

# Les hormones thyroïdiennes lors de la vie fœtale

Les hormones thyroïdiennes sont indispensables à la vie. Elles jouent un rôle dans le **métabolisme énergétique** (métabolisme de base), en particulier la **thermogenèse** (régulation de la température corporelle à 37°).

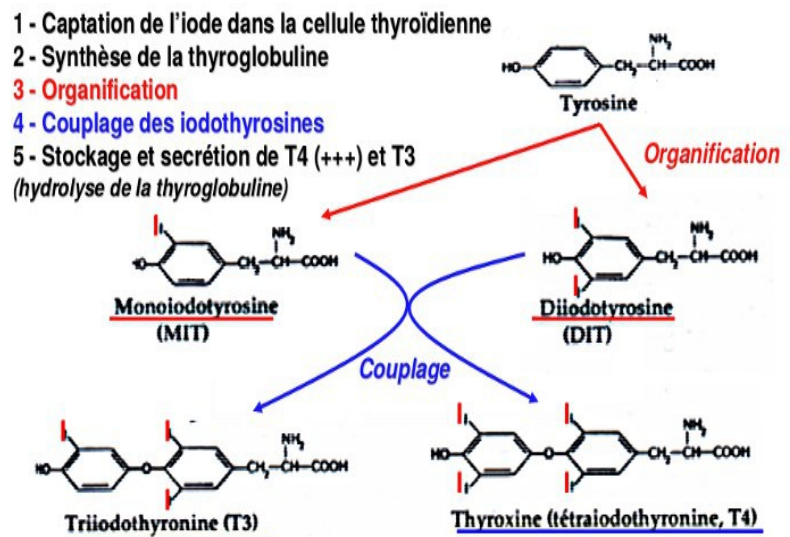
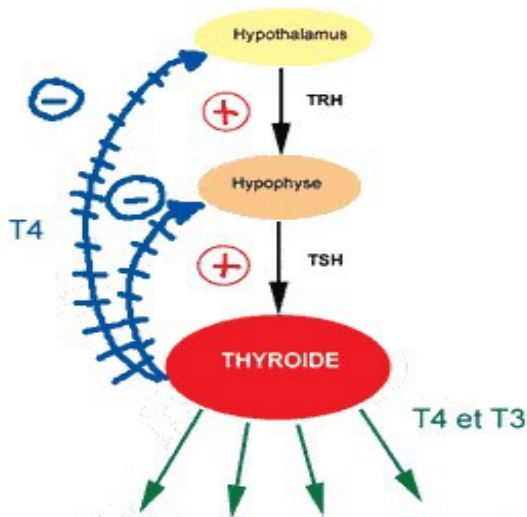
Elles sont essentielles à la différenciation et à la **maturation** du **SNC** et du **tissu osseux**.

Fœtus → c'est la mère qui régule sa thermogenèse et non ses propres H thyroïdiennes (donc reverse T3)

## 1. La synthèse des H thyroïdiennes par l'axe thyroïdote.

Pour faire des hormones thyroïdiennes il faut une hypophyse fonctionnelle.

Elles sont synthétisées par la **glande thyroïde** (région antérieure du **cou**), sous contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire par l'intermédiaire de la sécrétion de **TSH** par les **cellules thyroïdotes de l'hypophyse**.



**Impossible de fabriquer des H thyroïdiennes sans TSH/ sans iode** (les seules hormones constituées d'iode)

(RQ : l'iode est fourni via l'alimentation sous forme d'iodure)

→ Glande thyroïde possède des cellules **folliculaires** qui vont capter l'iode.

**Organification** : capacité des cellules folliculaires via la thyro-peroxydase, de fixer de l'iode sur les résidus tyrosine

→ L'iode peut être recyclée par l'organisme

→ La présence **d'iode** est une **spécificité** des hormones thyroïdiennes.

→ Les hormones thyroïdiennes matures sont T4 (levothyroxine) et T3 **en fonction du nombre de molécules d'iode qu'elles portent**.

