

EXPLORATION DE LA FONCTION THYROÏDIENNE

1. Anatomie de la glande thyroïde.....	2
1.1. Localisation de la glande thyroïde.....	2
1.2. Structure.....	2
1.2.1. Cellules folliculaires	3
1.2.2. Cellules parafolliculaires ou cellules C.....	3
2. Production des hormones thyroïdiennes.....	3
2.1. Structure des hormones thyroïdiennes (T3 et T4)	3
2.1.1. Thyroxine ou T4 ou tétra-iodothyronine.....	3
2.1.2. Tri-iodothyronine ou T3.....	3
2.2. Synthèse des hormones iodées dans les cellules folliculaires.....	4
2.3. Transport sanguin des hormones iodées.....	4
2.4. Mode d'action cellulaire.....	4
2.5. Conséquences physiologiques	5
2.5.1. Effets sur la croissance.....	5
2.5.2. Effets sur la différenciation cellulaire	5
2.5.3. Effets sur le métabolisme.....	5
3. Régulation par le complexe hypothalamo-hypophysaire.....	5
3.1. L'axe hypothalamo-hypophysaire	5
3.1.1. L'hypothalamus.....	5
3.1.2. L'adéno-hypophyse.....	5
3.2. Régulation des hormones thyroïdiennes iodées (par boucle de régulation).....	6
4. Pathologies thyroïdiennes	6
4.1. Définitions	6
4.2. Symptômes des dysthyroïdies	6
4.3. Exemples d'hypothyroïdie	7
4.3.1. L'hypothyroïdie par défaut alimentaire d'iode	7
4.3.2. L'hypothyroïdie d'origine auto-immune : thyroïdite de Hashimoto	7
4.3.3. L'hypothyroïdie congénitale	7
4.4. Exemples d'hyperthyroïdie.....	8
4.4.1. L'hyperthyroïdie auto-immune : maladie de Basedow	8
4.4.2. Les nodules thyroïdiens.....	8
4.4.3. Les thyroïdites.....	8
4.5. Bilan	8
5. Analyses biologiques.....	8
EXERCICE : DIAGNOSTIC D'UNE DYSTHYROÏDIE.....	9

1. Anatomie de la glande thyroïde

1.1. Localisation de la glande thyroïde

C'est une petite glande formée de 2 lobes. Elle est située à la base du cou. On peut noter qu'il existe 4 glandes parathyroïdes sur la face postérieure de la thyroïde.

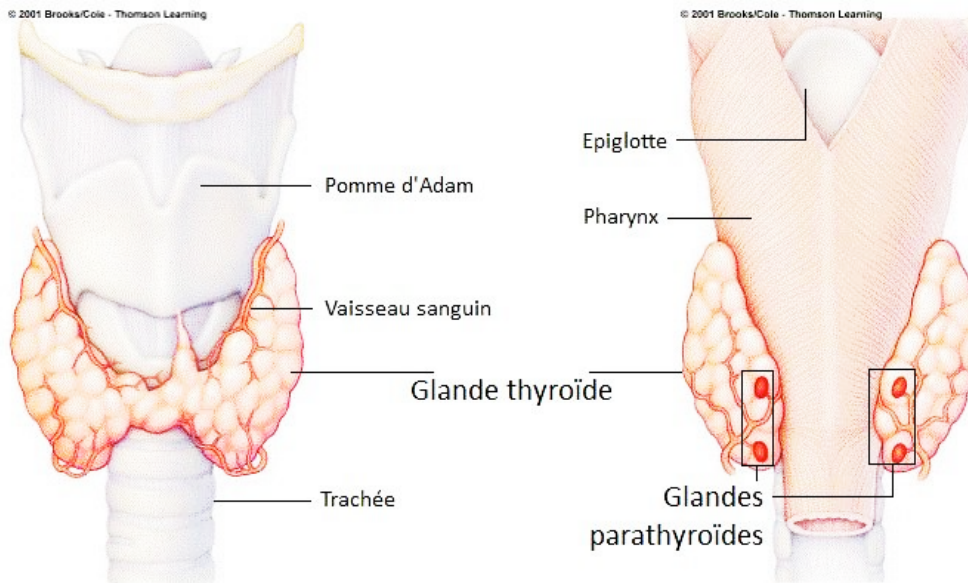


Figure 1 : localisation de la glande thyroïde et des glandes parathyroïdes

<http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dico/d/biologie-thyroide-2858/>

1.2. Structure

Une coupe de la thyroïde montre 2 types de cellules : des cellules folliculaires délimitant une zone close remplie d'une substance (le colloïde) et des cellules parafolliculaires (appelées cellules C).

