

Chapitre III : La physiologie de la glande Thyroïde

Objectifs du cours

1. Connaître les différentes étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes et les conditions nécessaires à leur bon déroulement (apports en iode, activités enzymatiques...)
2. Connaître les principales caractéristiques structurales des hormones thyroïdiennes
3. Connaître les différents mécanismes impliqués dans la régulation de la fonction thyroïdienne
4. Connaître les mécanismes d'action des hormones thyroïdiennes et leurs principaux effets biologiques sur la croissance, les métabolismes, et les principales fonctions de l'organisme (cardiaque, musculaire, neurologique, digestive)
5. Connaître les anomalies de sécrétion des hormones thyroïdiennes

1-Rappels anatomo-histologiques de la glande thyroïde

1-1- Anatomie

La thyroïde est une glande située dans la partie antéro-inferieure du cou, en avant des six premiers anneaux de la trachée, sous le cartilage. Elle est constituée par deux lobes latéraux ovoïdes, réunis par un isthme duquel se détache parfois un lobe intermédiaire ou pyramide de Lalouette, vestige de l'embryogenèse, ce qui lui donne globalement la forme d'un H ou d'un papillon (fig. 21).

C'est une glande de petite taille, de 5 à 6 cm de hauteur et d'environ 2 cm de largeur et d'épaisseur. Son poids moyen est de 30g. Son parenchyme est brun-rougeâtre, de consistance molle, entoure d'une capsule et d'une gaine ou loge thyroïdienne de type musculo- aponévrotique.

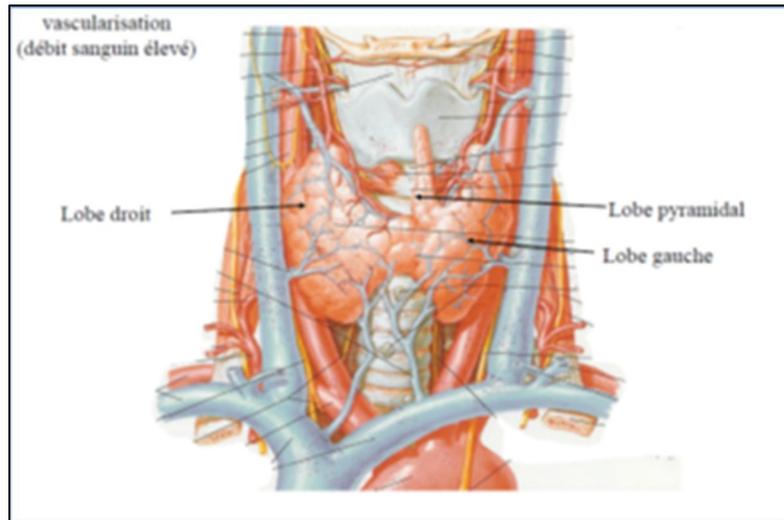


Figure 21 : La glande thyroïde (Netter *et al.*, 2006)

1-2- Histologie

D'un point de vue histologique, elle est composée d'une capsule et d'un parenchyme glandulaire. Le parenchyme thyroïdien renferme de nombreuses vésicules. Elles sont sphériques et formées d'une assise de cellules limitant une cavité centrale remplie de colloïde formant l'espace vésiculaire, lieu de stockage des hormones thyroïdiennes.

L'épithélium des vésicules comporte deux types de cellules. Les plus nombreuses, les cellules vésiculaires, cellules thyroïdiennes ou thyrocytes, participent activement à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Les cellules paravésiculaires ou cellules claires ou cellules C, moins nombreuses, sécrètent la calcitonine (Hypocalcémiant) (fig. 22).

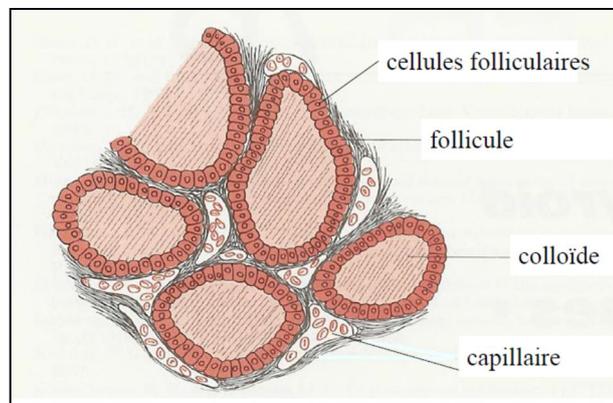


Figure 22 : Histologie de la glande thyroïde (Netter *et al.*, 2006).

