

Dr A. BENATTALAH

2^{ème} année médecine

2023/2024

LES HORMONES THYROIDIENNES

I/INTRODUCTION :

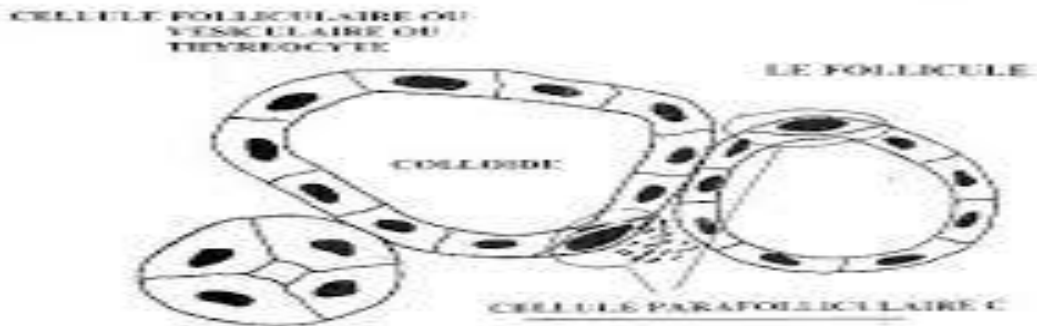
Les dysthyroïdies sont parmi les maladies endocriniennes les plus fréquentes. Elles sont de plus en plus souvent et précocement diagnostiquées par la coordination des informations apportées par la clinique, la biologie et l'imagerie. Cependant l'interprétation d'un bilan biologique thyroïdien nécessite de bien connaître les facteurs susceptibles de modifier les paramètres impliqués, hormones thyroïdiennes et facteurs de régulation. De plus la surveillance thérapeutique est indispensable du fait de variations individuelles importantes.

II/RAPPELS PHYSIOLOGIQUES : la glande thyroïde est fonctionnelle dès le 70^e jour de vie fœtale (12 sem) Le volume et le poids de la glande subissent des variations notables, surtout chez la femme, en fonction des étapes de l'activité génitale. C'est un ensemble tissulaire à structure folliculaire, comprenant environ 3 millions de follicules. Chaque follicule ou thyrocyte est composé d'une couche de cellules épithéliales à double polarité : un pôle basal, proche du réseau capillaire et un pôle apical, présentant des microvillosités. Ce sont des cellules de type sécrétoire. L'espace interne contient une substance colloïde riche en une glycoprotéine iodée ; **la thyroglobuline.**

La fonction essentielle de la thyroïde est la synthèse des hormones iodées thyroïdiennes. Les hormones thyroïdiennes sont les seules molécules organiques de l'organisme à posséder de l'iode ces hormones contrôlent le métabolisme général, le développement et la différenciation tissulaire.

Remarque : la calcitonine produite par les cellules C de la glande thyroïde n'est pas comptée parmi les HT, mais parmi les hormones du métabolisme phosphocalcique.

HISTOLOGIE



1. Fonction endocrinienne :
unité fonctionnelle = le follicule thyroïdien
fonction = sécrétion des hormones T3 et T4
2. Fonction neuro-endocrinienne :
unité fonctionnelle = la cellule parafolliculaire C
fonction = sécrétion de la thyrocalcitonine TCT

III/Biosynthèse des hormones thyroïdiennes :

La biosynthèse des HT, dont nous produisons environ 100 µg par jour, s'effectue en plusieurs étapes et nécessite la présence de précurseurs ; l'iode oligoélément clé pour le fonctionnement de la thyroïde.

La thyroglobuline : glycoprotéine matrice de la synthèse des hormones thyroïdiennes, représente la forme de stockage des HT inactives et le réservoir de l'iode.

a/ APPORT ALIMENTAIRE de l'iode : les besoins en iode sont de 100 à 150µg/j.

L'OMS et l'UNICEF soutiennent les programmes d'iodation du sel alimentaire.

Les sources d'iodures sont variées, les besoins varient en fonction de l'âge et de certaines circonstances notamment la grossesse et l'allaitement.

