s'est révélé coder pour le récepteur des hormones thyroïdiennes.

La protéine v-erbA présente une très grande homologie avec la forme α du récepteur de l'hormone thyroïdienne T3.(100)

Les deux gènes codant pour les récepteurs des hormones thyroïdiennes sont situés sur les chromosomes 17 et 3:

- Le gène c-erb A α est situé sur le chromosome 17 en position 17 q 11,2-21 et composé de 10 exons et 27 000 paires de bases. Le gène a été localisé par Spurr en 1984 qui identifie le chromosome; Gosden en 1986 puis Rider en 1987 déterminent précisément la position exacte du gène sur le chromosome.

Par épissage alternatif le gène c-erb A α a donné deux produits $\alpha 1$ et $\alpha 2$.

- Le gène c-erb A β est situé sur le chromosome 3 en position [2] p.21-25 . Thompson en 1987 localise ce deuxième gène.

Chez l'homme comme chez le rat il semble donner deux produits $\beta 1$ et $\beta 2$.

Les protéines pour lesquelles codent les gènes c-erb A $\alpha 1$ et erb A $\beta 1$ sont des récepteurs de très haute affinité.

La protéine codée par c-erb A $\alpha 2$ semble inhiber l'action de T3. Il possède un effet dominant négatif. L'épissage dont il est né affecte la zone d'hétérodimérisation avec un cofacteur le récepteur rétinolide X. Il a perdu sa capacité de liaison avec l'ADN. (136)

Le gène erb A $\beta 2$ n'est pas encore cloné. Il semble s'exprimer au niveau de l'hypophyse.

Le gène erb A $\beta 1$ est ubiquitaire.

Physiologiquement l'expression du récepteur codé par le gène erb A β est indispensable à l'euthyroïdie. La diminution de leur nombre ou de leur affinité est parfois impliquée dans le syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes.

A) ORGANISATION DES SEQUENCES PROTEIQUES

(65, 66, 108, 122)

Elle suit le schéma d'organisation des récepteurs aux stéroïdes initialement décrits.

Constituée de cinq à six domaines selon les descriptions: A, B, C, D, E/F, A étant l'extrémité aminoterminal, E/F l'extrémité carboxyterminal.

1) Domaine C de liaison à l'ADN

Les récepteurs thyroïdiens reconnaissent et lient de façon spécifique les séquences d'ADN impliquées dans la régulation par T3 de la transcription de gènes cibles des hormones thyroïdiennes.

Ces séquences d'ADN sont appelées TRE.

Organisé en structure à deux "doigts à zinc" riches en cystéine, le domaine C entraîne un contact étroit avec la double hélice de l'ADN.

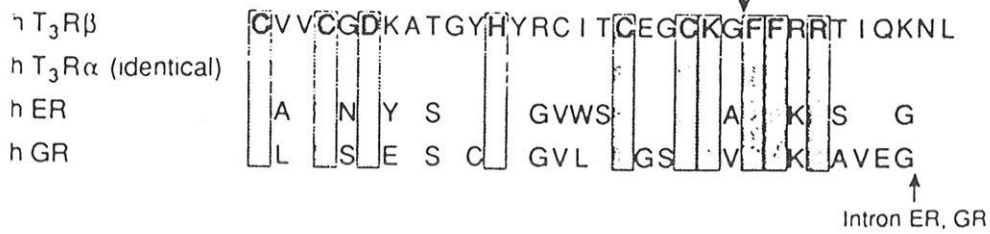
Le premier doigt définit la spécificité hormonale de reconnaissance et de liaison sur le TRE tandis que le second stabilise cette liaison.

La séquence TRE est: AGGTCA TGACCT.

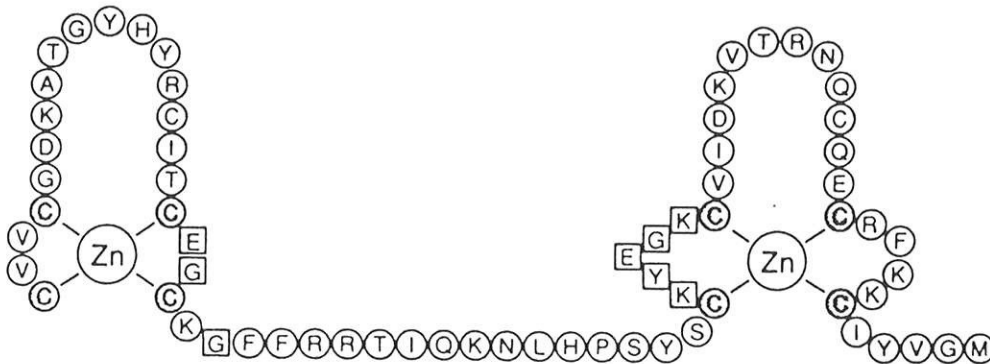
Les récepteurs de type α et β ont un domaine C très proche. Il est identique entre les variants $\alpha 1$ et $\alpha 2$ ou $\beta 1$ et $\beta 2$.

Trois amino-acides sont essentiels à la base du premier doigt. Ils différencient les groupes de récepteurs nucléaires au sein de la "superfamille". Ils déterminent la région "P BOX". Cinq amino-acides à la base du deuxième doigt déterminent la région "D BOX". Trois amino-acides sur cinq diffèrent entre les récepteurs de type α et β .

First Finger



Second Finger



Modèle de la structure à deux "doigts de zinc. A la base de ces deux doigts, les régions P BOX et D BOX. D'après Regulation of gene expression by the thyroid hormone receptor. C. K. Glass . BBA. 1990, 1032, 157-176.

2) Domaine E/F de liaison hormonale et région de dimérisation

(114)

Il est constitué d'environ 220 amino-acides, situé sur la région carboxyterminale.
Il détermine la spécificité pour le ligand T3.

Le site de liaison hormonale est très similaire pour les formes $\alpha 1$, $\beta 1$ et $\beta 2$, toutes capables de lier T3, malgré une différence de 40 amino-acides.

Leur affinité pour T3 est identique.

La forme $\alpha 2$, qui présente une délétion de neuf amino-acides, ne lie pas T3. (133)

La région de dimérisation comporte 8 à 9 répétitions de 7 amino-acides pour la plupart hydrophobes. Elle est appelée région "Leucine-zipper. Par analogie de structure des interfaces de dimérisation se constituent. Ce mode d'action sur la transcription sous forme d'homodimère ou d'hétéro-oligomères semble accepté.

Le domaine E/F comporte également une zone de transcription appelée τ située en amont de la région de dimérisation commune aux différents récepteurs nucléaires.

Des mutations sont possibles à tous ces niveaux, entraînant une absence de liaison T3-récepteur ou une absence de réponse à la liaison T3-récepteur. La formation de dimères actifs est indispensable au bon déroulement de la transactivation. (114)

3) Autres domaines

D, positionné en région charnière, a une fonction encore mal définie. Situé à proximité de E il pourrait jouer un rôle dans la fixation de l'hormone.

A/B joue semble-t-il un rôle de modulateur de l'activation de la transcription.

A B C D E F



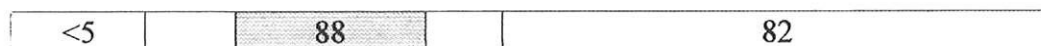
R c-erb A α 1



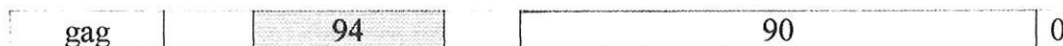
R c-erb A α 2



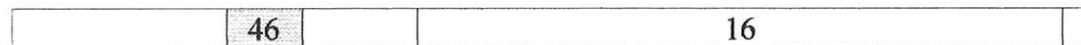
R c-erb A β 1



R c-erb A β 2



V erb A



R glucocorticoides



R œstrogènes

Représentation schématique des gènes issus de la "superfamille" des récepteurs nucléaires.

D'après Regulation of gene expression by the thyroid hormone receptor.

C. K. Glass . BBA. 1990, 1032, 157-176.

B) DISTRIBUTION TISSULAIRE DES RECEPTEURS

(45, 102)

Il existe une bonne corrélation entre concentration des récepteurs et aptitude à répondre aux hormones thyroïdiennes.

Il existe une hétérogénéité des récepteurs dans les différents tissus ou au sein d'un même tissu.

Les tissus les plus sensibles aux hormones thyroïdiennes sont les plus riches en récepteurs.

On les retrouve:

- plus nombreux dans l'hypophyse, le cœur, le foie et les reins.
- moins nombreux dans les organes peu sensibles aux hormones thyroïdiennes, la rate, le cerveau et les testicules.

Chez l'homme les ARN messagers de $\alpha 1$, $\alpha 2$ et β sont présents dans le cerveau, la thyroïde, la prostate, le foie, la rate et le rein.

α est majoritaire dans le cœur, le muscle squelettique, le tissu adipeux brun et le cerveau.

Le récepteur $\alpha 1$ joue un rôle important dans le maintien de la fréquence cardiaque et la thermorégulation: des rats mutants ne possédant plus de récepteur $\alpha 1$ présentent une bradycardie (diminution de 20% des pulsations) et une baisse de leur température centrale.

(133)

$\alpha 2$ et $\beta 1$ sont abondants dans le cerveau.

Récemment des mutations des récepteurs $\alpha 1$ et $\alpha 2$ ont été incriminées dans la pathogénie de tumeurs hypophysaires non sécrétantes. (72)

Estimation des récepteurs nucléaires d'hormones thyroïdiennes (RT3) et des ARNm messagers c-erbA α 1, α 2 et β 1 dans différents tissus de rat adulte. d'après Les récepteurs nucléaires.

J. Torresani. La thyroïde

tissus	RT3 fmol/mg ADN	ARNm c-erbA fmol/mg ADN			RT3/ α 1+ β 1
		α 1	α 2	β 1	
Foie	990	0.23	0.25	1.1	744
Cerveau	650	3.4	31	4.2	85
Cervelet	180	2.4	15.7	0.2	69
Rein	240	0.5	2.4	2.8	72
Cœur	570	0.6	1.3	1.5	271
Rate	27	0.03	0.05	0.03	385
Testicules	3	0	1.1	0	-

C) REGULATION DE LEUR EXPRESSION TISSULAIRE

(119)

Les concentrations cellulaires des récepteurs thyroïdiens varient en fonction des situations physio-pathologiques.

Au niveau hypophysaire, l'hyperthyroïdie ou l'hypothyroïdie modifient leur concentration: en cas d'hyperthyroïdie on observe une augmentation des récepteurs de type β 1 et diminution des récepteurs de type β 2.

Au niveau des organes cibles leur concentration n'est dans ces deux cas pas modifiée.

L'état nutritionnel module leur concentration hépatique. La dihydroxy-vitamine D3 et le TRH diminuent leur concentration hypophysaire.

Les récepteurs de type β régulent l'expression de la TSH et aussi de la GH. (133)

D) REGULATION DE LA TRANSCRIPTION

(35)

Les hormones thyroïdiennes exercent un contrôle dans l'expression d'un certain nombre de gènes.

Elles peuvent intervenir à différents niveaux moléculaires: lors des différentes étapes de la transcription, de la maturation, de la traduction des ARN messagers.

Des modifications post-traductionnelles peuvent également se rencontrer.

Ce contrôle peut être négatif ou positif selon le type de TRE.

Au niveau de l'hypophyse les gènes des sous-unités de la TSH sont réprimés par la liaison de T3 à son récepteur.

Les hormones thyroïdiennes semblent jouer un rôle prépondérant au niveau de la vitesse d'initialisation de la transcription.

D'autres éléments interviennent dans la transcription des gènes:

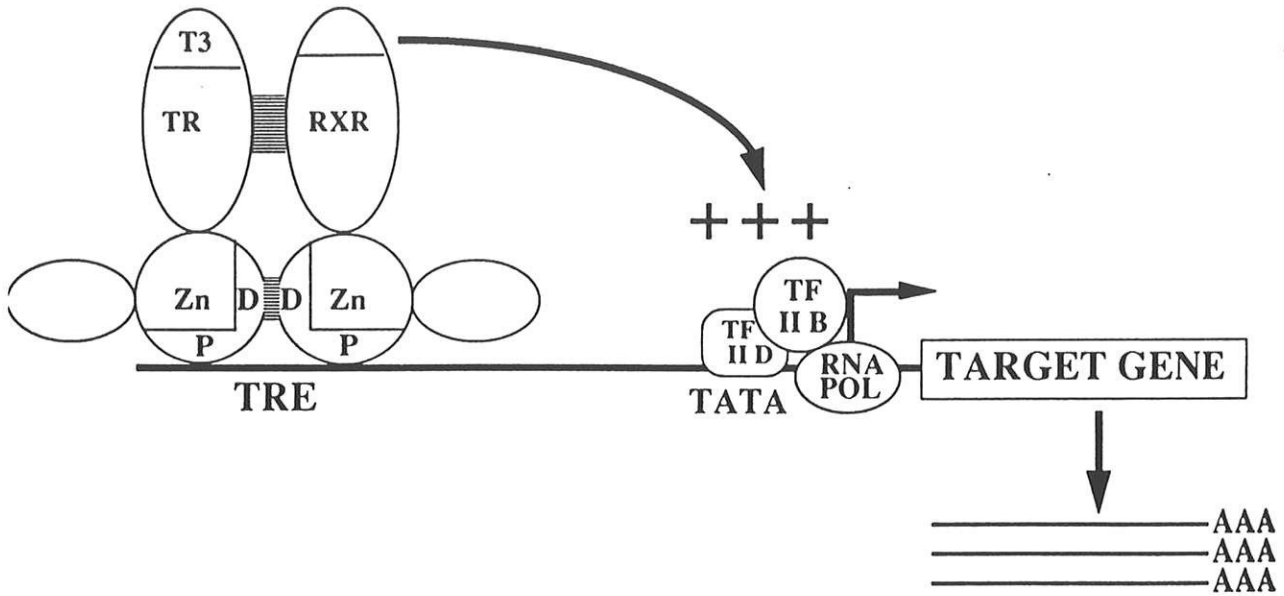
Le récepteur rétinol X stimule la liaison du récepteur à T3 avec son HRE.

En effet les récepteurs aux hormones thyroïdiennes ont une meilleure affinité pour l'ADN lorsqu'ils forment un hétérodimère avec le récepteur rétinol X.

Cette région d'hétérodimérisation est incluse dans le domaine de liaison avec le ligand.

Il est également impliqué dans le mode d'action du récepteur de l'acide rétinolique.. (136,

138)



Régulation de l'expression des gènes par le récepteur aux hormones thyroïdiennes selon

V. K. K. Chatterjee. Topical Endocrinology. 1996. (26, 27)

Le récepteur aux hormones thyroïdiennes se lie au récepteur rétinoid X pour former un hétérodimère sur le site TRE de l'ADN. Une protéine auxiliaire ou coactivatrice accompagne le complexe, favorisant et accélérant l'initiation de la transcription du gène à partir du promoteur TATA.

Contrairement à certains récepteurs nucléaires de la "superfamille" les récepteurs à T3 n'ont pas besoin de la libération de la protéine de choc thermique HSP 90 pour lier l'ADN.

Les récepteurs à T3 lient en l'absence de T3 la séquence d'ADN spécifique. C'est la fixation de T3 sur le récepteur qui permet d'activer la transcription.

Les récepteurs à T3 libres d'hormones jouent un rôle négatif dans la transcription des gènes cibles des hormones thyroïdiennes. (114)

Récemment a été démontrée la participation de corepresseurs et coprotéines dans l'activation de la transcription.

L'activation de la transcription après la liaison du récepteur à son ligand et à son TRE nécessite la dissociation de corepresseurs liés au récepteur puis l'activation de coprotéines.

Ce mécanisme semble être défectueux dans certains cas de résistance aux hormones thyroïdiennes. (99)

De nombreuses coprotéines ont été isolées:

SRC-1, ERAP, RIP, TRIP, RAP, TIF...

Lee en 1995 met en évidence la protéine Trip1 qui a un effet négatif sur la modulation de la transcription et jouerait donc un rôle antagoniste par rapport aux autres protéines auxiliaires.

(68)

OBSERVATIONS

Observation n°1

Madame P. D. âgée de 54 ans consulte pour la première fois dans le service en Décembre 1993.

- Motif d'hospitalisation:

Exploration d'une sécrétion inappropriée de TSH.

- Antécédents personnels:

- hypertension artérielle
- pleurésie non tuberculeuse
- asthme
- hypercholestérolémie
- elle a deux enfants
- notion de FT4 augmentée en 1981 (la TSH n'avait pas été effectuée)
- thyroïdectomie totale pour goitre multi-hétéronodulaire en 1988 avec remaniements adénomateux multinodulaires dystrophiques sans signe de malignité à l'histologie.

Avant l'intervention, la T4 libre est augmentée: 24 pg/ml (N:7-17), tandis que sa TSH n'est pas abaissée: 2.5µU/l (N:0.2-4).

- épisodes de tachyarythmie

- Antécédents familiaux:

- goitre chez son père et son grand-père paternel
- syndrome de Wolff-Parkinson-White chez sa mère

- pas de notion d'hypercholestérolémie familiale

• Traitement:

Triacana^R: 1 par jour

Lévothyrox^R: 125 µg par jour

Zocor^R: 1 par jour.

Un-alfa^R: 1µg par jour.

Ostram^R 0.2: 3 par jour.

