

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET
POPULAIRE**



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITE D'ALGER 1
FACULTE DE MEDECINE D'ALGER

Département de
MEDECINE Module
Biochimie

POLYCOPIE POUR LES ETUDIANTS

2^{ème} année médecine

Exploration de la thyroïde

Année universitaire : 2020-2021

Auteur : Pr Habak Nawal

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|----|
| Introduction..... | 6 |
| I. Rappel :..... | 6 |
| a) Anatomie et physiologie..... | 6 |
| b) Vascularisation et innervation de la thyroïde..... | 6 |
| c) Histologie de la thyroïde..... | 7 |
| II. Hormones Thyroïdiennes | 9 |
| a) Définition | 9 |
| b) Structure | 9 |
| c) Biosynthèse au niveau de la thyroïde | 9 |
| 1. Précurseurs de synthèse :..... | 10 |
| 2. Etapes de Biosynthèse des HT..... | 11 |
| d) Régulation de la biosynthèse..... | 16 |
| 1. L'AXE HYPOTHALAMOHYPOPHYSAIRE (TRH/TSH)..... | 16 |
| 2. L'autorégulation thyroïdienne correspond à des mécanismes transitoires permettant | 17 |
| 3. L'état nutritionnel..... | 18 |
| 4. Autres mécanismes de régulation..... | 18 |
| e) Transport sanguin | 18 |
| f) Desiodation des hormones thyroïdiennes..... | 19 |
| g) Mode d'action des hormones thyroïdiennes..... | 20 |
| h) Catabolisme des hormones thyroïdiennes | 21 |
| III. Effets biologiques des HT | 22 |
| a) Action sur le développement du système nerveux..... | 22 |
| b) Action sur la croissance et le développement | 22 |
| c) Actions métaboliques..... | 23 |
| 1. . Métabolisme de base..... | 23 |
| 2. Métabolisme glucidique | 23 |
| 3. Métabolisme lipidique | 23 |
| 4. Métabolisme protidique | 23 |
| 5. Actions cardiovasculaires..... | 23 |
| 6. Action tissulaires | 24 |
| IV. Evaluation biologique de la fonction thyroïdienne | 24 |
| a) Intérêt de la biologie | 24 |
| b) Dosage de la TSH..... | 24 |

| | | |
|----|---|----|
| c) | Dosage des HT T3, T4..... | 24 |
| 1. | la T4 libre (fT4) 2ème intention..... | 25 |
| 2. | Dosage de la T3 libre (FT3)..... | 25 |
| d) | Dosage des auto anticorps..... | 26 |
| 1. | Dosage des auto anticorps anti-péroxydase (Ac anti-TPO) | 26 |
| 2. | Anticorps anti récepteur de la TSH..... | 26 |
| 3. | Dosage anti microsomaux et anti- Tg | 26 |
| e) | Test à la TRH (Thyrolibérine)..... | 27 |
| f) | Autres dosage peu fréquents..... | 27 |
| 1. | Le dosage de thyroglobuline (Tg) | 27 |
| 2. | Dosage de calcitonine plasmatique..... | 28 |
| 3. | Dosages chimiques de l'iode : Paramètres peu utiles | 28 |
| 4. | Thyroxin binding globulin (TBG) : | 28 |
| g) | Dosages génétiques: prescription spécialisée | 28 |
| V. | Pièges d'interprétation du bilan thyroïdien | 29 |
| a) | Les variations physiologiques | 29 |
| 1. | Grossesse, fœtus, nouveau-né : | 29 |
| 2. | Les variations selon l'âge : | 29 |
| b) | Les interférences médicamenteuses..... | 29 |
| | Conclusion | 29 |

LISTE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1. Anatomie de la thyroïde | 6 |
| Figure 2. Vascularisation de la thyroïde | 7 |
| Figure 3. Histologie de la thyroïde..... | 8 |
| Figure 4. Effets biologiques de la calcitonine | 8 |
| Figure 5. Structure des hormones thyroïdiennes. | 9 |
| Figure 6. Précurseurs des hormones thyroïdiennes | 11 |
| Figure 7. Captation de l'iode. | 11 |
| Figure 8. «Organification de l'iode»..... | 12 |
| Figure 9. Résidus de monoiodotyrosine (MIT) et de diiodotyrosine (DIT) | 13 |
| Figure 10. Organification de l'iode..... | 13 |
| Figure 11. Couplage des HT | 13 |
| Figure 12. Synthèse de la T3-TG et T4 -TG | 14 |
| Figure 13. Libération des HT..... | 15 |
| Figure 14. Transformation de la T4 en T3 et RT3. | 15 |
| Figure 15. Schéma les étapes de la synthèse des HT | 16 |
| Figure 16. Mécanisme d'action de la TSH | 17 |
| Figure 17. Mécanismes de régulation de la biosynthèse des HT..... | 18 |
| Figure 18. La Désiodation in situ des iodotyrosines (recyclage de l'iode) | 20 |
| Figure 19. Mécanisme d'action des HT. | 20 |
| Figure 20. Mode d'action des HT..... | 21 |
| Figure 21. Catabolisme des HT. | 22 |
| Figure 22. Catabolisme des HT par désiodation périphérique | 22 |

Introduction

La thyroïde est une glande endocrine importante pour le contrôle du métabolisme cellulaire chez l'adulte et également pour le développement et la croissance des os et du système nerveux central chez le fœtus et le nouveau-né.

I. Rappel :

a) Anatomie et physiologie

- C'est la glande endocrine la plus volumineuse
- Elle est située de façon superficielle à la face antérieure du cou.
- elle est composée de deux lobes, droit et gauche, reliés par l'isthme thyroïdien.
- Sa forme habituelle est celle d'un H ou d'un papillon
- Son poids est d'environ 20 à 30g.
- Son volume est sujet à de grandes variations individuelles liées au morphotype, à l'âge, au sexe et à la charge en iode.
- La consistance de la glande est souple et élastique, sa couleur rougeâtre

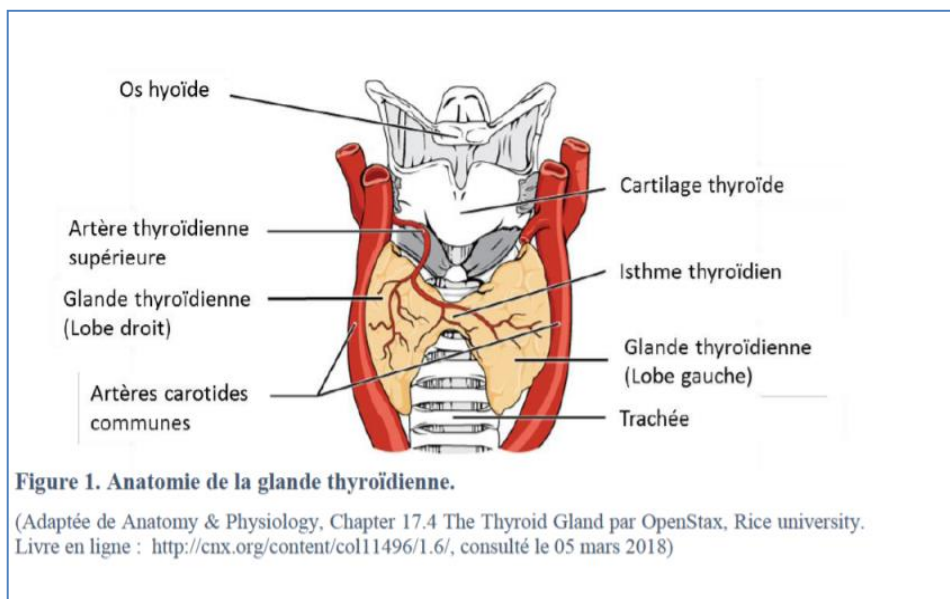


Figure 1. Anatomie de la thyroïde

b) Vascularisation et innervation de la thyroïde

- ✓ VASCULARISATION ARTERIELLE
 - Artère thyroïdienne supérieure, inférieure et moyenne
- ✓ VASCULARISATION VEINEUSE
 - Le retour veineux se jetant dans la veine jugulaire interne et le tronc brachio-céphalique.
- ✓ DRAINAGE LYMPHATIQUE
- ✓ Innervation est assurée par le sympathique cervical et le vague

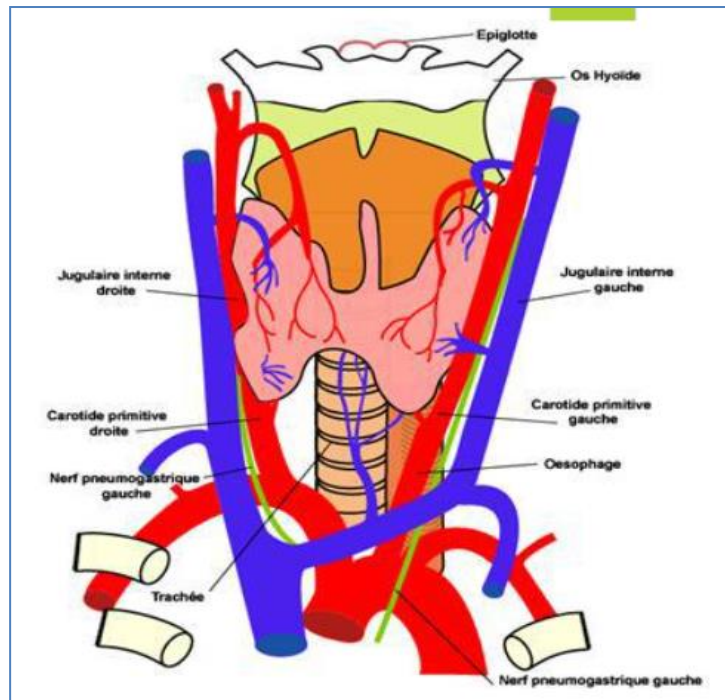


Figure 2. Vascularisation de la thyroïde

c) Histologie de la thyroïde

- ✚ La glande thyroïdienne est structurée en follicules thyroïdiens.
- ✚ Un follicule est l'unité fonctionnelle de la thyroïde.
 - Il est constitué d'un épithélium monocouche sphérique composé de cellules folliculaires que l'on appelle aussi les thyrocytes (ou thyrocytes).
 - Cette monocouche de cellules entoure une cavité centrale contenant le colloïde.
- ✚ La thyroglobuline (Tg) est le précurseur des hormones thyroïdiennes, est produite par les thyrocytes puis sécrétée et stockée dans le colloïde.

L'épithélium folliculaire comprend deux types cellulaires:

- ✚ Les cellules folliculaires ou thyrocytes :
 - cellules polarisées reposant sur une lame basale.
 - d'environ 200µm de diamètre.
 - représentent 99% du contingent cellulaire thyroïdien.
 - assurent la production des hormones thyroïdiennes et de la thyroglobuline.
 - sont des cellules bipolaires (pôle basal et pôle apical) à double fonctionnement :
Exocrine vers la cavité folliculaire ; **Endocrine** vers la circulation sanguine.
 - L'aspect des thyrocytes varie selon leur état d'activité.
 - Au repos les cellules sont aplaties avec un colloïde abondant et très acidophile.
 - en cas d'hyperactivité les cellules ont une forme cylindrique, les organites de synthèse protéique sont plus nombreux.
- ✚ Les cellules para folliculaires ou cellules "C"
 - produisent la calcitonine
 - représentent moins de 1% du parenchyme thyroïdien.

