**Zeitschrift:** Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

**Herausgeber:** Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

**Band:** 17 (1961)

**Artikel:** Hypothyroïdes congénitales par troubles de l'hormonogenèse

**Autor:** Courvoisier, B.

**DOI:** https://doi.org/10.5169/seals-307497

**Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

**Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

**Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

**Download PDF:** 03.07.2025

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch**

C. D.: 616.056.7:612.015.348:616.441.028.64

# Hypothyroïdies congénitales par troubles de l'hormonogenèse

*Par B. Courvoisier, La Chaux-de-Fonds*

Tout en identifiant les étapes normales de la synthèse des hormones thyroïdiennes, les nouvelles méthodes d'exploration biologique ont révélé de nombreuses anomalies de ce métabolisme. Ces troubles peuvent s'observer dans des affections aussi diverses que les hypothyroïdies congénitales, les goitres simples, les hyperthyroïdies, la thyroïdite lymphocytaire d'Hashimoto, le carcinome, etc.

En ce qui concerne l'hypothyroïdie congénitale, on sait actuellement qu'elle n'est pas seulement liée à une dysgénésie anatomique (hypoplasie ou aplasie: affection sporadique sans caractère génétique) ou à une carence iodée exogène (crétinisme endémique), mais qu'elle peut être due précisément à une anomalie métabolique endogène, à un trouble qualitatif de l'hormonogénèse.

Bien que ces hypothyroïdies constituent un chapitre récent de la pathologie thyroïdienne, près de cent observations ont déjà été publiées jusqu'à maintenant. Nous en résumons les principaux caractères cliniques et biologiques et renvoyons à un travail antérieur récent pour les données plus complètes (cf. p. 368).

1. Il s'agit d'une maladie sporadique et génétique, se transmettant comme un caractère récessif simple, non lié au sexe. Le facteur familial a été reconnu dans les deux tiers des observations: les sujets atteints d'hypothyroïdie manifeste appartiennent toujours à la même fratrie; on trouve fréquemment une consanguinité chez les parents et parfois l'existence d'un goitre simple ou d'anomalies discrètes de l'hormonogénèse dans la même famille.

2. Le tableau clinique de ces hypothyroïdies est le même que celui des autres insuffisances thyroïdiennes de l'enfance, mais les troubles somatiques et mentaux sont rarement aussi graves que dans l'athyroïdie congénitale. En outre, ces symptômes ne se manifestent généralement que quelques années après la naissance.

3. L'affection s'accompagne presque toujours d'un goitre, qui existe exceptionnellement dès la naissance, mais apparaît généralement au

cours de l'enfance ou de l'adolescence. Cette hypertrophie thyroïdienne tardive est très probablement l'effet d'une hypersécrétion d'hormone thyréotrope hypophysaire, elle-même secondaire à l'insuffisance thyroïdienne. L'examen histologique du corps thyroïde met en évidence des images polymorphes, le plus souvent avec des signes d'hyperplasie épithéliale.

4. A ces caractères cliniques s'ajoute une particularité biologique commune à la plupart de ces anomalies: une captation thyroïdienne de radioiode normale, ou plus souvent supérieure à la normale, qui contraste avec le tableau clinique d'insuffisance thyroïdienne. La glande thyroïde est donc capable de concentrer les iodures, mais non pas de les transformer normalement en hormones thyroïdiennes. La concentration des iodures par la thyroïde étant normalement sous le contrôle de l'antéhypophyse, l'augmentation de la captation de radioiode observée dans ces cas peut s'expliquer, comme l'hypertrophie du corps thyroïde, par une hypersécrétion secondaire d'hormone thyréotrope hypophysaire. Le taux d'iode protéique plasmatique (PBI) est très variable; il a été souvent trouvé abaissé, mais peut être également normal ou même paradoxalement élevé, témoignant de la mise en circulation de composés protidiques iodés biologiquement inactifs.

5. Les autres analyses biochimiques ont permis d'identifier jusqu'à maintenant quatre troubles différents de la synthèse hormonale.

A. Insuffisance de la transformation de l'iode minéral en iode organique.
B. Trouble de la désiodation des iodotyrosines.
C. Trouble de la transformation des iodotyrosines en iodothyronines.
D. Sécrétion par la thyroïde d'une protéine iodée anormale.