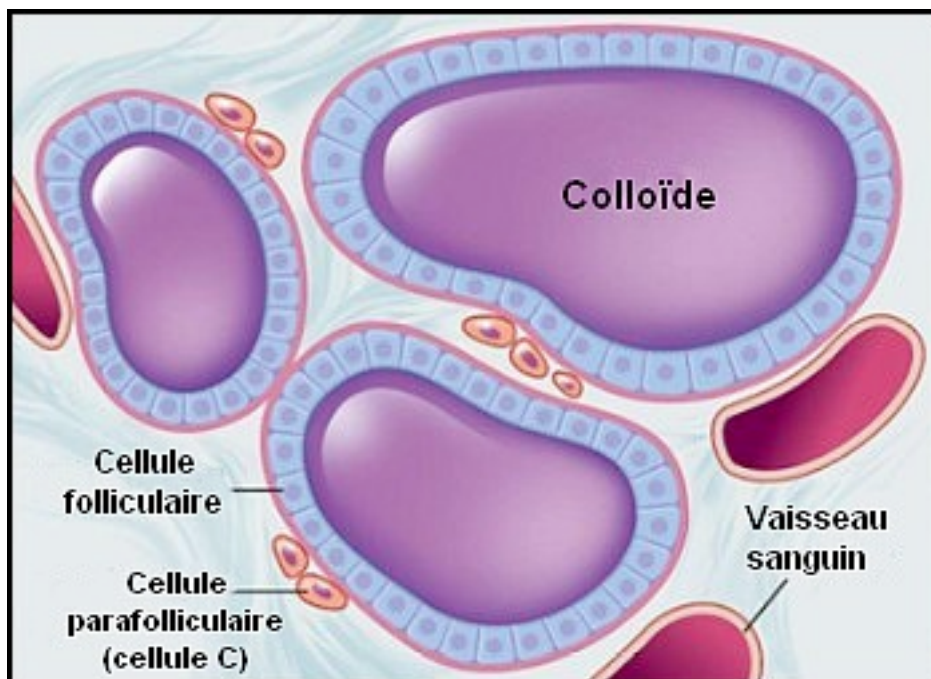


Figure 2 : structure d'un follicule thyroïdien

Source : <https://tatiاناetlathyroide.wordpress.com/quest-ce-que-cest-que-la-thyroide-2/>

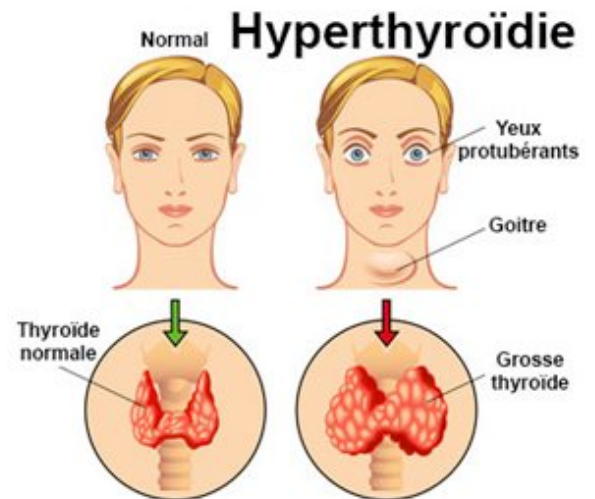
1.2.1. Cellules folliculaires

Elles fabriquent les hormones thyroïdiennes iodées. Elles stockent les hormones iodées dans le colloïde avant de les sécréter directement dans le sang.

Le colloïde est constitué d'une glycoprotéine iodée : la **thyroglobuline**. Elle est produite par les cellules folliculaires. C'est la forme de réserve des hormones thyroïdiennes.

L'aspect des follicules change selon l'activité de la thyroïde. L'épaississement des follicules signe une activité intense qui peut se traduire par un gonflement de la glande thyroïde : le **goitre**.

<http://www.docteurlic.com/symptome/goitre.aspx>



1.2.2. Cellules parafolliculaires ou cellules C

Elles sont entre les follicules. Elles synthétisent la **calcitonine** qui intervient dans le métabolisme phosphocalcique (hormone **hypocalcémisante** et **hypophosphorémisante**). Ce n'est pas une hormone thyroïdienne iodée.

