

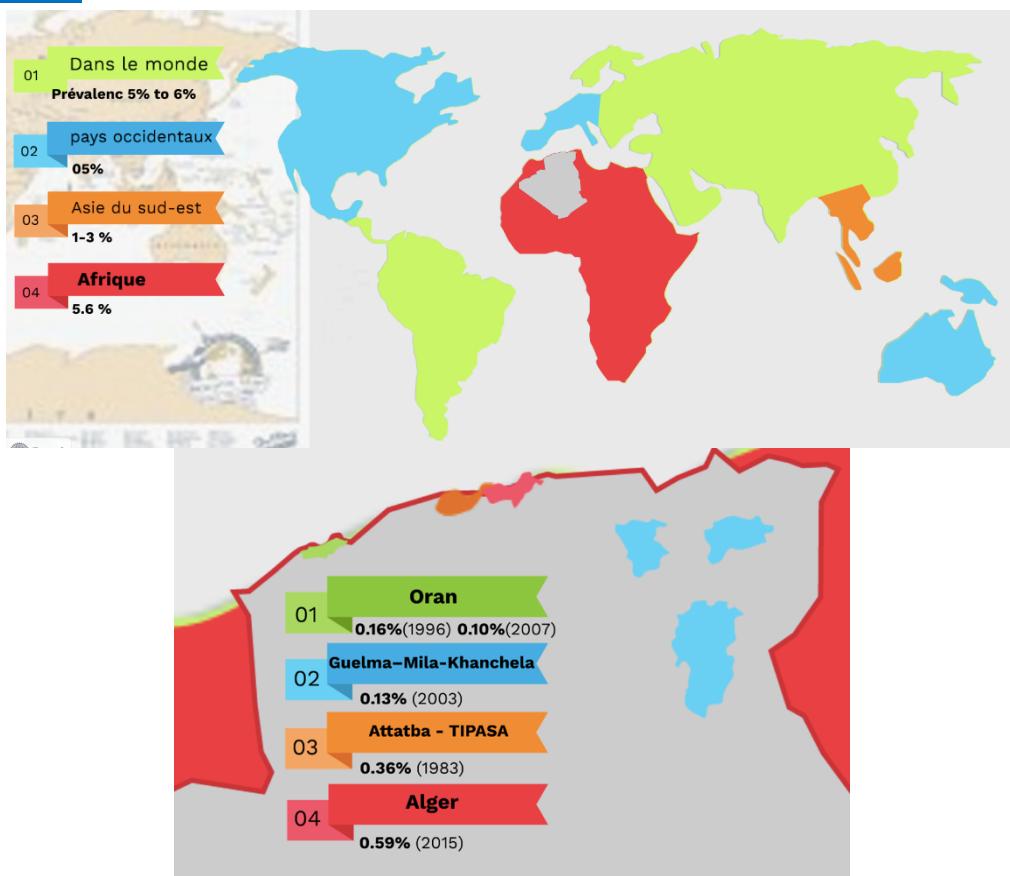


Les Hormones Thyroïdiennes

Dr SELMI Dounia.

les pathologies thyroïdiennes sont les premières endocrinopathies en terme de fréquences (hypothyroïdie, hyperthyroïdie et cancer de la thyroïde).

EPIDEMIOLOGIE



Ce qui suscite une augmentation croissante de la prescription du bilan thyroïdien.

prescription raisonnée..?

Interprétation maîtrisée?

Anatomie et histologie de la glande thyroïde

La thyroïde est une petite glande endocrine en forme de papillon

Position sur la partie antérieure de l'axe laryngotrachéal

Deux lobes liés par l'isthme

Dimensions : 5 x 5 x 1,5 cm en moyenne

poids : 20 - 30 g

Le parenchyme thyroïdien constitué d'un assemblage de follicules (vésicules) thyroïdiens.

Le follicule thyroïdien est l'unité morphofonctionnelle de la glande, il est sphérique et composé d'une couche de cellules épithéliales les «thyrocytes» entourant un espace interne.

L'espace interne contient une substance colloïde riche en une glycoprotéine iodée, la thyroglobuline (TG).

La thyroglobuline

Glycoprotéine synthétisée exclusivement par la cellule thyroïdienne et libérée dans la lumière folliculaire

Riche en résidus tyrosyls, sites potentiels d'iodation constitue:

- Matrice de la synthèse HT
- Forme de stockage des HT inactives
- Forme de stockage de l'iode

Le parenchyme parafolliculaire contient les cellules C responsables de la synthèse de la calcitonine, hormone qui régule le métabolisme phosphocalcique.

LES HORMONES THYROIDIENNES

1- Définition

La thyroxine ou tétraïodothyronine (T4)

La triiodothyronine (T3)

La reverse triiodothyronine (reverse-T3)

