

Physiologie de la glande thyroïde

Objectifs du cours :

- Connaître les différentes étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes et les conditions nécessaires à leur bon déroulement (apports en iode, activités enzymatiques, etc.)
- Connaître les différents mécanismes impliqués dans la régulation de la fonction thyroïdienne et leur importance relative.
- Connaître les différents niveaux d'action de la TSH sur la thyroïde
- Connaître les mécanismes d'action des hormones thyroïdiennes et leurs principaux effets biologiques sur la croissance, les métabolismes, et les principales fonctions de l'organisme (cardiaque, musculaire, neurologique, digestive).

Introduction :

Les hormones thyroïdiennes sont des polypeptides iodés qui ciblent l'activité de presque tous les tissus et contrôlent la synthèse des protéines et le métabolisme énergétique. Leur synthèse dépend de façon critique de l'apport exogène en iode. L'existence de mécanismes particuliers de synthèse et de stockage permet à la glande thyroïde de répondre aux besoins métaboliques quotidiens et accrus et à des insuffisances temporaires d'apport d'iode.

I. Bases anatomo-histologiques :

La thyroïde est une glande endocrine située dans la région cervicale médiane basse, formée de deux lobes reliés par un isthme, pesant entre 15 et 30 g.

Elle est organisée en follicules d'un diamètre moyen de l'ordre de 200 micromètres. Les follicules sont formés par un épithélium simple de thyrocytes délimitant une cavité - l'espace folliculaire - contenant la substance colloïde. Les thyrocytes, responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes, représentent plus de 99 % des cellules de la glande.

La thyroïde comporte des cellules claires ou para folliculaires responsables de la synthèse d'une hormone hypocalcémiante, la thyrocalcitonine.

II. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes :

2.1. Apport d'iode :

L'organisme ne possède pas de réserve d'iode. L'iode alimentaire se trouve sous forme d'iode organique qui se transforme en iodure (iode minéral) directement assimilée au niveau de l'estomac. L'apport journalier doit être de 150 à 200 µg/j. L'iode est retrouvé dans l'eau de boisson, les poissons, les crustacés et les laitages mais surtout dans le sel iodé. L'iode peut également être récupéré à partir des mécanismes de désiodation périphérique et intra-thyroïdienne. L'élimination de l'iode se fait dans les urines et le lait maternel.

2.2. Captation des iodures par le thyrocytes :

Elle se fait activement et de manière saturable grâce à la pompe à iodure située au niveau du pôle basal qui est en contact avec les capillaires sanguins. Cette pompe est appelée NIS (symport Na^+/I^-). Dans les conditions d'apport normal en iode, cette pompe établit un gradient de concentration de 20 à 40. Ce gradient peut être multiplié par 20 quand la glande est stimulée par la TSH. Cette pompe peut être inhibée par le brome Br^- , les ions sulfocyanures SCN^- et les ions perchlorates ClO_4^- .

2.3. Formation de la thyroglobuline :

La thyroglobuline est le constituant majeur de la glande thyroïde. C'est une glycoprotéine dont le poids moléculaire est de 660 KDa. Elle est formée de 2 chaînes polypeptidiques (PM 330 KDa chacune). L'iode se fixe sur les résidus tyrosyls.

Sa synthèse se fait dans les polyribosomes. Sa glycosylation a lieu dans l'appareil de Golgi. Elle est ensuite transférée dans des vésicules et libérée au niveau du pôle apical par exocytose.

2.4. Oxydation des iodures et iodation de la thyroglobuline :

Une fois captée par les thyrocytes, l'iodure est oxydé en I_2 (iode organique) grâce à la thyroperoxydase en présence de H_2O_2 (eau oxygénée). L'iode sera fixé sur les radicaux tyrosyls de la thyroglobuline du colloïde. Ceci aboutit à la formation du mono-iodo-tyrosine MIT. La fixation d'un autre atome d' I_2 donne le di-iodo-tyrosine DIT. La TSH accélère la vitesse d'organification de l'iode. L'iodation peut être bloquée par les anti-thyroïdiens de synthèse comme le propylthiouracile et le carbimazole.