→ L'hormone la plus active est T3, la T4 est aussi active mais est surtout un précurseur de T3 (forme de réserve)

♥ Il y a dans le sang circulant **80% de T4** et **20% de T3**.

♥ Les **H thyroïdiennes** sont pour **99% complexées à des protéines de liaison**. Cette liaison est un phénomène de régulation complémentaire, en limitant la suractivité biologique. La protéine spécifique est la TBG (Thyroxine Binding Globulin) mais aussi la TBA (Thyroxine Binding PreAlbumine)

**Pathologie** : en cas d'anomalie de la thyroïde ou de l'hypophyse, les hormones thyroïdiennes ne seront pas synthétisées. En cas de manque d'iode également.

## 2. Transport et activité



L'hormone T4 est changée en T3 (forme biologiquement active) **au niveau des tissus cibles** (Mono-deiodination périphérique) : **5'mono deiodinase** (voie physio : T4 → T3) et **5mono deiodinase** (T4 → reverse T3 inactive)

La **reverse-T3** ne possède **aucune activité biologique**.

→ permet de limiter les dépenses énergétiques de l'organisme dans certains tissus au profit du SNC ou de la fonction cardiaque, en particulier en cas de grande dénutrition.

L'enzyme responsable de cette réaction est la **mono-deiodinase** (MDI). Il en existe plusieurs isoformes dont l'expression est dépendante de la période de la vie et des tissus:

- **MDI-I** : Adulte +++ (foie, rein, thyroïde) : T4 → T3
  - **MDI-II** : Adulte, fœtus (placenta, cerveau) : T4 → T3
  - **MDI-III** : Fœtus +++ (placenta, foie, cerveau, peau), : T4 → **reverse T3** (car il n'a pas besoin de réguler sa thermogénèse, ou son métabolisme)
- ➔ chez l'adulte (dans la majorité des tissus pour protéger des dépenses énergétiques)
- ex : qd anorexie ou stress

Dans le sang circulant, les hormones thyroïdiennes sont sous forme liée (TBG - SHBG).

⚠ Le métabolisme de H thyroïdiennes est relativement complexe et est soumis à plein de voie de régulation (que ce soit au niveau de leur sécrétion ou de leur activité biologique)

## 3. Réception dans les tissus

Toutes les hormones **stéroïdiennes** passent facilement la membrane plasmique car elles sont hydrophobes et viennent se fixer sur leurs différents **récepteurs intracytoplasmiques** qui migrent dans le noyau pour modifier la transcription (récepteur à destinée nucléaire)

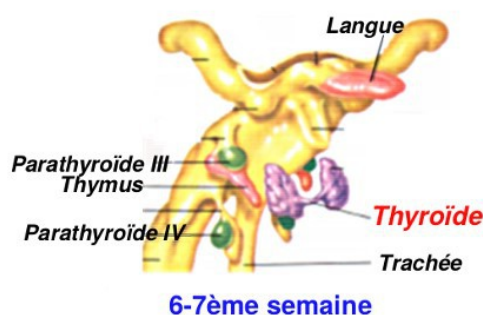
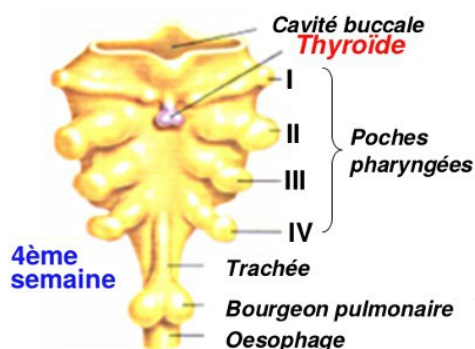
Les hormones **thyroïdiennes**, hydrophobes aussi, viennent se fixer (DIRECTEMENT) sur leurs **récepteurs nucléaires**. Il en existe 2 isoformes :

→ **RT $\alpha$**  (chr 17)

→ **RT $\beta$**  (chr 3).

Ça induit une **activation de la transcription génique** qui entraîne la stimulation de la thermogénèse, le transport de l'eau et des électrolytes, l'accélération du métabolisme des acides aminés et des lipides ainsi que la croissance et la différenciation tissulaire (SNC et surtout tissu osseux).