- sont en contact avec la lame basale du follicule, d'où leur appellation de cellules para folliculaires.
- en microscope électronique, elles sont reconnues grâce à leurs grains de sécrétion contenant la calcitonine libérée par exocytose.

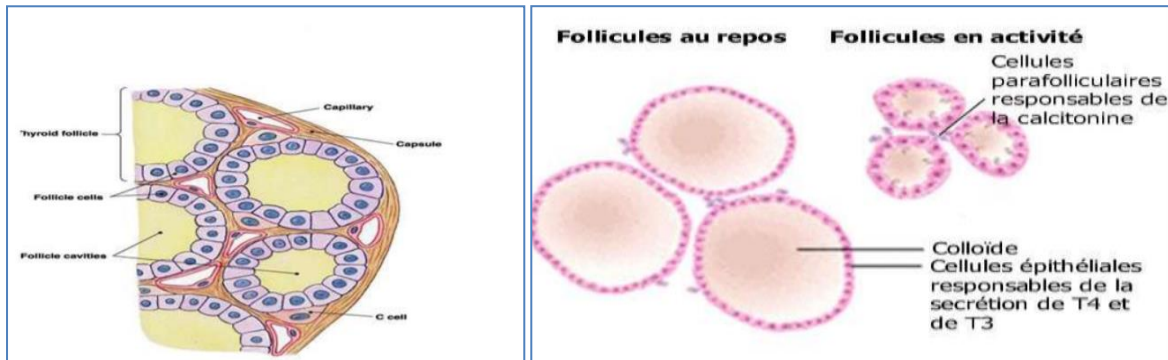


Figure 3. Histologie de la thyroïde.

La thyrocalcitonine

- hormone peptidique de **32 AA**.
- synthétisée par les **cellules C** de la thyroïde.
- Peut être sécrétée par des cellules ectopiques
- (extra thyroïdiennes)
- chez les thyroidectomisés, il reste une sécrétion résiduelle de calcitonine
- Intervient dans la régulation du métabolisme **phosphocalcique**
- Action sur le métabolisme du calcium : rôle antagoniste de la **parathormone**
 - **hypocalcémie**
 - **hyper calciurie**
- Métabolisme du phosphore : **Hypophosphorémiant**
- **Non régulé par la TSH mais par la calcémie**

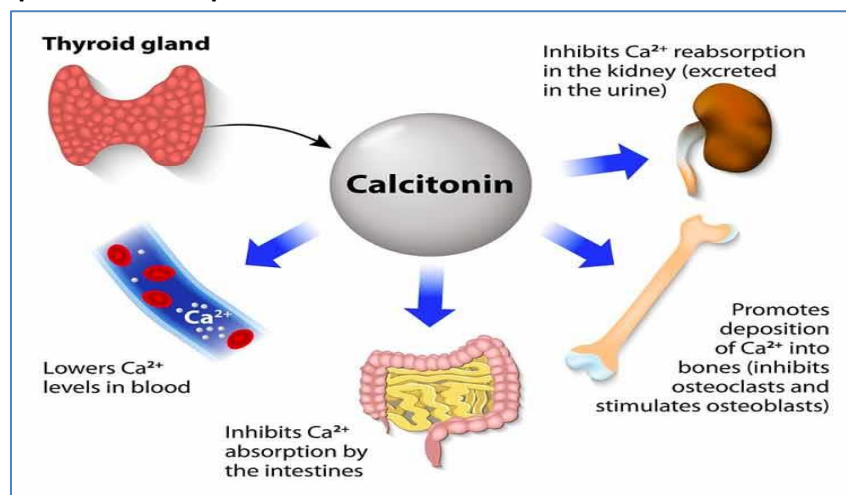
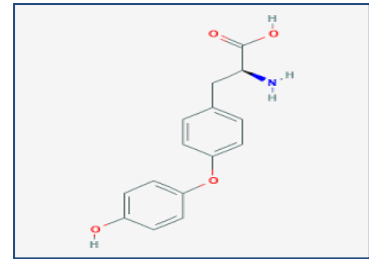


Figure 4. Effets biologiques de la calcitonine

II. Hormones Thyroïdiennes

a) Définition

- ☐ Les **Hormones thyroïdiennes** sont :
 - produites par les **thyrocytes**.
 - synthétisées par iodation d'un acide aminé, la **tyrosine** grace à la **thyroperoxidase (TPO)**
 - soit stockées dans la thyroïde, soit libérées dans la circulation sanguine où elles sont prises en charge par des protéines de transport
- ☐ La majorité des HT secrétées, est sous forme **T4** est dite « forme **circulante** » alors que la **T3** est considérée comme la « forme **active** ».



b) Structure

Elles 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.

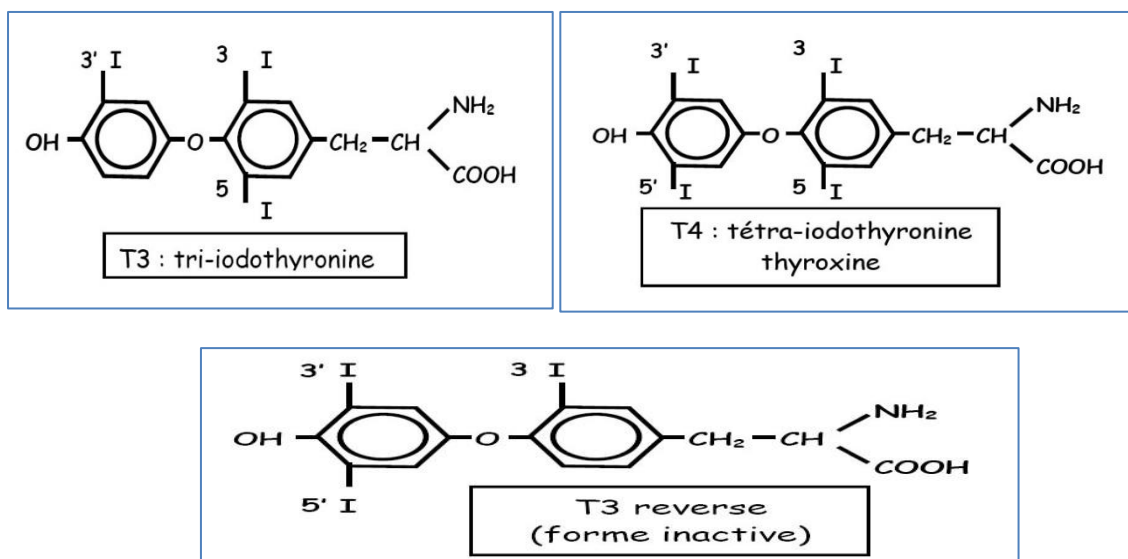


Figure 5. Structure des hormones thyroïdiennes.

c) Biosynthèse au niveau de la thyroïde

- ✚ Les **thyrocytes** sont le **siège de la synthèse** des acteurs nécessaires à la formation des hormones thyroïdiennes (HT)
- ✚ La synthèse a lieu **au pôle apical** de ces cellules, sous la dépendance d'une hormone hypophysaire la **TSH**
- ✚ Elle comporte plusieurs étapes
 - l'apport de l'iode : élément essentiel
 - la mise à disposition de l'iode pour son incorporation dans les précurseurs des hormones thyroïdiennes

- Les étapes d'incorporation de l'iode dans la thyroglobuline (TG) :
organification
- les étapes de libération des HT de la TG et leurs libération dans le sang

1. Précurseurs de synthèse :

La synthèse de l'hormone thyroïdienne nécessite deux précurseurs

1- la thyroglobuline

- ✓ substrat intrinsèque,
- ✓ est une glycoprotéine homodimérique dimère (02 sous unités) identiques
- ✓ synthétisée exclusivement dans le réticulum endoplasmique rugueux des thyrocytes et pouvant être polymérisée.
- ✓ sécrétée dans la lumière folliculaire par exocytose
- ✓ composé de résidus de tyrosine sur lesquels de l'iode va se fixer
- ✓ Sa concentration est d'environ 300 g/L.
- ✓ La protéine mature a 2749 résidus d'acides aminés, dont 66 tyrosines.
- ✓ La Tg sert à la fois d'échafaudage et de dépôt pour l'hormone thyroïdienne.
- ✓ Elle est majoritairement sécrétée et stockée dans la lumière folliculaire de la thyroïde où elle constitue 90 % des protéines de la colloïde.
- ✓ Elle est excrétée en faible quantité dans le sang où sa demi-vie est comprise entre 2 et 4 jours.

2- L'iode

- ✓ substrat extrinsèque
- ✓ L'iode alimentaire se trouve sous forme d'iode organique qui se transforme en iodure I directement assimilée au niveau de l'estomac
- ✓ C'est un micronutriment de nature minérale
- ✓ utilisé par la thyroïde pour la production des HT.
- ✓ Le principal réservoir naturel d'iode est constitué par les ions iodures présents en grande quantité dans l'eau des océans.
- ✓ Son apport est essentiellement alimentaire. l'apport journalier doit être de 150 à 200 µg/j.
- ✓ Les besoins sont variables selon l'âge, le sexe et l'état physiologique.
- ✓ L'iode (I₂) peut également être récupéré à partir des mécanismes de désiodation périphérique et intra-thyroïdiennes
- ✓ L'élimination de l'iode se fait dans les urines et le lait maternel

Les besoins en iode:

- 90µg Nouveau-né, Nourrisson, Enfant (0 à 5ans)
- 120µg Enfant (6 à 12 ans)
- 150µg Adulte (>12 ans)
- 250µg Femme enceinte et allaitante

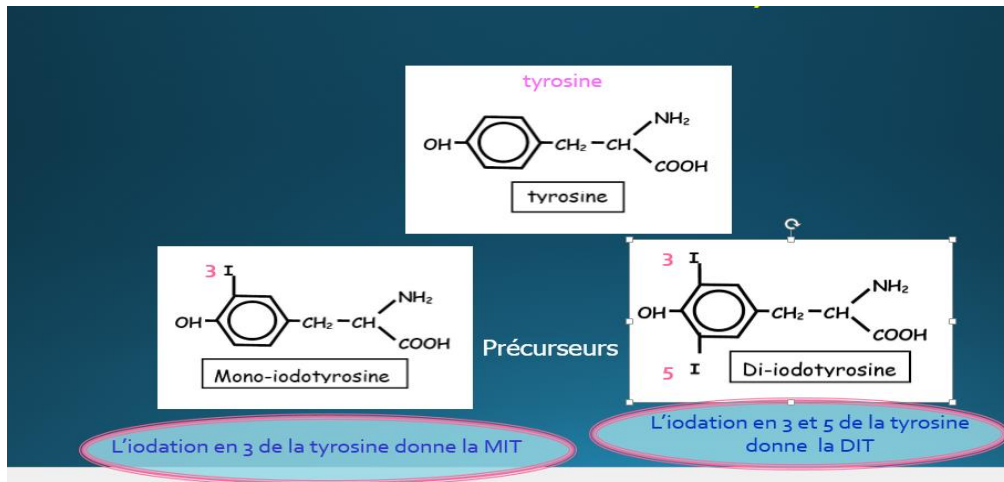


Figure 6. Précurseurs des hormones thyroïdiennes

2. Etapes de Biosynthèse des HT

1- Captation de l'iode (Cycle de l'iode)

Sa captation par la cellule thyroïdienne se fait grâce à la pompe à iodure située au niveau du pôle basal qui est en contact avec les capillaires sanguins. Cette pompe est appelée NIS (symport INa/I)
100 µg d'iode / jour. Elle est liée au **co-transport de sodium** (ATP dépendant) pour la traversée de la membrane basale pour le passage dans le colloïde.