2. Production des hormones thyroïdiennes

2.1. Structure des hormones thyroïdiennes (T3 et T4)

Il y a 2 hormones thyroïdiennes : T3 et T4. Elles dérivent de la **tyrosine** par **iodation** et condensation du noyau aromatique. Ce sont des hormones **hydrophobes**.

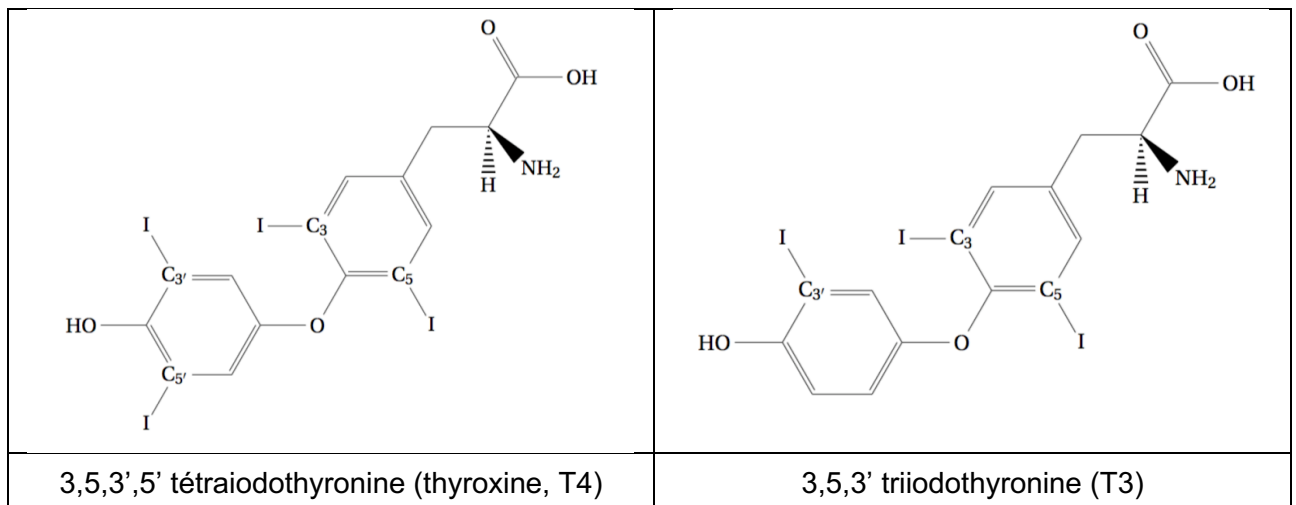


Tableau 1 : structure chimique des hormones thyroïdiennes

2.1.1. Thyroxine ou T4 ou tétra-iodothyronine

Elle possède 4 atomes d'iodes **T4 (3', 5', 3, 5)**. C'est la principale hormone synthétisée par la thyroïde. La concentration en T4 circulante est de l'ordre de $100 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$.

2.1.2. Tri-iodothyronine ou T3

Elle contient seulement 3 atomes d'iodes **T3 (3', 3, 5)**. La thyroïde produit peu de T3. La plus grande part de la T3 circulante provient de la **désiodation** de la T4 dans les cellules des tissus périphériques. La concentration plasmatique est de l'ordre de $2 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$.

2.2. Synthèse des hormones iodées dans les cellules folliculaires

Les cellules folliculaires captent dans le sang des acides aminés et l'iode d'origine alimentaire. Elles synthétisent la **thyroglobuline** qui possède de nombreuses **tyrosines** externes. La lumière du follicule est le lieu de l'iodation et de la condensation des tyrosines sur la thyroglobuline.

En cas de besoin d'hormones thyroïdiennes iodées, il y a **endocytose** de gouttelettes de colloïde contenant de la thyroglobuline iodée. Il y a **dégradation** de la chaîne peptidique de la thyroglobuline et libération de T4 (et un peu de T3) dans le sang.