2.5. Couplage des radicaux iodotyrosines :

Les molécules de thyroglobuline iodotyrosylée contenues dans le colloïde entrent en contact avec la thyroperoxydase qui catalyse le couplage des résidus iodotyrosines.

- MIT + DIT = T₃ : tri-iodothyronine.
- DIT + DIT = T₄ : tétra-iodothyronine ou thyroxine.

Le stockage des hormones thyroïdiennes se fait dans la cavité colloïde. Cette dernière constitue une réserve thyroïdienne en hormones pour environ 2 mois, permettant de pallier aux variations des apports.

2.6. Stockage et sécrétion des hormones thyroïdiennes :

La thyroglobuline iodée constitue la forme de réserve des hormones dans le colloïde. Après stimulation par la TSH, elle est phagocytée par l'apex des cellules par endocytose. Les vésicules vont fusionner avec les lysosomes pour donner les phagosomes. Ces dernières vont hydrolyser la thyroglobuline iodée et aboutir à la libération des MIT, DIT, T₃ et T₄ qui diffusent dans la circulation.

2.7. Désiodation des MIT et des DIT et recyclage de l'iodure :

Les MIT et les DIT sont désiodés grâce à l'iodotyrosine déshydrogénase. L'iode est capté activement par une pompe et rejoint les iodures nouvellement absorbés.

Les thyroglobulines contiennent suffisamment de T₃ et de T₄ pour assurer un état euthyroïdien sans nouvelle synthèse d'hormones pendant environ 2 mois.

III. Transport des hormones thyroïdiennes :

Les hormones thyroïdiennes sont transportées de la glande au tissu en association réversible avec des protéines plasmatiques : *thyroxine binding globulin* (TBP), préalbumine ou *transthyrétine* (TTR) et albumine. Cette forme constitue un réservoir circulant et tampon qui maintient le taux d'hormones thyroïdiennes stable dans le sang. Seule la forme libre de l'hormone pénètre dans la cellule.

IV. Mode d'action :

La T_3 est 10 fois plus active que la T_4 et se lie plus facilement aux récepteurs. La plupart des tissus périphériques sont dotés des enzymes nécessaires à la conversion du T_4 en T_3 .

Étant liposolubles, les hormones thyroïdiennes diffusent dans la cellule cible et se lie à un récepteur intranucléaire. Cette interaction déclenche la transcription de l'ADN en ARNm qui est traduit dans les ribosomes cytoplasmiques et produit des protéines spécifiques. Il peut s'agir d'enzymes qui favorisent l'activité métabolique, de protéines structurales ou bien de protéines qui seront libérées par la cellule cible.

V. Métabolisme et excrétion des hormones thyroïdiennes :

La demi-vie de T_3 dans le sang est de 2 jours. Celle de T_4 est de 6 à 7 jours.

Les hormones thyroïdiennes disposent de 3 voies métaboliques :

- Glucuroconjugaison hépatique suivie de l'élimination dans la bile.
- Décarboxylation et désamination donnant un métabolite.
- Désiodation donnant soit la T_3 active soit la rT_3 inactive.

VI. Effet biologique des hormones thyroïdiennes :

6.1. Effets sur la croissance et le développement :

Les hormones thyroïdiennes sont indispensables à la croissance et au développement, en particulier pour le système nerveux central et pour l'os.

6.1.1. Croissance et développement du système nerveux central :

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). Après l'âge de 2 ans, l'hypothyroïdie n'a que peu d'effets sur le développement intellectuel. 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, hypothyroïdie pouvant s'accompagner d'un ralentissement et de somnolence, l'hyperthyroïdie étant caractérisée par une excitabilité et une irritabilité.

6.1.2. Croissance et développement du squelette :

Pendant la période fœtale, 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.

Durant la période postnatale, les hormones thyroïdiennes deviennent indispensables à la croissance et continuent de contrôler la maturation et la différenciation osseuses. Elles

agissent en synergie avec l'hormone de croissance (GH). Cette dernière favorise la chondrogénèse et la croissance du cartilage, tandis que les hormones thyroïdiennes permettent la maturation et une ossification du cartilage. En outre, elles favorisent la sécrétion de GH.

