médecine/sciences 1997 ; 13 : 1419-27

Syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes : bases moléculaires et pathogéniques

Virginie Vlaeminck-Guillem
Jean-Louis Wémeau

La résistance aux hormones thyroïdiennes est une maladie héréditaire de transmission autosomique dominante caractérisée par l'insensibilité de tissus, normalement réactifs, à une stimulation thyroïdienne. On distingue trois formes cliniques différentes : généralisée, hypophysaire et périphérique extra-hypophysaire. Les techniques de biologie moléculaire ont permis l'identification de l'anomalie génétique au niveau de c-ErbAβ1, l'une des isoformes des récepteurs des hormones thyroïdiennes. Soixante-trois anomalies génétiques différentes ont été rapportées dans cent sept familles, entraînant notamment l'apparition d'une activité dominante négative, directement à l'origine du phénotype de résistance. La compétition pour la liaison à l'ADN, la formation de dimères inactifs et la consommation de cofacteurs de la transcription en quantité limitante, constituent les principaux mécanismes de cette résistance mais l'intervention de facteurs associés, génétiquement déterminés, est également fortement suspectée.

La résistance à l'action d'une hormone se définit par l'absence de réponse fonctionnelle d'un tissu à une stimulation hormonale physiologique. La description *princeps* du syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes date de 1967 [1] : un frère et une sœur, issus d'un mariage consanguin présentaient un goitre, des anomalies squelettiques mineures, un déficit intellectuel et une surdi-mutité. L'exploration biologique, objectivant une augmentation du PBI *(protein bound iodine)* et de la TSH *(thyreostimulating hormone)*, était en faveur d'une résistance généralisée aux hormones thyroïdiennes. Cette notion devait s'élargir ensuite avec la description des formes hypophysaire et périphérique extra-hypophysaire.

Depuis, plus de 500 patients ont été décrits dans la littérature, dont les trois quarts ont une résistance généralisée. L'affection est sporadique ou, le plus souvent (75 %), familiale. Tous les cas familiaux de résistance aux hormones thyroïdiennes sont de transmission autosomique domi-

ADRESSES

V. Vlaeminck-Guillem : *interne des hôpitaux, DES d'endocrinologie.* J.L. Wémeau : *professeur des universités, praticien hospitalier, secrétaire national du groupe de recherche sur la thyroïde.* Clinique endocrinologique Marc-Linquette, USN A, CHRU de Lille, 6, rue du Professeur-Laguesse, 59037 Lille Cedex, France.

nante, sauf ceux de la première famille [1] (transmission autosomique récessive).
Les techniques de la biologie moléculaire ont permis de comprendre, au moins partiellement, la physiopathologie de ce trouble, tout d'abord en caractérisant précisément les différents récepteurs de la triiodothyronine (T3) et leur mode de fonctionnement et en identifiant, ensuite, les anomalies génétiques à l'origine de ce trouble. Nous nous proposons de préciser l'état actuel des connaissances sur la pathogénie des résistances aux iodothyronines.

Présentation clinique et biologique

La résistance généralisée

C'est le cas le plus fréquent *(figure 1)*. La production excessive d'hormones thyroïdiennes, surmontant la résistance tissulaire, confère aux sujets l'apparence clinique globale de l'euthyroïdie. Des anomalies auditives sont fréquentes [2], de même que des troubles neuro-psychologiques : déficit du quotient intellectuel, retard de l'acquisition du langage [3] et, surtout, un syndrome d'hyperactivité avec déficit de l'attention de fréquence significativement élevée dans la résistance aux hormones thyroïdiennes [2]. Des anomalies morphologiques mineures ont été décrites dans quelques familles : faciès d'oiseau, déformations thoraciques ou vertébrales, décollement des omoplates, brièveté du quatrième métacarpien... [2].
On a défini comme critères biologiques du diagnostic l'hyperhormonémie thyroïdienne avec augmentation des formes libres de T3 et de T4 et la persistance d'une conversion normale de T4 en T3 au niveau des tissus périphériques ; les protéines de transport des hormones sont quantitativement et qualitativement normales ; en revanche, la concentration de TSH, normale ou modérément augmentée, est inappropriée à l'hyperhormonémie thyroïdienne ; l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire est, elle aussi, normale (normalité de la réponse de la TSH à la stimulation par la TRH et du rapport des concentrations de la sous-unité α de la TSH et de la TSH entière) ; le métabolisme périphérique est inapproprié à la concentration hormonale : les marqueurs d'imprégnation hormonale sont normaux ou peu modifiés : métabolisme de base, réflexogramme achilléen, concentrations plasmatiques de cholestérol, de créatine-phosphokinases, de *sex-binding protein* ou SBP, de ferritine... sont normaux ; le métabolisme basal n'augmente pas lors d'apport exogène de T3 ou de T4 ; enfin, la fixation de l'iode radioactif par la thyroïde est normale [3].

Sécrétion inappropriée de TSH (SITSH)				
	D'origine tumorale : adénome hypophysaire	D'origine non tumorale : résistance aux hormones thyroïdiennes		
		Généralisée	Hypophysaire	Périphérique
Hypophyse	Adénome	Normale	Normale	Normale
TSH	Augmentée ou normale	Augmentée ou normale	Augmentée ou normale	Normale
Thyroïde	Goitre	Goitre	Goitre	Normale
Hormones thyroïdiennes (T3, T4)	Augmentées	Augmentées	Augmentées	Normales
État métabolique	Thyrotoxicose	Eumétabolisme	Thyrotoxicose	Hypométabolisme

Figure 1. ***Classification des sécrétions inappropriées de TSH* (thyreostimulating hormone).**

La résistance hypophysaire

Cette forme est plus rare. L'absence de rétrocontrôle de la production hypophysaire de TSH induit une hyperthyroïdie d'origine haute. L'autre type de sécrétion inappropriée de TSH, par adénome thyréotrope de l'hypophyse, doit être différencié par les éléments cliniques. Les anomalies morphologiques et neuropsychiques sont plus rares. Les anomalies biologiques sont globalement similaires à celles de la forme généralisée mais les marqueurs d'imprégnation hormonale (notamment la SBP et la ferritine) sont ordinairement accrus ; il n'y a pas d'auto-anticorps antithyroïdiens.

