**GLANDE THYROIDE**

Elle exerce ses effets en délivrant à l’organisme des substances chimiques qui exercent leurs effets à distance par diffusion par voie sanguine.

C’est la première grosse glande endocrine étudiée.

## Rappel anatomo-histologique

1. **Anatomie**

C’est une glande bilobée située dans le cou, à la face antérieure de la trachée et du larynx, sous le cartilage thyroïde.

Elle pèse 25 g : c’est la plus grosse glande endocrine.

Elle n’est pas palpable s’il n’y a pas de goitre (hypertrophie - le plus souvent euthyroïdienne).

Elle présente un petit prolongement : la pyramide de Lalouette.

Elle est très vascularisée : le débit sanguin est de 100 ml/min. soit 4 ml/g/min : un des plus élevés de l’organisme. Proportionnellement, le rein a un débit moins élevé.

1. **Embryologie** : elle migre de la base de la langue par le canal thyréoglosse (la pyramide de Lalouette en est le reliquat) vers la région sous-tyroïdienne : fréquence des situations ectopiques.
2. **Histologie** : sur une coupe apparaissent des structures folliculaires : cavités remplies d’un liquide colloïdal (le colloïde thyroïdien) entouré d’une monocouche de cellules épithéliales sécrétrices portées par une membrane basale.
3. première caractéristique : disposition multifolliculaire de cellules qui ont une activité sécrétoire, disposées en vésicules, montées sur un membrane basale.

Il existe 2 aspects :

1. thyroïde au repos (hypostimulation)

les cellules sont de petite taille

la substance colloïde est très abondante

1. thyroïde hyperactive

cellules sécrétoires hypertrophiées

colloïde moins abondante

Colloïde : ce n’est pas une réserve d’hormones mais de précurseurs.

Taille d’un follicule : 300 à 500 µ (presque visible).

Cellule sécrétrice typique : cellules cuboïdes comportant l’équipement des cellules sécrétrices :

* volumineux noyau
* RE granuleux (fabrication des protéines)
* Golgi (maturation des protéines)
* mitochondries (fourniture énergétique),
* lyzosomes granulations denses (enzymes protéolytiques) qui vont fusionner avec des vésicules.
* au pôle apical : à l’extrémité du côté de la lumière folliculaire : la cellule émet des pseudopodes permettant la résorption de gouttelettes du contenu colloïdal sous forme de vésicules de micopinocytose.

les cellules sont polarisées.

autre caractéristique : grande richesse en iode.

Innervation : par le SN végétatif :

* sympathique
* para sympathique

il intervient surtout pour la trophicité - la sécrétion thyroïdienne n’est pas sous contrôle nerveux mais hormonal hypophysaire.

NB : la glande thyroïde est en réalité un double glande endocrine :

1. les hormones thyroïdiennes sont élaborées par les cellules folliculaires.
2. entre les follicules : il existe des cellues parafolliculaires qui sécrètent la calcitonine, impliquée dans le métabolisme phospho calcique. L’autre hormone du métabolisme phospho calcique est la parathormone, sécrétée par les parathyroïdes.

## Mise en évidence de la fonction endocrine du corps thyroïde

Historiquement, le raisonnement a porté sur les effets de l’ablation de la glande, suivie de greffe, et des circonstances pathologiques d’hyper ou d’hypo-fonctionnement.

L’hyperfonctionnement associé à une hypertrophie ou goitre (qui signifie rarement hyperfonctionnement) de la glande thyroïde est une pathologie fréquente : maladie de Basedow :

1. état d’hyperactivité.
2. Le patient maigrit
3. le métabolisme est augmenté.
4. le coeur bat trop vite : tachycardie

Les signes disparaissent après résection chirurgicale du goitre. La dénervation est inefficace.

