



Journées Nationales du DES d'Endocrinologie-Diabète et Maladies Métaboliques

Jeudi 11 & vendredi 12 janvier 2018

Le diabète de type 1 : perspectives en
thérapie cellulaire

Diabète de type 1, perspectives
technologiques

Insuffisances ovariennes prématurées

Préservation de la fertilité

Syndromes de sensibilité réduite aux
hormones thyroïdiennes

Hypothyroïdies congénitales :
physiopathologie et thérapeutique

Effets gonadiques des perturbateurs
endocriniens

Perturbateurs endocriniens et perturbations
métaboliques

Dysphorie de genre, place de
l'endocrinologue

Le métabolisme des lipoprotéines

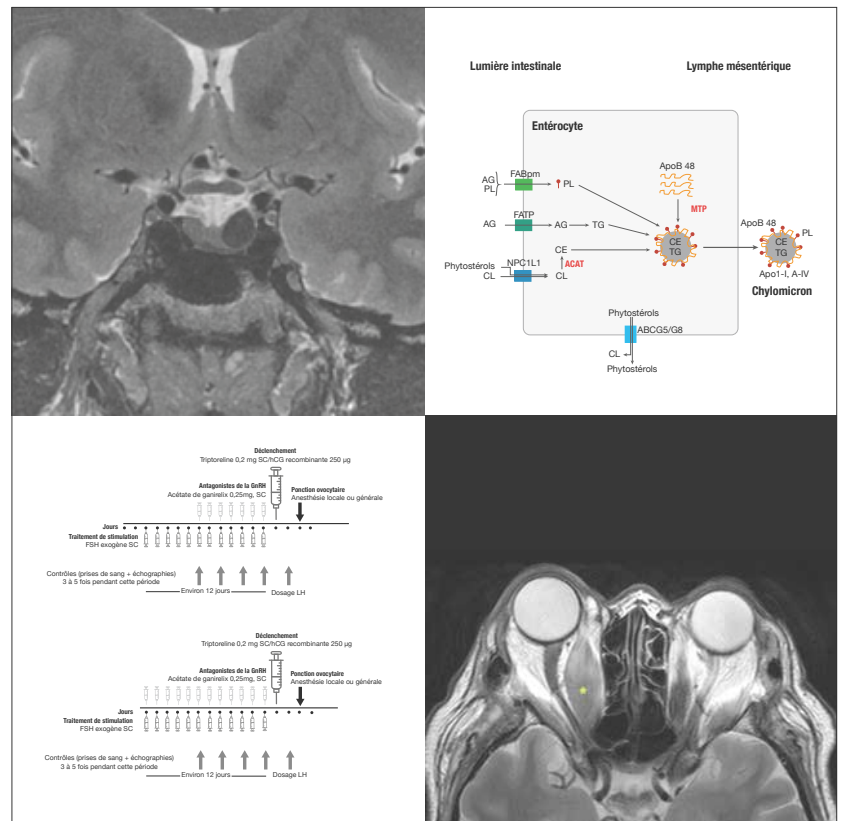
La dénutrition

Orbitopathie dysthyroïdienne

Imagerie hypophysaire

Pied diabétique

Obésité et grossesse



56. Gubbels CS, Kuppens SMI, Bakker JA, et al. Pregnancy in classic galactosemia despite undetectable anti-Müllerian hormone. *Fertil Steril* 2009; 91:1293.e13-16.
57. Monnier-Barbarino P, Forges T, Faure G-C, Béné M-C. [Ovarian autoimmunity and ovarian pathologies : antigenic targets and diagnostic significance]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2005; 34:649-57.
58. LaBarbera AR, Miller MM, Ober C, Rebar RW. Autoimmune etiology in premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol Microbiol AJRIM* 1988; 16:115-22.
59. Blumenfeld Z, Halachmi S, Peretz BA, et al. Premature ovarian failure--the prognostic application of autoimmunity on conception after ovulation induction. *Fertil Steril* 1993; 59:750-55.
60. Ben-Aharon I, Shalgi R. What lies behind chemotherapy-induced ovarian toxicity? *Reprod Camb Engl* 2012; 144:153-63.
61. Meirou D, Biederman H, Anderson RA, Wallace WH. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53:727-39.
62. Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P, et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Hum Reprod Update* 2006; 12:519-35.
63. Rubin P, Casarett GW. Clinical radiation pathology as applied to curative radiotherapy. *Cancer* 1968; 22:767-78.
64. Sonigo C, Seroka A, Cédric-Durnerin I, et al. History of ABVD alters the number of oocytes vitrified after in vitro maturation in fertility preservation candidates. *Future Oncol* 2016; 12:1713-19.
65. Henes M, Froeschlin J, Taran FA, et al. Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases : impact of rheumatoid arthritis, Behçet's disease and spondyloarthritis on anti-Müllerian hormone levels. *Rheumatol Oxf Engl* 2015; 54:1709-12.
66. Lawrenz B, Henes J, Henes M, et al. Impact of systemic lupus erythematosus on ovarian reserve in premenopausal women : evaluation by using anti-Muellerian hormone. *Lupus* 2011; 20:1193-97.
67. Henes M, Henes JC, Neunhoffer E, et al. Fertility preservation methods in young women with systemic lupus erythematosus prior to cytotoxic therapy : experiences from the FertiPROTEKT network. *Lupus* 2012; 21:953-58.
68. Elizur SE, Chian RC, Pineau CA, et al. Fertility preservation treatment for young women with autoimmune diseases facing treatment with gonadotoxic agents. *Rheumatol Oxf Engl* 2008; 47:1506-509.
69. de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility : pathophysiology and management. *Lancet Lond Engl* 2010; 376:730-38.
70. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, et al. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve : a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertil Steril* 2012; 98:1531-38.
71. Coccia ME, Rizzello F, Mariani G, et al. Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2011; 26:3000-3007.
72. Somigliana E, Viganò P, Filippi F, et al. Fertility preservation in women with endometriosis : for all, for some, for none? *Hum Reprod Oxf Engl* 2015; 30:1280-86.
73. Somigliana E, Daguati R, Vercellini P, et al. The use and effectiveness of in vitro fertilization in women with endometriosis : the surgeon's perspective. *Fertil Steril* 2009; 91:1775-79.
74. Benaglia L, Somigliana E, Iemmello R, Colpi E, Nicolosi AE, Ragni G. Endometrioma and oocyte retrieval-induced pelvic abscess : a clinical concern or an exceptional complication? *Fertil Steril* 2008; 89:1263-66.
75. Donnez J, Jadoul P, Pirard C, et al. Live birth after transplantation of frozen-thawed ovarian tissue after bilateral oophorectomy for benign disease. *Fertil Steril* 2012; 98:720-25.

