

Université De Sétif
Faculté De Médecine De Sétif
Laboratoire De Biochimie
Année Universitaire 2023/2024



LA FONCTION THYROIDIENNE

Dr Teniou,O

Maitre Assistant En Biochimie Médicale

Cours Destinés Aux Étudiants En 2 Ème Année Médecine

PLAN DU COURS

- I. Introduction**
- II. Généralités sur la thyroïde**
- III. Métabolisme des hormones thyroïdiennes**
- IV. Mécanisme d'action**
- V. Effets biologiques**
- VI. Conclusion**

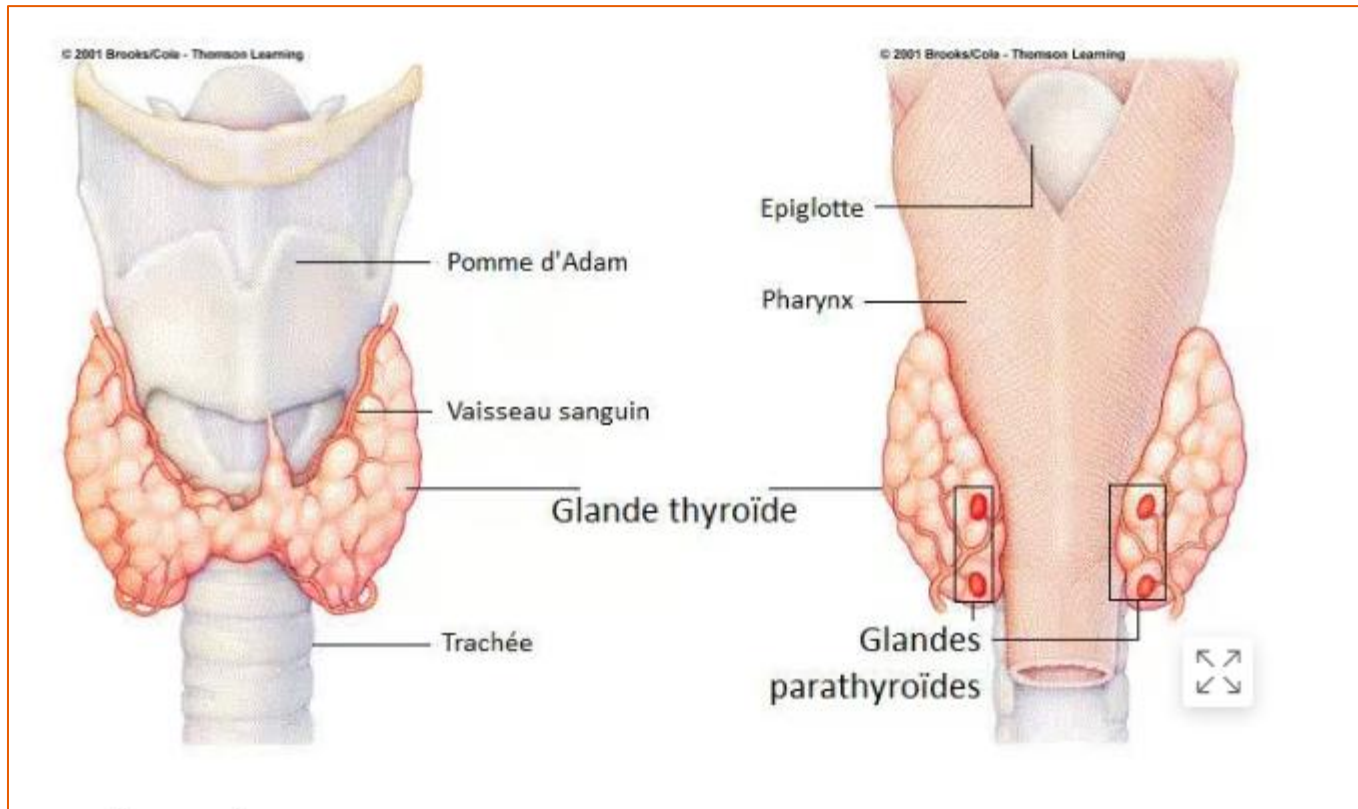
I. INTRODUCTION:

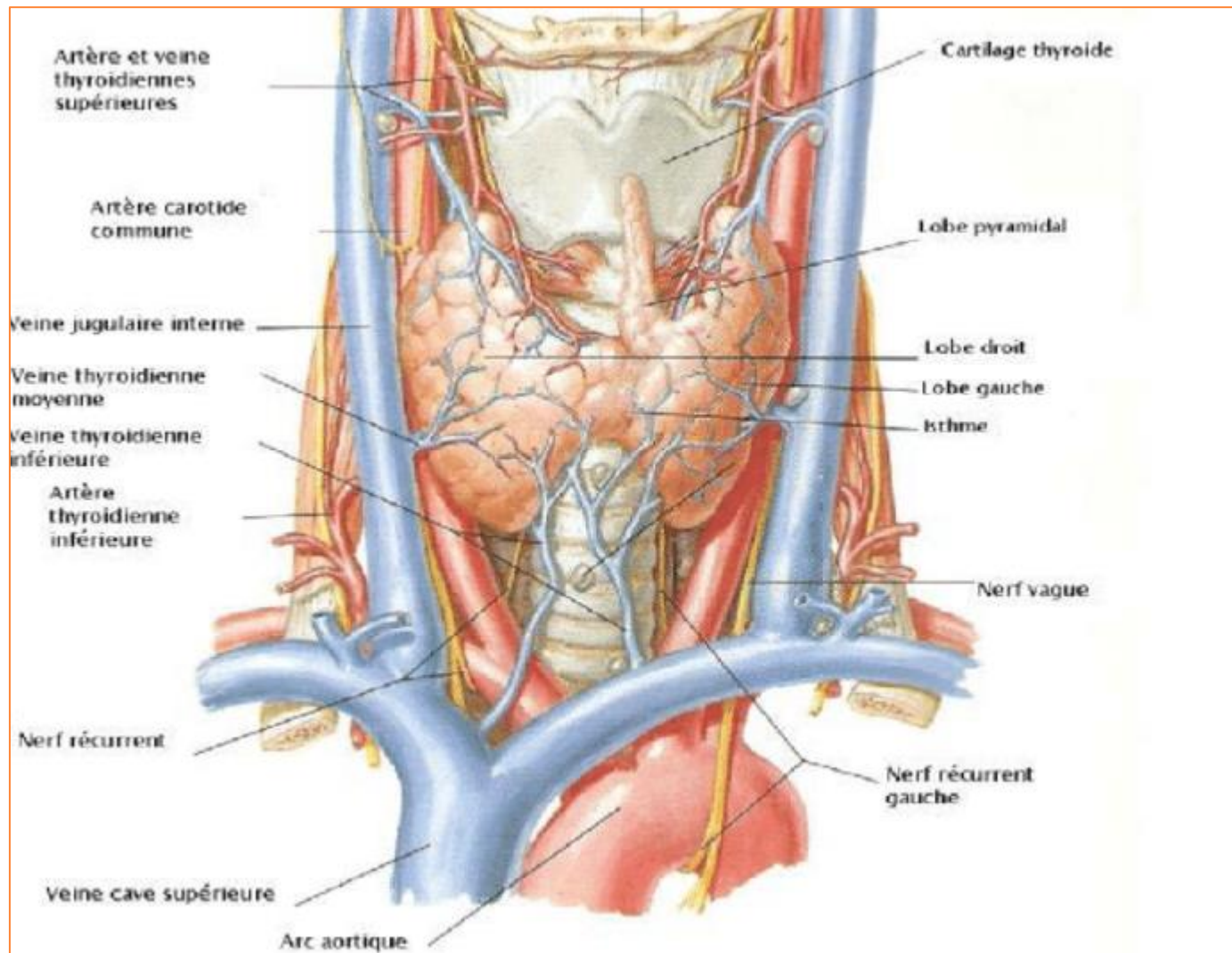
- La thyroïde est la plus volumineuse des glandes endocrines chez l'être humain.
- Les hormones thyroïdiennes, la thyroxine (T4) et la triiodotyronine (T3), sont produites par iodation des résidus tyrosines de la thyroglobuline par les cellules folliculaires qui la stockent dans la colloïde
- Ces hormones contribuent à la régulation infime du métabolisme cellulaire.
- Elles exercent leurs fonctions via des récepteurs spécifiques de la classe des récepteurs nucléaires

