

LE DYSFONCTIONNEMENT THYROÏDIEN : interrelations génétique-environnement

M. TOME (1), R. CHAMI (2), P. PETROSAINS (3), B. CORVILAIN (4), A. BECKERS (5)

RESUME : De nos jours, les dysfonctions thyroïdiennes sont très fréquentes. La prévalence est probablement sous-estimée vu le manque d'études épidémiologiques. Certains facteurs génétiques ou environnementaux interfèrent avec la fonction thyroïdienne. Les facteurs génétiques ont été abondamment décrits dans la littérature mais les progrès réalisés récemment en biologie moléculaire pourraient changer les anciennes classifications. Certaines familles sont prédisposées et cela joue un rôle dans la prise en charge médicale mais la recherche clinique montre que le système immunitaire n'est pas toujours suffisant à entraîner une dysfonction importante. Le rôle des facteurs environnementaux est un sujet de débat dans la littérature. Certains facteurs classiques, comme l'iode, sont bien caractérisés mais d'autres, comme les microchimérismes fœtaux ou les agents anti-néoplasiques, sont moins bien connus. Dans cet article, nous revoyons les données de la littérature sur les dysfonctions thyroïdiennes en rapport avec la génétique et les facteurs environnementaux.

MOTS-CLÉS : *Dysthyroïdie - Dysfonctionnement thyroïdien - Maladies thyroïdiennes auto-immunes - Facteurs génétiques - Facteurs environnementaux*

THYROID DYSFUNCTION : INTERACTIONS BETWEEN GENETIC AND ENVIRONMENTAL CONDITIONS

SUMMARY : Thyroid dysfunction (TD) is a very common entity in clinical practice nowadays. Prevalence may be underestimated because of the limitations of epidemiological studies. There are mainly genetic and environmental factors that interact on thyroid function. Genetic factors are extensively described in literature but molecular advance on the field may change older classifications based on B-cell or T-cell mediated disorders. The dominant pattern of inheritance makes family predisposition a relevant question in patient medical history but clinical research show that immune system is not enough to cause overt dysfunction. The role of environmental factors generates debate on medical literature. Some classic factors as iodine intake are well characterized but others as fetal microchimerism or new antineoplastic agents are less known. A review of medical literature on thyroid dysfunction has been performed and genetic and environmental factors are described in this article.

KEYWORDS : *Thyroid dysfunction - Genetic factors - Environmental factors*

INTRODUCTION

Le dysfonctionnement thyroïdien (DT) ou «dysthyroïdie» est défini sur la base des dosages biologiques en raison du manque de spécificité des signes cliniques et des symptômes. Les études épidémiologiques sur la prévalence des DT sont limitées, car elles sont généralement effectuées dans des groupes sélectionnés de la population générale. Une des plus grandes études réalisées par United States National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), comprenant 13.344 personnes sans maladie thyroïdienne connue, a montré une prévalence de 4,6% d'hypothyroïdie, dont 4,3% étaient infracliniques et 1,3% d'hyperthyroïdie dont 0,7% infracliniques (1).

En Norvège, une vaste étude réalisée sur une population de 94.000 personnes a montré une prévalence de l'hypothyroïdie de 4,8% chez les femmes et 0,9% chez les hommes, et une prévalence de l'hyperthyroïdie de 2,5% chez les femmes et de 0,6% chez les hommes. Chez les

sujets n'ayant pas de pathologie thyroïdienne connue, la médiane du taux de TSH était de 1,8 mU/l chez les femmes et de 1,5 mU/l chez les hommes. Cette étude a également montré une augmentation de la prévalence d'un taux de TSH modérément élevé (4,1-9,9 mU/l) chez les sujets âgés de plus de 80 ans. Cependant, la prévalence d'un taux de TSH franchement élevé (≥ 10 mU/l) est plus importante chez les sujets plus jeunes (2).

