

LES SYNDROMES DE RÉSISTANCE AUX HORMONES THYROÏDIENNES

par Patrice RODIEN^(1,2,3,4), Frédéric ILLOUZ^(1,2) Natacha BOUHOURS-NOUET^(1,5),
Florence BOUX DE CASSON^(1,6), Frédérique SAVAGNER^(1,6),
et Régis COUTANT^(1,3,5) (Angers)

■ Le syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes (RHT), reste un diagnostic souvent méconnu mais parfois porté par excès sans preuve formelle.

■ La constatation d'une élévation des hormones thyroïdiennes T_4 et T_3 et d'une TSH non freinée, donc d'un syndrome de sécrétion inappropriée de la TSH, doit faire éliminer un artéfact avant de rechercher une mutation du récepteur β des hormones thyroïdiennes. Les problèmes posés par le syndrome de RHT sont dominés par le syndrome d'hyperactivité chez l'enfant, l'hypoacousie, les troubles du rythme cardiaque. Plus récemment de nouvelles maladies apparentées ont été identifiées, donnant un retard mental sévère chez le garçon dû aux mutations du transporteur MCT8, ou une résistance sélective à la T_4 avec sensibilité normale à la T_3 due à un trouble de la désiodation.

Mots-clé : thyroïde, résistance, récepteur, transporteur, désiodase.

HISTORIQUE

Le syndrome a été décrit pour la première fois par Samuel Refetoff en 1967, dans une famille consanguine au sein de laquelle trois enfants étaient atteints de surdimutité et porteurs d'un goitre (1). Des anomalies de la maturation osseuse (épiphyses ponctuées), comme on le décrit dans l'hypothyroïdie congénitale, étaient notées mais on trouvait paradoxalement des taux d'hormones thyroïdiennes élevées, à l'époque mesurés par le dosage de l'iode lié aux protéines, et une valeur de TSH normale. L'administration d'hormone thyroïdienne ne provoquant ni les effets métaboliques et cardiaques attendus d'une hyperthyroïdémie, ni le freinage de la TSH, on évoque alors, concept novateur, un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes (RHT).

Depuis cette description princeps, plusieurs centaines de cas et de familles ont été rapportés. Le mécanisme moléculaire de cette résistance a été élucidé pour la majorité des cas, mais il reste inconnu pour 15 à 20 % des cas d'authentique RHT. La fréquence du syndrome est estimée à un cas sur 50 000 naissances (2-4).

DÉFINITION, DIAGNOSTIC, DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

DÉFINITION

Le concept : le syndrome de RHT est une situation où une concentration élevée de thyroxine (T_4) et triiodothyronine (T_3) ne provoque pas les effets attendus.

On observe donc une élévation de la T_4 et de la T_3 libres avec une TSH le plus souvent normale, rarement élevée, c'est-à-dire inadaptée. La définition, pratique, du syndrome est donc biologique. Avec l'adénome hypophysaire thyrotrope, le syndrome de RHT constitue, le groupe des sécrétions inappropriées de TSH.

diennes avec manifestations cliniques et métaboliques d'hypothyroïdie, malgré une hormonémie normale (T_4 , T_3 et TSH), et corrigées par de fortes doses de thyroxine (18).

Les manifestations cardiaques

Les manifestations cardiaques qui intéressent les deux formes de résistance aux hormones thyroïdiennes semblent contredire le concept même de résistance. Le cœur garde une sensibilité quasi-normale aux hormones thyroïdiennes et perçoit donc l'excès d'hormones thyroïdiennes. Le cœur est un organe où le récepteur $TR\alpha$ est prédominant, et où le récepteur $TR\beta$ est minoritaire. L'effet dominant négatif exercé par le récepteur $TR\beta$ est de moindre importance dans le cœur que dans l'hypophyse et le foie en raison de la prépondérance de $TR\alpha$ (19).

