



## Revue générale

## PATHOGENIE DU GOITRE NODULAIRE

## PATHOGENY OF NODULAR GOITER

Azzoug S, Chentli F.

Service d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques. CHU Bab El Oued, Alger.

Reçu le 16 janvier 2015 ; accepté le 04 Mai 2015.

**RESUME :**

Le goitre nodulaire est un problème de santé publique. En effet 5 à 10% de la population présente un nodule thyroïdien palpable. Cette fréquence est plus élevée de l'ordre de 50 à 70% dans les études échographiques et autopsiques. La carence iodée est le principal facteur pathogénique du goitre. Cependant ce n'est pas le seul facteur, des facteurs nutritionnels, hormonaux, des facteurs de croissance, des oncogènes, des gènes suppresseurs de tumeur, la TSH, le symporteur iode/sodium, le tabagisme, l'âge et d'autres facteurs encore sont incriminés dans la pathogénie du goitre.

**SUMMARY:**

Nodular goiter is frequent as 5 to 10% of the general population has a palpable nodule; this frequency rises to 50-70% in ultrasound or autopsy studies. The pathogenesis of nodular goiter is complex where iodine deficiency is the main pathogenic factor but other factors such as nutritional factors, hormones, growth factors, oncogens, tumor suppressor genes, TSH, sodium iodide symporter, tobacco use, age and other factors are also incriminated in the pathogenesis of goiter.

**Mots-clés :**

Goitre nodulaire, carence iodée, facteurs nutritionnels, facteurs de croissance

**Key-words**

Nodular goiter, iodine deficiency, nutritional factors, growth factors

**INTRODUCTION**

Le goitre nodulaire constitue un motif de consultation très fréquent en endocrinologie notamment dans les pays de carence iodée [1]. Bien que la carence iodée demeure le principal facteur pathogénique du goitre, il est actuellement admis que le goitre nodulaire est une maladie d'origine multifactorielle où interviennent des facteurs environnementaux, hormonaux, génétiques ainsi que des facteurs intrinsèques propres à la cellule thyroïdienne [1]. L'objectif de cette mise au point est de revoir les facteurs pathogéniques du goitre nodulaire.

**FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX**

Parmi les facteurs environnementaux incriminés dans le mécanisme du goitre nodulaire on invoque le rôle de la carence iodée, de certains produits alimentaires dits goitrigènes, d'un déficit de certains minéraux, d'une pollution bactérienne, du tabac, et d'une malnutrition protéino-calorique.

**La carence iodée :** L'iode est un oligoélément important pour l'organisme même si sa quantité est relativement faible dans le corps humain. En effet celle-ci varie entre 15 et 20 mg chez l'adulte. Dans l'organisme l'iode est concentré essentiellement dans la glande thyroïde où il est le principal constituant des hormones thyroïdiennes. La carence iodée est un phénomène écologique mondial qui touche de nombreux pays. Les parties les plus touchées par la carence en iode sont les régions montagneuses qui auraient perdu leur iode sous-jacent suite à la fonte de leurs glaciers durant l'ère quaternaire [2]. La carence iodée touche également les régions situées à basses altitudes et les régions côtières. Il est estimé que 1,9 milliards d'individus dans le monde sont à risque de carence iodée [3]. La carence iodée est responsable d'une série d'anomalies de gravité variable regroupées sous le terme de troubles dus à la carence iodée (TDCI) [4]. Le goitre en est l'aspect le plus apparent, mais les troubles neurologiques en sont la conséquence la plus grave. Ceux-ci surviennent lorsque la carence iodée a lieu durant la période critique du développement du cerveau c'est-à-dire pendant la vie fœtale ou durant les trois premières années de la vie post-natale. La carence iodée semble être la principale cause du goitre endémique. La supplémentation en iode réduit

significativement la prévalence du goitre. Un pays ou une région sont considérés comme zones d'endémie goitreuse lorsque la prévalence du goitre chez les enfants âgés de 6 à 12 ans est supérieure à 5 %. La preuve d'une carence iodée est apportée par une réduction de l'excrétion urinaire d'iode. Cette dernière reflète les apports iodés journaliers [5]. Sur le plan pathogénique, le goitre endémique est une maladie adaptative à la carence iodée. Ce concept a été établi par Stanbury en 1954 [6]. La carence iodée va entraîner une baisse de la sécrétion des hormones thyroïdiennes qui, par un feed-back positif, entraînera une augmentation de la sécrétion de la thyroid stimulating hormone hypophysaire (TSH).

Cette dernière, par son action trophique sera responsable d'une hypertrophie thyroïdienne. La correction de la carence iodée permet en général de corriger les effets néfastes du déficit en iode notamment sur le plan intellectuel. Cependant les effets d'une telle correction sur la prévalence du goitre sont plus lents à se manifester et le délai requis varie de quelques mois à plusieurs années et sont le plus souvent partiels. L'iodation du sel est considérée comme étant la méthode la plus simple et la plus efficace pour corriger la déficience iodée à l'échelle communautaire. La carence iodée bien qu'étant le principal facteur goitrigène, n'est cependant pas le seul, car les goitres sont aussi observés dans des régions non déficientes en iode et même en présence d'une surcharge iodée.