Les dysthyroïdies infracliniques dont la définition est purement biologique, sont devenues une entité très courante dans la pratique clinique quotidienne, mais génèrent toujours une controverse dans la littérature médicale quant à leurs conséquences cliniques et à l'intérêt éventuel de les traiter (3). Leur prévalence dépend étroitement du seuil de TSH retenu, mais aussi de la population (âge, origine géographique, apport iodé...). La prévalence des hypothyroïdies infracliniques varie de 4 à 10% selon les études, avec une prédominance féminine très nette, ainsi qu'une augmentation de la prévalence après 45-50 ans. Pour les hyperthyroïdies infracliniques, la prévalence est de 1 à 2 % avant 50 ans, puis augmente avec l'âge pour atteindre 5 à 6% de la population générale après 80 ans (3). Ces DT infracliniques sont le plus souvent asymptomatiques, mais ils se caractérisent par la

(1) Assistante, (3) Chef de clinique, (5) Chef de Service, Service d'Endocrinologie, CHU de Liège.

(2) Résidente, (4) Chef de Service, Service d'Endocrinologie, Hôpital Erasme, 1070 Bruxelles.

TABLEAU I. MODIFICATIONS CARDIOVASCULAIRES DANS LES
DYSFONCTIONNEMENTS THYROÏDIENS SUBCLINIQUES (3)

	Hyperthyroïdie infraclinique	Hypothyroïdie infraclinique
Fréquence cardiaque	+	=
Fonction systolique	+	-
Fonction diastolique	±	-
Résistances vasculaires	=	+
Risque de fibrillation auriculaire	+	=
Risque cardiovasculaire	?	+

possibilité de complications à long terme telles qu'une augmentation du risque cardiovasculaire (tableau I).

Le DT d'origine auto-immune ou «maladie thyroïdienne auto-immune» (MTAI) est fréquent, et présente un large spectre de manifestations cliniques parfois totalement opposées telles que, par exemple, l'hypothyroïdie dans la thyroïdite de Hashimoto (TH) et l'hyperthyroïdie dans la maladie de Basedow (MB) ou dans la thyroïdite du post-partum. La MTAI survient, en général, sur un terrain génétique prédisposé, et peut également être influencée par des facteurs environnementaux tels que des variations de l'apport iodé et en sélénium.

L'apparition d'un DT peut parfois être favorisée par des modifications hormonales (cf. grossesse), le stress et la prise de certains médicaments. C'est de ces différents facteurs génétiques et environnementaux et de leurs interactions que nous allons discuter dans cette revue.

RÔLE DES FACTEURS GÉNÉTIQUES

Le rôle des différents facteurs génétiques sur le développement du DT a été étudié de manière approfondie dans la littérature. Les MTAI ont une origine polygénique et, seuls, quelques gènes de sensibilité ont été identifiés. Les études sur des cohortes de jumeaux ont largement contribué à la connaissance du caractère génétique des MTAI. Une étude danoise a montré que les facteurs de sensibilité génétiques jouent un rôle majeur dans l'étiologie de la MB (4). Concernant les TH, certains auteurs ont montré une concordance élevée chez les jumeaux monozygotes, mais la prédisposition génétique n'est pas aussi bien caractérisée que dans la MB.

Une étude a montré une prédominance féminine dans la transmission héréditaire des anticorps anti-thyroïdiens de l'ordre de 30 à 50% pour les enfants de sexe féminin et de 10 à 30% pour les enfants de sexe masculin (5). Les DT n'apparaissent pas chez tous les membres d'une même famille même si ceux-ci ont tous des anti-

corps antithyroperoxydase (anti-TPO) ou antithyroglobuline (anti-Tg) présents. Cela montre que la réponse immunitaire induite par les lymphocytes B n'est pas suffisante pour provoquer, dans 100% des cas, un dysfonctionnement thyroïdien manifeste.

De nombreuses études ont montré que le système HLA (Human Leukocyte Antigen) est impliqué dans la MB, principalement dans les populations caucasiennes où les individus ayant l'haplotype HLA B8-DR3 ont un risque relatif compris entre 3 et 5 de développer la maladie (5).

Néanmoins, la prédisposition génétique liée au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) dans les DT est faible (10-20%) par rapport à d'autres maladies. En effet, pour le diabète de type 1, elle est de l'ordre de 30-40% de la prédisposition génétique totale (6).