Inversement, l’hypo-fonctionnement peut s’observer en cas de dégénérescence ou d’ablation chirurgicale

Autrefois, la résection évoluait vers l’hypothyroïdie = myxoedème :

*[de oedème : infiltation des tissus par de l’eau*

*myx : vient de muscle : accumulation de MPS anormaux dans le tissu musculaire notamment.]*

1. ralentissement psychomoteur
2. le sujet tend à grossir
3. bradycardie
4. ralentissement du métabolisme.

**Chez l’animal** expérimentalement

l’ablation de la glande provoque une diminution de fonctionnement : reproduit la symptomatologie du myxoedème

Restitution de la fonction :

* le myxoedème peut être corrigé par l’administration d’extraits de thyroïde (poudre) : ce sont des substances chimiques relativement simples, qui peuvent être administrées par voie orale.
* Expérimentalement, le myxoedème est évité si après l’ablation on greffe la thyroïde à un autre site : la greffe supprime toutes les influences nerveuses et prouve son action hormonale.
* De grandes quantités d’extraits reproduisent la symptomatologie d’hyperfonctionnement : prouve que les effets sont liés à la quantité d’hormones présentes dans le milieu intérieur.

## Etude des composés protéiques iodés extraits de la thyroïde

Les hormones thyroïdiennes comportent des atomes d’iode qui leur confère leur activité propre.

### Thyroglobuline

C’est le constituant de la substance colloïdale contenue dans les vésicules.

C’est une très grosse glycoprotéine (comportant des radicaux glucidique : hétéroprotéine) à l’état de dimère pour 95 %.

PM = 330000 :660000 pour le dimère : c’est une des plus grosses protéines de l’organisme. (2748 aa dont l’enchaînement est connu, le gène est cloné).

Cette protéine est riche en tyrosine (134 par chaîne : 3 %).

Certaines tyrosines sont iodées : 25 à 30 u, en 3 et / ou en 5

la thyroglobuline est iodée.

|  |  |
| --- | --- |
| seule la forme L est présente |  |

On trouve dans la structure de la thyroglobuline quelques molécules d’un autre aa : thyronine qui comporte un 2° cycle phénol relié par un pont éther.

Les cycles peuvent être plus ou moins iodés : en 3 et 5 pour le cycle , en 3’ et 5’ pour le cycle  : 4 possibilités de substitution. L’iodation complète donne la tétraiodothyronine. En tant qu’aa libre, il constitue la première hormone thyroïdienne. Ici, elle est incluse dans la thyroglobuline.

la tétraiodothyronine est la thyroxine (T4).

une autre possibilité : si la thyronine porte 3 substitutions iodées, en 3, 5 et 3’ : c’est la triiodothronine. (quand l’iodation n’est pas totale, le premier cycle est privilégié).

T3 est la 2° molécule à activité hormonale (à l’état libre).

si seulement 2 substitutions iodées : diiodothyronine (par processus de désiodation) : n’a pas d’activité hormonale.

Quand on passe de T4 à 3, 3’, 5’ triiodothyronine : on obtient la reverse T3 (rT3) qui est dépourvue d’activité hormonale.

dans la régulation de la fonction thyroïdienne, un des processus primordiaux est la désiodation

en 5’ : augmentation de l’activité (T3)

en 5 : inactivation hormonale (rT3).

## Synthèse des hormones thyroïdiennes (∇)

La synthèse débute à l’intérieur de la cellule thyroïdienne par la synthyse de la thyroglobuline dans le reticulum endoplasmique.

Une fois la synthèse terminée, les chaînes subir une maturation dans le Golgi

addition de résidus glucidiques.

structure tertiaire.

La tyroglobuline va être excrétée dans la lumière du follicule thyroïdien : c’est un processus de migration de petites vésciules.



**En traversant le pôle apical de la cellule les molécules vont subir une étape essentielle d’iodation.**

Lors du passage au travers de la membrane apicale, des enzymes spécifiques, des peroxydases vont prmettre d’accrocher des atomes d’iode sur les résidus tyrosine en position 3 et 5 : il faut que les atomes ions iodures I- soient oxydés en I0 ou I+ par les peroxydases pour interagir avec les résidus tyrosine.

en passant la membrane apicale, la thyroglobuline se retrouve dans la lumière folliculaire plus ou moins iodée : c’est l’organification de l’iode.