**Les goitrigènes alimentaires :** Les aliments goitrigènes appartiennent essentiellement à la famille des crucifères. Ils sont représentés par le chou, le chou-fleur et les navets. Ces légumes contiennent des thioglucosides qui libèrent dans l'organisme des thiocyanates.

Le manioc contient également un glucoside cyanogène dont l'hydrolyse libère du cyanure. Plusieurs autres plantes contiennent des thioglucosides dont l'hydrolyse libère des cyanures ou nitriles : maïs, petits pois, cerises, sucre de canne, amandes. Le cyanure est détoxifié en thiocyanates. Les thiocyanates ont un effet goitrigène par inhibition de la pompe à iode thyroïdienne et inhibition de l'organification de l'iode par compétition avec la thyroperoxydase (TPO). Les thiocyanates augmentent également l'élimination rénale de l'iode [7]. L'oignon contient un produit volatil goitrigène le propyl disulfure. Le soja est goitrigène par augmentation des pertes digestives d'iode, il inhibe également la fixation et l'organification de l'iode. Certaines huiles végétales comme l'huile de lin, de soja ou l'huile d'olive sont goitrigènes par augmentation des besoins de l'organisme en iode, d'autres oléagineux comme le colza et l'arachide sont également goitrigènes. Dans certains pays Africains, la forte prévalence du goitre endémique est due, outre la carence iodée à la consommation de produits goitrigènes notamment le millet qui contient de fortes concentrations d'apigénine et de lutéoline et le manioc ou le cassava riche en thioglucosides, ces produits ont des propriétés antithyroïdiennes [8].

**Rôle de certains minéraux et micronutriments :** Le déficit en sélénium est incriminé dans la pathogénie du goitre nodulaire car c'est un cofacteur des désiodases [9]. Sur le plan physiopathologique, une carence en sélénium entraînerait un défaut de production de la triiodothyronine ou T<sub>3</sub> active à partir de la tétraiodothyronine ou T<sub>4</sub>. Le déficit en sélénium serait également responsable d'un défaut de recyclage de l'iodure à partir des mono et diiodotyrosines. Par ailleurs, le Zinc, qui est un élément physiologique essentiel dans de nombreuses réactions enzymatiques, a également été incriminé dans la

pathogénie du goitre puisqu'il a été montré qu'un défaut d'apport de ce minéral peut potentialiser une déficience iodée et stimuler par conséquent le développement du goitre. Outre le déficit en sélénium et en zinc, une concentration élevée en cations (Ca<sup>++</sup>, Fe<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup>, K<sup>+</sup>, Na<sup>++</sup>) et en anions (Cl<sup>-</sup>, F<sup>-</sup>, NO<sup>-3</sup>) au niveau des sols et de l'eau est également incriminée dans la goitrigénèse. Le calcium à fortes doses pourrait diminuer l'absorption intestinale de l'iode, il diminue également la clairance thyroïdienne de l'iode. La contamination de l'eau de boisson par les produits chimiques tels que le mercure ou l'arsenic, est aussi incriminée dans la goitrigénèse. Enfin, une teneur élevée en nitrates dans l'eau de boisson favoriserait l'hypertrophie de la thyroïde.

**Rôle de la pollution bactérienne :** La pollution bactérienne de l'eau de boisson par les colibacilles serait également un facteur goitrigène.

**Rôle des facteurs nutritionnels :** La malnutrition protéino-calorique et le déficit en vitamine A sont également invoqués dans le mécanisme du goitre.

**Rôle du tabac :** La consommation de tabac serait un autre facteur goitrigène. En effet le tabagisme augmente la concentration plasmatique des thiocyanates qui sont produits à partir de la détoxification endogène des cyanides contenus dans la fumée de la cigarette. Les effets du tabac seraient plus manifestes en cas de carence iodée associée. Dans une étude réalisée au Danemark sur les effets du tabagisme sur la goitrigénèse, il a été retrouvé une corrélation positive entre la consommation de tabac et la prévalence du goitre [10].

---

## FACTEURS HORMONAUX

---

Les hormones incriminées dans la pathogénie du goitre sont représentées essentiellement par les estrogènes. Le goitre est plus fréquent chez la femme que chez l'homme, et les études épidémiologiques ont retrouvé un sex-ratio allant de 5 à 15 au profit du sexe féminin. Les oestrogènes auraient un effet goitrigène par plusieurs mécanismes [11]. Ils diminueraient l'expression du Symporteur iode/ Sodium ou NIS qui permet le captage intra thyroïdien de l'iode. Ce phénomène va diminuer le contenu intra thyroïdien en iode et donc potentialiser l'effet trophique de la TSH sur la thyroïde. Les oestrogènes amplifieraient l'action stimulante des autres facteurs de croissance sur la cellule thyroïdienne. D'un autre côté les oestrogènes stimulent la production hépatique de la thyroïd-binding globulin (TBG) et donc diminuent la fraction libre des hormones thyroïdiennes. Il en résulte une stimulation de la TSH.

---

## ROLE DE L'ÂGE

---

La prévalence des nodules thyroïdiens augmente avec l'âge, par contre la fréquence du goitre diffus et le volume thyroïdien moyen diminuent avec l'âge.