II. GÉNÉRALITÉS

1-la thyroïde:

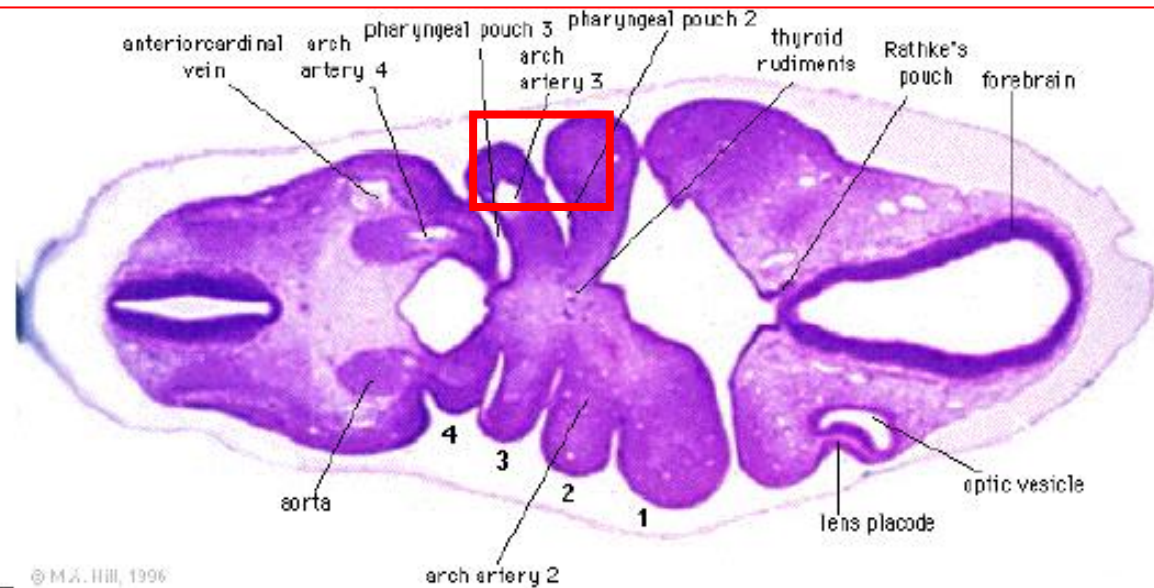
- La thyroïde est une glande endocrine, qui synthétise et largue dans la circulation sanguine des hormones thyroïdiennes, la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3).
- La thyroïde est située à la base du cou, et possède une forme de papillon dont les ailes entourent la trachée. Les quatre glandes parathyroïdiennes, de quelques millimètres de diamètre, sont situées sur la face postérieure de la thyroïde.
- La thyroïde mesure environ 6 centimètres de haut pour une longueur de 6 à 8 centimètres, ce qui fait d'elle la glande endocrine la plus volumineuse du corps humain. C'est une structure très vascularisée, irriguée par deux artères et trois veines principales.





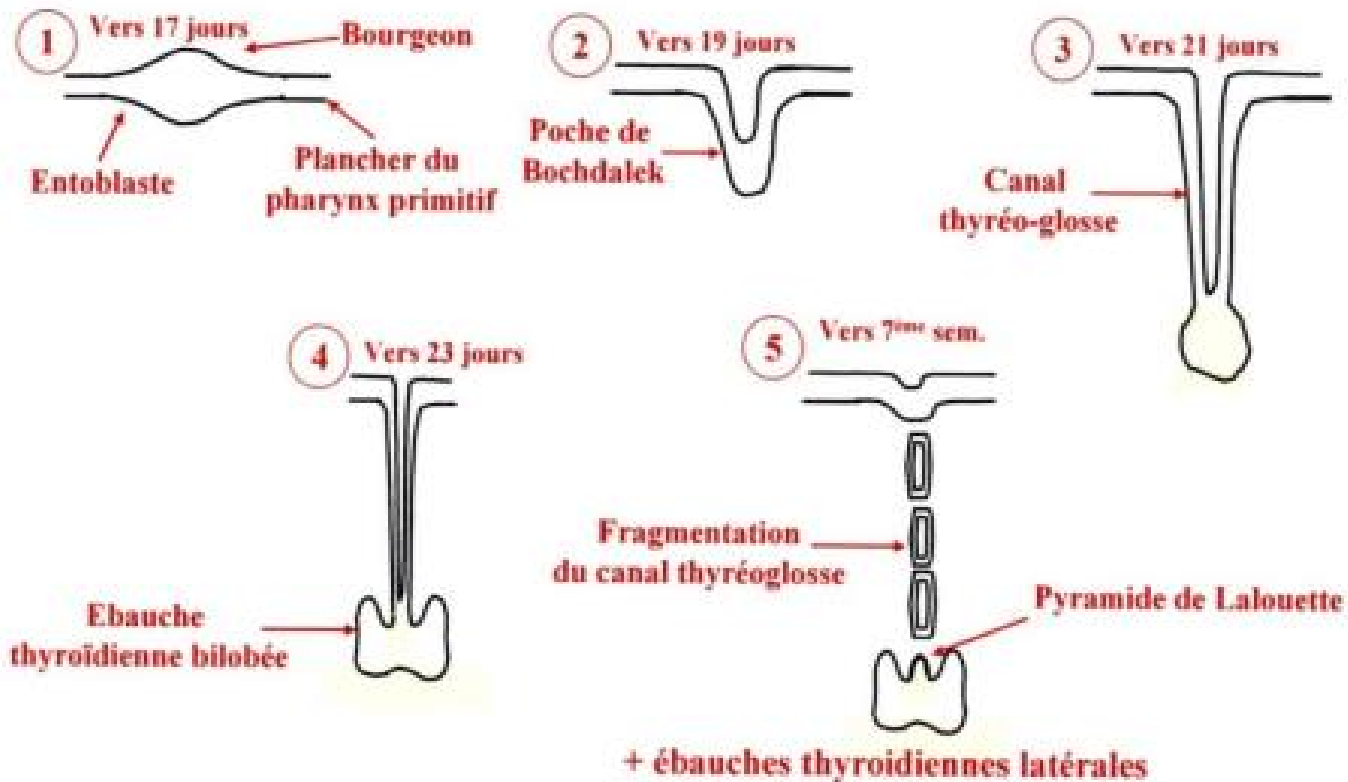
2-Origine embryonnaire:

- Endoderme du plancher du pharynx qui migre vers la région cervicale par le canal thyroéoglosse: position définitive face antérieure de la trachée et du cartilage thyroïde
- Anomalie de la migration: tissus thyroïdien ectopique fréquent