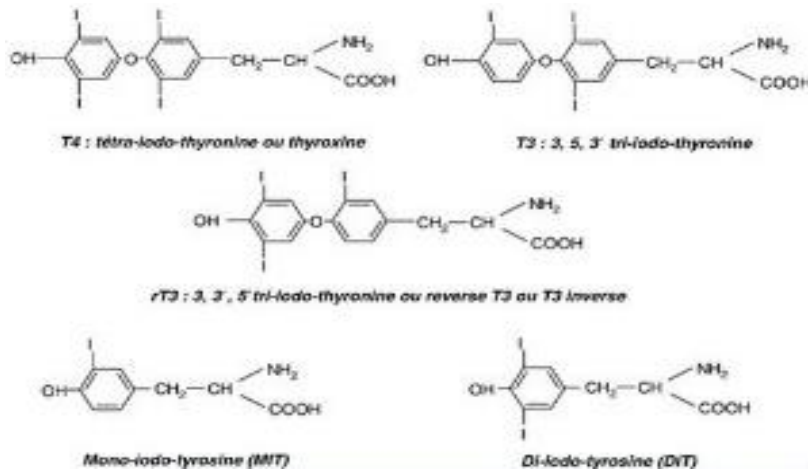
L'iode alimentaire est réduit en iodures dans l'estomac. Les iodures sont absorbés au niveau de l'intestin grêle et subissent pour l'essentiel une captation par la thyroïde ou une élimination rénale. Sur les 25 à 50 mg contenus dans l'organisme, 50% sont concentrés dans la glande.

b/Les étapes de biosynthèse des hormones thyroïdiennes

b-1 captation de l'iodure par la glande thyroïde:

La captation des iodures par le thyrocyte s'effectue au pôle basal de la cellule grâce à une pompe à iodures, mécanisme membranaire de transport actif nécessitant de l'ATP ; c'est un symporteur Na⁺/I⁻ avec échange de Na⁺ (pompe ne fonctionne que dans une direction). Dans le thyrocyte l'iode est transporté selon un mécanisme de

diffusion facilitée par la pendrine au niveau du pôle apical. La thyroïde capte environ 100 µg d'iode/j et contient environ 10 à 12 mg des 25 mg d'iode de l'organisme.



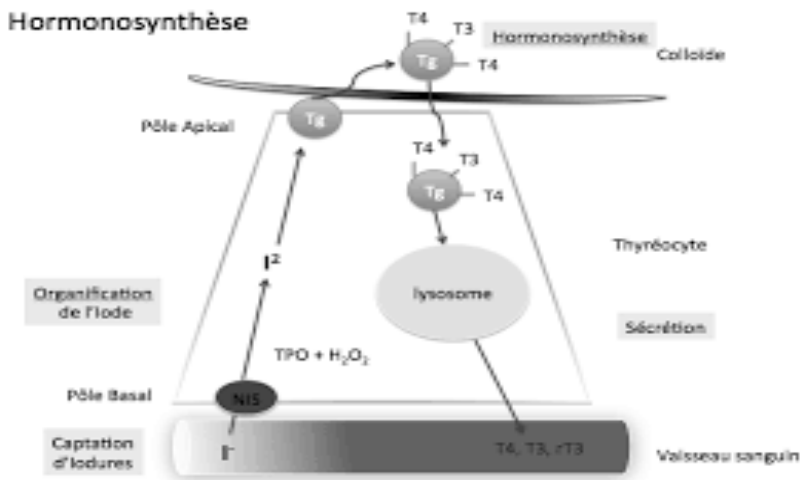
Les ions iodures quittent les cellules épithéliales par des canaux et pénètrent dans la substance colloïde où ils sont oxydés grâce à une peroxydase située sur la membrane. La captation est fortement stimulée par la TSH. La pompe à iodures est inhibée directement par des ions de même signe : bromures, thiocyanates.....

b-2 TG et son iodation : la TG, glycoprotéine de 660 kDa, exclusivement synthétisée par les cellules folliculaires de la glande, elle dispose d'environ 130 résidus tyrosine, elle constitue 90% des protéines de la colloïde.