Dans une population Danoise âgée de 41 à 71 ans vivant dans une zone légèrement carencée en iode, Knudsen rapporte une augmentation de la fréquence des goitres multinodulaires avec l'âge [12]. A la différence des nodules thyroïdiens, dont la prévalence augmente progressivement avec l'âge, le goitre diffus et le volume thyroïdien moyen semblent augmenter jusqu'à l'âge de 30 – 40 ans, puis diminuent par la suite [13].

---

## ROLE DES FACTEURS DE CROISSANCE

---

La cellule thyroïdienne est sous le contrôle de multiples facteurs de croissance, dont certains sont stimulants et les autres sont inhibants. Un déséquilibre de la balance entre ces différents facteurs est incriminé dans le potentiel de croissance tumorale au niveau de la glande thyroïde [14].

### *Facteurs stimulants :*

**Insulin-like Growth factor-1 ou IGF1 / Insuline :** L'IGF1 serait un facteur de croissance essentiel pour la glande thyroïde [15]. Chez l'acromégale présentant des taux élevés d'IGF1, la prévalence du goitre avec ou sans nodules est supérieure à 70%. Par ailleurs, Minuto a retrouvé des taux d'IGF-1 deux fois plus élevés chez les sujets présentant un goitre multinodulaire comparativement à des sujets contrôles non goitreux [16]. L'IGF1 provient de la circulation, mais il est aussi produit localement au niveau de la thyroïde par les cellules thyroïdiennes et les cellules stromales. L'IGF1 local aurait un effet autocrine et paracrine. Il semble exister une forte synergie entre la TSH et l'IGF-1 sur la croissance thyroïdienne, et il a été démontré que chez les sujets insuffisants antéhypophysaires, l'élévation des taux circulants d'IGF1, suite à un traitement par hormone de croissance, n'entraîne pas d'augmentation de la masse thyroïdienne en l'absence de TSH. Par ailleurs, la TSH stimulerait l'expression de l'IGF1 tant au niveau des cellules folliculaires humaines qu'au niveau des cellules animales mises en culture. La TSH augmenterait l'expression des récepteurs de l'IGF1 et du récepteur hybride insuline / IGF1. La synthèse et la sécrétion de l'IGF1 seraient inhibées par certains produits iodés intracellulaires. La richesse thyroïdienne en iode s'accompagnera donc d'une diminution du taux de prolifération des cellules thyroïdiennes. Par contre une déplétion iodée intra thyroïdienne aura pour conséquence une augmentation de la production et sécrétion de l'IGF1 et par conséquent une prolifération tumorale [17].

En ce qui concerne l'insuline, bien que son rôle dans la goitrigénèse ne soit pas encore bien établi, il a été montré que les taux d'insuline sont élevés chez des enfants présentant un goitre multi nodulaire [18].

**Epidermal Growth factor (EGF):** L'EGF est un puissant agent mitogène et anti différenciation. Au niveau de la thyroïde, il aurait une action antagoniste sur la TSH d'où une diminution de la synthèse de thyroglobuline et du captage de l'iode. Par ailleurs, les récepteurs de l'EGF sont exprimés par les cellules thyroïdiennes normales. Il en est de même pour les cellules tumorales, tant bénignes que malignes dont le nombre de récepteurs à l'EGF serait plus élevé que celui des cellules thyroïdiennes non tumorales [19].

**Transforming Growth factor  $\alpha$  ou TGF  $\alpha$ :** Le TGF $\alpha$  est un puissant mitogène, structurellement similaire à l'épidermal growth factor. Le TGF $\alpha$  stimulerait la prolifération des thyrocytes via le récepteur de l'EGF. Le TGF $\alpha$  est largement exprimé dans le tissu thyroïdien tant normal que pathologique comme le goitre multinodulaire, l'adénome folliculaire, le carcinome vésiculaire et papillaire ainsi que le carcinome anaplasique [20].

**Les Fibroblast Growth Factors (FGF):** Les cellules folliculaires provenant des goitres multinodulaires expriment le FGF1, le FGF2, de même que le récepteur 1 des FGF (FGFR1). Cette expression est augmentée par rapport à celle des cellules

normales. Les études expérimentales ont bien prouvé le rôle goitrigène des FGF. L'administration de FGF1 aux rats entraîne une augmentation du volume thyroïdien de l'ordre de 43%. Par ailleurs, la TSH augmenterait l'expression du FGF2 dans la cellule thyroïdienne [21].

**Les Vascular endothelial growth factors (VEGFs):** Les VEGFs et leurs récepteurs sont des déterminants majeurs de l'angiogenèse. Il a été démontré que dès que la taille d'une tumeur solide dépasse 2 à 3 mm, elle nécessite son propre apport sanguin et une néo vascularisation pour son développement. Au niveau thyroïdien, Il a été montré une augmentation significative des facteurs angiogéniques et de leurs récepteurs tant dans les adénomes thyroïdiens que dans les cancers thyroïdiens, ce qui témoignerait de leur rôle dans la tumorigénèse [22].

