

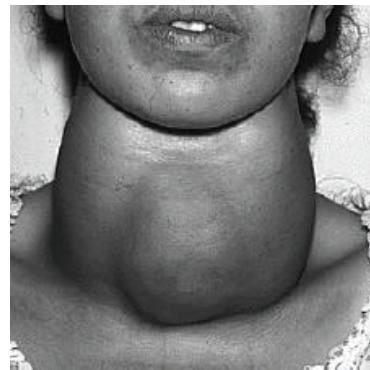
A la découverte de la thyroïde

L'histoire de l'évolution des connaissances concernant la glande thyroïde, son anatomie, sa physiologie et sa pathologie illustre plusieurs aspects constants de l'histoire des sciences : on retrouve dans des temps très reculés, des savoir faire pertinents tombés dans l'oubli car ils ne s'intégraient dans aucun système cohérent ; pendant des siècles les observateurs accumulent des connaissances qui semblent appartenir à des domaines différents puis qui sont intégrées dans un même ensemble conceptuel ; on est frappé par l'étroite dépendance de l'évolution des connaissances avec les progrès de la technologie et de la méthodologie scientifique ; enfin, de nombreuses découvertes ont été faites à peu près à la même époque par des auteurs indépendants.

1 - L'identification de la thyroïde

La thyroïde est une petite glande endocrine située à la base du cou. Elle ne pèse qu'une trentaine de grammes et elle n'est pas normalement visible ; elle est difficilement palpable. Ceci explique que les premières mentions de l'existence de la thyroïde reposent sur l'observation de *goitres*. On désigne sous ce terme un corps thyroïde de volume supérieur à la normale, et qui peut atteindre des proportions monstrueuses. Les goitres sont dus en général à une insuffisance d'apport d'iode dans l'alimentation (carence iodée), plus rarement à une origine pathologique, congénitale ou acquise.

Goitre congénital



L'histoire de la thyroïde commence en Chine, il y a presque 5000 ans.

La première mention des goitres est très ancienne, ils sont cités par un empereur chinois vers 2800 avant Jésus-Christ. Vers 1600 avant J-C, sont signalés les traitements des goitres par des médecins chinois, au moyen d'algues et d'éponges marines calcifiées. Ce traitement qui sera ensuite complètement oublié reposait sur la forte teneur en iode des algues marines. Au quatrième siècle après J-C, toujours en Chine, on signale même la possibilité de traiter les goitres par de la poudre de thyroïde d'animaux.

Au treizième siècle, Marco Polo rapporte dans ses souvenirs de voyage, *Le livre des merveilles*, que les goitres qu'il a vus en Chine tiennent à la nature de l'eau de boisson. Cette explication physiopathologique ne serait pas désavouée aujourd'hui : l'eau contient environ dix fois plus d'iode dans les régions où il n'y a pas de goitres que dans les zones où les goitres sont très fréquents (cf. annexe).

L'anatomie générale de la thyroïde est mise en place à la Renaissance (seizième siècle).

Les premiers dessins de la thyroïde sont dus à Léonard de Vinci qui bénéficiait d'une autorisation papale pour disséquer une trentaine de cadavres (cette pratique était condamnée par l'église, sauf dérogation spéciale). Léonard de Vinci est l'auteur de remarquables dessins de sujets porteurs de goitres.