#### 4. Développement de la thyroïde



Premières ébauches : sous la langue → migration ventrale vers la base du cou.

Représente une **évacuation** du plancher du pharynx.

♥ Origine majoritairement **endodermique**, mais aussi **neuroectodermique** autour de la glande thyroïde (les cellules C = cellules différenciées qui n'interviennent pas dans la formation des H thyroïdiennes mais dans la synthèse de calcitonine)

#### a) Régulation

Régulation de la fonction thyroïdienne sous dépendance de la TSH qui se lie sur des récepteurs mb spécifiques à la surface des cellules thyroïdiennes.

TSH :

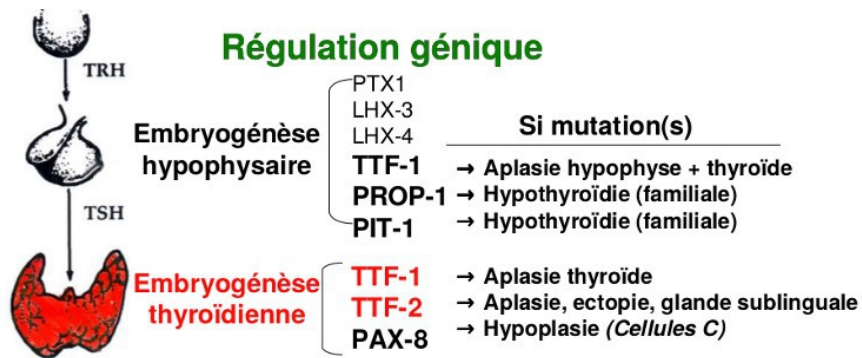
→ glycoprotéine

→ Synthé dans l'hypophyse ant

→ formée de 2 SU alpha ( commune à quasi toutes les gonadotrophines hypophysaires : LH, FSH, HCG, ..) et Beta (donne la spécificité biologique)

→ Régulée par : Rétrocontrôle neg sur l'ante hypophyse par T4 et T3 + Contrôle positif par la TRH (tripeptide sécrété par le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus qui atteindra l'hypophyse par le lexis capillaire porte = neurosécrétion)

Le développement de la thyroïde au cours de la vie fœtale grâce à différents gènes homéotiques :



La thyroïde se met en place rapidement pendant le développement par une évagination du plancher du pharynx (évagination du foramen caecum sous la forme d'une structure bilobée vésiculaire maintenue à la langue par le trictus thyroéoglosse).

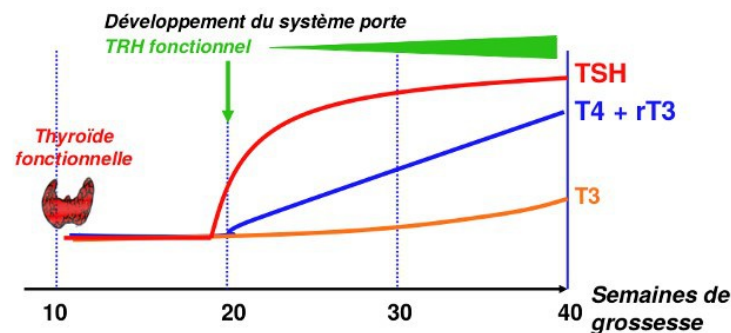
Descend progressivement pour atteindre sa localisation adulte en S6- S7 dans la région cervicale antérieure. Ainsi, le tractus thyroéoglosse s'atrophie et disparaît.

Les parties latérales de la glande thyroïde dérivent d'une partie du corps ultimo-branchial provenant de la 4ème poche branchiale → origine neuroectodermique qui va contenir des cellules C parafolliculaires (cellules qui produiront la calcitonine!)