**Autres facteurs de croissance :** L'endothelin-1 est largement distribuée dans l'organisme. Elle est synthétisée principalement par l'endothélium vasculaire. L'endothelin-1 agit par le biais des récepteurs. L'endothelin récepteur A est responsable d'une vasoconstriction, tandis que l'endothelin récepteur B est responsable de la libération du monoxyde d'azote (NO), de la prostacycline et du peptide natriurétique atrial. L'endothelin-1 qui contrôle la vascularisation locale est fortement exprimée durant la goitrigénèse. L'endothelin-1 thyroïdienne est multipliée par 5 durant la phase d'hyperplasie cellulaire [23]. D'un autre côté, l'endothelin-1 et le peptide natriurétique atrial (ANP) régulent la synthèse du VEGF. Le peptide natriurétique atrial inhibe la synthèse du VEGF, alors que l'endothein-1 la stimule.

### *Facteurs inhibiteurs :*

**Transforming growth factor  $\beta$  :** Le transforming growth factor  $\beta$  ou TGF  $\beta$  est un puissant inhibiteur de la prolifération des cellules épithéliales [24]. Le TGF  $\beta$  agit par liaison à ses récepteurs de type I et II qui forment un complexe hétérodimère. Ce complexe va inhiber la prolifération des thyrocytes dépendante de l'AMPc, soit par altération de la formation de la cyclin-kinase dépendante ou CKD, soit par induction de l'apoptose. Le TGF  $\beta$  est fortement exprimé aussi bien dans les carcinomes papillaires que dans les tumeurs thyroïdiennes bénignes. Cependant dans les goitres multinodulaires, l'expression du TGF  $\beta$  est variable d'un follicule à l'autre. De plus au sein d'un même follicule l'expression du TGF  $\beta$  est variable d'une cellule à une autre. Par contre le récepteur de type II du TGF  $\beta$  est significativement réduit ce qui suppose une résistance à l'action inhibitrice du TGF  $\beta$  [25].

**Somatostatine :** Les cellules thyroïdiennes expriment à leur surface des récepteurs de la somatostatine La somatostatine aurait une action inhibitrice sur la prolifération cellulaire thyroïdienne. Les récepteurs de la somatostatine sont aussi décrits dans les tumeurs thyroïdiennes. Une diminution de la sécrétion de somatostatine ou une altération de ses récepteurs favoriserait le développement tumoral [26].

---

## ROLE DES ONCOGENES

---

**Proto oncogène ras :** Les mutations du proto oncogène ras joueraient un rôle important dans la tumorigénèse chez l'homme. Ces mutations entraîneraient une activation constitutive des protéines ras, générant ainsi des signaux

continus et non régulés de croissance cellulaire. Des mutations du gène ras ont été décrites dans 40 à 50% des tumeurs folliculaires aussi bien dans les adénomes vésiculaires que dans les carcinomes vésiculaires et les cancers anaplasiques, mais rarement dans les carcinomes papillaires [27]. Une modification des facteurs environnementaux et des facteurs génétiques déterminerait un risque élevé de mutation du gène ras. Les mutations de ce type sont plus fréquentes en zone de carence iodée [28].

**Les oncogènes nucléaires :** Les transcrits des proto oncogènes de type C-myc, C-Jun, et C-Fos sont des facteurs de transcription nucléaires qui contrôlent la croissance et la différenciation cellulaire. Une augmentation de l'expression du gène C-Fos est retrouvée dans 60% des tumeurs malignes et dans 90% des tumeurs thyroïdiennes bénignes [29].

**C-met :** Les tyrosines kinases sont importantes dans la régulation de la croissance et de la différenciation cellulaire. C-met est l'une des tyrosines kinases thyroïdiennes les plus importantes. C'est une protéine transmembranaire qui agit comme récepteur pour l'hépatocyte growth factor (HGF). La surexpression du gène C-met est retrouvée dans environ 50% des cancers thyroïdiens notamment les carcinomes papillaires [30].

**Pax-8 :** Le Pax-8 est un facteur de transcription essentiel pour le développement et la différenciation thyroïdienne. Les mutations inactivatrices de Pax-8 entraîneraient une hypothyroïdie congénitale par dysgénésie thyroïdienne. Une surexpression de Pax-8 prédispose au développement de tumeurs thyroïdiennes. Le Pax-8 est exprimé essentiellement dans les tumeurs thyroïdiennes bénignes [31].

**Oncogène BRAF :** Des mutations de l'oncogène BRAF ont été décrites dans les carcinomes papillaires. Ces mutations pourraient également conduire à des lésions folliculaires bénignes. Krohn, sur une série de 40 nodules thyroïdiens froids bénins, n'a pas retrouvé de mutation de l'oncogène BRAF [32]. Par contre Soares a retrouvé une mutation sur une série de 51 adénomes folliculaires [33].

---

## GENES SUPPRESSEURS DES TUMEURS

---

Les gènes suppresseurs de tumeurs sont des gènes récessifs. L'inactivation des deux allèles aura un effet tumorigène. L'inactivation de ces gènes suppresseurs de tumeur est habituellement secondaire à une mutation sur un allèle, associée à une délétion du 2<sup>ème</sup> allèle. Ce second mécanisme peut impliquer un nombre important de nucléotides constituant le phénomène de loss of heterozygosity (LOH) au niveau de certains loci chromosomiques.