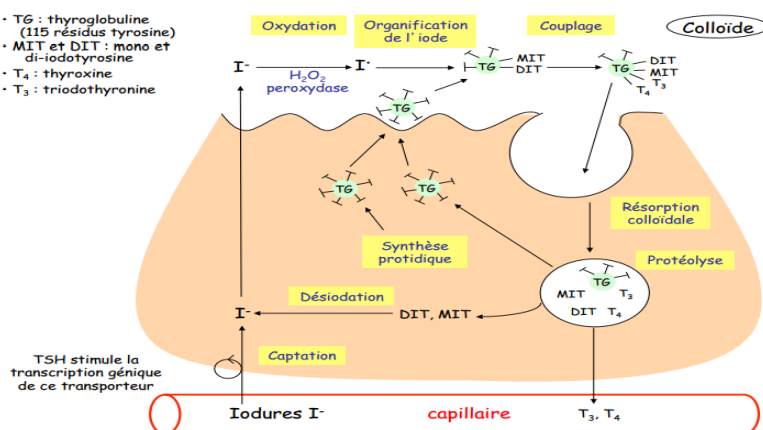
l'iodation de cette molécule comporte plusieurs étapes, toutes sous dépendance d'une enzyme **la thyroperoxydase (TPO)**. Cette iodation se fait dans la lumière folliculaire au contact de la membrane apicale du thyrocyte.

L'iode oxydé se fixe sur certains des résidus tyrosyl de la thyroglobuline : il se forme, selon un processus rapide, des mono-iodotyrosyl MIT et di-iodotyrosyl DIT, par iodation en 3 et /ou 5 des résidus tyrosyl grâce à la TPO. Cette enzyme a deux sites actifs est présente dans les microvillosités externes de la membrane apicale. Les inhibiteurs de cette enzyme sont les antithyroïdiens de synthèse voire des substances alimentaires. Le couplage de résidus MIT et DIT amène, au sein de la structure protéique qu'est la thyroglobuline, et selon un processus lent la formation des hormones tri-iodothyronine T3 (par condensation de 1 MIT et

1 DIT) et tétra-iodothyronine ou thyroxine T4 (par condensation de 2 DIT) catalysé par la TPO.

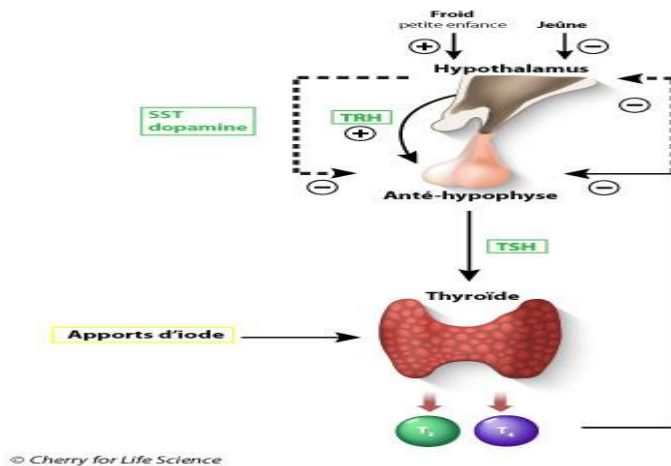


b-3 Protéolyse de la thyroglobuline : il y'a libération des différents produits hormonaux à partir de la thyroglobuline iodée au niveau de la colloïde, ces molécules de thyroglobuline sont captées par les cellules folliculaires par endocytose qui va former une vésicule. Cette dernière va fusionner avec un lysosome pour former un phagolysosome. Les protéases contenues dans les lysosomes fragmentent la thyroglobuline, ce qui libère T3 et T4 ainsi qu'une grande quantité d'acides aminés. Les hormones libérées diffusent dans le sang et s'y lie à leurs protéines de transport. (20% des produits iodés) Les autres produits iodés libérés, MIT et DIT sont désiodés par une iodotyrosine-deshalogénase microsomiale ; l'iode minéral est ainsi recyclé dans le follicule thyroïdien à 80%.



IV/ REGULATION DE LA BIOSYNTHESE ET DE LA SECRETION

- Le principal niveau de régulation est l'axe hypothalamo-hypophysaire. La synthèse des hormones thyroïdiennes est sous le contrôle de la TSH.



La TSH glycoprotéine de 28 KDa, formée de 2 sous unités α et β glycosylées et unies par des liaisons non covalentes. Seule la sous unité β confère à la TSH sa spécificité biologique et immunologique produite par les cellules thyrotropes de l'adénohypophyse avec un taux de production de 50 à 200 mU/j

La régulation de biosynthèse : axe thyrotrope : TSH agit à différentes étapes de l'hormono-synthèse : capture de l'iode, iodation de la thyroglobuline, pinocytose hydrolyse de la TG et sécrétion hormonale. La sécrétion de TSH est elle-même sous le contrôle d'un tri peptide, la TRH ou thyrolibérine, sécrétée par l'hypothalamus. Après fixation sur des récepteurs antéhypophysaires spécifiques, il y'a activation de l'adénylcyclase et phosphorylation de protéines kinases amenant une augmentation de synthèse et de sécrétion de TSH.