- **Les follicules** sont de taille très variables, selon qu'ils sont au repos (200 – 500 micromètres) ou en activité (30 à 50 micromètres).
- **Des cellules folliculaires (thyrocytes)** : de forme aplatie traduisent un état d'inactivité, tandis qu'une forme cubique s'observe pour une activité fonctionnelle moyenne avec sécrétion de colloïde. Une forme cylindrique, plus rare, indique, quant à elle, une résorption accrue de Thyroglobuline (depuis la colloïde) et une excrétion d'hormone active dans le sang. Les thyrocytes, responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes, représentent plus de 99 % des cellules de la glande.
- **Le noyau cellulaire** est en position centrale dans une cellule au repos et parabasale lorsqu'elle est en activité. Il possède un nucléole excentré et une chromatine finement granuleuse.
- **Le cytoplasme** est faiblement éosinophile. La membrane basale repose sur la membrane collagène, en contact avec le réseau sanguin.
- **La colloïde** est une substance protéique essentiellement constituée de thyroglobuline.
- **Les cellules C** : Le parenchyme thyroïdien est composé pour 99,9% de cellules folliculaires (thyrocytes ou cellules vésiculaires) et pour 0,1% de cellules C (ou cellules à calcitonine ou encore cellules parafolliculaires, intersititiales ou claires). Les cellules claires des follicules thyroïdiens sécrètent une troisième hormone, la calcitonine, qui intervient dans l'homéostasie phosphocalcique.

2- Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

2-1- Le métabolisme de l'iode

L'iode est le constituant essentiel à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Une thyroïde « normale » en contient environ 10g, principalement sous forme organique puisque moins de 1% se trouve sous forme de iodure I⁻.

L'apport iodé principal est l'alimentation (crustacés et poissons surtout, ou ajouté au sel de table). La quantité recommandée d'iode absorbé par jour dépend de l'âge ou de situations particulières comme la grossesse. Chez l'adulte, l'apport journalier optimal devrait être de 150 µg/j; lors d'une grossesse, les besoins augmentent à 200 µg/j. L'enfant, lui, devrait absorber entre 70 et 150 µg d'iode par jour. Il existe également une production endogène d'iode, par désiodation périphérique et intrathyroïdienne des hormones thyroïdiennes.

L'iode circule dans le plasma sous forme d'iodure, et est majoritairement éliminé par voie urinaire (60%). Le reste est capté au niveau du pôle basal des thyrocytes ou par d'autres tissus à un moindre degré (glandes salivaires, muqueuse gastrique, placenta, glandes mammaires, etc).

Il a été démontré l'existence d'un transporteur d'iodure, transporteur ne fonctionnant qu'en présence d'ions sodium Na^+ . Il est appelé symporteur Na^+/I^- , ou NIS. Il s'agit d'une protéine membranaire permettant le transport des ions iodures contre leur gradient grâce au flux des ions Na^+ dans le sens de leur gradient électrochimique. Deux cations de sodium Na^+ sont nécessaires pour l'entrée d'un ion iodure I^- . Les Na^+ retournent ensuite dans le milieu extracellulaire grâce à une pompe Na^+/K^+ , et les I^- sont soit transférés dans la lumière folliculaire, soit diffusent à l'extérieur de la cellule. Le transporteur NIS est réutilisé (fig. 23).

Cette captation est située du côté basal, en contact avec les capillaires sanguins. Mais, pour fonctionner, le NIS doit être stimulé par une hormone antéhypophysaire, la TSH.

2-2- La thyroglobuline

La thyroglobuline est une glycoprotéine spécifique de la thyroïde, stockée dans la lumière folliculaire où elle constitue jusqu'à 95% de la colloïde. Elle est synthétisée par les thyrocytes et excrétée dans la lumière folliculaire. On peut la considérer comme une prohormone thyroïdienne car c'est l'iodation de ses résidus tyrosyls terminaux qui est à l'origine de la formation des hormones thyroïdiennes proprement dites.

