

Physiologie et Exploration de la thyroïde

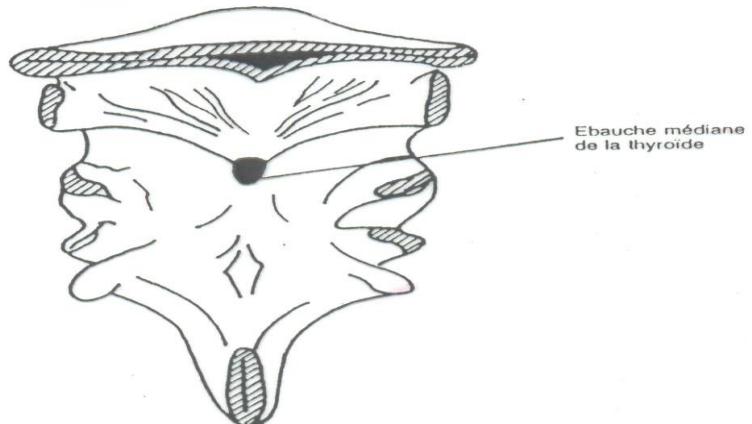
Dr BOUDIAF.D

Dr KHERRAB.H

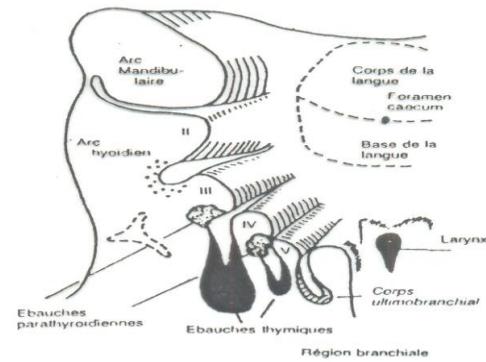
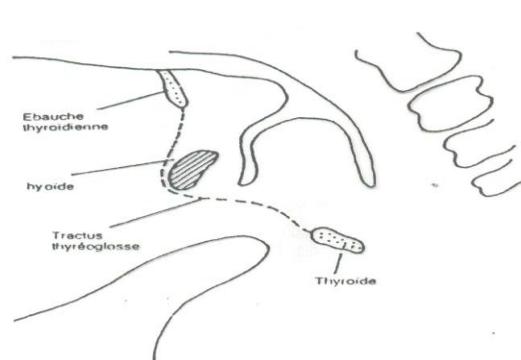
Embryologie :

- La thyroïde est d'origine **endodermique**. L'ébauche thyroïdienne **médiane** se forme à partir d'un épaississement du plancher du pharynx primitif au niveau de la 1ère poche pharyngée (→ bourgeon → diverticule).
- L'ébauche thyroïdienne migre très tôt durant la vie fœtale en direction de la loge thyroïdienne définitive.
- Il persiste souvent une trace de cette migration : « le tractus thyreoglosse ».
- Une anomalie de migration peut se traduire par une ectopie thyroïdienne (la plus fréquente des anomalies congénitales) ou une athyréose.

EMBRYOLOGIE DE LA THYROÏDE



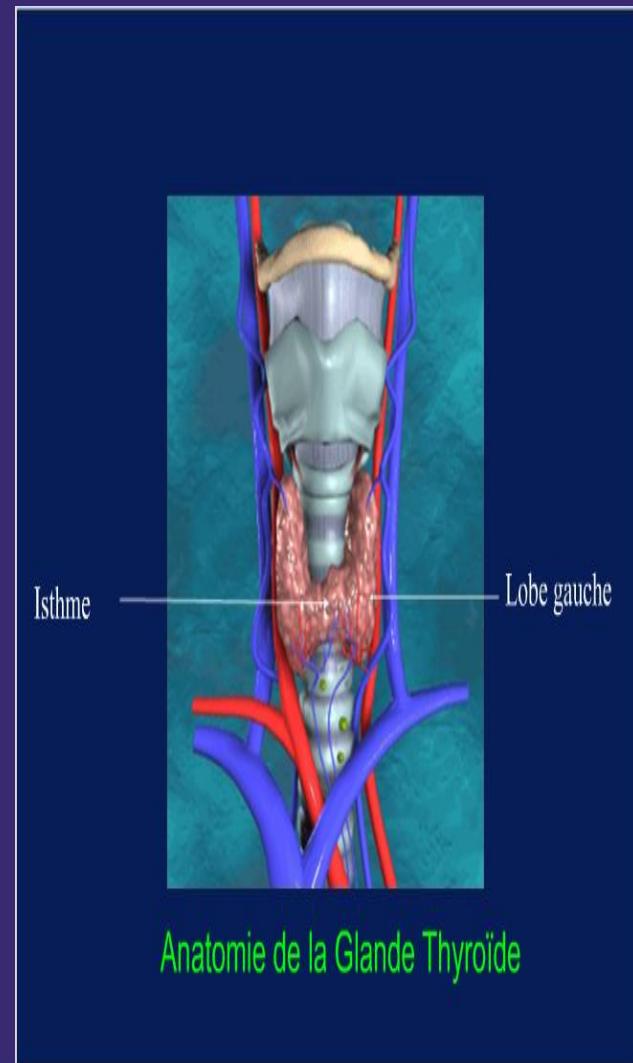
Paroi ventrale de la région branchiale



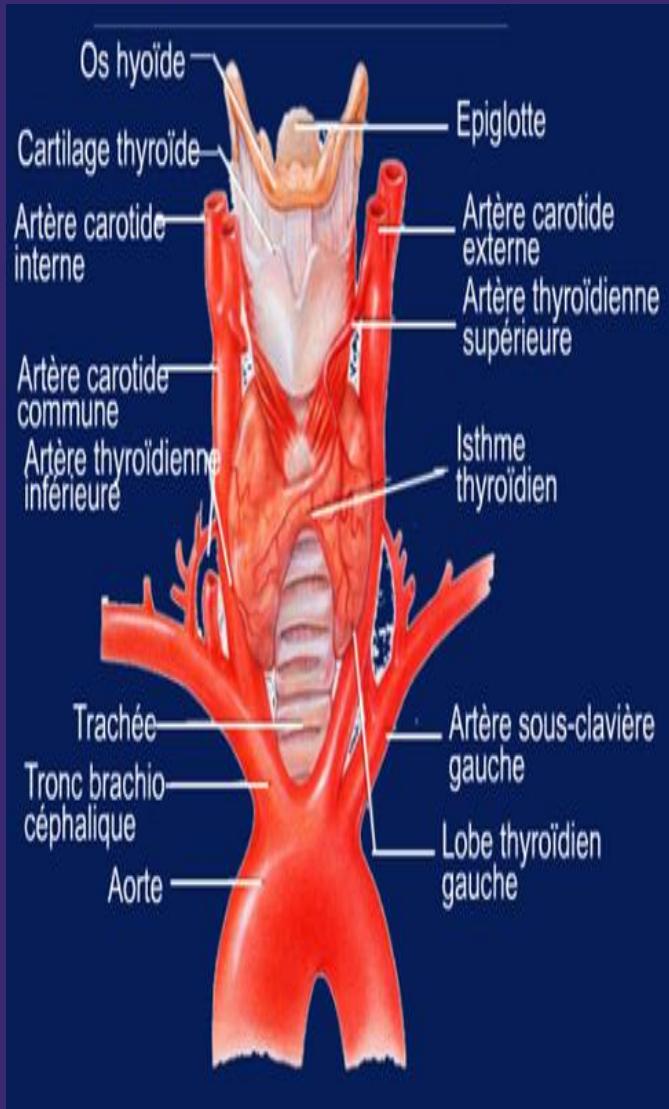
Région branchiale

B-Anatomie :

- La thyroïde est située à la partie antéro-inferieure du cou, on lui distingue deux lobes latéraux (droit et gauche), dont chacun comporte un pôle supérieur et un pôle inférieur, à proximité de ces pôles, et en situation postérieure, se trouvent les glandes parathyroïdes .
- Les 2 lobes sont réunis par un isthme au bord supérieur duquel se rattache fréquemment un résidu du canal thyreoglosse embryonnaire, la pyramide de la luette.
- La thyroïde est incluse dans une capsule conjonctive, elle est plaquée contre la trachée et ascensionne avec le larynx lors de la déglutition.