**Loss of heterozygosity :** Une perte d'hétérozygotie sur le bras long du chromosome 11 (11q13) a été décrite dans les tumeurs thyroïdiennes folliculaires. Sur le chromosome 3 il existe un gène suppresseur de tumeur appelé fragile histidine triad ou FHIT. Les altérations du FHIT ont été décrites aussi bien dans les adénomes que dans les carcinomes thyroïdiens [34].

**Cyclin-dépendant Kinases (CDK) :** Le cycle cellulaire est contrôlé en partie par des kinases dépendantes des cyclines encore appelées cyclin dépendant kinases ou CDK. Une surexpression des cyclines ou une sous expression des protéines inhibitrices des cyclines favoriserait la tumorigénèse. Une sous expression des inhibiteurs des cyclines est décrite surtout dans les cancers thyroïdiens, mais rarement dans les tumeurs bénignes [35].

**Gènes Rb et p53 :** Le rôle du gène du rétinoblastome (ou gène Rb) ainsi que celui du gène p53 sont invoqués par certains auteurs dans la genèse du goitre nodulaire. Cependant ces deux gènes semblent rarement altérés dans les tumeurs thyroïdiennes bénignes. Leur altération est cependant prouvée dans les cancers thyroïdiens peu différenciés ou indifférenciés [36].

---

## ROLE DU NIS : SYMORTEUR SODIUM / IODE

---

Le NIS a été individualisé pour la première fois en 1996 [37]. C'est une glycoprotéine membranaire qui assure le transport actif de l'iode dans la cellule folliculaire. Le gène du NIS est localisé sur le chromosome 19p12. Les facteurs régulant le NIS sont la TSH, l'iode, la thyroglobuline, les cytokines et l'œstradiol. La TSH stimule l'expression du NIS par augmentation de la transcription de son gène. Elle stimule également la localisation du NIS au niveau de la membrane basolatérale de la cellule thyroïdienne. A côté de la TSH, l'iode est le régulateur principal du NIS. Il est bien connu depuis les observations de Wolff et Chaikoff en 1948, que l'iode inorganique à forte dose inhibe transitoirement le captage de l'iode et la fonction thyroïdienne. Cet effet était attribué à des iodolipides intracellulaires [38]. La caractérisation du NIS a permis de mieux comprendre l'effet Wolff-Chaikoff. L'iode à forte dose diminue l'expression du NIS. Cette diminution de l'expression du NIS explique secondairement l'échappement à l'effet Wolff-Chaikoff [39]. Les cytokines comme les tumor necrosis factors TNF  $\alpha$  et  $\beta$ , l'interféron, l'interleukine IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 et le transforming growth factor TGF- $\beta$  inhibent l'expression du NIS. La thyroglobuline (Tg) est un puissant inhibiteur des gènes thyroïdiens spécifiques dont le NIS. La suppression du NIS par la thyroglobuline, et par conséquent le captage d'iode, est un mécanisme d'auto régulation négatif qui contre balance l'effet stimulant de la TSH sur la fonction thyroïdienne. L'œstradiol inhibe l'expression du NIS et stimule la prolifération des cellules thyroïdiennes, ce qui expliquerait la plus grande prévalence des goitres chez les femmes. Les facteurs de transcription TTF-1, TTF-2 (ou FOXE-1) et Pax-8 contrôlent l'expression des gènes thyroïdiens spécifiques. Le gène du NIS contient des régions régulatrices qui sont stimulées par le TTF-1 et le Pax-8. D'autres facteurs de transcription régulent également l'expression du NIS. Ces facteurs sont le NTF-1 (NIS-TSH-responsive factor-1) et le Sp-1 [40]. Une diminution de l'expression du NIS serait la cause du défaut de transport de l'iode dans les cancers thyroïdiens et les nodules froids bénins [41].

---

## ROLE DE LA TSH

---

La Thyroid Stimulating Hormone (TSH) stimule la croissance des cellules thyroïdiennes directement mais également par potentialisation des autres facteurs de croissance [42]. La croissance thyroïdienne peut cependant se faire en l'absence d'élévation de la TSH et parfois même en dépit de taux de TSH abaissés comme observé dans certains goitres nodulaires. Il a même été rapporté dans certaines études une corrélation inverse entre les taux de TSH et la taille des goitres multinodulaires [43]. Les effets mitogènes de la TSH sont médiés principalement par la voie de l'AMP cyclique après couplage du récepteur de la TSH à la protéine Gs et activation de l'adényl cyclase. Les mutations de la protéine Gs ou du



récepteur de la TSH sont un des mécanismes pathogéniques essentiels des nodules thyroïdiens toxiques [44]; cependant leur implication dans la pathogénie des nodules froids et des cancers thyroïdiens est controversée, vu leur faible prévalence dans ces pathologies [45].