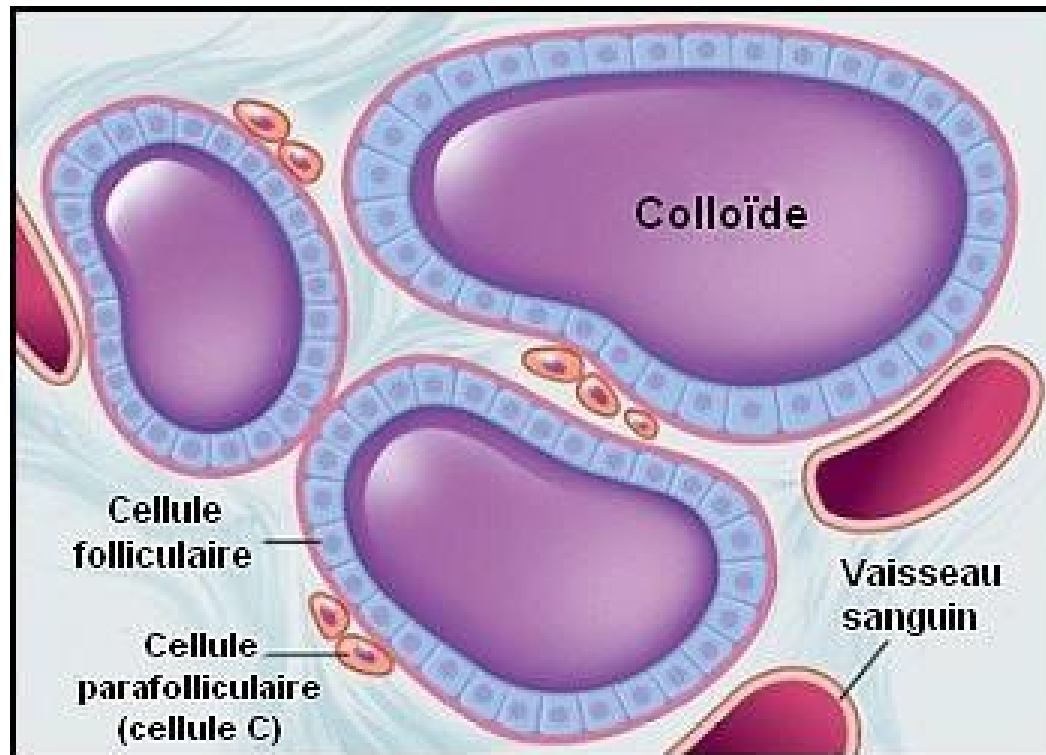
Embryologie

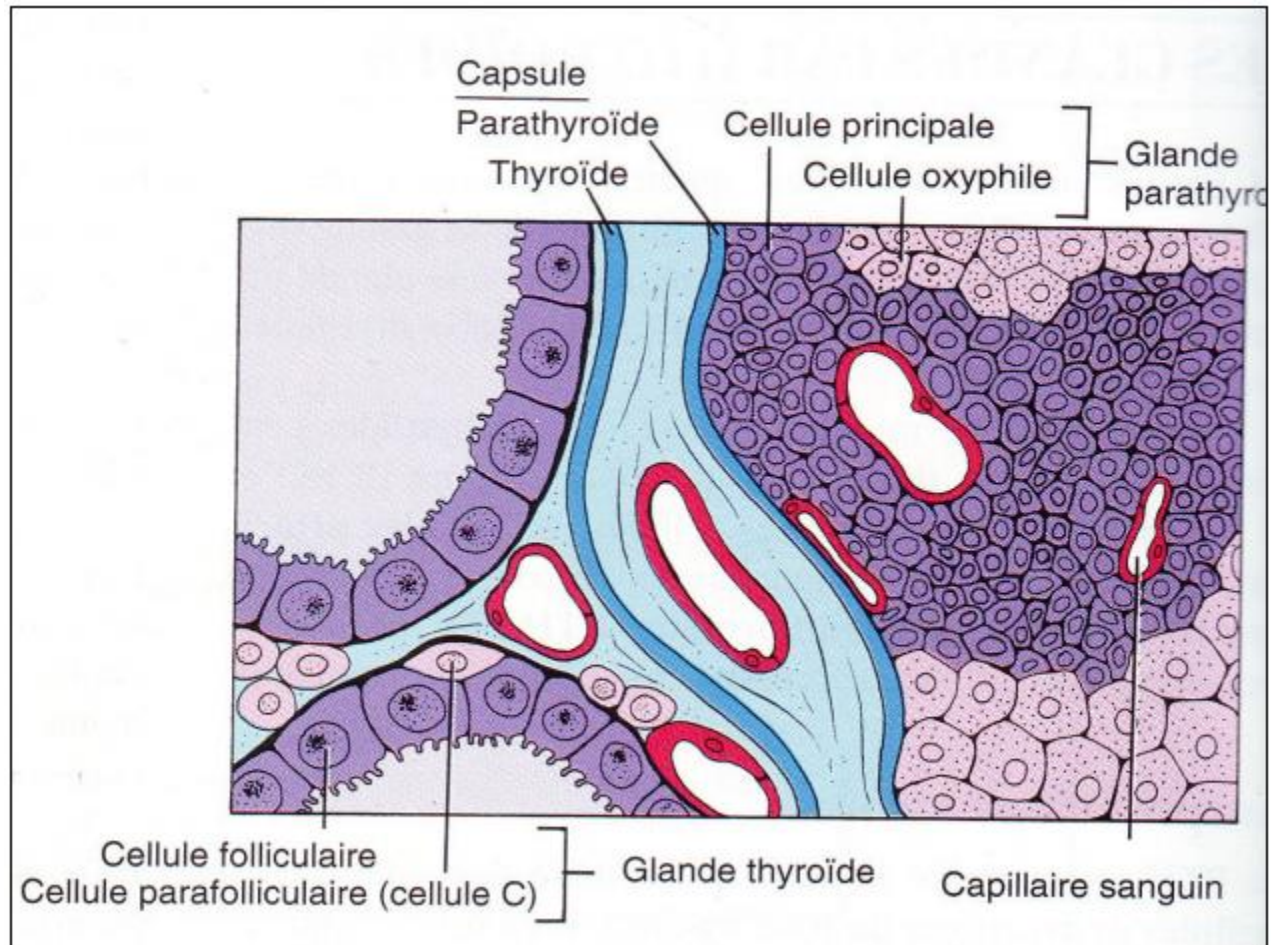
→ Origine entoblastique (+ neurectoblastique)



3-Histologie:

- Follicules sécrétoires: épithélium simple (thyrocytes : cellules polarisée) reposant sur une membrane basale et délimitant une cavité contenant la colloïde
- Présence de cellules parafolliculaires: cellules C (calcitonine)

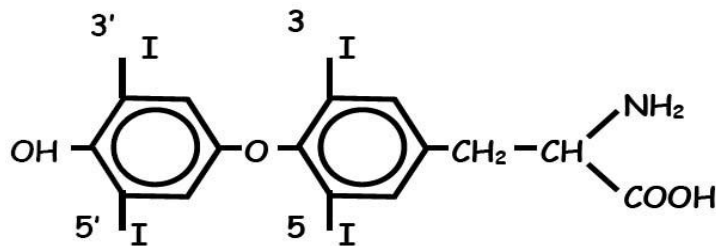




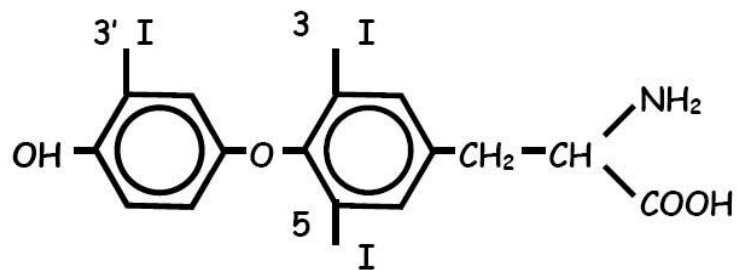
III. MÉTABOLISME DES HORMONES THYROÏDIENNES

1-Structure des hormones thyroïdiennes

- Les hormones thyroïdiennes 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.