2-3- La synthèse hormonale.

La thyroglobuline et les ions iodures se retrouvent dans la colloïde. Avant l'iodation des résidus tyrosine, il existe une étape indispensable: l'oxydation de l'iodure I^- par la thyroperoxydase (TPO) pour obtenir une espèce oxydée réactive I^+ . Les ions I^+ se substitueront à des atomes d'hydrogène contenus dans les résidus tyrosine.

La TPO est une enzyme clef, localisée au niveau des micro-villosités de la membrane apicale des thyrocytes. Elle n'est active qu'en présence de peroxyde d'hydrogène ou H_2O_2 .

Ensuite, l'iodation des résidus tyrosine aboutit à la formation de mono- ou di iodotyrosines (MIT ou DIT) selon le nombre d'atomes d'iode fixés sur le résidu.

La thyroperoxydase catalyse également le couplage des iodotyrosines entre elles pour former des iodothyronines : ce sont la tri-iodothyronine (T3) ou tétra-iodothyronine (T4 ou thyroxine) ou encore la T3-reverse ou r-T3, hormone inactive (fig. 23).

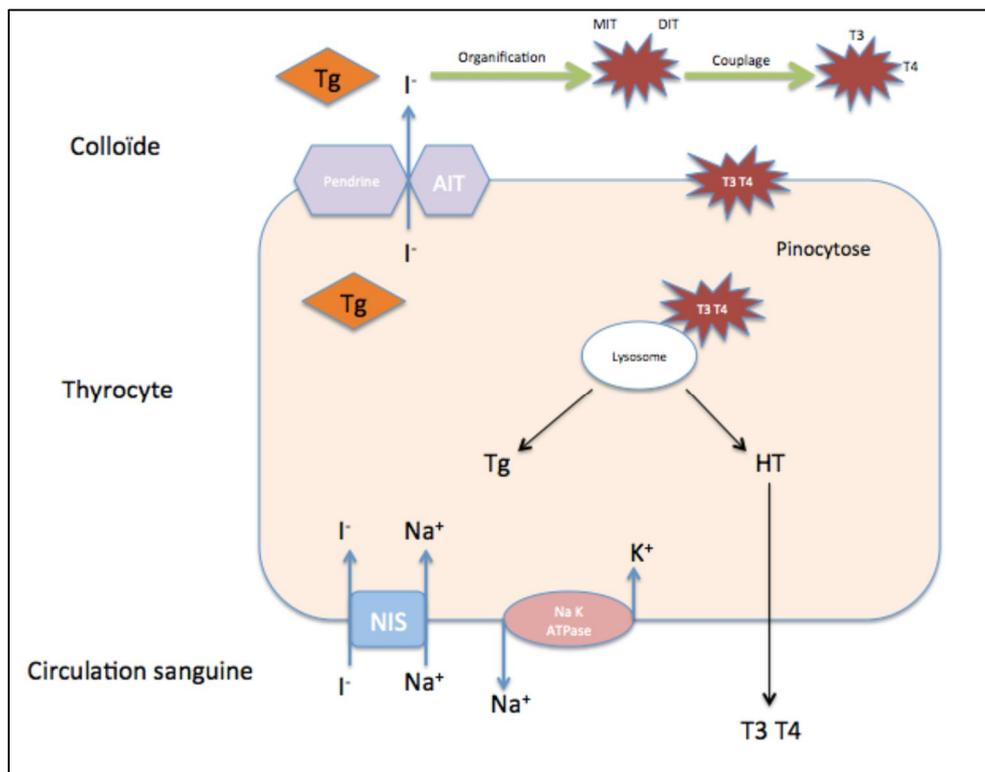


Figure 23 : Biosynthèse des hormones thyroïdiennes (Berthéas, 2018).

2-4- Libération des hormones thyroïdiennes.

La thyroglobuline iodée contenant les hormones T3 et T4 est capturée par endocytose par les thyrocytes et forme des compartiments intracellulaires dans lesquels elle est en contact avec des enzymes lysosomales. Les hormones T3 et T4 sont libérées dans le cytoplasme par protéolyse. Les MIT et les DIT sont rapidement désiodés par une iodotyrosine désiodase. Les hormones passeraient du cytoplasme aux capillaires sanguins par diffusion passive ou grâce à des protéines transporteuses encore non identifiées.