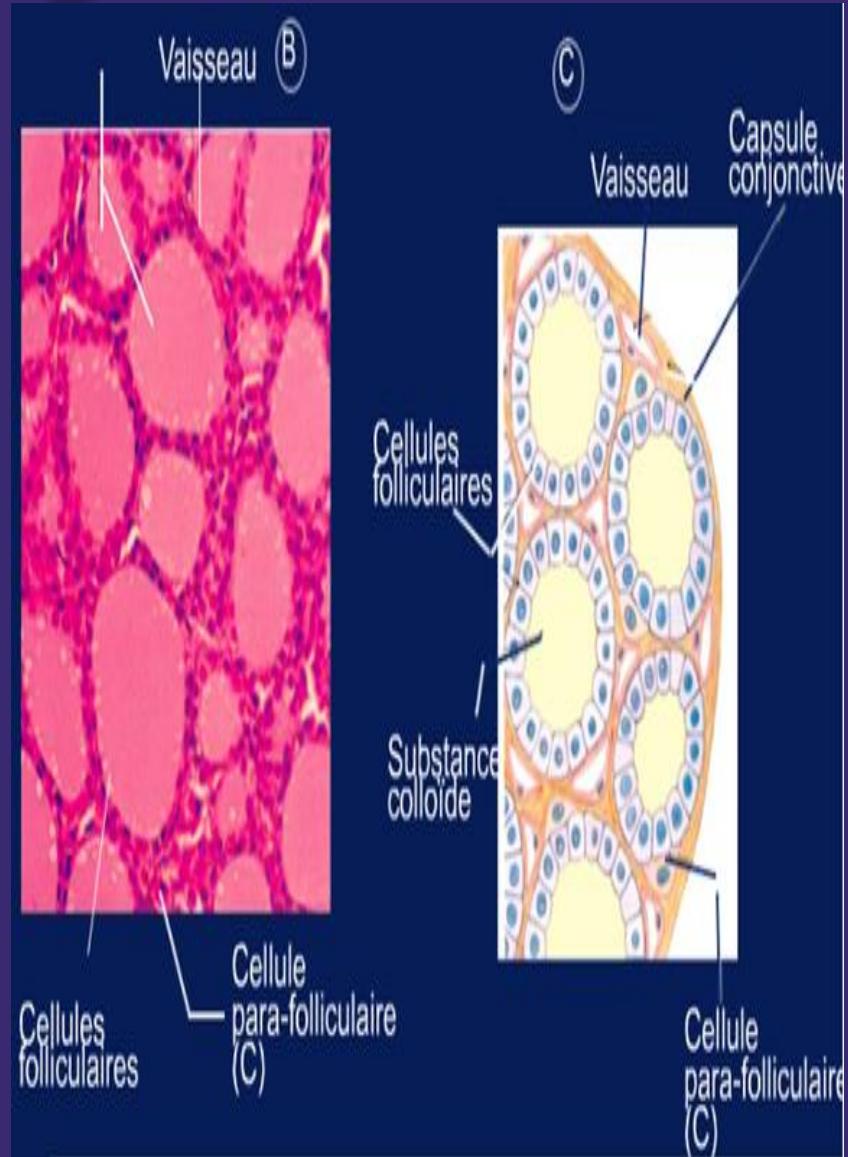


- La thyroïde pèse 20 à 30gr ; sa couleur est brun rougeâtre, sa consistance est molle.
- La vascularisation de la glande thyroïde est assurée de chaque côté par deux artères thyroïdiennes, supérieure et inférieure.
- Les vaisseaux lymphatiques aboutissent aux ganglions laryngés, trachéaux et cervicaux profonds. (le drainage lymphatique se fait par les chaines spinales, cervicales transverses, jugulo-carotidiennes, recurrentielles, médiastinales supérieures).
- Les nerf récurrents sont habituellement au contact de la face postérieure de chaque lobe, mais il existe des variations anatomiques de leur trajet.



C-Histologie :

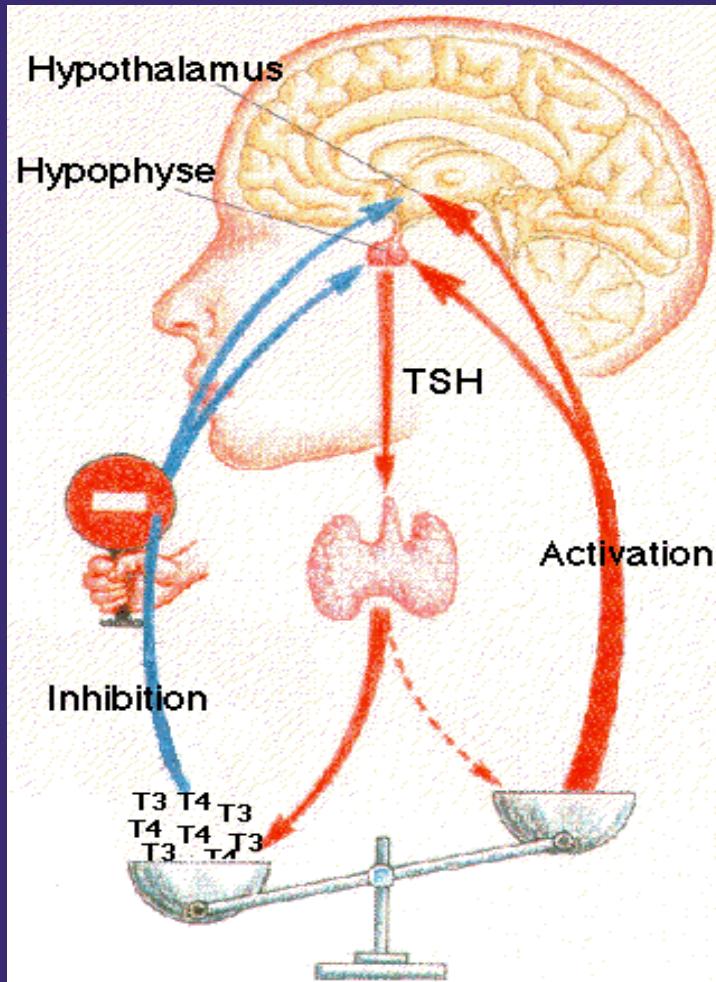
- Le parenchyme thyroïdien est constitué de lobules, résultant de la coalescence des follicules thyroïdiens.
- Le follicule est de forme sphérique et est formé d'une couche de cellules (thyrocytes) limitant une cavité centrale : la lumière du follicule contenant de la colloïde.
- Au pôle apical, des microvillosités sont en contact avec la colloïde, cette dernière contient la thyroglobuline ainsi que d'autres protéines iodées.
- Chaque follicule est tapissé à l'extérieur par une membrane basale.



- Par ailleurs il existe d'autres cellules distinctes des thyréocytes ; les cellules **parafolliculaires** : ou cellules C ; elles sont isolées ou en petit groupe dans le parenchyme thyroïdien.
- Les cellules C siègent soit entre les vésicules, soit entre la membrane basale et les cellules vésiculaires ; ces cellules秘ètent la **thyrocalcitonine** .

Physiologie

NOTION DE « FEED-BACK » entre la thyroïde, l'hypothalamus et l'hypophyse



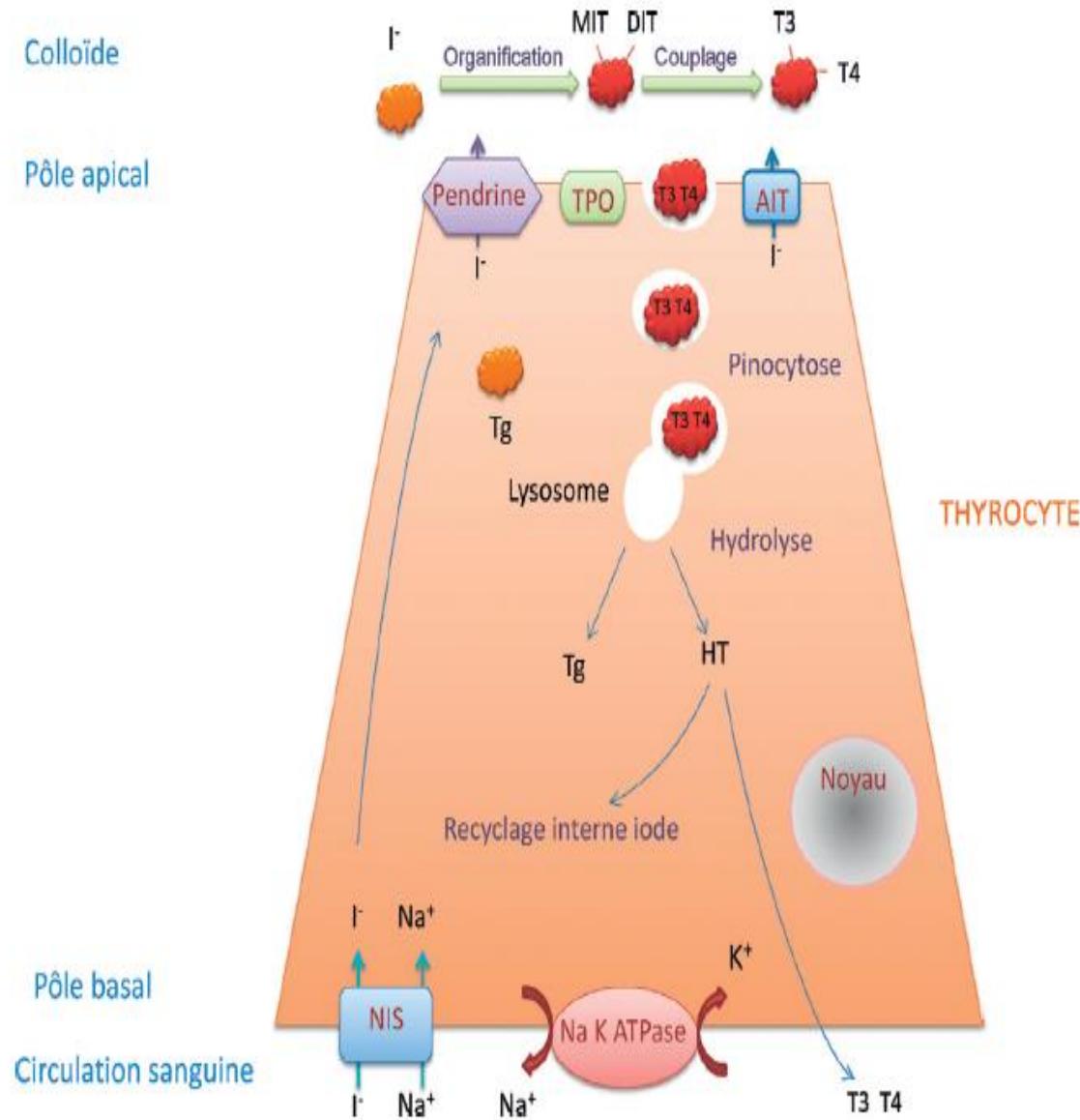


Figure 3.2 Étape de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes. AIT : Apical Iodide Transporter, MIT : mono-iodotyrosine, DIT : di-iodotyrosine, HT : hormones thyroïdiennes.

- Les deux principales hormones thyroïdiennes sont : la thyroxine ou T4 : 3,5,3',5' tétraiodothyronine, La 3,5,3' triiodothyronine ou T3

A - Métabolisme de l'iode :

- L'iode est un constituant essentiel des hormones thyroïdiennes ; son apport est assuré par l'alimentation, les besoins chez l'homme sont de l'ordre de 150 ug/j.
- Quelle que soit la forme chimique de l'iode alimentaire, cet élément est transformé au cours de la digestion et de l'absorption intestinale en anion iodure (I-).
- l'absorption intestinale de l'iodure est quasi complète, il se distribue en majorité dans le compartiment extracellulaire ; ce dernier est alimenté par l'iode exogène et par l'iode endogène qui provient de la desiodation périphérique de la T3 et T4.

-l'iode circule dans le plasma sous forme ionisée : **l'iodure** et transporté dans le plasma à partir duquel il est capté et concentré par la thyroïde,

-la majorité de l'iode plasmatique est éliminé par voie urinaire (60%), le reste est capté par la thyroïde via un **mécanisme actif**.

-Il existe d'autres tissus capable de fixer l'iode, mais à des degrés moindre : les glandes salivaires, la muqueuse gastrique, les plexus choroïdes, le placenta et la glande mammaire.

-Les iodothyronines produites par la thyroïde sont secrétées dans le plasma pour atteindre les tissus cibles et exercer leur fonctions régulatrices.