### *A. Insuffisance de transformation de l'iode minéral en iode organique*

*Normalement:* La fixation thyroïdienne des iodures sanguins comporte deux étapes successives: la concentration des iodures et leur oxydation en iode élémentaire par diverses oxydases (peroxydase, cytochromoxydase, etc.). Cet iode entre immédiatement en réaction avec les acides aminés contenus dans les molécules de thyroglobuline (glycoprotéide synthétisé dans les cellules épithéliales et sécrété dans les vésicules colloïdes) pour former la monoiodotyrosine (MIT) et la diiodotyrosine (DIT) par substitution d'une, respectivement de deux molécules d'iode à l'hydrogène. Les iodotyrosines sont les précurseurs des hormones thyroïdiennes.

*Anomalie:* La thyroïde capte et concentre l'iode, mais elle est incapable

de l'oxyder et de l'utiliser dans la synthèse hormonale. Le trouble est facilement décelé par l'ingestion de 1–2 g de thiocyanate de potassium, 4 heures après administration d'iode radioactif. Le thiocyanate de potassium inhibe spécifiquement la captation de l'iode par la thyroïde et élimine de la glande l'iode qui y a pénétré, si celui-ci n'a pas été oxydé. Dans l'anomalie en question, la captation d'iode radioactif par la thyroïde est paradoxalement élevée, mais la thyroïde perd une fraction importante de radioiode (30% au moins) immédiatement après l'administration de thiocyanate. Dans deux cas, l'examen in vitro du tissu thyroïdien a montré que le radioiode était uniquement sous forme minérale; il n'y avait pas d'iode organique.

### *B. Trouble de la désiodation des iodotyrosines*

*Normalement:* Les iodotyrosines non utilisées pour la synthèse des iodothyronines ne passent pas ou ne passent que très peu dans la circulation, mais subissent une déshalogénation libérant l'iode, qui entrera de nouveau dans le cycle métabolique intrathyroïdien. Cette désiodation se produit également dans d'autres organes, le foie et le rein en particulier.

*Anomalie:* La thyroïde ne peut pas désioder la mono- et la diiodotyrosine qui quittent cette glande et sont éliminées dans l'urine, entraînant ainsi une carence iodée endogène. On trouve une quantité anormalement élevée d'iodotyrosines dans le plasma et l'urine, après administration de radioiode. Le trouble peut être mis en évidence par l'injection de diiodotyrosine marquée par l'iode 131; chez le sujet normal, celle-ci ne passe qu'en très faibles quantités dans l'urine où l'on retrouve essentiellement des iodures. Dans l'anomalie en question, au contraire, la plus grande partie de la radioactivité injectée sous forme d'iodotyrosine est éliminée telle quelle dans l'urine, témoignant ainsi d'une insuffisance de la désiodation. L'absence d'activité déshalogénante de la glande thyroïde a pu être constatée in vitro. Il est probable que le défaut de déshalogénase de ces malades n'intéresse pas seulement la thyroïde, mais également les autres organes participant normalement à ce métabolisme.

### *C. Trouble de la transformation des iodotyrosines en iodothyronines*

*Normalement:* Les hormones thyroïdiennes, diiodothyronine (T2), triiodothyronine (T3), tétraiodothyronine ou thyroxine (T4), sont formées par la condensation de deux molécules de iodotyrosines: monoiodotyrosine (MIT) et diiodotyrosine (DIT). T2 résulte de la condensation de deux molécules de MIT, T3 de la condensation d'une molécule de

MIT et d'une molécule de DIT, T4 de la condensation de deux molécules de DIT. Le problème de la formation de T2 et T3 par désiodation partielle de T4 est actuellement à l'étude. Ce processus semble certain pour T2, et très probable pour T3 au niveau des tissus périphériques.
*Anomalie:* Les iodotyrosines ne se condensent pas ou se condensent insuffisamment entre elles pour former les iodothyronines. La mise en évidence de ce trouble nécessite une analyse directe du tissu thyroïdien, dans lequel on constate une diminution importante ou une absence presque complète des iodothyronines, alors que leurs précurseurs, mono- et diiodotyrosines, existent au contraire en grandes quantités.

### *D. Sécrétion par la thyroïde d'une protéine iodée anormale*

*Normalement:* Les hormones thyroïdiennes (T2, T3, T4) et leurs précurseurs (MIT, DIT) sont contenus dans les molécules de thyroglobuline. La sécrétion des iodothyronines implique une destruction de cette thyroglobuline par des enzymes protéolytiques.

*Anomalie:* La thyroïde forme et sécrète, à côté de quantités trop faibles d'hormones, une protéine, ou un polypeptide anormal biologiquement inactif.