Dans le plasma, les hormones sont liées à des protéines de liaison : principalement à la Thyroxine Binding Protein ou TBG, mais aussi à l'albumine et à la pré-albumine. Les fractions libres représentent moins de 1% des quantités totales de T3 et T4.

La quantité de tétra-iodothyronine (T4) synthétisée est trois fois plus importante que celle de la tri-iodothyronine (T3) alors qu'elle est beaucoup moins active. La thyroïde en produit entre 85 et 125 µg par jour. La T4 est en réalité un précurseur de la T3, avec une demi-vie beaucoup plus longue (environ 7 jours contre 36h). Au niveau des organes, 20% de la T3 utilisée est d'origine thyroïdienne, le reste provenant de la désiodation de la T4.

3- Structure des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes (HT) possèdent une même structure organique : la thyronine, formée par deux noyaux aromatiques reliés par un pont éther. Les hormones se différencient entre elles par le nombre et la place variables des atomes d'iode qu'elles portent. Sont des hormones apolaires, synthétisées à partir de résidus tyrosine de la thyroglobuline (fig. 24).

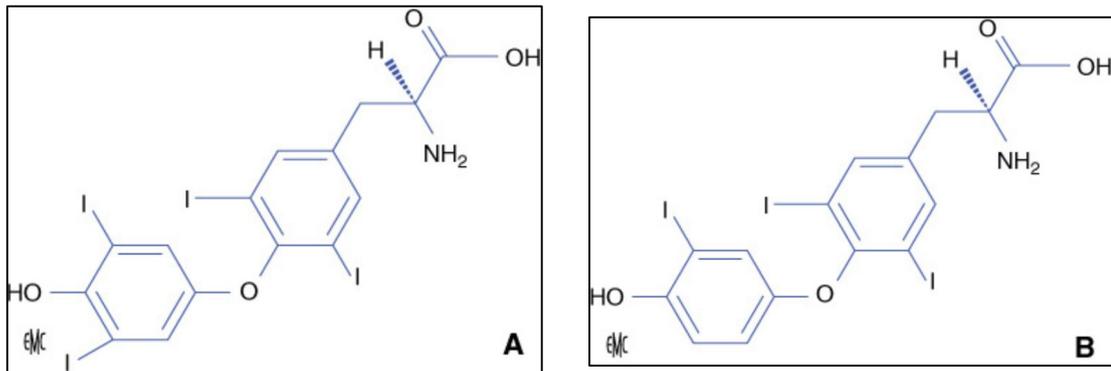


Figure 24 : La structure des hormones thyroïdiennes : A. Tétraiodothyronine libre (T4L).B. Tri-iodothyronine libre (FT3L) (Gauchez, 2014)

La thyroïde sécrète principalement T4. La conversion de T4 en T3 se produit dans de nombreux organes notamment le foie, grâce à une enzyme, la thyroxine-5'-désiodase qui réalise la 5'-monodésiodation de T4. Ainsi, 80 % de la T3 provient de la désiodation de la T4 et seulement 20 % provient de la synthèse thyroïdienne.

Le fait que T3 soit la forme la plus active et que son origine soit principalement la conversion de T4 en T3 au niveau des tissus amène, à considérer T4 comme une pro-hormone. C'est ainsi que T4 est considérée comme la « forme circulante » et T3 comme la « forme active ».

4- Catabolisme des hormones thyroïdiennes

La dégradation périphérique des hormones thyroïdiennes comporte des processus de désiodation, de glycoconjugaion, de sulfoconjugaion, de déamination oxydative et de décarboxylation. Les hormones libres sont métabolisées au niveau du foie. La T4 est essentiellement glucuronidée par PUDP-glucuronotransférase (UDP-GT) et la T3 est sulfatée et excrétée dans la bile. La demi-vie de la T3 est de 1 jour, celle de la T4 est de 7 jours cependant celle de la TSH est de 1 heure seulement.

5- La régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes.

Il existe plusieurs mécanismes de contrôle de la synthèse hormonale; le plus important se situe au niveau central.