La captation d'iodure est **stimulée** par la **TSH** et **inhibée** par le brome, des anions comme le **thiocyanate**, SCN^- et le **perchlorate** ClO_4^- .

Il existe une **autorégulation par l'iode** lui-même : la captation est d'autant plus forte et plus prolongée que la glande est pauvre en iode et inversement.

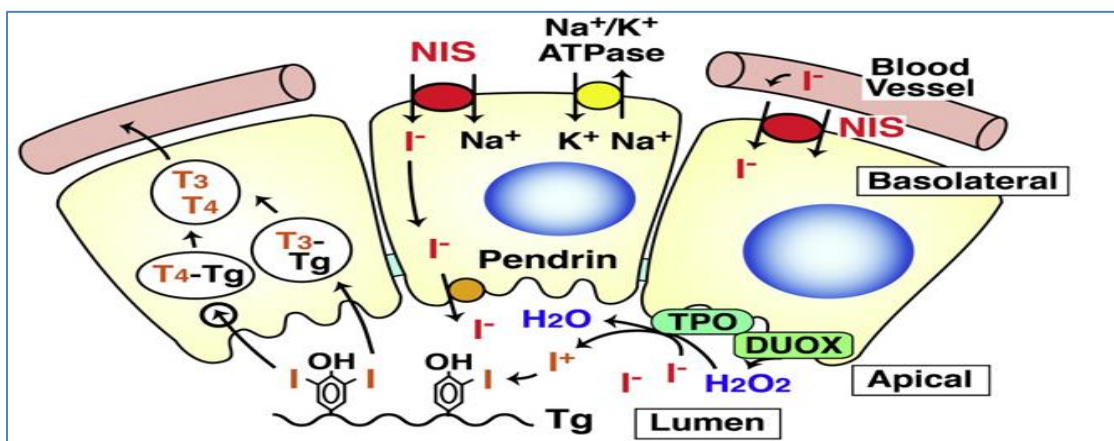


Figure 7. Captation de l'iode.

Le système de transport actif et les flux d'iodure dans la thyroïde

L'iodure est transporté passivement dans la lumière folliculaire par un transporteur la pendrine.

Dans la lumière thyroïdienne (colloïde), l'iodure est incorporé à la protéine Thyroglobuline (Tg) spécifique de la thyroïde par un processus complexe et coordonné.

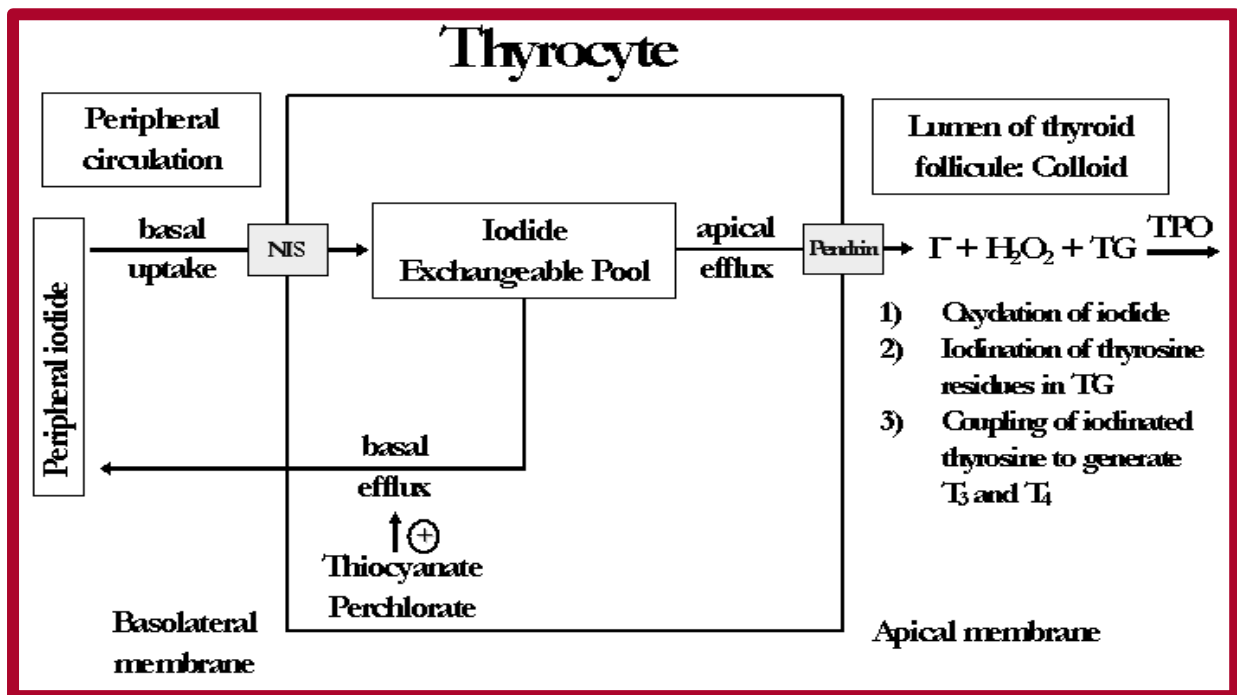


Figure 8. «Organisation de l'iode».

2- Organisation de l'iode: Oxydation des iodures:

Les anions iodure I^- au niveau colloïdal, sont oxydés en diiode I_2 par la thyroperoxydase, et c'est la molécule I_2 qui réagit avec les résidus tyrosine de la thyroglobuline, sans intervention directe de l'enzyme $2I^- \rightarrow I_2$

C'est une enzyme spécifique liée à la membrane qui reconnaît 3 substrats :

- l'iode,
- la thyroglobuline
- l' H_2O_2 qui optimise son activité.

La thyroperoxydase

- ✓ Enzyme clé de l'hormonogénèse
- ✓ C'est la Peroxydase thyroïdienne ou thyroïde peroxydase
- ✓ C'est une oxydoréductase qui catalyse la première étape de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes à partir de la tyrosine.
- ✓ Elle a pour fonction d'ioder des résidus de tyrosine sur la thyroglobuline, pour y former des résidus de monoiodotyrosine (MIT) et de diiodotyrosine (DIT) et d'effectuer le couplage

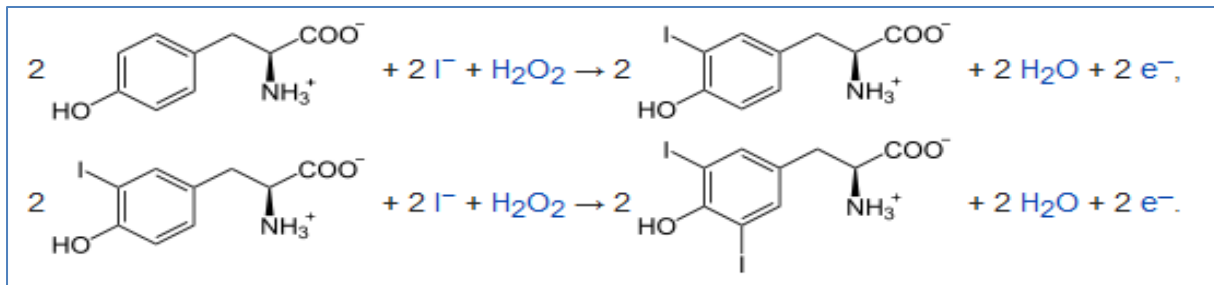


Figure 9. Résidus de monoiodotyrosine (MIT) et de diiodotyrosine (DIT)

Le système générateur de H_2O_2

H_2O_2 thyroïdien est généré par un membre de la famille des enzymes **NADPH oxydase**: Dual oxydase 2 (**DUOX₂**).

Les enzymes **DUOX** produisent des **espèces réactives de l'oxygène** (ROS) de manière rapide et spatialement régulée.

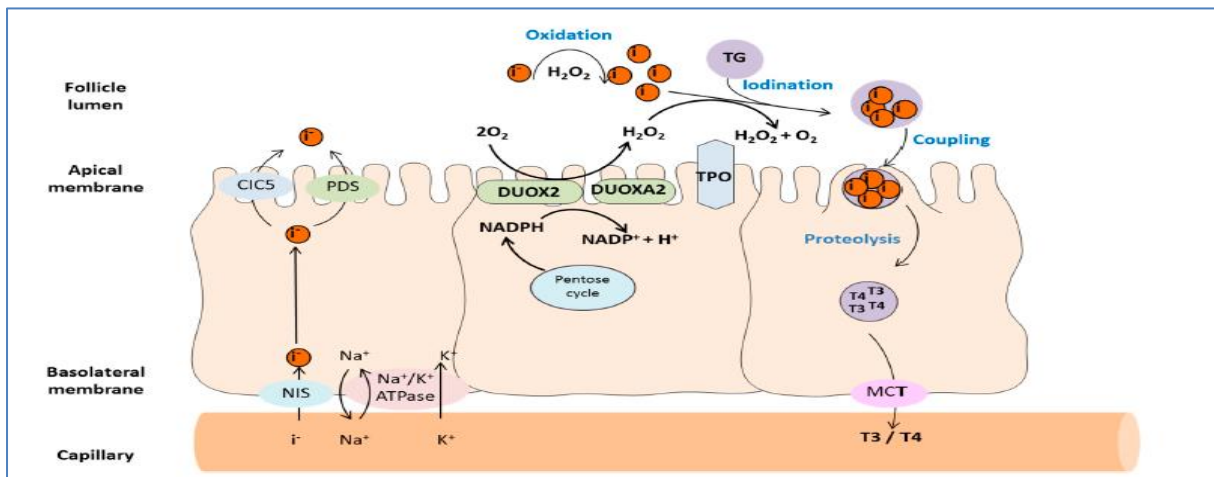


Figure 10. Organisation de l'iode

3- Couplage-Stockage des HT

- ☐ Fixation aux résidus tyrosine de la **Thyroglobuline** (TG) :
 - ☒ Mono-IodoTyrosine (MIT)
 - ☒ Di-IodoTyrosine (DIT).
- ☐ La thyroperoxydase intervient également dans le couplage des précurseurs.
- ☐ Un résidu de MIT et un résidu de DIT se combinent pour former la T₃,
- ☐ deux résidus de DIT pour former la T₄ (thyroxine).