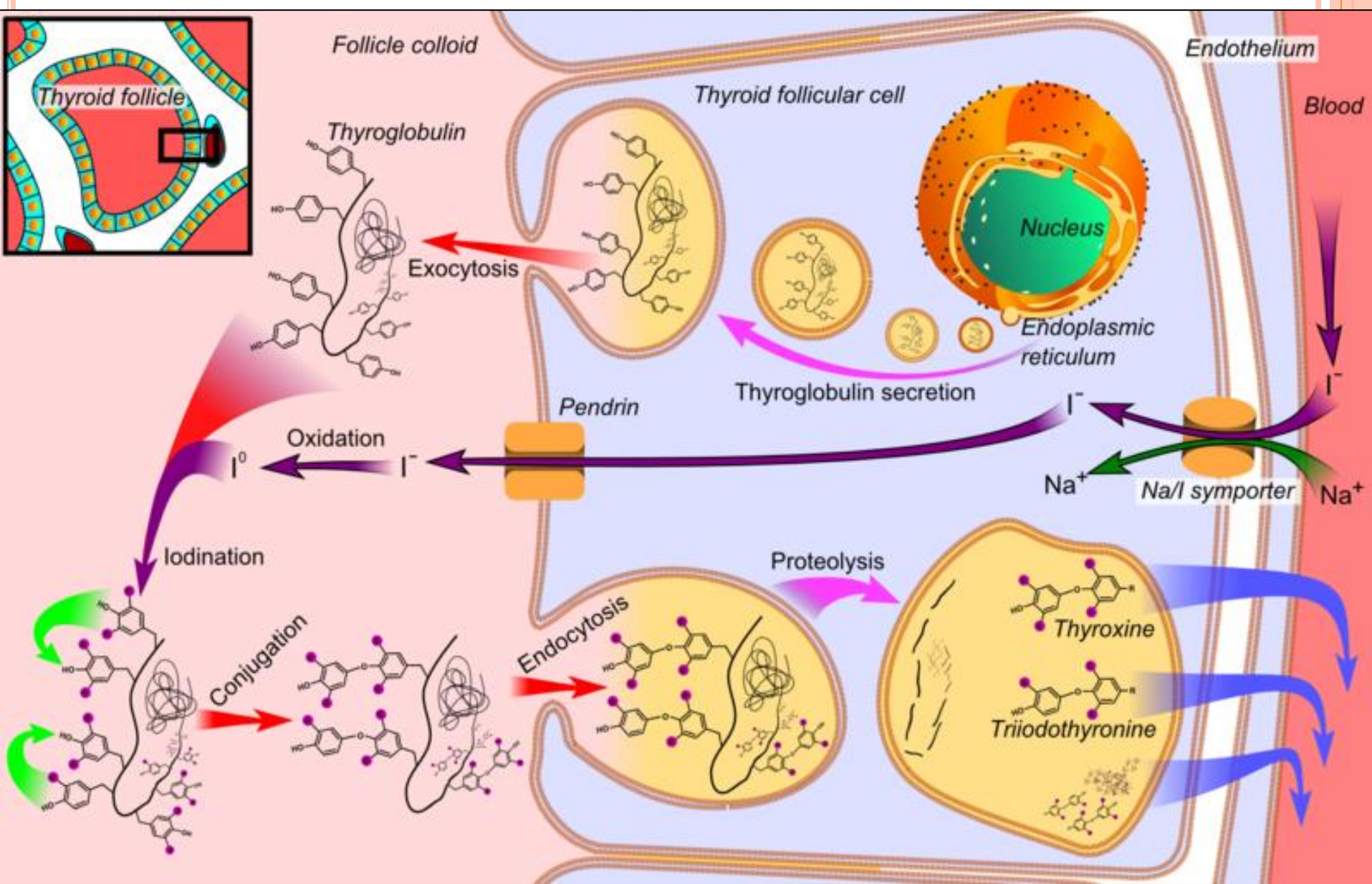


T4 : tétra-iodothyronine
thyroxine



T3 : tri-iodothyronine

2-Synthèse des hormones thyroïdiennes



2-Synthèse des hormones thyroïdiennes

2-1- La thyroglobuline

a) Structure

- Il s'agit d'une glycoprotéine.
- C'est une très grosse molécule dimérique (PM= 660.000) dont le monomère contient 2750 aminoacides.
- L'iode se fixe sur les résidus tyrosyls.

b) Synthèse

- La synthèse de la thyroglobuline s'opère par assemblage successif d'acides aminés le long des ribosomes du réticulum endoplasmique.
- La captation d'acides aminés par les cellules thyroïdiennes est très active.
- L'adjonction des résidus glucidiques s'opère au stade final de la synthèse dans l'appareil de GOLGI.
- L'iodation des tyrosines se situe après assemblage de la molécule de thyroglobuline.

2-2- L iode

a) Absorption intestinale

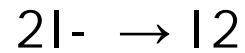
- Les entrées de l'iode se font surtout par voie digestive (apport alimentaire quotidien de 50 à 100 μg).
- L'iode est absorbé sous forme d'iodures (I-) par l'intestin grêle.
- L'iodure diffuse après absorption dans le plasma et les liquides extracellulaires où l'équilibre est atteint 4h après l'ingestion.
- L'épuration plasmatique de l'iodure s'effectue par la thyroïde et le rein :
 - Clairance thyroïdienne : 15-20 ml/mn
 - Clairance rénale : 30-40ml/mn

b) Captation cellulaire

- Sa captation par la cellule thyroïdienne est liée au cotransport de sodium pour la traversée de la membrane basale et à l'existence de deux types de canaux anioniques pour le passage dans la colloïde.
- La captation d'iodure est stimulée par la TSH et inhibée par le brome, des anions comme le thiocyanate (SCN^-) le perchlorate (ClO_4^-) et le pertechnectate.
- 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

c)- Organification de l'iode

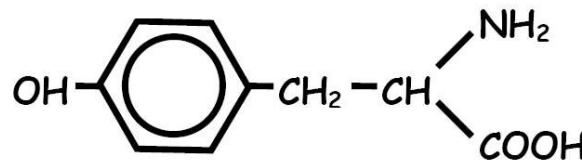
- La transformation de l'iode minéral apporté par l'alimentation puis capté par la thyroïde en iode organique immédiatement utilisable pour l'hormonosynthèse est sous la dépendance d'une **peroxydase** thyroïdienne



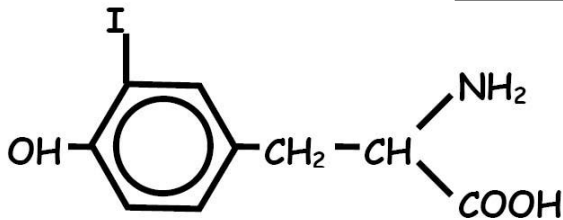
- Il s'agit d'une enzyme spécifique liée à la membrane qui reconnaît 3 substrats : l'iode, la thyroglobuline et l' H_2O_2 qui optimise son activité.
- La TSH accélère la vitesse d'organification de l'iode.