La synthèse des hormones thyroïdiennes est sous le contrôle d'une glycoprotéine appelée TSH, sécrétée par l'antéhypophyse. Les récepteurs de la TSH se trouvent sur la membrane des thyrocytes. Ce sont des récepteurs couplés à une protéine G. La liaison à ces récepteurs active une adénylcyclase et phospholipase C, ce qui stimule toutes les étapes du métabolisme de la thyroïde: captation de l'iode, synthèse de la thyroglobuline et de la thyroperoxydase, et la synthèse hormonale.

La TSH est sous le contrôle de l'hypothalamus, puisque sa sécrétion est stimulée par la TRH. La T3 et la T4 exercent quant à elles un rétrocontrôle négatif, leur augmentation entraînant une diminution de la sécrétion de la TRH et une moindre sensibilité de l'antéhypophyse (fig. 25).

L'apport d'iode conditionne le fonctionnement de la thyroïde. Une carence iodée va augmenter la sensibilité des thyrocytes à la TSH, provoquant une hypertrophie et une hyperplasie de ces cellules.

Des signaux autres que la TSH et l'iode modulent également le fonctionnement de la thyroïde : des neurotransmetteurs, des facteurs de croissance et des cytokines.

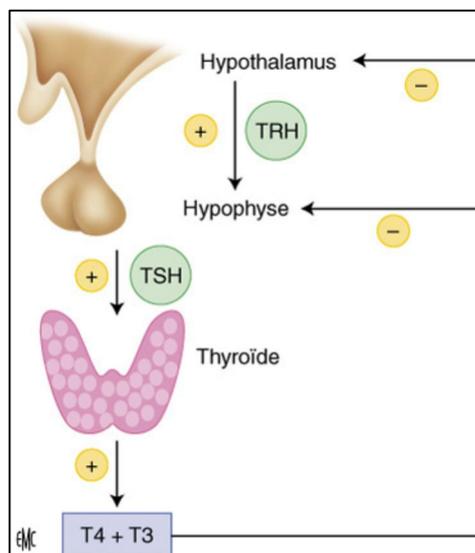


Figure 25 : Axe hypothalamus–hypophyse–thyroïde : rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes. *TRH* : thyrotropin-releasing hormone ; *TSH* : thyroid stimulating hormone ; *T4* : thyroxine ; *T3* : tri-iodothyronine (Gauchez, 2014).

6-Les récepteurs aux hormones thyroïdiennes (TRs)

6-1-La famille des récepteurs nucléaires

Les récepteurs aux hormones thyroïdiennes font partie de la famille des récepteurs nucléaires, tout comme les récepteurs aux stéroïdes, à l'acide rétinoïque ou encore aux vitamines A et D. Certains récepteurs sont dits orphelins car leurs ligands ne sont pas connus.

Les récepteurs nucléaires sont composés de différents domaines homologues permettant la fixation du ligand, la dimérisation et la fixation à l'ADN. Les différents récepteurs nucléaires ont évolué à partir d'un gène ancestral par duplication.

➤ Les différents domaines des TRs et leur fonction

En tant que récepteurs nucléaires, les récepteurs aux hormones thyroïdiennes présentent des domaines caractéristiques (fig. 26):

- Un domaine de liaison à l'ADN : le DBD (DNA Binding Domaine)
- Un domaine de liaison au ligand : le LBD (Ligand Binding Domaine).

On retrouve une grande conservation entre espèces de ces domaines. Le DBD contient deux domaines à doigts de zinc. Le LBD permet la fixation de l'hormone ainsi que l'interaction des co-régulateurs.

Il y a également présence de domaines responsables de la transactivation, il s'agit des domaines AF (Activating Function). Il y en a deux, AF-1 et AF-2 qui sont respectivement responsables de la transactivation indépendante ou dépendante de l'hormone. Ces domaines sont localisés en parties amino (N) et carboxy (C)-terminales. A l'extrémité amino-terminale, la présence de séquence de localisation nucléaire (NLS) est à noter.