• Examen clinique:

L'examen clinique ne met pas en évidence de signe de dysthyroïdie. Le rythme cardiaque est régulier, sa fréquence est de 75/mn.

• Examens complémentaires:

- FT4 normale: 13 pg/ml (N: 7-18 pour un dosage utilisant une technique avec marqueur)
- FT3 normale: 4.5 pg/ml (N: 2.6-5.8 pour un dosage utilisant une technique avec marqueur)
- TSH élevée: 43 µU/ml stimuable par le TRH avec un pic à 93 µU/ml.
- Cholestérol total élevé: 2.66 g/l
- Ferritine à la limite inférieure de la normale: 16.5 ng/ml (N: 15-250)

Bilan hypophysaire :

- Prolactine normale: 5.5 ng/ml stimuable par le TRH avec un pic à 35 ng/ml.

- 17 β estradiol effondré et gonadotrophines augmentées chez cette patiente ménopausée depuis 1986.
- La sous-unité α est normale pour une femme ménopausée: 2.54 ng/ml, elle ne varie pas sous TRH.
- Le rapport molaire sous-unité α / TSH selon la méthode de calcul retenue par Beck-Peccoz est égal à $:(2.54/ 43) \times 10 = 0.59$. Il est inférieur à 1.
- La recherche d'une insuffisance corticotrope est négative.
- L'IRM de la région hypothalamo-hypophysaire est normale.

L'ensemble du bilan hypophysaire élimine donc le diagnostic différentiel d'adénome thyroïdote.

La recherche d'une mutation du gène codant pour le récepteur β aux hormones thyroïdiennes (gène c-erb A β) a été effectuée dans le laboratoire de biochimie de la faculté de Médecine de Marseille par l'équipe de Madame Torresani et Monsieur Margotat. Aucune mutation n'a été identifiée.

- Evolution:

A l'issue des examens la patiente interrompt son traitement par L-thyroxine et Triacana et est traitée par L-T3 (1.5 cp d'euthyral^R). La TSH s'abaisse et passe de 43 à 25 μ U/ml (la T4 libre étant normale), mais une mauvaise tolérance cardiaque apparaît, à type de palpitations. Sous Euthyral^R à la dose de 1 cp par jour associé à de la L-T4, 25 μ g par jour la TSH s'élève à 41 μ U/ml, la T4 étant toujours normale. La L-T4 est ensuite interrompue, la TSH est stable sous Euthyral^R un comprimé par jour et la patiente asymptomatique; le traitement est ainsi poursuivi.

Observation n°2

Madame C. D. âgée de 45 ans consulte dans le service en Décembre 1996 dans le cadre de l'enquête familiale. Sa soeur Madame P. D. est porteuse d'un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes.

• Antécédents:

- goitre et nodule thyroïdien du lobe gauche

En Octobre 1996, un bilan thyroïdien retrouvait une hyperthyroxinémie associée à une TSH normale:

Les dosages effectués selon la détermination immunoenzymatique retrouvaient:

- FT4: 31.46 pmol/l (N:9-23)

- TSHus: 1.58 μ U/ml (N: 0.49-5)

• Examen clinique:

Euthyroïdie clinique.

Nodule plongeant du lobe thyroïdien gauche

• Examens complémentaires:

- FT4: 23 pg/ml (N: 8.5-18.7) selon la technique immunologique

- FT3: 4.9 pg/ml (N: 2-4)

- TSH hypersensible: 2.2 μ UI/ml (N: 0.2-4)

Elle est stimulable par le TRH avec un pic à 13 μ UI/ml

- la sous-unité α est normale à 1.5 mUI/ml et s'élève à 1.9 mUI/ml sous TRH

- les anticorps anti-T3 et anti-T4 sont négatifs

- la ferritine est normale à 44 ng/ml (N: 20-240)
- le cholestérol est augmenté à 2.50 g/l
- la SHBG est augmentée à 95 nmol/l (N: 26-71)
- l'IRM de la région hypothalamo-hypophysaire est normale.

L'ensemble du bilan conclur à un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes.

Devant l'absence de symptomatologie clinique, l'abstention thérapeutique est retenue.

Observation n°3

Monsieur J.-C. D. âgé de 52 ans, frère de madame P. D. Et de Madame C.D. consulte dans le service en septembre 1998.

- Antécédents:

- goitre a découvert 10 ans auparavant.
- hypercholestérolémie modérée
- granulome apical
- sinusite chronique.

Il n'a jamais été traité par anti-thyroïdiens, hormones thyroïdiennes ou analogues (TRIAC).

Il ne prend actuellement aucun traitement.

- Examen clinique:

Il ne présente aucun signe de dysthyroïdie.

Son poids est stable

Sa fréquence cardiaque est de 64/mn. Il n'a jamais présenté de palpitations.

Il ne souffre ni de thermophobie ni d'hypersudation ni de tremblements ou de trouble du sommeil.

Il est parfois un peu nerveux.

La palpation thyroïdienne retrouve un lobe droit modérément augmenté de volume et nodulaire.

• Examens complémentaires:

Un premier bilan réalisé en externe retrouve:

FT4: 26.59 pmol/l (N: 9-23)

TSH: 1.14 μ U/ml (N:0.49-5)

Ces dosages ont été effectués selon la détermination immunoenzymatique - AxSYM Abbott

Le deuxième bilan réalisé par technique radioenzymatique (RIA) confirme l'anomalie:

- FT4 élevée: 20.5 pmol/l (N: 8.5-18.7)

- FT3 élevée: 4.3 pmol/l (N:2.4-4)

- TSH normale: 1.47 μ U/ml (N:0.2-4)

- Cholestérol total: 2.34 g/l

- CPK normales: 70

- Ferritine élevée: 440.7 ng/ml (N: 30-300)

- SHBG normale: 32.7 nmol/l (N: 16-38)

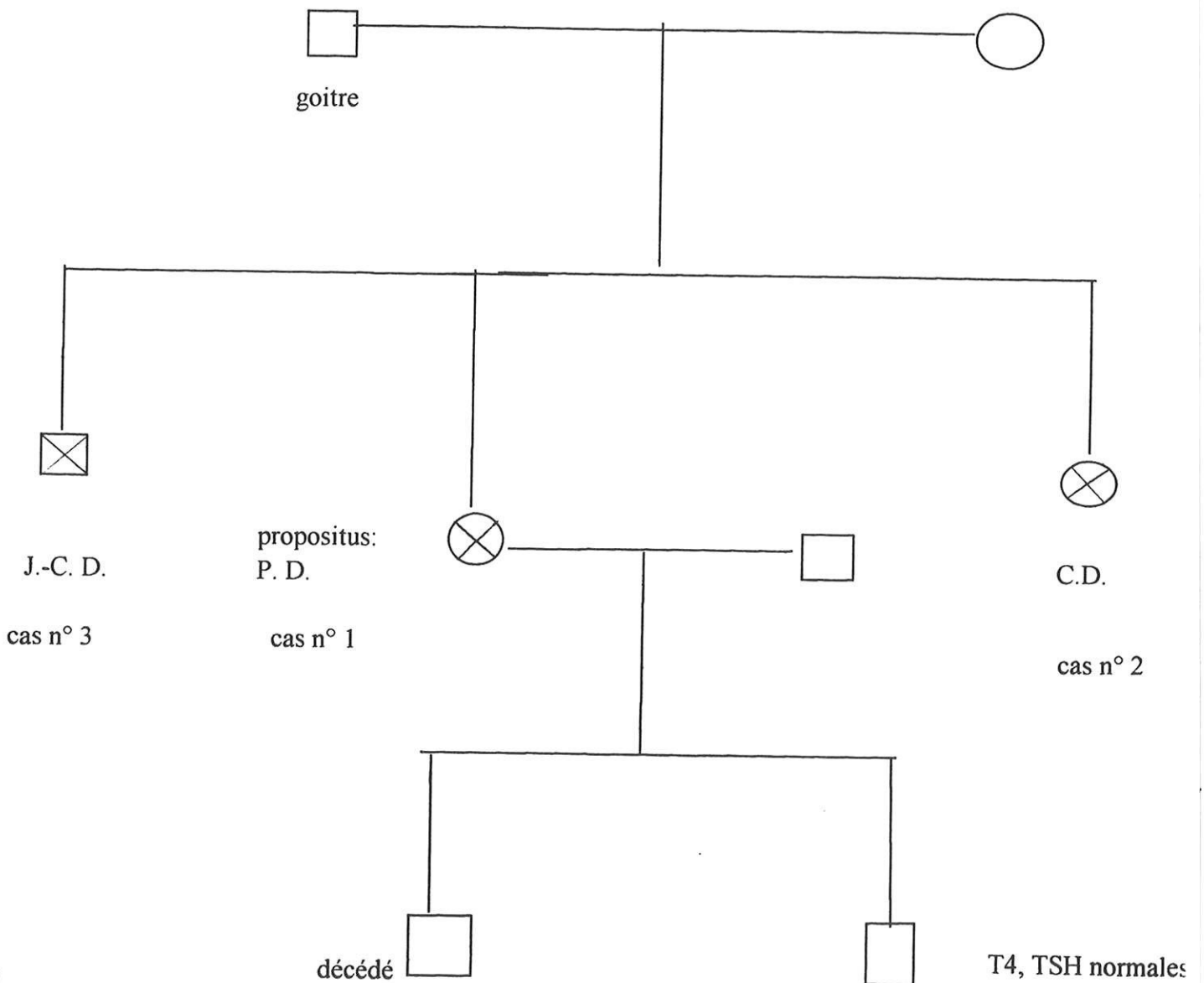
- Recherche d'anticorps anti-T3 et anti-T4 négative.

- L'exploration échographique de la thyroïde confirme l'impression clinique de goitre modéré plus marqué à droite.

Devant cette observation de TSH inappropriée chez ce sujet présentant des antécédents familiaux de syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes, le diagnostic est retenu.

La traduction phénotypique, asymptomatique du syndrome conclut à une résistance généralisée. Son mode de transmission est dominant. La recherche d'une mutation du gène codant pour le récepteur β aux hormones thyroïdiennes (gène c-erb A β) a été effectuée dans le laboratoire de biochimie de la faculté de Médecine de Marseille par l'équipe de Madame Torresani et Monsieur Margotat. Aucune mutation n'a été identifiée.

L'attitude thérapeutique est l'abstention.



Observation n°4

Monsieur R. L. âgé de 72 ans est adressé dans notre service en Décembre 1997 pour exploration thyroïdienne.

Deux mois plus tôt, dans le bilan d'un syndrome démentiel, un dosage de la FT4 et de la TSH (par méthode radio-immuno-enzymatique) ont révélé une hyperthyroxinémie et une TSH inappropriée:

- FT4: 42 pg/ml (N: 8.5-18.7)

- TSH: 0.76 (N:0.2-4)

Un deuxième contrôle a confirmé l'anomalie.

• Antécédents:

- exogénose suite au décès de son épouse survenu un an auparavant.

• Traitement:

Lasilix^R 40: 1 par jour

Xatral^R: 2 par jour

Vitamine B1, B6, B12: 3 par jour

Kaléorid^R: 2 par jour

Cibacène^R 5: 1 par jour

Sotalex^R 80: ¼ deux fois par jour sur avis cardiologique depuis quelques jours.

Tiapridal^R: 3 par jour

Rohypnol^R 1mg: 1 le soir

Séresta^R 10: 3 par jour

• Examen clinique:

- amaigrissement de huit kilogrammes mais ce patient s'alimente mal depuis le décès de son épouse.

Hormis l'agitation aucun autre signe de dysthyroïdie n'est retrouvé.

- A la palpation la thyroïde est peu augmentée de volume.

- Les bruits du cœur sont irréguliers, la fréquence cardiaque n'est pas accélérée sous β bloquants.

• Examens complémentaires:

- FT4: 37.5 pg/ml (N: 8.5-18.7)

- FT3: 4.8 pg/ml (N: 2.4-4)

- TSH: 2.05 (N: 0.2-4)

- L'échographie thyroïdienne met en évidence un volumineux goitre plongeant hétérogène

- La recherche d'anticorps anti-T3 et anti-T4 est négative.

- La ferritine est normale: 266.1 ng/ml (N: 30-300)

- La SHBG est augmentée: 101.5 nmol/l (N: 16-38 pour un homme adulte)

- La TSH répond au TRH; elle est multipliée par 2.5.

- La sous-unité α est basse à 0.4 mUI/ml et répond normalement à l'injection de TRH.

- Le rapport sous-unité α / TSH est inférieur à 1.

- La prolactine est dans les limites de la normale: 15.2 ng/ml (N: <15)

- Le bilan ne met pas en évidence d'insuffisance antéhypophysaire.

- L'IRM de la région hypothalamo-hypophysaire est normale.

Devant la suspicion de résistance aux hormones thyroïdiennes une étude de l'ADN à la recherche d'une mutation du gène c-erb β est pratiquée dans le laboratoire de la faculté de Médecine de Marseille par l'équipe de Madame Torresani et Monsieur Margotat:

La mutation Pro453Ser est mise en évidence au sein de l'exon 10. Cette mutation a déjà été décrite par Ozata en 1995. (85)

• Evolution:

L'abstention thérapeutique a été décidée du fait de l'absence de signe clinique d'hyperthyroïdie. Sur le plan cardiologique la symptomatologie ne s'est pas accentuée, une diminution de posologie du β -bloquant a même été nécessaire après la survenue d'une bradyarythmie.

L'étude familiale n'a pas pu être réalisée.

Observation n°5

Madame M. M. âgée de 65 ans est adressée en Avril 1997 en consultation pour exploration thyroïdienne complémentaire.

• Antécédents:

- œdème aigu du poumon en Mars 1996 et découverte d'une arythmie par fibrillation auriculaire.

A l'époque, le bilan thyroïdien retrouvait une T4 libre élevée à 50 pg/ml (N: 8.5-18.7) et une TSH normale à 1.1 μ U/ml (N: 0.5-4).

Il n'existait pas d'autre signe en faveur d'une hyperthyroïdie, la palpation thyroïdienne était normale ainsi que l'échographie.

Un traitement par Néomercazole^R a été débuté à la posologie de 20 mg par jour.

Malgré le traitement, un mois plus tard, le bilan est peu modifié:

- T4 libre toujours augmentée à 28 pg/ml (N: 8.5-18.7)
- TSH normale à 1.81 (N: 0.5-4)
- T3 libre élevée à 7.7 pg/ml (N:2-4).

L'examen clinique est inchangé. Le rythme cardiaque est toujours irrégulier, sa fréquence est de 100/mn.

La posologie du Néomercazole^R est diminuée de moitié.

Le mois suivant, le Néomercazole^R est stoppé devant un bilan thyroïdien toujours discordant et l'absence de signe net en faveur d'une hyperthyroïdie,.

La patiente est alors traitée par bêtabloquant et inhibiteurs calciques et son état cardiaque reste stable pendant un an.

En Octobre 1996 le bilan thyroïdien reste perturbé, la patiente ne prend aucun traitement.

- La T4 libre est augmentée à 30 pg/ml (N: 8.5-18.7).
- La T3 libre est augmentée à 5.4 pg/ml (N: 2-4).
- La TSH reste normale à 1.5 µU/ml (N: 0.5-4).

• Traitement:

Préviscan^R: ¼ un jour sur deux et ½ un jour sur deux

Tildiem^R 60: deux par jour

Nitriderm^R 5 mg: un par jour

Havlane^R: un le soir

• Examen clinique:

Tachyarythmie(120:mn)

Absence de signe en faveur d'une dysthyroïdie

• Examens complémentaires:

- FT4: 40 pg/ml (N: 8.5-18.7)

- FT3: 5.7 pg/ml (N: 2-4)

- TSH en base: 2.6 μ U/ml (N: 0.5-4), TSH sous TRH: 10 μ U/ml

- La ferritine est normale (107 ng/ml), le cholestérol total est à la limite supérieure de la normale (6.7 mmol/l)

- La sous-unité α est normale à 0.5 mU/ml et n'est pas stimuable par le TRH.

- Le rapport sous-unité α / TSH est inférieur à 1.

- Le reste du bilan hypophysaire est normal ainsi que l'IRM.

- L'étude des exons 7, 8, 9 et 10 du gène du récepteur β des hormones thyroïdiennes, effectuée dans le laboratoire de la Faculté de Médecine de Marseille par l'équipe de Madame Torresani et Monsieur Margotat, a permis de mettre en évidence la mutation Pro453Ser, mutation déjà décrite sur l'exon 10.

Le diagnostic de résistance aux hormones thyroïdiennes est retenu.

• Evolution:

Un traitement par Triacana^R est débuté à la posologie de deux comprimés par jour. Il est cependant rapidement interrompu par la patiente qui se plaint d'épigastalgies.

La D-T4 n'a pu être prescrite du fait de la difficulté d'approvisionnement.

Le traitement retenu est le traitement symptomatique par β bloquant.

Observation n°6

Madame P. L. âgée de 49 ans consulte pour la première fois dans le service en 1988 pour bilan d'une hyperthyroxinémie sans thyrotoxicose.

• Antécédents:

- Hépatite A et B
- Hypercholestérolémie
- Pertes de connaissances étiquetées crises comitiales.
- Elévation des hormones libres sans modifications de la TSH retrouvée à plusieurs reprises

Dans ses antécédents familiaux on note une hypercholestérolémie et une obésité.