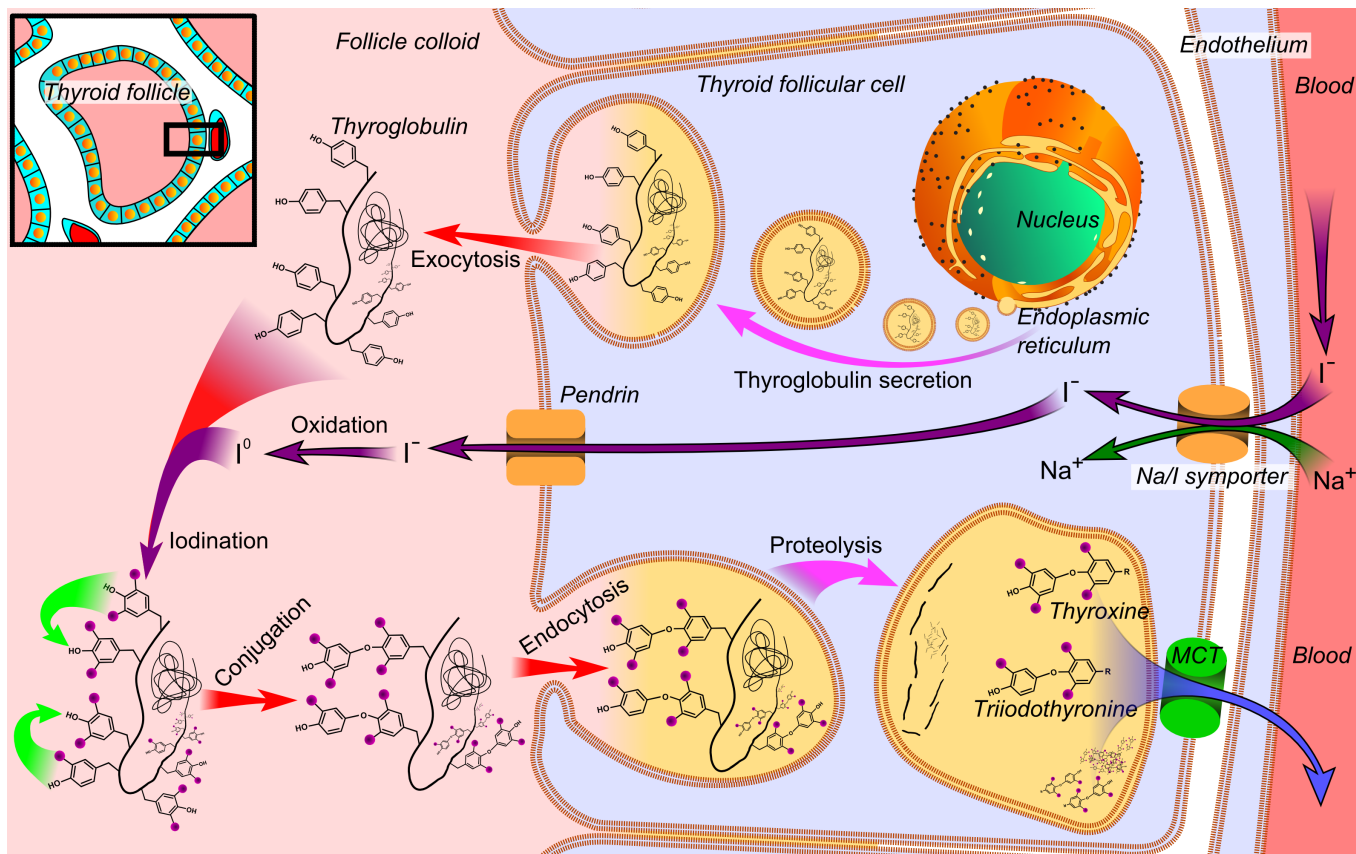


Figure 3 : synthèse des hormones thyroïdiennes au niveau d'une cellule folliculaire

Source : https://fr.wikipedia.org/wiki/Hormone_thyroïdienne

2.3. Transport sanguin des hormones iodées

Comme toutes les hormones **hydrophobes**, elles sont transportées dans le sang liées à des **transporteurs** spécifiques, la Thyroxine Binding Globuline (70 %) et la Thyroxine Binding pré-albumine (5 %) et de manière non spécifique à l'albumine (25 %).

La quantité de T3 et T4 libre est très faible mais elles sont **physiologiquement actives** (pénètrent par **diffusion** dans la cellule cible). On peut doser soit la T4 totale, soit la T4 libre.

$$T4 \text{ totale} = T4 \text{ liée} + T4 \text{ libre (biologiquement active)}$$

2.4. Mode d'action cellulaire

Les cellules cibles des tissus périphériques possèdent un récepteur **nucléaire**.