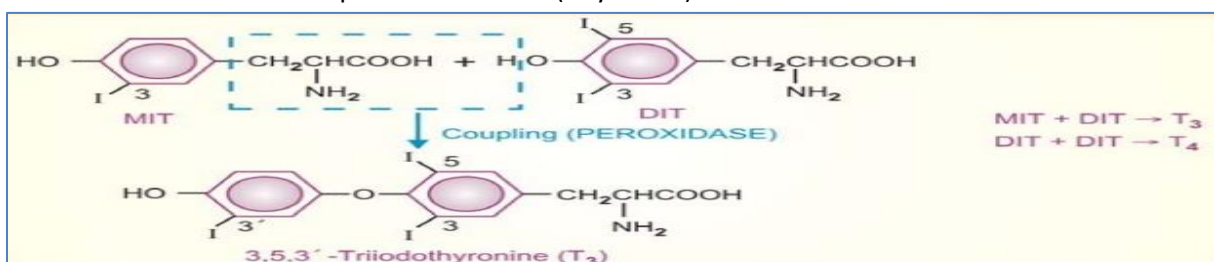


Figure 11. Couplage des HT

Remarque:

- ✓ L'iodation de la TG se fait au pôle **apical ++** et dans la substance colloïde +.
- ✓ La thyroglobuline porteuse d'HT est alors **stockée** dans la cavité colloïde (réserves thyroïdiennes en hormones pour environ 2 mois, (mise en réserve pour pallier aux variations des apports)).
- ✓ la **TSH accélère** la vitesse **d'organification** de l'iode.
- ✓ L'iode peut être bloqué par les antithyroïdiens de synthèse comme le **propylthiouracile** et le **carbimazole**

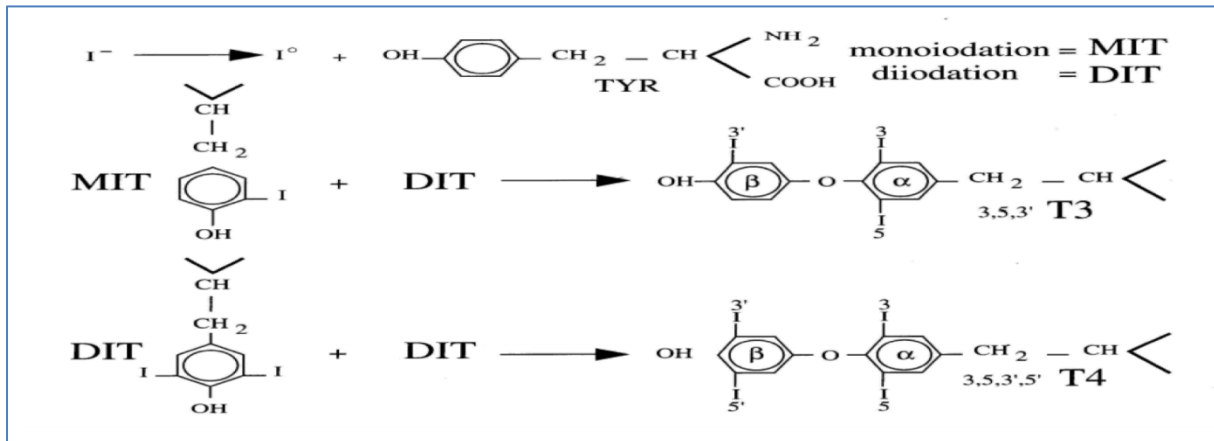


Figure 12. Synthèse de la T3-TG et T4-TG

4. Libération de T3 et T4 à partir de la Thyroglobuline

- ✓ La TG est **réabsorbée** dans le **thyrocyte** par **pinocytose (endocytose)**
- ✓ **Fusion** des vésicules de pinocytose avec les **lysosomes** contenant des enzymes **protéolytiques** (exo et endopeptidases)
- ✓ **Protéolyse** de la TG avec libération de T3, T4 et iodotyrosines:
- ✓ T₄ et T₃ sont sécrétés via des **transporteurs** situés dans la **membrane basolatérale**.
- ✓ Passage de T3 et T4 dans la circulation sanguine.
- ✓ Chez l'humain, T₄ et T₃ sont sécrétées dans un rapport d'environ **15: 1**
- ✓ T₄: hormone majoritaire: la totalité de la T₄ circulante provient de la production thyroïdienne (= 80% de la production hormonale thyroïdienne)
- ✓ **La plus grande partie de la T₃ circulante (80 %) est issue de la conversion périphérique de T₄ en T₃ sous l'influence de la 5'-désiodase (désiodation de la T₄ dans les tissus périphériques).**

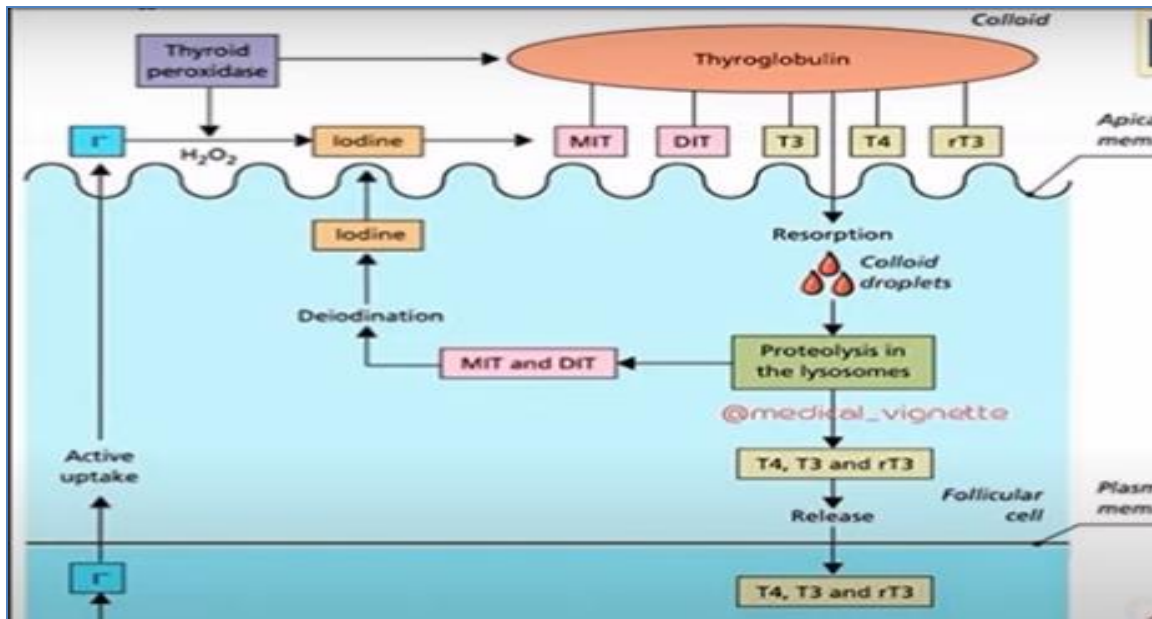


Figure 13. Libération des HT

La **DIT** et la **MIT** ainsi libérées par hydrolyse de la thyroglobuline sont en grande partie désiodées dans la cellule épithéliale et l'iodure récupéré pour une nouvelle synthèse hormonale. Une partie de la **T₃** libérée par les thyrocytes provient de la transformation de **T₄** en **T₃** sous l'influence de la **5'désiodase**.

∅ La **5'désiodase** transforme la **T₄** en **T₃**.

∅ La **5 désiodase** transforme la **T₄** en **rT₃**.

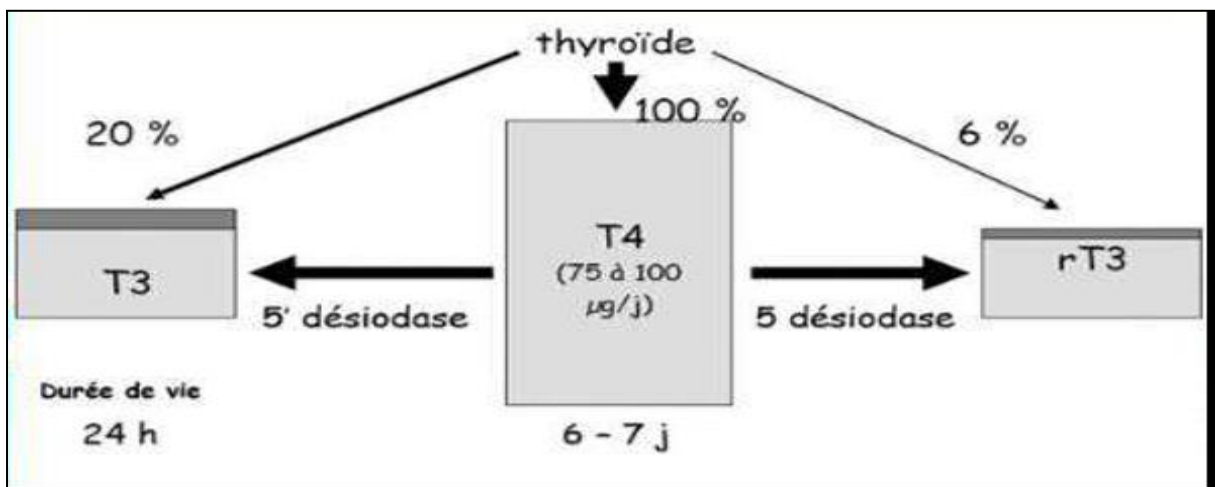


Figure 14. Transformation de la T₄ en T₃ et RT₃.