Les syndromes de sensibilité réduite aux hormones thyroïdiennes

Patrice Rodien, Delphine Prunier-Mirebeau, Frédéric Illouz

Centre de référence des maladies rares de la Thyroïde et des Récepteurs Hormonaux, service EDN, CHU Université d'Angers

Mots clés : hormones thyroïdiennes, résistance, récepteur, transporteur, désiodase

Historique du syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes

En 1967, une famille consanguine au sein de laquelle trois enfants sont atteints de surdimutité et sont porteurs d'un goitre, est décrite par Samuel Refetoff et al. [1]. Ces enfants ont la particularité d'avoir des anomalies de la maturation osseuses (des épiphyses ponctuées) comme on le décrit dans l'hypothyroïdie congénitale, mais des concentrations d'hormones thyroïdiennes élevées (à l'époque mesurées par l'iode lié aux protéines) et une valeur de TSH normale. L'administration d'hormone thyroïdienne ne provoque pas les

effets métaboliques et cardiaques attendus d'une hyperthyroïdémie. En particulier, elle ne permet pas de freiner la sécrétion de TSH. Le syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes (RHT) est né. Depuis cette description princeps, plus de 700 cas et plus de 200 familles ont été rapportés. Si le mécanisme moléculaire de cette résistance a été élucidé pour la majorité des cas, il reste inconnu pour 15 à 20% des cas d'authentique RHT de mécanisme inconnu. De plus, la variabilité phénotypique entre familles et au sein d'une même famille reste inexplicée. La fréquence du syndrome est estimée à un cas sur 50 000 naissances [2-4].

Le syndrome de RHT

Définition

Le syndrome de RHT est défini comme une situation où une concentration élevée de thyroxine (T4) et triiodothyronine (T3) ne provoque pas les effets attendus.

On observe donc une élévation de la T4 et de la T3 libres avec une TSH le plus souvent normale, rarement élevée, en tous cas inadaptée. La définition du syndrome est donc biologique. Le syndrome de RHT constitue, avec l'adénome thyroïdienne, le groupe des sécrétions inappropriées de TSH.

Les manifestations cliniques: une résistance variable selon l'organe

L'anomalie la plus fréquente est la présence d'un goitre (85% des cas) diffus qui peut, au cours du temps, devenir irrégulier et multinodulaire.

La tachycardie est fréquente (75% des cas) [2, 5]; c'est d'ailleurs souvent le motif de consultation. Elle peut manquer au repos mais se démasquer à l'effort avec la sensation de palpitations. Les troubles du rythme cardiaque à type de fibrillation auriculaire sont également fréquents (6%) comme dans l'hyperthyroïdie [5].

L'asthénie est fréquente, elle coexiste avec une tendance à la nervosité, parfois des sueurs et une accélération du transit.

Chez l'enfant, on peut observer un retard de croissance avec retard de maturation osseuse, plus rarement une accélération avec avance de maturation osseuse [5].

Un syndrome d'hyperactivité-trouble de l'attention est extrêmement fréquent (70% chez les enfants *versus* 20% chez les apparentés sains et 3 à 10% dans la population générale; 50% chez les adultes) conduisant à une situation d'échec scolaire et de mauvaise insertion socio-professionnelle ou familiale [6]. Enfin, un retard de développement psychomoteur peut être observé (25%), parfois sévère (3%) [5].

Une hypoacousie fréquente (21%, jusqu'à 50% de dysfonctionnement cochléaire asymptomatique), mais trop rarement recherchée et appareillée, peut contribuer à ces médiocres performances scolaires et à des troubles du langage (35%) [5, 7]. Les causes de cette hypoacousie sont multiples: les hormones thyroïdiennes participent à la maturation de l'oreille interne pendant l'embryogenèse, mais surtout les otites et infections ORL sont fréquentes pendant l'enfance [5].

Les avortements spontanés sont plus fréquents. On observe volontiers des retards de croissance intra-utérins [8].

Le diagnostic

Il n'est possible que par la confrontation d'une T4 libre et d'une T3 libre élevées à une TSH non freinée. Cela revient à dire que de nombreux cas sont méconnus, ou

diagnostiqués tardivement, lorsque l'exploration hormonale de la fonction thyroïdienne est limitée au dosage de la TSH. En particulier, le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale, basé en France sur le seul dosage de la TSH, ne permet pas de dépister les cas de RHT.

Les marqueurs périphériques d'imprégnation en hormones thyroïdiennes (cholestérol, CPK, SHBG, enzyme de conversion, ferritine, ostéocalcine...) sont souvent dans l'intervalle de normalité, contrairement à ce qui est attendu en cas d'hyperthyroïdie [2, 3, 5].