La résistance périphérique extra-hypophysaire

Elle est exceptionnelle [4]. La persistance du rétrocontrôle ne permet pas à l'hypophyse de compenser le déficit périphérique relatif en hormones thyroïdiennes, et induit donc une diminution du métabolisme cliniquement évidente. Chez l'unique patiente dont le cas a été rapporté, les concentrations sériques de T3, T4 et TSH étaient normales. L'hypométabolisme n'était corrigé que par de fortes doses quotidiennes de T3 (150 à 200 µg) ou de T4 (600 à 1 200 µg). Cette forme clinique reste discutée

car cette observation est unique et l'étude *in vitro* de la sensibilité tissulaire aux hormones thyroïdiennes n'a pas été réalisée.

Bases moléculaires des syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes

Les récepteurs des hormones thyroïdiennes

Les récepteurs des hormones thyroïdiennes (TR) sont les produits des gènes c-*ErbA*, analogues cellulaires de l'oncogène viral v-*ErbA*, responsable de l'érythroblastose aviaire. On connaît deux gènes humains présentant de grandes analogies : c-*ErbAα* (ou *TRα*, chromosome 17) et c-*ErbAβ* (ou TR*β*, chromosome 3). Chaque gène produit par épissage alternatif plusieurs ARN messagers. Il existe deux isoformes de récepteurs TRβ chez le rat, $TR\beta_1$ et $TR\beta_2$, différant par leur extrémité amino-terminale *(figure 2)*; ces deux TRβ lient T3. Leur localisation intracellulaire est nucléaire. L'expression tissulaire du $TR\beta_1$ est ubiquitaire, celle du $TR\beta_2$ surtout restreinte à l'hypophyse. L'existence d'un $TR\beta_2$ humain n'a jamais été prouvée.

Il existe trois produits du gène c-*ErbAα* qui diffèrent par leur extrémité carboxy-terminale *(figure 2)*: c-$ErbA\alpha_1$ (ou $TR\alpha_1$), c-$ErbA\alpha_2$ et c-$ErbA\alpha_3$. Ces deux dernières isoformes ne lient pas T3 mais conservent un domaine de liaison à l'ADN : on les considère comme des inhibiteurs compétitifs des récepteurs des hormones thyroïdiennes fonctionnels. L'expression intracellulaire du gène $TR\alpha_1$ est nucléaire et mitochondriale [5], les mitochondries exprimant un $TR\alpha_1$ dont le produit tronqué (43 kDa contre 45 kDa pour le $TR\alpha_1$ nucléaire) est capable de lier l'hormone et l'ADN. L'expression tissulaire de $TR\alpha_1$ est ubiquitaire.

Les récepteurs des hormones thyroïdiennes appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires et en partagent donc certaines caractéristiques : (1) la capacité de lier de façon spécifique le ligand hormonal ; (2) la capacité de lier l'ADN pour exercer une activité de contrôle sur la transcription de certains gènes.

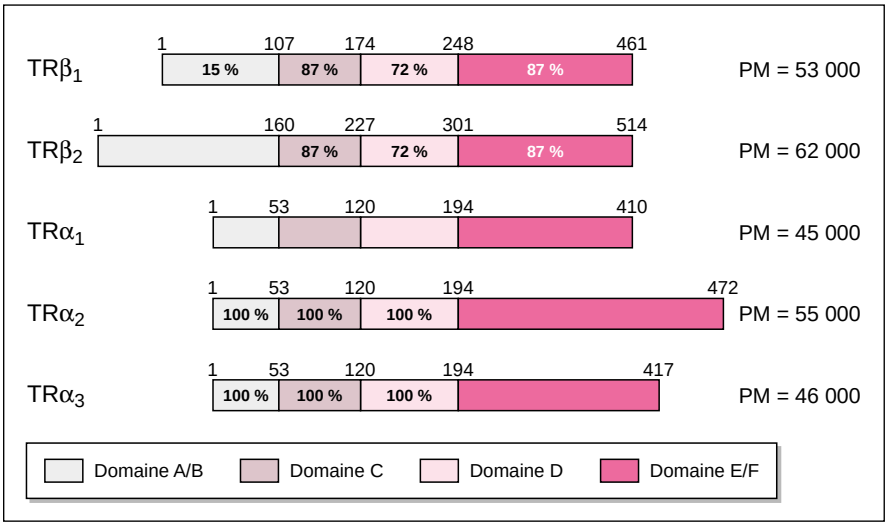

Figure 2. ***Les différents récepteurs des hormones thyroïdiennes et leurs domaines.*** *Les pourcentages indiquent pour chaque domaine le pourcentage d'identité des acides aminés avec le domaine correspondant du $TR\alpha_1$.*

Cette liaison se fait sur une séquence nucléotidique, spécifique du récepteur nucléaire : l'élément de réponse à l'hormone (HRE). L'élément de réponse aux hormones thyroïdiennes (TRE) est dit positif (stimulation de l'expression du gène) ou négatif (inhibition). Par exemple, les gènes des sous-unités de la TSH sont sous la dépendance d'un élément de réponse aux hormones thyroïdiennes négatif, à l'origine du rétrocontrôle négatif des iodothyronines sur la production hypophysaire de TSH ; (3) la possibilité, pour se lier à l'ADN, de se dimériser, soit entre eux pour former des homodimères, soit avec un autre récepteur nucléaire pour former des hétérodimères. L'élément de réponse à l'hormone est donc constitué de deux demi-sites, chacun étant organisé autour d'un motif nucléotidique consensus (AGGTCA) qui intervient dans la liaison du récepteur à l'élément de réponse à l'hormone, et dans sa spécificité ; enfin, (4) l'organisation en six domaines plus ou moins conservés, notés de A (en amino-terminal) à F (en carboxy-terminal) *(figures 2* et *3)*, différents par leurs implications fonctionnelles. Le *Tableau I* reprend ces différentes particularités fonctionnelles.

Les récepteurs des hormones thyroïdiennes, comme les autres récepteurs nucléaires, se lient à l'ADN sous forme homo- ou hétérodimérique permettant ainsi une grande diversité des complexes ligand/récepteur qui vont se fixer sur l'ADN. Cette diversité répond à celle des éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes et des effets physiologiques des hormones thyroïdiennes. Les homodimères de récepteurs des hormones thyroïdiennes (TR/TR) semblent posséder une activité répressive constitutionnelle. Ils ont la particularité, lorsqu'ils sont liés à ces éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes, d'être sensibles à des concentrations physiologiques de T3 qui les dissocient de l'élément de réponse aux hormones thyroïdiennes. On peut ainsi les considérer comme des répresseurs constitutionnels sensibles à T3. En fait, les récepteurs des hormones thyroïdiennes forment préférentiellement des hétérodimères avec des facteurs nucléaires capables de stabiliser leur liaison à l'ADN et de faciliter ainsi leur activité transcriptionnelle. Ces facteurs, appelés TRAP *(T3 receptor auxiliary proteins)*, interagissent avec les éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes. Ces facteurs stabilisateurs sont surtout représentés par les autres récepteurs nucléaires et c'est le RXR, récepteur de l'acide *9-cis* rétinoïque, qui forme majoritairement un hétérodimère avec T3R *in vivo*. Il amplifie constamment l'activité des récepteurs des hormones thyroïdiennes alors que les autres facteurs TRAP ont des effets variables.

