

Actions métaboliques centrales des hormones thyroïdiennes

Frédéric Illouz, Claire Briet, Sandrine Laboureau, Patrice Rodien

Mots clés : Hormones thyroïdiennes, résistance hormonale, récepteur thyroïdien.

L'expérience clinique fait que nous connaissons tous les effets des hormones thyroïdiennes (HT) sur le métabolisme et la thermogénèse. L'hyperthyroïdie se manifeste le plus souvent par un amaigrissement et une thermophobie, et l'hypothyroïdie par une prise pondérale modérée et une frilosité. Jusqu'à récemment, ces effets étaient considérés comme médiés par une action directe des HT sur les tissus métaboliquement actifs : tissu adipeux blanc et brun, foie, muscle squelettique.

Dans les espèces homéothermes (animal et l'Homme), les HT participent à la thermogénèse obligatoire [1]. Celle-ci correspond à la production de chaleur obligatoire liée aux fonctionnements cellulaires et des organes. À côté de celle-ci, il existe une thermogénèse adaptative qui correspond à la production de chaleur lors de nécessité, c'est-à-dire lorsqu'il existe une réduction de la température en dessous du seuil de thermoneutralité. Chez l'Homme, la thermogénèse s'effectue principalement dans le tissu adipeux brun, dans la mitochondrie. La chaîne respiratoire est le mécanisme de production d'ATP à partir d'ADP par la réentrée des protons à travers la membrane mitochondriale. Les protéines découplantes (dont UCP-1), enchâssées dans la membrane mitochondriale, « détournent » une partie des protons, diminuent la production d'ATP et favorisent la perte d'énergie sous forme de chaleur.

Actions thermogéniques hypothalamiques des hormones thyroïdiennes

De nombreuses études plus ou moins anciennes ont montré que les HT participent aux effets thermogéniques du tissu adipeux brun. Les souris dont le récepteur aux hormones thyroïdiennes α (TR α) est invalidé, montrent une intolérance au froid et une réduction de la thermogénèse, secondaire à une réduction de la réponse adrénérergique [2]. L'exposition au froid stimule la synthèse de la désiodase de type 2 [3] et les souris invalidées pour cette désiodase ont une réduction de leur température et une réduction pondérale plus importante lors de l'exposition au froid [4]. Ces effets sont liés à une réduction de la réponse adrénérergique thermogénique du tissu adipeux brun mais également de la réponse adrénérergique sur le métabolisme lipidique.

Depuis quelques années, différentes études plaident pour mettre l'hypothalamus au centre de l'action des HT sur le métabolisme énergétique. C'est l'étude de Lopez et al qui a le mieux démontré ce lien [5]. Elle a analysé sur un modèle de rats les différents effets hypothalamiques des HT et le lien avec l'activation du système nerveux sympathique, après avoir montré que TR α est exprimé dans le noyau ventromédian (NVM). L'hyperthyroïdie et l'injection de T3 au niveau ventriculaire et dans le NVM entraînent une réduction pondérale indépendante de la prise

alimentaire. L'administration de T3 est associée à une lipogénèse localisée hypothalamique (et non au niveau du cortex). Celle-ci est secondaire à la réduction de l'AMP-activated protein kinase (AMPK) hypothalamique, et cette réduction favorise l'accumulation de malonyl-CoA et de complexes lipidiques. L'administration de T3 entraîne également l'activation des marqueurs thermogéniques au niveau du tissu adipeux brun notamment les UCP-1 et UCP3, peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , la lipoprotéine lipase et la désiodase de type 2. Le lien entre l'action hypothalamique de la T3, l'AMPK du NVM, la lipogénèse intrahypothalamique, l'activation du système sympathique *via* les récepteurs adrénérergiques T3 et le tissu adipeux brun peut être fait part le fait que le blocage d'une de ces voies retentit sur la cascade d'aval.

Contrôle hypothalamique de l'appétit par les hormones thyroïdiennes

Au niveau central, la prise alimentaire résulte d'une balance entre des médiateurs orexigènes (neuropeptide Y (NPY) et agouti-related protein (AgRP)) et des médiateurs anorexigènes (proopiomelanocortine, POMC) [6]. Parallèlement, la voie du mammalian target of rapamycin (mTOR) a également été retrouvée comme jouant un rôle important dans la régulation de prise alimentaire. L'augmentation