**TTF-1** super important → aplasie si elle n'est pas exprimée (= absence de développement)

Deux cas : pas du tout de production / un peu de production mais qui va rapidement s'épuiser. Elle peut aussi être impactée par un pb au niveau hypophysaire (car pas de prod de TSH) → Hypothyroïdie

## b) Hormones fœtales et cinétique



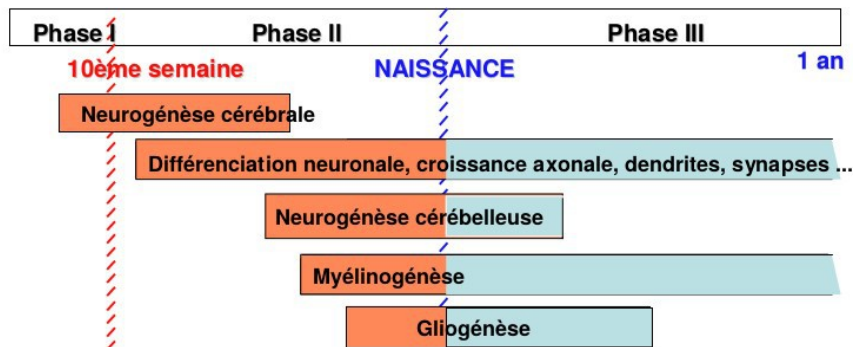
Pendant la **vie fœtale**, la voie métabolique normale est **T4 → reverse T3** car le fœtus n'a pas besoin de réguler sa température, il profite de l'environnement maternel. La **T3** commence à être produite à partir de la T4 en **fin de grossesse**.

**Thyroïde fonctionnelle** ~ 10/12<sup>ème</sup> semaine de vie (→ donc bien après sa migration : organisation possible), mais ce n'est qu'à partir de environ la 20<sup>ème</sup> semaine que le fœtus va pouvoir **produire** ses propres **H thyroïdiennes** cad seulement qd l'axe de commande central aura fini son développement, avec début de la production de **TSH** hypophysaire.

→ La quantité de T3 sera à peine remarquable en période fœtale, et augmentera en post natal (++)

### c) Développement du SNC et hormones thyroïdiennes

Le développement du SNC précoce au cours du 1er trimestre (**8<sup>ème</sup> semaine** = période sensible au malformation etc) nécessite les hormones thyroïdiennes. Hors le fœtus ne peut pas les synthétiser avant la 20<sup>ème</sup> semaine.



Ces hormones **T3** et **T4** peuvent passer la **barrière placentaire**. C'est donc le **métabolisme maternel** qui permet le **développement** du **SNC** du fœtus.

Les hormones hypophysaires sont toutes formées par 2 unités  $\alpha$  et  $\beta$ . La spécificité fonctionnelle est due à la sous-unité  $\beta$ .

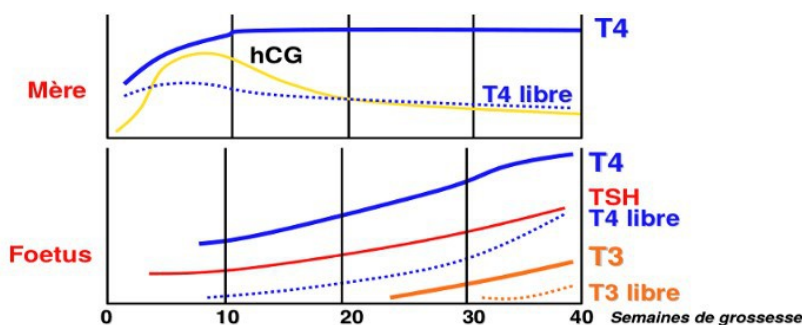
L'**hCG** produite par le **placenta** ressemble à la **TSH** (puisqu'elle comporte la **même sous unité alpha**) et va agir lorsqu'elle produite en **grande concentration** comme une « fake hormone » au niveau de la thyroïde maternelle. Cela va permettre de **stimuler** la production maternelle d'hormones thyroïdiennes.

*RQ* : donc tant qu'il n'y a pas de soucis pour la thyroïde maternel avant la 20<sup>ème</sup> semaine, il n'y aura pas de malformation.

### d) Coopération fœto-maternelle

La **sécrétion maternelle de T4 augmente au cours du premier trimestre**, car le fœtus est totalement dépendant de cette production pour le développe de son SNC.