• Traitement:

- Alepsal^R: 2 par jour
- Urbanyl^R 20: 3 par jour
- Cirkan^R : 4 par jour
- Laroxyl^R 25 mg: 2 par jour

• Examen clinique:

- La patiente est en euthyroïdie clinique.
- La palpation thyroïdienne est normale.
- Depuis l'introduction des antidépresseurs la patiente signale une prise de 13 kilogrammes.

• Examens complémentaires:

- T4 libre: 19.4 pg/ml (N: 7-17)
- T3 libre: 8.05 pg/ml (N: 2.8-7)
- TSH: 1.8 μ U/ml (N: 0.2-4) en base; sous TRH , la TSH répond et s'élève à 9 μ U/ml éliminant un adénome thyroïdienne.
- Le reste du bilan hypophysaire est sans anomalie.
- La dyslipidémie persiste: le cholestérol total est mesuré à 3.10 g/l, les triglycérides sont augmentés à 2.57 g/l.
- Aucune anomalie des protéines porteuse n'a été retrouvée.
- Les anticorps anti-T3 et anti-T4 sont négatifs.

Devant l'absence de symptomatologie, l'abstention thérapeutique est décidée.

Sept ans plus tard la symptomatologie n'a pas évolué.

Il persiste une hyperthyroïdisme sans thyrotoxicose:

- T4 libre: 29 pg/ml (N: 8.5-18.7)
- T3 libre: 4.7 pg/ml (N: 2-4)
- TSH: 0.26 (N: 0.2-4)
- Ferritine normale à 41 ng/ml (N: 30-130)
- L'hypercholestérolémie est stable.
- L'échographie thyroïdienne retrouve un petit goitre estimé à 22 ml.

En 1996 un dernier bilan est réalisé afin de préciser le diagnostic et d'éliminer définitivement un adénome thyroïdienne:

- L'IRM de la région hypothalamo-hypophysaire est normale.

- Après administration de T3 pendant 7 jours (75 µg par jour), la TSH est freinée à 0.23 µUI/ml et répond peu au TRH (0.23→1.7 µU/ml).

- La SHBG est à la limite inférieure de la normale: 21nmol/l (N: 24-58)

- La mutation n'a à l'heure actuelle pas pu être identifiée.

Aucune symptomatologie n'est apparue, la patient ne suit aucun traitement.

Observation n°7

Madame N. B. âgée de 45 ans consulte pour la première fois dans le service en Mars 1999 pour difficultés thérapeutiques.

- Antécédents:

La patiente a subi une thyroïdectomie totale pour thyroïde multinodulaire en Septembre 1998.

En novembre 1997 avait été diagnostiquée, une anomalie de la transthyrétine devant une T3 libre et une T4 libre élevées et une TSH fluctuante:

L'analyse de la répartition de la Thyroxine entre les protéines sériques réalisée par électrophorèse en gel d'agarose dans le laboratoire de Biophysique de l'Institut Claude Bernard à Lyon retrouve une élévation de la fraction liée à la Transthyrétine calculée à 35 % pour une normale entre 15 et 23 %

La TSH répondait de façon normale au TRH (2.51→19.92 µU/ml)

- Appendicectomie
- Amygdalectomie
- Hystérectomie, grossesse extra-utérine.
- Hypoparathyroïdie secondaire.

Elle ne présente pas d'hypercholestérolémie, n'a pas d'antécédent familial thyroïdien.

Ses anticorps anti-TPO sont très positifs.

- Histoire de la maladie:

En Octobre 1998, un mois après son intervention le bilan thyroïdien de contrôle est effectué.

La patiente est alors traitée par Lévothyrox^R à la posologie de 75 µg par jour.

- La T4 libre est normale à 11.60 pmol/l (N: 9-20).

- La TSH est très élevée à 95.15 µU/ml (N: 0.25-5).

La posologie du Lévothyrox^R est alors augmentée à 100 µg par jour.

Deux mois et demi plus tard la TSH reste encore élevée à 58.97 µU/ml, la T4 libre est normale à 17.05 pmol/l.

Le Lévothyrox^R est remplacé par l'Euthyral^R à la posologie de 1.25 comprimé par jour.

Le contrôle un mois plus tard est superposable: la TSH est stable, la T3 libre est normale.

La posologie de l'Euthyral^R est augmentée à 1.5 comprimé par jour, le Cynomel^R est introduit à la posologie de deux comprimés par jour.

En Février 1999 le bilan est le suivant:

- La T3 libre est augmentée à 8.82 pmol/l (N: 4-7.8). Ce dosage a été réalisé selon la méthode par électrochimiluminescence

- La TSH de 3 ème génération réalisée par une technique immuno-enzymatique est élevée à 43.43 μ U/ml (N: 0.27-4.7).

• Traitement à l'entrée dans le service en Mars 1999:

Euthyral^R: 1.5 par jour.

Cynomel^R: 2 par jour.

Ostram^R: 2 par jour.

Unalfa^R 0.25 μ g: 4 par jour.

Lutényl^R: 20 jour par mois.

• Examen clinique:

La patiente présente des signes en faveur d'une hypothyroïdie.

Depuis son intervention, la patiente signale la prise de trois kilogrammes, elle souffre d'un syndrome du canal carpien et se plaint de frilosité.

• Examens complémentaires:

- T4 libre: 10.6 pg/ml (N: 8.5-18.7)

- T3 libre: 4.4 pg/ml (N: 2.4-4)

- TSH: 6.97 μ U/ml (N:0.2-4)

- La ferritine est à la limite inférieure de la normale.

- Le cholestérol est normal.

- L'enzyme de conversion est mesurée à 29 U/l (N: 8-52).

- Les anticorps anti-T3 et anti-T4 sont négatifs.

- La SHBG est normale à 42.30 nmol/l (N: 26-71).

L'étude du gène du récepteur β des hormones thyroïdiennes met en évidence une mutation de l'exon 10: Pro453Ala, mutation identifiée chez d'autres patients.

Un traitement substitutif sous forme de T3 à fortes doses s'impose chez cette femme thyroïdectomisée et symptomatique.

Sa fille présente un bilan thyroïdien normal.

	Famille D.			4	5	6	7
	1	2	3				
Goitre	oui	oui	oui	oui	non	oui	oui
Signes cardiaques	oui	non	non	oui	oui	non	non
Ttt antérieur	chirurgie	Non	non	non	ATS	non	chirurgie
FT4	N	↑	↑	↑	↑	↑	N
FT3	N	↑	↑	↑	↑	↑	N
TSH	↑	N	N	N	N	N	↑
Test au TRH: TSH stimulable	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Sous-Unité α	N	N		N	N		
SHBG		↑	N	↑		Limite inférieure	N
Ferritine	N	N	↑	N	N	N	Limite inférieure
Choles térol	↑	↑	↑	↑	Limite supérieure	↑	N
Mutation	Non identifiée (NI)	NI	NI	Pro453Ser	Pro453Ser	NI	Pro453Ala
Ttt proposé	L-T3 + L-T4	non	non	β -bloquant	β -bloquant	non	L-T3 ?

DISCUSSION

Cette étude a pu être réalisée grâce au concours du Groupe de recherche sur la thyroïde (GRT) et à l'équipe de Madame Torresani et Monsieur Margotat de la faculté de Médecine de Marseille. 61 familles ont été explorées, ce qui représente un total de 114 individus recensés jusqu'en 1998.

Ces différentes observations illustrent les nombreuses données de la littérature sur les difficultés et les erreurs diagnostiques, sur le polymorphisme clinique du syndrome. (9, 129)

En effet deux patientes ont subi une thyroïdectomie. Une autre patiente a bénéficié d'un traitement par antithyroïdiens de synthèse. Enfin, une quatrième femme présente une authentique anomalie de la transthyrétine associée au syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes, association qui n'a jamais été décrite dans la littérature.

La démarche diagnostique est à ce jour bien établie.(41, 126, 132)

Aucune étape ne doit être oubliée.

Le délai moyen de diagnostic pour les sujets "propositus" était de 3 ans (2 mois-8ans).

Dès le diagnostic évoqué, aucun problème n'a été rencontré pour le confirmer.

Sur le plan clinique on observe un goitre chez 6 patients sur 7.

La symptomatologie cardiaque à type d'épisodes de tachycardie ou d'arythmie par fibrillation auriculaire permanente de trois patients reflète la sensibilité tissulaire conservée au niveau du muscle cardiaque.

Les paramètres biologiques des patients présentent de nombreuses similitudes:

Les paramètres métaboliques marqueurs de l'action tissulaire des hormones thyroïdiennes sont normaux.

Chez 3 patients l'élévation de la SHBG témoigne de la sensibilité hépatique conservée, phénomène décrit dans la littérature. (6, 9, 104)

L'hypercholestérolémie est retrouvée dans 6 cas sur 7.

Une élévation de la ferritinémie a également été observée. (110)

L'élimination du diagnostic différentiel principal, à savoir l'adénome thyroïdienne, a été validée par le rapport molaire sous-unité α / TSH et les tests de stimulation, le principal étant le test au TRH sur la TSH. (5, 20, 89, 102, 110, 126)

L'IRM hypothalamo-hypophysaire a été nécessaire pour quelques cas.

Enfin les observations ont pu être complétées par la recherche d'une mutation du gène c-erb A β .

Pour certains patients aucune mutation n'a été identifiée. Existe-t-il une anomalie du récepteur α , qui n'a jamais été mis en cause, mais qui fait l'objet à l'heure actuelle de nombreuses recherches. (12, 133)

Il est intéressant de noter que les deux mutations sont situées sur le même codon, le codon 453 initialement occupé par un résidu proline. Pour nos patients le codon est remplacé par une sérine ou un résidu alanine. Deux autres mutations concernant ce même codon ont été décrites: Pro453His et Pro453Thr. (85)

Les études sur différentes familles porteuses d'une mutation du codon 453 ont à nouveau mis en évidence le polymorphisme du syndrome sans explication. Cependant une nouvelle hypothèse a pu être soulevée:

Le récepteur $\alpha 2$, lorsqu'il est " surexprimé " semble accentuer l'effet dominant exercé par le récepteur muté. Ainsi pourrait s'expliquer la gravité des signes psychologiques chez certains sujets; en effet les récepteurs de type $\alpha 2$ sont très nombreux au niveau cérébral. Mais cette séduisante hypothèse ne peut expliquer la variabilité phénotypique.

PATHOLOGIE DES RECEPTEURS AUX HORMONES

THYROIDIENNES

I) SYNDROME DE RESISTANCE AUX HORMONES

THYROIDIENNES

A) HISTORIQUE

En 1942 Allbright expose pour la première fois le concept d'un état de résistance de certains organes pour différentes hormones. (106)

La diminution de sensibilité aux hormones thyroïdiennes a été initialement décrite par Samuel Refetoff et ses collaborateurs en 1967. (92)

Le diagnostic avait été établi suite à la découverte fortuite d'un goitre, d'une augmentation des protéines iodées sans signe de thyrotoxicose chez une fillette atteinte d'épiphyses ponctuées et de surdimutité. Ce syndrome atteignait également deux de ses frères. Il évoluait dans un contexte de consanguinité.

Depuis de nombreux cas ont été décrits, le récepteur des hormones thyroïdiennes a été découvert et son gène cloné. De nombreuses mutations sont actuellement définies.

En raison du polymorphisme clinique de ce syndrome et des discrètes anomalies biologiques qui peuvent l'accompagner, de nombreux cas sont sans doute ignorés.

B) DEFINITION

(9, 19, 27, 41, 73, 110)

Ce syndrome se caractérise par:

- * une élévation des hormones thyroïdiennes T3 et T4 sans suppression des taux de TSH
- * l'absence d'anomalie des protéines porteuses.
- * l'absence de maladie intercurrente.
- * l'absence de traitement intercurrent.
- * une inefficacité des hormones thyroïdiennes administrées à supprimer la sécrétion hypophysaire de TSH et/ou à produire une réponse métabolique des tissus cibles.

	Résistance généralisée	Résistance hypophysaire	Résistance périphérique
TSH	↗	↗	N
T3 - T4	↗	↗	N
Volume thyroïdien	goitre	goitre	N
Etat métabolique	eumétabolisme	hypermétabolisme	hypométabolisme

Selon que la résistance intéresse la totalité des tissus ou certains d'entre eux, sont distingués trois types de syndromes dont les caractéristiques cliniques diffèrent:

- * La résistance généralisée (tissus et hypophyse).
- * La résistance hypophysaire sélective ou prédominante.
- * La résistance périphérique sélective.

La résistance n'est que partielle, la résistance complète étant létale.

C'est une maladie génétique dont le mode de transmission est dans la plupart des cas autosomique dominant bien que quelques cas de transmission récessive aient été décrits dans un contexte de consanguinité (10% des cas). (114, 115)

Son sex ratio est de 1.

C) EPIDEMIOLOGIE

Le syndrome de résistance généralisée est le plus fréquent. La maladie est habituellement familiale mais quelques cas sporadiques ont été décrits.

En 1993 Mc Dermott recense 200 cas. Un registre a été créé par l'équipe de Refetoff et Weiss en 1993. Il est conservé et mis à jour à l'université de Chicago. Il recensait à l'époque 404 sujets atteints.

En 1999 le registre comporte 439 cas (sont inclus quelques cas de résistance hypophysaire) répartis dans 169 familles.

Selon Weiss et Refetoff, l'incidence réelle serait de 1 cas pour 50 000 habitants. (131)

Le syndrome de résistance hypophysaire a été décrit pour la première fois par Gershengorn et Weintraub en 1975. (43)

Il est sporadique dans la majorité des cas. En 1993, 32 cas sont reconnus.

Son mode de transmission est mal connu.

Aujourd'hui les auteurs optent pour l'hypothèse d'un même syndrome à phénotype variable et se divisant en deux sous-groupes selon la symptomatologie clinique.

Le syndrome de résistance périphérique a été isolé une seule fois en 1981 par . (59)

D) DESCRIPTION CLINIQUE

1) Le syndrome de résistance généralisée

(9, 19, 27, 41, 73, 110)

C'est la forme la plus fréquente. Elle associe une insensibilité du tissu hypophysaire au rétrocontrôle par les hormones thyroïdiennes et une insensibilité des tissus périphériques.

Le diagnostic de cette maladie congénitale est fait dans l'enfance, parfois en période néonatale ou plus fréquemment à l'âge adulte. Il existe une grande variabilité d'expression d'une famille atteinte à l'autre (129), d'un sujet à l'autre au sein d'une même famille et d'un tissu à l'autre chez un même sujet. De même, des variations temporelles chez un même individu ont été décrites . (9)

- Le goitre est le mode de révélation habituel expliqué par l'action trophique de la TSH qui n'est pas défreinée. De même la récurrence d'un goitre après traitement chirurgical peut être l'élément révélateur.

- L'absence de signe de thyrotoxicose est habituelle du fait de l'insensibilité de tous les tissus à cette hyperhormonémie.

Une hypothyroïdie peut se rencontrer si un traitement médical ou radical a auparavant été effectué à tort.

Lors d'un tel traitement pratiqué à tort les anomalies s'accroissent. C'est le cas notamment du retard de croissance staturo-pondérale chez le nouveau né ou le jeune enfant. (60)

- La tachycardie est le reflet d'une sensibilité cardiaque conservée.

- Le syndrome d'hyperactivité-trouble de l'attention est fréquent chez l'enfant.

Selon Hauser en 1993, 70% des enfants résistants aux hormones thyroïdiennes sont atteints de ce trouble contre 20% des membres de leur famille à sensibilité thyroïdienne conservée (étude de 104 sujets issus de familles présentant un syndrome de résistance généralisée aux hormones thyroïdiennes). (51)

Les enfants atteints ont un risque d'hyperactivité 10 fois plus élevé que les enfants à sensibilité thyroïdienne normale. Dans la population générale cette prévalence est beaucoup plus faible: 2 à 9%. Seuls 5% des sujets atteints de ce trouble ont un bilan thyroïdien strictement normal. (130)

Ce syndrome s'améliore lors de l'administration de fortes doses de T3.

- La surdité de perception ou mixte est classiquement décrite.

- Un retard de croissance transitoire avec des épiphyses ponctuées peut se rencontrer.

De telles anomalies sont retrouvées dans l'achondroplasie, la nécrose aseptique de l'épiphyse, la maladie de Legg-Calve-Perthes, la syphilis, l'ostéochondrodystrophie et la dysplasie épiphysaire multiple. (92)

Ce retard est similaire à celui rencontré dans l'hypothyroïdie; il est aggravé par les traitements antithyroïdiens et amélioré par la substitution.

Le développement de la dentition est par ailleurs normal.

- Refetoff décrit dans sa première observation des anomalies somatiques qui n'ont été retrouvées que chez ces sujets atteints de cette mutation-délétion: faciès d'oiseau, décollement des omoplates, thorax de pigeon.