Le catabolisme des iodothyronines produit l'iodure, qui est réutilisé ou excrété par le rein, l'iodure est filtré par le glomérule mais est en grande partie réabsorbé,

- la quantité d'iodure éliminée dans les urines des 24h : **iodurie**, à l'équilibre est égale à l'apport alimentaire.

B- Biosynthèse hormonale

1- La captation de l'iodure :

- La captation de l'iodure sanguin (I^-) par la cellule thyroïdienne nécessite un transporteur spécifique : **le symporteur (Na^+/I^-) NIS** situé sur la membrane plasmique baso-latérale.
- Ce transporteur effectue un transport couplé de sodium (Na^+ , attiré par l'électronégativité intracellulaire) et d'iode (I^- , contre le gradient électrique).
- Le système consomme de l'énergie : ATP produite par l'ATPase Na^+, K^+ dépendante, qui fait sortir le sodium vers l'espace extracellulaire.
- Le transport de l'iodure est un phénomène saturable et réversible.
- La clairance thyroïdienne de l'iodure est adaptative, c'est à dire qu'elle permet une entrée d'iode stable malgré les fluctuations, alimentaires ou autres, de l'apport iodé.

2- Oxydation de l'iodure et iodation des radicaux tyrosyl de la thyroglobuline :

- L'iodure va diffuser librement à travers la membrane apicale des thyréocytes vers la lumière des follicules. Il va rencontrer deux protéines qui : **La thyroperoxydase et la thyroglobuline,**
 - La thyroperoxydase (TPO) :
Enzyme spécifique synthétisée par les thyréocytes, ancrées dans la membrane apicale, avec sa majeure partie localisée en dehors des cellules, dans la lumière des follicules au contact de la colloïde.
 - la TPO intervient comme cofacteur dans le mécanisme de l'oxydation. L'agent oxydant nécessaire pour son action est : le H₂O₂ (peroxyde d'hydrogène) ; ce dernier est formé au niveau de la membrane apicale par une NADPH oxydase membranaire (NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate).
 - Sous l'action de la TPO et du H₂O₂, l'iodure est oxydé, ce qui le rend apte à se fixer sur les résidus tyrosine de la thyroglobuline

La thyroglobuline (TG) :

Glycoprotéine spécifique de haut poids moléculaire constituée de deux sous-unités identiques, synthétisée par les thyreocytes vers la colloïde.

La TG représente une forme de stockage des HT.

La colloïde est constituée essentiellement par de la TG iodée.

- La TG passe dans des vésicules de sécrétion ou les radicaux tyrosyls sont oxydés et ou la TG est iodée, grâce à la TPO et aboutira à la formation des **iodotyrosines**;
- MIT : Un résidu tyrosyl de la TG est oxydé au niveau d'un carbone 3 ou 5 et DIT : le résidu tyrosyl a été oxydé au niveau de deux atomes de carbone.
- La TG est exocytée et stockée dans la colloïde, une certaine quantité de TG passe dans la circulation, et est donc mesurable.

3-La synthèse des hormones thyroïdiennes dans la thyroglobuline:

- La synthèse hormonale nécessite le couplage de deux résidus tyrosine préalablement iodés. La réaction se déroule au sein de la TG.
- Le couplage des iodotyrosines : MIT et DIT donne la triiodothyronine (T3), et le couplage de deux DIT donne la tetraiodothyronine ou thyroxine (T4).
- Cette nouvelle oxydation nécessite la présence de la TPO et de H₂O₂,
- La colloïde va donc contenir des molécules de TG iodée, comportant 10 à 20 mg d'iode pour l'ensemble de la thyroïde. Pour 60%, cet iode sera sous forme d' iodotyrosine et pour 40% sous forme hormonale, qui comprend environ 8 fois plus de T4 que de T3.
- L'iode non organifié (l'iodure) intrathyroidien, correspond à moins de 1% du total, dans les minutes qui suivent son captage par les thyréocytes, l'iodure subit l'action de la TPO et est organifié.

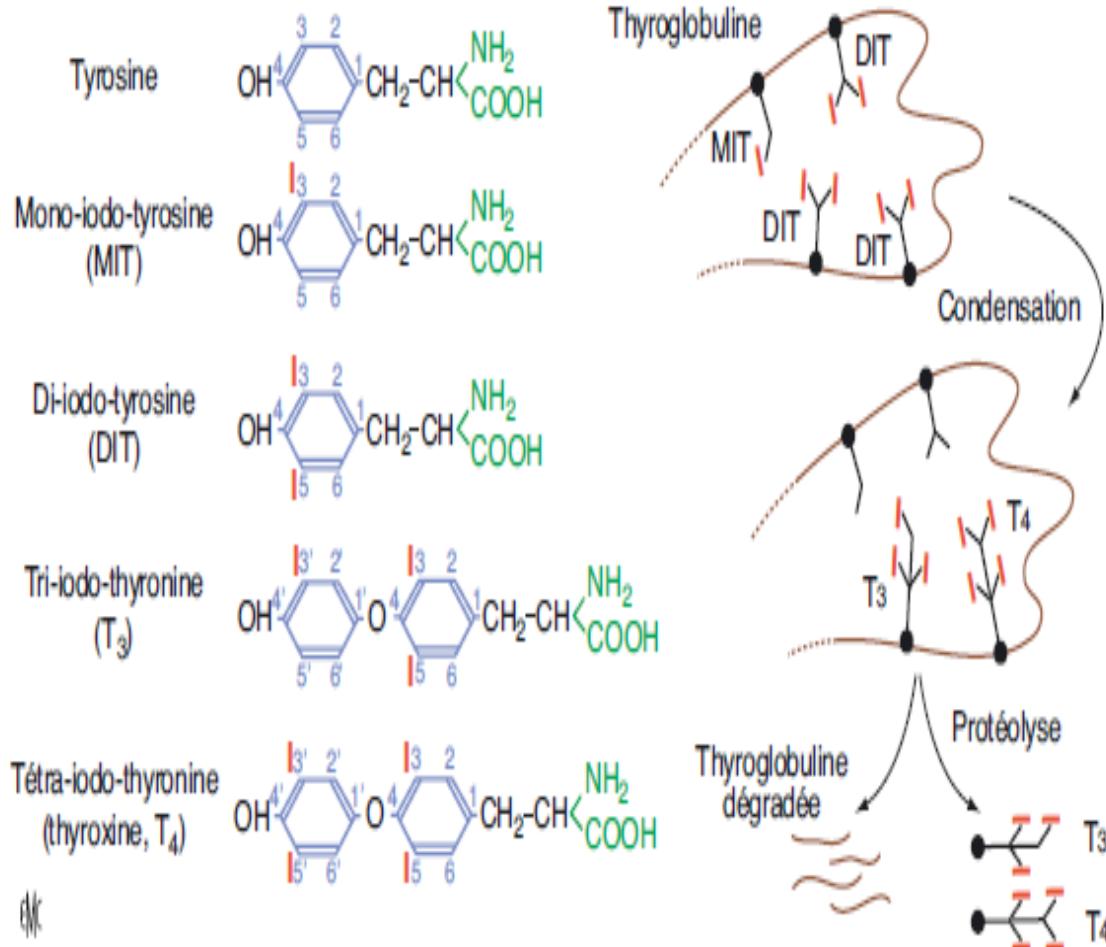


Figure 2. Hormones thyroïdiennes (HT) et leur libération à partir de la thyroglobuline. Les HT dérivent des résidus tyrosine contenus dans la thyroglobuline. Un ou deux atomes d'iode sont inclus dans ces résidus aboutissant à la formation des iodotyrosines. Par un mécanisme de condensation, les iodotyrosines sont formées à partir de deux résidus di-iodo-tyrosine (T_4 ou thyroxine ou tétra-iodo-thyronine) ou d'un résidu mono-iodo-tyrosine (MIT) et d'un résidu di-iodo-tyrosine (DIT) (T_3 ou tri-iodo-thyronine). Dans les lysosomes, la thyroglobuline est clivée par plusieurs enzymes de façon à libérer les hormones thyroïdiennes.

4- Protéolyse de la TG et sécrétion des hormones thyroïdiennes :

- Les hormones thyroïdiennes, stockées dans la TG de la colloïde , sont secrétées en deux étapes : l' endocytose de la TG et sa protéolyse.
- L' **endocytose** des molécules de TG se fait par un mécanisme de **micro ou macropinocytose** (véritable phagocytose de la colloïde par des pseudopodes de membrane apicale) ,
- L'endocytose débute au niveau de la membrane apicale des thyréocytes, par la formation d'invagination, englobant les molécules de TG et formant des vésicules,
- Les vésicules progressent vers l'intérieur du cytoplasme, fusionnent avec les lysosomes cellulaires.
- **la protéolyse de la TG** sous l'action de peptidases aboutissant à la dégradation complète de la molécule.

- La protéolyse de la TG libère ses acides aminés : MIT, DIT, T3, T4.
- Les iodotyrosines MIT et DIT sont désiodées sur place, l'iode libéré sera réutilisé pour la synthèse hormonale.
- La T3 et la T4 sont immédiatement secrétées en traversant la membrane basale vers l'espace extracellulaire,
- Une partie de la T4 est desiodée dans les thyréocytes, avant sa sécrétion en T3, sous l'action des desiodases de type I et II des iodothyronines.

C-Transport plasmatique des HT :

- Les HT circulent principalement sous forme liée à des protéines de transport.
- Trois protéines de liaison sont individualisées à l'électrophorèse (TBG et TBPA sont spécifiques, l'albumine n'est pas spécifique) :
- **La TBG** (Thyroid Binding Globulin) : principale protéine de transport, dont la concentration plasmatique est faible, a une forte affinité pour la T4 et une faible affinité pour la T3.
- **La préalbumine** ou TBPA (Thyroxin Binding Prealbumin), dont la concentration plasmatique est élevée a une faible affinité pour T4 et ne lie pas la T3
- **L'albumine** a une faible affinité pour les deux hormones, mais une très grande capacité de fixation.

- La T4 est liée pour 70% à la TBG, pour 20% à la TBPA et pour moins de 10% à l'albumine. Il reste **0,03%** de T4 libre plasmatique,
- La T3 est liée à la TBG et à l'albumine uniquement : la fraction libre plasmatique est plus importante : **0,3%** de T3 libre.
- Du fait de leur liaison très importante aux protéines plasmatiques, les HT ont une **demi-vie plasmatique très longue** : 7 jours pour la T4 et 36 heures pour la T3.
- C'est la **fraction libre** des hormones qui est **active** sur le plan métabolique.