Alors que la majorité de l'iode plasmatique peut être normalement extraite par le n-butanol, le composé en question est insoluble dans le butanol en milieu acide; il ne devient soluble – partiellement – qu'après digestion enzymatique, qui libère des iodotyrosines et des iodothyronines. Ce complexe semble donc être voisin de la thyroglobuline puisqu'il contient les acides aminés iodés; sa fraction insoluble migre avec l'albumine à l'électrophorèse; sa nature biochimique et son origine ne sont pas encore précisées; il peut résulter d'un arrêt au cours de la synthèse de la thyroglobuline ou d'une voie métabolique anormale dans cette synthèse. Il est également possible que la formation de la thyroglobuline s'effectue normalement, mais que l'anomalie intéresse l'étape suivante et consiste en une protéolyse incomplète de cette thyroglobuline. L'urine de ces malades contient également un composé inhabituel, insoluble dans le butanol, non identifié. On ne sait pas s'il est identique à celui du sérum, ou s'il n'en représente qu'un produit de dégradation. Cette quatrième anomalie n'est donc pas encore bien définie et ces observations constituent probablement un groupe hétérogène.

## *Conclusions*

Le fait que des désordres métaboliques endogènes sont à l'origine de certaines insuffisances thyroïdiennes congénitales est actuellement dé-

montré. Ces hypothyroïdies sont familiales, à transmission récessive simple. Leurs principaux caractères cliniques et biologiques ont été exposés d'une manière succincte dans ce rapport. Quatre anomalies différentes ont pu être identifiées jusqu'à maintenant, qui correspondent à des phases déterminées de la synthèse hormonale.

Il est très probable que les différentes étapes de cette synthèse hormonale, depuis la captation de l'iode par la thyroïde jusqu'à la mise en circulation des hormones, sont liées normalement à des activités enzymatiques spécifiques et que les troubles en question sont par conséquent de nature enzymatique. Mais la plupart de ces systèmes enzymatiques sont mal connus, de sorte que les mécanismes physiopathologiques des différentes anomalies de l'hormonogénèse nous échappent encore.

Cette classification en quatre groupes d'anomalies est évidemment provisoire et sera rapidement dépassée et complétée par les observations ultérieures. On doit admettre a priori qu'une insuffisance thyroïdienne peut résulter d'un trouble survenant à n'importe quelle phase de l'hormonogénèse. Ce que nous savons déjà, c'est que ces anomalies ne s'excluent pas formellement mais peuvent au contraire se combiner chez le même malade. Enfin, comme pour les autres affections métaboliques d'origine génétique, il est certain que ces «blocages métaboliques» sont plus ou moins complets suivant la pénétrance du gène et que les troubles qui en découlent dépendent, d'autre part, de la réceptivité individuelle («expressivité»), en particulier de la disposition du corps thyroïde à l'hyperplasie compensatrice sous l'effet de la stimulation par l'hormone thyréotrope hypophysaire. On peut donc concevoir théoriquement tous les intermédiaires entre les glandes thyroïdes totalement incapables de transformer les acides aminés et l'iode en hormones actives et celles qui effectuent normalement leur synthèse hormonale, tous les stades possibles, par conséquent, entre l'hypothyroïdie grave (avec ou sans goitre), le goitre simple euthyroïdien et l'euthyroïdie sans goitre.

Etant donné le fait que les acides aminés aromatiques sont avec l'iode les précurseurs physiologiques des hormones thyroïdiennes, il semble logique de rapprocher les hypothyroïdies en question des autres erreurs congénitales du métabolisme des acides aminés aromatiques, dont elles ont par ailleurs les mêmes caractères génétiques. Dans ce groupe d'anomalies (oligophrénie phénylpyruvique, tyrosinose, alcaptonurie, albinisme), les hypothyroïdes feraient pendant à l'albinisme puisque les hormones thyroïdiennes et la mélanine dérivent d'un précurseur commun, la tyrosine. Il faut cependant remarquer que cette proposition impliquera des réserves aussi longtemps que la nature des troubles de cette synthèse hormonale ne sera pas mieux connue, et qu'elle ne sera

probablement valable que pour une partie seulement de ces anomalies. La première anomalie intéresse différents systèmes enzymatiques et consiste en particulier en l'absence d'oxydase transformant l'anion iode en iode organique; il s'agirait donc d'un trouble minéral. Il en est peut-être de même du défaut de désiodation (deuxième anomalie). Quant à la sécrétion d'une protéine iodée pathologique (quatrième anomalie), elle semble résulter d'un défaut soit de la synthèse, soit de la protéolyse de la molécule glycoprotidique de thyroglobuline et ne concerne peut-être pas le métabolisme des aminoacides proprement dits. Par contre, le défaut de transformation des iodotyrosines en iodothyronines (troisième anomalie) paraît justifier ce rapprochement avec les autres erreurs du métabolisme des acides aminés aromatiques.


