

V. Glande thyroïde



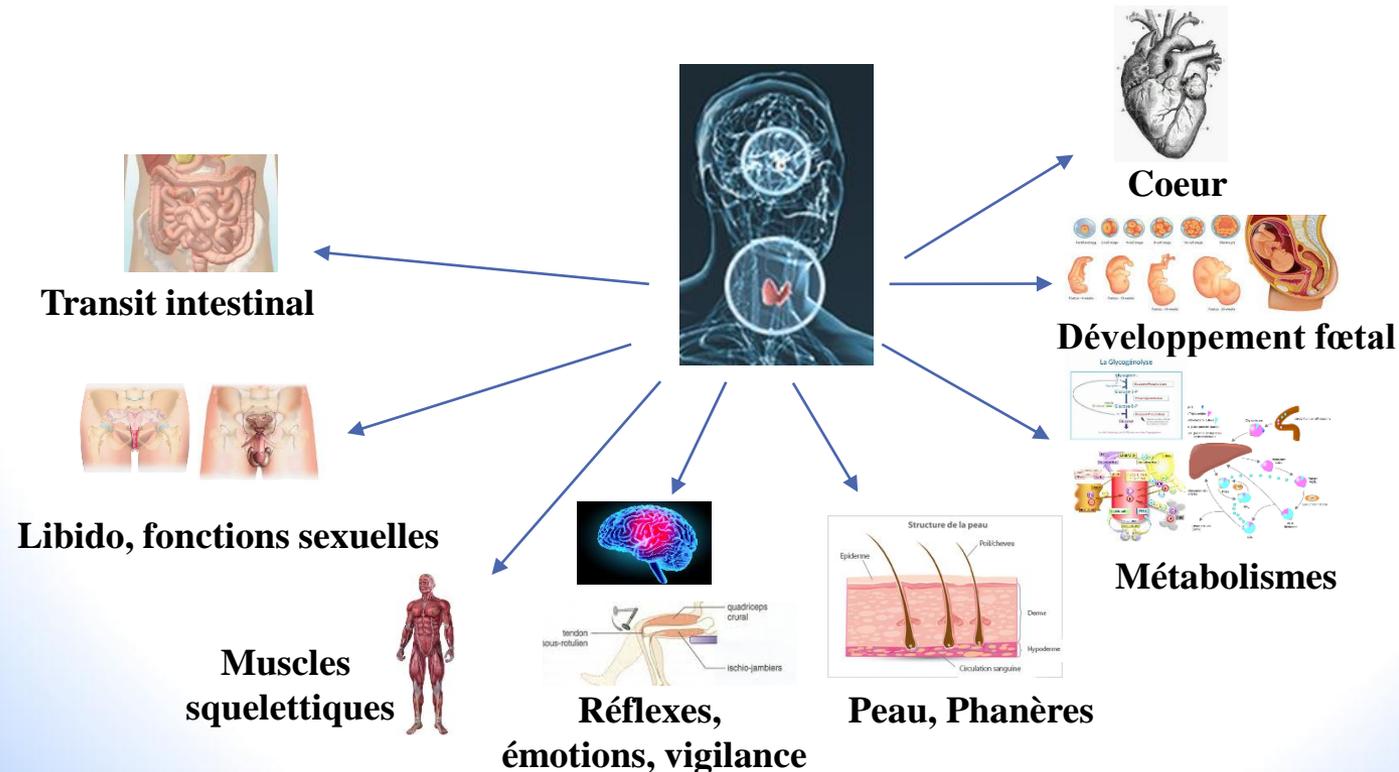
Objectifs

Après avoir décrit l'anatomie et l'histologie de la glande thyroïde, nous étudierons la synthèse et le métabolisme des hormones thyroïdiennes. Nous verrons ensuite comment la biosynthèse et la sécrétion de ces hormones sont régulées et nous détaillerons leurs actions physiologiques. Nous terminerons en abordant des pathologies de la thyroïde.

- V-1. Rappels anatomiques et histologiques
- V-2. Synthèse des hormones thyroïdiennes
- V-3. Métabolisme des hormones thyroïdiennes
- V-4. Régulation centrale de la biosynthèse thyroïdienne
- V-5. Régulation locale de la biosynthèse thyroïdienne
- V-6. Effets métaboliques des hormones thyroïdiennes
- V-7. Effets tissulaires des hormones thyroïdiennes
- V-8. Récepteur des hormones thyroïdiennes
- V-9. Physiopathologie de la thyroïde
 - V-9 -a. Hyperthyroïdie
 - V-9-b. Hypothyroïdie

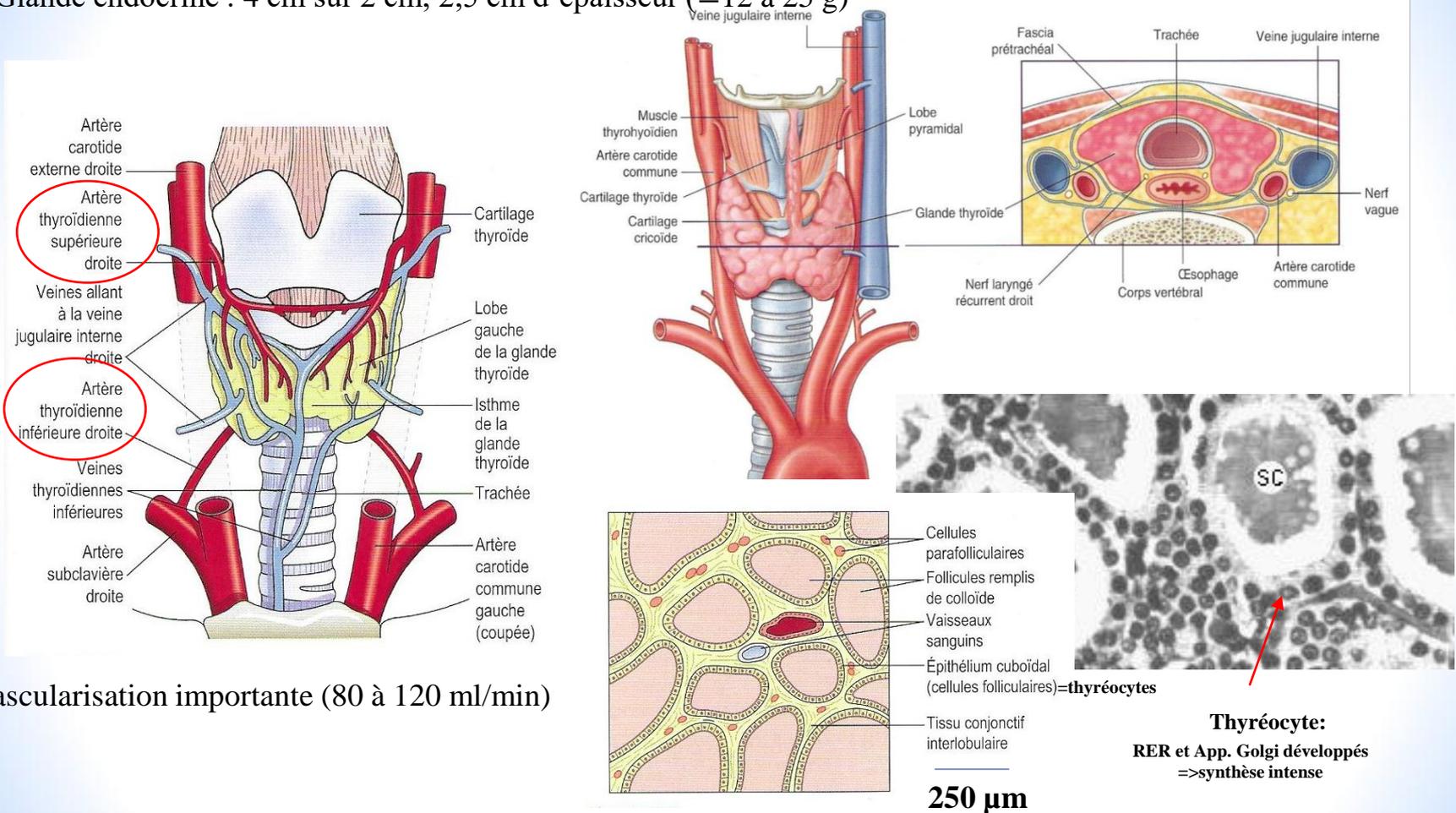
Les hormones thyroïdiennes contrôlent de nombreuses fonctions physiologiques:

- le métabolisme de base (les besoins énergétiques au repos)
- le développement du SNC
- l'état du SNC à l'âge adulte (vigilance, réflexes, humeur)
- le SNA sympathique (synthèse des récepteurs β)
- la croissance (via GH)
- les systèmes cardiovasculaire et respiratoire



V-1. Rappels anatomiques et histologiques

- 2 lobes verticaux de chaque côté de la trachée unis par un isthme étroit ou s'attache un 3^{ème} lobe (pyramide de Lalouette)
- Glande endocrine : 4 cm sur 2 cm, 2,5 cm d'épaisseur (≈ 12 à 25 g)