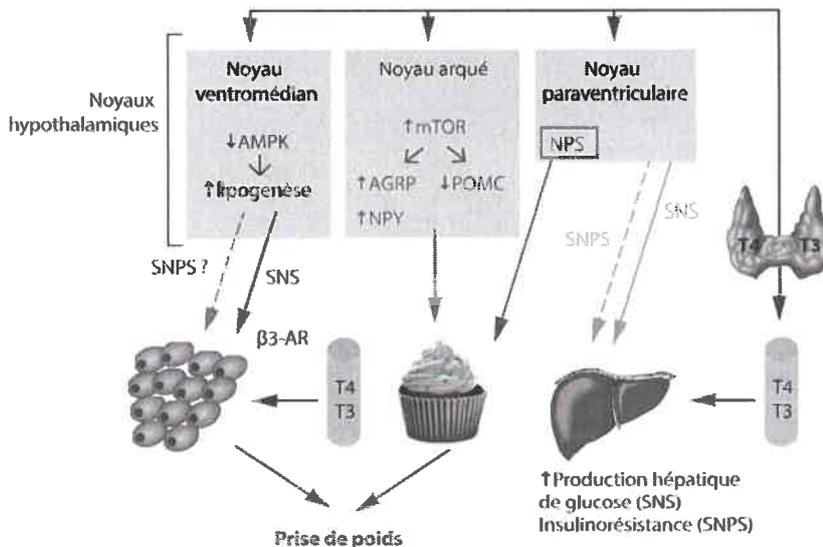


Figure 1. Représentation des actions hypothalamiques des hormones thyroïdiennes (adapté de López et al, Trends in Molecular Medicine 2013 ; 19 :418).

Les hormones thyroïdiennes exercent des actions centrales sur les différents noyaux hypothalamiques pour exercer leurs actions sur les tissus périphériques et sur la prise alimentaire. Ces effets centraux peuvent rendre compte d'une partie des modifications de la balance énergétique et du poids en état d'hyperthyroïdie. SNS: système nerveux sympathique; SNPS: système nerveux parasymphatique; AMPK: l'AMP-activated protein kinase; mTOR: mammalian target of rapamycin; AgRP: agouti-related protein; NPY: neuropeptide Y; POMC: proopiomelanocortine; NPS: neuropeptide S; β3-AR: récepteur β3 adrénergique; DE: dépense énergétique.

de l'appétit est un symptôme habituel de l'hyperthyroïdie, même si la physiopathologie est, à ce jour, incertaine. L'action centrale des hormones thyroïdiennes sur les régulateurs de l'appétit est suggérée par le fait qu'il existe une colocalisation des TRα et de mTOR au niveau du noyau arqué hypothalamique (NArq) [7]. Chez les rats hyperthyroïdiens ou après injection de T3 dans le NArq (et non dans le NVM), on observe une réduction pondérale malgré une augmentation de la prise alimentaire, une augmentation de l'expression de AgRP et du NPY et une réduction de la POMC. Le signal mTOR est accru après injection de T3 comme après l'activation constitutive de TRα dans le noyau NArq. Il existe une réduction d'AMPK mais sans modification des marqueurs de la thermogénèse du tissu adipeux brun laissant bien suggérer que cette régulation n'a bien lieu que dans le NArq et non dans le NVM. Afin d'appuyer ces hypothèses l'administration centrale de rapamycine (inhibiteur de mTOR) annule la signalisation hypothalamique mTOR chez les rats hyper-

thyroïdiens. La prise alimentaire est alors réduite et l'amaigrissement plus important. Cela est associé à la réduction d'expression des médiateurs orexigènes et la majoration de la POMC.

La relation entre la prise alimentaire et la lipogénèse hypothalamique *de novo* peut être suspectée. L'augmentation artificielle hypothalamique de malonyl-CoA entraîne une perte de poids et une anorexie chez les rats euthyroïdiens mais pas chez les hyperthyroïdiens. Ceci est peut être dû à l'augmentation de l'expression de POMC hypothalamique qui n'apparaît que chez les rats euthyroïdiens et non chez les hyperthyroïdiens. La lipogénèse hypothalamique ne semble pas impliquer les protéines AgRP et NPY puisque leur expression n'est pas liée à la concentration de la malonyl-CoA [5].

L'AMPK semble jouer un rôle intégrateur du signal thyroïdien hypothalamique. Chez les rats hyperthyroïdiens, l'activation constitutive de l'AMPK au niveau du noyau NVM annule la perte pondérale sans modifier la prise alimentaire,

réduit la concentration hypothalamique de malonyl-CoA et diminue l'expression des marqueurs d'activation thermogénique au niveau du BAT [5]. Son inactivation sélective dans le NVM a l'effet inverse sans modification de la prise alimentaire. Cependant, l'injection de T3 au niveau du noyau NArq accroît le signal mTOR et réduit le signal AMPK. Ainsi, les hormones thyroïdiennes pourraient avoir un rôle sur la prise alimentaire *via* la régulation de la concentration d'AMPK au niveau des différents noyaux hypothalamiques.