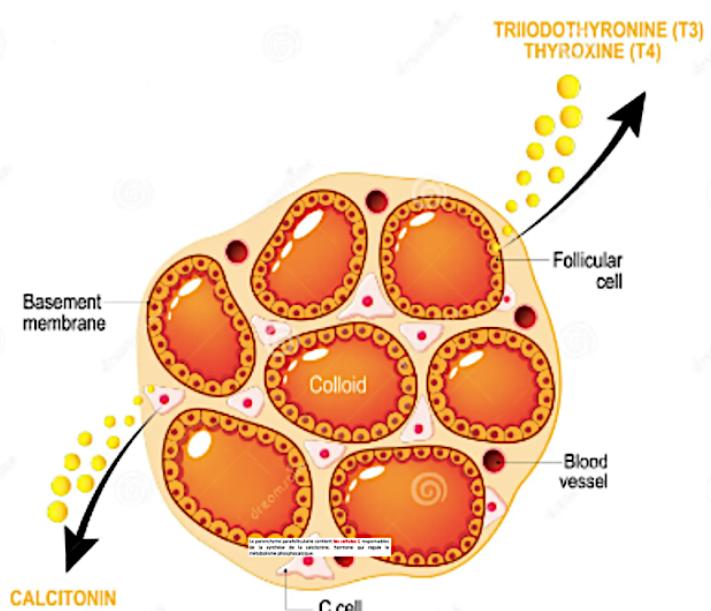


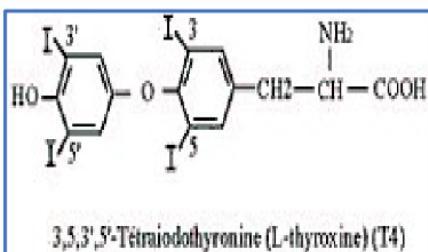
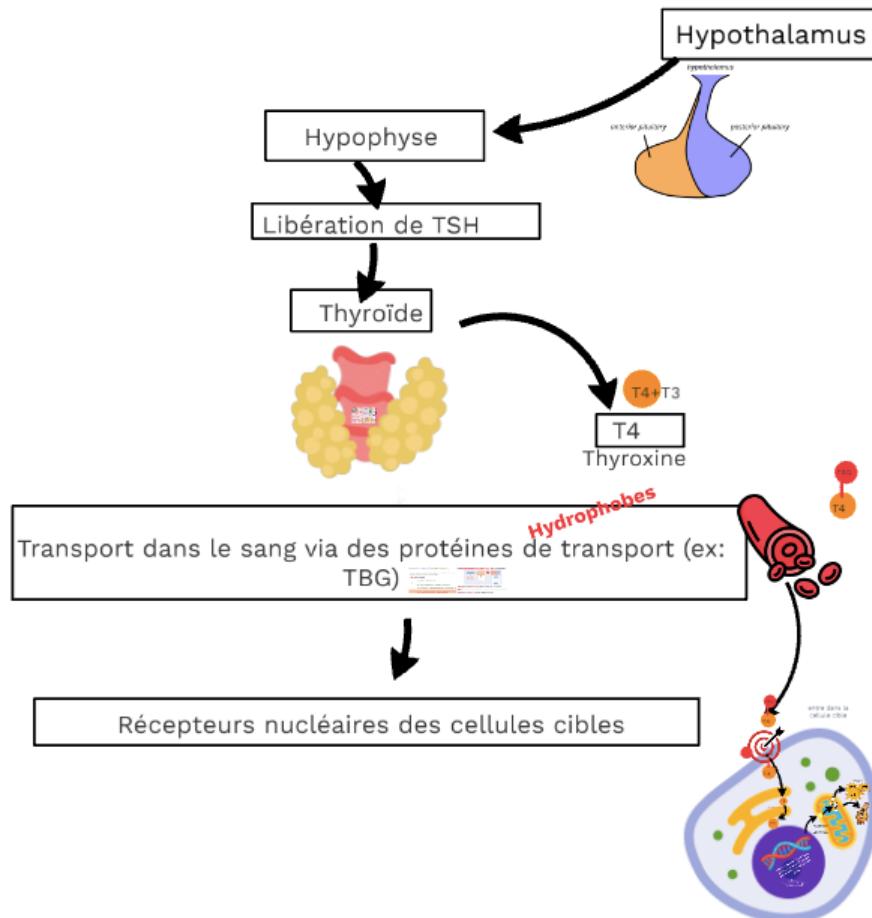
Sont des hormones de nature lipophile