D-Catabolisme de HT :

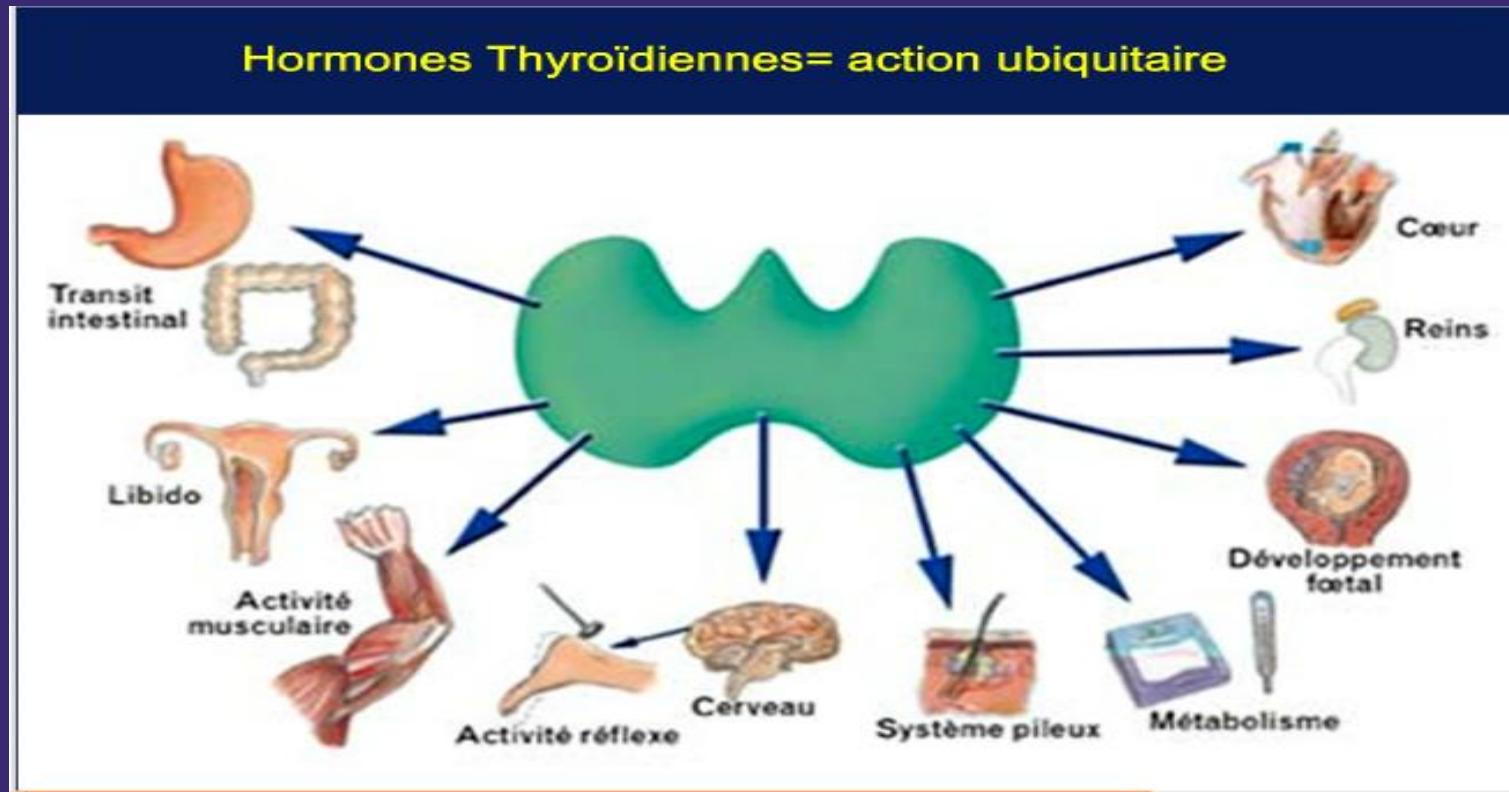
- La dégradation périphérique des HT comporte des processus de désiodation, de glucuro et sulfoconjugaison, de désamination oxydative et de décarboxylation.
- Le catabolisme se fait essentiellement par **désiodation** par l'enzyme 5' désiodase, essentiellement au niveau **hépatique, rénal et des autres tissus cibles**,
- au cours de sa désiodation et selon la position de l'atome d'iode perdu, la T4 donne naissance :
soit à la T3 (3,5,3' triiodothyronine) hormone active, soit à la T3 reverse (3,3',5 triiodothyronine) dépourvue d'activité biologique.
- Ainsi la T3 ne provient qu'en partie de la thyroïde (20%), la majeure partie (80%) étant produite au niveau des cellules cibles par désiodation de la T4; c'est pourquoi **la T3** est considérée comme la véritable **hormone active** et la T4 comme une **prohormone**.

- Par ailleurs, il existe des facteurs de variation de la désiodation de la T4 en T3 par inhibition de la 5' désiodase (jeune, ↓ de l'apport en HC, nouveau-né, maladies générales, médicaments : estrogènes, corticoïdes, PTU, cordarone...)

Action des HT au niveau nucléaire :

- Les effets des HT sont dus à l'activation de Récepteurs nucléaires spécifiques de T3 les RecT3, nombreux dans l'hypophyse, le cœur, le foie, le rein, moins nombreux dans la rate, le cerveau et les testicules.
- L'action de la T3 résulte de l'interaction des RT3 avec des séquences nucléiques : les « éléments de réponse à T3 » ou TRE présents dans les gènes cibles des HT.

Effets des HT sur l'organisme :



Les HT exercent des effets régulateurs sur la plupart des organes ; elles jouent un rôle d'accélérateur du métabolisme de l'organisme ;

- **Chez le fœtus et le nourrisson** : elles sont indispensables à la différenciation au développement, et à la maturation du SNC, à la croissance et à l'ossification du squelette, à la maturation pulmonaire
- **Chez l'adulte** les HT règlent la vitesse des réactions enzymatiques il en découle au niveau cellulaire :
 - Elles ↑ la consommation d'oxygène tissulaire et la calorigenèse
 - **Lipides** : les HT ↓ les LDL et le cholestérol, elles stimulent la lipogenèse, et la lipolyse par ↑du nombre des récepteurs β adrénergiques et/ou de leur affinité pour leurs agonistes.
 - **Glucides** : les HT ↑l'absorption intestinale du glucose, la gluconéogenèse hépatique, la glycogénolyse.
 - **Protéines** : les HT ↑ la synthèse et le catabolisme protéique

- **Cœur** : les HT ↑ la fréquence et le débit cardiaque, le nombre de Rec β adrénergiques et de leur affinité pour leurs agonistes, ainsi que la synthèse de myosine V1 par les cellules myocardiques.
- **SNC** : les HT stimulent la myélinisation. Elles ont un rôle majeur dans la croissance cellulaire et la synaptogenèse.
- **Squelette** : les HT favorisent la maturation cartilagineuse et l'ossification. Chez l'adulte l'hyperthyroïdie ↑ la résorption osseuse et ↓ donc la densité osseuse

Moyens d'Exploration de la thyroïde

- Clinique
- Biologie
- Echographie-Doppler
- Cytologie
- Scintigraphie

A- Examen clinique de la thyroïde : +++



Exploration Biologique

- Dosage des fractions libres des HT : **FT3, FT4** (pmol/l)
- TSH ultrasensible**, (uU/ml).
- Dépistage de la surcharge ou de la carence iodée : **iodurie des 24h, iodémie.**
- Thyroglobuline** :élevée dans un grand nombre d'affections bénignes de la thyroïde ; **marqueur des cancers différenciés de la thyroïde: papillaire ou vesiculaire** (intérêt pronostique après traitement).
- Thyrocalcitonine** (TCT)→marqueur du **cancer médullaire de la thyroïde.**
- Les anticorps antithyroglobuline et antithyroperoxydase** sont utiles au diagnostic des thyroïdites auto-immunes (**thyroïdite de Hashimoto**).
- Les anticorps anti récepteurs de la TSH** (TSI : Thyroid Stimulating Ig) sont spécifiques de la maladie de Basedow.

1ere situation

- Diminution du taux de TSH avec augmentation des taux FT3-T4: hyperthyroïdie primaire
- Diminution du taux de TSH mais FT4 FT3 Normales : Hyperthyroïdie primaire infraclinique (fruste)

>>> Completer par:

Ac R-TSH (TSI) +++ Maladie de Basedow

A-TPO

A-Tg

Autres Etiologies

- **2/ Adénome toxique :** 2 eme cause après Maladies de basedow et 1ere cause chez le sujet agé
- **INFLAMMATION DESTRUCTION DE LA THYROÏDE**
Thyroïdite subaiguë : Sd inflammatoire clinicobiologique, Echo typique
Thyroïdite autoimmune.
- **PRISE D'HORMONE THYROIDIENNE EXOGENE**
- **HYPERTHYROIDIE INDUITE PAR L'IODE**
- **Hyperthyroidie centrale:**
Adénome hypophysaire produisant de la TSH (TSH inappropriée)
- **TUMEURS PRODUCTRICES d'*hCG***
Mole hydatiforme
Choriocarcinome

2eme situation

- TSH élevée FT4 basse >>> Profil d'Hypothyroïdie primaire
- TSH élevée FT4 Normale

>>> Profil d'Hypothyroïdie Primaire fruste ou infraclinique

>>> Completer par:

A-TPO

A-Tg

3eme situation

- Diminution de FT4 en regard d'un taux de TSH

Inapproprié: soit

- TSH normale
- TSH basse

Profil d'une hypothyroïdie centrale

4eme situation

- FT4 élevée +/- FT3 en regard d'une TSH inappropriée : non freinée soit Nle ou élevée

>>> profil d'une Hyperthyroïdie centrale

Exploration morphologique

-Echographie : permet un calcul précis du volume thyroïdien, elle affirme le diagnostic de goitre, thyroïdite..

-Scanner sans injection (goitre plongeant).

