

## LES HORMONES THYROIDIENNES

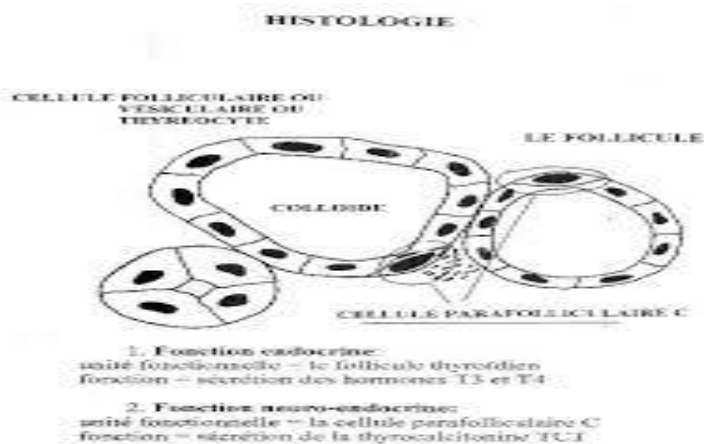
### I/INTRODUCTION :

Les dysthyroïdies sont parmi les maladies endocriniennes les plus fréquentes. Elles sont de plus en plus souvent et précocement diagnostiquées par la coordination des informations apportées par la clinique, la biologie et l'imagerie. Cependant l'interprétation d'un bilan biologique thyroïdien nécessite de bien connaître les facteurs susceptibles de modifier les paramètres impliqués, hormones thyroïdiennes et facteurs de régulation. De plus la surveillance thérapeutique est indispensable du fait de variations individuelles importantes

**II/RAPPELS PHYSIOLOGIQUES :** la glande thyroïde est fonctionnelle dès le 70<sup>e</sup> jour de vie fœtale (12 sem) Le volume et le poids de la glande subissent des variations notables, surtout chez la femme, en fonction des étapes de l'activité génitale.

C'est un ensemble tissulaire à structure folliculaire, comprenant environ 3 millions de follicules. Chaque follicule ou thyrocyte est composé d'une couche de cellules épithéliales à double polarité : un pôle basal, proche du réseau capillaire, et un pôle apical, présentant des microvillosités. Ce sont des cellules de type sécrétoire. L'espace interne contient une substance colloïde riche en une glycoprotéine iodée ; **la thyroglobuline**.

La fonction essentielle de la thyroïde est la synthèse des hormones iodées thyroïdiennes. Ces hormones contrôlent le métabolisme général, le développement et la différenciation tissulaire.



### III/Biosynthèse des hormones thyroïdiennes :

Nécessite la présence de précurseurs ; l'iode oligoélément clé pour le fonctionnement de la thyroïde.

La thyroglobuline : glycoprotéine matrice de la synthèse des hormones thyroïdiennes, représente la forme de stockage des HT inactives et le réservoir de l'iode.

**a/ APPORT ALIMENTAIRE de l'iode** : les besoins en iode sont de 100 à 150µg/j.

L'OMS et l'UNICEF soutiennent les programmes d'iodation du sel alimentaire.

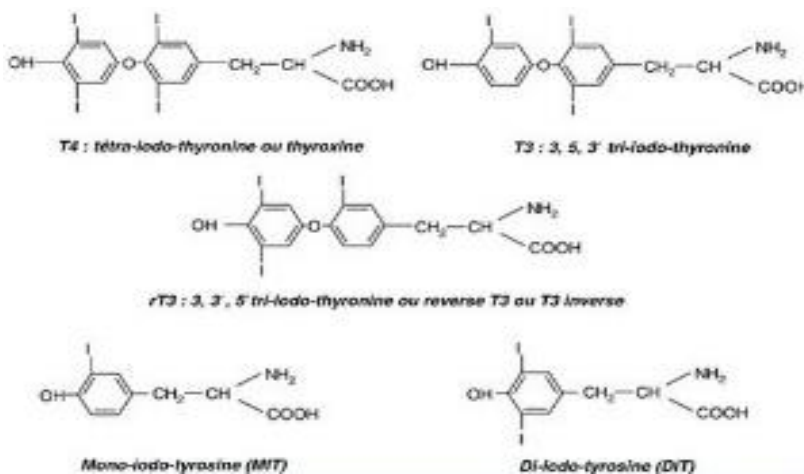
Les sources d'iodures sont variées, les besoins varient en fonction de l'âge et de certaines circonstances notamment la grossesse et l'allaitement.