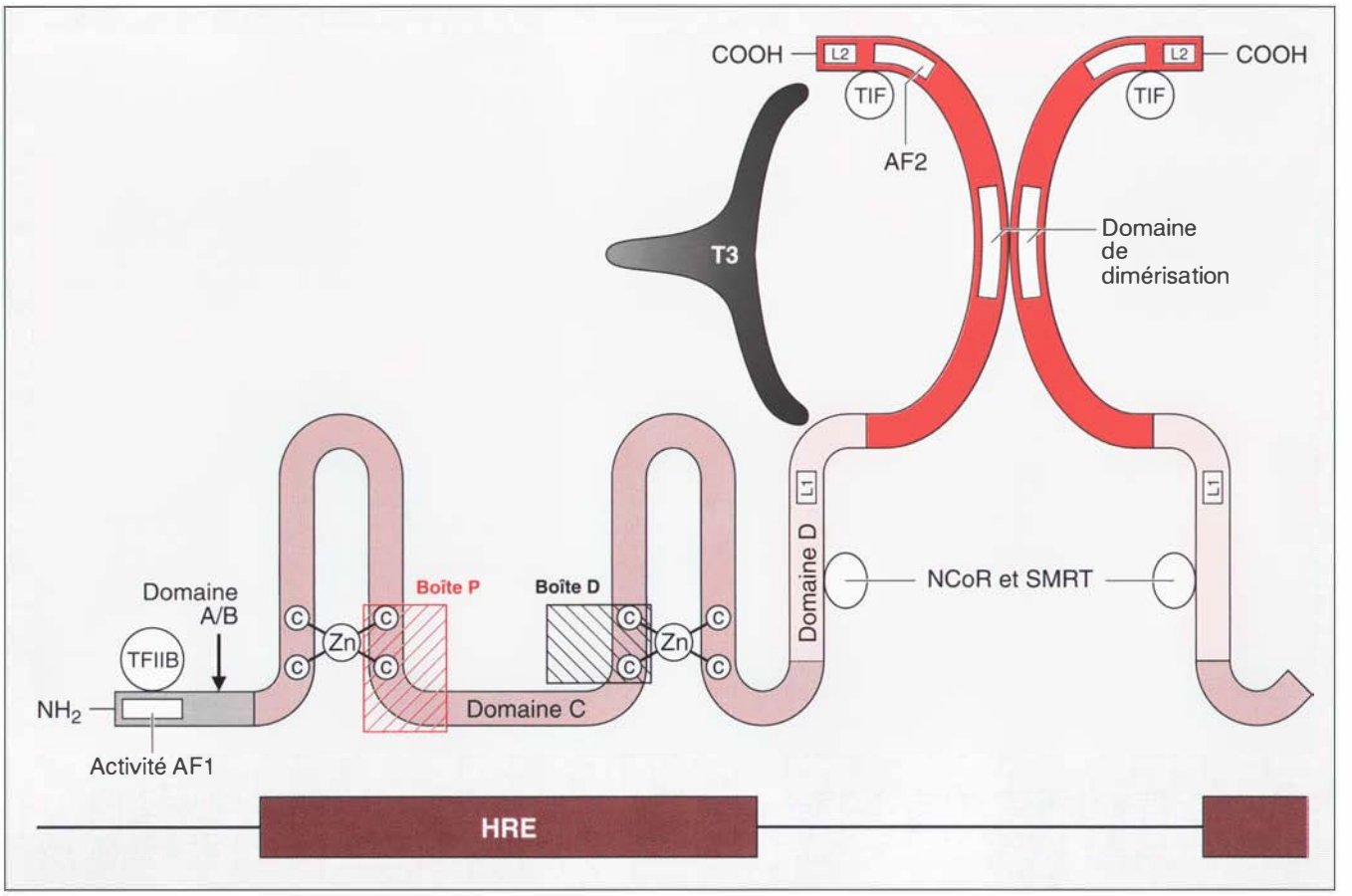

Figure 3. ***Les domaines des récepteurs des hormones thyroïdiennes et leurs interactions avec T3, l'ADN et les co-facteurs de la transcription.*** *Activité AF1 : activité transactivatrice indépendante du ligand, portée par le domaine A/B et nécessitant l'interaction avec le co-facteur TFIIB* (transcriptional factor IIB). *Activité AF2: activité transactivatrice dépendante du ligand, portée par le domaine E/F et nécessitant l'interaction avec les TIF* (transcriptional intermediary factors) *comme le TRIP1 spécifique du récepteur des hormones thyroïdiennes. C et Zn: résidus de cystéine et atome de zinc constitutifs des deux doigts de zinc du domaine C de liaison à l'ADN. Boîte P et boîte D: séquences du premier et du deuxième doigt de zinc permettant, selon leur séquence en acides aminés, la reconnaissance spécifique de l'élément de réponse (HRE). NCor et SMRT: co-répresseurs permettant la répression de la transcription en l'absence du ligand grâce à leur fixation sur le domaine D du récepteur des hormones thyroïdiennes; la liaison de T3 sur le récepteur des hormones thyroïdiennes libère ces co-répresseurs. Régions L1 et L2: séquences des domaines D et E/F permettant la liaison du ligand. Domaine de dimérisation: séquence du domaine E/F permettant les phénomènes de dimérisation des récepteurs des hormones thyroïdiennes avec les TRAP* (thyroid hormone receptor auxiliary proteins) *comme le récepteur X de l'acide rétinoïque.*

Des co-facteurs différents des récepteurs nucléaires sont considérés comme des facteurs TRAP lorsqu'ils augmentent l'activité transcriptionnelle des récepteurs des hormones thyroïdiennes [11]. C'est le cas des deux partenaires, Jun et Fos, du complexe transcriptionnel AP-1. Jun isolément de Fos, par la formation d'un hétérodimère TR/Jun, peut conférer au récepteur des hormones thyroïdiennes une activité transcriptionnelle sur certains éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes ; il peut donc être considéré comme un facteur TRAP. Cela n'est qu'un aspect des inter-relations entre les récepteurs des hormones thyroïdiennes et le complexe AP1 puisque, notamment, des sites AP-1 reconnus par le complexe sont présents sur certains éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes.