- Des signes d'hypothyroïdie (retard de croissance, débilité) associés à des signes d'hyperthyroïdie (tachycardie, sueurs, exophtalmie diarrhée) ont été décrits par Ono en 1991 chez un nouveau né homozygote pour la mutation (délétion sur l'allèle codant pour c-erbA β). (83)

- Une ichtyose sévère a été décrite chez un nouveau né par Kaplowitz en 1981. (60)

- L'association à d'autres maladies auto-immunes a été décrite par Smallridge en 1989. (110)

- Des anomalies cérébrales notamment au niveau de la fissure sylvienne de l'hémisphère gauche (zone proche de la région du langage) et du gyrus de Hechsl de façon bilatérale (gyrus multiple) sont retrouvées avec une fréquence accrue chez les hommes. Ces

anomalies surviennent pendant la vie fœtale. Il n'existe aucune corrélation entre ces anomalies et le syndrome d'hyperactivité-trouble de l'attention. (71)

Il semble exister une hétérogénéité des signes chez un même individu, les symptômes s'atténuant avec l'âge.

F. Brucker Davis en 1995 a étudié 104 patients appartenant à 42 familles et a précisé la fréquence des anomalies cliniques. Elle a ensuite porté son attention sur de nouveaux symptômes (20):

- Le goitre est retrouvé dans 65% des cas. Il est plus fréquent chez les femmes (74% versus 53%).
- Le syndrome d'hyperactivité est présent dans 60% des cas, atteignant en priorité les hommes dans 72% des cas versus 43% pour les femmes.
- 38% des individus ont un Q.I inférieur à 85%. Il ne semble pas exister de retard mental extrême. Selon Weiss et Refetoff, 3% des individus ont un Q.I inférieur à 60. (131)
- Les troubles du langage atteignent 38% des patients, le bégaiement existe dans 18% des cas.
- La petite taille est retrouvée dans 18% des cas.

- La surdité est présente dans 21% des cas.

• Les anomalies cardiaques affectent 18% des patients. 8 cas de valvulopathie ont été découverts (prolapsus de la valve mitrale dans 7 cas sur 8).

De nouveaux signes cliniques ont été lors de cette étude mis en évidence:

- Les infections de la sphère ORL atteignent 56% des patients sans que celles-ci puissent être directement incriminées dans la genèse des troubles de l'audition.

La baisse des immunoglobulines mise en évidence dans cette étude et la prédominance des récepteurs β au sein des polynucléaires neutrophiles et des lymphocytes peut expliquer cette prédisposition aux infections.

De même ces récepteurs sont très représentés dans la cochlée.

- Chez 32% des enfants le poids est trop bas par rapport à la taille.

Cette étude a confirmé la polymorphisme de la symptomatologie clinique retrouvé entre les différentes familles atteintes, à l'intérieur de ces mêmes familles et pour un individu au cours de son existence. Certaines corrélations sont à considérer:

- Les modalités de transmission semble influencer sur l'existence ou non d'un goitre, sur la taille de l'enfant, sur la fréquence d'un pouls accéléré: lorsque le père transmet l'anomalie,

l'expression de la maladie est plus grave, le goitre et la petite taille plus fréquents. En effet, si la mère est atteinte son excès d'hormones circulantes peut en partie compenser l'état de résistance du fœtus. Dans le cas inverse le taux d'hormones circulantes atteignant le placenta est normal et donc très insuffisant. (131)

- Le pouls et le poids sont fonctions de l'âge.

- Le goitre est nettement plus fréquent chez les femmes.

- La localisation de la mutation est corrélée à l'atteinte du langage, ces troubles étant exclusivement retrouvés lors de l'atteinte de l'exon 9.

- D'autres pathologies associées ont été découvertes:

Un cancer thyroïdien (mais sa fréquence n'est pas plus élevée dans ce syndrome), une insuffisance rénale terminale, deux diabètes de type I, deux eczémas sévères et quatre atteintes de l'œsophage (atrésie ou reflux).

Weiss et Refetoff ont recensé un cas de décès; un enfant de huit ans homozygote pour une délétion d'un acide aminé est décédé suite à un arrêt cardiaque dans un contexte sceptique.

(131)

2) Le syndrome de résistance hypophysaire

Dans ce syndrome, seule l'antéhypophyse est insensible aux hormones thyroïdiennes.

Un goitre est associé à des signes de thyrotoxicose souvent modérés.

Il n'existe pas de signe oculaire ou cutané de thyrotoxicose.

Beck-Peccoz décrit une anxiété et une insomnie fréquentes.

Il existe une avance de la croissance et de l'âge osseux chez l'enfant.

Parfois des signes plus intenses sont retrouvés: sueurs, diarrhée, prise de poids difficile chez l'enfant.

Les manifestations cardiaques peuvent être au premier plan à type de troubles du rythme.

Selon P. Beck-Peccoz, ces deux syndromes ne sont pas des entités distinctes mais doivent être considérées comme des variations phénotypiques d'une même entité: le syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes. (9)

3) Le syndrome de résistance périphérique

Il est caractérisé par un syndrome hypométabolique. (59)

E) DESCRIPTION BIOLOGIQUE

(9, 19, 27, 41, 73, 93, 110)

1) Paramètres thyroïdiens

En dehors du syndrome de résistance périphérique où les hormones thyroïdiennes et la TSH sont normales, les anomalies biologiques sont caractérisées par la dissociation entre un taux d'hormones thyroïdiennes élevé et une TSH non freinée.

Il n'existe pas de différence significative entre les deux types de syndrome en ce qui concerne le taux d'hormones libres. Il semble que leur taux soit plus élevé lorsque la symptomatologie est plus marquée. (9)

La T4 libre et la T3 libre sont augmentées ainsi que la rT3.

Le rapport T3/T4 est identique aux sujets sains.

Le rapport T4/TSH est augmenté.

La captation de l'iode par la thyroïde est accrue, ainsi que la concentration d'iodures intrathyroïdiens. (19)

Le test au perchlorate est négatif éliminant une anomalie de l'hormonosynthèse.

Les protéines porteuses: thyroxin binding globulin, l'albumine et la préalbumine sont normales ainsi que leur affinité pour les hormones thyroïdiennes.

Il n'existe pas d'anticorps anti-hormones thyroïdiennes ou anti-TSH. Dans 4% des cas ont été retrouvés des anticorps anti-thyroïdiens, ce qui ne diffère pas de la population générale. (9)

2) Evaluation de la résistance hypophysaire

La TSH est normale ou augmentée dans les deux types de syndrome sans différence significative. (9)

Elle est stimuable par le TRH (parallèlement à la sous-unité α), les dopaminergiques, la dompéridone.

La réponse de la TSH lors du syndrome de résistance hypophysaire peut être explosive.

C'est l'élément essentiel pour éliminer un adénome thyrotrope.

Elle est freinable par la bromocriptine, les glucocorticoïdes, la somatostatine.

Elle est partiellement freinable par des fortes doses de T4 ou T3 mais il existe une perte du rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes à leur posologie habituelle.

Le rapport molaire sous-unité α /TSH n'est pas augmenté comme dans l'adénome thyrotrope où il est supérieur à 1.

La prolactine est normalement stimulable par le TRH contrairement aux hyperthyroïdies vraies. Elle est freinée par les glucocorticoïdes. Elle peut être en base élevée reflétant l'insensibilité du tissu lactotrope aux hormones thyroïdiennes, la prolactine étant physiologiquement inhibée par les hormones thyroïdiennes. De même l'administration de doses supraphysiologiques de T3 la freinent incomplètement. Elle reste plus difficilement freinable que la TSH comme chez les sujets à sensibilité aux hormones thyroïdiennes conservée. Elle est fortement stimulable par le métoclopramide du fait du tonus dopaminergique accentué. (105, 109)

3) Evaluation de la résistance périphérique

Lors du syndrome de résistance généralisée

Les paramètres de sensibilité périphérique aux hormones thyroïdiennes sont habituellement normaux car l'hyperproduction de T3, T4 et TSH contrebalance la sensibilité diminuée et permettent un état d'équilibre.

Ils sont concordants avec l'euthyroïdie clinique habituelle.

SHBG, enzyme de conversion de l'angiotensine, ferritine, CPK, cholestérol, ostéocalcine hydroxyprolinurie sont normaux.

La SHBG est le marqueur le plus discriminant pour éliminer une hyperthyroïdie.

Parfois on retrouve une hétérogénéité de ces marqueurs, certains étant en faveur d'hypothyroïdie, d'autres en faveur d'hyperthyroïdie. Elle s'explique par la variabilité de la sensibilité des tissus aux hormones thyroïdiennes entraînant un polymorphisme biologique qui accompagne le polymorphisme clinique précédemment décrit.

Lors du syndrome de résistance hypophysaire

L'hydroxyprolinurie peut être augmentée et le cholestérol diminué.

Les marqueurs de l'imprégnation hormonale sont sans doute d'un grand intérêt dans le dépistage du syndrome de résistance périphérique aux hormones thyroïdiennes qui, du fait de la normalité des paramètres thyroïdiens, est de diagnostic difficile.

Devant un tableau d'hypométabolisme contrastant avec des explorations thyroïdiennes normales infirmant le diagnostic d'hypothyroïdie, l'étude de ces paramètres pourrait mettre en évidence une pathologie actuellement peut-être sous-estimée: le syndrome de résistance périphérique aux hormones thyroïdiennes

4) Evaluation des paramètres biologiques en réponse à une administration
d'hormones thyroïdiennes

(93, 113)

L'apport de doses physiologiques de T3 (75 µg par jour pendant 7 jours) ne modifie pas les paramètres précédents lors d'un syndrome de résistance généralisée. Ces dosages sous T3 semblent nettement plus sensibles qu'en base. (9)

Seules des doses supraphysiologiques de T3 (80 à 100 µg par jour pendant 8 à 10 jours) peuvent freiner la TSH.

La prolactine reste normale en base et également après TRH.

Les sujets normaux, hyperthyroïdiens ou hypothyroïdiens ont un taux de TeBG qui s'élève lors de l'administration de T3 (entre 50 et 100 µg par jour pendant 3 jours).

En cas de résistance aux hormones thyroïdiennes elle s'abaisse ou reste stable à fortes doses de T3 (200 µg par jour pendant 3 jours). Ce test corrélé au taux de base de TeBG est un excellent outil diagnostique du syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes (au niveau périphérique). (1988)

5) Etude in vitro de la sensibilité tissulaire aux hormones thyroïdiennes

(24, 25, 81)

Elle est évaluée par l'appréciation de la capacité des fibroblastes, issus de biopsie cutanée en culture, à dégrader les lipoprotéines de basse densité et à inhiber la synthèse des glycosaminoglycans en présence de T3:

Physiologiquement, en présence de T3, la dégradation des lipoprotéines de basse densité est stimulée et la synthèse des glycosaminoglycans est réduite (inhibition d'incorporation d'acétate au sein des glycosaminoglycans) ainsi que la synthèse de la fibronectine (inhibition de l'incorporation de méthionine).

En cas de résistance, les LDL ne sont pas dégradés et les glycosaminoglycans s'accumulent comme en l'absence de T3 ; la synthèse de la fibronectine n'est pas inhibée.

Il faut noter qu'en présence d'insuline, qui provoque le même effet sur les LDL, les fibroblastes résistants sont capables de dégrader les LDL.

De même en présence de dexaméthasone ces mêmes fibroblastes empêchent l'accumulation des glycosaminoglycans et diminuent la synthèse de fibronectine.

Ces tests couplés sont un bon outil diagnostique pour mettre en évidence la résistance tissulaire périphérique aux hormones thyroïdiennes.

F) HISTOLOGIE THYROÏDIENNE

(19)

Les follicules thyroïdiens sont de taille très inégale. Ils sont bordés par des cellules aplaties puis par des cellules cuboïdes au noyau arrondi ou ovale. La colloïde est abondante. Il n'existe pas d'infiltration lymphocytaire. Ces modifications seraient la conséquence de l'hyperactivité glandulaire.

G) ASPECT MOLECULAIRE: MUTATION DU RECEPTEUR

Avant la découverte de la première mutation du gène codant pour le récepteur aux hormones thyroïdiennes, plusieurs études ont essayé de mettre en évidence le mécanisme impliqué dans ce syndrome.

En 1982 C. Eil et son équipe lors de l'étude de la captation de T3 marquée à l'Iode 125 par des fibroblastes en culture issus de la peau, n'a pas permis d'incriminer la diminution d'affinité ou de capacité de fixation de la T3. L'anomalie semblait se situer en aval de la fixation par altération du récepteur ou par un effet post-récepteur. (37)

D'autres études étaient cependant discordantes.

En 1984 avec l'équipe de M.M. Menezes-Ferreira, il met au point une technique plus fine permettant de mettre en évidence une altération de la cinétique de fixation de la T3 marquée

à l'Iode 125 par ces mêmes fibroblastes, la constante de dissociation étant diminuée chez les patients présentant une résistance généralisée aux hormones thyroïdiennes . (76)

Refetoff conclut, après avoir pris connaissance d'autres expériences, que les anomalies de la constante d'affinité du récepteur pour la T3 ou du nombre de sites de liaisons sur les récepteurs ne peuvent expliquer le syndrome de résistance: en effet elles sont retrouvées dans les polynucléaires dans 40% des études et dans 35% en ce qui concerne les fibroblastes. (94, 114)

R.R. Gheri en 1984 émet l'hypothèse d'un défaut de conversion périphérique de T4 exogène en T3 . (44)

Par la suite des mutations ont été identifiées:

Les anomalies retrouvées affectent uniquement les récepteurs de type β .

Aucune anomalie du gène c-erb A α 1 n'a été rapportée lors de résistance aux hormones thyroïdiennes. (82)

Actuellement des recherches sont en cours pour incriminer le gène α dans certaines formes de syndrome de résistance pour lesquelles aucune mutation n'a été retrouvée. Des études ont montré que l'absence de récepteur α n'est pas létale comme cela avait été retenu initialement. Des souris mutées dépourvues du gène α ont été créées, elles présentent une hypothyroïdie sévère, une hypoplasie thyroïdienne du fait de l'absence de feed-back sur la TSH qui ne s'élève pas. (12)

La première mutation du gène c-erb A β a été mise en évidence par De Groot et Refetoff en 1989.

Si la mutation du récepteur β est dorénavant bien connue dans le cas du syndrome de résistance généralisée, la cause du syndrome de résistance hypophysaire n'est pas clairement élucidée.

Trois hypothèses sont exposées par Chatterjee 1996 (27):

1. Le syndrome de résistance hypophysaire est dû à une anomalie de la 5' déiodinase de type II, uniquement présente dans l'hypophyse (et dans l'hypothalamus), entraînant une altération de la transformation de T4 en T3 hormone active exclusivement au niveau hypophysaire.

2. Il existe une mutation du gène codant pour le récepteur $\beta 2$ prédominant au niveau hypophysaire.

3. Les deux syndromes font en réalité partie d'une seule entité.

Certaines équipes ont mis en évidence une mutation du récepteur β dans un cas de syndrome de résistance hypophysaire, cette mutation ayant précédemment été décrite au cours du syndrome de résistance généralisée.

Par ailleurs, Weiss en 1996 a rapporté son étude où trois patients atteints d'un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes ne présentaient aucune anomalie du récepteur. Les gènes codant pour le récepteur α , pour le récepteur $\beta 1$ et $\beta 2$ étaient intègres. (128)

Il a émis l'hypothèse d'une anomalie située au niveau d'un cofacteur sans pouvoir l'identifier.

1) Effet dominant négatif

Lorsque le mode de transmission du syndrome de résistance généralisée aux hormones thyroïdiennes est dominant, les sujets atteints sont hétérozygotes. Un seul des deux allèles codant pour le récepteur β est muté.

Le récepteur anormal codé par le gène muté altère la fonction du récepteur codé par l'allèle normal.

Dans un phénomène appelé effet dominant négatif, l'allèle mutant interfère avec l'allèle normal.

Le récepteur anormal est capable de lier la séquence d'ADN HRE mais reste libre d'hormones et est également capable de se lier au récepteur de l'acide rétinoïque. (28)

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce phénomène (114):

- Il existe une compétition entre le récepteur muté et le récepteur normal, le récepteur muté jouant un rôle négatif dans la transcription des gènes cibles. Cette compétition pourrait avoir comme enjeu la fixation aux protéines auxiliaires TRAP indispensables à la transcription.

- Le récepteur muté se lie avec un récepteur normal pour former un hétérodimère inactif. La dimérisation est une étape obligatoire avant la transactivation. La zone de dimérisation n'est donc pas mutée car son intégrité est indispensable à cet effet dominant négatif.(94)

- L'hyperhormonémie permet de saturer un nombre plus important de récepteurs, favorisant l'action des récepteurs normaux qui peuvent ainsi former des homodimères. Cet effet dominant négatif semble être levé par des grandes concentrations de T3.

2) Mutations: physiopathologie

Deux types d'anomalies sont retrouvées:

- La mutation d'un allèle. Dans ce cas, la transmission est dominante.
- La délétion d'un allèle. Dans ce cas, la transmission est récessive, un seul allèle effectif étant suffisant. Seule la mutation des deux allèles entraîne l'apparition du syndrome.

Dans la première observation de Refetoff en 1967, il existe une délétion presque complète de l'allèle codant du gène c-erb A β (seuls les deux premiers exons non codant du gène sont préservés (115)) Seuls les homozygotes sont atteints. Des récepteurs normaux sont produits chez les hétérozygotes, ces derniers ayant un phénotype normal.

Dans ce cas la transmission est récessive.

Les mutations sont situées dans deux régions appelées "hot spot" incluses dans le domaine de liaison au ligand.