L'iode alimentaire est réduit en iodures dans l'estomac. Les iodures sont absorbés au niveau de l'intestin grêle et subissent pour l'essentiel une captation par la thyroïde ou une élimination rénale. Sur les 25 à 50 mg contenus dans l'organisme, 50% sont concentrés dans la glande ????????

### b/Les étapes de biosynthèse des hormones thyroïdiennes

**b-1** captation de l'iodure par la glande thyroïde:

La captation des iodures par le thyrocyte s'effectue au pôle basal de la cellule grâce à une pompe à iodures, mécanisme membranaire de transport actif nécessitant de l'ATP ; c'est un symporteur Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> avec échange de Na<sup>+</sup>. La thyroïde capte environ 100 µg d'iode/j et contient environ 10 mg des 25 mg d'iode de l'organisme



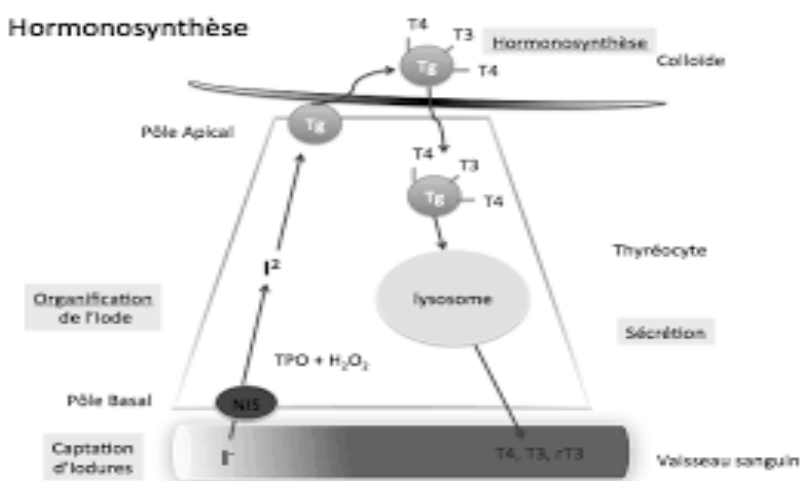
Les I<sup>-</sup> captés sont rapidement transformés en I organique.

La captation est fortement stimulée par la TSH. La pompe à iodures est inhibée directement par des ions de même signe : bromures, thiocyanates.....

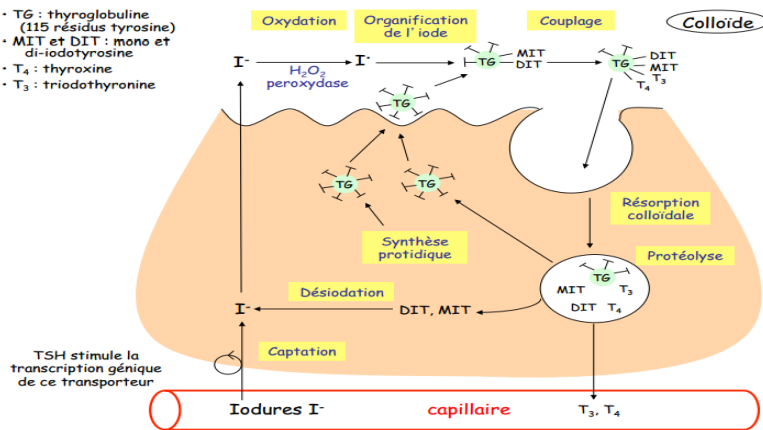
**b-2 TG et son iodation** : la TG, glycoprotéine de 660 kDa, exclusivement synthétisée par les cellules folliculaires de la glande, elle dispose d'environ 130 résidus tyrosine, elle constitue 90% des protéines de la colloïde  
l'iodation de cette molécule comporte plusieurs étapes, toutes sous dépendance d'une enzyme **la thyroperoxydase (TPO)**. Cette iodation se fait dans la lumière folliculaire au contact de la membrane apicale du thyrocyte.

Il y a tout d'abord oxydation des iodures avec formation de radicaux libres I<sup>•</sup> grâce à la TPO et en présence d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Ensuite ces radicaux se fixent sur certains des résidus tyrosyl de la thyroglobuline : il se forme, selon un processus rapide, des mono-iodotyrosyl MIT et di-iodotyrosyl DIT, par iodation en 3 et /ou 5 des résidus tyrosyl grâce à la TPO. Cette enzyme a deux sites actifs est présente dans les microvillosités externes de la membrane apicale. Les inhibiteurs de cette enzyme sont les antithyroïdiens de synthèse voire des substances alimentaires. Le couplage de résidus MIT et DIT amène, au sein de la structure protéique qu'est la thyroglobuline, et selon un processus lent la formation des hormones tri-iodothyronine T<sub>3</sub> (par condensation de 1 MIT et 1 DIT) et tétra-iodothyronine ou thyroxine T<sub>4</sub> (par condensation de 2 DIT) catalysé par la TPO.