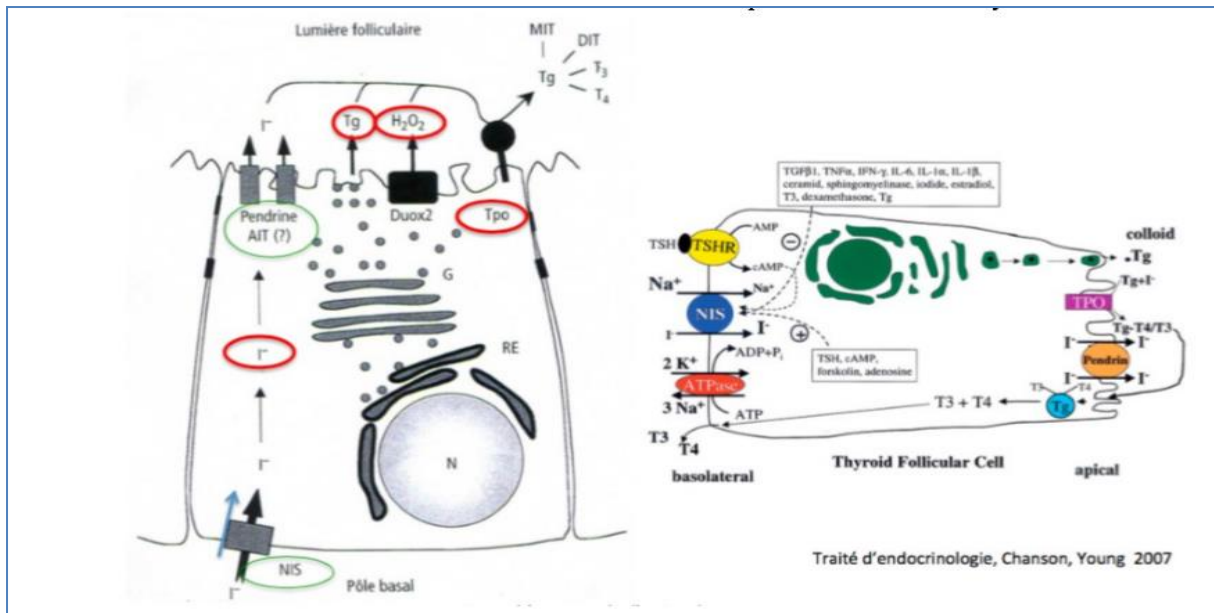


Figure 15. Schéma les étapes de la synthèse des HT

d) Régulation de la biosynthèse

- Les hormones thyroïdiennes sont sécrétées par la thyroïde mais il ya un **rétrocontrôle** par l'axe hypothalamus-hypophysaire.

- 1-L'hypothalamus sécrète la TRH (thyroïde releasing hormone).
- 2-La TRH stimule la sécrétion de la TSH (thyroïde stimulation hormone) par l'antéhypophyse.
- 3-La TSH a un effet trophique sur la thyroïde et stimule la synthèse de T3 et T4 qui sont ensuite libéré dans le sang.
- 4-Les hormones thyroïdiennes vont exercer un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de TSH et de TRH

1. L'AXE HYPOTHALAMOHYPOPHYSIAIRE (TRH/TSH)

1- La **TRH** (Thyrolibérine), tripeptide (L-pyroglutamyl-L-histidyl-L-prolinamide)

- ✓ sécrété par l'hypothalamus,
- ✓ stimule la synthèse et sécrétion de TSH par l'antéhypophyse
- ✓ Action thyroïdienne très rapide.
- ✓ Sa sécrétion est modulée par:
- ✓ [T3] et [T4] libres plasmatiques
- ✓ Activité corticale (facteurs psychiques ex température)

2- La **TSH** (Thyroid Stimulating Hormone ou Thyroestimuline)

Principal régulateur de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes.

Elle est sécrétée par les cellules hypophysaires thyroïdiques; Il s'agit d'une glycoprotéine dimérique asymétrique.

Glycoprotéine de 211 acides aminés

Elle contrôle et stimule les différentes étapes de l'hormono-synthèse:

- Favorise la captation de l'iode par thyrocyte.
- Stimule l'iodation de la thyroglobuline.
- Synthèse de la thyroglobuline
- Active la pompe à iode et la thyroperoxydase
- La **dopamine diminue** les effets de TRH et entraîne une **diminution** de la sécrétion de **TSH**.

Mode d'action de la Thyroid Stimulating Hormone (thyrotropine) TSH

- Elle comporte deux sous-unités α et β , la sous-unité α étant identique à celles des FSH, LH et HCG
- La sécrétion de TSH est stimulée par la TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) hypothalamique.
- La TSH exerce son action via un récepteur couplé aux protéines G et **favorise** la sécrétion des hormones thyroïdiennes en stimulant les différentes étapes de la biosynthèse hormonale

Action par le biais de récepteurs membranaires spécifiques (nombre limité à quelques milliers): *TSHR*.

- la TSH est un facteur de croissance pour la thyroïde. En excès, elle provoque une multiplication cellulaire thyroïdienne → → → *Hyperplasie* de la thyroïde = **Goitre**.

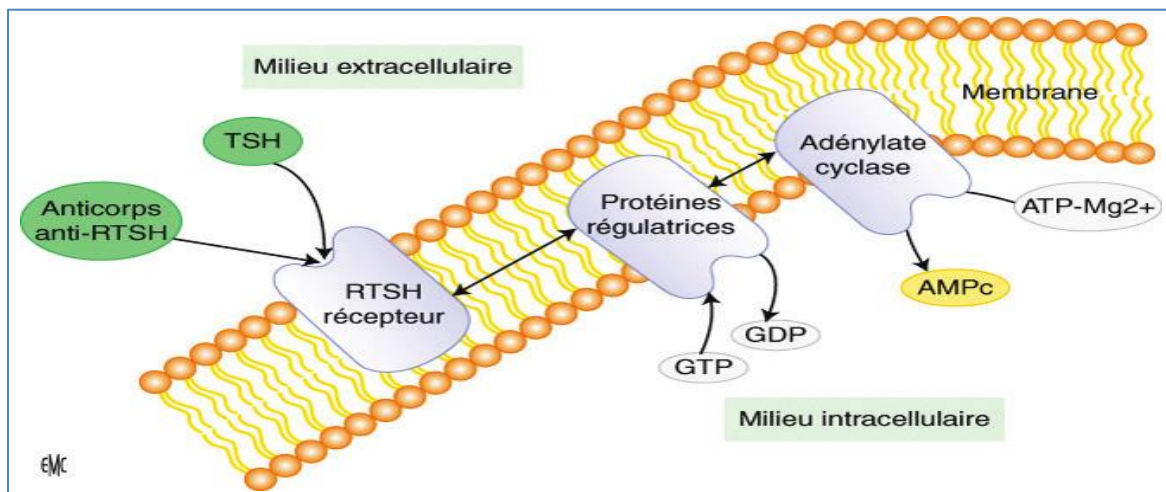


Figure 16. Mécanisme d'action de la TSH

2. L'autorégulation thyroïdienne correspond à des mécanismes transitoires permettant

En cas de carence iodée (plus grande sensibilité des thyrocytes à l'action de la TSH):

La thyroglobuline est faiblement iodée.

Le rapport MIT/DIT augmente.

La synthèse de T3 est favorisée par rapport à T4.

La captation d'iode est d'autant plus forte et plus prolongée que la glande est pauvre en iode et Inversement.

En cas d'excès d'iode= blocage de l'iodation et de la sécrétion (effet Wolff-Chaikoff). = Inhibition de l'iodation de la thyroglobuline: pas de formation excessive d'hormones. Régulation qui dure

48 h, mettant le sujet à l'abri de l'hyperthyroïdie (*au-delà, / apport excessif d'iode, échappement à cette autorégulation*).

3. L'état nutritionnel

□ IL conditionne le niveau de désiodation périphérique.

□ En cas de jeûne, de dénutrition ou d'hypercatabolisme

l'iodotyrosine déshydrogénase est inhibée avec diminution des taux sanguins de T3 et augmentation de ceux de T3 reverse.

4. Autres mécanismes de régulation

Il existe d'autres mécanismes de régulation hypophysaire:

- Œstrogènes, agents adrénergiques: stimulation +
- Androgènes, glucocorticoïdes: Inhibition –
- 1^{er} trimestre de grossesse: Hyperthyroïdie physiologique (Analogie structurale TSH et β HCG: sous unité α commune)
- Régulation périphérique = Monodésiodation de T4.

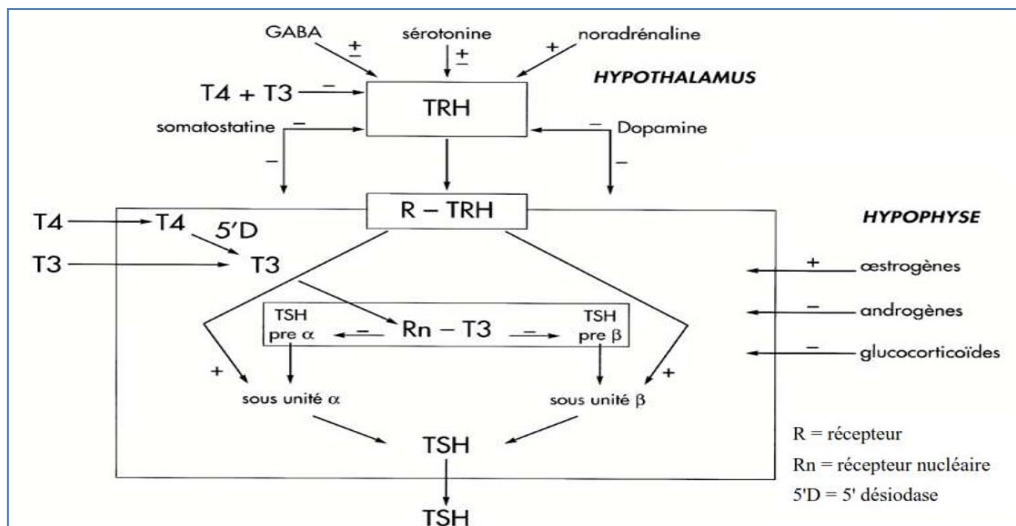


Figure 17. Mécanismes de régulation de la biosynthèse des HT.

e) Transport sanguin

Les hormones thyroïdiennes sont transportées de la glande aux tissus en association réversible avec les protéines plasmatiques :

- thyroxine binding globulin (TBG), 75% du transport total des HT), une glycoprotéine synthétisée par le foie.
- Les deux autres transporteurs sont la transthyrétine et l'albumine se liant à la thyroxine.

□ Transport Non spécifique : Albumine (5-10 % de T4; 10% de T3) ;

□ Transport Spécifiques :

TBG «Thyroxine Binding Globuline» (majoritairement 75 à 80 %) et

TBPA Thyroxine Binding PreAlbumine (15-20% de T4;<10% de T3).

Ces protéines permettent le maintien d'un taux d'hormones libres constant protégeant ainsi le corps de toute variation.

- ☐ La forme liée constitue un réservoir circulant et tampon
- ☐ seule la forme libre de l'hormone pénètre dans les cellules

A RETENIR

Fraction *active* = forme *libre* = seule forme pouvant traverser la membrane biologique (petites hormones hydrophobes traversant la bicouche lipidique).

La fraction *liée* protège les hormones contre une **dégradation** trop rapide et constitue une réserve prête à tout instant à palier aux fluctuations physiologiques

Transport Tissulaire des hormones thyroïdiennes

✚ Les hormones thyroïdiennes sont importées dans les cellules via plusieurs protéines de transport.