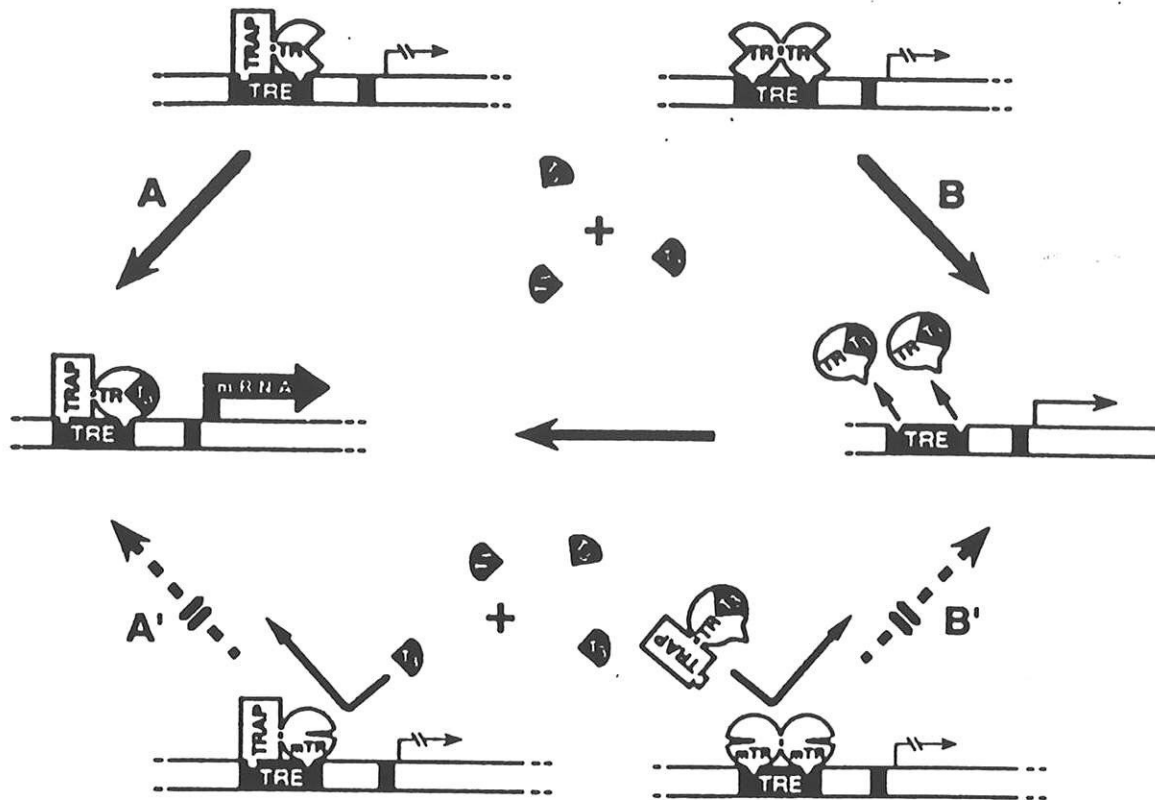
Le phénotype de ces différentes mutations peut être très variable en fonction de leur situation sur la région de liaison à T3.

- Initialement cette constatation s'expliquait par le fait que l'affinité de fixation pouvait être peu altérée, entraînant des signes très modérés, ou très réduite entraînant des tableaux sévères de résistance. (29) Mais la sévérité des manifestations cliniques n'est pas toujours corrélée au "degré d'altération" du gène. On a pu mesurer la quantité d'ARN messager produite après fixation du ligand au récepteur; cette quantité peut être identique pour des mutations différentes avec cependant d'importantes variations phénotypiques. (52) La première hypothèse n'est, dans ce cas, pas vérifiée.

- En cas de mutation à type de délétion, il semble exister une diminution voire une absence de récepteur. (83)

- L'anomalie semble parfois se situer en aval de la fixation de T3 à son récepteur lors de la dimérisation d'un récepteur muté à un récepteur sauvage. L'hétérodimère ainsi formé est moins actif. La région "Leucine-zipper" constituée d'heptades semble être incriminée. (29, 52)

La sévérité des manifestations peut s'expliquer par un effet dominant négatif majeur lors de certaines mutations augmentant la proportion d'homodimères mutants indissociables entraînant une altération importante de l'étape d'activation de la transcription. Sous forme de dimères, après la liaison avec l'ADN, ils sont incapables de reconnaître et de se lier à T3. (135)



Effet dominant négatif: extrait de: Resistance to thyroid hormone: an historical overview.

Refetoff. Thyroid. 1994, 4 (3), 345-349.

Le trajet A représente l'hétérodimérisation d'un récepteur aux hormones thyroïdiennes avec une protéine auxiliaire en présence de T3.

Le trajet B représente l'homodimérisation de deux récepteurs .

Dans les deux cas cette réaction conduit à la transcription d'un ARN messager.

Les trajets A' et B' représentent les mêmes étapes, mais un récepteur sauvage est remplacé par un récepteur muté: la transcription est inhibée.

• Récemment une nouvelle région a été impliquée, appelée région charnière donnant une nouvelle explication (99):

les corepresseurs des récepteurs, dont la dissociation est indispensable à la transcription de l'ADN, sont situés dans une zone appelée CoR box. Cette dissociation s'effectue physiologiquement en présence de T3.

Six mutations concernant cette région ou sa proximité ont été identifiées entraînant l'absence de dissociation des corepresseurs à des doses physiologiques de T3. Le phénomène est rétabli lors de l'administration de très fortes doses de T3.

Le mutant ARG 383 His a été identifié. Il est capable de se dissocier des corepresseurs, mais un d'entre eux est aberrant et la transcription est freinée à cette étape. (28)

De nombreux corepresseurs ont été isolés:

TRACs, NCoR (RIP13), SMRT, SUN-CoR)

Ces mutations peuvent également entraîner à un moindre de degré une défaillance des coprotéines notamment SRC-1.

Ces cofacteurs, qui sont indispensables à la régulation de la transcription des gènes, semblent jouer un rôle dans la variabilité phénotypique des mutations même situées en dehors de leur région. (94)

L'affinité pour le récepteur rétinolide X n'est pas modifiée. (99, 135)

La physiopathologie à l'échelon moléculaire peut donc s'expliquer par plusieurs mécanismes parfois isolés ou intriqués:

- Diminution du nombre de récepteurs au niveau du noyau
- Incapacité de T3 à modifier la conformation des récepteurs nécessaire à la transactivation
- Diminution de la fixation de T3 lors de la dimérisation de mutants entre eux
- Diminution de l'interaction avec certaines protéines auxiliaires
- Altération de la dissociation des complexes récepteurs-corépresseurs

Un modèle expérimental a été réalisé: des souris transgéniques, homozygotes pour la délétion intégrale du gène codant pour le récepteur β ont été étudiées. (38)

Elles sont viables, ont une croissance staturopondérale normale, sont fertiles.

La seule véritable anomalie retrouvée est une thyroïde modérément augmentée de volume par augmentation du nombre et de la taille des follicules, reproduisant expérimentalement un état d'hyperactivité thyroïdienne compatible avec une hyperthyroïdie.

Elles présentent un dysfonctionnement de l'axe hypophysio-thyroïdien.

Les récepteurs β , qui régulent le gène codant pour la TSH, sont absents: il n'existe plus d'inhibition de la fonction thyrotrope et la TSH n'est pas freinée par l'excès d'hormones thyroïdiennes circulantes.

L'hypothèse suivante n'a pu être vérifiée mais reste séduisante car l'excès d'hormones thyroïdiennes, en l'absence de récepteurs β , réussit à saturer les récepteurs α et à compenser cette absence.

3) Description des mutations

Environ 78 mutations ont été rapportées jusqu'à ce jour (3). 38 sont répertoriées et ont fait l'objet de publications, 3 concernent la résistance sélective pituitaire.

Avant la création du registre de la résistance aux hormones thyroïdiennes (RTH registry), plusieurs équipes ont répertorié les différents cas. Initialement les exons incriminés étaient les exons 7 et 8, les deux premiers exons non codant étant appelés 0 et 00. Par la suite leur dénomination change: les exons 9 et 10 ont remplacé les exons anciennement appelés 7 et 8.

(8)

L'équipe de Takeda en 1992 répertorie 18 familles. (115)

En 1995, F.Brucker-Davis rassemble 42 familles. (20)

Nombre de patients atteints	Mode de transmission	Numéro de l'exon muté	Numéro du nucléotide	Codon muté
2	sporadique	9	1 234	A317T
1	familial	9	1 249	D322H
1	familial	9	1 268	L328S
1	familial	9	1 279	G332R
4	sporadique	9	1 297	R338W
1	familial	9	1 305	Q340H
1	inconnu	9	1 310	K342I
1	familial	9	1 314	N343L
1	sporadique	9	1 319	G345V
1	familial	9	1 325	G347E
1	sporadique	9	Non séquencé	Non séquencé
1	familial	9	Non séquencé	Non séquencé
1	familial	10	1 609	M442V
1	sporadique	10	1 627	C1267i
1	familial	10	1 634	L450H
1	familial	10	1 642	P453T
1	familial	10	1 643	P453H
1	sporadique	10	1 661	F459C
1	familial	10	Non séquencé	Non séquencé
1	familial	10	Non séquencé	Non séquencé
1	familial	10	Non séquencé	Non séquencé

Extrait de : genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone.

F. Brucker. Davis Annales of internal Medicine 1995 ; 123 ; 8 ; 572-583.

Six mutations ont été isolées au niveau de la région charnière impliquant les corepresseurs A234T, R243Q, R243W, V264D, T277A et R282S.

En 1994 Beck-Peccoz met en place une nouvelle nomenclature actuellement retenue.

En 1999, 38 mutations sont localisées; trois concernent la résistance hypophysaire. Elles sont répertoriées dans le RTH Registry de l'université de Chicago (site internet snakeoil.bsd.uchicago.edu).

La dénomination de la mutation s'explique de la façon suivante:

Pour la mutation n°1 un résidu glycine situé en position 340 (codon 340) est remplacé par un résidu arginine.

Numéro de la mutation	Résistance généralisée	Résistance hypophysaire	Mode de transmission		mutation	Année
			D °	R °°		
1	X		X		GLY340ARG	1 989
2	X		X		PRO448HIS	1 990
3*	X			X	EX4-10DEL	1 991
4**	X		X		1305G-C	1 990
5	X		X		THR332DEL	1 991
6	X		X		ALA312THR	1 991
7	X		X		GLY327ARG	1 991
8	X		X		GLY340VAL	1 991
9	X		X		GLY342GLU	1 991
10	X		X		MET437VAL	1 991
11***	X		X		1-BP INS, Codon 443, FS458TER	1991
12	X		X		PRO448THR	1 991
13	X		X		LYS438GLU	1 992
14	X		X		GLY340SER	1 992
15	X		X		ARG315HIS	1 992
16					?	
17	X		X		ALA229THR	1 992
18		X	X		ARG311HIS	1 993
19		X	X		LEU325PHE	1 993
20					?	
21	X		X		ARG320CYS	1 993
22					?	
23	X		X		ARG338TRP	1 993
24	X		X		ARG438HIS	1 993
25					?	
26	X		X		MET310THR	1 994
27	X		X		ASP317HIS	1 994
28	X		X		GLN335HIS	1 994
29	X		X		GLY340ASP	1 994
30	X		X		LEU445HIS	1 994
31	X		X		FS454	1 994
32	X		X		PHE454CYS	1 994
33		X	X		ARG320LEU	1 994
34	X		X		CYS446ARG	1 994
35	X		X		VAL458ALA	1 996
36	X		X		CYS434TER	1 997
37	X		X		ARG243GLN	1 997
38	X		X		ARG243TRP	1 997

°: mode de transmission autosomal dominant

°°: mode de transmission autosomal récessif

3*: la mutation a été retrouvée chez les membres de la première famille décrite par Retetoff en 1967.

4** : cette mutation intéresse un nucléotide Guanine remplacé par Cystéine en position 1305 du codon 335.

11***: une insertion d'un nucléotide Cystéine s'est effectuée au niveau du codon 443 de l'exon 10 donnant naissance à un codon Stop situé en position 458.

Les mutations isolées chez nos patients ne figurent pas sur ce registre. Ce sont les mutations Pro453Ala et Pro453Ser. Deux autres mutations intéressant le codon 453 ont été identifiées: Pro453His et Pro453thr. (85)

L'étude de la mutation de la famille 3 est instructive (115). C'est une délétion majeure de plus de 40 kilobases, seuls les deux exons non codant étant préservés (le gène codant pour le récepteur α ne semble pas être affecté).

* Pourquoi seuls les homozygotes sont ils atteints, alors que dans la plupart des autres cas l'hétérozygotie entraîne la maladie?

Cette particularité peut s'expliquer par l'effet dominant négatif qu'exerce un récepteur mutant sur le récepteur sauvage, mais que n'exerce pas un "récepteur absent".

* Pourquoi l'absence de récepteur n'est elle pas létale et pourquoi existe-t-il des signes francs d'hyperthyroïdie aux niveau de certains organes?

Trois hypothèses ont été soulevées:

Les récepteurs α en l'absence de récepteurs β sont surexprimés. (52)

La fixation de T3 sur les récepteurs α est facilitée par les protéines auxiliaires appelées TRAP (cette hypothèse semble être confirmée chez le rat).

L'action des récepteurs α est dépendante d'un autre médiateur que la T3.

Au moins deux autres délétions ont été rapportées, en 1995 par l'équipe de Miyoshi et en 1997 par l'équipe de M.Behr. (10)

Cette dernière intéressait 28 acides aminés de la région carboxyterminale provoquant l'apparition d'un codon Stop. La région carboxyterminale est composée de 46 acides aminés. C'est une région fondamentale pour la transactivation; elle est appelée tau ou AF2. (82)

L'affinité du récepteur pour la T3 est effondrée. Les patients affectés sont hétérozygotes.

Leur atteinte est sévère, combinant des signes en faveur d'une hypothyroïdie profonde et des signes de thyrotoxicose. De plus l'effet dominant négatif exercé par le récepteur muté n'est pas levé sous fortes doses de T3.

H) DEMARCHE DIAGNOSTIQUE. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

(6, 41, 73, 126, 132)

Après avoir éliminé une hyperthyroïdie commune (caractérisée par une TSH freinée), la constatation d'une discordance entre des hormones libres élevées et une TSH normale ou augmentée nécessite :

- une vérification des dosages par changement de technique voire de laboratoire.
- l'élimination de situations physiopathologiques (traitement substitutif par les hormones thyroïdiennes, traitement par l'amiodarone ...)
- l'élimination d'une anomalie des protéines porteuses: hyperthyroxinémie familiale dysalbuminémique, anomalie de la préalbumine, excès de thyroxyn-binding-globulin acquis ou familial (dans ce cas les hormones libres sont le plus souvent normales, seules les

hormones totales étaient élevées). Une étude de la répartition de la thyroxine entre les protéines porteuses sériques est réalisée par électrophorèse sur gel d'agarose.

- la recherche d'anticorps dirigés contre les hormones thyroïdiennes ou la TSH. (134)

- l'élimination d'un défaut de la 5' désiodation qui sera obtenue par la mise en incubation de cellules hépatiques et de iodothyronines marquées à l'iode 125. (124)

L'étape ultime consiste à éliminer le principal diagnostic différentiel du syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes: l'adénome thyroïdrotrope. (schéma page 126)

Dans le cas de résistance généralisée le diagnostic est plus aisé car le patient est le plus souvent en euthyroïdie clinique.

La distinction entre la résistance hypophysaire et l'adénome thyroïdrotrope reste la principale difficulté car:

- l'imagerie hypophysaire peut méconnaître un microadénome

- 4 à 20% d'incidentalomes sont retrouvés lors d'IRM (1)

- lors du syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes, une hyperplasie hypophysaire réversible peut être secondaire à une thyroïdectomie ou irathérapie pratiquées à tort. A long terme, un carcinome hypophysaire peut se développer en absence de freination de la TSH. (48)

- les symptômes cliniques peuvent être modérés dans les deux situations.

A l'heure actuelle différents tests biologiques permettent de faire le diagnostic.

- Le test au TRH sur la TSH.
- Le dosage de la sous-unité α en base, sous TRH et après administration de T3.
- Le rapport sous-unité α / TSH.
- Le dosage de la TeBG ou SHBG.

A noter qu'elle peut être augmentée lors de la ménopause, la grossesse, l'adénome gonadotrope, l'adénome à sous unité α ou certaines tumeurs malignes.

L'adénome thyroïdote réalise une sécrétion autonome de TSH. (1, 5, 21, 89, 102)

Il représente environ 2 % des adénomes hypophysaires.

De 1970 à 1994, 147 cas ont été décrits dans la littérature (63 % de macroadénomes).

La clinique associe une hyperthyroïdie souvent modérée à un syndrome tumoral.

Un petit goitre diffus peu vasculaire est retrouvé dans 90 % des cas.

Biologiquement l'adénome thyroïdote se caractérise par une T3 et une T4 élevées et une sécrétion inappropriée de TSH.

Elle est élevée dans 43 % des cas.

La sous unité α est augmentée, elle s'élève proportionnellement plus que la TSH.

Le ratio sous-unité α / TSH est plus élevé que dans le syndrome de résistance, ce qui réalise un caractère très spécifique de l'adénome.

La valeur seuil de 1 initialement admise pour ce ratio a été réactualisée et davantage sensibilisée par Beck-Peccoz, prenant en compte les gonadotrophines.