L'hormone **T3** est la forme active physiologiquement qui se fixe sur le récepteur nucléaire.

Les cellules cibles transforment T4 en T3 en désiodant le 5' du noyau externe.

2.5. Conséquences physiologiques

Les hormones iodées agissent sur, pratiquement, tous les organes avec plusieurs types d'effets.

2.5.1. Effets sur la croissance

Des os longs : elles permettent le développement des cartilages de conjugaison des os longs. Elle permet les modifications d'ossature liés à la croissance.

Chez l'enfant, un défaut de sécrétion conduit à un nanisme thyroïdien disproportionné avec un goitre thyroïdien dû à l'accumulation de thyroglobuline.

2.5.2. Effets sur la différenciation cellulaire

La thyroxine est indispensable à la maturation des cellules nerveuses : les hypothyroïdiens présentent un retard mental (crétinisme).

2.5.3. Effets sur le métabolisme

Ces hormones stimulent la synthèse protéique (effet **anabolisant**), la glycolyse et la néoglucogenèse (hyperglycémiant) et la lipolyse.

Elles stimulent aussi la **thermogénèse** par découplage de la chaîne respiratoire pour fournir de l'énergie.

3. Régulation par le complexe hypothalamo-hypophysaire

3.1. L'axe hypothalamo-hypophysaire

Il est constitué des 2 glandes situées dans la boîte crânienne :

- L'hypothalamus (plancher de l'encéphale).
- L'hypophyse (excroissance située sous l'hypothalamus)

Les deux glandes sont reliées par la **tige pituitaire**.

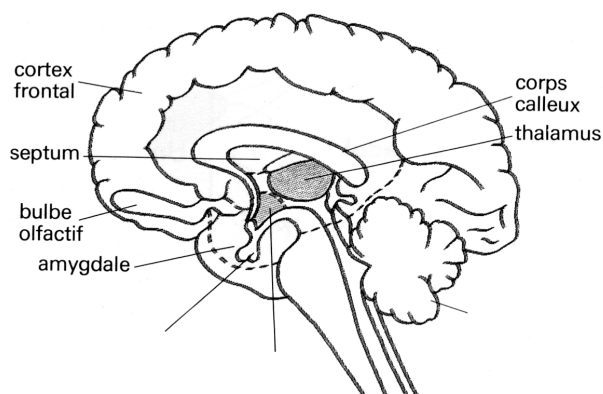


Figure 4 : localisation du complexe hypothalamo-hypophysaire

3.1.1. L'hypothalamus

C'est une structure **nerveuse** de l'encéphale composée de neurones. L'hypothalamus sécrète des molécules qui sont libérées dans le sang et qui se comportent comme des hormones. Ce sont des **neurohormones** ou **libérines**.

3.1.2. L'adéno-hypophyse

L'adéno-hypophyse sécrète à son tour de nombreuses **hormones** dont la TSH. Ce sont des **tropines** ou **stimulines** car elles activent la production d'hormones par d'autres glandes cibles.

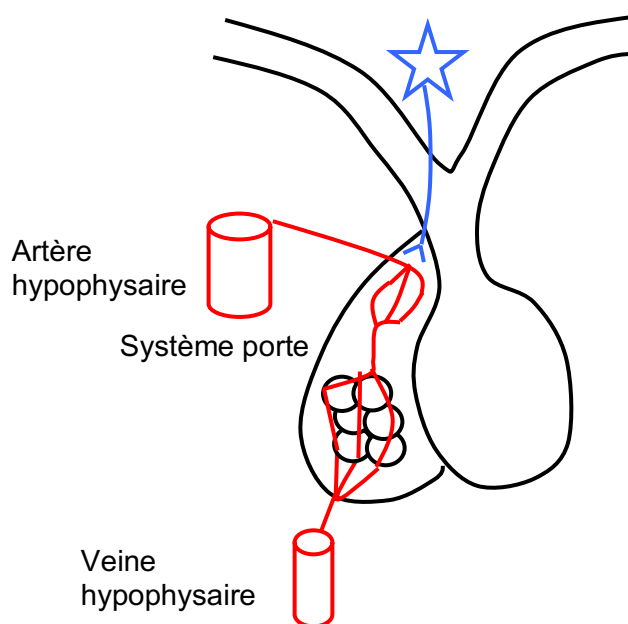


Figure 5 : structure de l'axe hypothalamo-adénohypophysaire

3.2. Régulation des hormones thyroïdiennes iodées (par boucle de régulation)

L'hypothalamus libère la thyrolibérine (TRH) qui stimule l'adénohypophyse qui libère à son tour l'hormone thyroïdienne ou hormone thyroïdienne (TSH) qui agit sur la thyroïde.