*Résumé*

Les insuffisances thyroïdiennes congénitales par anomalies de l'hormonogénèse sont des maladies familiales déterminées par un gène récessif simple. Elles sont presque toujours liées à un goitre, d'apparition plus ou moins tardive, avec captation paradoxalement élevée de radioiode. La gravité du syndrome clinique dépend de l'importance du trouble métabolique. Les analyses biochimiques ont révélé différents types physiopathologiques:

1. Anomalie de transformation de l'iode minéral en iode organique.
2. Anomalie de déioduration des iodotyrosines.
3. Anomalie de transformation des iodotyrosines en iodothyronines.
4. Sécrétion par la thyroïde d'une protéine iodée anormale.

Les observations récentes montrent que les différents troubles métaboliques ne s'opposent pas formellement, mais peuvent se combiner à des degrés variables.

Du double point de vue biochimique et génétique, ces anomalies de l'hormonogénèse thyroïdienne sont à rapprocher des autres troubles congénitaux du métabolisme des acides aminés aromatiques.



*Zusammenfassung*

Die Formen angeborener Schilddrüseninsuffizienz durch Anomalien in der Hormonsynthese sind familiäre Krankheiten, die durch ein einfaches rezessives Gen bedingt sind. Sie gehen fast immer mit einem Kropf einher, der mehr oder weniger spät auftritt und paradoxerweise erhöhte Radiojodspeicherung zeigt. Die Schwere des klinischen Bildes hängt vom

Umfang der Stoffwechselstörung ab. Die biochemischen Untersuchungen haben pathophysiologisch verschiedene Typen erkennen lassen:

1. Anomalie in der Umwandlung von anorganischen zu organischem Jod.
2. Anomalie in der Dejodierung der Jodtyrosine.
3. Anomalie in der Umwandlung von Jodtyrosinen in Jodthyronine.
4. Sekretion eines anomalen jodhaltigen Proteins durch die Schilddrüse.

Die neueren Beobachtungen zeigen, daß sich die verschiedenen Stoffwechselstörungen nicht unbedingt gegenseitig ausschließen, sondern sich in wechselndem Grade kombinieren können.

Vom zweifachen – biochemischen und genetischen – Gesichtspunkt aus sind diese Anomalien der Schilddrüsenhormonsynthese den anderen kongenitalen Störungen des Stoffwechsels der aromatischen Aminosäuren zur Seite zu stellen.

*Riassunto*

Le insufficienze tiroidee e congenite da anomalia dell'ormonogenesi sono delle malattie familiari causate da un gene recessivo semplice. Esse sono quasi sempre accompagnate da gozzo che compare più o meno tardivamente ed ha una fissazione di radioiodio paradossalmente elevata. La gravità della sindrome clinica dipende dall'importanza del disturbo metabolico. Le indagini biochimiche hanno messo in evidenza diversi tipi fisiopatologici:

1. Anomalie di trasformazione dello jodio minerale in jodio organico.
2. Anomalie della dejodurazione delle jodotirosine.
3. Anomalie della trasformazione delle jodotirosine in jodotironine.
4. Secrezione da parte della tiroide di una proteina jodata anormale.

Le osservazioni recenti dimostrano che i diversi disturbi metabolici non sono opposti in modo formale ma possono combinarsi in grado variabile.

Da un doppio punto di vista biochimico e genetico, queste anomalie dell'ormonogenesi tiroidea vanno ravvicinate agli altri disturbi congeniti del metabolismo degli amino-acidi aromatici.

*Summary*

Congenital thyroid insufficiencies in anomalies of hormonogenesis are family illnesses determined by a simple recessive gene. They are almost always connected with goitre of more or less late appearance, with

paradoxically raised captation of radio-iodine. The severity of the clinical syndrome depends on the degree of the metabolic disturbance. Biochemical analyses have shown different physio-pathological types:

1. Anomaly of transformation of mineral iodine into organic iodine.
2. Anomaly of de-ioduration of the iodo-tyrosine.
3. Anomaly of transformation of iodo-tyrosine into iodo-thyronine.
4. Secretion by the thyroid of a protein abnormally iodised.

Recent observations show that the different metabolic disorders are not actually opposed to each other but may combine to varying degrees.

From the double points of view of biochemical and genetical, these anomalies of thyroid hormonogenesis can be brought together with other congenital disorders of aromatic aminised acid metabolism.

Nous renvoyons pour les références bibliographiques à un travail personnel récent: *Courvoisier B., de Groot L. J., Stanbury J. B., Béraud Th.* et *Koralnik L.:* Schweiz. med. Wschr. **89,** 973 (1959).