Vascularisation importante (80 à 120 ml/min)

Thyrocyte:
RER et App. Golgi développés
=>synthèse intense

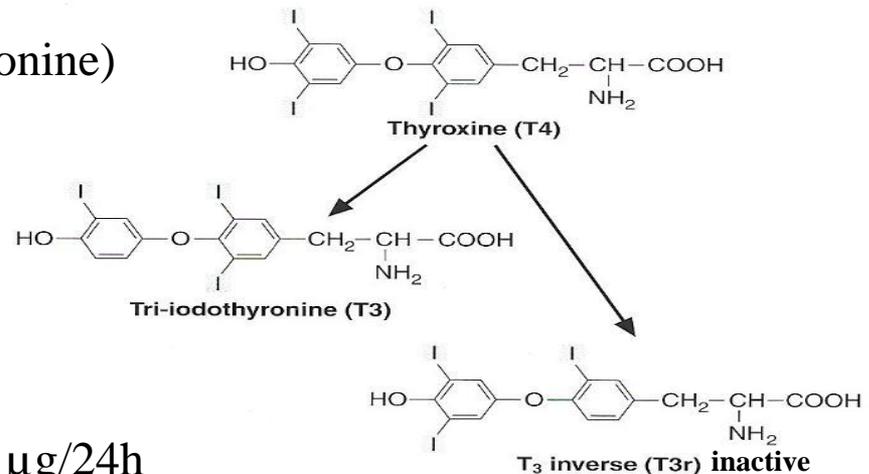
250 μm

=>Innervation par des fibres sympathiques issues de ganglions sympathiques cervicaux et nerfs laryngés parasympathiques =>contrôle de l'apport sanguin

V-2. Synthèse des hormones thyroïdiennes

Les 2 hormones thyroïdiennes sont des iodothyronines appelées :

- T3 (3,5,3'-triiodothyronine)
- T4 (Tyroxine, 3,5,3'5'-tétraiodothyronine)



L'iode dans la thyroïde

Pour la thyroïde - le besoin est de 50-80 µg/24h

-Absorption journalière 150-600 µg (sel de table NaCl + NaI) => réduction dans l'estomac puis absorption dans l'intestin

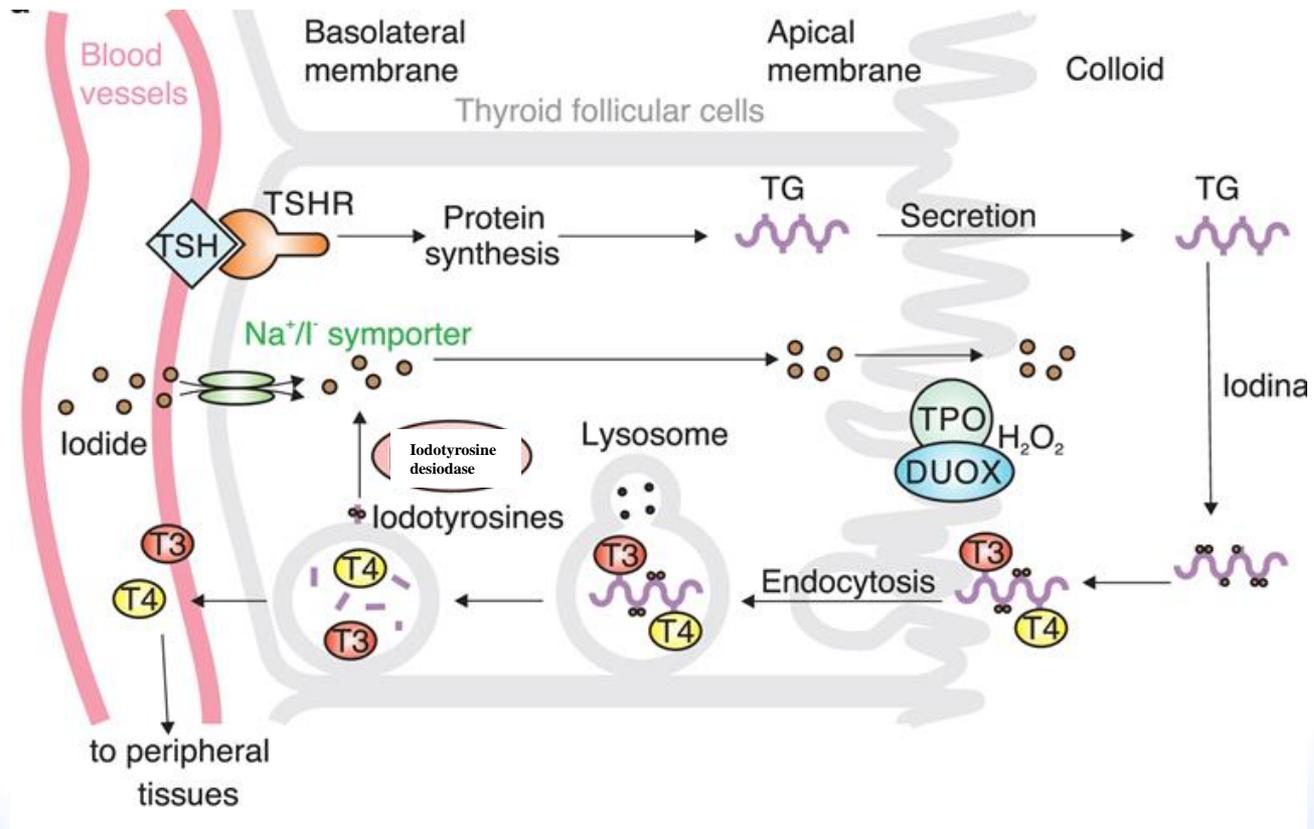
-Besoins en iode de la thyroïde – 80 µg/j

Pool intra-thyroïdien ≈ 7500 µg

=>Le stock d'iode ≈ 100 fois plus élevé que le taux de métabolisme thyroïdien

Etapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes

- Captation des ions iodures
- Synthèse de la thyroglobuline
- Iodation des tyrosines de la thyroglobuline
- Libération des molécules iodées
- Passages des hormones dans le sang

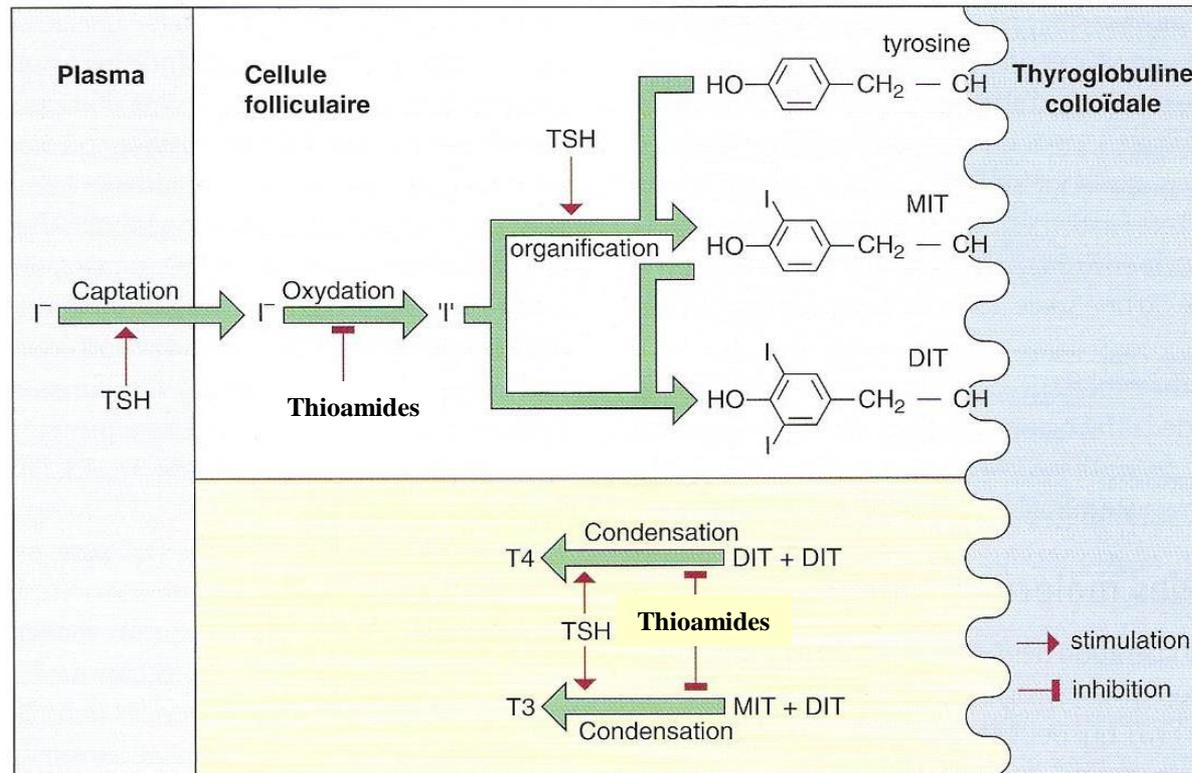


Etapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes

- Captation des ions iodures
- Synthèse de la thyroglobuline
- Iodation des tyrosines de la thyroglobuline
- Libération des molécules iodées
- Passages des hormones dans le sang