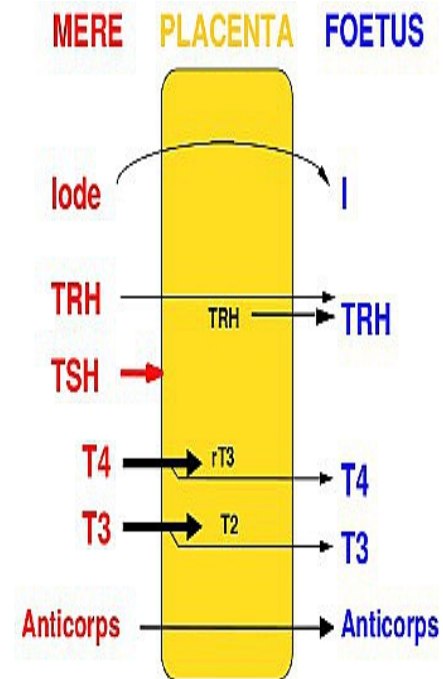
Cela est possible grâce à une production accrue de hCG qui se lie aux récepteurs spé à la TSH sur la thyroïde maternelle → Aug de la sécrétion maternelle de T4 ce qui permet la disponibilité de cette hormone pour le foetus



### e) 2.5.5 La barrière placentaire

- Les **hormones T3 et T4** passent en **très faible quantité** dans le sang fœtal.

- Le placenta exprime surtout la MDI-III (5 MonoDéiodinase) qui est inactivatrice des Hormones Thyroïdiennes
  - ➔  $T4 \rightarrow rT3$
  - ➔  $T3 \rightarrow T2$  (pas d'activité biologique)
- seules d'infimes qtités de T4 passeront
- on a une **augmentation de l'activité de la MDI-2** au niveau du **SNC** : transformation de la  $T4 \rightarrow T3$ 
  - Permet le développement/différenciation du SNC
- **TSH ne passe pas**
  - Cad si la commande centrale (hypophyse) du fœtus est défectueuse, il n'y aura pas de stimulation des hormones thyroïdiennes par la thyroïde foetale

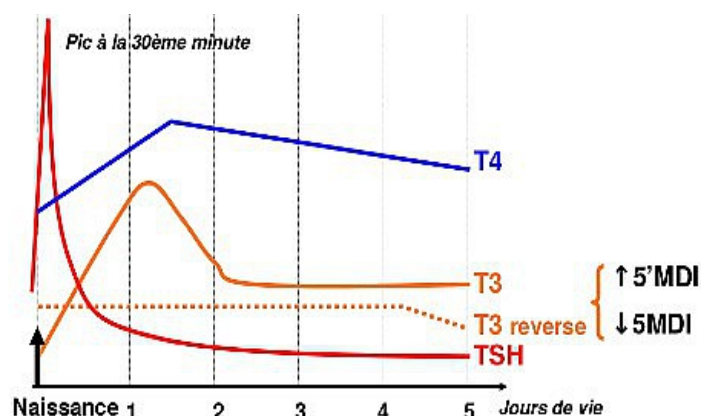


- Au niveau du **placenta**, la **MDI-III** transforme une grande partie de **T4 en rT3 (inactive)**
- **Passage des anticorps** = donc transmission des maladies auto-immune comme les thyroïdites chroniques

RQ : Le faible niveau de T3 dans le sang foetal est normal car **il n'a pas besoin de thermogénèse**.

## f) Adaptation de la fonction thyroïdienne à la naissance

Rupture des communications entre la mère et l'enfant = donc doit être seule à réguler sa thermogénèse.



Il y a un **pic de TSH** 30 minutes après la naissance. Cela stimule la production d'H thyroïdiennes par la thyroïde on qualifie cela « **hyperactivité thyroïdienne** »

- dure les 2 premiers jours de vie.