### GENES DE PREDISPOSITION

Les facteurs génétiques sont souvent incriminés dans la pathogénie du goitre du fait d'une forte prévalence des formes familiales et en raison d'une forte concordance chez les jumeaux homozygotes par rapport aux jumeaux dizygotes [46]. Mais, si le rôle de la génétique est indéniable dans la genèse du goitre, le partage d'un même environnement par les mêmes membres d'une famille ne peut pas être exclu. Les gènes codants pour les protéines impliquées dans la synthèse des hormones thyroïdiennes tels la thyroperoxydase (TPO), la TG, le NIS, la pendrine (PDS) ainsi que le récepteur de la TSH sont des gènes candidats qui pourraient être impliqués dans la pathogénie du goitre diffus ou nodulaire. Une étude de liaison a permis d'identifier un locus de prédisposition localisé sur le chromosome 14q appelé MNG-1 [47]. Un autre gène de prédisposition localisé sur le chromosome X (Xp22) a aussi été décrit [48]. La mutation du gène de la TG a également été associée à un goitre euthyroïdien [49]. Des mutations du gène de la TPO ont également été rapportées. La majorité de ces mutations entraînent la survenue d'un goitre associé à une hypothyroïdie. Mais, parfois ces mutations entraînent l'apparition d'un goitre avec une fonction thyroïdienne normale [50]. Des anomalies du gène du NIS ont été associées à plusieurs pathologies thyroïdiennes. Les mutations du gène de la pendrine entraînent l'apparition du syndrome de Pendred qui associe une surdité neurosensorielle congénitale à un goitre. La majorité des patients porteurs de ce syndrome sont en euthyroïdie clinique et biologique. Le gène de la pendrine est donc un gène candidat pour le développement d'un goitre euthyroïdien. Par ailleurs, les études de liaison génétique ont identifié quatre loci candidats sur les chromosomes 2q, 3p, 7q et 8p [51].

### HETEROGENEITE DE CROISSANCE DES CELLULES THYROÏDIENNES

Les cellules thyroïdiennes sont caractérisées par une hétérogénéité fonctionnelle et structurelle avec un potentiel de croissance différent d'une cellule à une autre, en réponse à des facteurs goitrigènes. Ceci explique la nodularisation fréquente de la thyroïde avec le temps [52].

En général il faudrait une longue période pour que les lésions nodulaires se manifestent cliniquement car les cellules au potentiel de croissance rapide ne subissent que quelques divisions cellulaires supplémentaires annuellement par rapport aux cellules avoisinantes. Cette petite différence explique pourquoi la majorité des goitres paraissent homogènes chez les enfants et les adolescents alors qu'ils se nodularisent chez les sujets plus âgés. Les nodules qui apparaissent chez les enfants témoigneraient de l'existence parfois de cellules à potentiel de croissance très élevé. Dans la majorité des cas, les cellules thyroïdiennes possèdent des mécanismes de contrôle qui limitent leur division en réponse à une stimulation par la TSH [53]. Cependant dans quelques cas les cellules thyroïdiennes ne

possèdent pas ces mécanismes de contrôle, ce qui les pousse à se multiplier à une vitesse plus rapide, même en l'absence d'une stimulation par la TSH. Ce dernier processus va finalement conduire à la formation de nodules thyroïdiens [54].

### CONCLUSION

La carence iodée est le facteur goitrigène principal, la correction de cette carence permet de diminuer considérablement la prévalence du goitre et des autres effets néfastes de la déficience iodée notamment sur le développement intellectuel du fœtus et du jeune enfant. Cependant la goitrogenèse est un processus complexe et multifactoriel, l'incrimination de nombreux autres facteurs explique que le goitre demeure fréquent malgré la prophylaxie iodée.

**Conflits d'intérêts :** Absence de conflits d'intérêts.

### REFERENCES

- 1- Carlé A, Krejbjerg A, Laurberg P. Epidemiology of nodular goiter. Influence of iodine intake. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014 Aug ;28 (4): 465-79.
- 2- Koutras DA, Matovinovic J, Vought R. The ecology of iodine. In: Stanbury JB, Hetzel BS. Eds. *Endemic goiter and endemic cretinism.* New York: John Wiley and sons: 1980. p. 185 – 95.
- 3- WHO global database. Vitamin and Mineral Nutrition Information System (VMNIS). Disponible sur : <http://www.who.int/vmnis>. Consulté le 01 Décembre 2014.
- 4- Hetzel BS. Iodine Deficiency Disorders (IDD) and their eradication. *Lancet.* 1983 ; 2 (8359) :1126 – 9.
- 5- OMS. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. OMS 3rd edition 2007.
- 6- Stanbury JB, Brownell GL, Riggs DS et al. In : Perinetti H, Itoiz J, Castillo EBD ads. *Endemic goiter. The adaptation of man to iodine deficiency.* Cambridge, MA: Harvard University Press: 1954: 1-209.
- 7- Chandra AK, Bhattacharjee A, Malik T, Ghosh S. Etiological factors for the persistence of endemic goiter in selected areas of Siddharthnagar district in Eastern Uttar Pradesh, India.. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009 Apr ;22 (4): 317-25.
- 8- Sidibé EH. Thyroid diseases in sub-saharian Africa. *Sante.* 2007; 17 (1): 33-9.
- 9- Triggiani V, Tafaro E, Giagulli VA, Sabbà C, Resta F, Licchelli B, Guastamacchia E. Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2009 Sep;9 (3):277-94.
- 10- Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Aug ; 79 (2):145-51.
- 11- Manole D, Schildknecht B, Gosnell B, Adams E, Derwahl M. Estrogen promotes growth of human thyroid tumor cells by different molecular mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86 (3): 1072 – 7.
- 12- Knudsen N, Perrild H, Christiansen E, Rasmussen S, Dige-Petersen H, Jorgensen T. Thyroid structure and size and two-year follow-up of solitary cold thyroid nodules in an unselected population with borderline iodine deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2000; 142 (3): 224-30.
- 13- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F et al. The incidence of thyroid disorders in the community : a twenty-year follow-up of the Wickham survey.