Thioamides=médicaments antithyroïdiens

Ex: thiouraciles (Propylthiouracyle)
imidazolés (Carbimazole)

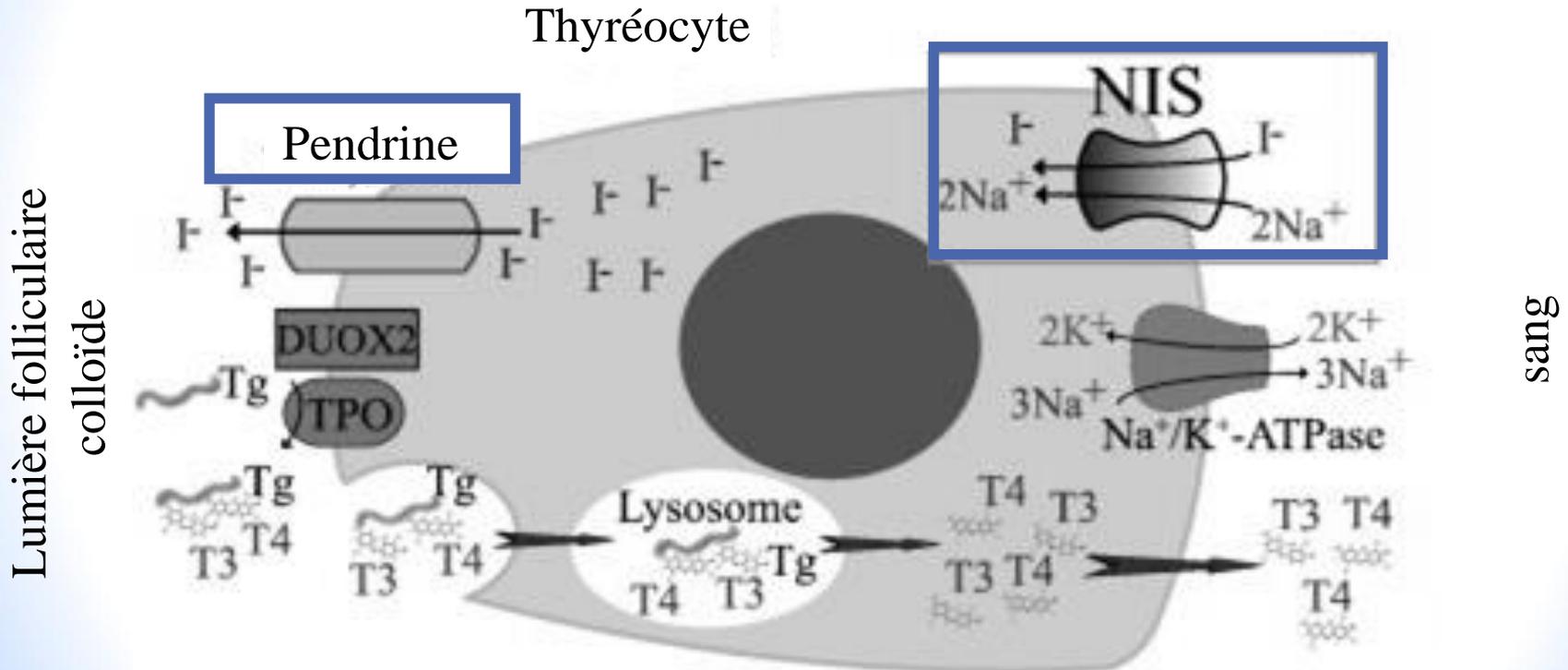


Transport actif de l'iode

Symport Na^+/I^- couplé à l'ATPase Na^+/K^+

Inhibiteurs - thiocyanate (CNS^-), le perchlorate (ClO_4^-), nitrite (NO_2^-)

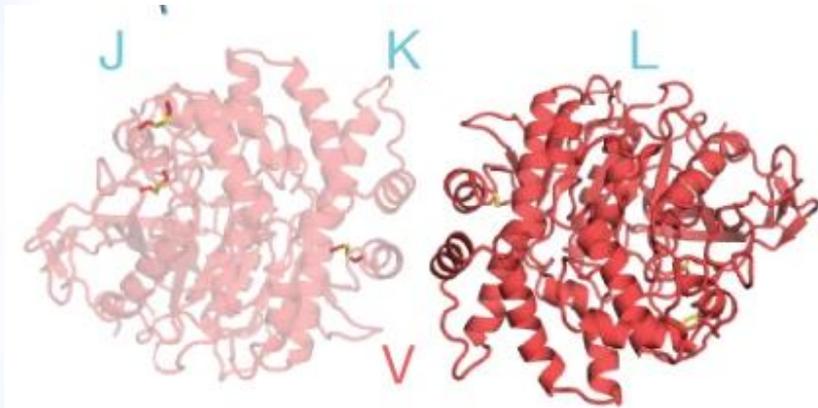
Stimulateur - TSH \rightarrow AMPc



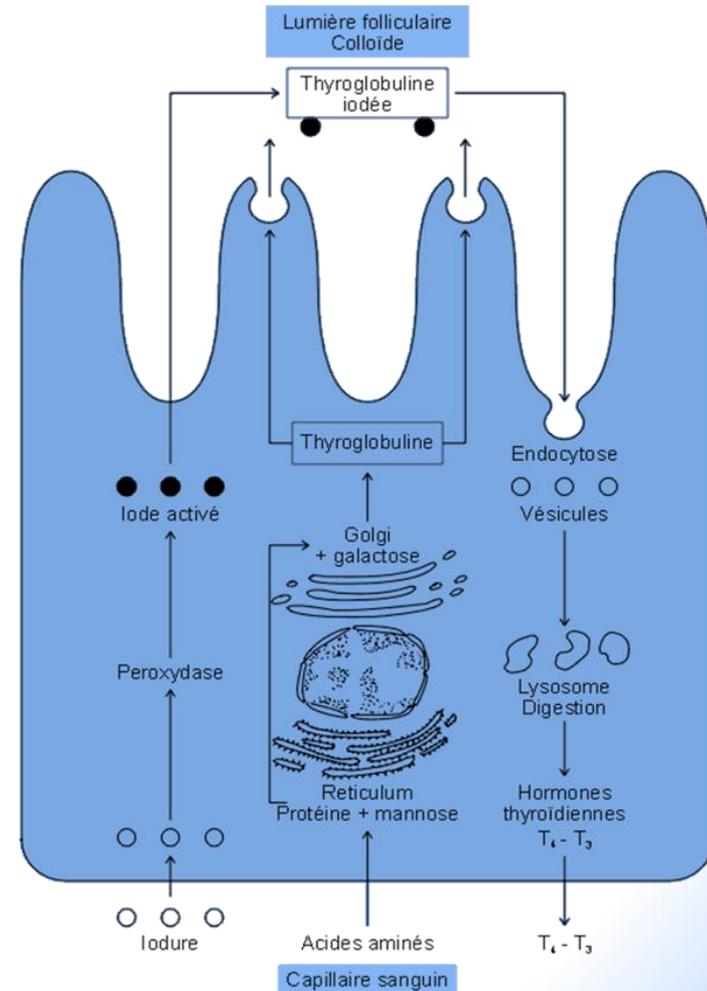
➤ Synthèse de la thyroglobuline

Thyroglobuline :

glycoprotéine dimérique, 2 monomères de ~330 kDa, reliés par des ponts dissulfures, 10 % sucres et nombreux radicaux tyrosyls (120 Tyr)