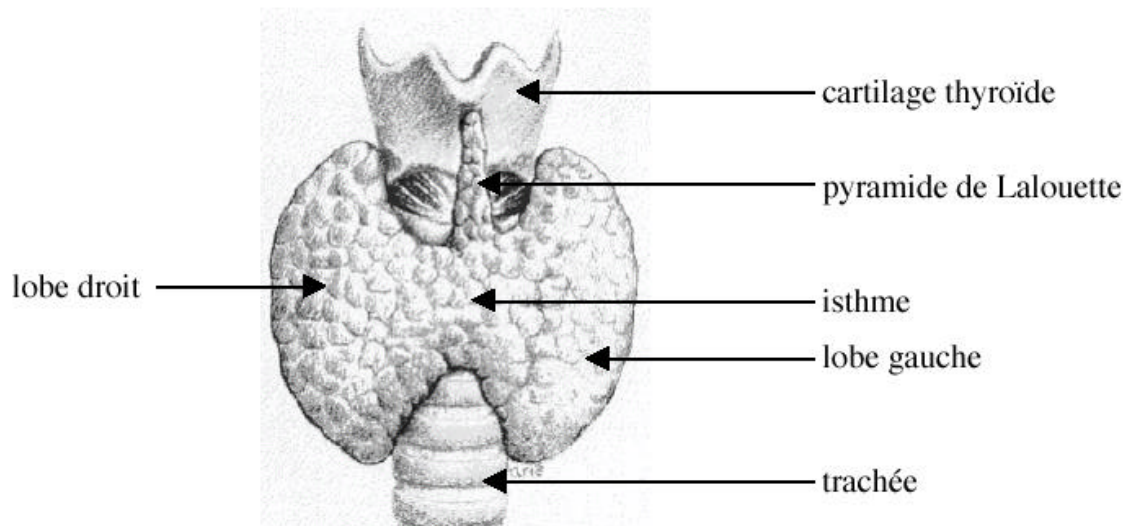
Léonard de Vinci (1452-1519)
Tête d'homme
Pinacothèque Ambrosienne de Milan



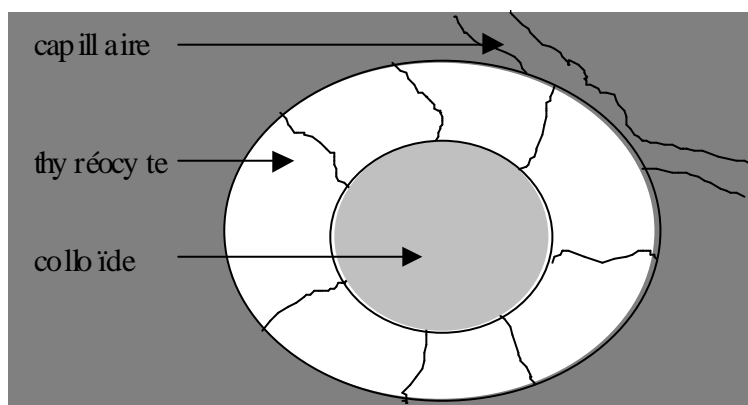
Les deux lobes de la thyroïde sont décrits par André Vésale ; on croyait alors que les deux lobes étaient séparés. Vingt ans plus tard l'isthme thyroïdien est décrit par Eustachi (qui a également décrit la *trompe d'Eustache*).

Au dix-septième siècle, Thomas Wharton donne aux *masses glanduleuses qui occupent la partie supérieure de la trachée* le nom de thyroïde, qui deviendra thyroïde, dérivé du nom des boucliers grecs (la comparaison de la forme de la thyroïde avec celle des grands boucliers des spartiates n'est pas vraiment convaincante ; le nom viendrait du cartilage thyroïde). Au dix-huitième siècle, une dernière touche est donnée par le français Pierre Lalouette qui décrit un reliquat embryonnaire qui part de l'isthme de la thyroïde et que l'on connaît sur le nom de *pyramide de Lalouette*.

Au milieu du dix-huitième siècle, la connaissance anatomique globale du corps thyroïde est donc pratiquement celle que nous avons aujourd'hui.



La thyroïde est constituée d'un grand nombre d'unités fonctionnelles appelées "vésicules", bordées de capillaires. Chaque vésicule est une sorte de sac dont la paroi est formée d'une couche de cellules (les thyrocytes) et qui contient une goutte microscopique d'une *liqueur jaunâtre* : la colloïde. Le constituant majeur de la colloïde est la thyroglobuline, macromolécule au sein de laquelle sont synthétisées les hormones thyroïdiennes.



La structure histologique de la glande sera lentement élucidée.