Les diagnostics différentiels

L'artéfact: Le syndrome de RHT est rare, les artéfacts de dosage des hormones thyroïdiennes le sont moins.

Il est de règle d'éliminer la présence d'anticorps interférant dans le dosage (anticorps anti-T4, anti-T3, ou anticorps hétérophiles), de substance circulante interférant (médicaments, Biotine), d'anomalies des protéines porteuses qui interfèrent moins avec les dosages modernes. En pratique, le seul fait de renouveler le dosage en utilisant une trousse différente suffit fréquemment à incriminer un artéfact. L'expertise du biologiste qui connaît les caractéristiques, y compris les faiblesses, de la trousse utilisée est ici essentielle, et l'on est rarement amené à utiliser la méthode de la dialyse à l'équilibre, méthode de référence, pour authentifier le syndrome.

Un artéfact trop fréquemment oublié, avec les dosages des hormones thyroïdiennes libres, est l'existence d'anomalies des protéines porteuses, qui altèrent leur affinité pour la T4 et/ou la T3. Au premier rang d'entre elles, la dysalbuminémie familiale. Nous avons pu trouver une muta-

tion de l'albumine chez environ 20% des patients suspects de RHT, sans mutation du récepteur des hormones thyroïdiennes. Certains cas de mutation de la préalbumine ou transthyrétine ont également été identifiés (données personnelles non publiées).

L'adénome thyroïdienne

Il est encore plus rare que le syndrome de RHT. L'imagerie hypophysaire lorsqu'elle identifie un macroadénome hypophysaire apporte rapidement le diagnostic. Lorsqu'on ne visualise pas d'adénome, ou qu'il s'agit d'une image de microadénome, de surcroît douteuse, le diagnostic différentiel fait appel à des tests dynamiques. La fréquence des incidentalomes hypophysaires dépasse largement celle des adénomes thyroïdiens.

Le test à la TRH: il n'y a typiquement pas de réponse dans l'adénome et une réponse conservée dans la RHT [2, 3, 9].

Le test de freinage par la T3: la sécrétion est non freinée dans l'adénome, elle l'est dans la RHT [2, 3, 9].

Le traitement prolongé par les analogues de la somatostatine: il est efficace dans le cas de l'adénome; on observe un échappement dans le cas de la RHT [2, 3, 9].

Pourquoi ces réponses atypiques ?

Le rétrocontrôle négatif par les hormones thyroïdiennes sur la sécrétion de TSH, qui est l'élément de régulation essentiel, reste opérationnel dans la RHT, mais avec un seuil plus élevé, alors que l'adénome est réputé autonome.

Ainsi, la TRH reste capable de stimuler la TSH malgré l'hyperthyroïdie, car l'hypophyse et l'hypothalamus se perçoivent en euthyroïdie voire en hypothyroïdie. La somatostatine et ses analogues peuvent freiner

Tableau 1. Diagnostic différentiel entre la RHT et l'adénome thyroïdienne.

Test	RHT	Adénome
Freinage par la T3	Positif (90%)	Négatif (75%)
Test TRH	Positif	Négatif (60%)
Freinage par la Somatostatine	Echappement	Efficace
SU α /TSH	Normal	Élevé
Imagerie	Normale ou incidentalome	Adénome ou normale

ner la sécrétion de TSH, et donc secondairement celle de T4 et de T3, mais la chute de la T4 et de la T3 conduit à une levée de l'inhibition exercée par la somatostatine sur la sécrétion de TSH. Toutefois, chacun de ces tests, réalisé isolément, peut être pris en défaut. Le test de freinage par la T3 n'est pas dénué de risque cardiaque, ne doit être pratiqué qu'en milieu hospitalier, et est contre indiqué au-delà de l'âge de 50 ans. Il est d'ailleurs rarement nécessaire. Enfin, le dosage de la sous unité alpha des hormones glycoprotéiques, en base ou au cours d'un test TRH peut, lorsque la valeur est élevée, orienter plutôt vers le diagnostic d'adénome. Ce dosage peut, cependant, être pris en défaut, en particulier dans les adénomes de petite taille [2, 3].

Le caractère familial de l'hyperthyroïdisme avec TSH inappropriée est un argument fort pour le diagnostic de RHT. Il ne reste alors, parmi les diagnostics différentiels, que les anomalies familiales des protéines porteuses : TBG, albumine, transthyréline.

Les mécanismes du syndrome de RHT

La RHT est, dans la majorité des cas, une maladie familiale à transmission autosomique dominante. Elle est due dans plus de 85 % des cas à une mutation hétérozygote du récepteur β des hormones thyroïdiennes (TR β) dont le gène est situé sur le chromosome 3. Les mutations identifiées conduisent à une perte de fonction, c'est-à-dire à une diminution ou une perte de la capacité de TR β à transactiver ou réprimer, en présence de T3, les gènes régulés par les hormones thyroïdiennes [3, 4, 10].

L'expression clinique et biologique de ces mutations hétérozygotes perte de fonction a conduit au concept de **dominant négatif**. Théoriquement, la persistance d'une copie saine du gène de TR β devrait suffire à assurer une action normale des hormones thyroïdiennes dans les tissus cibles. Cependant, les récepteurs α et β des hormones thyroïdiennes fonctionnent sous forme de dimères : homodimères et/ou hétérodimères (en association avec le récepteur RXR en particulier). Le récep-

teur muté, dont la capacité à transmettre le signal hormonal est réduite, est capable de perturber le récepteur normal soit en constituant un homodimère (récepteur sauvage/récepteur muté) inactif, soit en constituant un hétérodimère (récepteur muté/RXR) inactif en compétition avec les hétérodimères normaux.