Le stockage de la thyroglobuline iodée se fait dans la colloïde.

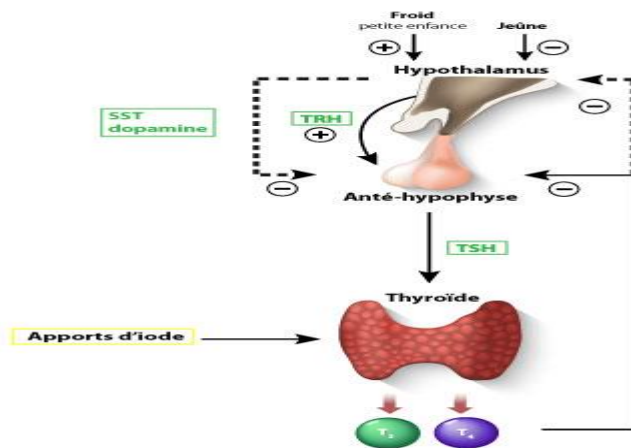


**b-3** Protéolyse de la thyroglobuline : la libération des différents produits hormonaux à partir de la thyroglobuline iodée se fait par des endo- exopeptidases dans la cellule folliculaire, après endocytose dans les lysosomes et formation de gouttelettes colloïdes. Chaque molécule de thyroglobuline contient de nombreux résidus tyrosyl iodés : environ 40 sur les 130 potentiels. Cependant il ne se forme finalement que trois à quatre molécules d'hormones thyroïdiennes (20% des produits iodés). Seules les hormones T4 essentiellement produite et T3, passent dans le sang ou elles sont fixées en presque totalité par des protéines vectrices. Les autres produits iodés libérés, MIT et DIT sont désiodés par une iodotyrosine-deshalogénase microsomiale ; l'iode minéral est ainsi recyclé dans le follicule thyroïdien à 80%.



#### IV/ REGULATION DE LA BIOSYNTHESE ET DE LA SECRETION

● Le principal niveau de régulation est l'axe hypothalamo-hypophysaire. La synthèse des hormones thyroïdiennes est sous le contrôle de la TSH.



La TSH active toutes les étapes de l'hormonogénèse thyroïdienne après fixation sur des récepteurs membranaires et par l'intermédiaire du système adénylcyclase-AMPc. La sécrétion de TSH est elle-même sous le contrôle d'un tripeptide, la TRH ou thyrolibérine, sécrétée par l'hypothalamus. Après fixation sur des récepteurs antéhypophysaires spécifiques, il y a activation de l'adénylcyclase et phosphorylation de protéines kinases amenant une augmentation de synthèse et de sécrétion de TSH.

La sécrétion de TRH est inhibée par les hormones thyroïdiennes, mais aussi par les hormones de type noradrénaline, dopamine ou sérotonine et activée par des facteurs tels le froid ou le stress.

La TRH est libérée sous forme de pulses et suivant un rythme circadien, à maximum nocturne et minimum en milieu de journée. La TSH présente donc aussi un rythme nyctéméral, avec un maximum en première partie de nuit et un minimum à midi. D'autres mécanismes de régulation de la sécrétion hypophysaire de TSH ont été mis en évidence, notamment les agents adrénérgiques qui activent le système adénylcyclase. L'activation est inhibée par les  $\beta$  bloquants.

● Il existe aussi un système intra thyroïdien autorégulateur, **l'effet Wolff-Chaikoff**. Les fortes doses d'iodures inhibent l'iodation de la thyroglobuline et donc la formation excessive d'hormones thyroïdiennes. Cependant il existe un échappement à cet effet. Après 48 h, la persistance d'une surcharge iodée n'entraîne plus cette inhibition de synthèse, mettant ainsi le sujet à l'abri d'une hypothyroïdie secondaire.

● Apport d'iode (alimentation, produits iodés) : carence/surcharge iodée entraîne une perturbation de leur synthèse et sécrétion.

#### **V/ TRANSPORT SANGUIN DES HORMONES THYROÏDIENNES :**

Les hormones circulent principalement sous forme liée à des protéines plasmatiques, de concentrations fort différentes et d'affinités très variables. Ce sont la TBPA (thyroxin binding pré albumine ou transthyrétine TTR), la thyroxin binding globulin TBG et l'albumine toutes synthétisées par le foie. Ces trois protéines ne sont pas saturées physiologiquement par les hormones thyroïdiennes. TBPA et TBG sont en faible concentration mais fortement affines. L'albumine est peu affine. La TBG présente une affinité pour la T4 supérieure à celle pour la T3. Elle lie les  $\frac{3}{4}$  de la T4 et de la T3.