L'hypothyroïdie durant l'enfance aboutit à un nanisme dysharmonieux.

Chez l'adulte, les hormones thyroïdiennes sont également impliquées dans les phénomènes d'ostéosynthèse et de résorption osseuse. L'hyperthyroïdie s'accompagnant donc d'un risque d'ostéoporose.

6.2. Effets métaboliques :

6.2.1. Métabolisme basal :

Les hormones thyroïdiennes augmentent la thermogénèse obligatoire et la VO_2 . Elles activent la pompe Na^+/K^+ ATPase consommatrice d'énergie et productrice de chaleur. Ainsi, l'hypothyroïdie peut s'accompagner de frilosité tandis que l'hyperthyroïdie est caractérisée par une thermophobie. Les états infectieux diminuent la conversion du T_4 en T_3 .

6.2.2. Métabolisme glucidique :

A dose physiologique, elles potentialisent l'action hyperglycémiant de l'adrénaline et les effets de l'insuline sur la synthèse du glycogène et sur l'utilisation du glucose. A forte dose, elles augmentent l'absorption intestinale du glucose et la glycolyse. Les hormones thyroïdiennes inhibent l'action de l'insuline en accélérant sa dégradation. Cette action pourrait expliquer la moindre sensibilité à l'insuline exogène administrée durant le diabète de type 1 et l'aggravation de ce diabète quand il coexiste avec une thyrotoxicose (complication de l'hyperthyroïdie). Le phénomène inverse est observé lors de l'hypothyroïdie.

6.2.3. Métabolisme lipidique :

Théoriquement, les hormones thyroïdiennes stimulent le métabolisme lipidique, c'est-à-dire la synthèse des lipides, leur mobilisation et leur catabolisme. En fait, c'est d'avantage la dégradation que la synthèse qui est favorisée. En effet, l'excès d'hormones thyroïdiennes provoque une diminution des réserves lipidiques et des taux plasmatiques de triglycérides, phospholipides et cholestérol. Au final, elles exercent un effet hypocholestérolémiant.

Aussi, devant toute hypercholestérolémie, il convient de rechercher des signes d'hypothyroïdie.

6.2.4. Métabolisme protéique :

Les hormones thyroïdiennes augmentent la synthèse protéique, ce qui joue un rôle dans leur action thermodynamique. A faible dose, il y a un ralentissement de la synthèse protéique et un retard du catabolisme protéique. A forte dose, il y a augmentation du

catabolisme des protéides par augmentation de la synthèse d'enzymes protéolytiques : amaigrissement et augmentation de l'excrétion urinaire azotée. De ce fait, chez un organisme en pleine croissance, l'hypothyroïdie entraîne un retard de croissance alors que l'hyperthyroïdie induit un arrêt de cette dernière.

6.2.5. Métabolisme hydrominéral :

Les hormones thyroïdiennes augmentent la filtration glomérulaire et le débit sanguin rénal. L'hypothyroïdie diminue la diurèse et l'élimination rénale de Na^+ et s'accompagne ainsi d'œdème.

Les hormones thyroïdiennes participent à la régulation du métabolisme phosphocalcique. En cas d'hyperthyroïdie, le bilan phosphocalcique est négatif par augmentation de l'excrétion urinaire du phosphore et du calcium pouvant conduire à une raréfaction osseuse et à des fractures pathologiques.

6.3. Effets tissulaires :

Par leur action ubiquitaire, les hormones thyroïdiennes sont impliquées dans la régulation de très nombreuses fonctions tissulaires dont quelques exemples sont donnés ici :

- **Au niveau cardiaque**, les hormones thyroïdiennes exercent un effet chronotrope positif et inotrope positif. L'hypothyroïdien est bradycarde tandis que le l'hyperthyroïdien est tachycarde.
- **Au niveau cutané** : l'hypothyroïdie entraîne la diminution de la dégradation des glycosaminoglycanes (en particulier mucine), ce qui conduit à la formation de dépôts dans divers tissus et donne à la peau une consistance flasque. De plus, la peau est sèche en raison d'une diminution de la sécrétion des glandes sudoripares et sébacées.
- **Au niveau musculaire**, les hormones thyroïdiennes contrôlent la contraction et le métabolisme de la créatine. L'hypothyroïdie s'accompagne d'une augmentation du 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.
- **Sur le type digestif**, les hormones thyroïdiennes favorisent le transit.