Les mécanismes de la variabilité

La variabilité phénotypique reste largement inexplicée. On propose le rôle de variants polymorphiques des co-activateurs et co-répresseurs et des partenaires de dimérisation des récepteurs, des désiodases, des transporteurs des hormones thyroïdiennes. L'implication de ces variants dans le réglage de la valeur basale de la T_4 et de la T_3 libres ainsi que de la TSH a été évoquée chez le sujet sain (20, 21). Elle pourrait participer à la variabilité phénotypique inter-individuelle du syndrome de RHT, et 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 dépendante de sa richesse en $TR\alpha$ et en $TR\beta$, mais aussi en partenaires de dimérisation, en cofacteurs, en transporteurs des hormones thyroïdiennes, en désiodases...

LE TRAITEMENT

La règle, chaque fois que possible, est de respecter l'équilibre hormonal spontané et de s'en tenir aux traitements symptomatiques (2, 22). Les traitements anti-thyroïdiens, la chirurgie ou l'irathérapie, visant à diminuer la concentration en hormones thyroïdiennes, sont à proscrire car ils 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.

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 T_4 et T_3 libres (10).

Des effets bénéfiques du traitement par la D- T_4 (23, 24) ou par le Tiratricol (3, 25, 26) ont été rapportés. Il s'agit de molécules analogues à la T_4 ou la T_3 , capables de se lier aux récepteurs de la T_3 , mais ayant, par rapport à la T_3 , une activité biologique moindre. Cependant, aux doses nécessaires pour freiner la TSH, leurs effets thyromimétiques sont souvent observés et leur tolérance est donc aléatoire. Les agonistes sélectifs du $TR\beta$ (27-30) pourront vraisemblablement représenter une nouvelle approche dans certains cas. La régulation négative de la TSH étant dépendante essentiellement de $TR\beta$, on observerait alors une diminution de la concentration en T_4 et T_3 , et une compensation de l'« hypothyroïdie » tissulaire par l'effet thyromimétique β -sélectif des analogues. Les effets de type α , en particulier cardiaques, seraient limités puisque la concentration en T_4 et en T_3 serait normalisée. Les agonistes β pourront-ils se lier au $TR\beta$ mutant ou, en se liant au récepteur sauvage, lever l'effet dominant négatif exercé par le mutant ? Des antagonistes sélectifs de $TR\alpha$ seraient sans aucun doute également intéressants.

une hyperproduction de T_3 secondaire à l'induction de la désiodase de type 2 par « l'hypothyroïdie tissulaire » des tissus dépendant de MCT8, ainsi qu'à une accumulation de T_3 faute de dégradation par la désiodase de type 3.

Secondairement, des anomalies de MCT8 ont été identifiées également dans un syndrome de retard mental lié au chromosome X déjà décrit, le syndrome d'Allan-Herndon-Dudley. Les deux syndromes ne font qu'un (34, 35) et les anomalies des hormones thyroïdiennes sont communes. Il s'agit ici d'un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes limitée, ou au moins prédominant, au cerveau. Le traitement en est pour le moment très décevant mais l'utilisation d'agonistes de la T_3 , moins dépendants de MCT8 pour leur transport, pourrait être une piste (36). Par ailleurs, un des éléments du syndrome est un état de dénutrition important rapporté à l'excès massif de T_3 . Un traitement combiné par propylthiouracil pour diminuer la T_3 et par T_4 semble améliorer cet aspect du syndrome (37).

ANOMALIE DE LA DÉSIODATION

Parmi les gènes candidats responsables potentiels de RHT sans mutation retrouvée on retient le gène de la désiodase de type 2, très importante pour le rétrocontrôle négatif exercé par les hormones thyroïdiennes. De fait, l'inactivation homozygote de ce gène chez la souris conduit à un phénotype de RHT.