Clin Endocrinol (Oxf). 1995; 43 (1): 55 – 68.

**14- Eszlinger M, Krohn K, Kratzsch J, Voigt C, Paschke R.** Growth factor expression in cold and hot thyroid nodules. *Thyroid*. 2001 Feb ; 11(2):125-35.

**15- Liu YJ, Qiang W, Shi J, Lv SQ, Ji MJ, Shi BY.** Expression and significance of IGF-1 and IGF-1R in thyroid nodules. *Endocrine*. 2013 Aug; 44(1):158-64.

**16- Minuto F, Barreca A, DelMonte P, Cariola G, Torre GC, Giordano G.** Immunoreactive insulin like growth factor I and IGF-1 binding protein content in human thyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab*.1989; 68: 621 – 627.

**17- Beere HM, Cowin AJ, Soden J, Bidey SP.** Iodide dependent regulation of thyroid follicular cell proliferation: a mediating role of autocrine insulin like growth factor I. *Growth Regul*. 1995; 5 (4): 203 – 9.

**18- Abdullaeva ZM, Zhukovskii MA, Kandror VI.** Characteristics of the endocrine function of the pancreas in diffuse toxic goiter in children. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 1987; 33 (1): 11 – 15.

**19- Pedrinola F, Rubio I, Santos CL, Medeiros-Neto G.** Overexpression of epidermal growth factor and epidermal growth factor-receptor mRNAs in dysmorphogenetic goiters. *Thyroid*. 2001 Jan ;11(1):15-20.

**20- Van der Laan BF, Freeman JL, Asa SL.** Expression of growth factors and growth factor receptors in normal and tumorous human thyroid tissues. *Thyroid*. 1995; 5 (1) : 67-73.

**21- Cocks HC, Thompson S, Turner FE, Logan A, Franklyn JA, Watkinson JC, Eggo MC.** Role and regulation of the fibroblast growth factor axis in human thyroid follicular cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003 Sep ; 285(3): E460-9.

**22- Katoh R, Miyagi E, Kawaoi A, Hemmi A, Komiyama A, Oyama T et al.** Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in human thyroid neoplasms. *Hum Pathol*. 1999; 30 (8):891-7.

**23- Tilly N, Schneider JG, Leidig-Bruckner G, Sommer U, Kasperk C.** Endothelin-1 levels in patients with disorders of the thyroid gland. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003 Apr;111(2):80-4.

**24- Matsuo SE, Fiore AP, Siguematu SM, Ebina KN, Friguglietti CU, Ferro MC, Kulcsar MA, Kimura ET.** Expression of SMAD proteins, TGF-beta/activin signaling mediators, in human thyroid tissues. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010 Jun ;54 (4):406-12.

**25- Matoba H, Sugano S, Yamaguchi N, Miyachi Y.** Expression of transforming growth factor beta-1 and transforming growth factor beta type II receptor mRNA in papillary thyroid carcinoma. *Horm Metab Res*. 1998; 30 (10) : 624-8.

**26- Ain KB, Taylor KD, Tofiq S, Venkataraman G.** Somatostatin receptor subtype expression in human thyroid and thyroid carcinoma cell lines. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82 (6):1857-62.

**27- Karga H, Lee JK, Vickery AL Jr , Thor A, Gaz RD, Jameson JL et al.** Ras oncogene mutations in benign and malignant thyroid neoplasms. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 73 (4) : 832-6.

**28- Golbert L, Kolling JH, Leitão AH, Martins L, Kimura ET, Maia AL.** H-RAS gene expression in human multinodular goiter. *Histol Histopathol*. 2007 Apr ; 22 (4):409-16.

**29- Wyllie FS, Lemoine NR, Williams ED, Wynford-Thomas D.** Structure and expression of nuclear oncogenes in multi-stage thyroid tumorigenesis. *Br J Cancer*. 1989 ; 60 (4):561-5.

**30- Ruco LP, Ranalli T, Marzullo A et al.** Expression of met protein in thyroid tumors. *J Pathol*. 1996; 180 (3) :266-70.

**31- Puglisi F, Cesselli D, Damante G, et al.** Expression of Pax-8, p53 and bcl-2 in human benign and malignant thyroid diseases. *Anticancer Res*. 2000; 20 (1A) : 311-16.

**32- Krohn K, Paschke R.** BRAF mutations are not an alternative explanation for the molecular etiology of ras-mutation negative cold thyroid nodules. *Thyroid*. 2004 ; 14 (5): 359-361.

**33- Soares P, Trovisco V, Rocha AS, Lima J, Castro P, Preto A, and al.** BRAF mutation and RET/PTC rearrangements are alternative events in the etiopathogenesis of PTC. *Oncogene*. 2003; 22 (29):4578-80.