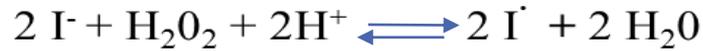


Coscia, F., *et al.*, 2020 Nature 578, 627–630

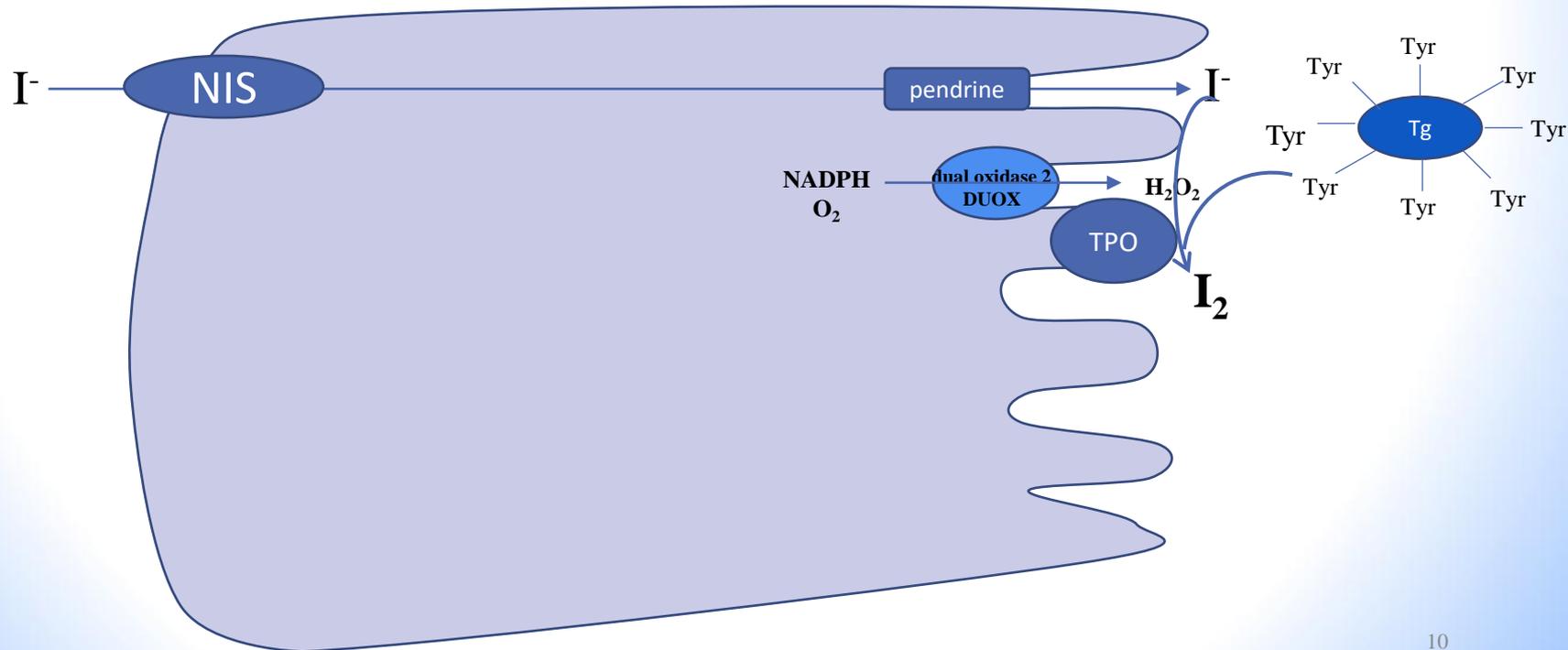


L'oxydation de I⁻ (iodure) en I₂ (diiode)

- Oxydation de l'**iodure** I⁻ en **iodine** métalloïdique catalysée par une enzyme : la thyroperoxydase (TPO)

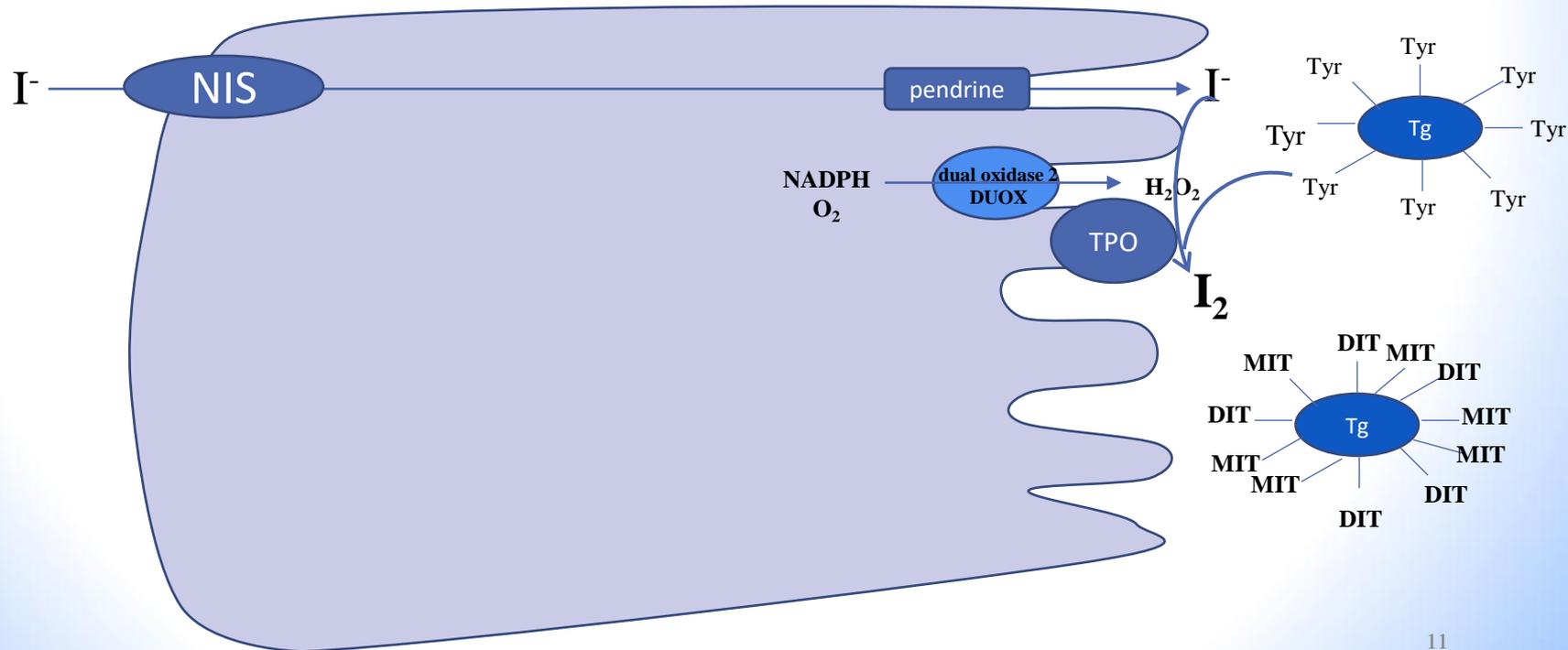


-Inhibée par les antithyroïdiens de synthèse (ATS) comme le métimazole et le propylthiouracile.



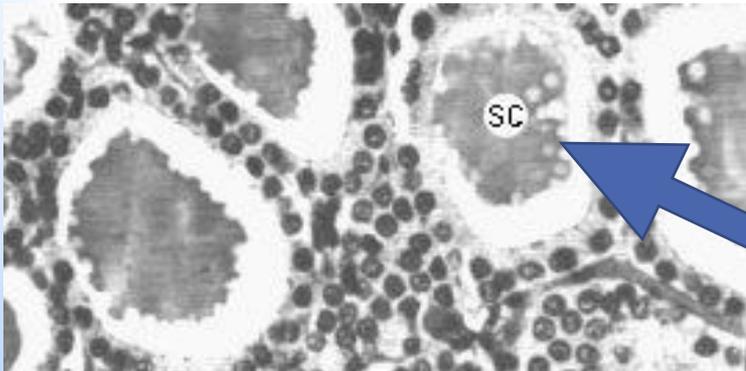
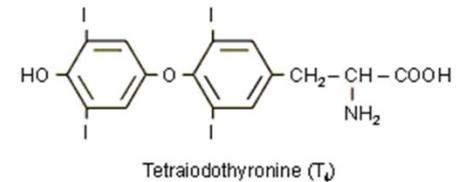
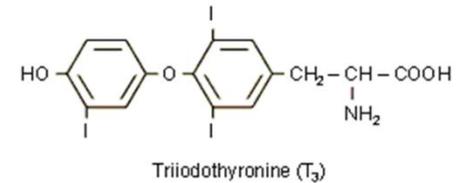
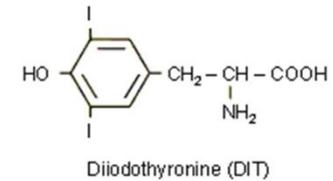
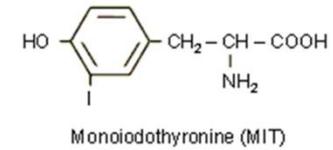
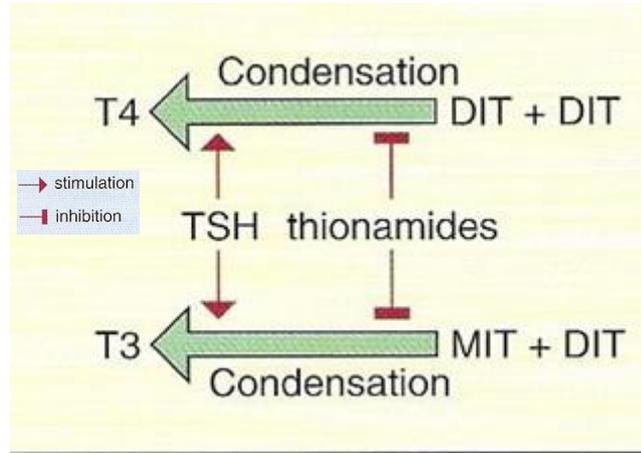
Organification de I₂

- iodation des groupements tyrosyles de la thyroglobuline en monoiodotyrosine (MIT) et diiodotyrosine (DIT)
- activée par la TSH
- inhibée par les médicaments antithyroïdiens de la classe des dérivés imidazolés souffrés (ex carbimazole, Thiamazole), des thiouraciles, le glutathion ou les perturbateurs endocriniens comme le thiocyanate...