Les premières mutations identifiées affectent la liaison de la T3 et elles siègent logiquement dans le domaine de liaison de l'hormone. Secondairement, ont été identifiées des mutations hors du site de liaison de l'hormone, n'affectant pas ou peu la liaison, altérant néanmoins la régulation des gènes cibles par la T3 et capables de générer un effet dominant négatif. Ces mutations situées dans les régions d'interaction entre TR β et les co-activateurs ou les co-répresseurs, vont perturber l'accrochage des co-activateurs ou la libération des co-répresseurs. Les mutations sont concentrées dans 3 zones ou hot spot [3, 4]. Des modèles animaux de RHT ont été créés. Il s'agit de souris dont les deux copies du gène TR β sont inactivées (forme récessive de RHT, différente du syndrome humain) ou dont une copie est porteuse d'une mutation identifiée dans un cas humain de RHT, générant un effet dominant négatif (forme autosomique dominante comme dans l'espèce humaine). Dans environ 15 % des cas de RHT, incluant des cas familiaux bien documentés, on ne trouve pas de mutation de TR β et on a pu, dans certaines familles, exclure l'implication de TR β par analyse de liaison [2, 3, 10, 11]. De nombreux gènes candidats ont été testés : TR α , RXR γ , un certain nombre de co-activateurs et de co-répresseurs, les désiodases, en particulier la désiodase de type 2. Pour tous ces candidats, à l'exception de TR α , des modèles de souris génétiquement modifiées ont permis de montrer qu'ils sont susceptibles d'être effectivement impliqués [12-14].

La variabilité phénotypique

Forme généralisée et forme hypophysaire de RHT

Une distinction a été proposée entre deux formes de RHT : La RHT généralisée et

la RHT centrale ou hypophysaire [15]. La formule hormonale est la même dans les deux formes : T4 et T3 libres élevées et TSH inappropriée. C'est en fait la présentation clinique qui amène à cette distinction. Dans la forme généralisée, le patient est globalement en euthyroïdie clinique. Dans la forme centrale, on trouve des manifestations d'hyperthyroïdie : nervosité, diarrhée, sueurs, ... La tachycardie et/ou les troubles du rythme cardiaque sont observés dans les deux formes.

On sait à présent que les deux formes correspondent à une seule maladie [3, 4, 16]. On a ainsi pu voir des patients différents mais porteurs de la même mutation avec une présentation de RHT généralisée ou de RHT centrale. Cette variabilité phénotypique est même observée au sein d'une même famille et parfois, chez un même individu au cours de son évolution. La distinction entre les deux formes de RHT paraît donc artificielle. Cependant, certaines mutations semblent décrites avec une plus grande fréquence dans les RHT centrales. Si la dichotomie entre forme centrale et forme généralisée a perdu sa justification avec l'élucidation du mécanisme de la RHT, elle garde un intérêt dans la prise en charge du malade. Il peut être intéressant de « classer » le patient dans un groupe « à prédominance centrale » où l'objectif sera de contrôler les manifestations d'hyperthyroïdie, ou dans un groupe « résistance généralisée » où l'on vise surtout à respecter l'équilibre spontané. La distinction clinique entre les deux formes généralisée et hypophysaire est également importante pour la compréhension des mécanismes de modulation tissulaire de la sensibilité aux hormones thyroïdiennes, et pour la recherche des gènes impliqués dans les formes sans mutation de TR β .

Une troisième forme a été décrite, limitée à un seul cas et dont la réalité est très discutée. Il s'agirait d'une résistance périphérique aux hormones thyroïdiennes, c'est-à-dire de manifestations cliniques et métaboliques d'hypothyroïdie, malgré une hormonémie normale (T4, T3 et TSH), corrigées par de fortes doses de thyroxine [17].

Les manifestations cardiaques

Elles sont communes aux deux formes. Elles sont en apparence contradiction avec le concept de résistance aux hormones thyroïdiennes. Le cœur paraît avoir gardé une sensibilité normale, contrairement aux autres organes. Ceci s'explique, en partie, par la répartition non homogène des différents isotopes de récepteurs aux hormones thyroïdiennes. Le cœur est un organe où le TR α est prédominant, et où le TR β est largement minoritaire. On en fait schématiquement un « organe α », par opposition au foie où à la cellule thyrotrope où le TR β est majoritaire. Dans les tissus cardiaques, l'effet dominant négatif est de moindre importance que dans l'hypophyse et le foie en raison de la prépondérance de TR α . Ils restent donc sensibles aux hormones thyroïdiennes qui circulent à concentration élevée [18].

Les mécanismes de la variabilité

La variabilité phénotypique reste largement inexpliquée, mais on évoque le rôle de variants polymorphiques des co-activateurs et co-répresseurs, des désiodases, des transporteurs des hormones thyroïdiennes, des partenaires de dimérisation... L'implication de ces variants dans le réglage de la valeur basale de la T4 et de la T3 libres ainsi que de la TSH a été évoquée chez le sujet sain [19, 20]. Par extrapolation elle l'est aussi chez les sujets atteints de RHT. Elle pourrait ainsi concourir non seulement à la variabilité phénotypique interindividuelle du syndrome de RHT, mais aussi à la variabilité d'expression entre les différents organes chez un même individu. La sensibilité d'un tissu à l'action des hormones thyroïdiennes est ainsi dépendante de sa richesse en TR α et en TR β , mais aussi des variations quantitatives et qualitatives en partenaires de dimérisation, en cofacteurs, en transporteurs, en désiodases, ...

Le traitement

La règle est de respecter, chaque fois que possible, l'équilibre hormonal spontané et de s'en tenir aux traitements symptomatiques [2, 21]. Les traitements anti-thyroï-

diens, la chirurgie ou l'irathérapie, visant à diminuer la concentration en hormones thyroïdiennes, conduisent à l'élévation de la TSH et à la majoration ou la récurrence du goitre. Ils conduisent également à un état d'hypothyroïdie tissulaire, et à une hormonothérapie substitutive particulièrement difficile à doser. Ils sont donc à proscrire. Le freinage de la TSH par les analogues de la somatostatine ou par les dopaminergiques est suivi d'un échappement avec réascension des concentrations de T4 et T3 libres [9].