VII. Régulation de la fonction thyroïdienne :

7.1. Système hypothalamo-hypophysaire :

La régulation de la fonction thyroïdienne est sous la dépendance de l'hypothalamus et de l'hypophyse. Le premier sécrète la TRH (thyrotropin releasing hormon) qui active la sécrétion par l'hypophyse de la TSH (thyrotropin stimulating hormon) qui elle-même stimule la synthèse et la libération de T_3 et T_4 par la thyroïde. Par effet rétroactif, T_3 et T_4 inhibent à la production de TSH. La TSH régit tous les processus qui conduisent de l'iode aux hormones thyroïdiennes :

- Favorise la captation de l'iode par le thyrocyte.

- Stimule l'iodation de la thyroglobuline ;
- Endocytose, hydrolyse de la thyroglobuline et sécrétion des hormones thyroïdiennes.
- Synthèses de la thyroglobuline, de la pompe à iodure et de la thyroperoxydase.

La TSH agit également comme un facteur de croissance pour la thyroïde. Sa sécrétion est soumise à deux rythmes :

- un rythme nyctéméral qui comporte un maximum vers 23 heures et un minimum vers 11 heures
- un rythme circannuel caractérisé par un maximum printanier et un minimum automnal.

7.2. Autorégulation thyroïdienne :

- Effet Wolf Chaikoff : L'iode intervient à forte dose comme inhibiteur de la synthèse des hormones thyroïdiennes. La thyroïde empêche ainsi la formation importante d'hormones thyroïdiennes et met le sujet à l'abri d'une hyperthyroïdie secondaire.
- 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

7.3. L'état nutritionnel :

L'état nutritionnel conditionne le niveau de désiodation périphérique. En cas de jeûne, de dénutrition ou d'hypercatabolisme, l'iodotyrosine désiodogénase est inhibée avec diminution des taux sanguins de T3 et augmentation de ceux de T3 reverse.

VIII. Exploration :

8.1. Exploration statique :

- Analyse des effets périphériques
 - Métabolisme de base : \uparrow dans les hyperthyroïdies et \downarrow dans les hypothyroïdies
 - Cholestérol plasmatique : \uparrow dans les hypothyroïdies et \downarrow dans les hyperthyroïdies
 - Réflexogramme achilléen : temps raccourci dans l'hyperthyroïdie et inversement
- Dosages hormonaux
 - Dosage de la TSH (TSHus) : 0,4 à 4 mUI/l
 - Dosage de T3 (1 à 3 mg/l) et T4 (70 à 140 mg/l)
 - Dosage des formes libres (fT3, fT4)
- Détermination des anticorps antithyroïdiens : anti-thyroperoxydase, anti-thyroglobuline et anti récepteur de la TSH.

8.2. Test dynamique :

8.2.1. Test de freinage à la T3 :

Il mesure la fixation thyroïdienne d'iode radioactif avant et au 3^{ème} jour de l'administration de T3. Elle est normalement diminuée de moitié en fin d'épreuve, sauf en cas d'hyperthyroïdie.

8.2.2. Test au TRH :

Il permet de préciser le niveau périphérique ou central d'une hypothyroïdie et apprécie la réactivité thyrotrope antéhypophysaire. Il consiste en l'injection de 200 µg de TRH en IV et la mesure de la réponse de TSH à 30 minutes ([TSH] = 8- 20 mUI/l) et 120 min (taux de TSH normal).

- Dans l'hypothyroïdie primaire, la réponse est explosive.
- Pas de réponse dans l'hypothyroïdie secondaire d'origine hypophysaire
- La réponse est retardée dans l'hypothyroïdie secondaire d'origine hypothalamique