Enfin, l'étude des récepteurs nucléaires par cristallographie et par résonance magnétique nucléaire a permis d'établir un modèle général dans lequel une « poche » tapissée de résidus hydrophobes est prévue pour la fixation du ligand [12]. Le domaine de liaison des co-répresseurs type NCoR ou SMRT est accessible, alors que le domaine AF-2 AD ne l'est pas. La fixation du ligand dans la poche hydrophobe induit un changement conformationnel avec fermeture de la poche et libération des co-répresseurs; le domaine AF-2 AD devient accessible, permettant la mise en route de la machinerie transcriptionnelle [13].

Les anomalies génétiques du récepteur TRβ et la résistance aux hormones thyroïdiennes

En 1989, une anomalie par mutation du gène du $TR\beta_1$ a été identifiée dans

Tableau I

LES DOMAINES FONCTIONNELS DES RÉCEPTEURS DES HORMONES THYROIDIENNES

Domaine	Fonctions	Structure assurant la fonction	Co-facteurs nécessaires a la fonction
A/B (N-terminal)	transactivation indépendante du ligand AF 1		cofacteur transcriptionnel TFIIB
C	liaison à l'ADN	2 motifs en doigt Zn (4 cystéines et 1 Zn)	
	ciblage nucléaire du récepteur [6]	aa en position 134 à 136 chargés positivement (Lys-Arg-Lys)	
D	liaison au ligand	région ligand 1 ou L1 [7]	
	répression constitutive de la transcription liaison de T3	région ligand 2 ou L2 (23 aa C-terminaux)	co-répresseurs transcriptionnels NcoR et SMRT [8]
E/F	répression constitutive de la transcription	domaine τi	
	transactivation dépendante du ligand AF 2[9]	domaine AF 2. AD un Glu invariant entouré de 2 paires d'aa hydrophobes [24] et précédé d'une ou plusieurs Pro	co-facteurs trancriptionnels TRIP 1, (m) SUG 1[10]
	dimérisation	domaine de dimérisation (9 motifs riches en aa hydrophobes ou chargés *(leucine zipper like heptad repeats)*	

TFIIB: transcription factor IIB. *Zn: Zinc. aa: acides aminés. Lys: lysine. Arg: arginine. NcoR:* nuclear receptor corepressor. *SMRT:* silencing mediator for retinoic acid and thyroid hormone receptors. *Glu:* acide glutamique. *Pro: proline. TRIP 1:* thyroid hormone receptor interacting protein.

un cas de résistance généralisée [14, 15] ; depuis, des anomalies génétiques ont été mises en évidence dans plus de cent familles*. Les techniques d'identification de ces anomalies utilisent actuellement l'amplification par *polymerase chain reaction* (PCR) suivie, soit d'une électrophorèse sur gel de polyacrylamide avec gradient d'agent dénaturant (DGGE), soit d'une étude du polymorphisme de conformation de l'ADN simple brin (SSCP) ; les fragments nucléotidiques anormaux identifiés sont ensuite séquencés. L'étude de ces familles a permis de mettre à jour certains points : (1) on trouve 63 anomalies génétiques différentes identifiées dans 107 familles ; (2) il s'agit presque toujours d'une mutation ponctuelle *(Tableau II)* ; (3) l'anomalie n'affecte qu'un seul des deux allèles du gène du TRβ_1 ; (4) dans la famille *princeps* décrite par Refetoff [1], l'anomalie identifiée consiste en une délétion complète de la région codante des deux allèles du gène *TRβ_1* [16], expliquant la transmission autosomique récessive : les enfants sont homozygotes et phénotypiquement atteints, issus du mariage consanguin de parents hétérozygotes et phénotypiquement sains ; (5) il existe des anomalies identiques dans des familles non liées génétiquement ; enfin, (6) certains résidus sont particulièrement exposés aux mutations ponctuelles. A l'exception de trois mutations ponctuelles du domaine D, les résidus concernés peuvent être regroupés dans deux régions du domaine E/F de liaison de T3 : l'une proximale (exon 9), centrée sur le résidu de glycine en position 345 (de 310 à 349) et l'autre distale (exon 10), centrée sur le résidu de proline en position 453 (de 429 à 460). Ces deux régions correspondent à des régions nucléotidiques riches en nucléotides C et G et, de ce fait, très sensibles aux mutations *(hot spot regions)*. Elles encadrent le domaine de dimérisation du domaine E/F qui est toujours épargné.

Les récepteurs TRβ_1 mutés sont caractérisés par : (1) une activité transactivatrice inexistante ou faible ; (2) une diminution de l'affinité pour T3 mesurée par le rapport des constantes d'affinité des récepteurs des hormones thyroïdiennes normal et muté : 0,2 en moyenne (extrêmes : 0,001-1). Pour les récepteurs anormaux ayant une affinité pour T3 réduite mais non nulle, l'ajout de T3 restaure une fonction transactivatrice normale : cela est en accord avec la constatation clinique d'un équilibre eumétabolique des patients atteints de résistance aux hormones thyroïdiennes généralisée, du fait d'une augmentation des concentrations sériques de T3 et de T4 ; enfin, (3) une liaison normale à l'ADN des récepteurs, même si on relève parfois des anomalies de l'homodimérisation [17, 18].

L'exploration génétique des syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes a porté principalement sur le TRβ1 en raison de la mise en évidence d'une liaison entre cette affection et ce gène et non celui du TRα1 [19]. La première identification d'une anomalie du TRβ1 date de 1989 [14] et la plupart des explora-