2-3-Fixation de l'iode sur les groupes tyrosyl de la thyroglobuline

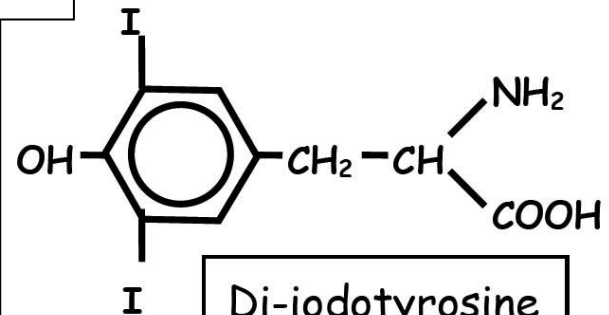
- L'iode ainsi oxydé peut se lier aux résidus tyrosyl de la thyroglobuline (Tg), donnant naissance aux précurseurs des hormones thyroïdiennes : **mono-iodo-tyrosine (MIT)** et des **di-iodo-tyrosine (DIT)**.
- L'iodation de la Tg se fait au pôle apical, dans la substance colloïde.



tyrosine



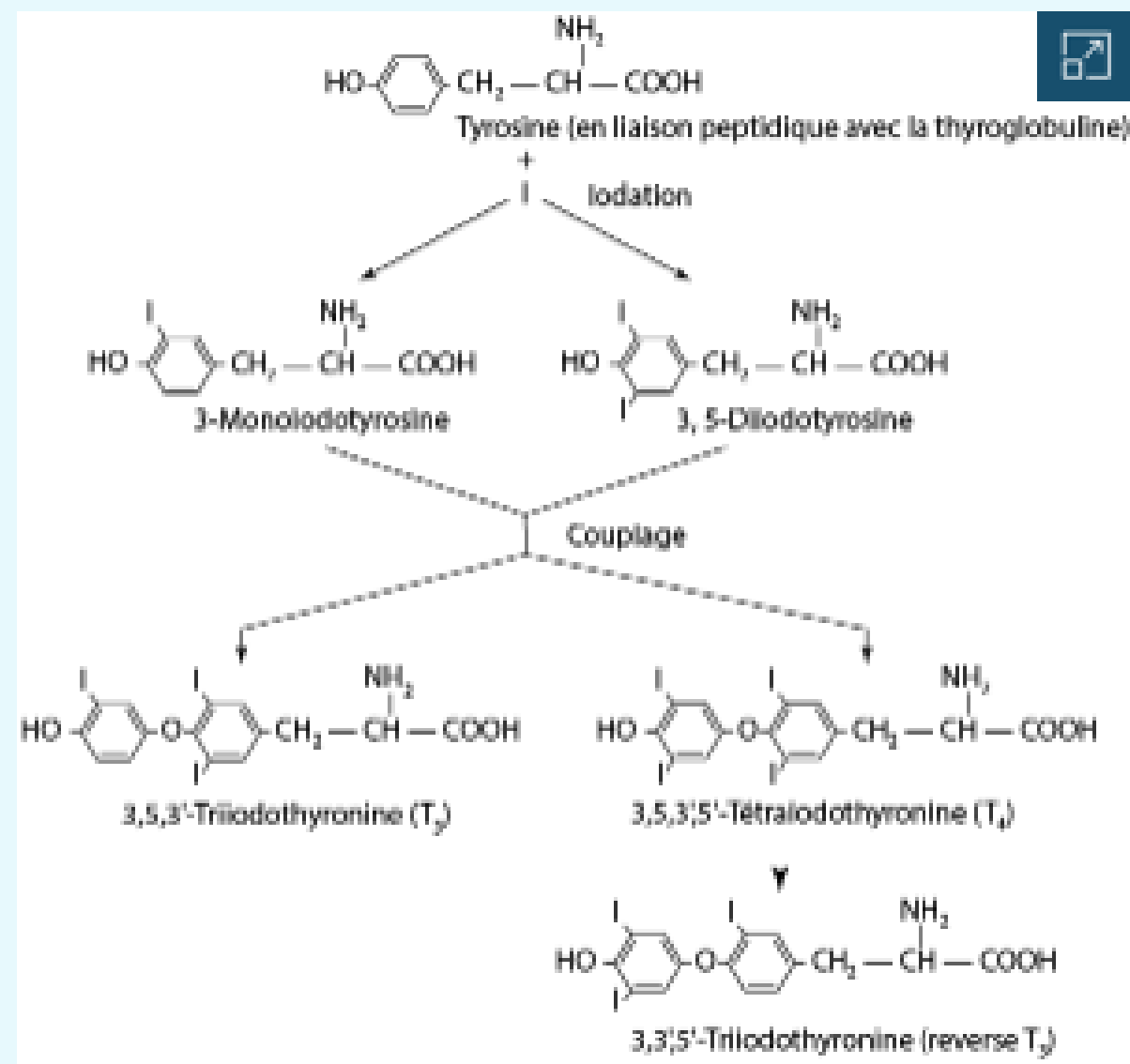
Mono-iodotyrosine



Di-iodotyrosine

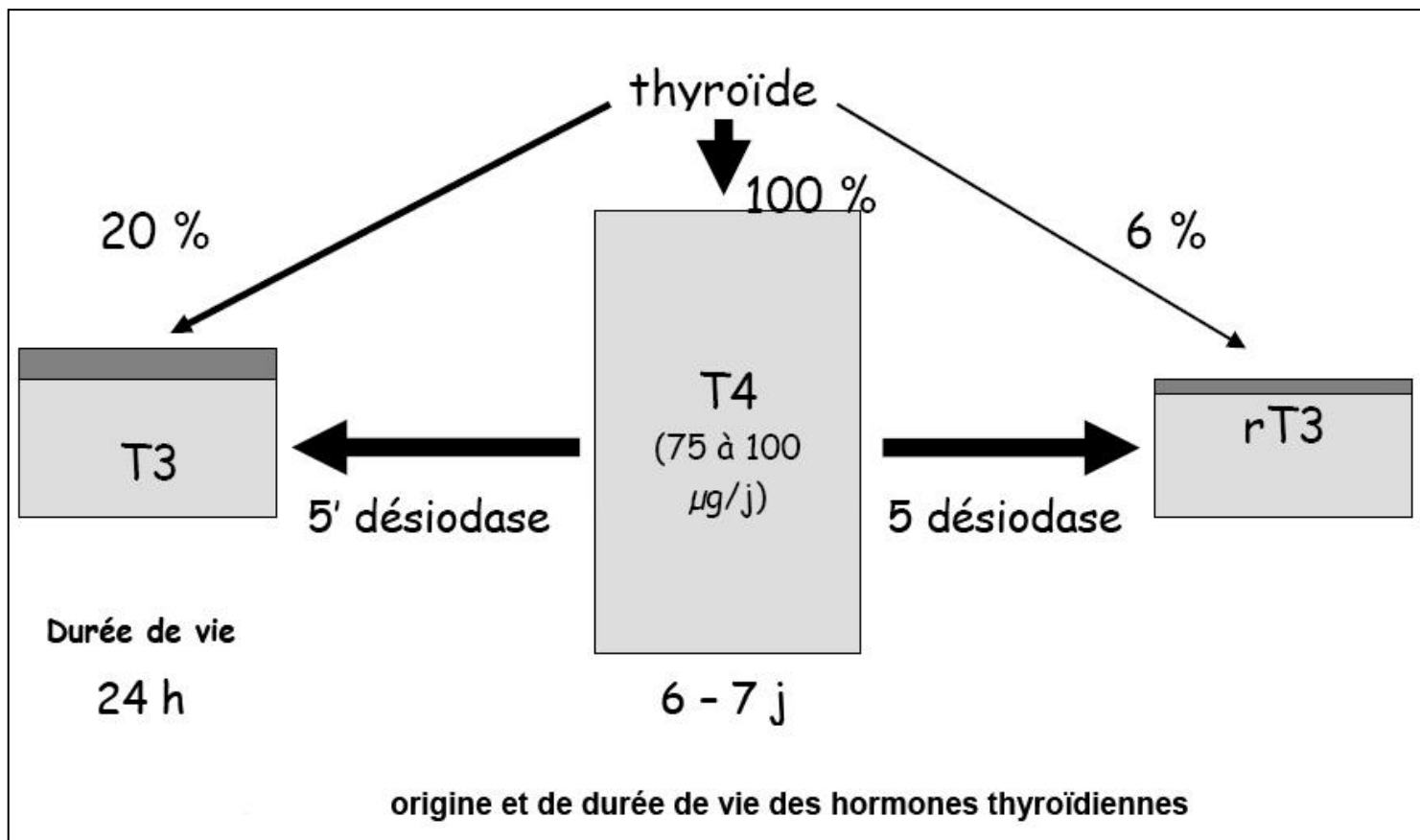
2-4-Couplage-Stockage

- Un résidu de MIT et un résidu de DIT se combinent pour former la **T3**, et deux résidus de DIT pour former la **T4**
- **La thyroperoxydase** intervient également dans le couplage des précurseurs.
- La thyroglobuline porteuse d'hormones thyroïdiennes est alors stockée dans la cavité colloïde (réserves thyroïdiennes en hormones pour environ deux mois, permettant de pallier aux variations des apports)



2-5-Libération

- la thyroglobuline passe dans la cellule épithéliale par microendocytose , hydrolysée par des enzymes protéolytiques libérant ainsi les hormones thyroïdiennes T3 et T4 qui sont ensuite sécrétées dans le plasma.
- La MIT et la DIT, ainsi libérées par hydrolyse de la thyroglobuline sont en grande partie désiodées dans la cellule épithéliale et l'iodure est 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 thyroïdienne.