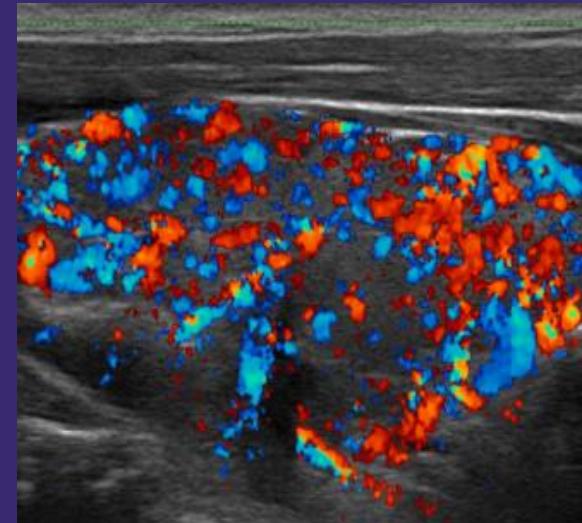
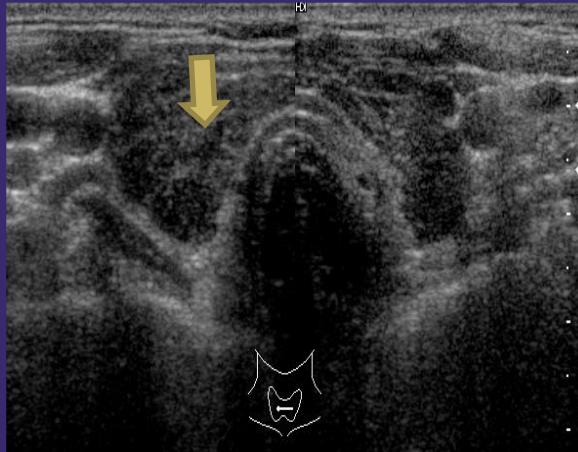
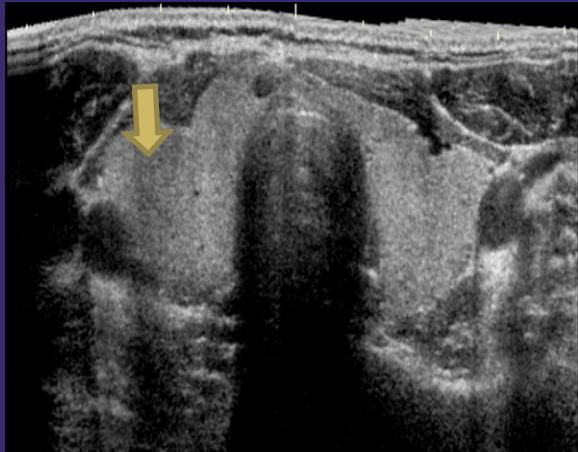
-Scintigraphie..(hyperthyroïdies)

-La radiographie cervicale de face et de profil

Elle permet de détecter une compression trachéale par une tumeur thyroïdienne ou un goitre volumineux en visualisant une déviation trachéale,

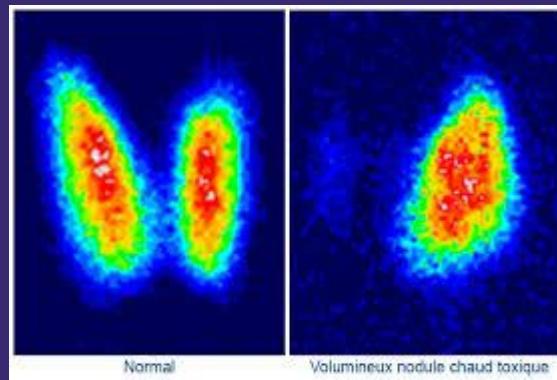
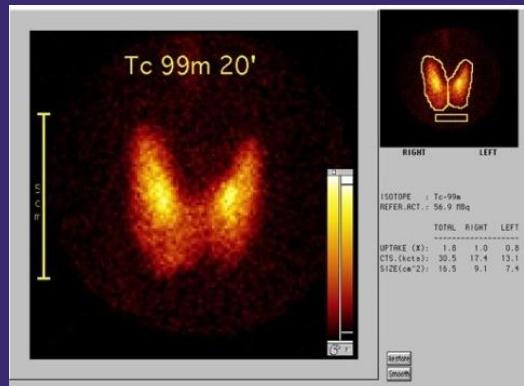
Exploration morphologique

■ Échographie thyroïdienne Doppler



■ Scintigraphie thyroïdienne

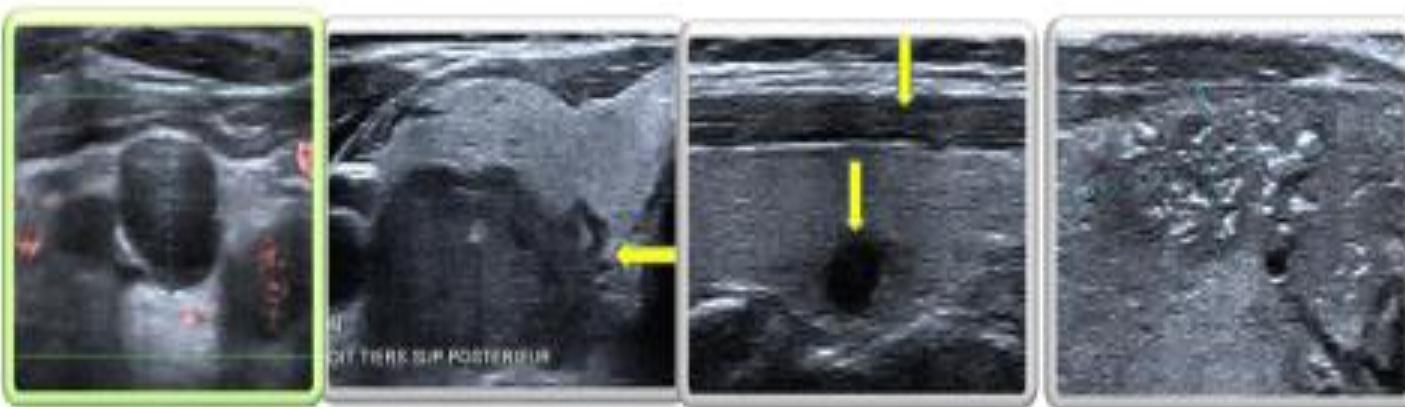
Si TSH basse



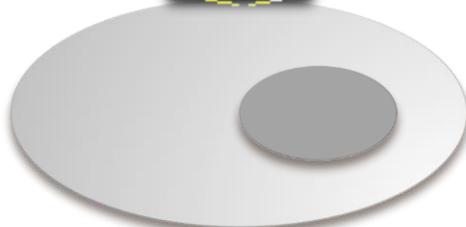
Hyperfixation diffuse= Maladie de Basedow

Stratification du risque par l'échographie ?

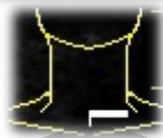
4 signes de suspicion majeurs :



Forme



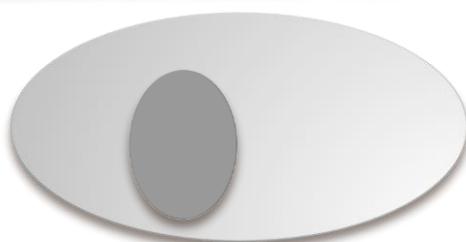
longitudinale



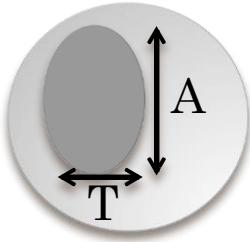
transversale

le nodule s'inscrit dans la forme générale du lobe : le grand axe du nodule est proche du grand axe du lobe

harmonieuse
(régulière)



+ épais que haut



+ épais que large

disharmonieuse
(irrégulière)

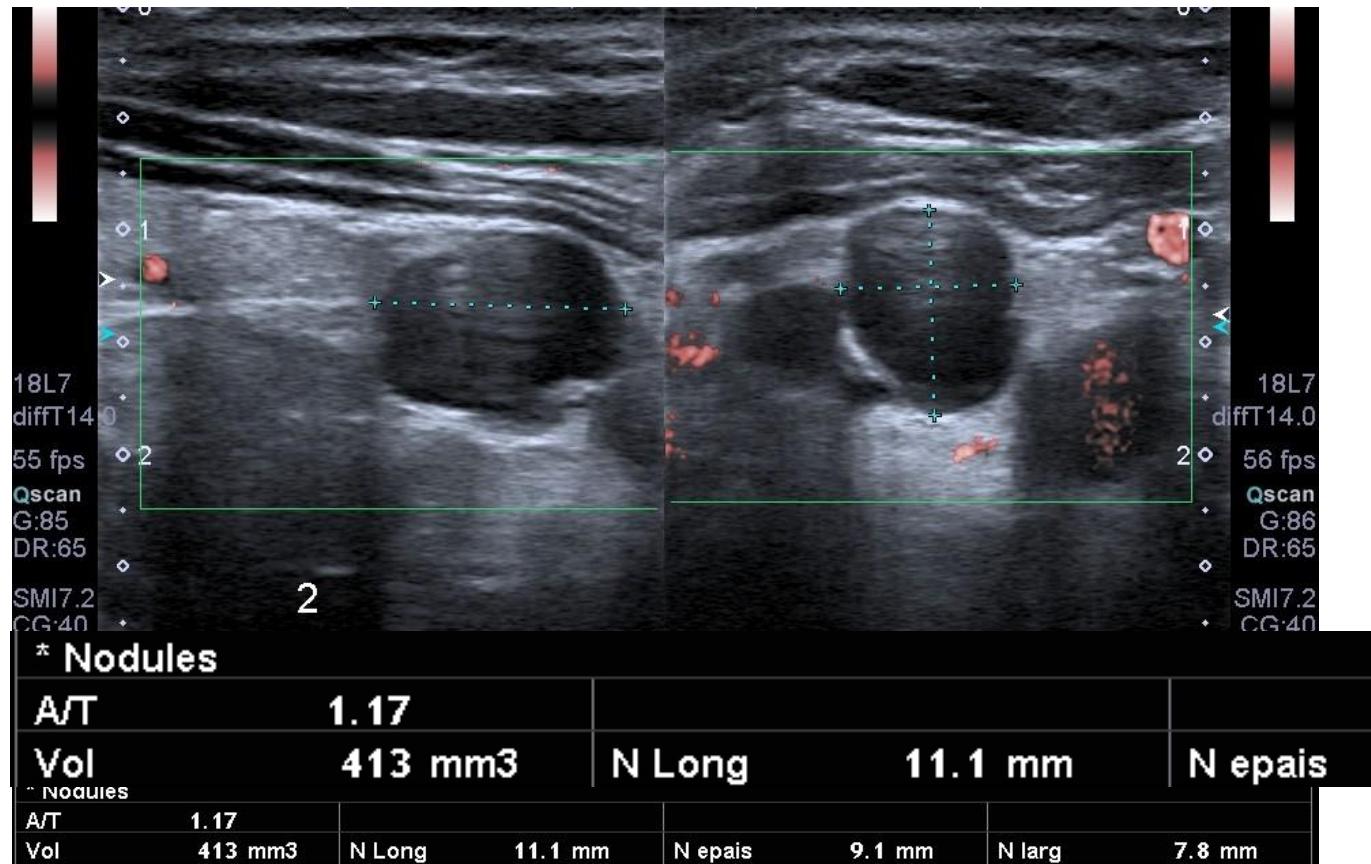


forte suspicion

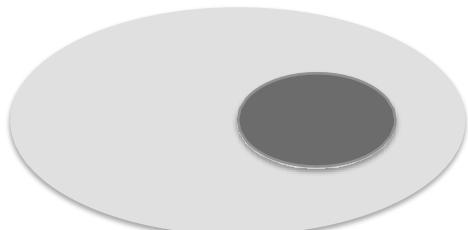
$A/T > 1$

A Taller-Than-Wide Shape in Thyroid Nodules in Transverse and Longitudinal Ultrasonographic Planes and the Prediction of Malignancy. Moon et al. Thyroid 2011, 21; 1249-53