Le seul moyen efficace de diminuer le seuil où s'exerce le rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes sur la TSH sans provoquer d'hypothyroïdie ni majorer la taille du goitre paraît être d'agir directement à l'intérieur de la boucle de régulation en introduisant un analogue de la T3. Ainsi, des effets bénéfiques du traitement par la D-T4 [22, 23] ou par le Tiratricol [3, 24, 25] ont été rapportés. Il s'agit de molécules analogues à la T4 ou la T3, dotées d'une activité biologique moindre que la T3 et capables de se lier aux récepteurs de la T3. Cependant, aux doses nécessaires pour freiner la TSH, ces molécules ne sont pas dénuées d'effet thyromimétiques et donc d'effets délétères. De nouvelles molécules, agonistes sélectifs du TR β , encore en cours d'évaluation pour leurs effets métaboliques [26, 27], pourront vraisemblablement représenter une nouvelle approche dans certains cas. La régulation négative de la TSH étant dépendante essentiellement de TR β , on observerait alors une diminution de la concentration en T4 et T3, et une compensation de l'« hypothyroïdie » tissulaire par l'effet thyromimétique β -sélectif des analogues. Les effets α , en particulier cardiaques, seraient limités puisque la concentration en T4 et en T3 serait normalisée. Il reste à déterminer dans quelle mesure les agonistes β pourront soit se lier au TR β mutant soit, en l'absence de liaison à celui-ci, dépasser le blocage du TR β sauvage dû à l'effet dominant négatif exercé par le mutant.

La tachycardie peut, la plupart du temps, être contrôlée par les bêta-bloquants [2]. La prise en charge des troubles du rythme est plus difficile ; l'amiodarone est bien entendu proscrite. Les traitements symp-

tomatiques du syndrome d'hyperactivité-troubles de l'attention méritent d'être tentés dans les situations de retard aux acquisitions et d'échec scolaire, lorsque les soutiens éducatifs et psychothérapeutiques sont insuffisants. Le traitement par la T3 a été proposé, mais il n'est évidemment pas dénué de risques [28]. Un élément primordial est, sans aucun doute, la détection et l'appareillage des hypoacusies et avant cela, le traitement des otites.

Le traitement doit donc être discuté au cas par cas en fonction de la symptomatologie et ne doit être mis en œuvre que lorsqu'on en attend plus que l'abstention.

Le conseil génétique

La révélation du diagnostic de RHT et de sa cause conduit invariablement à la question du risque de transmission à la descendance ou, lorsque le propositus est un enfant, du risque de récurrence pour les grossesses ultérieures. Le risque de transmission ou de récurrence est de 50% pour les formes familiales autosomiques dominantes. Il est plus incertain pour les patients avec une forme apparemment sporadique et n'ayant pas de mutation de TR β . Le conseil génétique est singulièrement compliqué par la variabilité phénotypique du syndrome et la méconnaissance des mécanismes de cette variabilité. Le syndrome de RHT, volontiers présenté comme une particularité ayant peu de conséquences, peut conduire dans certains cas à un retard mental sévère ou à des complications cardiaques, y compris chez les apparentés de sujets peu symptomatiques. Pour autant, faute de thérapeutique spécifique ayant démontré son efficacité, *a fortiori* au cours de la grossesse, il ne paraît pas souhaitable de proposer un diagnostic prénatal. Il semble d'ailleurs que le syndrome de RHT maternel affecte différemment les enfants eux-mêmes atteints et les enfants indemnes [5, 8]. Un suivi attentif des grossesses permettra de mieux comprendre le retentissement fœtal du syndrome de RHT. Un dépistage néonatal des enfants de parents atteints de RHT doit être proposé afin de mettre en place une surveillance spécialisée et le cas échéant une prise en charge spécifique de l'hypoacousie et/ou du retard psychomoteur.

Les syndromes apparentés à la RHT

La résistance cérébrale à la T3

En 2004 sont décrits simultanément plusieurs cas de retard mental sévère, n'affectant que les garçons, associés à des valeurs un peu basses de la T4 libre avec une TSH normale ou discrètement augmentée mais surtout une T3 libre franchement augmentée [29, 30]. Le retard mental est extrêmement sévère associé à une grande hypotonie entrecoupée de phases spastiques.

Les garçons atteints meurent fréquemment en bas âge. Le gène responsable est localisé sur le chromosome X, il code pour un transporteur membranaire des hormones thyroïdiennes, MCT8, exprimé en particulier dans le système nerveux central, notamment dans les neurones.

La T4 libre traverse la barrière hémato-méningée par un premier transporteur. Elle est ensuite désiodée par la désiodase de type 2, présente dans les cellules de la glie mais pas dans les neurones. La T3 produite dans la glie pénètre dans le neurone par le transporteur MCT8, où elle peut exercer son action. Elle est ensuite désiodée par la désiodase de type 3.

Le neurone est ainsi dépendant des cellules de la glie pour la production de T3 et d'un transporteur membranaire. Le retard mental sévère s'explique alors aisément. L'explication de la valeur élevée de T3 est moins claire. Elle fait intervenir une hyperproduction secondaire à l'induction de la désiodase de type 2 par « l'hypothyroïdie tissulaire » des tissus dépendant de MCT8, et une accumulation faute de dégradation par la désiodase de type 3.