- La totalité de la T4 circulante provient de la production thyroïdienne, tandis que la plus grande partie de la T3 est issue de la conversion périphérique de T4 en T3 par des désiodases tissulaires



2-6- Transport plasmatique:

- La T4 et la T3 circulent dans le sang sous deux formes en équilibre : l'une libre et l'autre liée à des protéines de transport.
- Chez un sujet euthyroïdien, seulement 0,02 % de la T4 est libre, le reste est lié :
 - 75-80 % à la *thyroxine binding globulin* (TBG),
 - 15-20 % à la préalbumine ou transthyrétine (TTR)
 - 5-10 % à l'albumine.
- De même seulement 0,3 % de la T3 est libre, le reste est lié :
 - 75-80 % à la TBG,
 - 10 % à la TTR et
 - 10 % à l'albumine

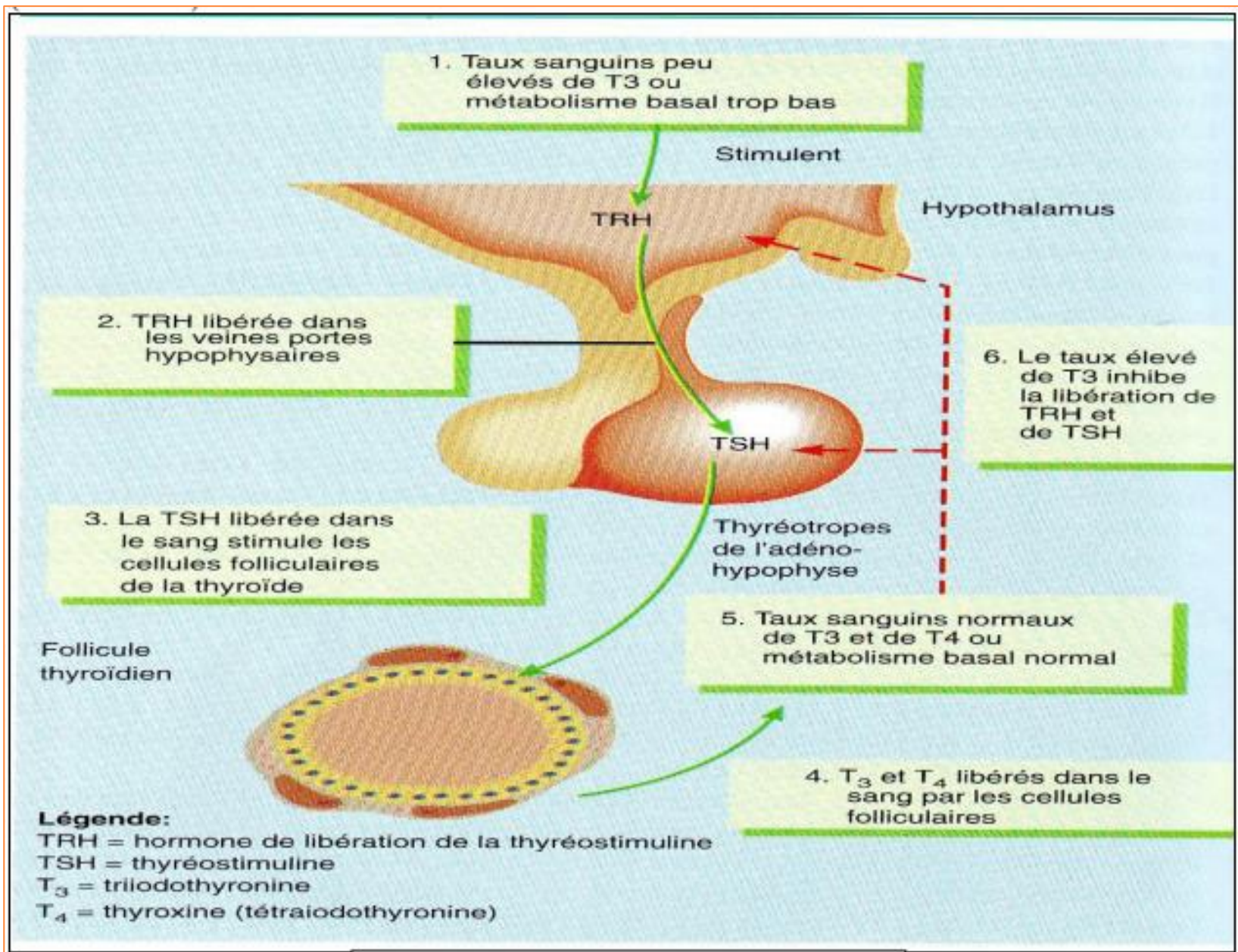
2-7-Distribution et catabolisme

- La désiodation périphérique est le fait d'enzymes : la 5' désiodase qui permet la conversion de T4 en T3 et dont il existe deux types.
 - La 5' désiodase de type 1, retrouvée dans le foie, le rein, la thyroïde et de nombreux autres tissus périphériques, est fortement modulée par l'état nutritionnel.
 - La 5' désiodase de type 2 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 système nerveux central en hormones actives.
- la 5 désiodase transforme la T4 en T3 reverse, inactive.
- 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, ...

3-Régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes

3-1-l'axe thyroéotrope.