La thyroïde stimulée par la TSH produit de la T4.

La TSH stimule la croissance (augmentation en nombre et masse) et la différenciation des cellules folliculaires.

La T4 est véhiculée dans le sang jusqu'à ses tissus cibles. L'hormone physiologiquement active est la T4 libre qui est transformée en T3 active au niveau cellulaire.

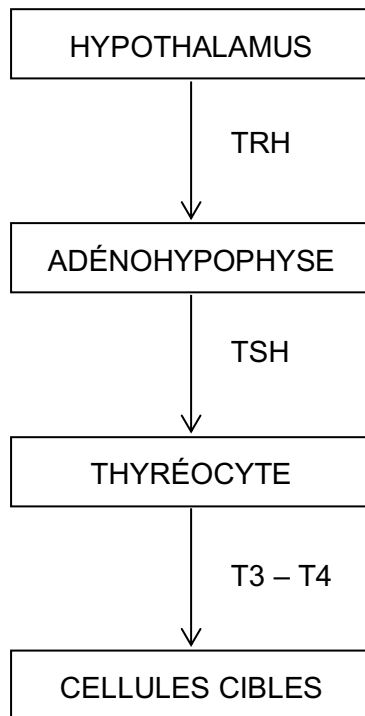


Figure 6 : schéma de régulation de la fonction thyroïdienne

En cas d'excès de T3 et T4, ces dernières inhibent par **rétrocontrôle négatif** la libération de thyrolibérine (TRH) par l'hypothalamus et la libération de l'hormone thyroïdienne= thyroïdienne (TSH) par l'adénohypophyse.

4. Pathologies thyroïdiennes

4.1. Définitions

L'**euthyroidie** correspond à un fonctionnement de la thyroïde normal.

La **dysthyroidie** correspond à un fonctionnement de la thyroïde anormale. On distingue :

- l'**hypothyroidie** qui correspond à un déficit de production de T4 et donc de T3
- l'**hyperthyroidie** qui correspond à une surproduction de T4.

4.2. Symptômes des dysthyroïdies

Ils sont liés au métabolisme.

	Hypothyroidie	Hyperthyroidie
Signes cardiaques	Bradycardie	Tachycardie
Thermogénèse	Frilosité	Thermophobie, sueurs
Croissance staturo-pondérale	Prise de poids	Maigrissement
Signes nerveux	Asthénie, perte de mémoire	Nervosité
Divers	Paupières bouffies	Exophtalmie

Tableau 2 : symptômes des dysthyroïdies

Les hyper ou hypothyroïdies peuvent avoir plusieurs origines :

- Dysfonctionnement de la thyroïde
- Dysfonctionnement de la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire
- Dysfonctionnement des récepteurs des cellules cibles

Remarque : le goitre est une hypertrophie de la glande thyroïde. Ce symptôme peut exister aussi bien en cas d'hyperthyroïdie que d'hypothyroïdie.

4.3. Exemples d'hypothyroïdie

4.3.1. L'hypothyroïdie par défaut alimentaire d'iode

Dans les pays en voie de développement, l'hypothyroïdie est essentiellement due à une carence alimentaire en iode et on estime que deux milliards de personnes ont une alimentation trop pauvre en iode. Cette cause, fréquente autrefois chez nous, est devenue très rare dans les pays industrialisés du fait de l'ajout systématique d'iode dans le **sel de table**.

L'hypothyroïdie par défaut d'iode entraîne une chute du taux de T3 et T4 qui n'exerce plus de rétrocontrôle négatif. L'hypothalamus produit alors plus de **TRH** et donc l'hypophyse produit plus de **TSH** ce qui conduit à un **goitre** par stimulation des cellules folliculaires thyroïdiennes et accumulation de thyroglobuline **non iodée**.