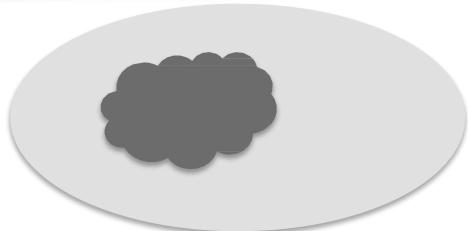
Forme disharmonieuse



Contours



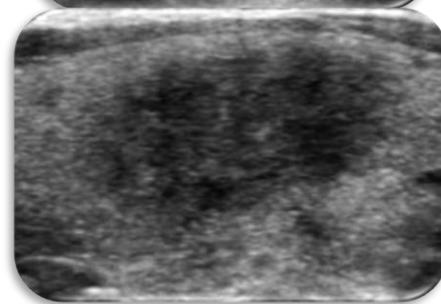
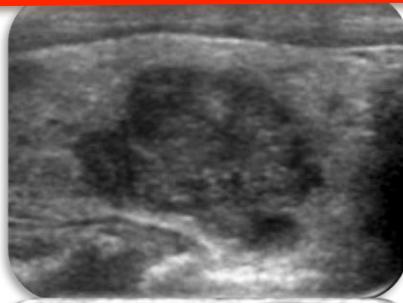
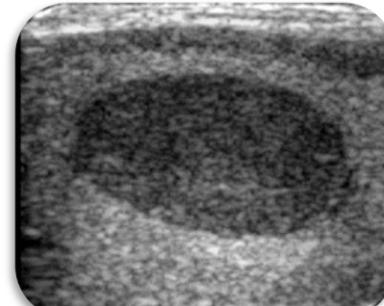
nets



ondulés ou
festonnés

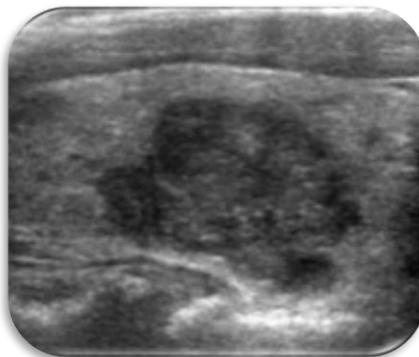
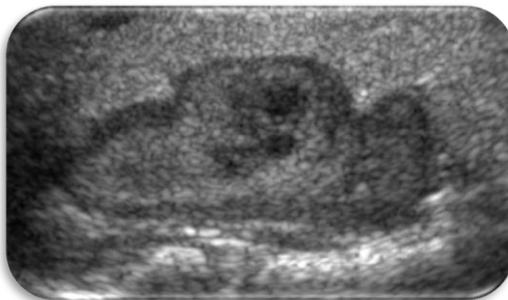


flous



Contours

ondulés ou festonnés



au moins 3 ondulations ou spicules



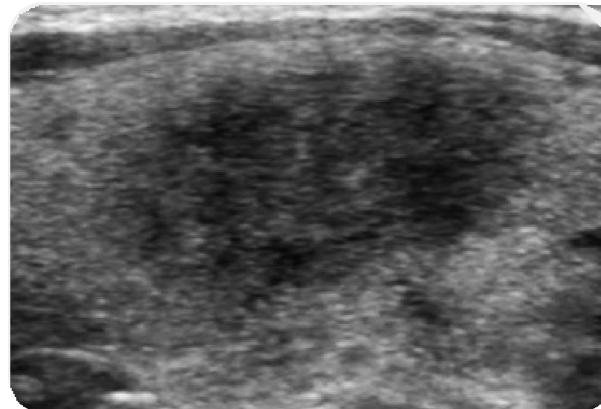
forte suspicion

Sensibilité : 55%

Spécificité : 83%

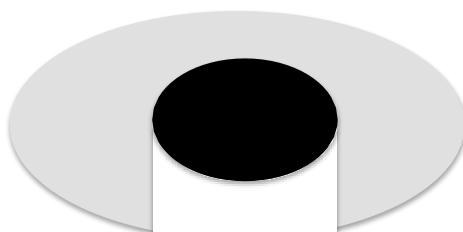
Contours

fous

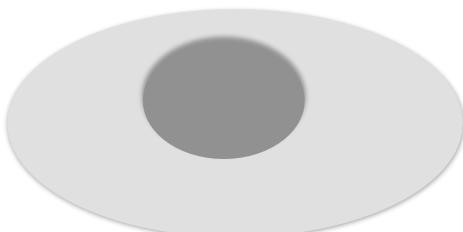
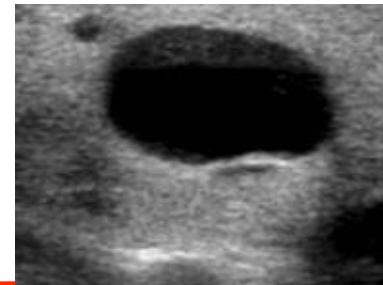