- L'hypothalamus secrète la TRH (TSH releasing hormone) qui agit sur l'antéhypophyse qui secrète la TSH
- La TSH agit à différents niveaux :
- elle contrôle et stimule les différentes étapes de l'hormon-synthèse:
 - capture de l'iode,
 - iodation de la thyroglobuline,
 - pinocytose,
 - hydrolyse de la thyroglobuline
 - sécrétion hormonale
- elle entretient le phénotype des thyrocytes en régulant l'expression et la synthèse de thyroglobuline, des pompes à iodures et de la thyroperoxydase ;
- Enfin, la TSH est un facteur de croissance pour la thyroïde.
- Les hormones thyroïdiennes exercent un feed back négatif sur leur propre sécrétion



3-2-L'autorégulation thyroïdienne correspond à des mécanismes transitoires permettant :

- Un blocage de l'iodation et de la sécrétion en cas d'excès d'iode (effet Wolff-Chaikoff)
- Une plus grande sensibilité des thyrocytes à l'action de la TSH en cas de carence en iode.
- Enfin, la captation d'iode est d'autant plus forte et plus prolongée que la glande est pauvre en iode et inversement

IV. MÉCANISMES D'ACTION DES HORMONES THYROÏDIENNES

- Après passage transmembranaire, (et éventuellement conversion de T4 en T3), les hormones thyroïdiennes vont agir à différents niveaux ;

4-1-sites d'actions extra nucléaires

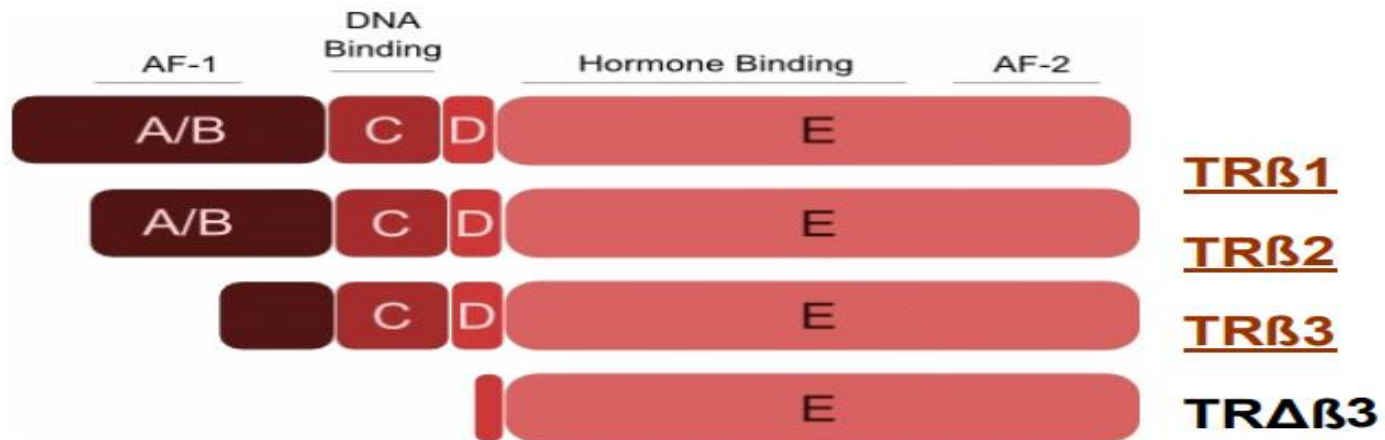
- Actions membranaires avec un effet facilitateur du métabolisme cellulaire (potentialisation des récepteurs adrénergiques et des pompes ioniques, facilitation du passage de substrat énergétiques tels que le glucose et les acides aminés).
- Effets au niveau de la mitochondrie avec augmentation de la calorigénèse et de la VO_2 .

4-2-sites d'actions nucléaires

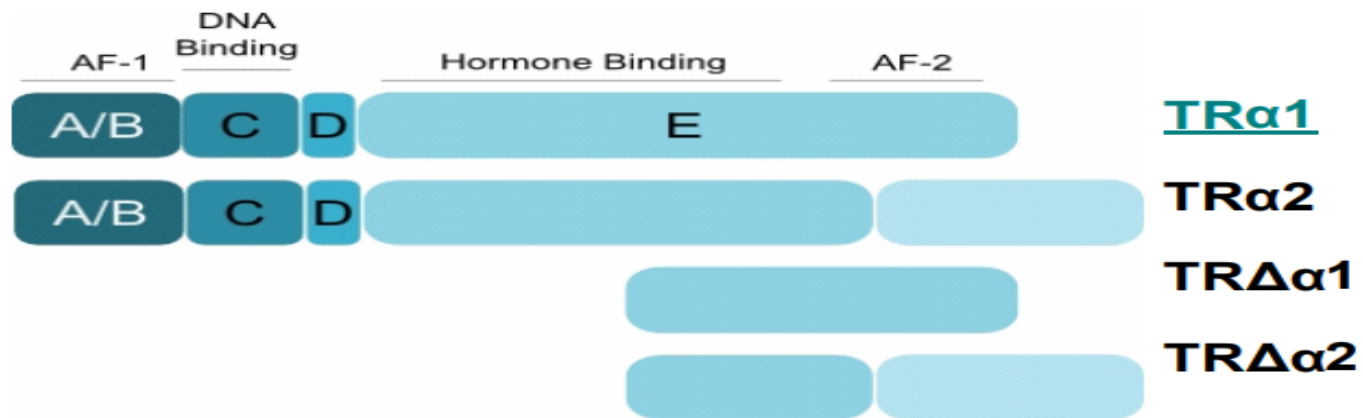
- La T3 se lie à un récepteur cytosolique nucléotrope ; le complexe entre dans le noyau et participe à la régulation de l'expression génique

- Les récepteurs des HT sont des récepteurs nucléaires qui sont à la fois capables de fixer le **ligand T3** et de se lier à **l'ADN** pour agir sur **l'expression des gènes** ce sont donc **des facteurs de transcription**
- Les récepteurs aux hormones thyroïdiennes (TR) sont codés par deux gènes TR α (chromosome 11) et TR β (chromosome 14).
- Les principaux domaines caractéristiques des TR en tant que récepteurs nucléaires sont:
 - le domaine de liaison à l'ADN (DBD)
 - le domaine de liaison à l'hormone (HBD)
 - Les domaines Activating Function 1 et Activating Function 2 (AF), situés aux extrémités amino-terminale et carboxy-terminale, sont responsables de la transactivation indépendante ou dépendante de l'hormone respectivement