Exposition à la radioactivité et hypothyroïdie¹

Lorsqu'une personne est exposée à de l'iode fortement radioactif (I^{131}), cet iode se fixe dans la thyroïde et détruit les cellules qui produisent les hormones thyroïdiennes. Cette destruction partielle ou totale entraîne alors une hypothyroïdie. Cette propriété est utilisée en médecine pour neutraliser la thyroïde lors du traitement de l'hyperthyroïdie. Mais il est également à l'origine des troubles thyroïdiens observés chez les personnes qui ont été exposés à l'iode radioactif à la suite d'un accident nucléaire de type Tchernobyl ou, plus récemment, Fukushima.

C'est pour cette raison que, lors d'un accident nucléaire, les personnes qui vivent à proximité du lieu de l'accident sont invitées à prendre des comprimés d'iode qui, en saturant la thyroïde, prévient la fixation de l'iode radioactif. Mais l'absorption de cette grande quantité d'iode n'est pas sans conséquence : les personnes prédisposées présenteront ensuite une hypothyroïdie provoquée par cet excès d'iode.

4.3.2. L'hypothyroïdie d'origine auto-immune : thyroïdite de Hashimoto

Dans 50 % des cas, l'hypothyroïdie est une maladie auto-immune. La plus fréquente des hypothyroïdies auto-immunes est la thyroïdite de Hashimoto qui est due à la production d'**auto-anticorps anti-thyroglobuline**. La thyroïdite de Hashimoto est définitive et justifie un traitement hormonal à vie.

4.3.3. L'hypothyroïdie congénitale

L'hypothyroïdie congénitale est une forme d'hypothyroïdie propre aux nouveau-nés. Elle est le plus souvent due à une anomalie de la formation de la thyroïde pendant la grossesse, mais elle peut également être la conséquence d'un traitement de l'hyperthyroïdie chez la mère pendant la grossesse.

En France, cette forme d'hypothyroïdie touche un enfant sur 3 500. Depuis 1975, un dépistage systématique de l'hypothyroïdie trois à six jours après la naissance, par simple prélèvement d'une goutte de sang au talon, a été mis en place afin de permettre un diagnostic et un traitement précoces.

L'hypothyroïdie congénitale peut occasionner un retard de croissance et un retard mental chez l'enfant (**crétinisme**).

¹ <http://eurekasante.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/hypothyroidie.html?pb=causes>

4.4. Exemples d'hyperthyroïdie

4.4.1. L'hyperthyroïdie auto-immune : maladie de Basedow

Cette maladie auto-immune se caractérise par la production d'**auto-anticorps** qui stimulent la thyroïde à la place de la TSH (Anticorps TSH like). La thyroïde est sur-stimulée (formation d'un **goitre**) et surproduit de la T4. T3 et T4 sont en excès et inhibent la production de **TSH**. Le taux sanguin de **TSH** est très faible.

4.4.2. Les nodules thyroïdiens

Les nodules thyroïdiens sont de petites boules qui se forment dans la thyroïde, soit de manière isolée, soit en grappes. Lorsque ces nodules stimulent la production des hormones thyroïdiennes (ce qui n'est pas toujours le cas), ils sont à l'origine d'hyperthyroïdie. Ils sont environ quatre fois plus fréquents chez les femmes que chez les hommes.





Un **adénome** est une tumeur bénigne ou maligne d'une glande avec augmentation du volume de celle-ci par prolifération cellulaire.

L'adénome **toxique** (deuxième cause d'hyperthyroïdie) conduit à l'augmentation du volume de la thyroïde accompagnée de la présence de nodules palpables (goitre) qui entraînent une surproduction de T3 et T4.

4.4.3. Les thyroïdites

Une thyroïdite est une **inflammation** de la thyroïde qui peut être responsable d'un excès d'hormones thyroïdiennes, voire de douleurs au niveau de la base du cou.

4.5. Bilan

	HYPOTHYROÏDIE	HYPERTHYROÏDIE
Évolution de [TSH] [T4]	 	 
Signes cliniques	Hypocatabolisme (prise de poids) Bradycardie Irritabilité	Hypercatabolisme (perte de poids) Tachycardie Nervosité
Pathologies	Par carence iodée	
	ORIGINE AUTO IMMUNE	
	THYROIDITE DE HASHIMOTO Auto-anticorps anti-thyroglobuline	MALADIE DE BASEDOW Auto-anticorps anti-récepteur de la TSH (Ac TSH like)

5. Analyses biologiques

Immunodosages de la TSH, de T4L et parfois : rT3, Ac anti récepteur à TSH

EXERCICE : DIAGNOSTIC D'UNE DYSTHYROÏDIE

Quatre hormones sont produites par la thyroïde. Trois hormones iodées, la thyroxine (T4), la plus abondante, T3, T3 « reverse » (rT3) quasiment dépourvue d'effet biologique, et une hormone polypeptidique, la calcitonine, qui sert en particulier à éviter l'hypercalcémie.