De façon intéressante, des anomalies de MCT8 ont été identifiées également dans un syndrome de retard mental lié au chromosome X, dont les anomalies thyroïdiennes n'avaient guère attiré l'attention : le syndrome d'Allan-Herndon-Dudley. Les deux syndromes ne font qu'un [31, 32]. Il s'agit ici d'un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes limitée ou au moins prédominant sur le cerveau [10]. Des essais thérapeutiques avec des analogues de la T3, ne requérant pas MCT8 pour atteindre le neurone, sont en cours [33].

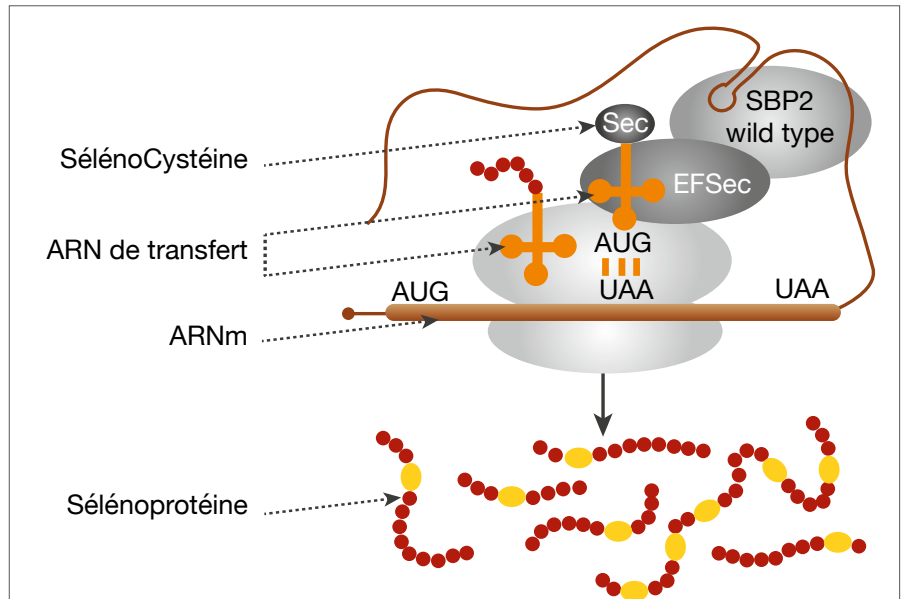


Figure. La traduction des messagers des sélénoprotéines.

Tableau 2. Caractéristiques hormonales des syndromes de sensibilité réduite aux hormones thyroïdiennes.

Gène atteint	TRβ	MCT8	SBP2	TRα
Paramètre				
TSH	N ou ↑	N ou ↑	N ou ↑	N ou ↓
T4l	↑	↓	↑	N ou ↓
T3l	↑	↑	↓	N ou ↑
Freinage par T4	Oui	Oui	Non	Oui
Freinage par T3	Oui	Oui	Oui	Oui

La résistance à la T4 avec sensibilité normale à la T3

Parmi les gènes candidats pour les RHT où aucune mutation n'a été trouvée, on retient le gène de la désiodase de type 2. De fait, l'inactivation homozygote de ce gène chez la souris conduit à un phénotype de RHT. Deux familles ont été décrites initialement, dans lesquelles on notait un retard modéré de croissance, avec un rattrapage partiel à la puberté. La formule hormonale montrait une T4 libre élevée, une TSH normale ou discrètement augmentée et une T3 libre effondrée. Le freinage de la TSH par la T3 est normal tandis que le freinage par la T4 est largement inefficace. L'activité désiodase de type 2 est très basse et non inductible dans les fibroblastes de ces patients, alors que le messageur de la désiodase de type 2

est présent et inductible et que la séquence codante ne révèle pas de mutation.

L'analyse de liaison permettra de localiser l'anomalie sur le chromosome 9, dans le gène codant pour la protéine SBP2. SBP2 (*SECIS binding protein 2*), est une protéine qui se fixe sur la séquence SECIS (*SelenoCystein Insertion Sequence*) de la partie 3' non codante des gènes de désiodase, et permet l'accrochage d'un facteur d'élongation ainsi que d'un ARN de transfert spécifique de Sélénocystéine. Le complexe ainsi formé sur l'ARN messageur des désiodase permet d'insérer une Sélénocystéine en lieu et place d'un codon STOP (Figure). La désiodase de type 2 produite, dénuée de sélénocystéine dans son centre catalytique, est donc inactive. Il s'agit d'une transmission autosomique récessive [34]. D'autres familles

ont été identifiées qui permettent de préciser et compléter le phénotype. On note une hypoacousie, un retard mental variable, une scoliose due à une atteinte musculaire rappelant une myopathie due à une sélénoprotéine, une oligo-azoospermie, une photosensibilisation [10].

Plus récemment, une mutation de l'ARN de transfert de la sélénocystéine a été identifiée chez un patient [35].

La résistance aux hormones thyroïdienne par anomalie du récepteur α

On a longtemps cru que les mutations du récepteur alpha des hormones thyroïdiennes (TR α) étaient létales, puisque l'on n'avait identifié aucun patient avec une telle anomalie. En 2012, un premier cas a été rapporté, identifié par un séquençage d'exome, pour retard mental modéré, retard de croissance, retard de maturation osseuse et constipation sévère [36]. Le dosage de T4I était dans la partie basse de la norme, le dosage de T3I dans la partie haute et le dosage de TSH normal. L'aspect des épiphyses des os longs rappelait les signes d'hypothyroïdie congénitale. Depuis, plusieurs autres cas ont été rapportés. Ils partagent le même phénotype hormonal mieux apprécié sur le ratio T4I/T3L qui est abaissé. Le retard de croissance affecte surtout les membres inférieurs, il existe une macrocéphalie relative, le retard mental est variable. Une anémie macrocytaire, arégénérative, sans carence vitaminique, est souvent notée également. Elle est probablement à relier au rôle du TR α dans la différenciation de la lignée érythrocytaire. Dans certains cas, un traitement précoce par L-T4, pour suspicion d'hypothyroïdie centrale, a permis d'améliorer la croissance et le développement psychomoteur, ce qui fausse un peu le tableau [37]. Le syndrome est encore en cours de délimitation. Ainsi certains cas familiaux permettent de noter une grande variabilité phénotypique, en particulier en terme de retard mental [38, 39]. Des traits autistiques ont pu être rapportés également [40].