Dérivés iodés de la tyrosine

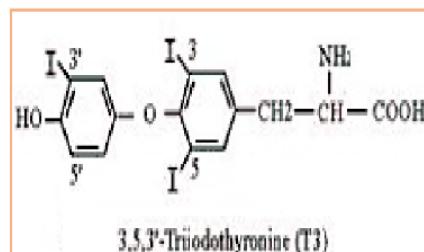
Structure chimique commune: la thyonine

Diffèrent par la position des atomes d'iode

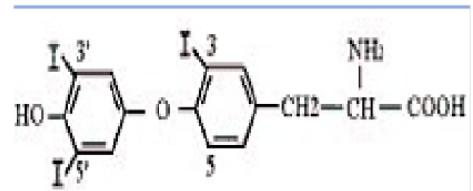




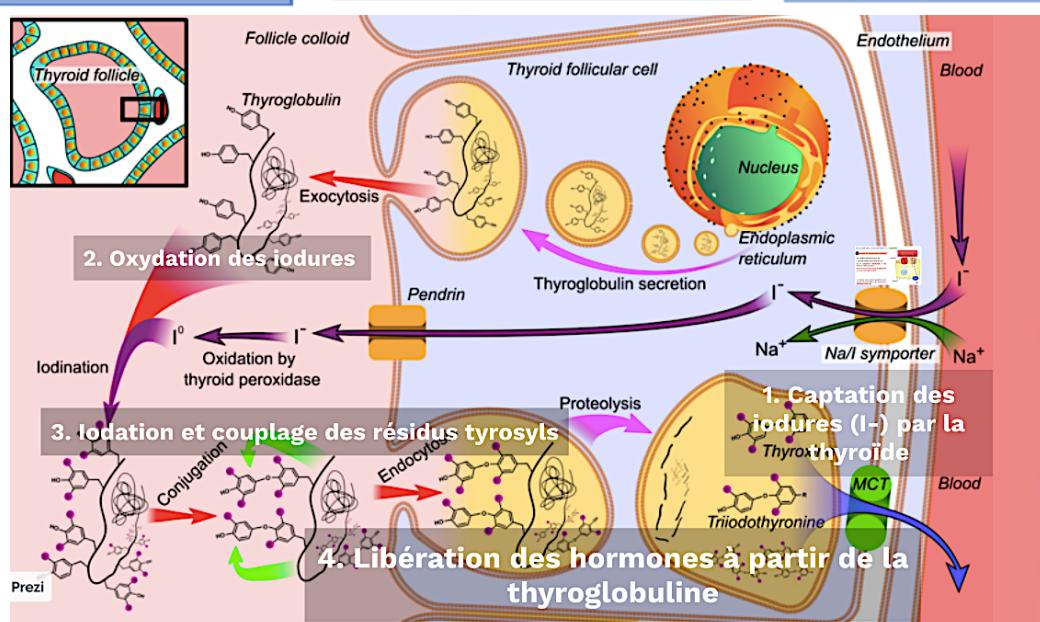
- Produite à 100 % par la glande.
- Activité métabolique intermédiaire.



- Produite à 20 % par la glande thyroïde, 80 % par désiodation périphérique.
- Grande activité métabolique.



représente la forme inactive de la T3.
Produite au niveau des tissus périphériques à 94%.



2- Synthèse

1- CAPTURE DES IODURES PAR LA THYROÏDE

Par un mécanisme de transport actif

Couteux en énergie (consomme de l'ATP)

Via un symporteur sodium/iode, le NIS (Natrium Iodide Symporter)

Il permet de concentrer l'iode de 20 à 40 fois sa concentration plasmatisque

Les iodures sont ensuite transportés vers la lumière folliculaire grâce à des transporteur spécifiques (pendrine)

2- OXYDATION DES IODURES PAR LA THYROÏDE

Oxydation des ions iodures I⁻ en diode I₂

Etape obligatoire dans l'organification de cet élément

La thyroïde est le seul organe capable d'oxyder les ions iodures I⁻

Grace à la thyroperoxydase (TPO) et en présence du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) comme agent oxydant.

la TPO est une enzyme membranaire présente du coté apical de la thyrocyte.

3- IODATION ET COUPLAGE DES RESIDUS TYROSYLS

l'iodation des résidus tyrosyls se fait par la même enzyme TPO en même temps que l'oxydation des iodures

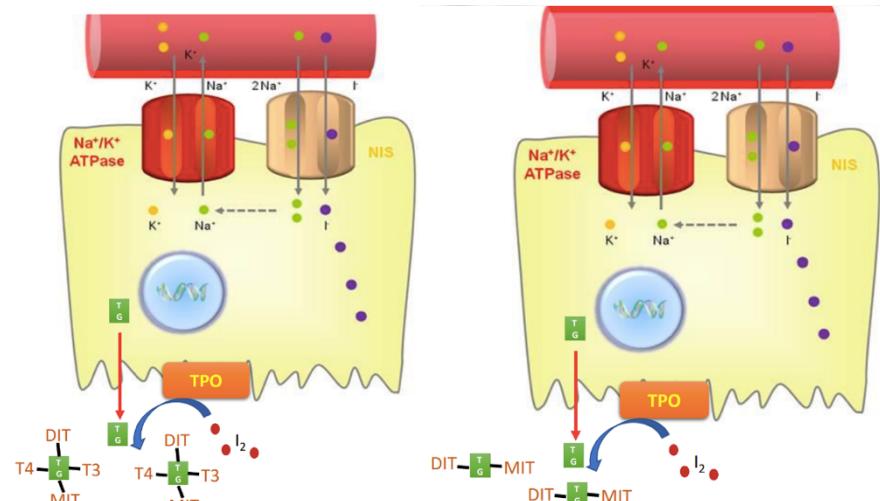
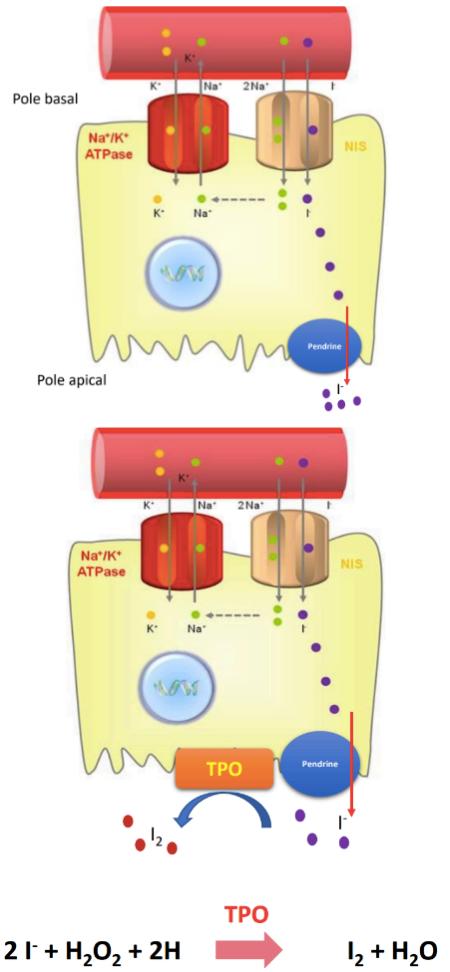
Elle se traduit par la formation de :