**34- Kim JH, Choi KY, Lee DJ, Rho YS, Jo SJ.** Loss of Heterozygosities in Five Tumor Suppressor Genes (FHIT Gene, p16, pRb, E-Cadherin and p53) in Thyroid Tumors. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2014 Mar; 7(1):53-8.

**35- Seybt TP, Ramalingam P, Huang J, Looney SW, Reid MD.** Cyclin D1 expression in benign and differentiated malignant tumors of the thyroid gland: diagnostic and biologic implications. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2012 Mar; 20(2):124-30.

**36- Moretti F, Nanni S, Pontecorvi A.** Molecular pathogenesis of thyroid nodules and cancer. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* .2000 ; 14(4):517-539.

**37- Smanik PA, Liv Q , Furminger TL, Ryu K, Xing S, Mazzaferri EL, Jhiang SM.** Cloning of the human sodium iodide symporter. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996; 226 (2) : 339-45.

**38- Grollman EF, Smolar A, Ommaya A, Tombaccini D, Santisteban P.** Iodine suppression of iodide uptake in FRTL-5 thyroid cells. *Endocrinology*. 1986; 118 (6): 2477-82.

**39- Serrano-Nascimento C, Calil-Silveira J, Nunes MT.** Posttranscriptional regulation of sodium-iodide symporter mRNA expression in the rat thyroid gland by acute iodide administration. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010 Apr; 298(4):C893-9.

**40- Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P.** A perspective view of sodium / iodide symporteur research and its clinical implications. *Eur J Endocrinol*. 2006; 155 (4):495-512.

**41- Galvão AL, Sodr  AK, Camargo RY, Friguglietti CU, Kulcsar MA, Lima EU, Medeiros-Neto G, Rubio IG.** Methylation levels of sodium-iodide symporter (NIS) promoter in benign and malignant thyroid tumors with reduced NIS expression. *Endocrine*. 2013 Feb; 43(1): 225-9.

**42- Dumont JE, Lamy F, Roger P, Maenhaut C.** Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors. *Physiol Rev*. 1992; 72 (3):667-97.

**43- Derwahl M, Broecker M, Kraiem Z.** Clinical Review 101 : Thyrotropin may not be the dominant growth factor in benign and malignant thyroid tumors. *J Clin Endocrinol metab*. 1999; 84 (3): 829-34.

**44- Nishihara E, Amino N, Maekawa K, Yoshida H, Ito M, Kubota S, Fukata S, Miyauchi A.** Prevalence of TSH receptor and Gsalpha mutations in 45 autonomously functioning thyroid nodules in Japan. *Endocr J*. 2009; 56(6):791-8.

**45- Tonacchera M, Vitti P, Agretti P, Ceccarini G, Perri A, Cavaliere R et al.** Functioning and non functioning thyroid adenomas involve different molecular pathogenetic mechanisms. *J Clin Endocrinol metab*. 1999 ; 84 (11) :4155-8.

**46- Brix TH, Hegedus L.** Genetic and environmental factors in the aetiology of simple goiter. *Ann Med*. 2000; 32 (3):153-6.

**47- Bignell GR, Canzian F, Shayeghi M, Stark M, Shugart YY, Biggs P and al.** Familial non-toxic multinodular thyroid goiter locus maps to chromosome 14q but does not account for familial non medullary thyroid cancer. *Am J Hum Genet*. 1997; 61(5): 1123-30.

**48- Capon F, Tacconelli A, Giardina E, Sciacchitano S, Bruno R, Tassi V, et al.** Mapping a dominant form of multinodular goiter to chromosome Xp22. *Am J Hum Genet*. 2000; 67 (4):1004-1007.

**49- Gonzalez-Sarmiento R, Corral J, Morries MT, Corrales JJ, Miguel-Velado E, Miralles-Garcia JM.** Monoallelic deletion in

the 5' region of the thyroglobulin gene as a cause of sporadic non endemic simple goiter. *Thyroid*. 2001; 11 (8) : 789-793.

**50- Hagen GA, Niepomniszcze H, Haibach H, Bigazzi M, Hati R, Papoport B et al.** Peroxidase deficiency in familial goiter with iodide organification defect. *N Engl J Med*. 1971; 285 (25) :1394-8.

**51- Bayer Y, Neumann S, Meyer B, Ruschendorf F, Reske A, Brix TH, Hegedus L et al.** Genome-wide linkage analysis reveals Evidence for four new susceptibility loci for familial euthyroid goiter. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89 (8): 4044-52.

**52- Studer H, Peter HJ, Gerber H.** Natural heterogeneity of thyroid cells: the basis for understanding thyroid function and nodular goiter growth. *Endocr Rev*. 1989; 10 (2) : 125-135.

**53- Stringer BMJ, Wynford-Thomas D, Williams ED.** In vitro evidence for an Intracellular mechanism limiting the thyroid follicular cell growth response to thyrotropin. *Endocrinology*. 1985; 116: 611-615.

**54- Studer H, Derwahl M.** Mechanisms of nonneoplastic endocrine hyperplasia. A changing concept: A review focused on the thyroid gland. *Endocr Rev*. 1995; 16 (4) :411-26.