✚ Spécifiques:

- Transporteur de mono carboxylate 8 (MCT8)
- Transporteur de mono carboxylate 10 (MCT10)
- Polypeptide de transport d'anions organique 1C1 (OATP_{1C1})

✚ Non spécifiques:

- Na-taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP)
- L and T-type amino acid transporters (LAT1-4).
-

f) Désiodation des hormones thyroïdiennes

Les désiodases sont des enzymes du **SNC**, du **tissu adipeux**, du **foie et des reins**. Elles participent au catabolisme des hormones thyroïdiennes et à la détoxification

La désiodation périphérique est le fait de 3 enzymes: **désiodase**

La désiodase de type 1,

- ☐ **C'est une 5' désiodase**
- ☐ retrouvée dans le foie, le rein, la thyroïde et de nombreux autres tissus périphériques,
- ☐ Elle est fortement modulée par l'état nutritionnel qui permet la conversion de T4 en T3.

La désiodase de type 2

- ☐ **C'est une 5' désiodase**
- ☐ Elle est présente dans le **système nerveux central, l'hypophyse et la thyroïde**.
- ☐ Son activité est **majorée** en cas **d'hypothyroïdie** de façon à couvrir les besoins du SNC en hormones actives car permet la conversion de T4 en T3.

La désiodase de type 3:

- ☐ C'est une 5 désiodase
- ☐ elle transforme la T4 en T3 reverse(inactive).

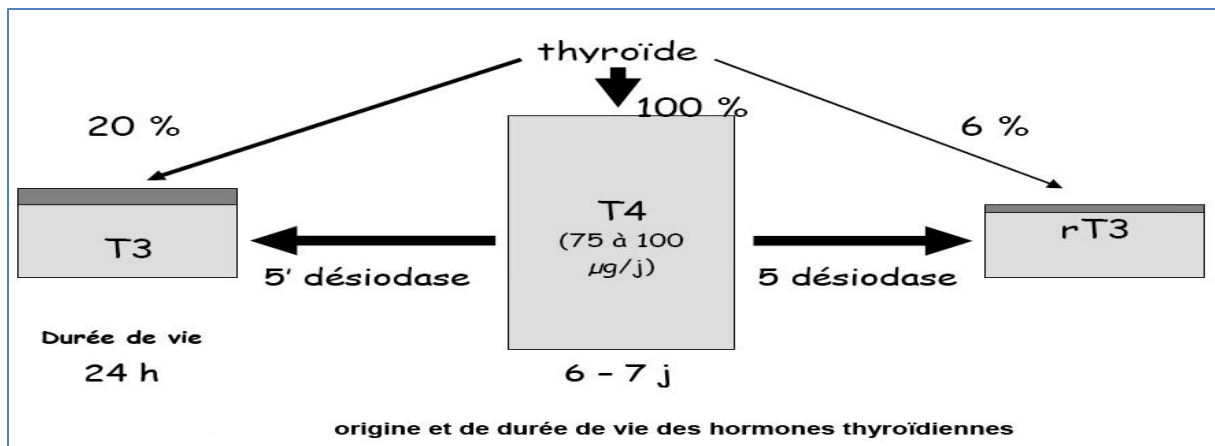


Figure 18. La Désiodation in situ des iodotyrosines (recyclage de l'iode)

Les MIT et DIT sont **désiodés** : par la **iodotyrosine-déshalogénase microsomique (DEHAL1)**

g) Mode d'action des hormones thyroïdiennes

- La T3 est 10 fois plus active que la T4 et se lie plus facilement aux récepteurs.
- La plupart des tissus périphériques sont dotés des enzymes nécessaires à la conversion du T4 en T3.
- Étant liposolubles, les hormones thyroïdiennes diffusent dans la cellule cible et se lie à un récepteur intranucléaire.
- Cette interaction déclenche la transcription de l'ADN en ARNm qui est traduit dans les ribosomes cytoplasmiques et produit des protéines spécifiques.
- Généralement les hormones thyroïdiennes agissent sur le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines.

Dans 90 % des cas, la résistance périphérique aux HT, de transmission dominante, est due à des mutations inactivatrices des gènes codant pour le récepteur bêta des hormones thyroïdiennes.

- Récepteurs aux H.T nucléaires 4 fois plus affines à la T3 que la T4.
- Il existe des récepteurs *mitochondriaux* de T3.
- Plusieurs réponses cellulaires (divers ARN messagers) sont engendrées ce qui explique la variabilité des effets biologiques.

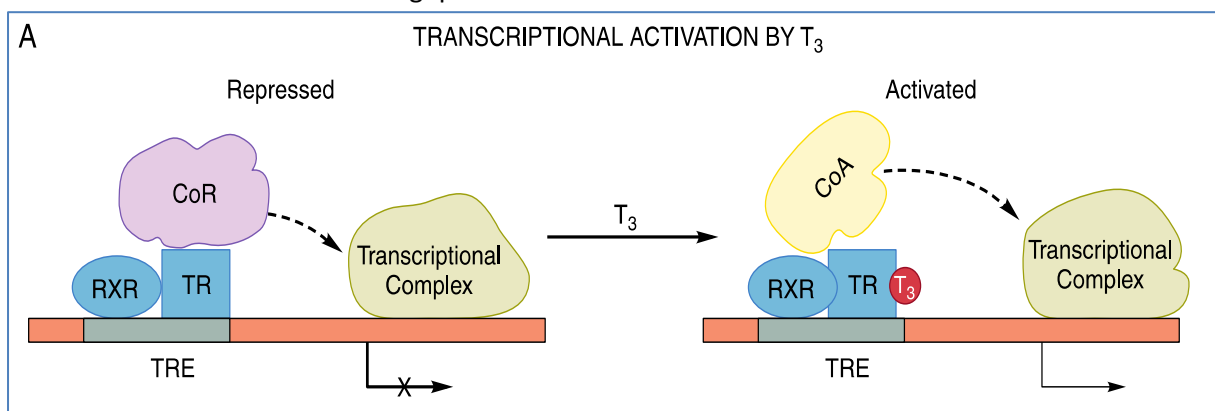


Figure 19. Mécanisme d'action des HT.

PARTICULARITES :

- ✚ Les mécanismes moléculaires de l'action des hormones thyroïdiennes sont génomiques et non génomiques.
- ✚ Les hormones thyroïdiennes exercent des actions génomiques via des récepteurs nucléaires, les actions non génomiques s'exercent sur la membrane plasmique, dans le cytoplasme ou sur des organelles telles que les mitochondries.
- ✚ Les actions génomiques et non génomiques peuvent se chevaucher, de sorte que les actions hormonales hors du noyau entraînent souvent une transcription nucléaire.
- ✚ Les actions non génomiques sont plus rapides que les actions génomiques.
- ✚ Les actions non génomiques des hormones thyroïdiennes T_4 et T_3 commencent au niveau du récepteur de l'hormone, l'intégrine hétérodimérique $\alpha\beta_3$.
- ✚ La T_4 a une plus grande affinité pour l'intégrine $\alpha\beta_3$, mais la T_3 a une plus grande affinité pour les récepteurs nucléaires des hormones thyroïdiennes, $THR\alpha$ et $THR\beta$.

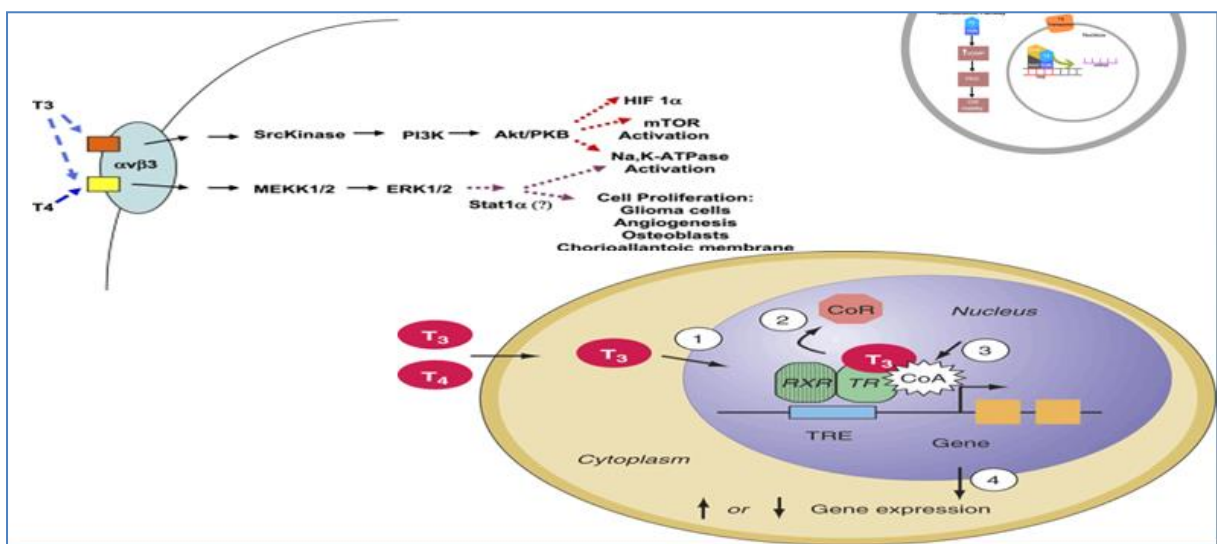


Figure 20. Mode d'action des HT

h) Catabolisme des hormones thyroïdiennes

- La dégradation des HT se fait au niveau du foie et du rein par diverses voies :
 - ✓ conjugaison (puis excrétion biliaire),
 - ✓ désamination et décarboxylation de la chaîne latérale alanine
 - ✓ désiodation périphérique

La T_3 et la T_4 sont de plus inactivées par **glucuronoconjugaison (+++ T_4)** et **sulfatation (+++ T_3)** au niveau de la cellule hépatique.

- La T_3 et la T_4 sont également métabolisées en **TRIAC** (triiodo-acetic-acid) et **TETRAC** (tetraiodo-acetic-acid) qui conservent une activité thyromimétique.

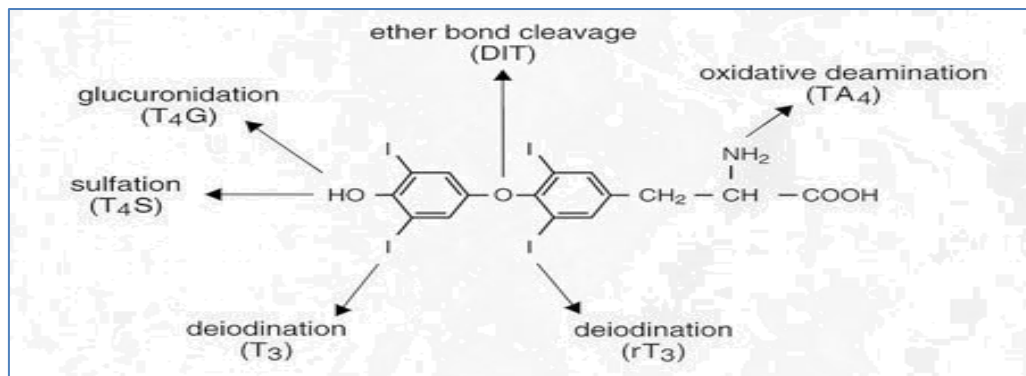


Figure 21. Catabolisme des HT.