- Monoiodo-tyrosyls (MIT)
- Diiodo-tyrosyls (DIT)

Couplage des résidus MIT et DIT au sein de la TG aboutissant à :

- MIT + DIT = triiodothyronine T₃
- DIT + DIT = thyroxine T₄

Les hormones thyroïdiennes néo synthétisées sont mises en réserve dans la lumière folliculaire (colloïde) toujours unies à la thyroglobuline



4- LIBÉRATION DES HORMONES À PARTIR DE LA THYROGLOBULINE

Après endocytose dans les lysosomes

Elle se fait par des endo et exopeptidases

Les MIT, DIT, T₃, et T₄ sont libérés de la TG:

- Les MIT et DIT sont désiodés sur place et l'iode est recyclé pour une nouvelle synthèse
- La T₃ et T₄ passent dans le sang ou elle vont s'unir à des protéines de transport.

3- Régulation

1) l'axe thyréotrope

Le principal niveau de régulation est 'axe hypothalamo-hypophysaire plus précisément l'axe thyréotrope

TSH : thyroid stimulating hormone

Glycoprotéine constituée de deux sous unité **a** (commune à la TSH, HCG, FSH, LH) et B (spécifique)

Agit sur la thyroïde via un récepteurs à protéine G :

- contrôle et stimule les différentes étapes de l'hormonosynthèse et la sécrétion des HT
- régule l'expression et la synthèse de Tg, des pompes à iodures et de la thyroperoxydase;
- C'est un facteur de croissance pour la thyroïde à favorise la multiplication de cellules thyroïdiennes et entraîne une hyperplasie de la glande.
- Augmente la vascularisation de la glande thyroïde.

Rétrocontrôle négatif par les hormones thyroïdiennes libres

Le taux 'hormones thyroïdiennes libre plasmatiques tempère l'activité de l'axe thyréotrope selon un mécanisme de rétrocontrôle négatif

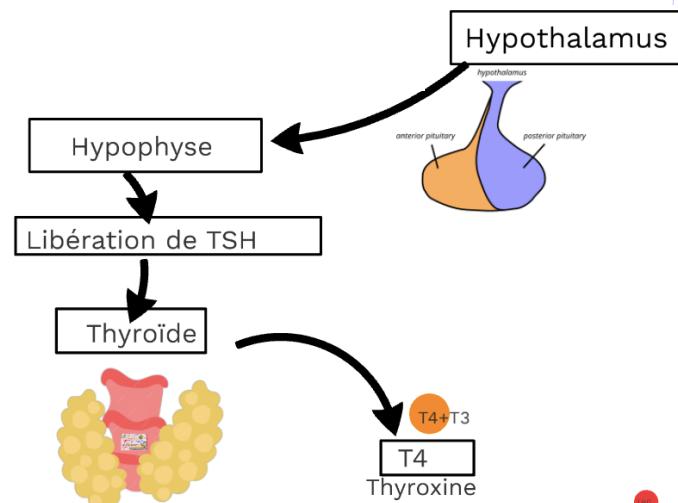
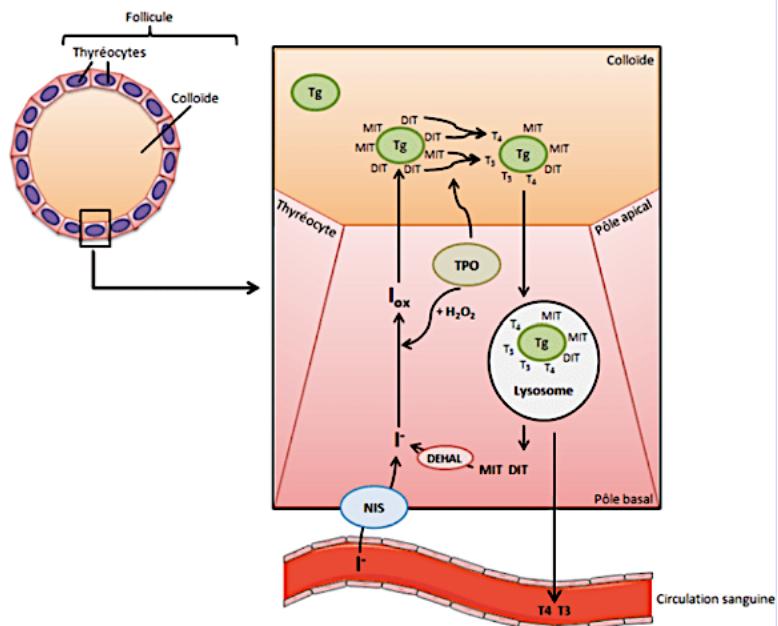
2) Régulation intrinsèque de l'activité de la thyroïde par l'iode

Une iodémie élevée inhibe l'entrée des iodures dans la thyroïde.

Une concentration élevée d'iode dans la thyrocyte inhibe l'iodation de la TG.