P. Rodien, D. Prunier-Mirebeau, F. Illouz
PaRodien@chu-angers.fr

RÉFÉRENCES

- Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism, stuppel epiphyses, goiter and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; 27:279-94.
- Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev* 1993; 14:348-99.
- Beck-Peccoz P, Mannavola D, Persani L. Syndromes of thyroid hormone resistance. *Ann Endocrinol (Paris)* 2005; 66:264-69.
- Weiss RE, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. *Rev Endocr Metab Disord*. 2000; 1:97-108.
- Brucker-Davis F, Skarulis MC, Grace MB, et al. Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone. The National Institutes of Health Prospective Study. *Ann Intern Med* 1995; 123:572-83.
- Hauser P, Zemetkin AJ, Martinez P, et al. Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Engl J Med* 1993; 328:997-1001.
- Brucker-Davis F, Skarulis MC, Pikus A, et al. Prevalence and mechanisms of hearing loss in patients with resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81:2768-72.
- Anselmo J, Cao D, Karrison T, et al. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *Jama* 2004; 292:691-95.
- Mannavola D, Persani L, Vannucchi G, et al. Different responses to chronic somatostatin analogues in patients with central hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62:176-81.
- Dumitrescu AM, Refetoff S. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830:3987-4003.
- Reutrakul S, Sadow PM, Pannain S, et al. Search for abnormalities of nuclear corepressors, coactivators, and a coregulator in families with resistance to thyroid hormone without mutations in thyroid hormone receptor beta or alpha genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3609-17.
- Weiss RE, Gehin M, Xu J, et al. Thyroid function in mice with compound heterozygous and homozygous disruptions of SRC-1 and TIF-2 coactivators: evidence for haploinsufficiency. *Endocrinology* 2002; 143:1554-57.
- Schneider MJ, Fiering SN, Pallud SE, et al. Targeted disruption of the type 2 selenodeiodinase gene (DIO2) results in a phenotype of pituitary resistance to T4. *Mol Endocrinol* 2001; 15:2137-48.
- Brown NS, Smart A, Sharma V, et al. Thyroid hormone resistance and increased metabolic rate in the RXR-gamma-deficient mouse. *J Clin Invest* 2000; 106:73-9.
- Gershengorn MC, Weintraub BD. Thyrotropin-induced hyperthyroidism caused by selective pituitary resistance to thyroid hormone. A new syndrome of «inappropriate secretion of TSH». *J Clin Invest* 1975; 56:633-42.
- Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1997; 6:132-34.
- Kaplan MM, Swartz SL, Larsen PR. Partial peripheral resistance to thyroid hormone. *Am J Med* 1981; 70:1115-21.
- Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev*. 2005; 26:704-28.
- Peeters RP, van Toor H, Klootwijk W, et al. Polymorphisms in thyroid hormone pathway genes are associated with plasma TSH and liothyronine levels in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2880-88.
- Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1068-72.
- Weiss RE, Refetoff S. Treatment of resistance to thyroid hormone—primum non nocere. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:401-404.
- Hamon P, Bovier-Lapierre M, Robert M, 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; 67:1089-93.
- Pohlenz J, Knobl D. Treatment of pituitary resistance to thyroid hormone (PRTH) in an 8-year-old boy. *Acta Paediatr* 1996; 85:387-90.
- Takeda T, Suzuki S, Liu RT, DeGroot LJ. Triiodothyroacetic acid has unique potential for therapy of resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2033-40.
- Beck-Peccoz P, Piscitelli G, Cattaneo MG, Faglia G. Successful treatment of hyperthyroidism due to nonneoplastic pituitary TSH hypersecretion with 3,5,3'-triiodothyroacetic acid (TRIAC). *J Endocrinol Invest* 1983; 6:217-23.
- Grover GJ, Egan DM, Sleph PG, et al. Effects of the thyroid hormone receptor agonist GC-1 on metabolic rate and cholesterol in rats and primates: selective actions relative to 3,5,3'-triiodo-L-thyronine. *Endocrinology*. 2004; 145:1656-61.
- Trost SU, Swanson E, Gloss B, et al. The thyroid hormone receptor-beta-selective agonist GC-1 differentially affects plasma lipids and cardiac activity. *Endocrinology* 2000; 141:3057-64.
- Weiss RE, Stein MA, Refetoff S. 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; 7:389-93.
- Friesema EC, Grueters A, Biebermann H, et al. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet* 2004; 364:1435-7.
- Dumitrescu AM, Liao XH, Best TB, et al. A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. *Am J Hum Genet* 2004; 74:168-75.
- Holden KR, Zuniga OF, May MM, et al. X-linked MCT8 gene mutations: characterization of the pediatric neurologic phenotype. *J Child Neurol* 2005; 20:852-7.
- Schwartz CE, May MM, Carpenter NJ, et al. Allan-Herndon-Dudley syndrome and the monocarboxylate transporter 8 (MCT8) gene. *Am J Hum Genet* 2005; 77:41-53.
- Verge CF, Konrad D, Cohen M, et al. Diiodothyropropionic acid (DITPA) in the treatment of MCT8 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:4515-23.
- Dumitrescu AM, Liao XH, Abdullah MS, et al. Mutations in SCISBP2 result in abnormal thyroid hormone metabolism. *Nat Genet* 2005; 37:1247-52.
- Schoenmakers E, Carlson B, Agostini M, et al. Mutation in human selenocysteine transfer RNA selectively disrupts selenoprotein synthesis. *J Clin Invest* 2016; 126:992-96.
- Bochukova E, Schoenmakers N, Agostini M, S, et al. A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. *N Engl J Med* 2012; 366:243-9.
- Moran C, Chatterjee K. Resistance to thyroid hor-

mone due to defective thyroid receptor alpha. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29:647-57.