La structure glandulaire de la thyroïde est entrevue par Sylvius (dix-septième siècle) et Morgagni (dix-huitième siècle). Les vésicules ne seront réellement reconnues que par Lalouette au dix-huitième siècle. La description histologique de plus en plus fine de la thyroïde, la découverte au sein du parenchyme thyroïdien d'une autre catégorie de cellules (cellules C qui synthétisent la thyrocalcitonine) feront l'objet de nombreux travaux au dix-neuvième et au vingtième siècles.

2 - La physiologie thyroïdienne

Si l'anatomie de la thyroïde est en place vers 1750, sa fonction exacte est restée longtemps mystérieuse, suscitant les hypothèses les plus farfelues.

Jusqu'à la renaissance, la thyroïde est supposée servir de lubrifiant et d'humidificateur du larynx. Au début du seizième siècle, le médecin suisse Paracelse établit pour la première fois une relation entre le crétinisme et la présence d'un goitre. Le crétinisme congénital est la conséquence dramatique d'une insuffisance fonctionnelle thyroïdienne fœtale et néonatale, due par exemple à une forte carence iodée. Le tableau clinique est catastrophique : nanisme dysharmonieux, imbécillité profonde. Les observations de Paracelse auraient pu être d'un apport considérable pour la compréhension de la physiologie thyroïdienne, mais elles sombrèrent dans l'oubli, peut être en raison de la réputation sulfureuse de leur auteur. Paracelse n'hésita pas à brûler publiquement les œuvres de Galien et d'Avicenne qu'il critiquait ! Des éclairs de génie coexistaient chez lui avec des théories fumeuses comme une prétendue correspondance entre les astres et les différentes parties de l'organisme humain, par exemple le cœur correspondant au soleil et le cerveau à la lune... .

Crétinisme congénital par hypothyroïdie
1867



A leur tour, les pionniers de l'anatomie thyroïdienne soulèvent des hypothèses quant à son fonctionnement et les théories, en général sans aucun fondement, se succèdent :

Wharton : *la thyroïde sert à régulariser et embellir le cou ; ceci est très net chez la femme et c'est la raison pour laquelle la nature a doté les femmes d'une thyroïde plus volumineuse que celle des hommes.* Ce point n'a pas échappé à Ingres dont plusieurs modèles avaient un goitre assez volumineux, mais en général la thyroïde des femmes est plus petite que celle des hommes.

Vercelloni : *la thyroïde est un réceptacle pour des vers qui gagnent ensuite l'œsophage par des canaux spécifiques ;*

Lalouette : *la thyroïde intervient pour moduler l'expression de la voix au moyen du liquide qu'elle élabore ;*

Meckel (qui a décrit le diverticule du tube digestif qui porte son nom) considérait la thyroïde comme *la répétition de la matrice au cou* c'est-à-dire comme une espèce de miroir de l'utérus. À son époque, on avait déjà observé l'augmentation du volume thyroïdien au cours de la grossesse.

Certains auteurs confessent plus honnêtement l'ignorance générale et Bichat écrit vers 1800 : *la thyroïde est l'un de ces organes dont les usages nous sont absolument inconnus.*

Les premières lueurs sur la physiologie thyroïdienne viennent des observations de chirurgiens et d'une maladie appelée *myxœdème*, connue depuis très longtemps, probablement avant la Renaissance. Plusieurs signes le caractérisent : prise de poids, frilosité, constipation, dépilation, ralentissement psychomoteur, infiltration des téguments, bradycardie.

Au dix-neuvième siècle, King, chirurgien anglais âgé de 27 ans, puis Kocher, montrent que l'ablation chirurgicale de la thyroïde entraîne un état pathologique très similaire au myxœdème ce qui permet de comprendre que ce dernier résulte d'une déficience thyroïdienne. Un autre chirurgien, Murray, montre que les signes cliniques du myxœdème disparaissent après des injections d'extraits de thyroïde de mouton.

À la fin du dix-neuvième siècle, on a donc établi que la thyroïde déverse dans le sang une ou plusieurs "substances" dont l'insuffisance est responsable des signes cliniques rassemblés sous le nom de myxœdème.



Myxœdème de l'adulte

3 - La découverte de l'iode

L'iode joue un rôle majeur dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes dont il est un composant essentiel : la T3 contient 3 atomes d'iode par molécule, et la T4 en contient 4 (cf. annexe)..