C'est un système d'autorégulation thyroïdienne: EFFET WOLff-CHAIKOFF (voir cours oligoéléments : iode et cuivre).

Protège contre 'hyperthyroïdie par excès d'iode.



4- Transport sanguin des HT

sont hydrophobes, elle circule donc dans le sang sous forme liée à des protéines de transport
L'affinité de ces protéines de transport pour les HT est différente.

- transport non spécifique:

albumine (pour une petite partie 5- 10%)

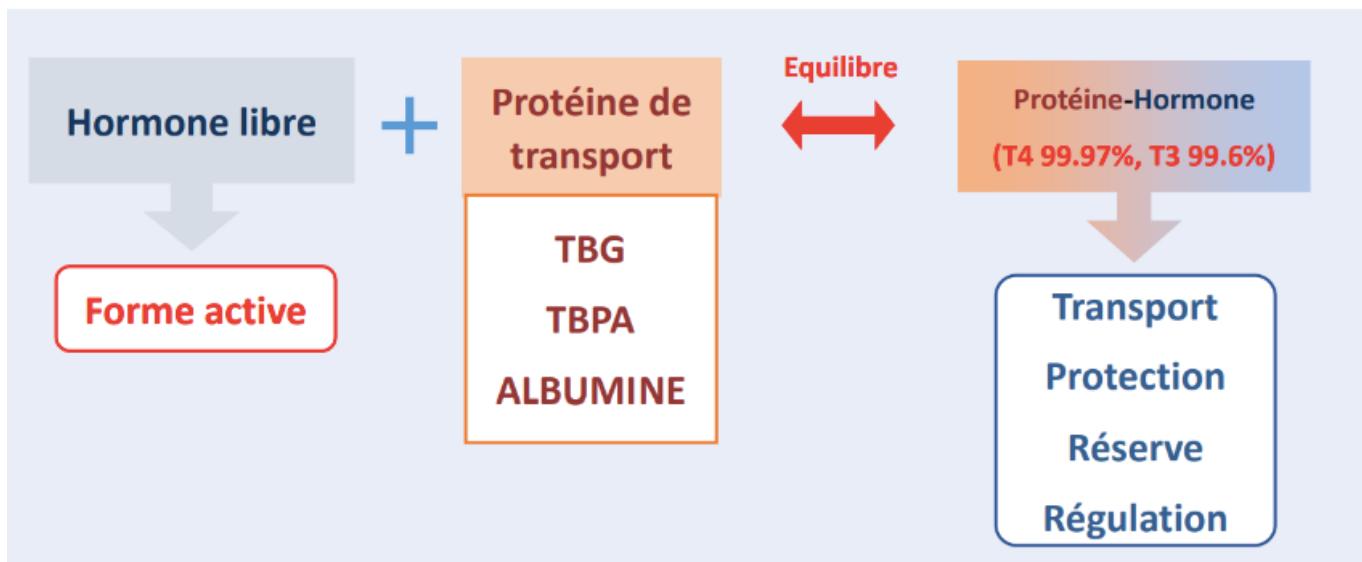
- transport spécifique:

TBG : Thyroxin Binding Globulin (pour environ 75 à 80 % pour T4 et T3)

TBPA: Thyroxin Binding Pre-Albumin ou transthyrétine (15 - 20% T4, <10% pour T3).

Seule la fraction libre, même très minoritaire: 0,01 à 0,03 % de la T4 et 0,1 à 0,4 % de la T3 est active seule la fraction libre des HT peut exercer une rétrocontrôle négatif

Il existe un équilibre plasmatique entre la forme libre et la forme liée aux protéines de transport.



- La forme liée constitue une réserve prête à tout instant à palier aux fluctuations.
- La forme liée intervient dans la régulation de l'activité des HT en maintenant en équilibre la fraction libre active.
- La forme liée protège les HT contre une dégradation trop rapide.

5- Désiodation périphérique des HT

La désiodation

Consiste à l'enlèvement d'un atome d'iode.