Bien qu'en infime proportion, la forme libre des hormones thyroïdiennes est la seule fraction physiologiquement active.

Ainsi, la T4 libre (T4L ou FT4) représente 0,03% de la T4 totale ; elle a une demi-vie de six jours ; pour la T3 libre (T3L ou FT3), c'est 0,3% de la T3 totale avec une demi-vie d'un jour.

L'augmentation de la concentration des protéines de transport entraîne une augmentation des concentrations de T3 et T4 totales.

#### **VI/ CATABOLISME DES HORMONES THYROÏDIENNES :**

a) **désiodation périphérique** : la T4 produite majoritairement dans le tissu thyroïdien, représente surtout un précurseur de la T3 ; la désiodation de la T4 se réalise dans tous les organes périphériques cibles, principalement le foie, reins et muscles, par la thyroxine 5' désiodase. Cette désiodation induit la formation de T3 mais aussi de T3 reverse (T3r), hormone sans activité biologique.

Certaines circonstances peuvent augmenter l'activité de cette hormone.

Les hormones thyroïdiennes T4 et T3 diffèrent par de nombreuses caractéristiques : la T3 est plus diffusible, plus rapidement catabolisée mais 5 fois plus active.

En conclusion, chez le sujet normal, la T4 et sa forme libre active sont le **reflet de l'activité thyroïdienne, la T3 constitue l'hormone active.**

b) catabolisme des hormones thyroïdiennes : les hormones thyroïdiennes sont dégradées au niveau hépatique et rénal. Les hormones sont conjuguées surtout à l'acide glucuronique, les dérivés conjugués étant éliminés par voie biliaire puis hydrolysés au niveau intestinal, avec réabsorption possible des dérivés hormonaux iodés par cycle entéro-hépatique. Ces hormones peuvent aussi subir une désamination puis une décarboxylation

**VII/MODE D'ACTION DES HORMONES THYROÏDIENNES** : elles exercent un effet non génomique sur différentes cibles cellulaires mais leur implication majeure se situe au niveau de la régulation de la transcription de gènes cibles.

C'est essentiellement sous la forme de T4 que les HT entrent dans la cellule qui convertie en T3 (hormone active), progresse jusqu'au noyau se lie à un récepteur cytosolique nucléotrope. Le complexe pénètre dans le noyau pour exercer son action. Ce récepteur est plus affiné pour la T3. Il s'ensuit une activation de la transcription et l'augmentation de l'activité des ARN polymérase et des protéines kinases avec une diversité importante des réponses cellulaires.

Certains médicaments modifient ce mode d'action : amiodarone.

#### **VIII/ EFFETS BIOLOGIQUES DES HORMONES THYROÏDIENNES :**

1/effets sur la croissance et le développement : les HT sont indispensables à la

croissance et au développement en particulier pour le SNC et pour l'os.

a) croissance et développement du SNC : participent aux mécanismes de maturation et de mise en place des connexions neuronales ainsi qu'à la myélinisation.

b) croissance et développement du squelette : les HT sont nécessaires à la différenciation et à la maturation osseuse, elles agissent en synergie avec l'hormone de croissance.

2/ effets au niveau cardiaque : effet chronotrope ++ et inotrope+, augmentation du débit sanguin.

3/ effets au niveau digestif : régulation du transit.

4/effets au niveau musculaire : contrôle de la contraction musculaire

5/ hématopoïèse : régulation du métabolisme du fer

6/effets métaboliques :

a)métabolisme de base : HT augmentent la thermogénèse

b) métabolisme glucidique : HT sont hyperglycémiantes (majorent l'absorption intestinale des glucides)

c)métabolisme lipidique :effet hypocholestérolémiant

d) métabolisme protidique : effet catabolisant à dose supraphysiologique

e) métabolisme hydro minéral : les HT augmentent la filtration glomérulaire

## **IX/LES PATHOLOGIES THYROIDIENNES**

Les pathologies thyroïdiennes touchent tous les âges, surtout le sexe féminin, avec principalement des nodules chez les jeunes filles et des étiologies auto-immunes chez la femme plus âgée. Les nouveaux nés et les personnes âgées constituent des groupes à dépister.