38. Demir K, van Gucht AL, Buyukinan M, et al. Diverse Genotypes and Phenotypes of Three Novel Thyroid Hormone Receptor-alpha Mutations. *J Clin*

Endocrinol Metab 2016; 101:2945-54.

39. van Gucht AL, Meima ME, Zwaveling-Soonawala N, et al. Resistance to Thyroid Hormone Alpha in an 18-Month-Old Girl: Clinical, Therapeutic, and Molecular Characteristics. *Thyroid* 2016; 26:338-46.

40. Kalikiri MK, Mamidala MP, Rao AN, Rajesh V. Analysis and functional characterization of sequence variations in ligand binding domain of thyroid hormone receptors in autism spectrum disorder (ASD) patients. *Autism Res* 2017; Aug 30.

Hypothyroïdies congénitales : physiopathologie et thérapeutique

Mireille Castanet

Département de pédiatrie, CHU Charles Nicolle, Rouen

Mots clés : hypothyroïdie congénitale, syndrome transitoire

L'hypothyroïdie congénitale (HC) est l'une des maladies endocriniennes les plus fréquentes chez l'enfant. Elle se caractérise par une production insuffisante d'hormones thyroïdiennes dès la naissance entraînant en l'absence de traitement substitutif un retard mental et statural. Le dépistage systématique à la naissance, mis en place depuis 1979 en France, a permis une amélioration considérable du pronostic mental des enfants atteints [1, 2]. Sa prévalence est actuellement de 1/3 000 en France. Elle atteint ainsi chaque année près de 300 nouveaux nés (d'après le rapport de l' Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) 2016).

Physiopathologie des hypothyroïdies congénitales

Les différents types étiologiques

Dans près de la moitié des cas d'HC, il existe une anomalie du développement de la glande thyroïde ou dysgénésie thyroïdienne (DT), de type anomalie de migration (ectopies), agénésie de la glande (athyréoses) ou plus rarement hypoplasies ou héli-agénésies thyroïdiennes (lobes uniques) [3]. Dans l'autre moitié des cas, la glande thyroïde est en place et l'hypothyroïdie est donc due à un trouble de l'hormonosynthèse [4] (rapport de l'AFDPHE 2016).

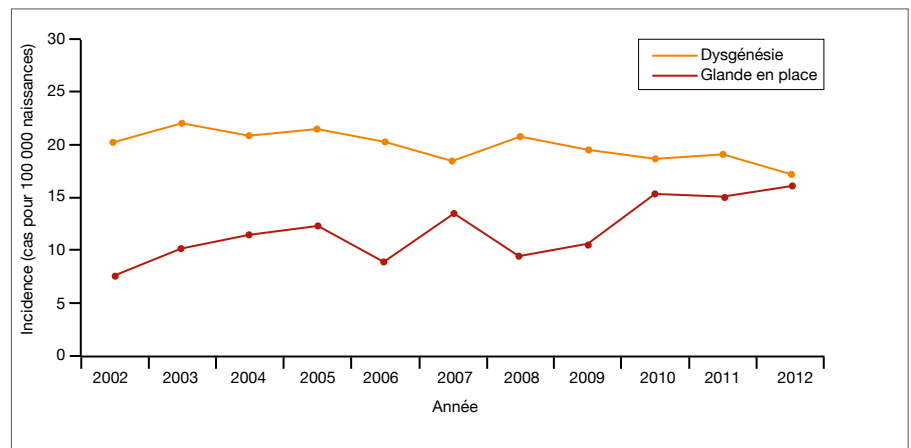


Figure 1. Evolution des taux d'incidence des hypothyroïdies congénitales (pour 100 000) en France de 2002 à 2012. D'après le rapport du bulletin épidémiologique hebdomadaire de l'INVS, mai 2015.

Cette distinction étiologique se base sur les résultats de l'échographie et/ou scintigraphie thyroïdienne, examens réalisés le plus souvent dès la période néonatale. De plus, lorsque la glande est en place, le test au perchlorate couplé à la scintigraphie permet de diagnostiquer un trouble de l'organification de l'iode, complet lorsque la chasse à 2h est supérieure à 90 % ou partiel lorsqu'elle est entre 10 et 90 %. La fréquence de ces troubles de l'organification de l'iode reste encore mal connue (15 % ?), car la scintigraphie couplée au test au perchlorate n'est pas toujours réalisée de manière systématique. Notons

que la présence d'un goitre clinique et/ou échographique peut orienter vers un défaut de synthèse des hormones thyroïdiennes, mais il n'est pas constant [4, 5].

Dans ces cas où la glande thyroïdienne est en place, il est recommandé de faire un dosage des hormones thyroïdiennes chez la mère ainsi qu'une recherche d'anticorps antithyroïdiens afin d'éliminer une hypothyroïdie maternelle parfois subclinique qui pourrait être responsable d'une hypothyroïdie néonatale chez le bébé. Par ailleurs, il est également conseillé de rechercher un contexte de surcharge iodée périnatal et de faire des dosages d'iodé-



Journées Nationales du DES d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques JN du DES 2018

jeudi 11 & vendredi 12 janvier 2018

Espace Saint-Martin - 199bis rue Saint-Martin - 75003 Paris

Avec le soutien de