Jusqu'à la fin du 19^{ème} siècle, la carence iodée (insuffisance d'iode dans l'alimentation) était un problème majeur de santé publique en Europe occidentale, principalement dans les zones montagneuses éloignées de la mer où cette carence est responsable de nombreux goitres et de crétinisme par hypothyroïdie congénitale. En 1791, Fodéré, médecin né en Maurienne effectue la première "enquête épidémiologique" sur la prévalence des goitres dans les vallées alpines. Il montre qu'ils sont beaucoup plus fréquents dans les vallées encaissées que dans celles plus ouvertes aux précipitations.

La découverte de l'iode est liée au blocus continental imposé par Napoléon pour abattre la puissance commerciale et militaire de l'Angleterre (un plan qui a failli réussir...).

Le problème de Napoléon est que si le blocus continental prive l'Angleterre de ses débouchés commerciaux, il prive l'Europe continentale de certains produits d'importation, en particulier du salpêtre, indispensable pour fabriquer de la poudre à canon (le salpêtre est du nitrate de potassium qui se forme dans le sol et qu'on retirait jadis des murs des caves). Les chimistes de l'empire tentent de fabriquer du salpêtre par l'action d'acide sulfurique sur des extraits d'algues. L'un d'eux, Courtois, remarque l'apparition d'un gaz violet qu'il condense en cristaux (vers 1810) et auquel Gay-Lussac donnera le nom *iode* qui signifie en grec *couleur violette*.

Dix ans plus tard un médecin Suisse, Coindet, montre que l'iode en goutte est efficace pour le traitement des goitres ; il rapporte également la possibilité de complications qui sont la première observation d'hyperthyroïdies déclenchées par un apport d'iode excessif, les posologies qu'il préconisait étant beaucoup trop importantes.

En 1840, une grande enquête nationale française de Mayet rapporte sur 36 millions d'habitants la présence de 370.000 goitreux, dont 120.000 *crétins* (atteints de crétinisme congénital par hypothyroïdie).

Vers 1850, une prophylaxie du goitre par un apport d'iode massif sera conduite dans trois départements français mais vite abandonnée pour deux raisons : le goitre qui empêche de fermer le col de l'uniforme permettait aux jeunes gens d'être réformés (le service militaire durait sept ans !) et un goitre n'était donc pas considéré uniquement comme un handicap ; d'autre part, l'usage de quantités excessives d'iode entraînait de nombreux effets secondaires (hyperthyroïdies, problèmes dermatologiques).

La situation s'est ensuite lentement améliorée grâce à la iodation systématique du sel (10 à 15 µg / g) et à la diversification de l'alimentation. Aujourd'hui, en France, comme dans l'ensemble des pays d'Europe Occidentale, la principale source alimentaire reste le lait et les produits laitiers transformés. La teneur en iode de ces aliments –qui n'en contiennent pas naturellement- est liée à l'emploi de fertilisants riches en iode sur des sols destinés au fourrage des vaches laitières, à l'utilisation de produits iodés antiseptiques dans la chaîne de traitement (pour éviter les développements bactériens) et à l'usage de médicaments vétérinaires contenant de l'iode. De façon inattendue, le sel (de table) enrichi en iode ne contribue que de façon marginale à la couverture des besoins en iode dans la population française.

Actuellement, l'apport iodé en France reste insuffisant pour certaines catégories de la population : femmes enceintes ou allaitant, végétariens stricts, personnes suivant un régime sans sel strict. Dans de nombreuses régions du monde, la carence iodée est encore un problème majeur de santé publique.

4- Le puzzle se complète

Des premières observations des goitres à la fin du dix-neuvième siècle, 4600 ans se sont écoulés. De 1910 environ à nos jours, les connaissances concernant la thyroïde vont s'accumuler à une vitesse croissante, comme dans tous les autres domaines de la médecine. Les progrès rapides de l'analyse physico-chimique, puis de l'immunologie permettent de relier et de comprendre des faits dispersés. Le métabolisme des hormones thyroïdiennes et les mécanismes leur régulation sont élucidés.