** Un tableau complet des mutations décrites dans la littérature est disponible auprès des auteurs.*

Tableau II LES DIFFÉRENTES ANOMALIES GÉNÉTIQUES RECENSÉES	
Anomalies génétique	**Nombre (%)**
mutation ponctuelle d'un acide aminé	53 (85,5 %)
délétion d'un codon	3 (4,8 %)
délétion des deux allèles	1 (1,6 %)
délétions d'acides aminés C-terminaux	2 (3,3 %)
insertion de nucléotides(s)	3 (4,8 %)

tions génétiques ultérieures n'ont porté que sur ce gène, le TRα1 n'ayant été que rarement étudié (et à chaque fois retrouvé normal). Dans la littérature, onze familles avec résistance aux hormones thyroïdiennes n'ont pas d'anomalie identifiée du TRβ1 [20]. Une anomalie du TRα1 a été suspectée, d'autant qu'une mutation, introduite artificiellement *in vitro* dans le TRα1 de souris à une localisation équivalente à celle d'une mutation naturelle du TRβ1, est capable *a priori* d'induire un phénotype de résistance aux hormones thyroïdiennes (diminution de la liaison du récepteur avec la T3, liaison normale à l'ADN, diminution de la transactivation et activité dominante négative) [21]. Dans cette expérimentation, les auteurs signalent toutefois que le TRα1 artificiellement muté garde une activité transactivatrice deux fois supérieure à celle du TRβ1 naturellement muté, comme le TRα1 normal possède une activité transactivatrice deux fois supérieure à celle du TRβ1 normal. Une anomalie du TRα1 pourrait donc modifier la fonctionnalité du récepteur mais insuffisamment pour avoir un retentissement clinique. En fait, on suppose surtout qu'aucune anomalie du TRα1 n'a été identifiée parce qu'elle serait létale, peut-être du fait de l'implication de ce récepteur dans le métabolisme mitochondrial [5, 22]. Dans les familles avec résistance aux hormones thyroïdiennes sans anomalie du TRβ1, une anomalie est plutôt envisageable au niveau des nombreux cofacteurs ou co-répresseurs qui interagissent avec les récepteurs des hormones thyroïdiennes [20, 24].

La dominance négative exercée par les récepteurs TRβ mutés

L'identification de l'anomalie génétique dans les résistances aux hormones thyroïdiennes a mis à jour un paradoxe : comment expliquer que l'altération d'un seul allèle du gène *TRβ1* soit capable d'entraîner une résistance aux hormones thyroïdiennes alors qu'il existe, en théorie, encore un allèle *TRβ1* et deux allèles $TR\alpha_1$ fonctionnels ? Cette question prend toute sa valeur lorsqu'on se rappelle que la perte d'un allèle complet du gène du $TR\beta_1$ (comme cela a été observé chez les parents hétérozygotes de la famille *princeps*) ne s'accompagne d'aucune traduction ni clinique, ni biologique ! En fait, le récepteur muté exerce une action répressive sur le récepteur normal par effet dominant négatif. La protéine mutée, produite par l'un des allèles, inhibe la protéine normale produite par l'autre allèle et induit ainsi un déficit cellulaire dans la fonction de cette protéine ; cette action négative est dite dominante car son phénotype se manifeste en présence du gène normal. Dans le cas des résistances aux hormones thyroïdiennes, cette activité répressive s'exerce sur la protéine codée par l'allèle normal du gène *TRβ1* et sur les protéines issues des deux allèles normaux du gène *TRα1*. En effet, la dominance négative existe encore chez un patient homozygote pour une délétion ponctuelle du gène du $TR\beta_1$ (Δ337T) : les deux allèles β_1 sont anormaux et répriment les deux allèles α_1 [25]. Le patient atteint de cette délétion montrait des signes d'hypothyroïdie sévère. En outre, la co-transfection d'un récepteur β_1 muté et d'un récepteur α_1 normal dans une lignée cellulaire dépourvue de récepteur des hormones thyroïdiennes, montre que l'ajout d'un $TR\beta_1$ muté entraîne une diminution de l'activité transactivatrice du $TR\alpha_1$ normal [26].

Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer la dominance négative et il est probable qu'elles concourent *in vivo*.

• *Première hypothèse : compétition sur l'ADN*

Les récepteurs $TR\beta_1$ mutés joueraient alors sur l'ADN le rôle d'antagonistes compétitifs vis-à-vis des récepteurs des hormones thyroïdiennes normaux [2]. Plusieurs arguments sont en faveur de cette hypothèse : (1) le respect du domaine C de liaison à l'ADN dans tous les $TR\beta_1$ mutés, suggérant la nécessité de son intégrité pour que la dominance négative puisse s'exercer ; (2) l'absence de dominance négative des $TR\beta_1$ artificiellement mutés dans le domaine C [27] ; (3) la perte de l'activité dominante négative des $TR\beta_1$ responsables de la résistance aux hormones thyroïdiennes, lorsque l'on introduit artificiellement une deuxième mutation dans leur domaine C [27] ; (4) la perte de l'activité dominante négative exercée naturellement par le v-ErbA sur les récepteurs des hormones thyroïdiennes lorsqu'on introduit artificiellement des mutations dans son domaine C [28, 29] ; (5) l'accroissement de la dominance négative exercée naturellement par le c-ErbAα_2 sur les récepteurs des hormones thyroïdiennes lorsqu'on y crée artificiellement une délétion augmentant l'affinité pour l'ADN [30] ; (6) la variabilité de l'intensité de la dominance négative selon le type d'élément de réponse aux hormones thyroïdiennes : la dominance négative dépend de cet élément.

• *Deuxième hypothèse : les récepteurs mutés forment des dimères inactifs n'ayant pas d'activité transcriptionnelle*

Plusieurs arguments appuient cette hypothèse : l'intégrité du domaine de dimérisation, et donc de la fonction de dimérisation, semble indispensable pour que la dominance négative puisse s'exercer, ce domaine étant toujours préservé dans les $TR\beta_1$ mutés responsables de la résistance aux hormones thyroïdiennes. Les autres arguments, multipes, peuvent être séparés en deux groupes selon qu'ils concernent l'homo- ou l'hétérodimérisation.

Les arguments pour la formation d'hétérodimères inactifs sont : (1) la disparition de la dominance négative exercée par des $TR\beta_1$ responsables de la résistance aux hormones thyroï-

diennes lorsqu'on introduit artificiellement une deuxième mutation supprimant l'hétérodimérisation [31]; (2) la disparition de la dominance négative exercée par des récepteurs de l'acide rétinoïque artificiellement mutés (mutations ponctuelles introduites dans le domaine E/F en dehors du domaine de dimérisation) si on y crée une autre mutation interdisant l'hétérodimérisation [32]; et enfin, (3) la dominance négative exercée par certains $TR\beta_1$ anormaux incapables d'homodimériser [16] et à l'inverse l'impossibilité pour des $TR\beta_1$ anormaux, incapables d'hétérodimériser, d'exercer une activité dominante négative [17].

Les arguments pour la formation d'homodimères inactifs sont: (1) la faible dominance négative exercée par un $TR\beta_1$ muté (R316H) qui ne forme que peu d'homodimères [18]; (2) la disparition de la dominance négative exercée par des $TR\beta_1$ mutés responsables de la résistance aux hormones thyroïdiennes si l'on y introduit artificiellement la mutation R316H [33]; et enfin, (3) l'impossibilité de se dissocier de l'ADN pour certains homodimères, même à fortes concentrations de T3.