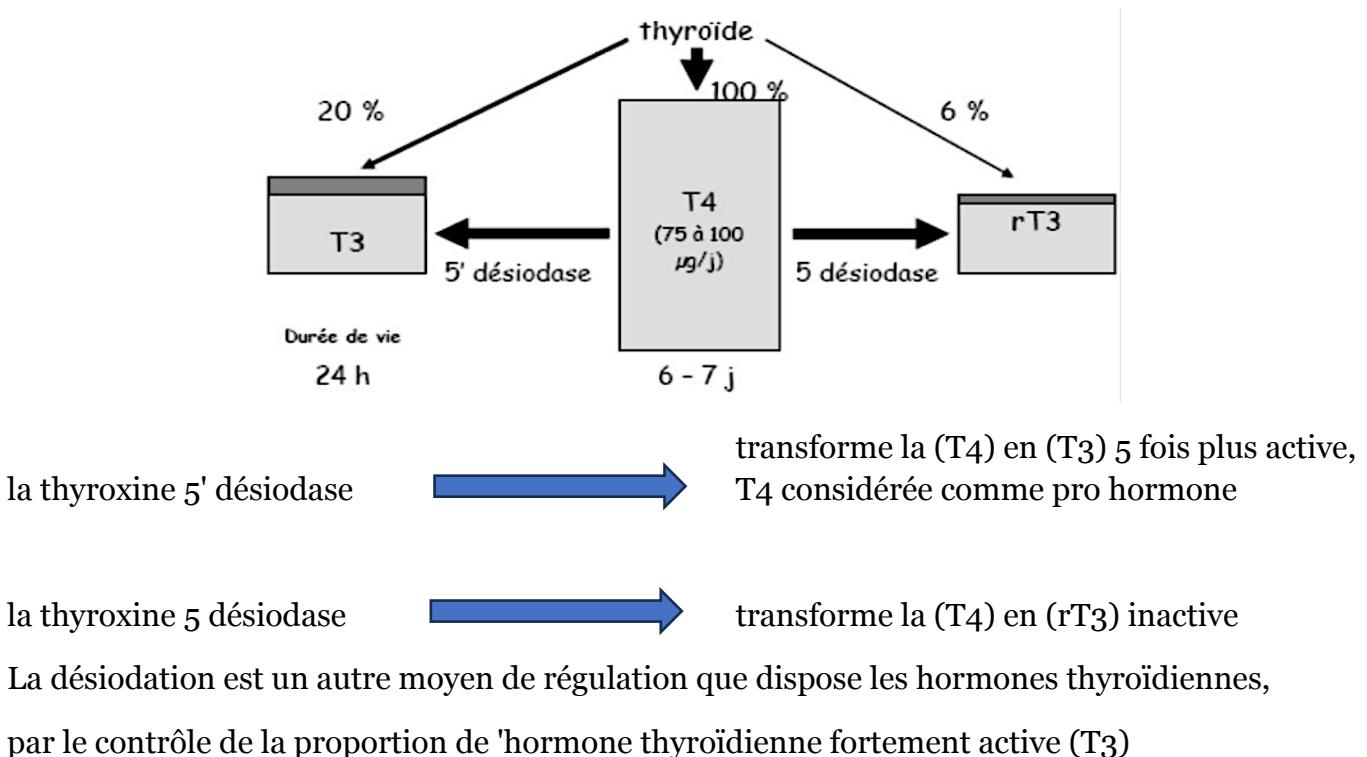
La désiodation périphérique se fait surtout au niveau des muscles, du foie et des reins.

Se fait par des désiodases:

Désiodase type I : en 5 et 5'

Désiodase type II : en 5' seulement

Désiodase type III : en 5 seulement



Les hormones T3 se lient à des récepteurs situés dans le noyau de la cellule cible



- pour augmenter la production des enzymes qui augmentent le métabolisme basal
- Augmentée la consommation d'Oxygène
- Production d'ATP

6- Catabolisme et élimination de HT

Une petite fraction de T4 et T3 éliminée sans transformation, au niveau des urines (T4 = 8 µg/j, T3 3 µg/j).

Une grande partie des HT sont catabolisées au niveau du foie et du rein par diverses voies:

- Désiodation complète donne la thyronine.
- Désamination oxydative et décarboxylation.
- Conjugaison puis excréition (biliale) :
 - Avec l'acide glucuronique : glucurono-conjugaison surtout pour T4
 - Avec le sulfate : sulfo-conjugaison surtout pour T3.

Exploration biochimique de la fonction thyroïdienne

- indication
- Les conditions pré-analytiques
- paramètres

indication

L'exploration biologique de la fonction thyroïdienne intervient en complément de l'examen clinique.

Elle permet:

- De confirmer les situations d'eu, d'hyper, ou d'hypothyroïdie,
- D'aider à l'enquête étiologique pour préciser l'origine auto- immune, iatrogène, génétique de l'affection,
- D'effectuer la surveillance de la dysfonction, ou de la pathologie tumorale.

Les conditions pré-analytiques

de préférence le matin à jeun

Les prélèvements veineux peuvent être faits tout au long de la journée, les variations nycthémérales n'ayant pas de répercussion en clinique MAIS, toujours à la même heure pour la surveillance thyroïdienne



Doit on en prendre avant la prise de sang?

precedera la prise des traitements par les hormones thyroïdiennes.



Quel tube pour prélèvement sanguin?

Un prélèvement sur tube sec, sans aucun additif, est le plus sûr.

Paramètres

TSH (Thyroid Stimulating Hormone)

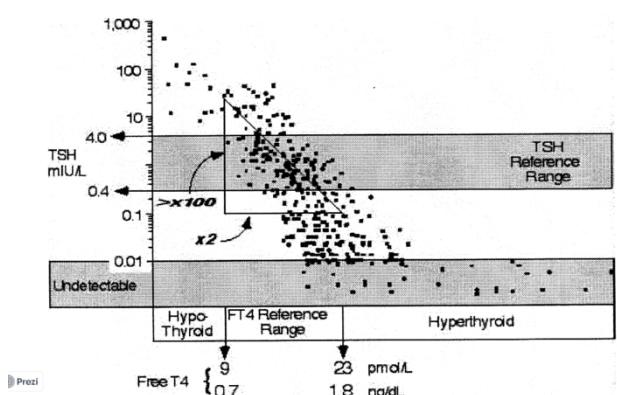
Paramètre le + discriminant de dépistage d'une dysthyroïdie fonctionnelle périphérique

Valeurs physiologiques:

- chez l'adulte (0,27 - 4,4 mUI/L).
- augmente chez le nouveau née.
- diminue légèrement durant le premier trimestres de grossesse (remplacée par l'HCG).

TSH ↓ dans les hyperthyroïdie primaire.