En 1910, l'américain Kendall isole la première hormone thyroïdienne (T4 ou thyroxine) à partir de trois tonnes de thyroïde de porc. Il obtient quelques années plus tard la T4 cristallisée ce qui permet d'établir sa formule puis de réaliser sa synthèse.

La seconde hormone thyroïdienne (T3 ou triiodothyronine ; la T3 est l'hormone active dont la T4 est une forme de réserve) est découverte en 1952 par le français Jean Roche.

L'hormone hypophysaire qui commande la sécrétion thyroïdienne (TSH ou Thyroid Stimulating Hormon), est découverte en 1929 par une équipe américaine. Sa structure polypeptidique ne sera déterminée que trente ans plus tard. La TSH recombinante, produite par génie génétique, sera commercialisée en France en 2000 ou 2001.

Vers 1960, la découverte et la caractérisation de la TRH, hormone hypothalamique qui commande la sécrétion de la TSH, est une des étapes de la collaboration-compétition historique entre deux équipes américaines dirigées par Andrew Schally et Roger Guillemin.

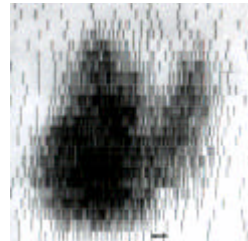


Les Prix Nobel de Médecine et Physiologie 1977

Pour terminer, nous citerons deux avancées méthodologiques majeures qui ont bouleversé l'exploration fonctionnelle thyroïdienne.

En 1938 est réalisée la première étude du métabolisme thyroïdien, au moyen d'iode radioactif. Quelques années plus tard les premières scintigraphies de la thyroïde permettent de voir la glande en fonctionnement.

Scintigraphie thyroïdienne
(nodule "chaud" du lobe droit)



Les dosages radio-immunologiques inventés en 1959 par R. Yalow et S. Berson auront un rôle très important en "thyroïdologie", comme dans tous les autres domaines de l'endocrinologie. Cette technique et ses dérivées, beaucoup plus sensibles que les techniques physico-chimiques ou biologiques classiques, permettent de doser les hormones thyroïdiennes, la TSH et la thyroglobuline.

5- On est loin de tout savoir...

L'histoire des connaissances concernant la thyroïde n'est pas terminée. Le métabolisme de l'iode, la biosynthèse des hormones, leur transport dans le sang, leur cible, leur mode d'action et leur régulation sont largement connus. La physiopathologie de la plupart des maladies thyroïdiennes acquises ou congénitales est largement débrouillée : hyperthyroïdies, hypothyroïdies, goitres, nodules, cancers thyroïdiens.

En revanche, les causes des désordres immunologiques qui expliquent la plupart des hyper ou des hypo thyroïdies restent mystérieuses. De même on ignore dans la majorité des cas la cause des mutations génétiques et des phénomènes épigénétiques qui conduisent au cancer de la thyroïde. Même quand les mécanismes sont bien compris, nous ne pouvons le plus souvent proposer que des traitements symptomatiques.

Nous n'avons signalé que les principales étapes de l'évolution des connaissances dans ce domaine où des milliers de chercheurs médecins, chirurgiens, biologistes se sont illustrés et où beaucoup de pages sont encore à écrire.

André Aurengo
juillet 2005

Annexes

Besoins quotidiens en iode (en μg / jour)

Nouveau-né	35
1 à 10 ans	60 à 100
Adulte	100 à 150
Grossesse, allaitement	150 à 200

Apports moyens quotidiens en iode (en μg / jour)

Bulgarie	50 à 80
France	80 à 120
USA	300 à 400
Japon	1200

Contenu en iode de certains aliments (en μg / 100 g)

Algues	4500
Sel iodé	1500
Morue fraîche	500
Oeufs	50
Crustacés	30
Haricots verts	30
Laitages	20
Viande	5
Eau (régions normales)	2 à 15
Eau (régions à goitres)	0,1 à 1

Les hormones thyroïdiennes, T4 et T3