De nombreuses études ont associé la MB ainsi que sa gravité, aux différents allèles du gène codant pour le CTLA4 (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4) qui est une molécule immunorégulatrice inhibant l'activation des lymphocytes T. Par contre, ce gène est moins fréquemment retrouvé dans les autres MTAI. Ces résultats suggèrent une contribution majeure de CTLA4 et mineure pour les allèles du CMH, contrairement à ce qui était cru auparavant (5).

Les MTAI peuvent s'associer à d'autres pathologies auto-immunes endocriniennes (diabète de type 1, polyendocrinopathies auto-immunes associées le plus souvent à une insuffisance surrénalienne, hypoparathyroïdie) ou extra-endocriniennes (maladie coeliaque, candidose, maladie de Biermer). Cette association a permis d'identifier l'implication de différents allèles communs. Des études cliniques ont également montré l'existence d'une forte prévalence de la gastrite atrophique du corps de l'estomac chez les patients ayant une TH mais qui ne répondaient pas aux critères classiques pour des troubles endocriniens polyglandulaires (7). Les classifications traditionnelles des maladies auto-immunes impliquant une réponse immunitaire des lymphocytes B ou T seront peut être modifiées dans le futur en fonction des progrès moléculaires dans ce domaine.

RÔLE DES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Le rôle de certains facteurs environnementaux comme l'exposition aux radiations et l'apport iodé est connu depuis de nombreuses années. L'excès ou la carence en iode peut provoquer un dysfonctionnement de la thyroïde. D'autres

TABLEAU II. NOUVEAUX AGENTS ANTINÉOPLASIQUES : EFFETS SUR LA FONCTION THYROÏDIENNE ET PROPOSITIONS DE DÉPISTAGE ET DE SUIVI DES DYSFONCTIONS THYROÏDIENNES (7)

	Agent	Fréquence de la dysfonction thyroïdienne	Tests de dépistage et de suivi proposés
Hypothyroïdie primaire	Inhibiteurs de la Tyrosine kinase (Imatinib, sunitinib, sorafenib, motesanib, dasatinib, nilotinib, axitinib, cediranib)	21-100% Moins commun avec le sorafenib et le nilotinib	Dosage de la TSH avant le traitement. Surveiller la TSH toutes les 4 semaines jusqu'à ce que la TSH et la dose de lévothyroxine (LT4) soient stables, puis surveillance de la TSH tous les 2 mois. Pour l'imatinib, envisager de doubler la dose de LT4
	Denileukin difitox	inconnu	Dosage de la TSH et des anticorps anti-TPO avant traitement. Surveiller la TSH tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 2 à 3 mois.
	Immunothérapies	5-50%	Dosage de la TSH et des anticorps anti-TPO avant le traitement. Surveiller la TSH tous les 2-3mois.
Hypothyroïdie secondaire ou centrale	Bexarotene	>90%	Dosage de la TSH et de la T4 libre avant traitement. Traitement par LT4 1,6ug/Kg tous les jours au début du traitement. Surveiller la T4-libre toutes les semaines, puis tous les 2 mois. Arrêter la LT4 lors de l'arrêt du bexarotene.
	Ipilimumab, Tremelimumab	5-17%	Dosage de la TSH, T4 libre et cortisol avant le traitement et puis tous les 2-3 mois.
Hyperthyroïdie	Ipilimumab, Tremelimumab	Rare	Idem
	Interferon- α	1%	Dosage de la TSH et des anticorps anti-TPO avant le traitement. Si les anticorps sont positifs, surveiller la TSH tous les 2-3mois, sinon tous les 6 mois.

facteurs sont moins bien caractérisés dans la littérature, tels que le microchimérisme fœtal, l'allergie ou l'effet de certains agents antinéoplasiques sur la fonction thyroïdienne.

Le microchimérisme fœtal consiste en un transfert des cellules fœtales dans la circulation maternelle, pouvant y persister pendant plus de vingt ans après la grossesse (8). Ces cellules semi-allogéniques peuvent être impliquées dans plusieurs maladies auto-immunes. De nombreux investigateurs ont exploré leurs effets sur la fonction thyroïdienne, et ont pu montrer que les souris enceintes immunisées contre la thyroglobuline avaient une plus grande prédisposition pour développer des maladies de Hashimoto ou de Basedow (9).