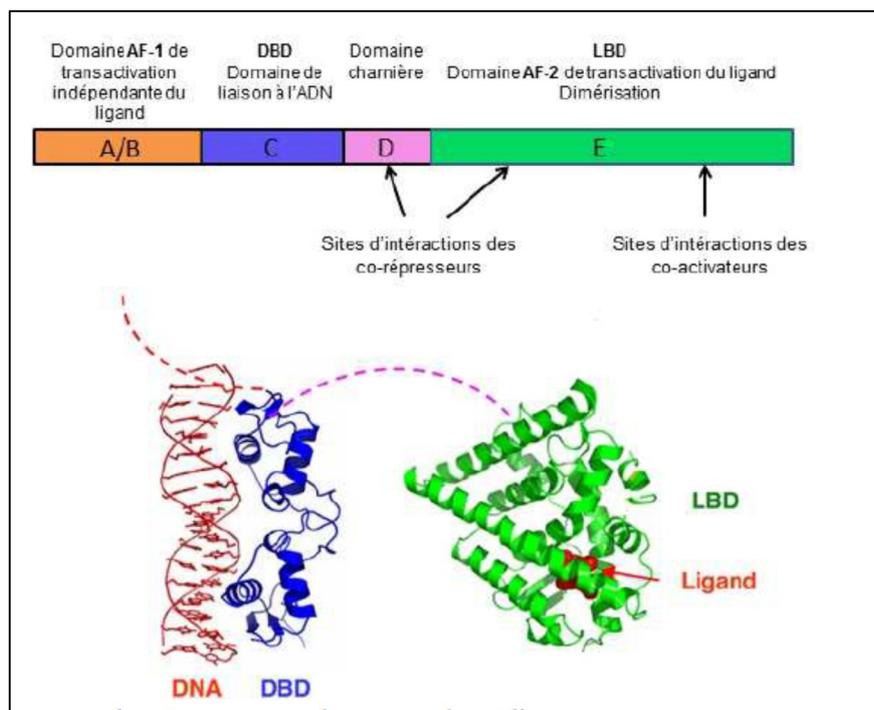


Figure 26: Structure des récepteurs aux hormones thyroïdiennes (Fumel, 2011).
 Le récepteur de l'hormone thyroïdienne TR est composé de quatre domaines, dont un domaine C de liaison à l'ADN (DBD) et un domaine E de liaison du ligand T3 (LBD).

6-2- Mode d'action des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes sont acheminées par le sang jusqu'aux différents organes cibles. Leur passage à travers les membranes cytoplasmique et nucléaire nécessite la présence d'un transporteur. Dans la cellule cible, la T4 est transformée en T3 par une désiodase puis est prise en charge par des protéines cytosoliques de transport et de stockage: cytosolic thyroid hormone binding protein (CTHBP). Ces dernières pourraient être impliquées dans l'acheminement de la T3 vers le noyau. Au niveau du noyau, la T3 se fixe à des récepteurs spécifiques (Thyroid Receptor TR) et exerce ainsi son activité de contrôle de l'expression de gènes cibles. La structure du récepteur TR lui permet d'agir comme un facteur transcriptionnel inductible, fixé à l'ADN au niveau de séquences spécifiques appelées éléments de réponse aux HT (TRE). En effet, ce récepteur est composé de plusieurs domaines fonctionnels : A/B porte une activité transcriptionnelle, C'est le domaine central de liaison à l'ADN, D est le domaine charnière et enfin E/F est le domaine de liaison du ligand. La T3 est l'HT ayant le plus d'affinité pour les récepteurs thyroïdiens nucléaires. Elle se fixe sur le domaine C terminal de liaison du ligand (E/F), modifie

la conformation du récepteur (dimérisation) et active ainsi la transcription de gènes cible. En l'absence de T3, l'activité transcriptionnelle du TR est inhibée.

La réponse de la cellule à la stimulation thyroïdienne va se faire en deux temps :

-La réponse précoce : fixation de T3 aux récepteurs (TR α et TR β essentiellement), activation de gènes particuliers permettant la production de protéines primaires qui vont agir sur le reste du génome. Les récepteurs TR α activant préférentiellement des zones du génome contenant des gènes codant pour des protéines agissant majoritairement sur la fonction cardiaque. Les récepteurs β , eux, activent plutôt des zones codant pour des protéines jouant sur le métabolisme.

-La réponse secondaire (ou retardée) : stimulation ou inhibition de la production d'autres protéines par action des protéines primaires sur les gènes codant pour cette deuxième série de protéines.