L'hormone dont le taux circulant est le plus sensible pour diagnostiquer une dysthyroïdie est, en fait, l'hormone hypophysaire qui régule l'activité thyroïdienne : la thyroestimuline (TSH).

Q1. Schématiser la boucle de régulation de la sécrétion de T3 et T4.

Le dosage de la TSH est le dosage de première intention (après avis de l'HAS²).

Les valeurs physiologiques sont les suivantes : 0,4 – 4,0 mU·L⁻¹.

Q2. Conclure pour un résultat supérieur à 4,5 mU·L⁻¹ et pour un résultat inférieur à 0,3 mU·L⁻¹.

En pratique, on demande alors le dosage de T4L pour confirmer le dosage anormal de la TSH.

Les dosages de T4L pratiqués dans les laboratoires d'analyses médicales sont des immunodosages qui impliquent une réaction directe du sérum avec un anticorps monoclonal anti-hormone. L'anticorps séquestre une certaine quantité d'hormone qui doit rester proportionnelle à la concentration d'hormone libre initialement présente. Un ligand entre en compétition avec l'hormone pour la fixation sur les sites anticorps. Un marqueur enzymatique (EIA³) ou luminescent (LIA⁴) est fixé sur le ligand.

Q3. Identifier le type de dosage réalisé. Schématiser le principe.

Q4. Schématiser l'allure du graphique : signal = f(log[T4L])

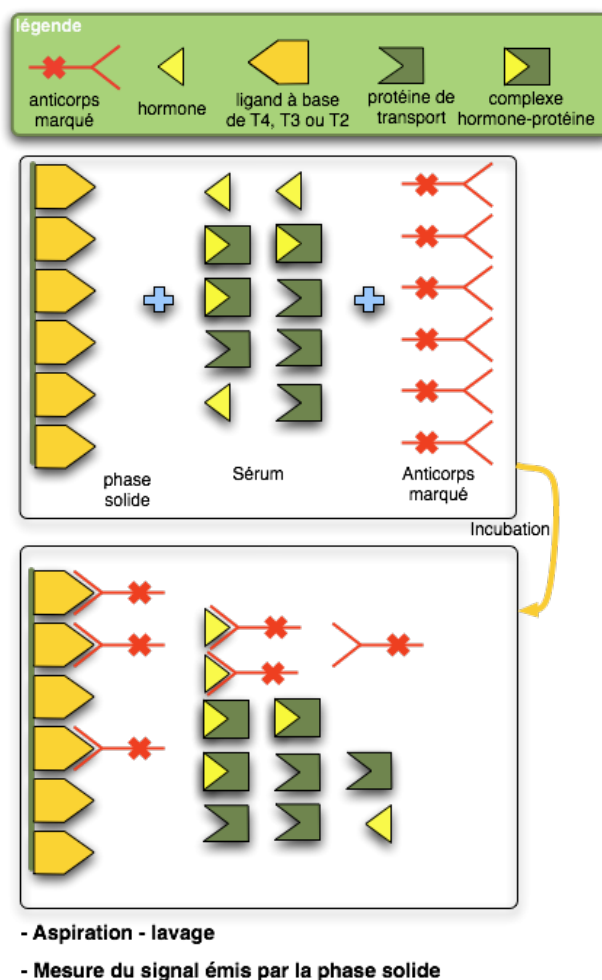
De nouveaux protocoles de dosage sont mis en œuvre. Parmi eux, on trouve la technique SPALT⁵ utilisant un anticorps marqué. Le principe de ce dosage est schématisé ci-dessous :

Q5. Schématiser l'allure du graphique : signal = f(log[T4L]).

Sources

Mémo « Exploration et surveillance biologique thyroïdienne » (septembre 2014) Ameli.fr

www.carabinsnicois.fr/phpbb/download/file.php?id=6723



² HAS : Haute Autorité de Santé

³ EIA : enzyme immunoassay

⁴ LIA : luminescent immunoassay

⁵ SPALT : solid-phase antigen luminescence technique