Un autre facteur environnemental bien connu est le stress. Le stress a un effet immunosuppresseur qui renforce la présence de certains virus (tels que Coxackie B). Son implication dans la maladie de Basedow a été suggérée dans différentes études, notamment une étude réalisée au

Danemark où il a été montré qu'en 1942, pendant la 2^{ème} guerre mondiale, l'incidence de la MB avait été multipliée par quatre (10). Son rôle dans la TH est moins souvent rapporté dans la littérature.

La littérature récente rapporte également les effets des nouveaux agents antinéoplasiques tels que l'immunothérapie ou les thérapies moléculaires ciblées sur la fonction thyroïdienne. En l'absence d'irradiation, les agents cytotoxiques traditionnels sont, par contre, rarement associés à un dysfonctionnement thyroïdien. Les risques de DT associés à certains de ces nouveaux agents, ainsi que la stratégie de dépistage proposée, sont résumés dans le tableau II.

Des rapports récents ont montré que l'apparition d'une hypothyroïdie pouvait améliorer le pronostic de certains cancers, probablement à cause d'une plus longue exposition à la drogue. Cependant, aucune étude prospective n'a démontré cette hypothèse et il n'existe aucune

preuve que le traitement de l'hypothyroïdie peut aggraver le pronostic du cancer (11).

Un autre mécanisme proposé est que la présence d'une auto-immunité thyroïdienne pourrait être associée à une meilleure réponse aux thérapies telles que l'interleukine-2 (IL-2) explicable par la présence d'un système immunitaire plus enclin à l'auto-reconnaissance. Le DT le plus fréquemment lié à l'utilisation des nouveaux agents antinéoplasiques est l'hypothyroïdie primaire, bien que la thyrotoxicose et l'hypothyroïdie secondaire ou centrale (principalement liés au bexarotène, ipilimumab et tremelimumab) sont également observées (11).

D'autres facteurs environnementaux, tels que les infections virales et bactériennes, les variations saisonnières, les allergies, le tabagisme, le nombre d'enfants et l'irradiation, sont également associés au DT.

INTERACTIONS ENTRE FACTEURS GÉNÉTIQUES ET ENVIRONNEMENTAUX

De manière isolée, ni les facteurs génétiques, ni les facteurs environnementaux ne sont responsables de manière exclusive d'une pathologie thyroïdienne. Seule la carence iodée sévère pourra entraîner, dans 100% des cas, une hypothyroïdie. C'est la raison pour laquelle, dans la littérature, il y a peu de facteurs entraînant des odds ratio significatifs.

Il y a des sous-groupes particuliers dans la population où le risque de présenter une pathologie thyroïdienne est plus important, comme les personnes âgées et les femmes enceintes. Dans le premier cas, le diagnostic de DT peut être un défi en raison du manque de spécificité des symptômes. L'utilisation concomitante de médicaments qui influent sur la fonction thyroïdienne peut également rendre le diagnostic biologique difficile (amiodarone, glucocorticoïdes, analogues de la somatostatine, metformine, médicaments antiépileptiques, héparine etc). Si l'intérêt clinique le justifie et si c'est médicalement possible, il est parfois utile d'arrêter le traitement et de réévaluer la fonction thyroïdienne (12).

Les dysthyroïdies pendant la grossesse génèrent encore un débat dans la littérature médicale. L'«Endocrine Society» et l'«American Thyroid Association» ont élaboré des lignes de conduite spécifiques pour le diagnostic et le traitement des dysthyroïdies pendant la grossesse (13). Negro et Metsman ont récemment publié des recommandations pratiques dans ce domaine et des normes de TSH «trimestre spécifique» ont été mises en place (14). Le but est d'obtenir un taux de TSH

en dessous de 2,5 mU/l dans le premier trimestre et sous 3 mU/l dans les deuxième et troisième trimestres. Au-delà de ces valeurs, le traitement par la lévothyroxine est recommandé.