Plusieurs familles ont été décrites récemment dans lesquelles on notait un retard modéré de croissance avec un rattrapage partiel à la puberté, parfois un retard mental et une atteinte musculaire (38-40). La T_4 libre est élevée contrastant avec une TSH normale ou discrètement augmentée. Le tableau hormonal est donc compatible avec une RHT, mais la T_3 libre est basse voire effondrée. La T_4 exogène ne peut freiner la TSH, tandis que la T_3 est normalement efficace. Il n'a pas été retrouvé de mutation des désiodases mais des mutations dans le gène codant pour la protéine SBP2. Cette protéine, *SECIS binding protein 2*, est indispensable à la formation du site catalytique des désiodases par l'incorporation d'une sélénocystéine. Les patients sont soit homozygotes soit hétérozygotes composés pour les mutations de SBP2. La désiodase de type 2 produite, dénuée de sélénocystéine dans son centre catalytique est donc inactive (39).

Tableau 2. – Caractéristiques hormonales des différents types de RHT.

Paramètre	Gène atteint		
	<i>TRβ</i>	<i>MCT8</i>	<i>SBP2</i>
TSH	N ou ↑	N ou ↑	N ou ↑
T_4 l	↑	↓	↑
T_3 l	↑	↑	↓
Freinage par la T_4	Conservé	Conservé	Inefficace
Freinage par la T_3	Conservé	Conservé	Conservé

CONCLUSION

Les syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes, l'authentique RHT et les syndromes apparentés, constituent des paradigmes d'anomalie de la réceptivité hormonale. Un diagnostic précis et, chaque fois que possible, une confirmation par un diagnostic génétique, sont des étapes importantes de la prise en charge de ces patients. C'est souvent une protection contre une thérapeutique intempestive et inappropriée, parfois un guide dans les choix thérapeutiques, surveillance attentive et prise en charge précoce des déf-