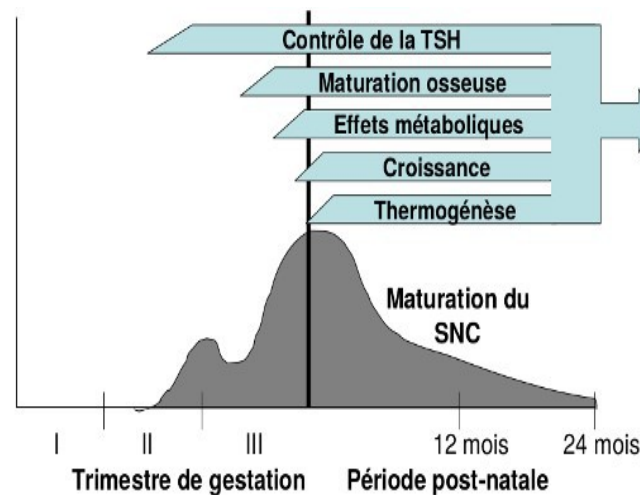


- La section du cordon ombilical entraîne le pic.

Les MDI inversent leur activité : la **5'MDI-I (T4 → T3)** prend le relais de la **5MDI-III (T4 → rT3)**.

5MDI (Rt3) activée uniquement chez l'adulte pour le protéger des dépenses énergétiques

### g) Chronologie de l'action des hormones thyroïdiennes



### 5. Malformations dues à l'hypothyroïdie néonatale

#### a) Symptômes (1 / 3500 - 4000 naissances)

##### ⇒ Hypothyroïdie néonatale

- On observe un **myxoedème** généralisé (face ronde, peau et abdomen jaunâtre infiltré) avec une **macroglossie** (langue hypertrophique), retard de fermetures des fontanelles, cheveux abondants, abdomen distendu avec hernie ombilicale
- Troubles du SNC : retard mental, troubles de la coordination (spasticité...).
- Le **tissu osseux n'est pas mature**
  - (mais **pas de retard de croissance = taille normale**)

### Hypothyroïdie néonatale

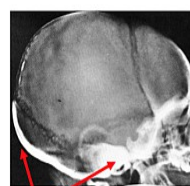


#### Myxoedème généralisé :

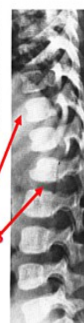
- face : *macroglossie*  
*retard de fermeture de fontanelles*  
*cheveux abondants*
- abdomen distendu avec hernie ombilicale

Hypothermie  
Retard mental  
Troubles de la coordination (spasticité...)  
Dysgénésie épiphysaire

### Impact des hormones thyroïdiennes sur le développement et la croissance osseuse



Densification de la base du crâne  
Dysgénésie vertébrales « vertèbres de poisson »



Aspect fragmenté des épiphyses

#### Période néo-natale

- Pas de d'influence sur la croissance longitudinale du fœtus
- Rôle important dans la maturation osseuse

## b) Étiologie (causes)

1. **Carence maternelle en iode** : si elle est apparue précocement en début de grossesse on aura des dommages neurologiques irréversibles.
  - Les **crétins goitreux** dus à un **manque d'iode** : Le manque d'iode dans certaines régions à entraîner des endémies goitreuses : développement anormal de la thyroïde pour tenter de compenser le manque d'iode. (**goitre** = gonflement de la glande thyroïde car elle n'arrive pas à fonctionner sans iode)

### ➔ **Domage neurologiques irréversibles**

2. **Anomalies de développement ou de la migration de la glande thyroïde** :
  - athyréose, ectopie...
  - tableau clinique fonction de l'importance du déficit et de son moment d'installation
3. **Troubles de l'hormono-synthèse** dû à un **déficit enzymatique héréditaire** = impact sur les peroxydases par exemple et donc organification (càd la liaison de l'iode sur les résidus tyrosine).

## c) Prévention

- Prévention de la **carence iodée** au cours de la grossesse (le sel à la baleine)
- Dépistage néotal de l'hypothyroïdie (**1/4000 naissances**) grâce au **dosage de TSH et T4 libre** (obligatoire !)
- Dépistage maternel de l'hypothyroïdie **légère mais suffisamment importante pour impacter le fœtus**