c'est un signe difficile à mettre en évidence et peu reproductible

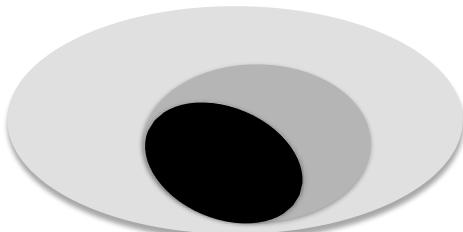
Contenu: l'echostructure



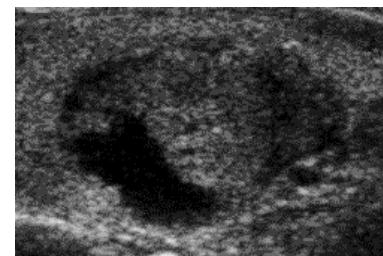
liquide



solide



mixte



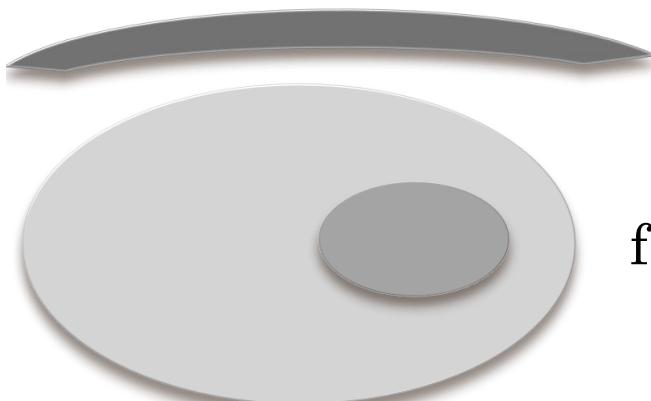
Contenu: l'echogénicité



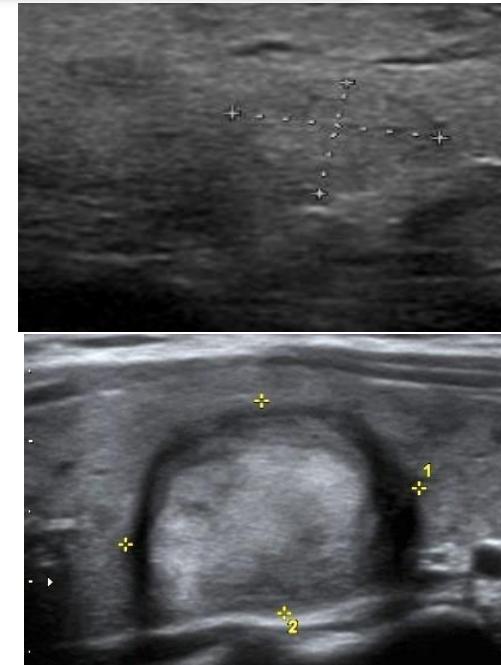
iso



hyper



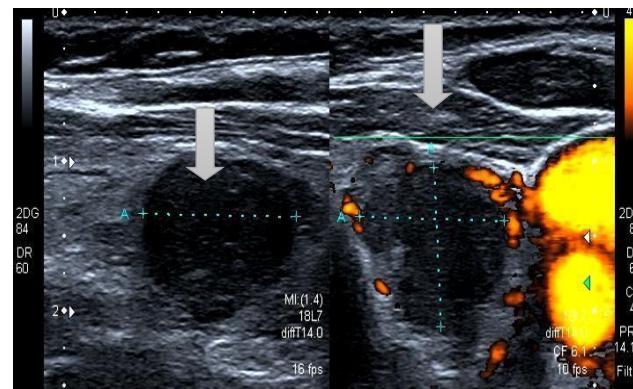
hypo
faible **fort**



Contenu: l'échogénicité

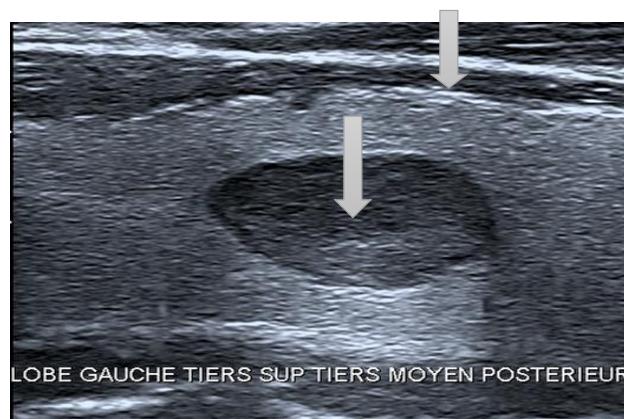
HYPOTHÉCHOGÉNICITÉ MARQUÉE

le nodule est moins échogène que
les muscles superficiels



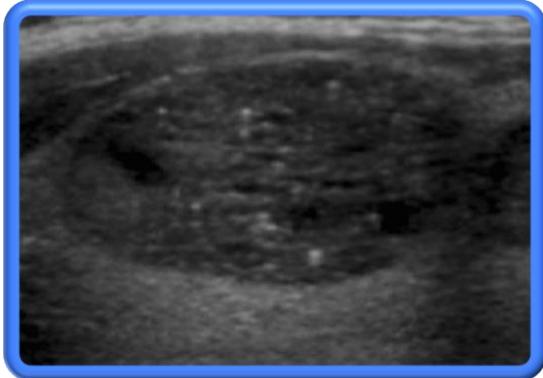
HYPOTHÉCHOGÉNICITÉ MODÉRÉE

le nodule est moins échogène que
le parenchyme thyroïdien

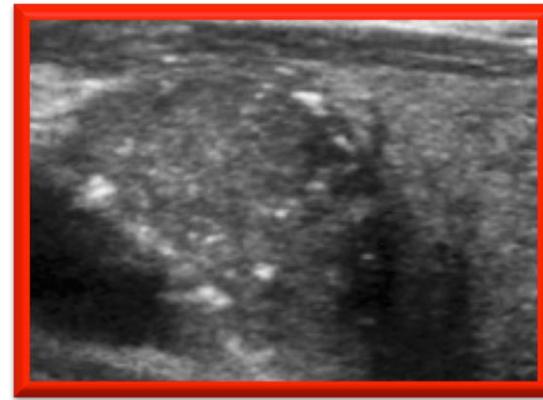


Ponctuations échogènes dans un nodule solide

granulations colloïdales



microcalcifications



≠

EN PRATIQUE, COMMENT SCORER ?

- Forme disharmonieuse
- Contours irréguliers
- Hypoéchogénicité marquée
- Microcalcifications

1 seul signe

SCORE 5

Suspect

AUCUN SIGNE DE FORTE SUSPICION



on regarde l'échogénicité



modérément
hypoéchogène



isoéchogène
hyperéchogène

4

3

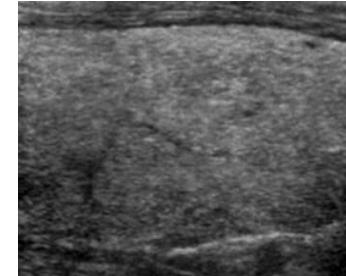
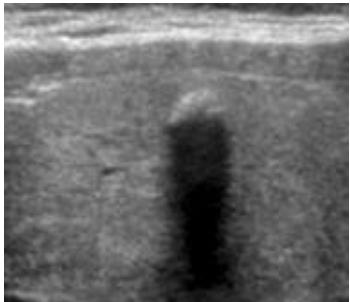
ASPECTS
CONSTAMMENT
BENINS



- Kyste simple
- Nodule spongiforme
- “White knight”
- Macrocalcification isolée
- Hyperplasie nodulaire



SCORE 2



Indications de la Cytoponction (en présence d'un nodule thyroïdien)

CONTEXTE À RISQUE :

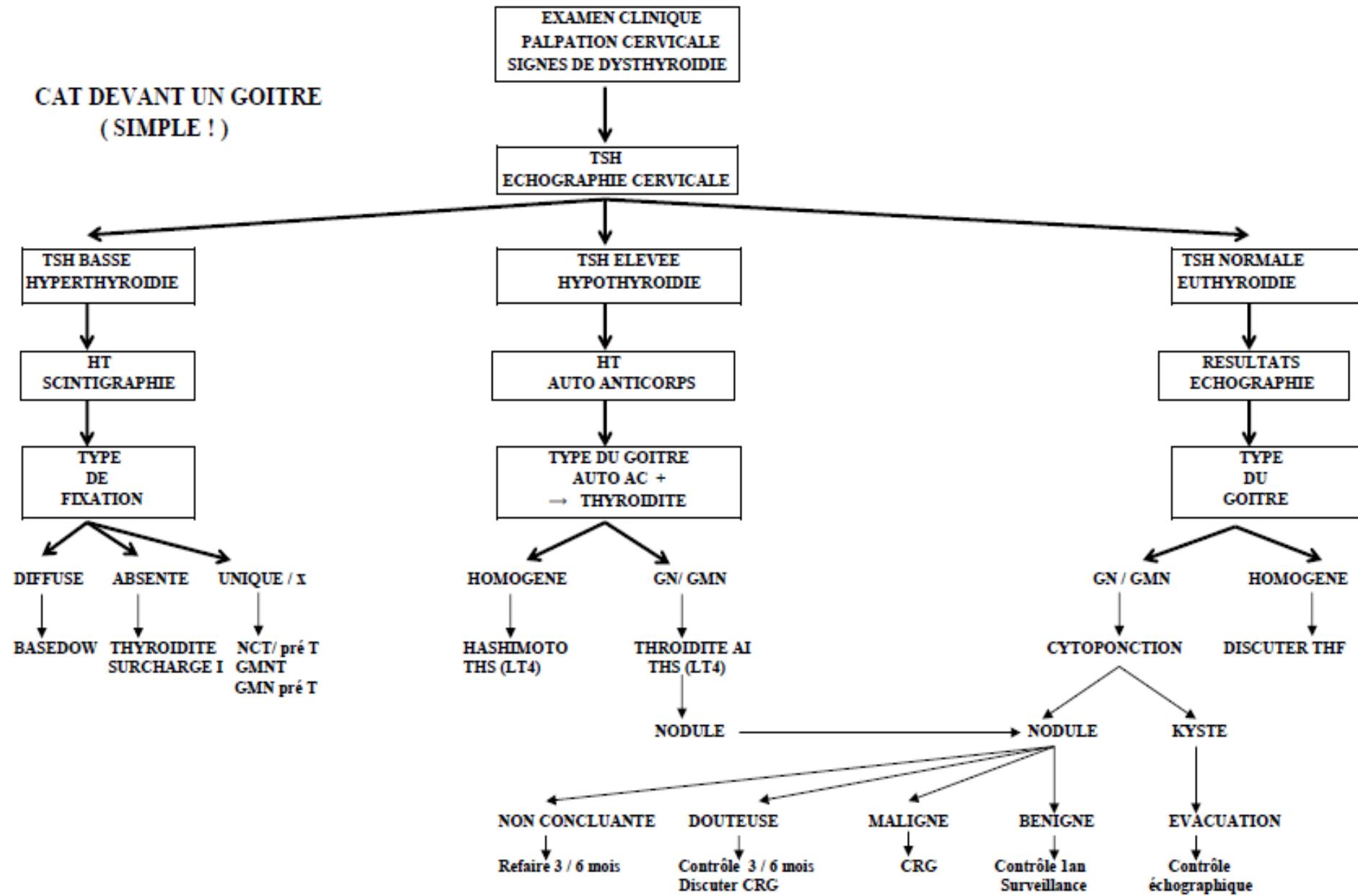
- Radiothérapie externe dans l'enfance
- Antécédents au premier degré de carcinome papillaire
- Histoire familiale de CMT ou NEM2
- ATCD personnel ou familial de maladie de Cowden, polypose familiale, complexe de Carney, McCune-Albright
- Calcitonine basale élevée à 2 reprises
- Adénopathies, métastases.

Indications de la cytoponction

NODULE À RISQUE :

- Critères échographiques selon TIRADS:
 - EUTIRADS 5 > 10 mm**
 - EUТИRADS 4 > 15 mm
 - EUТИRADS 3 > 20 mm
- Augmentation importante du volume >20% ET>2mm sur 2 diamètres au moins
- Fixation TEP

CAT DEVANT UN GOITRE (SIMPLE !)



HT : hormones thyroïdiennes. THF / S : TRT hormonal freinateur / substitutif. AI : auto immune. GMNT/ préT : GMN toxique/ GMN pré toxique. NCT / préT : nodule chaud toxique/ NC prétoxique. I : iodée. X : multiples. AC : anticorps antithyroidiens anti TPO et anti Tg