On peut donc remarquer que les hormones thyroïdiennes, même une fois éliminées et donc non détectables, vont continuer à agir sur l'organisme par l'intermédiaire de la réponse secondaire et des protéines produites au cours de celle-ci. Cet effet est très important, car on peut avoir une persistance de l'effet de ces protéines alors même que la sécrétion thyroïdienne est altérée.

On peut de plus avoir fixation des hormones thyroïdiennes sur des récepteurs cytoplasmiques de faible affinité, mais cette liaison ne sert qu'à garder un pool d'hormones au voisinage de leur site d'action. On peut enfin citer aussi la possibilité d'action des hormones T3 et T4 sur les différents organites cytoplasmiques, comme les mitochondries.

7- Les rôles des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes ont un rôle général d'accélérateur des métabolismes de l'organisme, mais aussi des effets spécifiques au niveau de différents tissus.

7-1- Effets sur les métabolismes

- Ces hormones augmentent la consommation d'oxygène et la thermogénèse: le métabolisme basal est plus élevé.

- La lipogénèse et la lipolyse sont sous la dépendance du fonctionnement de la thyroïde. On constate qu'une augmentation de la T3 et T4 diminue les concentrations sanguines de LDL et de cholestérol. La synthèse hépatique du cholestérol est stimulée, mais la dégradation de celui-ci l'est plus encore.

- L'hyperthyroïdie provoque une augmentation de la production de glucose et de son utilisation ayant pour conséquence une glycosurie et une hyperglycémie postprandiale excessive en cas de sur-plus d'hormones thyroïdiennes.

- Sur le métabolisme des protéines, on observe qu'à doses physiologiques, les hormones thyroïdiennes sont anabolisantes grâce à une action directe et indirecte, en stimulant d'autres substances anabolisantes comme les glucocorticoïdes. Cependant, à doses trop élevées, elles ont un effet catabolisant.

7-2- Effets spécifiques au niveau des différents tissus.

- Os et squelette: Les hormones thyroïdiennes agissent à la fois sur la synthèse et la destruction osseuse, la destruction étant quand même un peu plus active que la synthèse. Par conséquent, une ostéoporose peut apparaître dans les hyperthyroïdies, réversible au retour à l'euthyroïdie.

-Muscles et cœur : Ces hormones ont une action sur les protéines musculaires, en particulier la myosine. Au niveau cardiaque, la T3 et la T4 ont un effet chronotrope (augmentent la fréquence cardiaque), inotrope (augmentent la force de contraction), et dromotrope (facilite la vitesse de conduction). Les muscles lisses sont également concernés, comme ceux impliqués dans la motilité intestinale : une augmentation du métabolisme thyroïdien les stimule, accélérant le transit jusqu'à provoquer une diarrhée.

-Le système nerveux : Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important dans le développement et la maturation du système nerveux. Une carence à la naissance ou pendant les premières années de vie peut conduire à un retard mental plus ou moins important. Chez l'adulte, un manque d'hormones va ralentir l'intellect, le sujet devient léthargique. Au contraire, un sujet qui reçoit un excès d'hormones thyroïdiennes est hyper-irritable et réagit excessivement à son environnement.

-Le système reproducteur : La thyroïde intervient dans le déroulement de la puberté, une hypothyroïdie peut être responsable d'un retard. Chez l'adulte, un dysfonctionnement thyroïdien perturbe la fertilité et la sexualité.

8- Les anomalies de sécrétion des hormones thyroïdiennes

Un mauvais fonctionnement de la thyroïde entraîne des troubles très variés, étant donné les multiples fonctions des hormones thyroïdiennes.

Les anomalies courantes dans la production des hormones thyroïdiennes sont :

- l'hypothyroïdie, si la production d'hormones thyroïdiennes est insuffisante; elle se traduit par une sorte de mise au ralenti de certaines fonctions: perte de mémoire, humeur dépressive, fatigue, frilosité, constipation, ralentissement du rythme cardiaque.

- l'hyperthyroïdie, si la production d'hormones thyroïdiennes est excessive; elle provoque des phénomènes inverses: nervosité, agressivité, sueurs, diarrhées, palpitations et accélération du rythme cardiaque.

Les anomalies dans les dimensions de la thyroïde sont :

- le goitre, augmentation parfois très prononcée du volume de la thyroïde ;
- le nodule, augmentation localisée du volume thyroïdien sous forme de petites boules plus fermes.