• *Troisième hypothèse: compétition pour l'utilisation de co-facteurs de la transactivation en quantité limitante*

Les $TR\beta_1$ mutés «consommeraient» ces co-facteurs; en effet, la transactivation relayée par les récepteurs de l'acide rétinoïque est inhibée par les récepteurs des hormones thyroïdiennes du fait d'une consommation des RXR [34].

D'autres mécanismes accessoires peuvent être envisagés comme un défaut de translocation nucléaire de dimères $TR\beta_1$ mutés/$TR\beta_1$ sauvages [35] (cas de mutations du domaine D, impliqué dans le ciblage du récepteur nucléaire dans le noyau) ou une surexpression du $TR\beta_1$ muté par rapport au $TR\beta_1$ normal.

Corrélations génotype-phénotype

La symptomatologie de la résistance aux hormones thyroïdiennes s'explique par la répression, induite par l'anomalie génétique de l'un des deux allèles du gène du $TR\beta_1$, de la transactivation relayée par T3 sur le $TR\beta_1$ normal restant et les $TR\alpha_1$ normaux. L'association de signes d'hyper- et d'hypo-métabolisme, chez les patients, s'explique par les différences d'expression tissulaire des isoformes de récepteurs des hormones thyroïdiennes: lorsque le $TR\beta_1$ prédomine dans un tissu (cerveau, hypophyse, os), ce tissu présente plutôt des signes d'hypo-métabolisme; à l'inverse, lorsque le $TR\alpha_1$ prédomine (myocarde), l'hyper-hormonémie thyroïdienne est responsable d'une hyper-réactivité [2]. Un bon exemple en est fourni par le patient III2 de la famille S, homozygote pour l'anomalie du $TR\beta_1$ qui présentait des signes d'hypothyroïdie profonde (retard mental sévère et troubles de la croissance) et de thyrotoxicose (tachycardie et amaigrissement) [25].

Toutefois, l'un des caractères spécifiques de la résistance aux hormones thyroïdiennes est l'extrême variabilité du phénotype. En effet, on a décrit au sein de chaque forme de résistance (généralisée ou hypophysaire), une hétérogénéité majeure concernant les signes de dysthyroïdie, les anomalies somatiques associées, la sensibilité aux différentes thérapeutiques... La variabilité tissulaire d'expression des isoformes des récepteurs des hormones thyroïdiennes n'est donc pas un élément déterminant, cette variabilité phénotypique n'étant pas corrélée au type de mutation. En effet, la présentation clinique peut être différente entre deux familles atteintes de la même forme de résistance (généralisée ou hypophysaire) et porteuses de la même mutation. En outre, la même mutation peut entraîner, soit une résistance généralisée, soit une résistance hypophysaire, ce qui est le cas pour ces neuf mutations: M313T, R316H, R320L, R320C, D322N, R338W (exon 9), R429Q, I431T et P453S (exon 10). Au sein d'une même famille, les variations phénotypiques peuvent être plus ou moins importantes selon les membres atteints, et aboutir à l'extrême à des formes différentes de résistance [36]. Il existe même une variabilité individuelle des signes de dysthyroïdie selon le temps: la résistance d'un même sujet peut être hypophysaire ou généralisée selon l'évolution des symptômes [37]. Ces constatations sont en faveur d'un *continuum* entre les résistances hypophysaire et généralisée: il s'agit de deux formes cliniques de la même maladie génétiquement déterminée. Il convient donc de parler plutôt de résistance généralisée à prédominance hypophysaire que de résistance hypophysaire, l'intérêt d'identifier ces différentes formes cliniques concernant essentiellement la prise en charge thérapeutique. En effet, si l'abstention est de règle dans les situations métaboliquement équilibrées, on peut proposer, devant l'hypermétabolisme de la résistance à prédominance hypophysaire, soit une suppression de l'hyperfonctionnement thyroïdien (antithyroïdiens de synthèse, thérapie par iode radioactif, chirurgie de réduction du goitre), soit plutôt une suppression de l'hyperthyréotropisme (administration d'analogues de la dopamine, de dérivés de la somatostatine, de T3, de TRIAC, ou de la forme dextrogyre de T4). La topographie de l'anomalie génétique n'intervient donc pas de façon prédominante. Elle pourrait toutefois être impliquée dans la fréquence des troubles du langage associés à la résistance aux hormones thyroïdiennes, une corrélation statistiquement significative ayant pu être établie avec la localisation de la mutation sur l'exon 9 [3].

L'observation d'une femme atteinte d'une forme à prédominance hypophysaire mérite une attention particulière [38]. Cette patiente présente une mutation ponctuelle du $TR\beta_1$

*** GLOSSAIRE ***

TSH: thyroid stimulating hormone, *thyroglobuline.*

TRH: thyroglobulin releasing hormone, *hormone thyréotrope.*

TR: *récepteur des hormones thyroïdiennes (c-ErbA).*

TRE: thyroid hormone responsive element, *élément de réponse aux hormones thyroïdiennes.*

TRAP: T3 receptor auxiliary protein.

NCoR: nuclear receptor co-repressor.

SMRT: silencing mediator for retinoic acid and thyroid-hormone receptors.

DGGE: denaturing gradient gel electrophoresis.

SSCP: single strand conformation polymorphism.

(R429Q) et le récepteur ainsi muté a une affinité normale pour T3. Il ne possède pas d'activité dominante négative sur des éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes positifs alors qu'il en possède une sur les négatifs. L'activité dominante négative exercée de façon sélective sur le gène de la sous-unité α de la TSH par le $TR\beta_1$ anormal explique la prédominance hypophysaire de la résistance aux hormones thyroïdiennes. Toutefois, cette même mutation a été décrite dans une autre famille et était là associée à une forme généralisée.