Le ratio sous-unité α / TSH se calcule en utilisant l'unité $\mu\text{g/l}$ pour la sous-unité α et l'unité mU/l pour la TSH et en multipliant par 10 ce rapport. (21)

En dessous de la valeur seuil, le ratio est en faveur d'un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes, au dessus, il s'agit d'un adénome thyroïdienne.

	TSH normale		TSH élevée	
	Gonadotrophines normales	Gonadotrophines élevées	Gonadotrophines normales	Gonadotrophines élevées
Valeur seuil du ratio	5.7	29	0.7	1

Sous TRH, la TSH n'est pas stimulée dans 96 % des cas. Ce phénomène s'explique par l'absence ou un dysfonctionnement des récepteurs au TRH au niveau des cellules tumorales.

De même la sous-unité α répond peu au TRH.

La TSH est cependant sensible aux glucocorticoïdes, à la Somatostatine (5), tandis que la dopamine la freine très faiblement.

La TSH n'est pas freinée par l'administration de T3 dans 84 % des cas..

L'augmentation du métabolisme de base élève la Sex binding globulin.

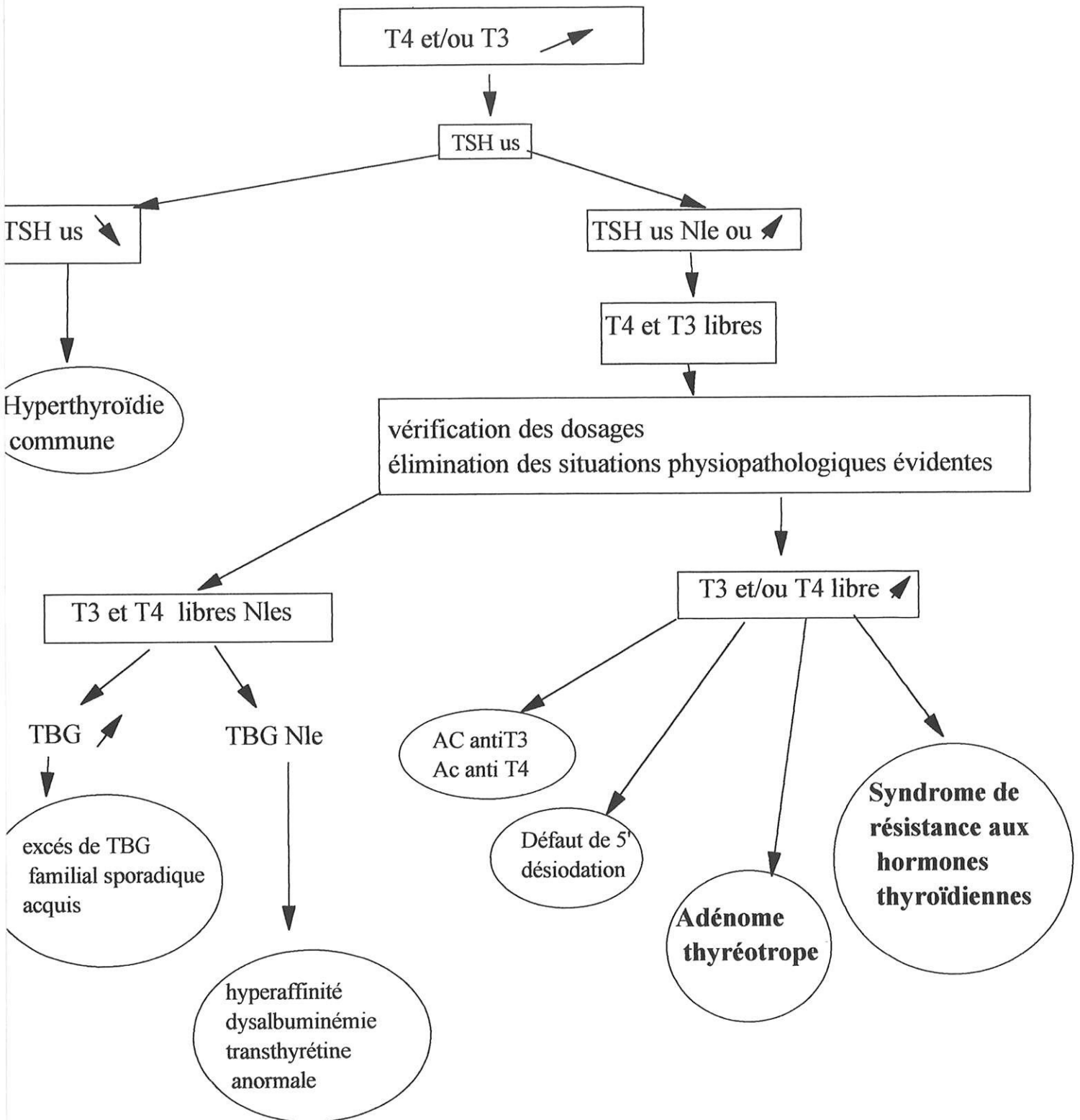
A noter la fréquente association avec une hypersécrétion de GH dans 14 à 25 % des cas et avec une hyperprolactinémie dans 15 à 21 % des cas, en règle générale d'origine secondaire.

Trois cas de "triple hypersécrétion" ont été décrits (TSH, GH, prolactine).

Enfin, Watanabee en 1993 décrit l'association exceptionnelle d'un syndrome de résistance hypophysaire avec un microadénome thyroïdienne devant une sécrétion inappropriée de TSH sensible au TRH et freinée sous des fortes doses de T3 et un microadénome hypophysaire révélé à l'imagerie et confirmé sur l'histologie et les immunomarquages de la pièce opératoire. (125)

	RESISTANCE HYPOPHYSAIRE AUX HORMONES THYROIDIENNES	ADENOME THYREOTROPE
SYMPTOMES	Hyperthyroïdie	hyperthyroïdie
T3 ET T4 LIBRES	↑	↑
TSH	Normale ou ↑	Normale ou ↑
TSH SOUS TRH	↑	Non stimuable
TSH après glucocorticoïdes	↓	↓
TSH après somatostatine	Peu freinable	↓
TSH sous dopamine	Peu freinable	↓
SOUS UNITE α	Normale	↑
SOUS UNITE α / TSH	Normal	↑
SOUS UNITE α SOUS TRH	↑	Non stimuable
SOUS UNITE α APRES T3	↓	Non freinable
SHBG	Normale	↑

STRATEGIE DIAGNOSTIQUE DANS LES SYNDROMES DE RESISTANCE AUX HORMONES THYROIDIENNES



Syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes: Diagnostic en période néonatale

Le syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes est diagnostiqué avec une fréquence croissante mais souvent tardivement.

Le dosage néonatal de la TSH peut permettre de dépister précocement cette pathologie.

Un contrôle systématique de la T4 doit être proposé en cas de TSH modérément élevée car une thérapeutique précoce peut être débutée.

Malheureusement jusqu'en 1993 le dosage de la TSH néonatale n'a permis que deux découvertes précoces du syndrome en France et cinq aux Etats-Unis.

Après observation d'une anomalie de la TSH du nouveau né, d'autres tests sont pratiqués:

- le test au TRH (injection de 100µg de protiréline au lieu de 200 pour l'adulte) sur la TSH et la prolactine aux temps 0, 20, 30, 60 minutes.
 - le test de suppression à la L-T4 pour évaluer la sensibilité hypophysaire au rétrocontrôle des hormones thyroïdiennes. La L-thyroxine est administrée à la posologie de 10 µg/kg/jour pendant 3 jours.
- Au jour J0 un test au TRH est pratiqué avec des dosages de la TSH à 20, 30, 60, 120 et 180 minutes. Un second test est pratiqué au troisième jour.
- les dosages de la Sex Hormon Binding Globulin et de la ferritine sont réalisés avant et après suppression par la L-T4, pour objectiver la résistance tissulaire périphérique. (88)

Pour un nouveau né issu d'une famille atteinte le dosage de la T4 est systématique.

A été également proposé une recherche de la mutation par ponction du sang du cordon. Ce diagnostic anténatal pourrait s'appliquer lors de suspicion d'homozygotie ou de double hétérozygotie pour la mutation, du fait de la moindre gravité d'une atteinte hétérozygote simple. (3)

A noter que l'atteinte est plus importante si le père de l'enfant est le porteur de la maladie, car le fœtus sera exposé à un taux normal d'hormones thyroïdiennes provenant de sa mère "saine".

On observe ainsi une fréquence plus importante de goitre et de petite taille si la mère n'est pas atteinte.

En cas d'atteinte grave hétérozygote, notamment en cas de délétion le diagnostic anténatal est également fondamental. (10)

Le dépistage doit être précoce pour traiter rapidement l'enfant s'il existe un risque de retard staturo-pondéral ou un retentissement psychologique. (127)

A noter que les fontanelles peuvent se fermer prématurément..

I) TRAITEMENT

(110, 131)

Il n'existe pas d'attitude thérapeutique bien codifiée du syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes.

Dans la majorité des cas, les sujets sont asymptomatiques décrivant un syndrome de résistance généralisée, la résistance périphérique étant compensée par l'excès d'hormones circulantes.

Parfois des signes d'hypermétabolisme sont associés à des signes d'hypométabolisme, entraînant des difficultés thérapeutiques d'autant que certains signes ne sont que subjectifs.

Dans le cas de résistance hypophysaire isolée, bien que la distinction des deux syndromes ne soit pas si aisée, l'hypermétabolisme prédomine.

Différentes attitudes seront donc adoptées

1) abstention thérapeutique

Elle est retenue dans la plupart des cas, les patients étant asymptomatiques.

2) traitement par hormones thyroïdiennes

- chez l'adulte

Il est nécessaire lorsqu'un traitement thyroïdien radical a été entrepris à tort.

Les posologies sont très variables pouvant atteindre 1000 µg d'hormones thyroïdiennes par jour. (131)

La normalisation de la TSH est le critère retenu de bonne adaptation de la posologie. Elle est obtenue en deux à trois mois ainsi que l'euthyroïdie clinique.

La L-T3 a un pouvoir freinateur sur la TSH plus important que la T4, les cellules thyroïdiennes possédant une meilleure sensibilité à la T3. (98)

D'extrêmes difficultés thérapeutiques sont observées lorsque les sujets présentent des signes d'hypométabolisme, parfois subjectifs, avec une TSH normale.

Des doses supraphysiologiques d'hormones sont prescrites. Elles nécessitent une surveillance des critères du métabolisme périphérique: SHBG, cholestérol, ferritine, hydroxyprolinurie, mesure du métabolisme de base.

- chez l'enfant

Le traitement par L-T3 est intéressant chez les enfants présentant un syndrome d'hyperactivité-trouble de l'attention. A noter que cette amélioration des symptômes n'est cependant pas retrouvée chez les sujets atteints d'hyperactivité mais indemnes de résistance aux hormones thyroïdiennes. (130)

- chez le nouveau né

Un traitement, le plus souvent par L-T4, est discuté pour éviter des troubles de la croissance et permettre un éventuel rattrapage staturo-pondéral (41, 88):

- si la TSH est élevée

- s'il existe une anomalie ou un retard de son développement intra utérin attribuée à aucune autre maladie

- s'il existe des antécédents familiaux de retard de croissance ou de retard mental.

En cas de résistance hypophysaire seule, un tel traitement n'est pas indiquée car il risque d'entraîner une thyrotoxicose. (127)

Des doses bien supérieures aux doses physiologiques, pouvant aller jusqu'à 250 µg/jour, ont été administrées pour normaliser la TSH

Afin de déterminer la posologie idéale de L-Thyroxine, un traitement par la L-T3, d'action rapide, doit le précéder; la dose de L-T3, pour lesquelles la normalisation de la TSH est obtenue, sera convertie en L-T4 à une posologie trois fois supérieure. (127)

Chez le nouveau né, l'étude des paramètres reflétant le métabolisme périphérique est délicate car peu de valeurs de référence sont à notre disposition. La meilleure surveillance serait l'étude de la synthèse de fibronectine par les fibroblastes cutanés.

La normalisation du volume thyroïdien est un bon critère de bon ajustement.

Enfin, l'évolution spontanée des premiers cas décrits permet d'évoquer une atténuation de la résistance dans le temps.

Cette constatation favorise l'indication d'un traitement transitoire en fonction de la période de la vie et de la symptomatologie.

3) traitement symptomatique

(91)

Lorsque des signes d'hyperthyroïdie sont retrouvés, des traitements symptomatiques sont entrepris.

Des Béta-bloquants sont employés lorsque la tachycardie prédomine.

Des anxiolytiques peuvent être parfois nécessaires.

4) traitement freinateur de la TSH (7)

- La bromocriptine n'est efficace que dans 10% des cas. De plus, des fortes doses étant nécessaires, l'observance du traitement est gênée par les effets secondaires.

Bajorunas et son équipe l'a cependant utilisé avec succès chez un patient de 50 ans avec un suivi de 16 mois. Les signes cliniques d'hyperthyroïdie, la taille du goitre, le métabolisme de base et les dosages de TSH et T3 se sont normalisés. (4)

- Les glucocorticoïdes, efficaces à des fortes doses, ne sont pas employés, du fait de leur toxicité à long terme.

- Les analogues de la Somatostatine ne sont pas indiqués car il semble exister un rapide échappement thérapeutique dès les premiers jours de traitement. Ils sont efficaces lors de la préparation médicale avant l'intervention neurochirurgicale de l'adénome thyroïdienne, d'autant plus qu'il existe fréquemment une hypersécrétion d'hormone de croissance ou de prolactine associée.

Deux traitements peuvent être retenus:

- acide 3,5,3'-triiodothyroacétique: TRIAC

(3, 34, 63)

Lorsque le TRIAC est administré à un sujet sain ou à un patient thyroïdectomisé, il freine la TSH en base et sous TRH, sans entraîner de signe d'hyperthyroïdie.

Ses propriétés sont utilisées dans le traitement des patients présentant une résistance hypophysaire accompagnée de signes de thyrotoxicose.

Efficace sur la diminution du volume du goitre et sur l'hyperthyroïdie biologique et clinique, il n'est cependant pas toujours actif sur la tachycardie.

Il présente une grande affinité, supérieure à celle de T3, pour les récepteurs $\beta 1$ au niveau des cellules périphériques. Il aide ces récepteurs à lutter contre l'effet dominant négatif exercé par les récepteurs mutés. Sa vitesse de dégradation rapide lui confère peu d'action thyromimétique. Il possède une faible affinité pour les récepteurs α présents au niveau du muscle cardiaque mais peut parfois entraîner une action thyromimétique, accélérant la fréquence cardiaque. Un ajustement de sa posologie, afin qu'il soit peu actif sur les récepteurs $\alpha 1$, réduit habituellement le risque d'aggravation de la tachycardie.

Chez l'enfant il a prouvé son efficacité et son innocuité aussi bien sur le plan cardiaque que sur la croissance ou sur les symptômes d'hyperactivité. (91)

Le traitement de la mère par TRIAC, lorsque le fœtus est atteint de la mutation, a été proposé par l'équipe d'Asteria. Celui-ci passe la barrière placentaire. Il normalise la TSH et la taille de la thyroïde du fœtus. Le suivi proposé par l'auteur est cependant très invasif (ponctions du cordon répétées pour mesure de la TSH fœtale), présente un risque de morbidité élevé et n'est pas fondé sur des critères établis du métabolisme de base du fœtus qui est à ce jour méconnu.

Il n'existe à l'heure actuelle aucune autre étude. (3)

- D-T4 (49)

Son intérêt semble similaire à celui du TRIAC.

Son obtention est délicate, car la D-T4 doit être purifiée et non contaminée par la L-T4 pour ne pas entraîner d'effet secondaire cardiaque.

La posologie doit être évaluée en fonction de la TSH et de sa réponse au TRH. (5 mg par jour chez un adolescent de 15 ans sont efficaces (49))

L'absorption de D-T4 est équivalente à celle de son isomère. Sa demi-vie plasmatique est plus courte. Sa fixation aux protéines porteuses est moindre, sa clairance hépatique et rénale est plus importante. (62)

Il semble intéressant dans des cas sévères, notamment chez des petits enfants.

Les dosages de la TSH en base et sous TRH aident à l'ajustement de la posologie.

Ses effets sur la maturation osseuse sont mal connus. Une surveillance est donc nécessaire.

5) traitement: perspectives d'avenir

La thérapie génique n'a pas sa place car la maladie se transmet sur un mode dominant.

Il n'est pas absurde d'envisager à l'avenir la fécondation in vitro d'un ovocyte indemne.

II) SYNDROME D'HYPERSENSIBILITE AUX HORMONES

THYROÏDIENNES

(57)

Une seule observation a été documentée.

Il s'agissait d'un patient présentant un hypermétabolisme périphérique à expression essentiellement cardiaque associé à des concentrations plasmatiques d'hormones thyroïdiennes à la limite inférieure de la normale.

La recherche d'une hyperthyroïdie s'est avérée infructueuse.

La symptomatologie s'est amendée sous antithyroïdiens alors que les concentrations d'hormones thyroïdiennes étaient situées dans la zone de l'hypothyroïdie.

Une augmentation du nombre de récepteurs à la T3 a été mise en évidence:

L'hypothèse d'un syndrome d'hypersensibilité aux hormones thyroïdiennes a été soulevée.