Les pathologies thyroïdiennes caractérisées biologiquement par une augmentation ou diminution des hormones thyroïdiennes appelées hyper ou hypothyroïdie (dysthyroïdie)

### **1/ SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE**

<b>Hyperthyroïdie</b>	<b>Hypothyroïdie</b>
Mains chaudes	Froideur cutanée
Hypersudation	Hyposudation, pâleur
Tachycardie	Bradycardie
Thermophobie	Frilosité
Amaigrissement	Prise de poids
Diarrhée	Constipation

Nervosité, tremblement	Ralentissement physique et psychique
Réflexes vifs	Réflexes lents
Polyurie, polydipsie	Infiltration cutanéomuqueuse, dépilation, ongles cassants

Lors de l'examen clinique, des anomalies morphologiques (goitre, nodule), pouvant être associées à des signes cliniques d'hypo- ou d'hyperthyroïdies. La stratégie décisionnelle varie mais le dosage de 1<sup>ère</sup> intention est consensuellement celui de la **TSH**.

2/DEMARCHE DIAGNOSTIQUE devant une anomalie morphologique :

a/Un goitre : très fréquent et découvert le plus souvent chez la femme jeune.

Ce dernier évolue souvent avec apparition de nodules et/ou des signes fonctionnels frustrés. Le goitre simple correspond à une hypertrophie diffuse normofonctionnelle et non inflammatoire. L'évaluation de la TSH permet ainsi de montrer une euthyroïdie (TSH normale). Une carence iodée sévère peut entraîner l'apparition d'un goitre par adaptation de la fonction thyroïdienne au déficit en iode.

b/ Un (des) nodule(s) thyroïdien(s) : un nodule correspond à une hypertrophie localisée du tissu thyroïdien, fréquemment trouvé chez 4 à 7% de la population générale lors de l'examen clinique, plus de 90% des nodules sont bénins. Selon la valeur de la TSH, différentes étiologies sont suggérées et des examens complémentaires effectués.

### 3/LES HYPOTHYROIDIES :

d'un point de vue biologique, on parlera des hypothyroïdies congénitales et les hypothyroïdies primaires de l'adulte.

Les hypothyroïdies congénitales : maladie fréquente et grave, mais facilement traitable.

- TSH examen de 1<sup>ère</sup> intention, si dépasse un certain seuil (établi par les laboratoires) la T4 est dosée

Le traitement substitutif précoce par la L-thyroxine conduit à une amélioration spectaculaire du pronostic mental.

Les hypothyroïdies congénitales sont surtout la conséquence d'ectopie puis d'athyréose, d'atteintes auto-immunes.



Les hypothyroïdies primaires de l'adulte :

Affections fréquentes souvent de symptomatologie pauvre, d'installation progressive et donc reconnues le plus souvent tardivement. Le sex ratio est de 8 femmes pour un homme. L'incidence augmente avec l'âge, avec la notion de formes frustes (infraclinique ou asymptomatique)

Le bilan biologique montre une TSH pas toujours très augmentée et une T4 quasi normale.

Dans les populations occidentales, les étiologies les plus fréquentes sont **auto-immunes** et souvent à caractère familial : - la thyroïdite d'Hashimoto avec infiltration lymphoplasmocytaire de la thyroïde, amenant l'apparition d'un goitre ferme indolore hétérogène ou nodulaire, est rencontrée chez la femme après 50 ans ; le dosage **des anti TPO** est indiqué et sont retrouvés à titre élevé.

- Le myxœdème idiopathique avec atrophie du tissu thyroïdien, même symptomatologie clinique et biologique (antiTPO à titre moins élevé) que précédemment et est retrouvé chez la femme après ménopause

- Les cause iatrogènes ne doivent pas être sous estimées : causes médicamenteuses, cause chirurgicale, radiothérapie cervicale ou métabolique à l'iode 131

- Les hypothyroïdies par carence iodée : fréquente dans certaines régions du globe.

**4/Les hyperthyroïdies** a)primaires de l'adulte : hypersécrétion prolongée d'hormones thyroïdiennes avec hyperfonctionnement du tissu thyroïdien amène pour toutes les étiologies, des manifestations d'hyper métabolisme ou syndrome de thyrotoxicose. Cette hypersécrétion est non freinable.

**Le bilan biologique** : TSH abaissée parfois indosable, T4L et T3L augmentées dans les formes franches.

Quand les hormones sont peu modifiées, le test au TRH devient utile (test dynamique).

Les hyperthyroïdies touchent 10 fois plus les femmes que les hommes :

La maladie de basedow : caractérisée par un goitre, une exophtalmie, maladie auto-immune et apparition d'auto-anticorps stimulant le récepteur de la TSH (thyroïdite lymphocytaire).

Surveillance du traitement : dosage des **Ac anti R-TSH**.