Cao, T. Karrison et al. : Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *Jama* 2004, **292** : 691-695. – 9. Sapin R., J.L. Schlienger : [thyroxine (t4) and tri-iodothyronine (t3) determinations : Techniques and value in the assessment of thyroid function]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2003, **61** : 411-420. – 10. Mannavoia D., L. Persani, G. Vannucchi et al. : Different responses to chronic somatostatin analogues in patients with central hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005, **62** : 176-181. – 11. Refetoff S. : Resistance to thyroid hormone with and without receptor gene mutations. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003, **64** : 23-25. – 12. Reutrakul S., P.M. Sadow, S. Pannain 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** : 3609-3617. – 13. Weiss R.E., M. Gehin, J. Xu 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** : 1554-1557. – 14. Schneider M. J., S.N. Fiering, S.E. Pallud et al. : Targeted disruption of the type 2 selenodeiodinase gene (dio2) results in a phenotype of pituitary resistance to t4. *Mol Endocrinol* 2001, **15** : 2137-2148. – 15. Brown N.S., A. Smart, V. Sharma et al. : Thyroid hormone resistance and increased metabolic rate in the rrr-gamma-deficient mouse. *J Clin Invest* 2000, **106** : 73-79. – 16. Gershengorn M.C., B.D. Weintraub : Thyrotropin-induced hyperthyroidism caused by selective pituitary resistance to thyroid hormone. A new syndrome of "inappropriate secretion of tsh". *J Clin Invest* 1975, **56** : 633-642. – 17. Refetoff S. : Resistance to thyroid hormone. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1997, **6** : 132-134. – 18. Kaplan M.M., S. L. Swartz, R.R. Larsen : Partial peripheral resistance to thyroid hormone. *Am J Med* 1981, **70** : 1115-1121. – 19. Kahaly G.J., W.H. Dillmann : Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev* 2005, **26** : 704-728. – 20. Peeters R.P., H. van Toor, W. Klootwijk et al. : Polymorphisms in thyroid hormone pathway genes are associated with plasma tsh and iodothyronine levels in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, **88** : 2880-2888. – 21. Andersen S., K.M. Pedersen, N. H. Bruun et al. : 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** : 1068-1072. – 22. Weiss R.E., S. Refetoff : Treatment of resistance to thyroid hormone—primum non nocere. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **84** : 401-404. – 23. Hamon P., M. Bovier-Lapierre, M. Robert 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. – 24. Pohlentz J., D. Knobl : Treatment of pituitary resistance to thyroid hormone (prth) in an 8-year-old boy. *Acta Paediatr* 1996, **85** : 387-390. – 25. Takeda T., S. Suzuki, R.T. Liu et al. : Triiodothyroacetic acid has unique potential for therapy of resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, **80** : 2033-2040. – 26. Beck-Peccoz P., G. Piscitelli, M.G. Cattaneo et al. : Successful treatment of hyperthyroidism due to nonneoplastic pituitary tsh hypersecretion with 3, 5, 3'-triiodothyroacetic acid (triac). *J Endocrinol Invest* 1983, **6** : 217-223. – 27. Berkenstam A., J. Kristensen, K. Mellstrom et al. : The thyroid hormone mimetic compound kb2115 lowers plasma ldl cholesterol and stimulates bile acid synthesis without cardiac effects in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008, **105** : 663-667. – 28. Rodien P., F. illouz, S. Laboureaux Soares-Barbosa : Les agonistes des hormones thyroïdiennes : Des molécules de choix pour les désordres métaboliques? *Mises au point cliniques d'endocrinologie, nutrition et métabolisme* 2007 2007 : 35-42. – 29. Trest S.U., E. Swanson, B. Gloss et al. : The thyroid hormone receptor-beta-selective agonist gc-1 differentially affects plasma lipids and cardiac activity. *Endocrinology* 2000, **141** : 3057-3064. – 30. Grover G.J., D.M. Egan, P.G. Sleph 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** : 1656-1661. – 31. Weiss R.E., M.A. Stein, S. Refetoff : 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** : 389-393. – 32. Friesema E.C., A. Grueters, H. Biebermann et al. : Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe x-linked psychomotor retardation. *Lancet* 2004, **364** : 1435-1437. – 33. Dumitrescu A.M., X.H. Liao, T.B. Best 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** : 168-175. – 34. Holden K.R., O.F. Zuniga, M.M. May et al. : X-linked mct8 gene mutations : Characterization of the pediatric neurologic phenotype. *J Child Neurol* 2005, **20** : 852-857. – 35. Schwartz C.E., M.M. May, N.J. Carpenter et al. : Allan-herndon-dudley syndrome and the monocarboxylate transporter 8 (mct8) gene. *Am J Hum Genet* 2005, **77** : 41-53. – 36. Di Cosmo C., X. H. Liao, A.M. Dumitrescu et al. : A thyroid hormone analog with reduced dependence on the monocarboxylate transporter 8 for tissue transport. *Endocrinology* 2009, **150** : 4450-4458. – 37. Wemeau J.L., M. Pigeyre, E. Proust-Lemoine et al. : Beneficial effects of propylthiouracil plus l-thyroxine treatment in a patient with a mutation in mct8. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, **93** : 2084-2088. – 38. Di Cosmo C., N. McLellan, X.H. Liao et al. : Clinical and molecular characterization of a novel selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 (sbp2) gene mutation (r128x). *J Clin Endocrinol Metab* 2009, **94** : 4003-4009. – 39. Dumitrescu A.M., X.H. Liao, M.S. Abdullah et al. : Mutations in secisbp2 result in abnormal thyroid hormone metabolism. *Nat Genet* 2005, **37** : 1247-1252. – 40. Ferreira Azevedo M., G.B. Barra, L.A. Naves et al. : Selenoprotein-related disease in a young girl caused by nonsense mutations in the sbp2 gene. *J Clin Endocrinol Metab* : 2010 May 25. [Epub, sous presse].