CONCLUSION

Le syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes est un syndrome rare qui à l'heure actuelle reste encore méconnu et non diagnostiqué dans un certain nombre de cas.

Sa physiopathologie est à ce jour élucidée.

Son diagnostic est aisé si la démarche diagnostique est rigoureuse permettant d'éliminer les autres diagnostics différentiels se caractérisant par une élévation de la T3 et de la T4 associée à une TSH augmentée ou normale .

La méconnaissance de ce syndrome a trop souvent entraîné des diagnostics erronés et des traitements inefficaces voire néfastes.

Celui-ci est facilement confirmé par l'identification de la mutation du gène codant pour le récepteur.

Une telle connaissance peut aider au diagnostic prénatal et entraîner une meilleur prise en charge des grossesses à risque d'anomalies fœtales.

A ce jour les indications thérapeutiques ne font pas l'objet d'un consensus.

Certaines situations comme un hypométabolisme, des troubles de la croissance chez le nouveau né ou l'enfant et un retentissement psychologique imposent un traitement substitutif. Cependant la surveillance est délicate et nécessite une bonne connaissance du retentissement métabolique des hormones thyroïdiennes.

Des signes évocateurs de thyrotoxicose sont une indication à un traitement symptomatique ou freinateur.

Des progrès considérables ont été effectués ces trente dernières années dans la compréhension du mode d'action des hormones thyroïdiennes et de ces imperfections.

Des questions restent encore sans réponse:

Existe-t-il un ou plusieurs syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes?

Comment expliquer le polymorphisme qui accompagne ce syndrome?

Pourquoi aucune mutation du récepteur α n'a été à ce jour impliquée?

Quels sont les mécanismes d'adaptation, de compensation de ce même récepteur en cas de défaillance du récepteur β ?

D'autres régions du récepteur β seront elles mises en cause?

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. AKIYOSHI F. et Al.

Difficulty in differentiating thyrotropin secreting pituitary microadenoma from pituitary-selective thyroid hormone resistance accompanied by pituitary incidentaloma.

Thyroid. 1996, 6 (6), 619-625.

2. ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX F. et Al.

Hypothyroïdies acquises de l'adulte.

Encyclopédie médico-chirurgicale, Endocrinologie-nutrition, 10005 B¹⁰, 1991, 8p.

3. ASTERIA C. et Al.

Prenatal diagnosis of thyroid hormone resistance

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999, 84, 405-410.

4. BAJORUNAS D.R. et Al.

Use of bromocriptine in a patient with generalized resistance to thyroid hormone.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1984, 58, 731-735.

5. BECKERS A. et Al.

Thyrotropin-secreting pituitary adenomas:: report of seven cases.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991, 72, 477-483.

6. BECK-PECCOZ. P. et Al.

Sex hormone-binding globulin measurement in patients with inappropriate secretion of thyrotropin (IST): evidence against selective pituitary thyroid hormone resistance in nonneoplastic IST.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990, 71, 19-25.

7. BECK-PECCOZ. P. et Al.

Treatment of hyperthyroidism due to inappropriate secretion of thyrotropin with the somatostatin analog SMS 201-995.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1989, 68, 208-214.

8. BECK-PECCOZ. P. et Al.

Nomenclature of thyroid hormone receptor β -gène mutations in resistance to thyroid hormone: consensus statement from the first workshop on thyroid hormone resistance, July 10-11, 1993, Cambridge, United Kingdom.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994, 78 (4), 990-993.

9. BECK-PECCOZ P.et Al.

The variable phenotype in thyroid hormone resistance syndrome.
Thyroid. 1994, 4 (2), 225-232.

10. BEHR M. et Al.

Deoxyribonucleic acid binding and transcriptional silencing by a truncated c-erbA β 1 thyroid hormone receptor identified in a severely retarded patient with resistance to thyroid hormone.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997, 82 (4), 1081-1087.

11. BENVENGA S. et Al.

Binding of thyroid hormones to human plasma lipoproteins.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1988, 67 (1), 6-16.

12. BERG J.P.

Clues to a possible new variant of thyroid hormone resistance.
European journal of endocrinology. 1998, 139, 16-17.

13. BERTHEZENE F.

Thyroid hormones and lipoprotein metabolism.
The thyroid and tissues. Schattauer 1994. 244p.

14. BERTHEZENE F. et Al.

Hormones thyroïdiennes et métabolisme des lipoprotéines.
Annales d'endocrinologie. 1983, 44, 73-76.

15. BEYLOT M. et LAVILLE M.

Thyroid hormones and intermediary metabolism.
The thyroid and tissues. Schattauer 1994. 244p.

16. BORST G.C et Al.

Euthyroid familial hyperthyroxinemia due to abnormal thyroid-binding protein.
The American Journal of Medicine. 1982, 73, 283-289.

17. BOUVIER N. et Al.

Relations entre le déficit en sélénium et la synthèse de 3,5,3'-triiodothyronine (T3).
Annales d'endocrinologie 1997, 58, 310-315.

18. BRABANT G. et Al.

Physiological regulation of circadian and pulsatile thyrotropin secretion in normal man and woman.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990, 70 (2), 403-409.

19. BROOKS M.H et Al.

Familial thyroid hormone resistance.

The American Journal of Medicine. 1981, 71, 414-421.

20. BRUCKER-DAVIS F. et Al.

Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone.

Annals of Internal Medicine. 1995, 123 (8), 572-583.

21. BRUCKER-DAVIS F. et Al.

Thyrotropin-secreting pituitary tumors: diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity, and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999, 84, 476-486.

22. BURGER A.G. et Al.

Interférence de substances médicamenteuses dans la conversion de T4 en T3 et rT3 chez l'homme.

Annales d'endocrinologie 1981, 42, 461-469.

23. CANN S.A. et Al.

Iodide accumulation in extrathyroidal tissues.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999, 84 (2), 821.

24. CECCARELLI P. et Al.

Resistance to thyroid hormone diagnosed by the reduced response of fibroblasts to the triiodothyronine-induced suppression of fibronectin synthesis.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987, 65, 242-246.

25. CHAIT A. et Al.

Defective thyroid hormone action in fibroblasts cultured from subjects with the syndrome of resistance to thyroid hormones.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1982, 54, 767-772.

26. CHATERJEE V. K. K.

Thyroid hormone receptors: molecular and functional aspects.

The thyroid and tissues. Schattauer 1994. 244p.

27 CHATERJEE V. K. K.

Aetiology and pathogenesis of thyroid hormone resistance .

Topical Endocrinology 1996, 4, 2-5

28. CLIFTON-BLIGH R.J. et Al.

A novel Tr β mutation (R383H) in resistance to thyroid hormone syndrome predominantly impairs corepressor release and negative transcriptional regulation.

Molecular Endocrinology. 1998, 12 (5), 609-621.

29. CUGINI C.D. et Al.

An arginine to histidine mutation in codon 315 of the c-erbA β thyroid hormone receptor in a kindred with generalized resistance to thyroid hormones results in a receptor with significant 3,5,3' -triiodothyronine binding activity.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992, 74, 1164-1170.

30. DE NAYER P. et Al.

Sex hormone-binding protein in hypothyroxinemic patients: a discriminator for thyroid status in thyroid hormone resistance and familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986, 62, 1309-1312.

31. DE NAYER P. et BOZIN B.

Thyroid hormones and the brain.

The thyroid and tissues. Schattauer 1994. 244p.

32. DIVINO C.M. et Al.

Studies on the nature of iodothyronine binding in familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990, 71 (1), 98-104.

33. DUBOIS P.M.

Ontogénèse des hormones.

Encyclopédie médico-chirurgicale, Glandes endocrines, 10001 A⁰⁵, 10-1985, 10p.

34. DULGEROFF A.J. et Al.

Bromocriptine and triac therapy for hyperthyroidism due to pituitary resistance to thyroid hormone.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992, 75, 1071-1075.

35. DUMMLER K. et Al.

Thyroid hormones and protein metabolism.

The thyroid and tissues. Schattauer 1994. 244p.

36. DUSSAULT J.H.

Ontogénèse des hormones thyroïdiennes.

La thyroïde. 13-16 expansion scientifique française 1992

37. EIL C. et Al.

Nuclear binding of [125 I]triiodothyronie in dispersed cultured skin fibroblasts from patients with resistance to thyroid hormone.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1982, 55, 502-510.

38. FORREST D. et Al.

Recessive resistance to thyroid hormone in mice lacking thyroid hormone receptor β : evidence for tissue-specific modulation of receptor function.

The Embo journal. 1996, 15 (1), 3006-3015.

39. FRAGU P.

Rôle de la peroxydase dans les troubles de l'hormonosynthèse thyroïdienne chez l'homme.

Path. Biol. 1980, 10, 671-679.

40. FRANKART L. et Al.

La thyroïde du sujet âgé.

Les annales d'endocrinologie. 1998, 59, 59-66.

41. FRANKLIN J.A.

Syndromes of thyroid hormone resistance.

Clinical Endocrinology 1991, 34, 237-245.

42. GARREL D.R. et Al.

Serum bone Gla protein: a marker of bone turnover in hyperthyroidism.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986, 62, 1052-1055.

43. GERSHENGORN M.C. et Al.

Thyrotropin-induced hyperthyroidism caused by selective pituitary resistance thyroid hormone: a new syndrome of "inappropriate secretion of TSH".
J. Clin. Invest. 1975, 56, 633-642.

44. GHERI R.G. et Al.

A new case of familial partial generalized resistance to thyroid hormones: study of 3,5,3'-triiodothyronine (T3) binding to lymphocyte and skin fibroblast nuclei and in vivo conversion of thyroxine to T3.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1984, 58, 563-569.

45. GLASS C.K. et Al.

Regulation of gene expression by the thyroid hormone receptor.
Biocimica et Biophysica Acta. 1990, 1032, 157-176.

46. GLINOER D. et Al.

Les altérations thyroïdiennes chez la femme enceinte.
Annales d'endocrinologie 1993, 54, 385-388.

47. GRIMALDI S. et Al.

Polymorphisme de la globuline fixant la thyroxine; existence d'une forme nouvelle de protéine sérique sans pouvoir fixateur décelable de triiodothyronine.
C.R.Soc.Biol. 1986, 180, 277-283.

48. GURNELL M. et Al.

Reversible pituitary enlargement in the syndrome of resistance to thyroid hormone.
Thyroid. 1998, 8 (8), 679-682.

49. HAMON P. et Al.

Hyperthyroidism due to selective pituitary resistance to thyroid hormones in a 15-month-old boy: efficacy of D-thyroxine therapy.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1988, 67, 1089-1093.

50. HATRON P.Y. et Al.

La fonction thyroïdienne dans le syndrome néphrotique.
La revue de médecine interne 1984, 5 (1), 35-42.

51. HAUSER P. et Al.

Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone.

The new england journal of medicine. 1993, 328 (14), 997-1001.

52. HAYASHI Y. et Al.

The relative expression of mutant and normal thyroid hormone receptor genes in patients with generalized resistance to thyroid hormone determined by estimation of their specific messenger ribonucleic acid products.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993, 76, 64-69.

53. HAZARD J. et PERLEMUTER L.

Abrégé d'endocrinologie. Paris. Masson, 1989. 560p.

54. HELLERMANN J. P. et KAHALY G. J.

Thyroid hormones and the heart. A short synopsis.

The thyroid and tissues. Schattauer 1994. 244p.

55. HENNEMAN G. et Al.

Cellular transport of thyroid hormones: pathophysiological signifiante.

The thyroid and tissues. Schattauer 1994. 244p.

56. HUGUES J.N. et Al.

Les rythmes biologiques de la sécrétion thyroïdienne.

Annales de médecine interne . 1983, 134, 84-94.

57. JAFFIOL C. et Al.

Pathologie des récepteurs des hormones thyroïdiennes.

Annales d'endocrinologie. 1991, 52, 393-396.

58. KAMINSKY P. et Al.

Contrôle de la bioénergétique musculaire par les hormones thyroïdiennes.

La presse médicale 1993, 22 (1), 774-778.

59. KAPLAN M.M. et Al.

Partial peripheral resistance to thyroid hormone.

The American Journal of Medicine. 1981, 70, 1115-1121.

60. KAPLOWITZ P.B. et Al.

Peripheral resistance to thyroid hormone in an infant.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1981, 53, 958-963.

61. KLIEWER S.A. et Al.

Retinoid X receptor interacts with nuclear receptors in retinoic acid, thyroid hormone and vitamin D₃ signalling.
Nature. 1992, 355, 446-449.

62. KOHRLE J.

Pharmacokinetics and metabolism of thyroid hormones.
The thyroid and tissues. Schattauer 1994. 244p.

63. KUNITAKE J.M. et Al.

3,5,3' - triiodothyroacetic acid therapy for thyroid hormone resistance.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1989, 69, 461-466.

64. LAFONTAN M. et Al.

Thyroid hormones and adiposes tissues.
The thyroid and tissues. Schattauer 1994. 244p.

65. LAZAR M.A. et Al.

Nuclear thyroid hormone receptors
J. Clin. Invest. 1990, 86, 1777-1782.

66. LAZAR M.A.

Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities.
Endocrine reviews. 1993, 14 (2), 184-193.

67. LECLERE J. et Al.

Imagerie thyroïdienne.
Encyclopédie médico-chirurgicale. Elsevier, glandes endocrines, 10002 F¹⁰,
3-1989, 6p.

68. LEE J.W. et Al.

Interaction of thyroid-hormone receptor with a conserved transcriptional mediator.
Nature. 1995, 374, 91-94.

69. LEGER A.F.

Structure et physiologie thyroïdiennes.

Encyclopédie médico-chirurgicale, Endocrinologie-nutrition, 10002B¹⁰, 1991, 12p.

70. LEMAIRE M. et Al.

Fonction thyroïdienne et cancer

Annales d'endocrinologie. 1989, 50, 16-25.

71. LEONARD C.M. et Al.

Magnetic resonance imaging of cerebral anomalies in subjects with resistance to thyroid hormone.

American journal of medical genetics. 1995, 60, 238-243.

72. Mac CABE C.J. et Al.

Thyroid receptor $\alpha 1$ et $\alpha 2$ mutations in nonfunctioning pituitary tumors.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999, 84 (2), 649-653.

73. Mac DERMOTT M.T. et Al.

Thyroid hormone resistance syndromes.

The American Journal of Medicine. 1993, 94, 424-432.

74. MECHAIN C. et Al.

Syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes.

La presse médicale. 1993, 22 (37), 1870-1875.

75. MEISEY M.

Médecine nucléaire. Medsi/ Mc Graw-Hill. 1988. 947 p.

76. MENEZES-FERREIRA M.M et Al.

Decreased nuclear uptake of [125I]triiodo-L-thyronine in fibroblasts from patients with peripheral thyroid hormone resistance.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1984, 59, 1081-1087.

77. MENEZES-FERREIRA M.M et Al.

Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes au niveau cellulaire.

Annales d'Endocrinologie. 1983, 44, 205-216.

78. MEUNIER P. J.

Thyroid hormones and bone.

The thyroid and tissues. Schattauer 1994. 244p.

79. MOSES A.C. et Al.

Familial euthyroid hyperthyroxinemia resulting from increased thyroxine-binding prealbumin.

The new england journal of medicine. 1982, 306 (16), 966-969.

80. MOSNIER-PUDAR H. et LUTON J.P.

Thyroïde et grossesse.

Encyclopédie médico-chirurgicale, Endocrinologie-nutrition, 10-010-A-10, 1993,5p.

81. MURATA Y. et Al.

Hormonal regulation of glycosaminoglycan accumulation in fibroblasts from patients with resistance to thyroid hormone.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1983, 57, 1233-1239.

82. NISHIYAMA K. et Al.

Difference in dominant negative activities between mutant thyroid hormone receptors $\alpha 1$ and $\beta 1$ with an identical truncation in the extreme carboxyl-terminal tau4 domain. Molecular and cellular endocrinology. 1998, 138, 95-104.

83. ONO S. et Al.

Homozygosity for a dominant negative thyroid hormone receptor gene responsible for generalized resistance to thyroid hormone.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991, 73, 990-994.

84. OPPENHEIMER J.H. et Al.

Thyroid hormone action at the nuclear level.

Annals of Internal Medicine. 1985, 102, 374-384.

85. OZATA M. et Al.

Functional analysis of a proline to serine mutation in codon 453 of the thyroid hormone receptor $\beta 1$ gene.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995, 80 (11), 3239-3245.

86. PANESCU C. et Al.

Pathologie thyroïdienne.

80th Annual Meeting of the Endocrine Society. Juin 1998

87. PAUL LEE W.N. et Al.

Inherited abnormal thyroid hormone-binding protein causing selective increase of total serum thyroxine.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1979, 49 (2), 292-299.

88. POITRINEAU P. et Al.

Découverte, à partir du dépistage néonatal, de deux familles porteuses du syndrome de résistance généralisée aux hormones thyroïdiennes.

Société d'édition de l'association d'enseignement médical des hôpitaux de Paris.
1993, 40, 396-403.

89. PREVOST G. et Al.

Les adénomes thyroïdiques. Revue de la littérature. A propos de deux cas.
Annales d'endocrinologie 1996, 57, 194-202.

90. PUYMIRAT J.

Contrôle hormonal de la différenciation des neurones hypothalamiques en culture cellulaire.

Annales d'endocrinologie 1987, 48, 352-355.