Cette extrême variabilité phénotypique suggère l'intervention d'autres facteurs génétiquement déterminés modulant l'activité transactivatrice relayée par T3 comme les TRAP, les TIF ou NCoR. Ainsi, il a été montré [39] que le c-ErbAα_2 potentialisait la dominance négative induite par les $TR\beta_1$ mutés; cette potentialisation ne s'exerce que sur les éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes positifs et pas sur les négatifs, expliquant au moins partiellement l'hétérogénéité phénotypique des syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes. De la même façon, PPAR interagit avec les récepteurs des hormones thyroïdiennes en exerçant une dominance négative. Or, ce récepteur intervient dans le métabolisme des acides gras par l'intermédiaire des dérivés prostaglandiniques de l'acide arachidonique; il pourrait donc moduler finement l'action des hormones thyroïdiennes sur ce métabolisme et expliquer la variabilité clinique des phénomènes de résistance aux hormones thyroïdiennes. En fonction de l'expression de ces co-facteurs, la résistance aux hormones thyroïdiennes est plus ou moins marquée selon les familles, les individus d'une même famille et même les tissus d'un même individu: distribution dépendante du tissu de certains de ces cofacteurs comme le c-ErbAα_2 [36] ou les différentes isoformes du récepteur X de l'acide rétinoïque. La participation de ces facteurs génétiques est prouvée par le fait que les sujets sains d'une famille présentant une résistance aux hormones thyroïdiennes ont des concentrations de T3 normales mais statistiquement plus élevées que des sujets normaux indemnes de toute histoire familiale de résistance aux hormones thyroïdiennes.

Conclusion

La biologie moléculaire a permis une avancée considérable dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques des syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes. Plusieurs questions ne sont pas complètement résolues comme l'extrême variabilité phénotypique rencontrée dans ces affections. On peut suspecter l'intervention du phénomène de dominance négative dans cette variabilité lorsque l'on considère la diversité de ses mécanismes possibles et leurs interactions réciproques. La deuxième question est également de poids: quelle anomalie est responsable des cas de résistance sans anomalie génétique décelable au niveau du $TR\beta_1$? Existe-t-il un récepteur $TR\beta_2$ humain, et si oui, est-il muté dans ces cas? Des anomalies en aval du récepteur, portant sur les co-facteurs ou les co-répresseurs de la transcription sont-elles en cause? Le développement de modèles expérimentaux, comme ceux récemment mis au point chez la souris et invalidant le récepteur β1, permettra peut-être de répondre à ces questions.

L'enjeu est important car, au-delà du modèle pathologique des syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes (et des autres résistances hormonales par mutation d'un récepteur nucléaire, par exemple stéroïdien), son exploration a ouvert la voie à la compréhension des mécanismes d'action moléculaires des hormones thyroïdiennes et de leurs récepteurs. Le schéma complexe du mode d'action des récepteurs nucléaires est en train de se mettre en place (identification de co-facteurs ou de co-répresseurs, caractérisation de l'importance de la conformation spatiale...) et aboutira, à terme, à l'appréhension fine des interactions entre une séquence génique et un système de régulation, en l'occurrence, hormonal. Les gènes codant pour les récepteurs des hormones thyroïdiennes sont considérés comme des anti-oncogènes en raison de leur rôle dans la différenciation de certaines cellules; les dysrégulations dans leurs interactions avec le génome pourrait alors induire une transformation néoplasique. Les interactions avec le complexe transcriptionnel AP-1 en sont un autre exemple ■

RÉFÉRENCES

1. Refetoff S, De Wind LT, De Groot LJ. Familial syndrome combining deaf mutism, stippled epiphysis, goiter and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; 27: 279-94.

2. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocrinol Rev* 1993; 14: 348-99.

3. Mixson AJ, Parrilla R, Ranson SC, Wiggs EA, Mc Claskey JH, Hauser P, Weintraub BD. Correlations of language abnormalities with localization of mutations in the β thyroid hormone receptor in 13 kindreds with generalized resistance to thyroid hormone: identification of four new mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1039-45.

4. Kaplan MM, Swartz SL, Larsen PR. Partial peripheral resistance to thyroid hormone. *Am J Med* 1981; 70: 1115-21.

5. Wrutniak C, Cabello G. La voie d'action mitochondriale directe de la triiodothyronine : mythe ou réalité ? *Med Sci* 1996; 12: 475-84.

6. Lee Y, Mahdavi V. The D domain of the thyroid hormone receptor α1 specifies positive and negative transcriptional regulation functions. *J Biol Chem* 1993; 268: 2021-8.

7. Horowitz ZD, Yang CR, Forman BM, Casanova J, Samuels HH. Characterization of the domain structure of chicken c-ErbA by deletion mutation: *in vitro* translation and cell transfection studies. *Mol Endocrinol* 1989; 3: 148-56.

8. Cavailles V. N-CoR et SMRT sont des co-répresseurs transcriptionnels des récepteurs des hormones thyroïdiennes et de l'acide rétinoïque. *Med Sci* 1996; 12: 234-5.

9. Barettino D, Vivanco-Ruiz MDM, Stunnenberg HG. Characterization of the ligand-dependent transactivation domain of thyroid hormone receptor. *EMBO J* 1994; 13: 3039-49.

10. Cavailles V. A la recherche de modulateurs de l'activité transcriptionnelle des récepteurs nucléaires. *Med Sci* 1996; 12: 229-33.

11. Yen PM, Chin WW. Molecular mechanisms of dominant negative activity by nuclear hormone receptors. *Mol Endocrinol* 1994; 8: 1450-4.

12. Wurtz JM, Bourget W, Renaud JP, Vivat V, Chambon P, Moras D, Gronemeyer H. A canonical structure for the ligand-binding domain of nuclear receptors. *Nature Struct Biol* 1996; 3: 87-94.

13. Laudet V, Delannoy S. Comment mettre en route un récepteur nucléaire ? Apport des données structurales. *Med Sci* 1996; 12: 528-32.

14. Sakurai A, Takeda K, Ain K, Ceccarelli P, Nakai A, Seino S, Bell GI, Refetoff S, De Groot LJ. Generalized resistance to thyroid hormone associated with a mutation in the ligand-binding domain of the human thyroid hormone receptor β. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 8977-81.

RÉFÉRENCES

15. Sakurai A, Nakai A, De Groot JL. Structural analysis of human thyroid hormone receptor gene. *Mol Cell Endocrinol* 1990 ; 71 : 83-91.

16. Takeda K, Sakurai A, De Groot LJ, Refetoff S. Recessive inheritance of thyroid hormone resistance caused by complete deletion of the protein-coding region of the thyroid hormone receptor β gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 ; 74 : 49-55.

17. Collingwood TN, Adams M, Tone Y, Chatterjee VKK. Spectrum of transcriptional dimerization, and dominant negative properties of twenty different mutant thyroid hormone β-receptors in thyroid hormone resistance syndrome. *Mol Endocrinol* 1994 ; 8 : 1262-77.

18. Piedrafita FJ, Ortiz MA, Pfahl M. Thyroid hormone receptor-β mutants associated with generalized resistance to thyroid hormone show defects in their ligand-sensitive repression function. *Mol Endocrinol* 1995 ; 9 : 1533-48.