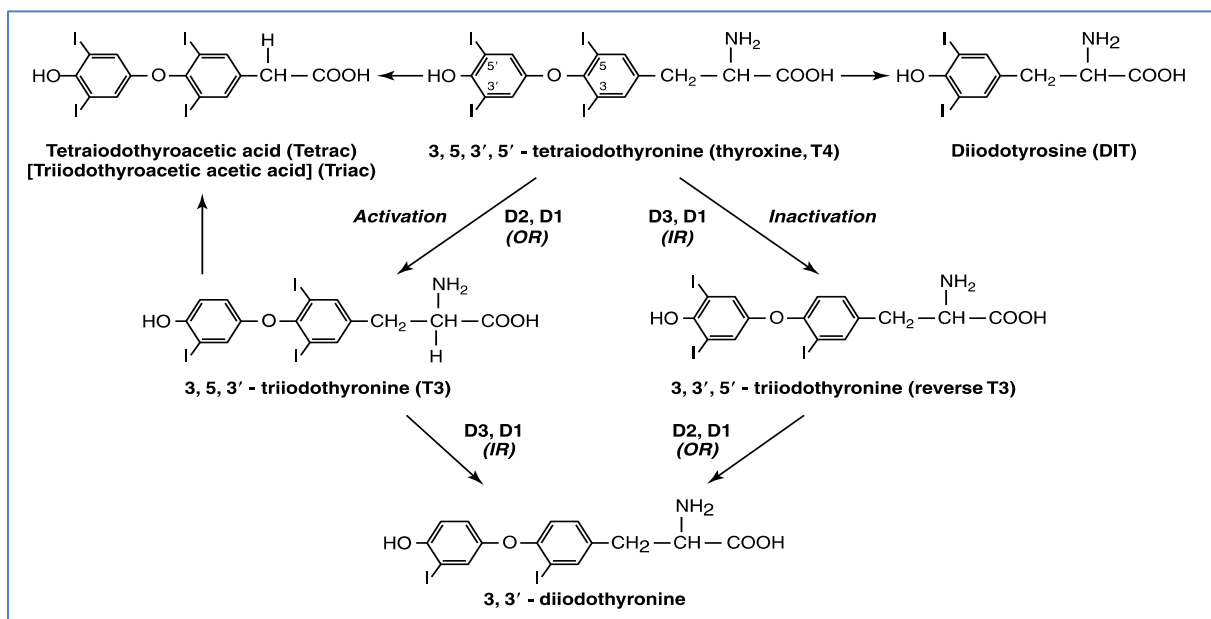


Figure 22. Catabolisme des HT par désiodation périphérique

III. Effets biologiques des HT

a) Action sur le développement du système nerveux

Leur rôle est primordial en particulier durant **les premiers mois de vie**.

Elles participent aux mécanismes de maturation et de mise en place des connexions neuronales ainsi qu'à la myélinisation.

Une carence durant cette période s'accompagne d'un retard mental pouvant être sévère (crétinisme). Intérêt du dépistage néonatal systématique +++.

Les hormones thyroïdiennes ont un rôle fondamental dans :

- la maturation du cerveau ;
- la croissance des dendrites et des axones.

b) Action sur la croissance et le développement

- Pendant la période fœtale** Les HT ne sont pas nécessaires à la croissance mais à la différenciation et à la maturation osseuse,

Leur absence s'accompagnant d'un retard d'apparition des centres d'ossification épiphysaires (aspect dysgénésique).

b. Après la naissance

Les hormones thyroïdiennes deviennent indispensables à la croissance.

Elles accélèrent la vitesse d'ossification des épiphyses.

Les hormones thyroïdiennes ont une action synergique avec la GH. Elles agissent ensemble pour favoriser une croissance normale.

- la GH permet la chondrogenèse et la croissance des cartilages ;

- T3 et T4 permettent la maturation et l'ossification.

Il y a une sorte de potentialisation de l'effet de la GH par les hormones thyroïdiennes.

- La T3 et la T4 vont stimuler la sécrétion de la GH et potentialiser l'action des IGF1 (hormone périphérique sécrétée par le foie sous l'action de la GH et qui permet de stimuler la croissance) .

b. Age adulte

Les hormones thyroïdiennes ont un rôle moins important qu'après la naissance.

Elles agissent sur l'ostéosynthèse et la résorption osseuse.

c) Actions métaboliques

1. . Métabolisme de base

Effets des HT sur la thermogenèse:

Oxydation mitochondriale

↗ **Consommation** en O₂

↗ **Métabolisme** de base **Thermogenèse** Obligatoire

- Chaleur produite pour maintenir la chaleur corporelle

2. Métabolisme glucidique

Les HT ont un effet **hyperglycémiant**.

Elles entraînent :

- Augmentation** de l'absorption intestinale des glucides ;

- Augmentation** de la production hépatique de glucose

3. Métabolisme lipidique

HT activent la lipogenèse, l'oxydation des acides gras libres.

* effets **hypocholestérolémiant**.

Les HT en excès favorisent la lipolyse avec production accrue de chaleur et **diminution** de la masse graisseuse

4. Métabolisme protidique

Les HT stimulent la **synthèse** ou le **catabolisme** des protides selon leur concentration

e. Métabolisme hydrominéral

Action assez complexe.

- **augmentent** la filtration glomérulaire ;
- **augmentent** le débit sanguin rénal

Stimulent la diurèse.

5. Actions cardiovasculaires

Les hormones thyroïdiennes ont un effet très important.

Elles augmentent le débit cardiaque et la vitesse circulatoire.

Elles ont une action :

- **chronotrope positive** (augmentation de la fréquence cardiaque).

- **inotrope positive** (augmentation de la contractilité ventriculaire)

6. Action tissulaires

- Au niveau musculaire contrôlent la contraction musculaire et la créatine; Hyperthyroïdie : \nearrow V du muscle squelettique. Hypothyroïdie : hyperexcitabilité et amyotrophie.
- Au niveau du tube digestif Favorise le transit intestinal
- Action sur le système hématopoïétique stimulent l'hématopoïèse et le métabolisme du fer.

IV. Evaluation biologique de la fonction thyroïdienne

a) Intérêt de la biologie

Diagnostic de confirmation dans les situations d'eu-, d'hyper- ou d'hypo-thyroïdie.

Recherche étiologique afin de préciser l'origine auto-immune, iatrogène, génétique de l'affection.

Surveillance d'un dysfonctionnement thyroïdien, ou d'une pathologie tumorale.

Suivi thérapeutique : efficacité du TRT, surveillance de récidence.

b) Dosage de la TSH

- ✓ Paramètre le plus discriminant de dépistage d'une dysthyroïdie fonctionnelle périphérique
- ✚ = hyperthyroïdie ↗ = hypothyroïdie
- ✓ Examen de première intention
- ✓ La TSH est paramètre le plus discriminant de diagnostic d'une dysthyroïdie fonctionnelle
- ✓ **Le dosage de la TSH repose principalement sur la méthode immunométrique.**
- ✓ **Le principe** : consiste à obtenir une liaison en « sandwich » de la TSH entre deux Ac monoclonaux anti-TSH en excès, dirigés contre deux épitopes différents de la TSH,
- ✓ l'un étant fixé sur un support physique,
- ✓ L'autre étant marqué par divers traceurs :
- ✓ de l'iode 125 radioactif (radio-immunologie), traceurs de référence, mais sont d'utilisation plus complexe que les traceurs non radioactifs.
- ✓ une enzyme (immunoenzymologie),
- ✓ une substance fluorescente (immunofluorescence)
- ✓ Sensibilité et valeurs de référence de la TSH :

Dosages de

- ☐ 1^{ère} génération : sensibilité fonctionnelle = 1 à 2 mUI/l
- ☐ 2^{ème} génération : sensibilité fonctionnelle = 0,1 à 0,2 mUI/l
- ☐ 3^{ème} génération : sensibilité fonctionnelle = 0,01 à 0,02 mUI/l

sensibilité fonctionnelle = détermine la limite de détection la plus faible du dosage de TSH.

Les dosages utilisés actuellement sont ceux de 3^{ème} génération (TSH Ultra Sensible = TSH us

Le dosage n'est pas affecté par le sexe, le caractère pulsatile ou les variations nycthémérales.

c) Dosage des HT T3, T4

- ✓ 99% des HT sont liées à des protéines de transport
- ✓ Seule la fraction libre est active : Fractions libres (T3l ou fT3, T4l ou fT4)
- ✓ Intérêt du dosage des formes libres :
 - Les formes libres sont actives.
 - La concentration plasmatique de TBG (principale protéine de transport des HT) est influencée (exemple:

- augmentée par les estrogènes
- diminuée par les androgènes : la contraception par des oestro-progestatifs qui augmentent sensiblement la TBG circulante et, par voie de conséquence, le taux de T4 totale.

1. la T4 libre (fT4) 2ème intention

Son dosage vient en 2^{ème} position (intention) après celui de la TSH

1. définit la profondeur de l'atteinte fonctionnelle périphérique:

- ❑ Taux normal (+ TSH perturbée) = **dysthyroïdie fruste**
- ❑ ↗ ou ↘ = **hyper ou hypothyroïdie patente**

2. oriente vers une **dysthyroïdie atypique**

- ❑ TSH N ou basse + T4l basse:

→ Hypothyroïdie centrale = insuffisance thyroïdienne

- ❑ TSH élevée + T4l (ft3) élevée:

→ Adénome thyroïdienne

→ Résistance aux HT

- ✓ La valeur de T4 est moins précise que celle de la TSH pour évaluer l'état de la fonction thyroïdienne
- ✓ L'intervalle des valeurs de référence de la T4 libre est de 7,5 à 19,4 ng/l soit 9,5 à 25 pmol/l.

(Variable suivant la méthode de dosage utilisée).

- ✓ Dans certaines circonstances les taux de TSH et de T4 libre ne sont pas corrélés :
- ✓ non compliance au traitement par hormone thyroïdienne
- ✓ sécrétions inappropriées de TSH :
 - syndrome de résistance aux HT
 - adénome à TSH
 - insuffisance thyroïdienne d'origine hypothalamo-hypophysaire
- ✓ prise de certains médicaments: amiodarone, produits de contraste iodés
- ✓ interférence d'anticorps avec certaines méthodes de dosage

2. Dosage de la T3 libre (FT3)

- ❑ Dosage de T3 Libre sérique: reflète **imparfait** de la fonction thyroïdienne. Elle fait partie des dosages de 3^{ème} intention
- ❑ De très nombreuses situations perturbent l'évaluation et la production de la T3 :
 - médicaments
 - surcharge iodée
 - maladie sévère aiguë ou chronique
 - dénutrition, stress.
- ✓ Intérêt du dosage de la T3 libre:
 - diagnostic de certaines formes d'hyperthyroïdie à T3, surtout l'adénome toxique, avec une sécrétion préférentielle voire isolée de T3 (TSH ↘, T4 libre N et T3 libre ↗).
 - syndrome de T3 basse (déficit en désiodases)
 - suivi thérapeutique des dysthyroïdies

d) Dosage des auto anticorps

1. Dosage des auto anticorps anti-peroxydase (Ac anti-TPO)

Intérêt étiologique en cas d'hypothyroïdie patente ou infra-clinique: marqueur d'auto-immunité thyroïdienne

- ✓ Ac anti-TPO + : définit le caractère définitif et non réversible de l'hypothyroïdie
- ✓ diagnostic d'une thyroïdite auto-immune sous-jacente associée à une surcharge iodée (produits de contraste, amiodarone)
- ✓ oriente vers l'origine immunologique d'une hyperthyroïdie
- ✓ Intérêt prédictif dans l'hypothyroïdie infra-clinique: le risque d'évolution vers une hypothyroïdie:
 - ✓ risque < 3 % à 1 an si Ac anti-TPO –
 - ✓ risque > 5 % à 1 an si Ac anti-TPO +
 - ✓ risque d'autant plus élevé que le titre d'Ac anti-TPO élevé
- **Peu d'apport** dans la démarche diagnostique : La **prévalence des Ac anti TPO, dans la population générale sans dysfonction thyroïdienne, est de 12 %**
- peu d'influence sur stratégie thérapeutique ou la surveillance.