Le neuropeptide S (NPS) est un neuropeptide dont le récepteur est un récepteur couplé aux protéines G, qui pourrait avoir un rôle dans la régulation pondérale et la réduction de la prise alimentaire [8]. Le NPS est plus abondant au niveau du brainstem (mésencéphale, médulla oblongata et protubérance) et son récepteur (NPS-R) au niveau hypothalamique [9]. Les niveaux hypothalamiques de NPS et de NPS-R sont diminués chez les rats hyperthyroïdiens. Le niveau de NPS est inchangé au niveau du brainstem alors que celui du NPS-R est augmenté, évoquant possiblement des boucles de régulations. Les niveaux de NPS et NPS-R sont inchangés au niveau amygdalien ce qui laisse supposer que les HT majorent la prise en alimentaire en activant la voie NPS, indépendamment d'un mécanisme émotionnel. Le noyau paraventriculaire hypothalamique a été objectivé comme le site principal de la régulation de la prise alimentaire par le NPS [8].

Contrôle hypothalamique du métabolisme glycémique par les hormones thyroïdiennes

L'hyperthyroïdie peut être associée à une élévation modérée de la glycémie et les anciennes études montrent qu'il existe une augmentation de la production hépatique de glucose (PHG) après administration de T3 [10]. Les travaux récents effectués par une équipe hollandaise montrent une régulation hypothalamique de la PHG [11-13]. La réalisation de sympathectomie et de parasympathectomie chez des rats euthyroïdiens et hyperthyroïdiens démontre que seule la sympathectomie

réduit l'augmentation de la PHG liée à l'hyperthyroïdie. Le lien avec une action hypothalamique a été évoqué puisqu'il a été objectivé la présence de récepteur TR α au niveau du noyau paraventriculaire hypothalamique (NPV). L'injection de T3 dans le NPV entraîne une PHG mais cette PHG est limitée en cas de sympathectomie. Ainsi, il semble exister encore une fois une action hypothalamique *via* le système nerveux sympathique, mais au départ du noyau paraventriculaire et non ventromédian.

Conclusions

Il existe de plus en plus de preuves de l'action centrale hypothalamique des HT sur le métabolisme. Les différents noyaux hypothalamiques semblent impliqués même si les interactions entre ces noyaux sont peut-être aussi le fait des

HT (Figure 1). Il faut toutefois garder à l'esprit que ces différentes régulations ont été retrouvées sur des modèles animaux et l'implication en physiologie en état d'euthyroïdie peut-être différente qu'en état d'hyperthyroïdie. L'analyse de ces régulations en statut d'hypothyroïdie sera également intéressante à évaluer.

Frédéric Ilouz^{1,2}, Claire Briet^{1,3,4}, Sandrine Laboureaux¹, Patrice Rodien^{1,2,3,4}

¹ Centre de Référence des Pathologies de la Réceptivité Hormonale, CHU Angers, 49933 Angers Cedex 09

² Département d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition, CHU Angers.

³ INSERM, U1083, 49933 Angers Cedex 09

⁴ Université Angers, 49933 Angers Cedex 09

Correspondance :

Dr Frédéric Ilouz

Centre de Référence des Pathologies de la Réceptivité Hormonale
CHU Angers 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 9.
frilouz@chu-angers.fr

Références

1. Lowell BB et al, *Nature* 2000 ; 404:652.
2. Marri H et al, *Endocrinology* 2005 ; 146:2872.
3. Silva JE et al, *J Clin Invest* 1985 ; 76 :2296.
4. De Jesus LA et al, *J Clin Invest* 2001 ; 108:1379.
5. López et al, *Nat Med* 2010 ; 16:1001.
6. Martínez-Sánchez N et al, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014 ; 28:703.
7. Varela L et al, *J Pathol* 2012 ; 227:209.
8. Fedeli et al, *Eur J Neurosci* 2009 ; 30:1594.
9. González CR et al, *Brain Res* 2012 ; 1450:40.
10. Dimitriadis G et al, *Am J Physiol* 1985 ; 248:E593.
11. Klieverik LP et al, *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106:5966.
12. Klieverik LP et al, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008 ; 294:E513.
13. Fliers E et al, *Trends Endocrinol Meta* 2010 ; 21:230.