19. Usala SJ, Bale AE, Gesundheit N, Weinberger C, Lash RW, Wondisford FE, McBride OW, Weintraub BD. Tight linkage between the syndrome of generalized thyroid hormone resistance and the human c-*erbAβ* gene. *Mol Endocrinol* 1988 ; 2 : 1217-20.

20. Vlaeminck V, Margotat A, Torresani J, D'Herbomez M, Decoulx M, Wémeau JL. Familial resistance to thyroid hormone (RTH) without triiodothyronine-receptor β1 (TRβ1) anomaly. Pathogenic hypothesis. *J Endocrinol Invest* 1997 ; 20 (suppl 5) : 70 (abstract).

21. Zavacki AM, Harney JW, Brent GA, Larsen PR. Dominant negative inhibition by mutant thyroid hormone receptors is thyroid hormone response element and receptor isoform specific. *Mol Endocrinol* 1993 ; 7 : 1319-30.

22. Wrutniak C, Cassar-Malek I, Marechal S, Rascle A, Heusser S, Keller JM, Fléchon J, Dauça M, Samarut J, Ghysdael J, Cabello G. A 43-kDa protein related to c-erbα1 is located in the mitochondrial matrix of rat liver. *J Biol Chem* 1995 ; 270 : 16347-54.

23. Takeda K, Weiss RE, Refetoff S. 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 : 712-9.

24. Weiss RE, Hayashi Y, Nagaya T, Petty KJ, Murata Y, Seo H, Refetoff S. Familial resistance to thyroid hormone (RHT) not linked to defects in the thyroid hormone receptors (TR) α or β genes. *Thyroid* 1995 ; 5 (suppl 1) : S-68.

25. Usala SJ, Menke JB, Watson TL, Weintraub BD, Berard J, Bradley WEC, Ono S, Mueller OT, Bercu BV. A homozygous deletion in the c-ErbA β thyroid hormone receptor gene in a patient with generalized thyroid hormone resistance : isolation and characterization of the mutant receptor. *Mol Endocrinol* 1991 ; 5 : 327-35.

26. Chatterjee VKK, Nagaya T, Madison LD, Datta S, Rentoumis A, Jameson JL. Thyroid hormone resistance syndrome. *J Clin Invest* 1991 ; 87 : 1977-84.

27. Nagaya T, Madison LD, Jameson JL. Thyroid receptor mutants that cause resistance to thyroid hormone. *J Biol Chem* 1992 ; 267 : 13014-9.

28. Damm K, Thompson CC, Evans RM. Protein encoded by v-ErbA functions as a thyroid hormone receptor antagonist. *Nature* 1989 ; 339 : 593-7.

29. Selmi S, Samuels HH. Thyroid hormone receptor and v-ErbA. Single amino acid difference in the C-terminal region influences dominant activity and receptor dimers formation. *J Biol Chem* 1991 ; 266 : 11589-93.

30. Katz D, Lazar MA. Dominante negative activity of an endogenous thyroid hormone receptor variant (α_2) is due to competition for binding sites on target genes. *J Biol Chem* 1993 ; 268 : 20904-10.

31. Nagaya T, Jameson JL. Thyroid hormone receptor dimerization is required for dominant negative inhibition by mutations that cause thyroid hormone resistance. *J Biol Chem* 1993 ; 268 : 15766-71.

32. Saitou M, Nurumiya S, Kakisuka A. Alteration of a single amino acid residue in retinoic acid receptor causes dominant negative phenotype. *J Biol Chem* 1994 ; 269 : 19101-7.

33. Kitajima A, Nagaya T, Jameson JL. Dominant negative and DNA-binding properties of mutant thyroid hormone receptors that are defective in homodimerization but not heterodimerization. *Thyroid* 1995 ; 5 : 343-53.

34. Barettino D, Bugge TH, Bartunek P, Vivanco-Ruiz MM, Sonntag-Buck V, Beug H, Zenke M, Stunneberg HG. Unliganded T3R, but not its oncogenic variant, v-ErbA, suppresses RAR-dependent transactivation by titrating out RXR. *EMBO J* 1993 ; 12 : 1443-54.

35. Behr M, Loos U. A point mutation (Ala 229 to Thr) in the hinge domain of the c-ErbA β thyroid hormone receptor gene in a family with generalized thyroid hormone resistance. *Mol Endocrinol* 1992 ; 6 : 1119-26.

36. Pagliara AS, Caplan RH, Gundersen CB, Wickus GG, Elston ACV. Peripheral resistance to thyroid hormone in a family : heterogeneity of clinical presentation. *J Pediatr* 1983 ; 103 : 228-32.

37. Beck-Peccoz P, Chatterjee VKK. The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome. *Thyroid* 1994 ; 4 : 225-34.

38. Flynn TR, Hollenberg AN, Cohen O, Menke JB, Usala SJ, Tollin S, Hegarti MK, Wondisford FE. A novel C-terminal domain in the thyroid hormone receptor selectively mediates thyroid hormone inhibition. *J Biol Chem* 1994 ; 269 : 32713-6.

39. Nagaya T, Eberhardt NL, Jameson JL. Thyroid hormone resistance syndrome : correlation of dominant negative activity and location of mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 ; 77 : 982-90.

Summary

Syndromes of resistance to thyroid hormone : molecular and pathogenic basis

The resistance to thyroid hormone is an hereditary sickness with an usually autosomic recessive inheritance. It is characterized by the insensitivity of a variable number of tissues which normally react to a thyroid hormone stimulation. Using clinical arguments, syndromes of resistance to thyroid hormone have been originally distinguished in three different forms, generalized, pituitary and peripheral extra-pituitary. Molecular biology techniques have allowed the identification of the genetic anomaly to the level of one of the isoforms of thyroid hormone receptors : the c-ErbAβ1. These receptors belong to the nuclear receptors superfamily and share like them an organization in six different functional domains which support various activities as the ligand binding, the DNA binding, the dimerization or the transactivation activity. Sixty three different genetic anomalies have been reported in one hundred and seven families. They result in modifications of the concerned receptor properties and notably the appearance of a negative dominant activity that directly induces the resistance phenotype. Its numerous mechanisms are still discussed : competition on the DNA, formation of inactive dimers, consommation of limitant transcriptionnal cofactors. This negative dominance can not alone explain the extreme phenotypic variability : inter and intra familial or inter and even intra individual. Intervention of genetically determined associated factors is then strongly suspected.

TIRÉS À PART

J.L. Wémeau.