Les perturbateurs endocriniens, définis comme des substances chimiques qui interfèrent avec les hormones, sont un autre domaine important où les interactions entre une prédisposition génétique et des facteurs environnementaux ont une grande importance. En dehors des effets bien connus sur la maturation sexuelle, les perturbateurs endocriniens peuvent avoir des conséquences sur la physiologie thyroïdienne. Une étude récente de Jugan et coll. (15) a décrit quatre différents perturbateurs qui pouvaient interférer avec l'axe thyroïdien : les polychlorobiphényles (PCB), les perchlorates, les agents ignifuges bromés (Brominated flame retardant ou BFR) et les phthalates. La perturbation du signal thyroïdien dans le cerveau humain pendant le développement pourrait modifier le processus de différenciation neuronale et potentiellement rendre compte de l'observation que l'exposition aux perturbateurs endocriniens est liée à des déficits cognitifs chez les humains. Le lien potentiel entre la prévalence croissante des troubles du développement neurologique, et l'augmentation quasi exponentielle de l'exposition aux polluants au cours des cinquante dernières années n'est toutefois pas loin d'être fermement établi au vu de la difficulté d'établir un lien causal.

CONCLUSION

Les DT sont fréquents et sont d'une grande complexité physiopathologique impliquant à la fois une prédisposition génétique et des facteurs environnementaux. Les progrès de la biologie moléculaire devraient nous permettre d'acquérir une meilleure connaissance fondamentale qui, à terme, devrait modifier notre classification des étiologies des différents troubles endocriniens.

Il existe dans la population générale des groupes de sujets où le DT a une importance majeure, tels que les patientes enceintes, les patients oncologiques et les personnes âgées. Le clinicien doit en être conscient afin de pouvoir les diagnostiquer et, éventuellement, les traiter afin de pouvoir réduire la morbidité potentielle liée à leur sous-diagnostic.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour établir l'impact des nouveaux perturbateurs endocriniens ainsi que leurs interactions avec les facteurs génétiques et environnementaux.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al.— Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994) : National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, **87**, 489.
2. Bjoro T, Holmen J, Krüger O, et al.— Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). *Eur J Endocrinol*, 2000, **143**, 639-647.
3. Goichot B, Florina L.— Dysthyroïdies infracliniques. *Presse Med*, 2011, **40**, 1132-1140.
4. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, et al.— Evidence for a major role of heredity in Graves' disease : a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86**, 930-934.
5. Bijayeswar Vaidya, Kendall-Taylor P, Pearce S.— Genetics of endocrine disease. The genetics of autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, **87**, 5385-5397.
6. Cox NJ, Wapelhorst B, Morrison VA, et al.— Seven regions of the genome show evidence of linkage to type 1 diabetes in a consensus analysis of 767 multiplex families. *Am J Hum Genet*, 2001, **69**, 820-830.
7. Tome M, Valdes-Socin, Beckers A, et al.— The thyrogastric syndrome. Belgian Endocrine Society. 2011
8. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, et al.— Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *PNAS*, 1996, **43**, 705-708.
9. Ando T, Imaizumi M, Graves PM, et al.— Intrathyroid fetal microchimerism in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, **87**, 3315-3320.
10. Gorman CA.— A critical review of the role of stress in hyperthyroidism. In *The Thyroid Gland, Environment and Autoimmunity*, pp 191-200. Eds. HA Drexhage, JJM de Vijlder & WMWiersinga. Amsterdam : Elsevier Science Publishers, 1990.
11. Riksfjord Hamnvik OP, Reed Larsen P, Marqusee.— Thyroid dysfunction from Antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst*, 2011, **103**, 1572-1587.
12. Faggiano A, Del Prete M, Marciello F, et al.— Thyroid diseases in the elderly. *Minerva Endocrinol*, 2011, **36**, 211-231.
13. Glinoeir D.— Personal considerations on the 2011 American Thyroid Association and the 2007 Endocrine Society pregnancy and thyroid disease guidelines. *Thyroid*, 2011, **21**, 1049-1051.
14. Negro R, Mestman JH.— Thyroid disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011, **25**, 927-943.
15. Jugan ML, Levi Y, Blondeau JP.— Endocrine disruptors and thyroid hormone physiology. *Bioch Pharmacol*, 2010, **79**, 939-947.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A. Beckers, Service d'Endocrinologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : albert.beckers@chu.ulg.ac.be