La sécrétion de TRH est inhibée par les hormones thyroïdiennes, mais aussi par les hormones de type noradrénaline, dopamine ou sérotonine et activée par des facteurs tels le froid ou le stress.

La TRH est libérée sous forme de pulses et suivant un rythme circadien, à maximum nocturne et minimum en milieu de journée. La TSH présente donc aussi un rythme nyctéméral, avec un maximum en première partie de nuit et un minimum à midi. D'autres mécanismes de régulation de la sécrétion hypophysaire de TSH ont été mis en évidence, notamment les agents adrénérgiques qui activent le système adénylcyclase. L'activation est inhibée par les β bloquants.

- Il existe aussi un système intra thyroïdien autorégulateur, **l'effet Wolff-Chaikoff**. Les fortes doses d'iodures inhibent l'iodation de la thyroglobuline et donc la formation excessive d'hormones thyroïdiennes. Cependant il existe un échappement à cet effet. Après 48 h, la persistance d'une surcharge iodée n'entraîne plus cette inhibition de synthèse, mettant ainsi le sujet à l'abri d'une hypothyroïdie secondaire.
- Apport d'iode (alimentation, produits iodés) : carence/surcharge iodée entraîne une perturbation de leur synthèse et sécrétion.

V/ TRANSPORT SANGUIN DES HORMONES THYROIDIENNES :

Les hormones circulent principalement sous forme liée à des protéines plasmatiques, de concentrations fort différentes et d'affinités très variables. Ce sont la TBPA (thyroxin binding pré albumine ou transthyréline TTR), la thyroxin binding globulin TBG et l'albumine toutes synthétisées par le foie. Ces trois protéines ne sont pas saturées physiologiquement par les hormones thyroïdiennes. TBPA et TBG sont en faible concentration mais fortement affines. L'albumine est peu affine. La TBG présente une affinité pour la T4 supérieure à celle pour la T3. Elle lie les $\frac{3}{4}$ de la T4 et de la T3.

Le rapport des hormones libres sur les hormones liées est d'environ 1/1000, ce qui montre un équilibre nettement favorable à la forme liée. Bien qu'en infime proportion, la forme libre des hormones thyroïdiennes est la seule fraction physiologiquement active.

Ainsi, la T4 libre (T4L ou FT4) représente 0,03% de la T4 totale ; elle a une demi-vie de six jours ; pour la T3 libre (T3L ou FT3), c'est 0,3% de la T3 totale avec une demi-vie d'un jour.

Les variations de la concentration plasmatique de TBG peuvent influencer l'activité des hormones thyroïdiennes. Si la concentration de TBG est basse, l'activité des hormones augmente car le nombre de molécules d'hormone libre est plus élevé, or il s'agit de la forme active. En revanche, si la concentration de protéines de transport augmente, il y a moins de molécules d'hormones sous forme libre, l'activité de l'hormone diminue. En thérapeutique, ceci est important car beaucoup de médicaments (la digitoxine, glycoside tonocardiaque) font concurrence aux hormones thyroïdiennes pour les sites de liaison des protéines de transport et augmentent ainsi leur activité.

VI/ CATABOLISME DES HORMONES THYROIDIENNES :

a) **désiodation périphérique** : la T4 représente surtout un précurseur de la T3 ; la désiodation de la T4 se réalise dans tous les organes périphériques cibles, principalement le foie, reins et muscles, par la thyroxine 5' désiodase. Cette désiodation induit la formation de T3 (T3 plasmatique provient directement de la thyroïde à raison de 20%) mais aussi de T3 reverse (T3r), hormone produite par erreur par désiodation en C-5 au lieu de C-5' biologiquement inactive. Certaines circonstances peuvent augmenter l'activité de cette hormone.

Les hormones thyroïdiennes T4 et T3 diffèrent par de nombreuses caractéristiques : la T3 est plus diffusible, plus rapidement catabolisée mais 5 fois plus active.