TSH ↑ dans les hypothyroïdie primaire.



TSH normale ou légèrement élevée dans les dysthyroïdies centrales.

Techniques de dosage

par de méthodes immunométriques ultrasensibles.

(sandwich par chimiluminescence o électrochimiluminescence)

FT3 FT4

Les formes libres de HT

Les hormones totales sont très peu souvent utiles pour l'exploration thyroïdienne, de même que les protéines vectrices (TBG, TBPA et TBA)

Le dosage de la fraction libre est préféré car il est le meilleur indice de la fonction thyroïdienne

Technique immunoenzymatique chimioluminescente

Dosage de la T4 libre

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

- N (+ TSH perturbée)= dysthyroïdie fruste

- ↑ ou ↓ = hyper ou hypothyroïdie patente

2. oriente vers une dysthyroïdie atypique

- TSH N ou basse + T4l basse:

⇒ Hypothyroïdie centrale = insuffisance thyréotrope?

- TSH élevée + T4l élevée:

⇒ adénome thyréotrope ?

⇒ résistance aux HT ?...

Dosage de la T3 libre

Dosage de T3 Libre sérique: reflet imparfait de la fonction thyroïdienne.

Intérêt du dosage de la T3 libre:

- diagnostic de certaines formes 'hyperthyroïdie à T3, surtout l'adénome toxique, avec une sécretion préférentielle voire isolée de T3 (TSH ↓, T4L N et T3l ↑)

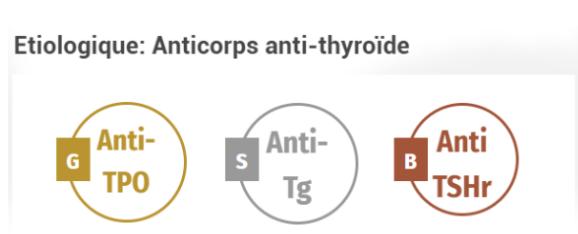
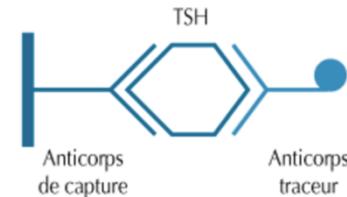
Les anticorps anti-thyroïdiens

Fréquence de affections autoimmunes dans la population générale: 4% (pouvant atteindre 16% chez les femmes âgées)

les anticorps anti thyroïdiens aident:

En cas de pathologie thyroïdienne: Préciser ou orienter le diagnostic

En cas de pathologie non thyroïdienne: Identifier un éventuel terrain autoimmun avant la mise sous traitement



Anticorps anti TPO

Les anticorps anti-thyropéroxidase (anti-TPO) sont des auto-anticorps dirigés contre la peroxydase thyroïdienne,

METHODES DE DOSAGE

Immuno-analyse dosages par compétition ou «sandwich» ; marqueurs enzymatique, luminescent, fluorescent ou isotopique.

VALEURS DE REFERENCE

Ces auto-anticorps sont « normalement » indétectables dans le sang. Les seuils de positivité varient selon les laboratoires.

A titre indicatif: Ac anti-TPO < 34 kU/l (en chimioluminescence).

Anticorps anti TG

Les auto-anticorps anti-thyroglobuline (anti-Tg) sont des auto-anticorps dirigés contre certains épitopes antigéniques de la thyroglobuline.

METHODES DE DOSAGE DISPONIBLES

Immuno-analyse . . dosages par compétition ou «sandwich» marqueurs enzymatique, luminescent, fluorescent ou isotopique.

VALEURS DE REFERENCE

Ces auto-anticorps sont « normalement » absents du sérum. Les seuils de positivité varient selon les laboratoires. A titre indicatif Anti-Tg < 115 kU/l en électrochémiluminescence.

Anticorps anti TSHr

Ces AC sont dirigés sur un récepteur de 764 aminoacides situé dans le thyréocyte Hétérogénéité:

- AC Bloquants
- AC stimulants

intérêt diagnostique dans la maladie de Basedow de diagnostic incertain

utile dans la surveillance des patients basedowiens traités par ATS

- normalisation: pas ou peu d'intérêt prédictif
- élevés en fin de traitement médical: rechute quasiinéluctable et précoce

Valeurs positives > 2 UI/l

NB. 1 UI équivaut à 1UI du standard WHO 90/672

thyroglobuline

Le dosage de thyroglobuline (Tg)

Marqueur sensible et spécifique: reflète

- la masse de tissu thyroïdien différencié et
- le degré de stimulation des récepteurs de la TSH

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

Parametre essentiel du suivi des cancers différenciés de la thyroïde papillaire et/ou vésiculaire

NB. AC anti Tg indispensables pour tout dosage de Tg

Calcitonine

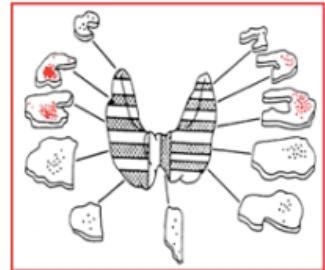
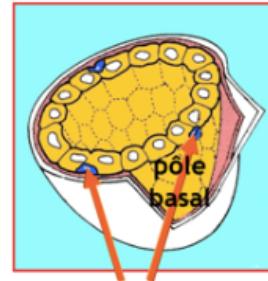
Le dosage de la Calcitonine (CT)