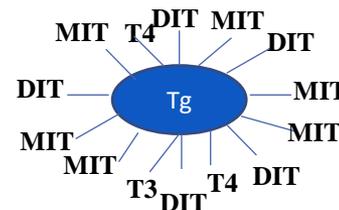


Réaction de couplage (condensation oxydative)

(inhibiteur - propylthiouracile)



➤ Stockage dans la colloïde



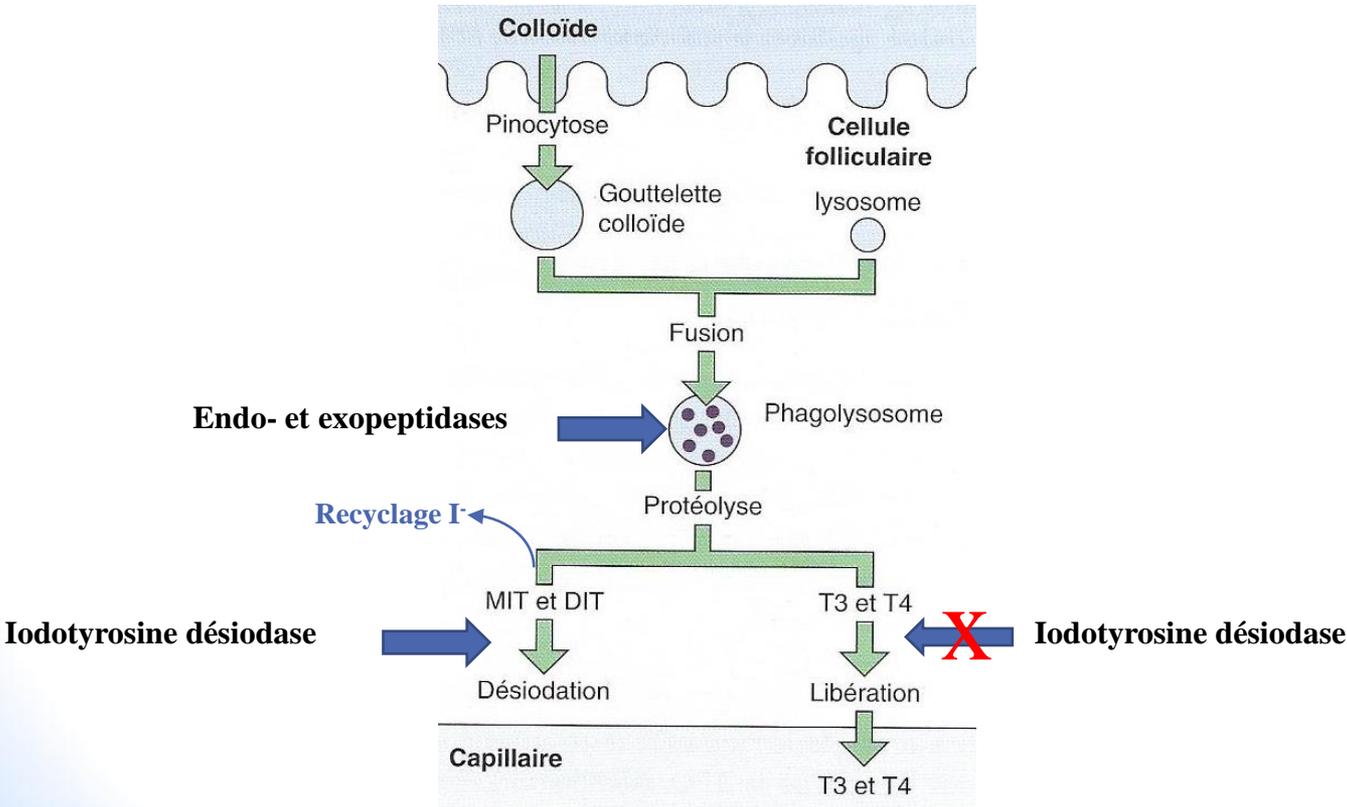
Chaque T_g :

-6 MIT

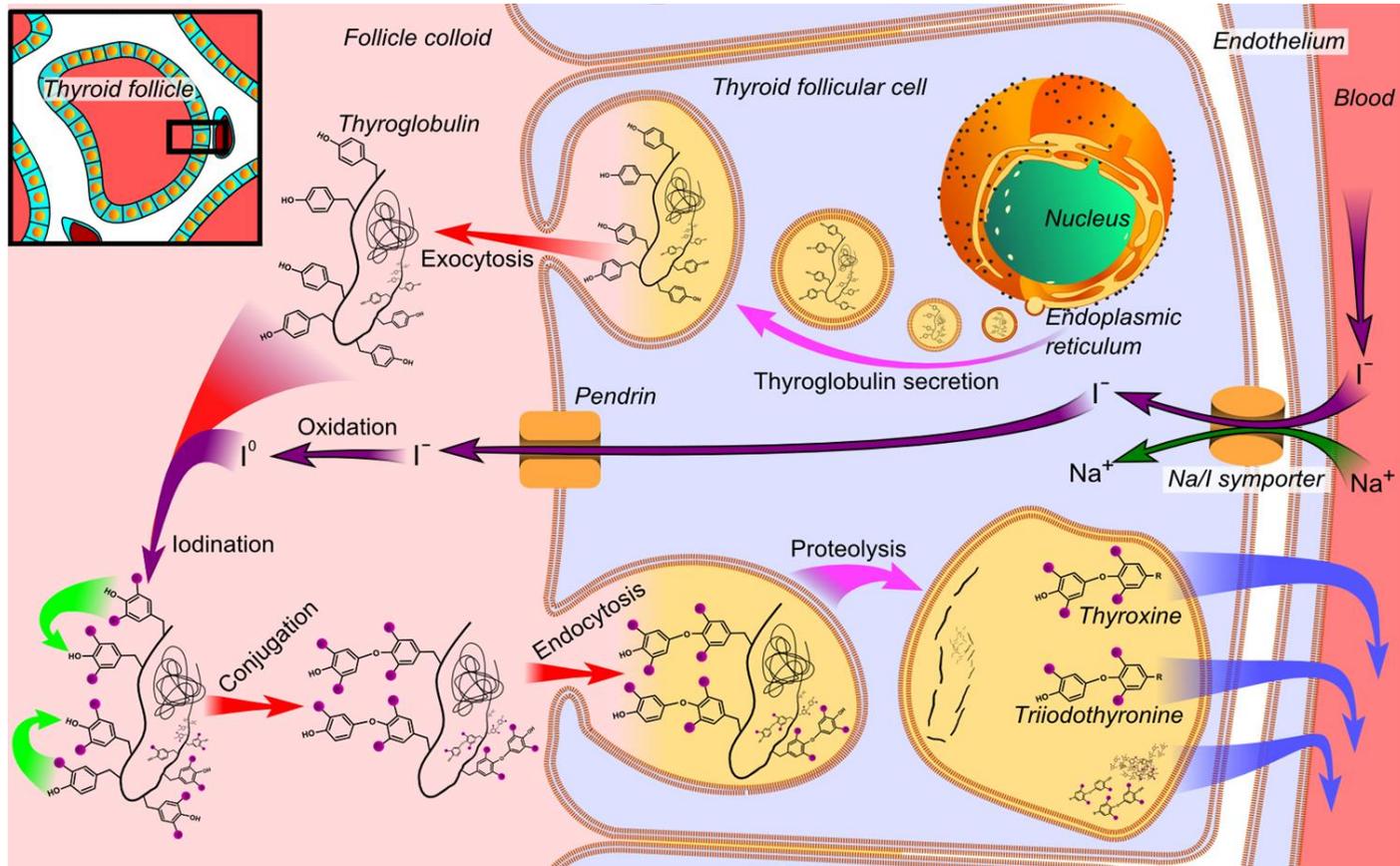
-5 DIT

-1 à 5 T₄ et 1 T₃ (pour 4 T_g)

- **Re-captage** (endocytose) de la thyroglobuline (stimulé par la TSH)
- **Protéolyse** de la thyroglobuline (contenant 6 MIT, 5 DIT, 1 à 5 T4 et 1 T₃ pour 4 Tg)
 - libération de T₃, T₄, MIT et DIT
- **Sécrétion** de T₃ et T₄
- **Désiodation** des MIT et DIT



En résumé



➤ **Production journalière:**

$T_4 \approx 80\%$; $T_3 \approx 20\%$ (importance de la production périphérique!)

➤ **Durée de demi-vie:**

T_4 - 7 jours ; T_3 - 1 jour

➤ **Transport sanguin:** 3 protéines de transport qui lient 99% de T_3 et T_4 .