2. Anticorps anti récepteur de la TSH

- ✓ L'auto-immunité se développe à partir des [anticorps](#) anti-récepteurs de la [TSH](#).
- ✓ Ces anticorps se lient aux récepteurs TSH qui se trouvent sur les cellules qui produisent des HT, ce qui entraîne une production anormalement élevée de T3 et T4
- ✓ intérêt diagnostique dans la maladie de Basedow de diagnostic incertain.
- ✓ utile dans la surveillance des patients basedowiens traités par les antis thyroïdiens de synthèse (ATS)
- ✓ **Valeur pronostique:** leur persistance au cours du traitement médical : une forte probabilité de **rechute précoce** après arrêt du traitement

Leur présence chez une femme enceinte ayant présenté une maladie de Basedow fait craindre leur passage transplacentaire et une hyperthyroïdie néonatale (risque de thyrotoxicoses in utéro et néonatale).

3. Dosage anti microsomaux et anti- Tg

- ✚ Les Ac anti microsomaux et les Ac anti thyroglobulines (anti-Tg) peuvent être titrés par **hémagglutination**, ou dosés par immunologie.
- ✚ Le dosage immunologique des Ac anti-TPO est plus spécifique que celui des Ac antimicrosomaux.
- ✚ Les dosages ne sont pas **standardisés** et le seuil de normalité n'est pas bien défini.
 - **Ac anti-Tg**
 - est très important dans la **surveillance** des cancers thyroïdiens différenciés, dont la Tg est le marqueur tumoral.
 - moindre sensibilité et spécificité par rapport aux Ac anti-TPO
 - Intérêt du dosage des anticorps anti-Tg :
 - suivi thyroïdites d'Hashimoto
 - Dg différentiel: suspicion de maladie thyroïdienne auto-immune à anti-TPO négatifs.
 - exclusion de l'interférence des autoanticorps anti-Tg lors de dosages de Tg)

e) Test à la TRH (Thyrolibérine)

1. **Test pharmacologique de stimulation de la sécrétion de TSH** par injection intraveineuse de 250 mg de TRH (test dynamique)
 - dosage de la TSH avant et après l'injection IV
 - sujet normal: valeur de la TSH après stimulation ~ 10 fois la valeur de la TSH basale
 - Entraîne une **élévation** de la TSH avec un **maximum** à 30 minutes et un retour à la normale en 2 heures.
 - dans l'hyperthyroïdie périphérique, pas d'élévation de TSH (**test -**)
 - dans l'hypothyroïdie périphérique, élévation ++ de TSH (**test +**)
2. **le test à la TRH a perdu de son intérêt** depuis l'avènement du dosage de la TSH de 3e génération mais reste utile dans certaines circonstances :
 - ❑ diagnostic de l'hypothyroïdie centrale ou insuffisance thyroïdienne: TSH non stimulable et T4I basse
 - ❑ identifier les patients « vrais euthyroïdiens » ayant une réponse normale à ce test de ceux ayant une hyperthyroïdie fruste
 - ❑ les adénomes thyroïdiens de l'antéhypophyse: la TSH n'est théoriquement pas stimulable par la TRH
 - ❑ Le syndrome de résistance aux HT (DG différentiel de l'adénome thyroïdien)

f) Autres dosage peu fréquents

1. Le dosage de thyroglobuline (Tg)

- ✓ La Tg est marqueur tumoral essentiel du **suivi** des cancers thyroïdiens **différenciés de souche folliculaire**.
 - Marqueur sensible et spécifique: reflète la masse du tissu thyroïdien différencié et le degré de stimulation des récepteurs de la TSH.
 - Intérêt: après thyroïdectomie totale, la persistance ou la réapparition de taux normaux ou élevés signe l'existence de métastases.
- ✓ La Tg n'est pas un paramètre diagnostique de cancer thyroïdien : ne jamais doser la Tg dans le cadre d'un dépistage ou de bilan « étiologique » de nodule
 - Tg ↗ dans:
 - goitre simple
 - goitre homogène
 - dysthyroïdies ...
- ✓ *Intérêt aussi dans le diagnostic des thyrotoxicoses factices où la Tg est effondrée*

2. Dosage de calcitonine plasmatique

- + **Marqueur** tumoral de **diagnostic**, de **dépistage** et de **suivi thérapeutique** du cancer **médullaire** de la thyroïde (CMT).
- + **CMT: 5 à 10 % des cancers thyroïdiens.**
- + Paramètre de très bonne sensibilité et bonne spécificité
- + Dosage de base ou après stimulation par la **pentagastrine**
- + Test de stimulation (test dynamique) par la **pentagastrine** (Pg) : Injection de 0,5 µg/kg de poids de Pg, prélèvements 0 et 10 minutes
- + **Une CT basale \geq à 30 pg/ml + une réponse de la CT sous Pg \geq 200 pg/ml sont hautement prédictives d'un CMT**
- + **Intérêt:** cancer **médullaire à cellules C** en association avec l'**ACE** (antigène carcino-embryonnaire) sécrété par les cellules cancéreuses.
- + Ce paramètre participe aussi au dépistage des formes familiales de CMT et à leur exploration : **25 %** des CMT sont des formes héréditaires familiales liées à des mutations germinales du proto-oncogène RET.

3. Dosages chimiques de l'iode : Paramètres peu utiles

Iodémie totale :

- ☐ Le dosage est fondé sur la réduction par l'iode de sulfates cœux.
- ☐ L'iode sérique total est composé de l'iode hormonal, principalement l'iode de T4 (65 % de la T4 totale), de l'iodure alimentaire, de l'iode sous d'autres formes chimiques.
- ☐ Le résultat normal de l'iodémie totale et de l'iodémie hormonale est de 230 à 620 nmol/L (30 à 80 µg/L).

Iodurie :

Ce dosage, dérivé du précédent, dose tout l'iode urinaire, quelle que soit la forme chimique de l'iode.

On dose l'iodurie sur une miction ou sur un recueil des 24 heures.

L'iodurie permet de faire la preuve d'une **surcharge** ou d'une **carence** iodée.

Elle n'est pas modifiée en cas de dysthyroïdie.

Le résultat normal de l'iodurie des 24 heures dépend du bilan alimentaire, en l'absence de surcharge iodée iatrogène.

4. Thyroxin binding globulin (TBG) :

Le dosage est radio-immunologique.

Le taux de TBG s'élève principalement au cours de l'oestrogénothérapie et de la grossesse.

Le résultat normal chez les sujets euthyroïdiens est 10 à 30 mg/L.

Le résultat normal au cours de la grossesse est 20 à 75 mg/L, avec une élévation progressive au cours de la grossesse.

g) Dosages génétiques: prescription spécialisée

Recherche de mutations sur gènes **RET**: Formes familiales de CMT, de Néoplasies Multiples Endocriniennes de type 2a ou 2b

Elle doit être systématique devant tout CMT.

Le proto-oncogène Ret est localisé sur le chromosome 10 et code pour un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase.

La mutation la plus fréquente est celle du codon 634 de l'exon 11 dans la NEM 2a.

V. Pièges d'interprétation du bilan thyroïdien

a) Les variations physiologiques

1. Grossesse, fœtus, nouveau-né :

L'augmentation de synthèse hépatique de la **TBG diminue** la saturation de la **TBG** par la **T4**, avec **diminution** des **T3** et **T4** libres, d'où une élévation discrète de la TSH.

La gonadotrophine chorionique humaine (**hCG**) a un effet **thyroïdostimulant** ; elle peut être responsable d'une **élévation** de la T4 et d'un abaissement de la TSH (surtout dans une grossesse gémellaire).

La thyroïde s'hypertrophie, régressera en partie après la grossesse.

Les besoins en **iode** augmentent (hormonogénèse accrue, fuite vers le fœtus, augmentation de la filtration glomérulaire de l'iodure)

2. Les variations selon l'âge :

- ✚ Chez le nouveau-né, la **TSH** s'élève, passe par un **maximum** à 60 minutes, et revient à la **normale vers j3-j4**, d'où la date de **dépistage** de l'hypothyroïdie congénitale vers j5.
- ✚ Chez le sujet âgé, la sécrétion de TSH et la réponse au TRH diminuent.
- ✚ La T3 diminue avec l'âge tout au long de la vie :
 - chez l'enfant, la T3 est supérieure à la valeur de l'adulte ;
 - chez l'adulte, la T3 diminue progressivement avec l'âge ;
 - chez le sujet âgé, la T3 passe au-dessous des valeurs normales de l'adulte.

b) Les interférences médicamenteuses

- glucocorticoïdes, dopamine et dopaminergiques, opiacés, D-thyroxine : diminution de la TSH
- Les antagonistes de la dopamine, de neuroleptiques, de lithium, d'amiodarone en début de traitement : augmentation de la TSH
- amiodarone, de propranolol (Alvocardylt) : augmentation de la T4 libre
- diphénylhydantoïne, phénobarbital, carbamazépine, des pathologies rénales : diminution de la T4 libre.
- acide triiodothyroacétique, D-thyroxine : augmentation de la T3 libre.
- amiodarone, de propranolol : diminution de la T3 libre.

Conclusion

Les hormones thyroïdiennes sont des molécules iodées, leur biosynthèse a lieu à l'extérieur du thyrocyte, dans le follicule thyroïdien en suivant plusieurs étapes.

4 molécules sont indispensables à la biosynthèse des hormones thyroïdiennes : L'iodure (iode ionique), La thyroglobuline (TG), L'eau oxygénée H₂O₂, La thyroperoxydase (TPO).

Les hormones thyroïdiennes se lient à des récepteurs nucléaires.

Les HT ont divers fonctions biologiques.

L'évaluation biologique permet de confirmer un diagnostic d'un dysfonctionnement endocrinien, ou à la surveillance thérapeutique et la détection de récurrence tumorale.

La TSH est l'examen de première intention suivie par la T4.