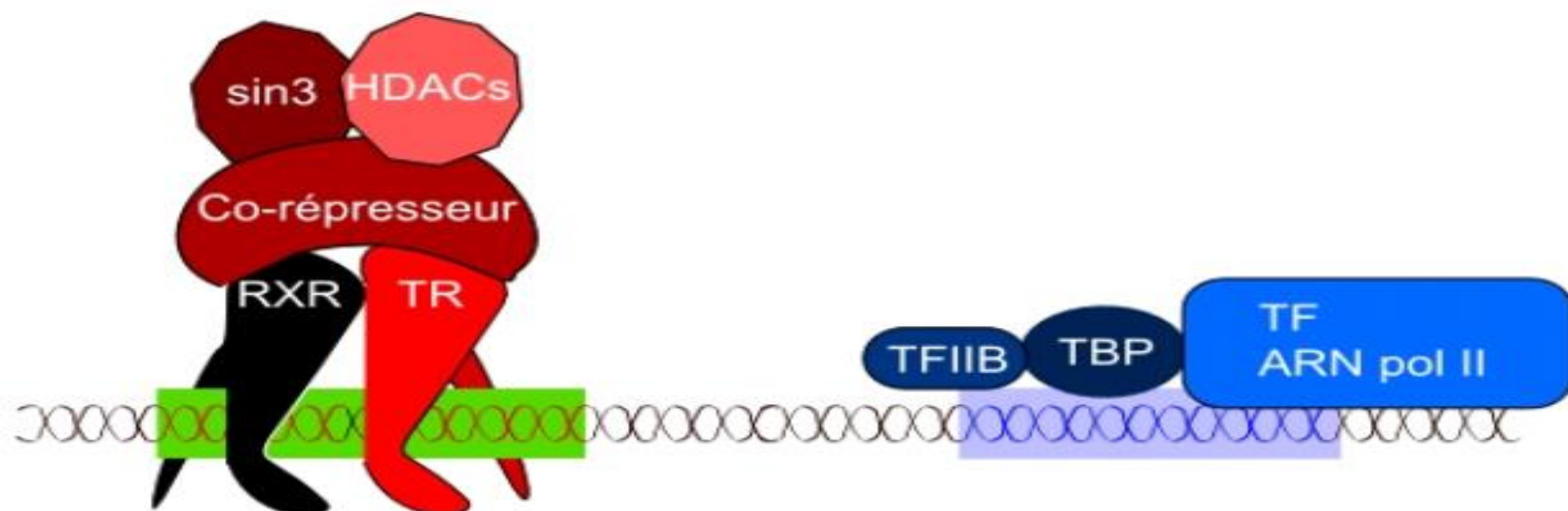
B – Récepteurs TR β



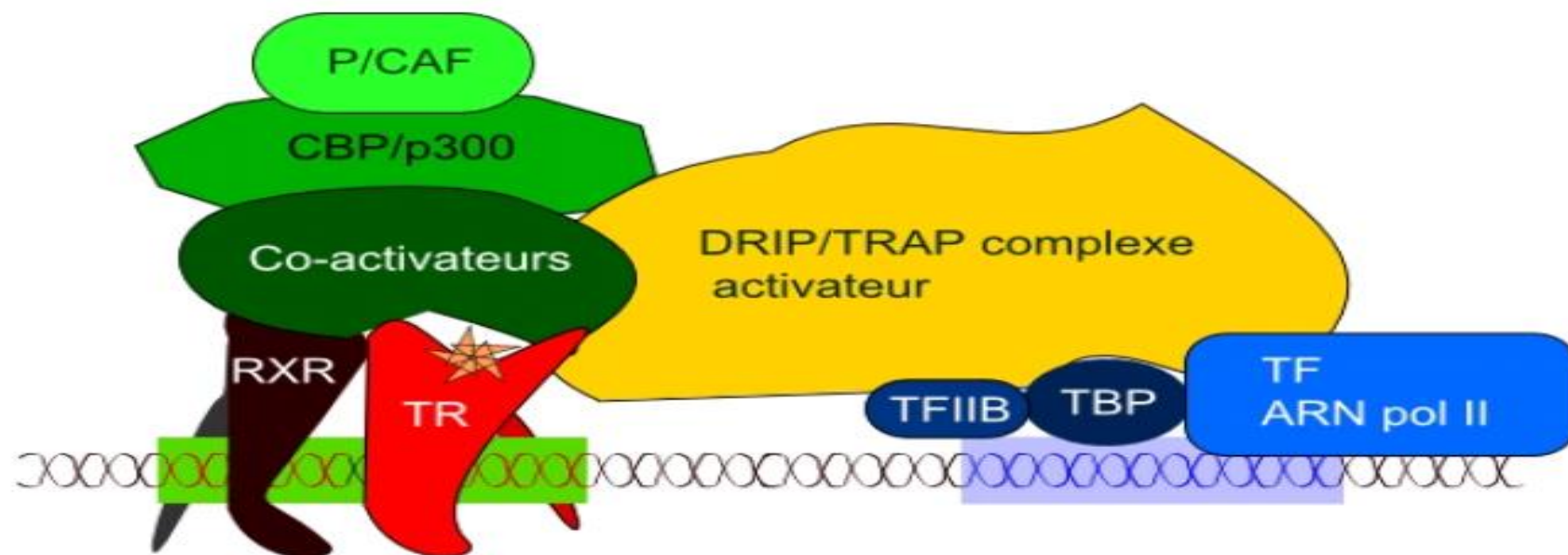
A – Récepteurs TR α



A – Répression basale en absence de T_3



B – Activation de la transcription en présence de T_3



V. EFFETS BIOLOGIQUES DES HORMONES THYROÏDIENNES

5-1-Croissance et développement du squelette

- Pendant la période foetale, les hormones thyroïdiennes 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).
- Durant la période postnatale, les HT deviennent indispensables à la croissance et continuent de contrôler la maturation et la différenciation osseuses.
- la GH favorise la chondrogénèse et la croissance du cartilage, tandis que les hormones thyroïdiennes permettent la maturation et l'ossification du cartilage.
- En outre, elles favorisent la sécrétion de GH et potentialise les effets de l'IGF-1.
- L'hypothyroïdie durant l'enfance aboutit à un nanisme dysharmonieux.
- Chez l'adulte l'hyperthyroïdie s'accompagnant d'un risque d'ostéoporose.

5-2-Sur le système nerveux central

- Leur rôle est primordial en particulier durant **les premiers mois de vie**.
- Elle participe 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**).
- L'excès d'hormones thyroïdiennes est également délétère, la différenciation étant accélérée au détriment de la prolifération neuronale.
- Chez l'adulte, les hormones thyroïdiennes participent également au fonctionnement du système nerveux central, l'hypothyroïdie pouvant s'accompagner d'un ralentissement et de somnolence, l'hyperthyroïdie étant caractérisée par une excitabilité et une irritabilité.

5-3-Effets métaboliques

a)-Métabolisme basal

- Les hormones thyroïdiennes augmentent la thermogenèse obligatoire et la VO_2 .

b)-Métabolisme glucidique

- Les hormones thyroïdiennes sont hyperglycémiantes (majorent l'absorption intestinale des glucides et favorisent la production hépatique de glucose)

c)-Métabolisme lipidique

- Les HT augmentent la synthèse de cholestérol mais également sa dégradation hépatique
- En somme elles diminuent le taux du cholestérol

d)-Métabolisme protéique

- Les hormones thyroïdiennes augmentent la synthèse protéique mais ont également un effet catabolisant, qui devient prépondérant à doses supra physiologiques.

e)-Métabolisme hydro minéral

- Les hormones thyroïdiennes augmentent la filtration glomérulaire et le débit sanguin rénal.
- L'hypothyroïdie s'accompagne ainsi d'oedème

5-4-Effets tissulaires

- Au niveau cardiaque, les HT exercent un effet chronotrope positif et inotrope positif.
- Au niveau musculaire, les HT contrôlent la contraction et le métabolisme de la créatine.
 - La carence en HT s'accompagne d'une augmentation de volume des muscles squelettiques (infiltrés par des substances mucoïdes).
 - L'hyperthyroïdie s'accompagne d'une hyperexcitabilité musculaire et d'une amyotrophie dans les formes sévères (temps de demi relaxation (<220 ms dans l'hyperthyroïdie et > 400 ms en cas d'hypothyroïdie))
- Sur le tube digestif, les hormones thyroïdiennes favorisent le transit.
- Les HT participent à la régulation de l'hématopoïèse et du métabolisme du fer, l'hypothyroïdie s'accompagnant d'une anémie.

VI. CONCLUSION

- Les hormones thyroïdiennes sont d'une importance vitale au bon fonctionnement de l'organisme
- Des modifications de leurs concentrations plasmatiques aboutissent à l'apparition de pathologies graves d'où l'intérêt de l'exploration clinique, biologique, et radiologique de ces dernières