En conclusion, chez le sujet normal, la T4 et sa forme libre active sont le **reflet de l'activité thyroïdienne, la T3 constitue l'hormone active.**

b) **catabolisme des hormones thyroïdiennes** : les hormones thyroïdiennes sont dégradées au niveau hépatique et rénal. Les hormones sont conjuguées surtout à l'acide glucuronique, les dérivés conjugués étant éliminés par voie biliaire puis hydrolysés au niveau intestinal, avec réabsorption possible des dérivés hormonaux iodés par cycle entéro-hépatique. Ces hormones peuvent aussi subir une désamination puis une décarboxylation et oxydation de la chaîne latérale alanine produisant ainsi des triodo acétique acid (TRIAC) et TETRAC les tétra iodo acétique acid. Ces catabolites ont une activité thyromimétique à utilisation pharmacologique.

VII/MODE D'ACTION DES HORMONES THYROIDIENNES : elles exercent un effet non génomique sur différentes cibles cellulaires mais leur implication majeure se situe au niveau de la régulation de la transcription de gènes cibles.

C'est essentiellement sous la forme de T4 que les HT entrent dans la cellule qui convertie en T3 (hormone active), progresse jusqu'au noyau se lie au récepteur. Ce récepteur est plus affiné pour la T3. Il s'ensuit une activation de la transcription et l'augmentation de l'activité des ARN polymérase et des protéines kinases avec une diversité importante des réponses cellulaires.

Certains médicaments modifient ce mode d'action : amiodarone.

VIII/ EFFETS BIOLOGIQUES DES HORMONES THYROIDIENNES :

La thyroïde synthétise nettement plus de T4 que de T3 avec un rapport de

concentration de 20 pour 1. L'activité biologique de la T3 est cependant essentiellement supérieure, car elle peut traverser plus facilement la membrane cellulaire à cause du 4^{ème} atome d'iode manquant.

1/effets sur la croissance et le développement : les HT sont indispensables à la croissance et au développement en particulier pour le SNC et pour l'os.

a) croissance et développement du SNC : participent aux mécanismes de maturation et de mise en place des connexions neuronales ainsi qu'à la myélinisation.

b) croissance et développement du squelette : les HT sont nécessaires à la différenciation et à la maturation osseuse, elles agissent en synergie avec l'hormone de croissance.

2/ effets au niveau cardiaque : la T3 augmente l'expression des récepteurs β adrénergiques et augmente la sensibilité du cœur aux catécholamines. Il conduit à une contractilité augmentée (inotrope +), élévation de la fréquence (chronotrope+), synthèse de la myosine participant à la contraction cardiaque.

3/ effets au niveau digestif : régulation du transit.

4/effets au niveau musculaire : contrôle de la contraction musculaire

5/ hématopoïèse : régulation du métabolisme du fer

6/effets métaboliques :

a)métabolisme de base : HT sont des découplant de la chaîne respiratoire mitochondriale, ce qui entraîne une activation des oxydations respiratoires, sans synthèse supplémentaire d'ATP, mais avec production accrue de chaleur. Cette activation des oxydations cellulaires entraîne l'activation des voies métaboliques énergétiques

b) métabolisme glucidique : HT sont hyperglycémiantes (majorent l'absorption intestinale des glucides)

c)métabolisme lipidique :effet hypocholestérolémiant

d) métabolisme protidique : effet catabolisant à dose supraphysiologique

e) métabolisme hydro minéral : les HT augmentent la filtration glomérulaire

IX/LES PATHOLOGIES THYROIDIENNES

Les pathologies thyroïdiennes touchent tous les âges, surtout le sexe féminin, avec principalement des nodules chez les jeunes filles et des étiologies auto-immunes chez la femme plus âgée. Les nouveaux nés et les personnes âgées constituent des groupes à dépister.