8-1- Hypothyroïdie

Elle correspond à l'incapacité de la thyroïde à produire suffisamment d'hormones thyroïdiennes.

- Les symptômes sont ceux d'un ralentissement métabolique général et de troubles psychiques : fatigue physique et intellectuelle, syndrome dépressif; constipation acquise, bradycardie, œdème et prise de poids, crampes, paresthésies, douleurs et raideurs musculaires, hypothermie, frilosité.

La peau devient sèche, les poils se raréfient.

- L'hypothyroïdie peut être liée à une affection de la thyroïde (dite « périphérique ») ou à un déficit de stimulation hypophysaire (centrale).

L'hypothyroïdie périphérique représente 98 % des cas. Parmi eux, plus de 50 % sont d'origine auto-immune, dont la thyroïdite d'Hashimoto dans 80 % des cas: l'organisme, prédisposé génétiquement, fabrique des anticorps dirigés contre la thyroperoxydase. 40 % des hypothyroïdies périphériques sont secondaires au traitement d'une hyperthyroïdie et 10 % à une mauvaise observance du traitement de l'hypothyroïdie, à une radiothérapie cervicale ou thoracique ou à une iatrogénie. Les autres causes d'hypothyroïdie (congénitale, carence iodée sévère) sont très rares.

- Le diagnostic d'hypothyroïdie est biologique :

TSH anormalement élevée, T4L anormalement basse. Il n'y a pas de normes établies consensuellement, se référer à celles du laboratoire. Les anticorps anti-peroxydase (anti-TPO) positifs confirment une thyroïdite d'Hashimoto. D'autres examens (échographie...) sont utiles au cas par cas.

8-2- Hyperthyroïdie

Elle se rencontre lorsque la glande thyroïde produit en excès les hormones thyroïdiennes.

- Des signes cardio-vasculaires sont quasiment constants : tachycardie, palpitations, douleurs thoraciques, essoufflement. Sont souvent retrouvés :

fatigue, troubles du sommeil, troubles de l'humeur, irritabilité, perte de poids souvent rapide et importante, diarrhée chronique, diminution de la force musculaire, crampes, tremblements fins au

niveau des extrémités, hypersudation. Une saillie anormale des yeux à l'extérieur des orbites (exophtalmie), avec un regard fixe, est souvent observée, sans relation avec le degré d'hyperthyroïdie.

- La maladie de Basedow est à l'origine de l'hyperthyroïdie dans 60 % des cas. Dans cette maladie auto-immune, les anticorps se fixent sur les récepteurs de la TSH. Ils se comportent comme des agonistes et augmentent la sécrétion d'hormones thyroïdiennes. L'autre cause principale d'hyperthyroïdie est la présence de nodules hypersécrétants sur la thyroïde. Lorsqu'il n'y en a qu'un, on parle d'adénome toxique, et de goitre toxique multinodulaire s'il y en a plusieurs. Des thyroïdites, comme vues plus loin, peuvent être source d'hyperthyroïdie, tout comme des médicaments. Enfin, la maladie d'Hashimoto peut parfois débiter par une phase d'hyperthyroïdie.
- Une hypertrophie de la thyroïde (ou goitre) est perceptible à la palpation. Le dosage sanguin montre une TSH anormalement basse et une T4L anormalement élevée. Les anticorps anti-récepteurs de la TSH sont positifs dans la maladie de Basedow.

L'échographie et la scintigraphie (mesurant la fixation de l'iode par la thyroïde) permettent de déterminer l'étiologie. Des examens cardiaques ou ophtalmologiques peuvent être nécessaires.

8-3- Autres thyroïdites

D'autres thyroïdites auto-immunes sont plus rares. Transitoires le plus souvent, elles débutent par une hyperthyroïdie suivie d'une hypothyroïdie. La thyroïdite silencieuse, en général peu symptomatique, est la plus fréquente. La thyroïdite de De Quervainse traduit par des douleurs cervicales associées à de la fièvre et à une altération de l'état général.

La thyroïdite du post-partum concerne 5 % des grossesses et survient 2 à 6 mois après un accouchement ou un avortement ; l'hypothyroïdie persiste alors dans 25 % des cas.