Variations en concentrations des protéines transporteurs (grossesse ↗, maladie du rein et du foie ↘)

1) **TBG** (*thyroxine binding globuline*) (75-80% du transport)

2) **TBPA** (*thyroxine binding prealbumin, transthyrétine*)

3) **ALB** (*albumin*)

Intérêts : réservoir circulant d'hormones, évite clairance urinaire et métabolisme

Liaisons: T_4 - 70-75% avec TBG, 15-20% avec TBPA, 5-10% avec ALB

T_3 - 70-75% avec TBG, 25-30% avec ALB

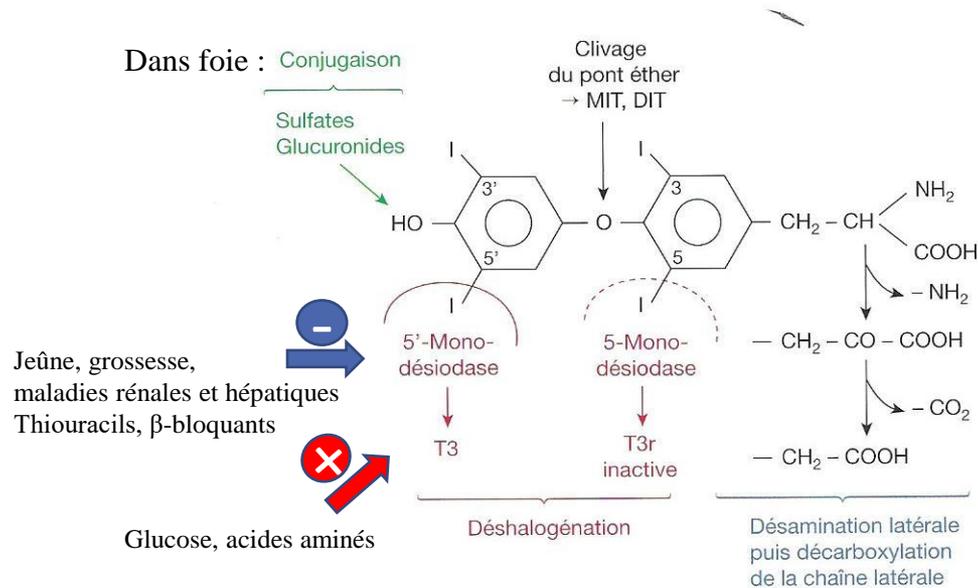
Formes

actives ➔ T_3 libre $\approx 0.4\%$ et T_4 libre $\approx 0.02\%$

→ T_3 libre $\approx T_4$ libre
(6 pmol/l) (30 pmol/l)

V-3. Métabolisme des hormones thyroïdiennes

- T_3 est 3-5 fois plus active que T_4 (affinité aux récepteurs)

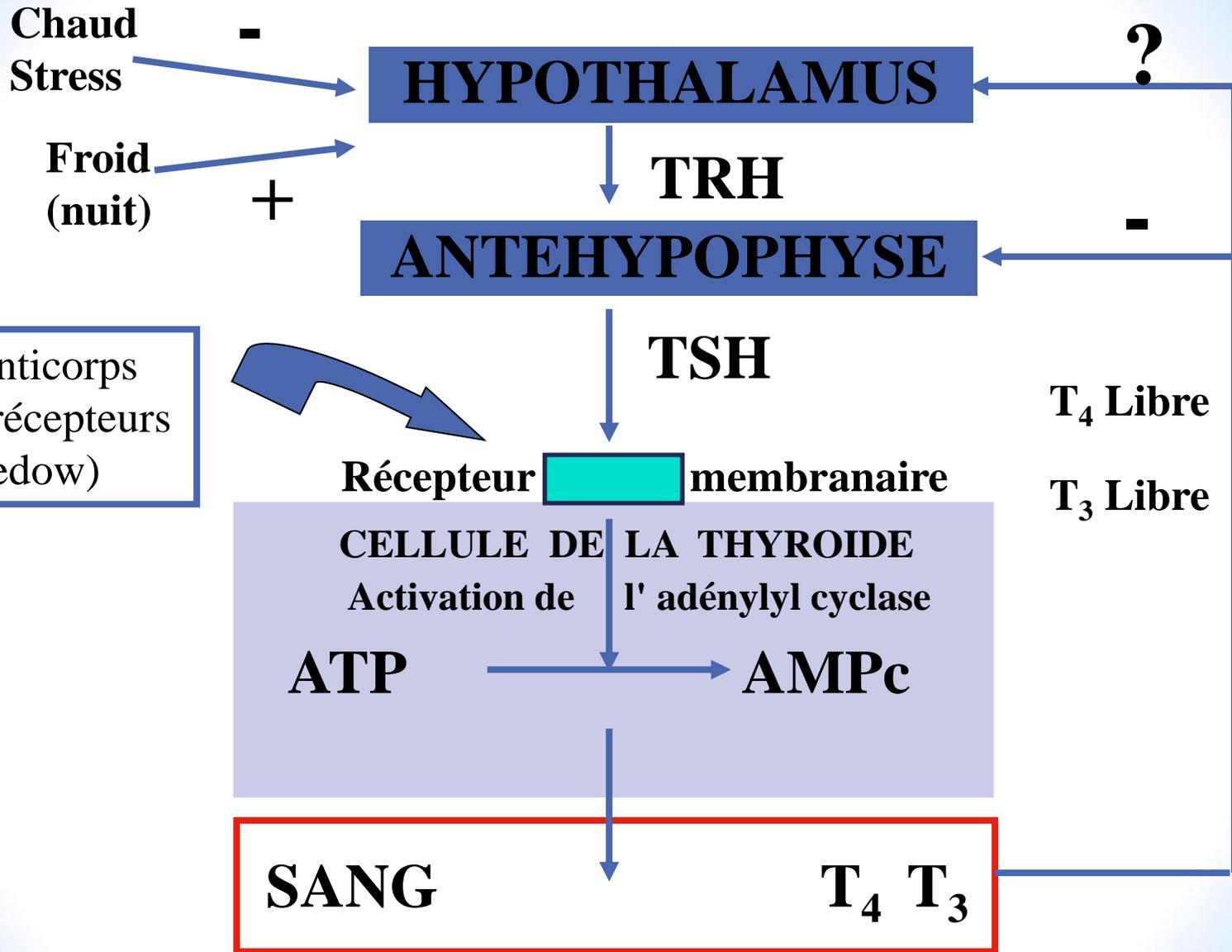


30-35% de T_4 fait 80% de T_3 (ess. dans le foie et le rein)

40% de T_4 se transforme en rT_3

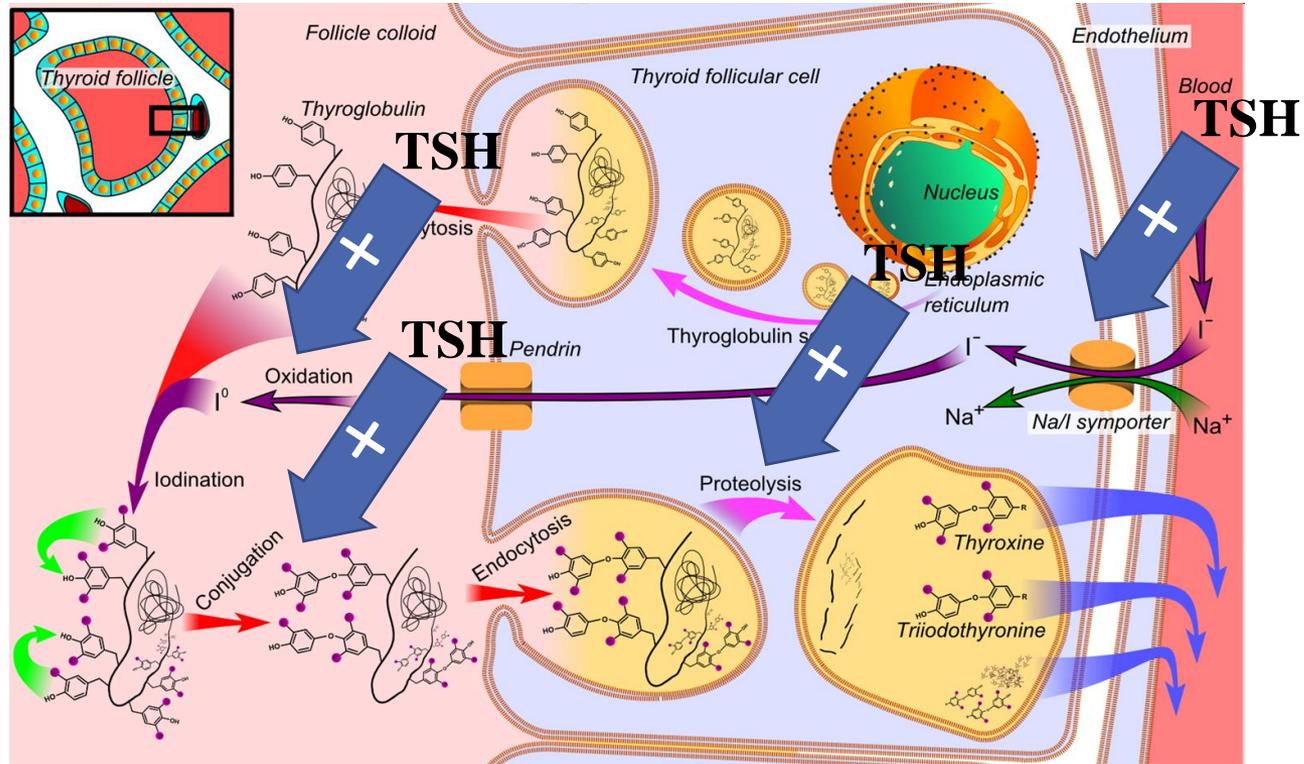
- Métabolisme et élimination - le foie et le rein.