Les pathologies thyroïdiennes caractérisées biologiquement par une

augmentation ou diminution des hormones thyroïdiennes appelées hyper ou hypothyroïdie (dysthyroïdie)

1/ SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

| Hyperthyroïdie | Hypothyroïdie |
|------------------------|---|
| Mains chaudes | Froideur cutanée |
| Hypersudation | Hyposudation, pâleur |
| Tachycardie | Bradycardie |
| Thermophobie | Frilosité |
| Amaigrissement | Prise de poids |
| Diarrhée | Constipation |
| Nervosité, tremblement | Ralentissement physique et psychique |
| Réflexes vifs | Réflexes lents |
| Polyurie, polydipsie | Infiltration cutanéomuqueuse, dépilation, ongles cassants |

Lors de l'examen clinique, des anomalies morphologiques (goitre, nodule), pouvant être associées à des signes cliniques d'hypo- ou d'hyperthyroïdies. La stratégie décisionnelle varie mais le dosage de 1^{ère} intention est consensuellement celui de la **TSH**.

2/DEMARCHE DIAGNOSTIQUE devant une anomalie morphologique :

a/Un goitre : très fréquent et découvert le plus souvent chez la femme jeune.

Ce dernier évolue souvent avec apparition de nodules et/ou des signes fonctionnels frustrés. Le goitre simple correspond à une hypertrophie diffuse normofonctionnelle et non inflammatoire. L'évaluation de la TSH permet ainsi de montrer une euthyroïdie (TSH normale). Une carence iodée sévère peut entraîner l'apparition d'un goitre par adaptation de la fonction thyroïdienne au déficit en iode.

b/ Un (des) nodule(s) thyroïdien(s) : un nodule correspond à une hypertrophie localisée du tissu thyroïdien, fréquemment trouvé chez 4 à 7% de la population générale lors de l'examen clinique, plus de 90% des nodules sont bénins. Selon la valeur de la TSH, différentes étiologies sont suggérées et des examens complémentaires effectués.

3/LES HYPOTHYROIDIES :

d'un point de vue biologique, on parlera des hypothyroïdies congénitales et les hypothyroïdies primaires de l'adulte.

Les hypothyroïdies congénitales : maladie fréquente et grave, mais facilement traitable.

●TSH examen de 1^{ère} intention, si dépasse un certain seuil (établi par les laboratoires) la T4 est dosée

Le traitement substitutif précoce par la L-thyroxine conduit à une amélioration spectaculaire du pronostic mental.

Les hypothyroïdies congénitales sont surtout la conséquence d'ectopie puis d'athyréose, d'atteintes auto-immunes.

Les hypothyroïdies primaires de l'adulte :

Affections fréquentes souvent de symptomatologie pauvre, d'installation progressive et donc reconnues le plus souvent tardivement. Le sex ratio est de 8 femmes pour un homme. L'incidence augmente avec l'âge, avec la notion de formes frustes (infraclinique ou asymptomatique)

Le bilan biologique montre une TSH pas toujours très augmentée et une T4 quasi normale.

Dans les populations occidentales, les étiologies les plus fréquentes sont **auto-immunes** et souvent à caractère familial : - la thyroïdite d'Hashimoto avec infiltration lymphoplasmocytaire de la thyroïde, amenant l'apparition d'un goitre ferme indolore hétérogène on nodulaire, est rencontrée chez la femme après 50 ans ; le dosage **des anti TPO** (anticorps anti TPO) est indiqué et sont retrouvés à titre élevé.

- Le myxœdème idiopathique avec atrophie du tissu thyroïdien, même symptomatologie clinique et biologique (antiTPO à titre moins élevé) que précédemment et est retrouvé chez la femme après ménopause

- Les cause iatrogènes ne doivent pas être sous estimées : causes médicamenteuses, cause chirurgicale, radiothérapie cervicale ou métabolique à l'iode 131

- Les hypothyroïdies par carence iodée : fréquente dans certaines régions du globe.

4/Les hyperthyroïdies a)primaires de l'adulte : hypersécrétion prolongée d'hormones thyroïdiennes avec hyperfonctionnement du tissu thyroïdien amène

pour toutes les étiologies, des manifestations d'hyper métabolisme ou syndrome de thyrotoxicose. Cette hypersécrétion est non freinable.

Le bilan biologique : TSH abaissée parfois indosable, T4L et T3L augmentées dans les formes franches.

Quand les hormones sont peu modifiées, le test au TRH devient utile (test dynamique).

Les hyperthyroïdies touchent 10 fois plus les femmes que les hommes :

La maladie de basedow : caractérisée par un goitre, une exophtalmie, maladie auto-immune et apparition d'auto-anticorps stimulant le récepteur de la TSH (thyroïdite lymphocytaire).

Surveillance du traitement : dosage des **Ac anti R-TSH**.