Dosage de calcitonine plasmatique

marqueur diagnostique, de dépistage et de suivi thérapeutique du Cancer Médullaire de la Thyroïde (CMT)

Tres bone sensibilité

Bonne spécificité



Cellules « C » para-folliculaires → calcitonine

Autres

Autres dosages biologiques

Iode: iodémie et/ou lodurie

Test à laTRH ou à la Thyrolibérine

Dosages génétiques:

- Recherche de mutations sur gènes:

- RET
- Récepteur à TSH
- Récepteur aux hormones thyroïdiennes

Test à laTH ou à la Thyrolibérine

Test pharmacologique de stimulation de la sécrétion de TSH par injection intraveïneuse de 250 mg de TRH

- 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
- dans l'hyperthyroïdie périphérique, pas d'élévation de TSH
- dans l'hypothyroïdie périphérique, élévation ++ de TSH

Depuis l'avenement du dosage de la TSH de 3e génération, il n'y a plus d'intérêt à utiliser le test à la TRH

Reste utile dans certaines circonstances

- diagnostic de 'hypothyroïdie centrale ou insuffisance thyréotrope: TSH non stimulable et T4 basse

- identifier les patients « vrais euthyroïdiens » ayant une réponse normale à ce test de ceux ayant une hyperthyroïdie fruste
- les adénomes thyrotropes de l'antéhypophyse: la TSH n'est théoriquement pas stimulable par la TRH
- Les syndromes de résistance aux HT

Les dysfonctions thyroïdiennes

LA PATHOLOGIE THYROIDIENNE

Les dysfonctions thyroïdiennes sont fréquentes et leurs symptômes sont peu spécifiques. elles sont caractérisées par deux types de syndromes :

-le syndrome de thyrotoxicose:

c'est l'ensemble de symptômes cliniques qui résultent de la production excessive des hormones thyroïdiennes.

-le myxœdème:

désigne le syndrome l'hypothyroïdie dans sa globalité

Hypothyroïdies

Insuffisance thyroïdienne ou thyrotrope

Prévalence: Elle touche 1 à 2 % des personnes âgées de plus de 65 ans et environ 85 % des hypothyroïdiens sont de sexe féminin.

ETIOLOGIES

L'hypothyroïdie primaire

de L'hypothyroïdie primaire -la thyroïdite d'Hashimoto: 'est une thyroïdite auto-immune avec présence d'anticorps anti thyroglobuline+ et anti TPO+++.

-Une carence en iode.

-Une opération sur la thyroïde exemple ablation.

- Une prise de médicaments goitrigènes

L'hypothyroïdie secondaire

L'hypothyroïdie secondaire: -une tumeur hypophysaire

-une nécrose hypophysaire

L'hypothyroïdie tertiaire

L'hypothyroïdie tertiaire une tumeur hypothalamique, un traumatisme ou un AVC

L'hypothyroïdie périphérique

L'hypothyroïdie périphérique : l'axe hypothalamo-hypophysaire et la glande thyroïde sont normaux, le problème est dans l'action des hormones (syndrome de basse T₃ avec rT₃ élevée).

L'hypothyroïdie congénitale

L'hypothyroïdie congénitale : Elle touche un nouveau-né/4000, 2 fois plus fréquente chez la fille. Elle se caractérise par un nanisme et un retard intellectuel.

Son diagnostic doit être fait à la naissance par le dosage de la TSH entre le 3 ème et le 7ème jour de naissance.

Un résultat est positif si le taux de TSH augmente, au moins à 20Mu/l

Il faut faire une scintigraphie à la recherche d'une glande absente ou d'une glande ectopique.

Le dosage de la thyroglobuline revient nul en cas d'athyréose.

Signes cliniques de L'hypothyroïdie

Généraux	Asthénie – prise de poids ± frilosité
Cardiovasculaires	Bradycardie – troubles divers – insuffisance coronaire – péricardite
Cutanéo-muqueux	Visage bouffi – œdème périorbitaire – chute des cheveux – paleur - peau sèche infiltration c.m (hypoacusie, voie rauque)
Digestifs	Constipation – météorisme abdominal
Génitaux	Aménorrhée – galactorrhée – troubles de la libido
Neuropsychiques	Ralentissement – dépression - mémoire ↓ – paresthésie – crampes – myalgies – céphalées

Hyperthyroïdies

prévalence: 2%; sexe ratio F/H = 10

Etiologies

Basedow

Mutations du récepteur

Nodules hyper sécrétants

Formes hypophysaires

Toxicoses factices

Généraux	Asthénie - Amaigrissement - polyurie polydipsie - dyspnée
Cardiovasculaires	Tachycardie - fibrillation auriculaire - palpitation
Dermatologiques	Hypersudation - thermophobie – prurit
Digestifs	Polyphagie - diarrhée
Génitaux	Trouble des règles - gynécomastie
Neuropsychiques	Tremblements - faiblesse musculaire - irritabilité
Oculaires	Rétraction de la paupière supérieure - exophthalmie
Biologique	γ GT, Ca, P↑ , cholestérol↓ , albumine:↓, leucopénie

DIAGNOSTIC

CLINIQUE

- examen clinique,
- interrogatoire,
- anamnèse

Paraclinique

- Scintigraphie,
- Echographie,
- Cytologique

BIOLOGIQUE

- Bilan de base
- bilan étiologique
- tests dynamiques