V-4. Régulation centrale de la biosynthèse thyroïdienne

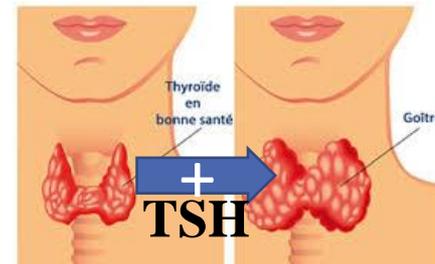


TSH stimule:

- 1) l'absorption d'iode
- 2) l'activité de la peroxydase (oxydation d'iode, organification d'iode, réaction de couplage)
- 3) le re-captage et la protéolyse de la thyroglobuline



- 4) le développement de la thyroïde (hyperplasie, effet lent) et de sa vascularisation



V-5. Régulation locale de la biosynthèse thyroïdienne

- +Noradrénaline (fibres sympathiques)
- -Dopamine
- Quantité d'iode apportée par l'alimentation

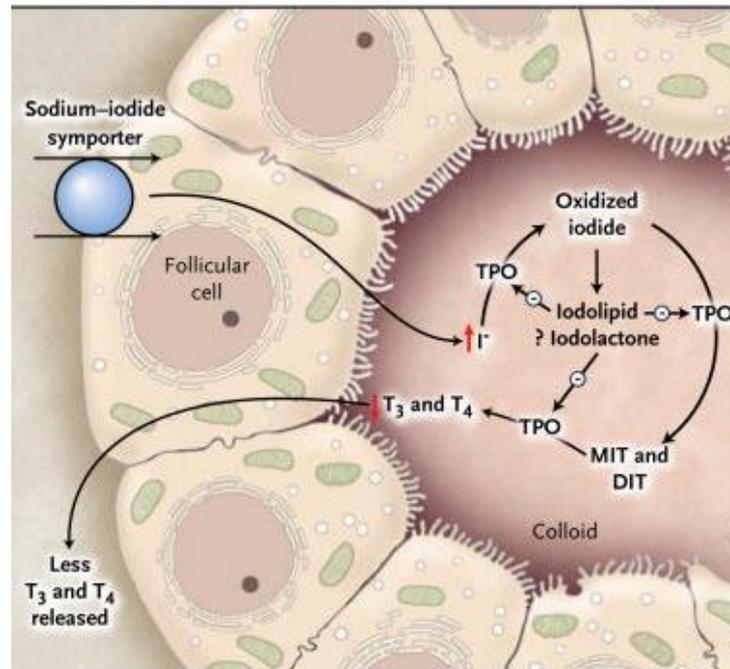
carence en iode

↓ production des hormones

excès d'iode (>20mg/j)

↓ production des hormones
(effet Wolff-Chaikoff)

TPO - thyroperoxidase



-Administration de Lugol:
(lorsque risque d'exposition à la radioactivité)
-Hypothyroïdie iatrogène=>Amiodarone
antiarythmique classe III riche en iode

V-6. Effets métaboliques des hormones thyroïdiennes

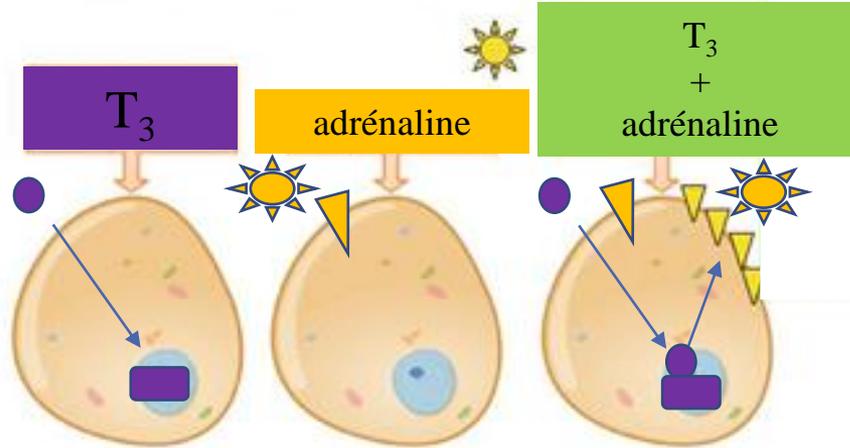
➡ Agissent sur presque tous les tissus (synergie avec glucagon et noradrénaline)

- **Métabolisme basal** (glucidique et lipidique), ↑ thermogénèse et consommation d'O₂
 - hyperthyroïdie : sueurs, thermophobie
 - hypothyroïdie : frilosité
- **Différentiation et maturation des tissus fœtaux:**
 - Myélinisation des axones et prolifération des axones et dendrites,
 - Croissance linéaire des os longs
- A faible concentration=> synthèse protéique ↑ : **effets sur la croissance**
- A fortes doses=> ↑ Métabolisme de la créatine, ↑ activité ostéolytique
- **Action permissive** pour diverses hormones (catécholamines, GH, insuline)

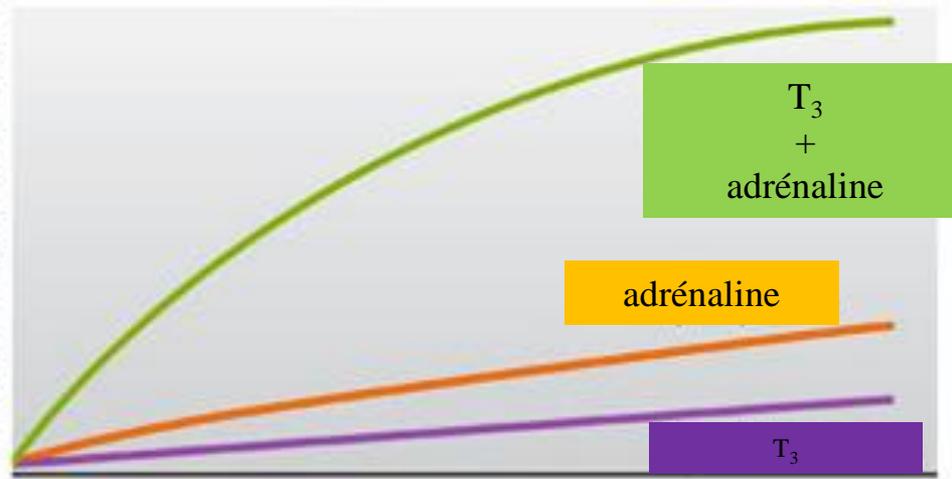
Action permissive des hormones thyroïdiennes

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

Adipocytes



Quantité de lipides libérée



Temps

V-7. Effets tissulaires des hormones thyroïdiennes

Effets généraux sur la croissance

- indispensables à l'ossification
- indispensables à la maturation des organes

Effets sur le système nerveux

- Augmentation de la vigilance, émotivité
hyperthyroïdie → excitation, réflexes exagérés
- maturation et connexions entre neurones
athyréose non traitée → crétinisme

Effets sur le tube digestif

- Augmentation du transit intestinal
hypothyroïdie → constipation
hyperthyroïdie → diarrhée

Effet sur le coeur

- potentialisent les effets des catécholamines
→ fréquence cardiaque et débit cardiaque

Effet sur la peau et les phanères

- Favorisent le développement du tissu cutané
hypothyroïdie → myxœdème

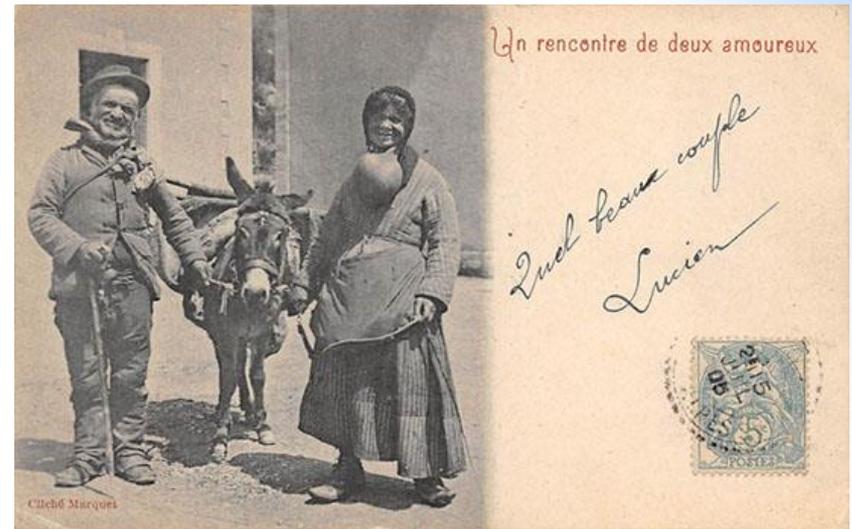
Effet sur les muscles squelettiques

- Métabolisme protéique (créatine)