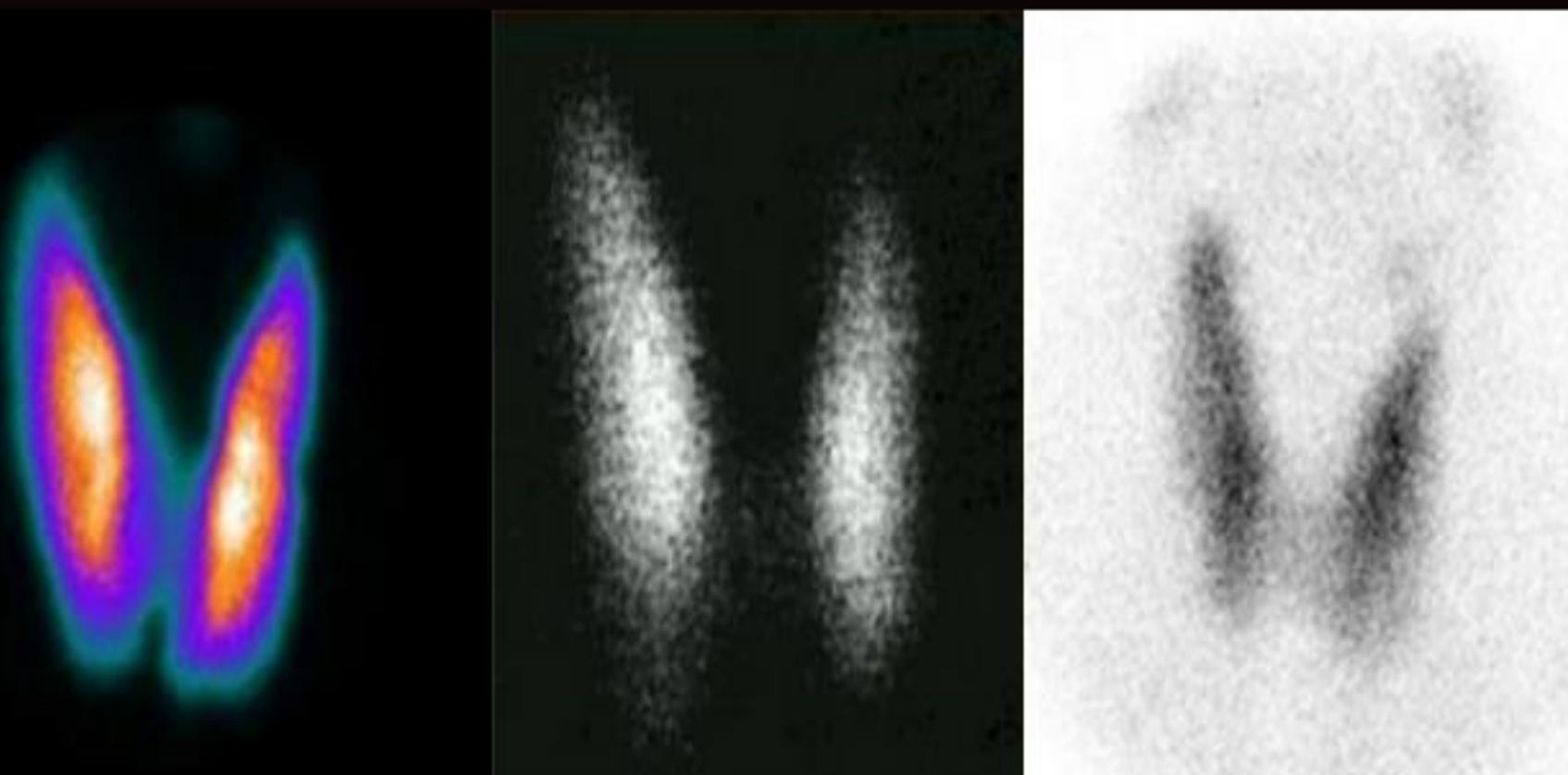
La scintigraphie thyroïdienne :

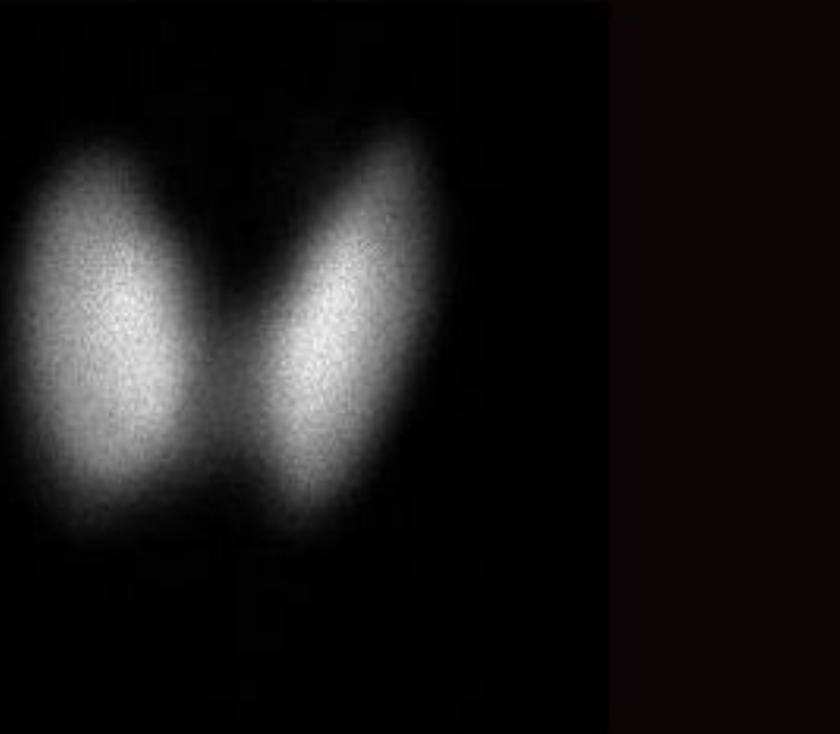
- Elle permet d'obtenir une image **fonctionnelle** de la thyroïde, c'est l'examen central indispensable, du diagnostic étiologique d'une **hyperthyroïdie**.
- Le traceur utilisé pour les indications diagnostiques est de préférence l'iode 123 car il est peu irradiant il permet une quantification de l'image (fixation) utile pour le diagnostic et le traitement des hyperthyroïdies.
- A défaut, on utilisera le Tc 99 plus largement disponible et moins couteux.
 - Chez le nouveau-né en hypothyroïdie elle permet de distinguer une athyréose d'une ectopie thyroïdienne et de mettre en évidence un trouble de l'organification (fixation précoce élevée pouvant être ↓ par le perchlorate)

- Dans les indications thérapeutiques (hyperthyroïdies, cancer thyroïdien), on utilise l'iode 131, cytotoxique du fait de son émission β .
- La scintigraphie permet de différencier les nodules hyperfonctionnels(chauds), hypofonctionnels (froids) ou indéterminés (isofixant),
- Elle reste indiquée pour la recherche des atteintes nodulaires toxiques et prétoxiques, et elle est recommandée **en première intention, en cas d'hyperthyroïdie biologiquement avérée** (TSH basse et FT4 normale ou haute)
- La scintigraphie est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement

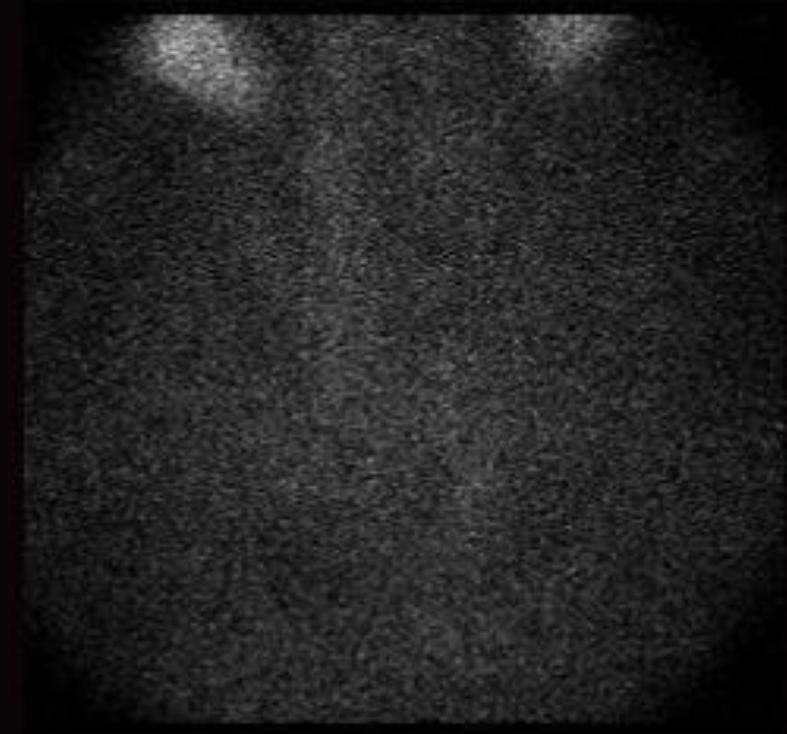
■ Thyroïde normale

- Deux lobes symétriques, homogènes, séparés par un isthme plus ou moins fixant

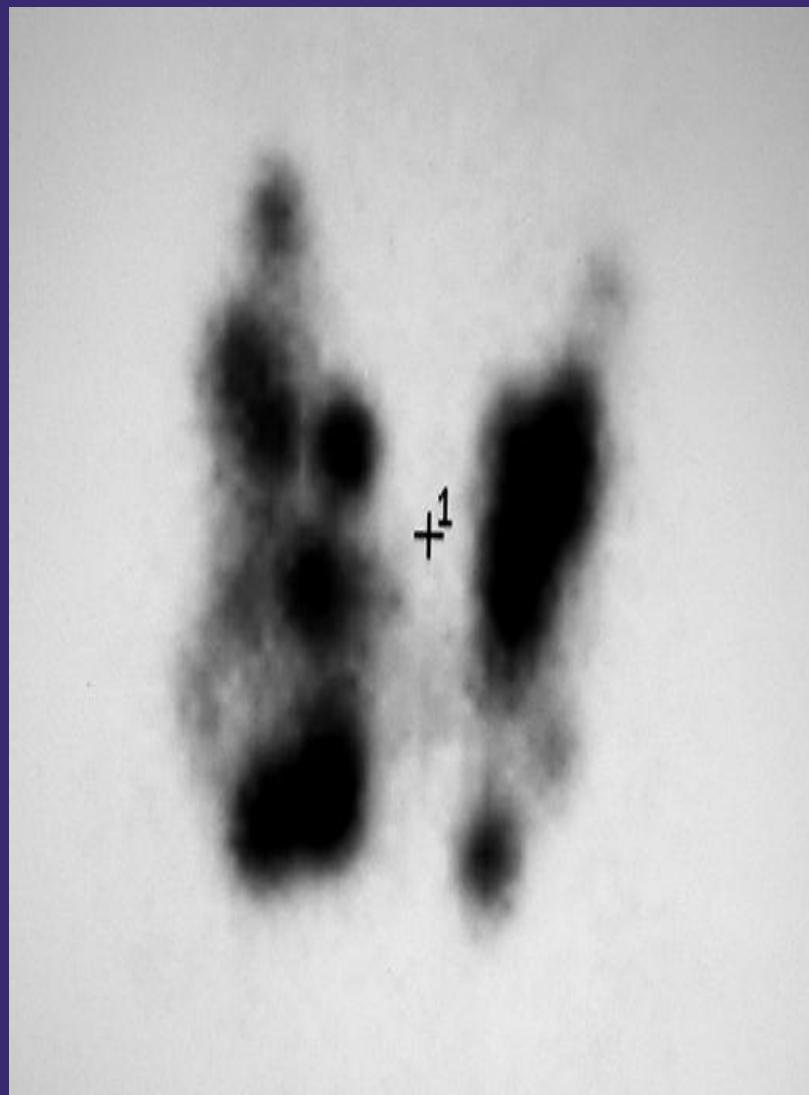




Thyroïdite de Basedow
% de fixation augmenté



Thyroïdite sub-aigüe de De Quervain
% de fixation diminué



GMN TOXIQUE



Bon courage...