91. RADETTI G. et Al.

Clinical and hormonal outcome after two years of triiodothyroacetic acid treatment in a child with thyroid hormone resistance.

Thyroid. 1997, 7 (5), 775-778.

92. REFETOFF S. et Al.

Familial Syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1967, 27, 279-294.

93. REFETOFF S. et Al.

Defective thyroid hormone feedback regulation in the syndrome of peripheral resistance to thyroid hormone.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1980, 51, 41-45.

94. REFETTOFF S.

Resistance to thyroid hormone: an historical overview.
Thyroid. 1994, 4 (3), 345-349.

95. REFETTOFF S. et Al.

A new family with hyperthyroxinemia caused by transthyretin Val 109 misdiagnosed as thyrotoxicosis and resistance to thyroid hormone- A clinical research center study.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996, 81, 3335-3340.

96 RIOU J.P. et Al.

Influence de l'état thyroïdien sur la cétogénèse.
Annales d'endocrinologie 1980, 41, 562-567.

97. ROGER P. et TABARIN A.

Exploration fonctionnelle de la glande thyroïde.
Encyclopédie médico-chirurgicale, Glandes-nutrition, 10002E¹⁰, 3-1989, 7p.

98. RÖSLER A. et Al.

Familial hyperthyroidism due to inappropriate thyrotropin secretion successfully treated with triiodothyronine.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1982, 54, 76-82.

99. SAFER J.D. et Al.

Defective release of corepressor by hinge mutants of the thyroid hormone receptor found in patients with resistance to thyroid hormone.
The journal of biological chemistry 1998, 13, 30175-30182.

100. SAMARUT J.

L'oncogène v-erbA, modèle d'activation oncogénique d'un récepteur hormonal.
Annales d'endocrinologie 1991, 52, 397-401.

101. SAMUELS M.H. et Al.

Regulation of gene expression by thyroid hormone.
J. Clin. Invest. 1988, 81, 957-967.

102. SAMUELS M.H. et Al.

Clinical and molecular studies of a thyrotropin-secreting pituitary adenoma.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1989, 68, 1211-1215.

103. SANTINI F. et Al.

Serum iodothyronines in the human fetus and the newborn: evidence for an important role of placenta in fetal thyroid hormone homeostasis.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999, 84, 493-498.

104. SARNE D.H.

Sex hormone-binding globulin in the diagnosis of peripheral tissue resistance to thyroid hormone: the value of changes after short term triiodothyronine administration.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1988, 66, 740-746.

105. SARNE D.H. et Al.

Serum thyrotropin and prolactin in the syndrome of generalized resistance to thyroid hormone: responses to thyrotropin-releasing hormone stimulation and short term triiodothyronine suppression.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990, 70, 1305-1311.

106. SAWIN C.T. et Al.

When hormones fail to act.

Annals of Internal Medicine. 1995, 123 (8), 625-627.

107. SCHLIENGER J.L. et Al.

Fonction et régulation thyroïdienne au cours de la cirrhose alcoolique.

Annales d'endocrinologie 1980, 41, 81-94.

108. SELMI S. et Al.

Thyroid hormone receptor/and v-erb A.

The Journal of Biological Chemistry and Molecular Biology. 1991, 266 (18), 11589-11593.

109. SISSON J.C. et Al.

Patterns of prolactin secretion in the syndrome of general resistance to thyroid hormones.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1984, 58, 1188-1192.

110. SMALLRIDGE R.C. et Al.

Thyroid hormone resistance in a large kindred: physiologic, biochemical, pharmacologic, and neuropsychologic studies.

The American Journal of Medicine. 1989, 86, 289-296.

111. STAUB J. J. et Al.

Tissue markers of thyroid hormone actions.
The thyroid and tissues. Schattauer 1994. 244p.

112. STOCKIGT J.R. et Al.

Specific methods to identify plasma binding abnormalities in euthyroid hyperthyroxinemia.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986, 62 (1), 230-233.

113. TAKAMATSU J. et Al.

Serum ferritin as a marker of thyroid hormone action on peripheral tissues.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985, 61, 672-676.

114. TAKEDA K. et Al.

Screening of nineteen unrelated families with generalized resistance to thyroid hormone for known point mutations in the thyroid hormone receptor β gene and the detection of a new mutation.
J. Clin. Invest. 1991, 87, 496-502.

115. TAKEDA K. et Al.(2)

Recessive inheritance of thyroid hormone resistance caused by complete deletion of the protein coding region of thyroid hormone receptor- β gene.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992, 74, 49-55.

116. TAKEDA K. et Al.(1)

Rapid localization of mutations in the thyroid hormone receptor- β gene by denaturing gradient gel electrophoresis in 18 families with thyroid hormone resistance.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992, 74, 712-719.

117. TATA J. R.

Amphibian metamorphosis as a model for studying the developmental actions of thyroid hormone.
Les annales d'endocrinologie. 1998, 59, 433-442.

118. TAULIER-RAYBAUD C. et Al.

Evolution des taux sériques d'hormones thyroïdiennes libres chez l'enfant de 10 jours à 2 ans.
Pédiatrie 1985, 40 (1), 27-34.

119. TORRESANI J.

Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes. Récepteurs nucléaires.
La thyroïde. 13-16 expansion scientifique française 1992.

120. TORRESANI J.

Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes. Régulation de la transcription.
La thyroïde. 13-16 expansion scientifique française 1992.

121. THOMAS M. et Al.

Hormones thyroïdiennes, facteurs de l'athérogenèse et de la thrombogenèse.
La revue de médecine interne. 1981, 2 (1), 83-88.

122. THOMOPOULOS P.

Biochimie des hormones et leurs mécanismes d'action: généralités et récepteurs membranaires.
Encyclopédie médico-chirurgicale, Endocrinologie-nutrition, 10001C¹⁰, 1991, 16p

123. VASSART G. et Al.

Structure et expression du gène de la thyroglobuline.
Annales d'endocrinologie 1982, 43, 404-414.

124. VISSER T. J. et Al.

Deiodination of thyroid hormone by human liver.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998, 67 (1), 17-23.

125. WATANABE K. et Al.

Thyrotropin-producing microadenoma associated with pituitary resistance to thyroid hormone.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993, 76, 1025-1030.

126. WEINTRAUB B.D. et Al.

Inappropriate secretion of thyroid-stimulating hormone.
NIH Conference.
Annals of Internal Medicine. 1981, 95, 339-351.

127. WEISS R.E. et Al.

Neonatal detection of generalized resistance to thyroid hormone.
JAMA. 1990, 264, 2245-2450.

128. WEISS R.E. et Al.

Dominant inheritance of resistance to thyroid hormone not linked to defects in the thyroid hormone receptor α or β genes may be due to a defective cofactor.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996, 81, 4196-4203.

129. WEISS R.E. et Al.

Multiple genetic factors in the heterogeneity of thyroid hormone resistance.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993, 76, 257-259.

130. WEISS R.E. et Al.

Behavioral effects of liothyronine (L-T₃) in children with attention deficit hyperactivity disorder in the presence and absence of resistance to thyroid hormone.
Thyroid. 1997, 7 (3), 389-393.

131. WEISS R.E et REFETTOFF S.

Editorial: treatment of resistance to thyroid hormone - primum non nocere.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999, 84 (2), 401-404.

132. WEMEAU J.-L.

Syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes.
La thyroïde. 13-16 expansion scientifique française 1992.

133. WILKSTROM L. et Al.

Abnormal heart rate and body temperature in mice lacking thyroid hormone receptor α 1.
The Embo journal. 1998, 17 (2), 455-461.

134. WOOD J.M. et Al.

Artifactual elevation of thyroid-stimulating hormone.
The American Journal of Medicine. 1991, 90, 261-262.

135. YAGI H. et Al.

Resistance to thyroid hormone caused by two mutant thyroid hormone receptors β , R243Q and R243W, with marked impairment of function that cannot be explained by altered in vitro 3,5,3'-triiodothyronine binding affinity.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997, 82 (5), 1608-1614.

136. YANG Y.-Z. et Al.

Thyroid hormone receptor variant α 2.

The Journal of Biological Chemistry and Molecular Biology. 1996, 271 (45),
28235-28242.

137. YOUNG R.A et Al.

Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia associated with primary thyroid disease.
The American Journal of Medicine. 1987, 82, 221-223.

138. ZHANG X.-K. et Al.

Retinoid X receptor is an auxiliary protein for thyroid hormone and retinoic acid
receptors.
Nature. 1992, 355, 441-446.

SOMMAIRE

<u>INTRODUCTION</u>	p 14
<u>PHYSIOLOGIE THYROIDIENNE</u>	p 16
<u>A) ONTOGENESE DES HORMONES THYROIDIENNES</u>	p 16
<u>B) HORMONES THYROIDIENNES ET LEUR SYNTHESE</u>	p 16
<u>1) synthèse des hormones thyroïdiennes</u>	p 16
<u>2) Analogues des hormones thyroïdiennes</u>	p 21
<u>C) TRANSPORT PLASMATIQUE DES HORMONES THYROIDIENNES</u>	p 21
<u>D) CATABOLISME DES HORMONES THYROIDIENNES</u>	p 23
<u>E) EFFETS TISSULAIRES ET METABOLIQUES DES HORMONES THYROIDIENNES</u>	p 25
<u>1) Croissance et développement du système nerveux</u>	p 26
<u>2) Cœur</u>	p 26
<u>3) Muscle</u>	p 27
<u>4) Intestin</u>	p 28
<u>5) Poumon</u>	p 28
<u>6) Système endocrinien</u>	p 28
<u>7) Système immunitaire</u>	p 28
<u>8) Tissu adipeux</u>	p 29
<u>9) Effets métaboliques des hormones thyroïdiennes</u>	p 29

10) Effets à l'étape membranaire p 31

11) Effets à l'étape cellulaire p 32

F) REGULATION DE L'HORMONOGENESE p 34

1) Axe hypothalamo-hypophysaire p 34

2) Hypophyse p 34

3) Cellule thyroïdienne p 36

EXPLORATIONS FONCTIONNELLES THYROIDIENNES

p 37

A) HORMONES THYROIDIENNES CIRCULANTES p 37

B) TSH p 38

C) AUTRES PARAMETRES UTILISES EN PATHOLOGIE THYROIDIENNE p 38

1) La thyroglobuline p 38

2) Les anticorps p 39

3) La thyroxin binding globulin (TBG) p 39

4) L'iodémie totale p 39

5) L'iodurie p 39

6) Le test au TRH sur la TSH p 40

D) VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DES HORMONES THYROIDIENNES CIRCULANTES p 40

1) Chez le nouveau né p 40

2) Chez l'enfant p 40

- 3) Chez l'adulte p 41
- 4) Chez le sujet âgé p 41
- 5) Au cours de la grossesse p 41

E) VARIATIONS PATHOLOGIQUES (thyroïdiennes) DES HORMONES THYROIDIENNES CIRCULANTES p 42

- 1) Hyperthyroïdie p 42
- 2) Hypothyroïdie périphérique p 42

E) AUTRES CAUSES DE VARIATIONS DES HORMONES THYROIDIENNES CIRCULANTES p 42

- 1) Elévation de la T4 p 43
- 2) Abaissement de la T4 p 44
- 3) Maladies non thyroïdiennes p 45

G) EXPLORATIONS IN VIVO p 47

- 1) scintigraphie thyroïdienne p 47
- 2) Fixation thyroïdienne de l'iode radioactif p 48
- 3) Le test au perchlorate p 49
- 4) Le test de Werner ou freinage thyroïdien p 49

MARQUEURS DE L'IMPREGNATION HORMONALE THYROIDIENNE p 50

A) RETENTISSEMENT METABOLIQUE p 51

1) Métabolisme basal p 51

2) Métabolisme lipidique p 51

3) Métabolisme protidique p 51

4) Autres marqueurs p 53

B) RETENTISSEMENT TISSULAIRE p 54

1) Activité musculaire p 54

2) Appareil cardiovasculaire p 55

3) Système hématopoïétique p 55

**MODE D'ACTION DES HORMONES THYROIDIENNES
AU NIVEAU NUCLEAIRE, LES RECEPTEURS
NUCLEAIRES** p 57

LE RECEPTEUR AUX HORMONES THYROIDIENNES p 59

A) ORGANISATION DES SEQUENCES PROTEIQUES p 61

1) Domaine C de liaison à l'ADN p 61

2) Domaine E/F de liaison hormonale et région de dimérisation p 63

3) Autres domaines p 64

B) DISTRIBUTION TISSULAIRE DES RECEPTEURS p 67

C) REGULATION DE LEUR EXPRESSION TISSULAIRE p 68

D) REGULATION DE LA TRANSCRIPTION p 69

OBSERVATIONS p 72

A) RETENTISSEMENT METABOLIQUE p 51

1) Métabolisme basal p 51

2) Métabolisme lipidique p 51

3) Métabolisme protidique p 51

4) Autres marqueurs p 53

B) RETENTISSEMENT TISSULAIRE p 54

1) Activité musculaire p 54

2) Appareil cardiovasculaire p 55

3) Système hématopoïétique p 55

**MODE D'ACTION DES HORMONES THYROIDIENNES
AU NIVEAU NUCLEAIRE, LES RECEPTEURS
NUCLEAIRES** p 57

LE REPECTEUR AUX HORMONES THYROIDIENNES p 59

A) ORGANISATION DES SEQUENCES PROTEIQUES p 61

1) Domaine C de liaison à l'ADN p 61

2) Domaine E/F de liaison hormonale et région de dimérisation p 63

3) Autres domaines p 64

B) DISTRIBUTION TISSULAIRE DES RECEPTEURS p 67

C) REGULATION DE LEUR EXPRESSION TISSULAIRE p 68

D) REGULATION DE LA TRANSCRIPTION p 69

OBSERVATIONS p 72

<u>DISCUSSION</u>	p 90
<u>PATHOLOGIE DES RECEPTEURS AUX HORMONES THYROIDIENNES</u>	p 93
<u>I) SYNDROME DE RESISTANCE AUX HORMONES THYROIDIENNES</u>	p 93
<u>A) HISTORIQUE</u>	p 93
<u>B) DEFINITION</u>	p 94
<u>C) EPIDEMIOLOGIE</u>	p 95
<u>D) DESCRIPTION CLINIQUE</u>	p 96
1) <u>Le syndrome de résistance généralisée</u>	p 96
2) <u>Le syndrome de résistance hypophysaire</u>	p 102
3) <u>Le syndrome de résistance périphérique</u>	p 102
<u>E) DESCRIPTION BIOLOGIQUE</u>	p 103
1) <u>Paramètres thyroïdiens</u>	p 103
2) <u>Evaluation de la résistance hypophysaire</u>	p 104
3) <u>Evaluation de la résistance périphérique</u>	p 105
4) <u>Evaluation des paramètres biologiques en réponse à une administration d'hormones thyroïdiennes</u>	p 106
5) <u>Etude in vitro de la sensibilité tissulaire aux hormones thyroïdiennes</u>	p 107
<u>F) HISTOLOGIE THYROIDIENNE</u>	p 108

G) ASPECT MOLECULAIRE: MUTATION DU RECEPTEUR p 108

1) Effet dominant négatif p 111

2) Mutations: physiopathologie p 112

3) Description des mutations p 117

H) DEMARCHE DIAGNOSTIQUE. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS p 121

I) TRAITEMENT p 128

1) abstention thérapeutique p 129

2) traitement par hormones thyroïdiennes p 129

3) traitement symptomatique p 131

4) traitement freinateur de la TSH p 132

5) traitement: perspectives d'avenir p 134

II) SYNDROME D'HYPERSENSIBILITE AUX HORMONES THYROÏDIENNES p 134

CONCLUSION p 135

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES p 137

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

**BEROUD Valérie - Syndrome de résistance aux hormones
thyroïdiennes: à propos de 7 observations.**

Thèse: Médecine - Limoges - 1999

Résumé

Le syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes est une maladie génétique rare décrite pour la première fois en 1967. Environ 460 cas sont recensés au sein d'un registre mondial situé à l'université de Chicago (RTH registry). Il est dû à une mutation du gène codant pour le récepteur β aux hormones thyroïdiennes. Son mode de transmission est autosomal dominant dans 90 % des cas. Sur le plan clinique il existe une variabilité phénotypique qui peut rendre son diagnostic difficile. Pendant longtemps il a été divisé en deux entités distinctes: le syndrome de résistance généralisée s'accompagnant d'une euthyroïdie clinique et le syndrome de résistance hypophysaire sélective responsable d'une thyrotoxicose. Actuellement les deux syndromes semblent faire partie d'une seule et même entité. Il se caractérise toujours par une hyperthyroxinémie, soit une élévation des hormones thyroïdiennes libres, sans abaissement de la TSH. La stratégie diagnostique doit être rigoureuse afin de ne pas méconnaître une autre pathologie ou des interférences de dosages. Il est confirmé par l'identification d'une mutation du gène codant pour le récepteur β aux hormones thyroïdiennes. Son traitement n'est pas codifié. Son indication doit être posée en fonction de la symptomatologie.

Mots clés:

- Thyroïde
- Hyperthyroxinémie
- Résistance
- Récepteur
- Mutation

Jury:

Président
Juges

Monsieur le Professeur B. LAUBIE
Madame le Professeur F. ARCHAMBEAUD
Monsieur le Professeur P. CUBERTAFOND
Monsieur le Professeur J.-C. VANDROUX