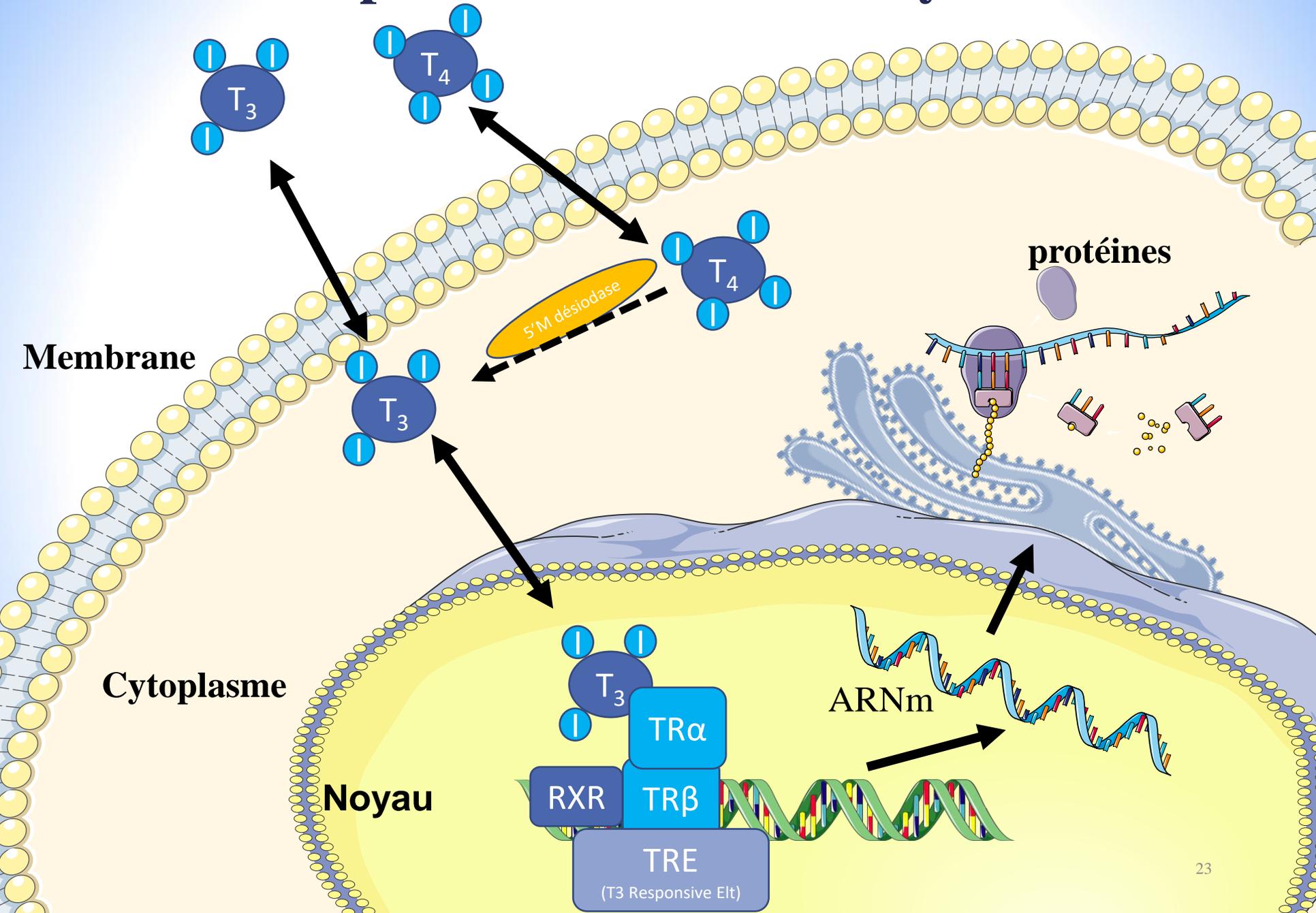
Excès de T_4 → amyotrophie, myasthénie, amaigrissement alors que fort appétit

Effet sur les fonctions génitales et de reproduction

- Insuffisance thyroïdienne :
durant l'enfance → absence de puberté
Trouble de la libido, impuissance, aménorrhée, ménorragies



V-8. Récepteur des hormones thyroïdiennes

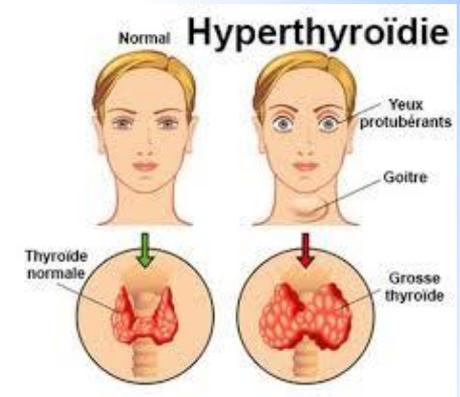


V-9. Physiopathologie de la thyroïde

V-9 -a. Hyperthyroïdie:

Symptômes:

- ↑ du métabolisme
- perte de poids
- balance azotée négative (catabolisme > anabolisme)
- ↑ de la production de chaleur
- ↑ du débit cardiaque
- tremblements, nervosité, troubles de l'attention, agitation, insomnies, réflexes musculaires vifs
- Amyotrophie et faiblesse musculaire
- goitre
- exophtalmie (inflammation des tissus oculaires)



Cause: anticorps des récepteurs de la TSH (maladie de Basedow), goitre nodulaire

Conséquences sur TSH:

-d'habitude diminue (rétrocontrôle négatif sur l'antéhypophyse des hormones thyroïdiennes).

V-9-b. Hypothyroïdie:

Symptômes:

- ↓ du métabolisme
- gain du poids
- balance azotée positive
- ↓ de la production de chaleur (frilosité)
- ↓ du débit cardiaque
- goitre
- pendant la vie fœtale et après la naissance → retard sur la myélinisation (glie) des neurones du SNC → déficience mentale profonde (crétinisme hypothyroïdien) et retard de croissance et anomalies sexuelles
- Chez adulte (en général >50) myxœdème, pâleur cireuse, peau sèche (hypo-sudation), rides épaisse, paupières gonflées, nez épais, muqueuses affectées (voie rauque), crampes et paresthésie, cheveux secs et cassants, ralentissement psychomoteur, baisse de libido, asthénie

Causes:

maladies de la thyroïde, origine auto-immune → Hashimoto (anti-TPO) carence en I⁻, ↓ de TRH ou de TSH, iatrogène (iodes et produits iodés, amiodarone, lithium, ATS, chirurgicale ou radiothérapie cervicale...)

Niveau de TSH:

- ↑ (maladies de la thyroïde, carence en I⁻)
- ↓ (anomalies hypothalamiques ou hypophysaires).



Avant

Après traitement

Ce qu'il faut retenir

- Les hormones thyroïdiennes (thyroxine (T4) ou T3 sont essentielles pour le développement du SNC *in utero* et ensuite.
- Elles le sont également pour la croissance des os en longueur, une carence conduit à un nanisme disharmonieux
- Ce sont des hormones iodées de très petite taille dérivées de la tyrosine. Au sein de la thyroglobuline, elle constitue une réserve de 100 jours
- Elles sont synthétisées dans les thyrocytes des follicules thyroïdiens, l'iodation des résidus tyrosyls sous l'action de la TPO s'opérant au sein de la thyroglobuline dans la colloïde
- La T3 est la forme active de l'hormone qui est activée à partir de la pro-hormone T4 au sein de la cellule cible
- Ces hormones circulent liées à des protéines de transport plasmatique (TBG, TBPA, ALB)
- Le métabolisme implique une désamination de la chaîne latérales et une désiodation sous l'action de la 5'-monodésiodase ou de la 5-monodésiodase donnant à partir de la T4, respectivement la T3 ou la T3R inactive. L'élimination est réalisée par le foie et le rein
- La TRH hypothalamique active la sécrétion de la TSH hypophysaire qui stimule la synthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes. Leur sécrétion est inhibée par les hormones thyroïdiennes circulantes au niveau de l'adénohypophyse et la synthèse par le pool d'iodures intrathyroïdien
- Les hormones thyroïdiennes ont de nombreuses actions physiologiques, contrôlant le développement, le métabolisme, l'activité cardiaque, le comportement sexuel, le transit digestif, l'état émotionnel....
- Les hormones thyroïdiennes agissent en se fixant à des récepteurs liant l'ADN pour lever la transcription de gènes