Quand la thyroglobuline est sécrétée dans la lumière folliculaire, elle ne contient que des tyrosines iodées.

1. cette iodation leur confère une certaine réactivité
2. dans la lumière folliculaire, du fait de la configuration spatiale de la tyroglobuline, un certain nombre de tyrosines iodées vont se trouver spatialement rapprochées

un certain nombre de paires de tyrosines vont entrer en réaction pour permettre la synthèse de thyronine : la thyronine, porteuse de l’activité hormonale, est synthétisée secondairement par la condensation de tyrosines 2 à 2 avec élimination d’un résidu alanine. On aboutit à des thyronines plus ou moins iodées en fonction du nombre d’atomes d’iode que portaient les tyrosines.

* 2 tyrosines diodées T4
* MIT et DIT triiodothyronine.



d’autres combinaisons sont également possibles.

++ : le temps folliculaire est capital pour la synthèse du nouvel aa porteur de l’activité hormonale qui ne peut se faire qu’à partir de tyrosine iodée.

Les thyronines iodées restent inactives quand elles sont engagées dans la macromolécule de thyroglobuline intrafolliculaire : c’est une forme de stockage de l’hormone.

L’existence de cette forme de réserve est un cas exceptionnel en endocrinologie (elle est en général très faible, intra cellulaire), ici importante et extra cellulaire, dans les follicules : cela a un incidence sur la cinétique dans le temps de l’activité hormonale.

L’organisme va obtenir la thyroxine en scindant la thyroglobuline : quand il y a besoin d’hormone thyroïdienne dans la circulation, les cellules folliculaires recaptent par le processus de pinocytose des fragments de colloïde, les internalisent dans la cellule formant des vésicules qui viennent fusionner à la partie apicale de la cellule avec les lyzosomes phagolyzosomes. Les enzymes protéolytiques des lyzosomes coupent la molécule de TG pour donner des aa, parmi lesquels de tyrosines et les thyrosines iodées.

libération des hormones thyroïdiennes sous leur forme active ; elles vont être libérées dans la circulation sanguine au pôle basal de la cellule (des vaisseaux sanguins siègent sous la basale - ils reçoivent des molécules de T3 et T4.

Stockage :

il se fait essentiellement sous la forme de réserve qu’est la TG à l’intérieur de la lumière folliculaire sous forme de colloïde : nécessité de recapture et d’hydrolyse pour passer à la forme active.

Transport

Les thyronines sont sécrétées dans le courant circulatoire. Elles sont sous 2 formes radicalement différentes :

les formes libres sont quantitativement très réduites

T4 : 0,03 % : 18 à 42 ng / l

T3 : 0,3 % : 2 à 6 ng / l.

elles sont majoritairement transportées par des protéines vectrices (permet une diffusion plus facile dans le courant circulatoire)

non spécifiques : albumine : 10 %

spécifiques : c’est la seule fonction de ces protéines

thyroxin binding prealbumin : TBPA : 15 %

thyroxin binding globulin TBG : 75 %

taux très faibles de T3 et T4 dans le sang.

Ce sont les formes libres qui font l’activité hormonale dans les cellules. Pour agir, elles doivent pénétrer à l’intérieur des cellules de l’organisme : elles ne peuvent le faire qu’à l’état libre.

Les protéines porteuses ont 10 fois plus d’affinité pour T4 que pour T3.

Lorsqu’on veut évaluer l’activité, c’est le dosage de la forme libre qui est le plus important. Actuellement, on dose les hormones totales et la forme libre.

Les chiffres sont à connaître :

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | T4 | T3 |
| taux plasmatiques | 50 – 110 µg /l | 0,6 - 1,8 µg /l |
| dont hormone libre | 18 – 42 ng /l | 2 - 6 ng /l |
| taux de sécrétion  (quantité d’hormone libérée) | 80 - 100 µg/j | thyroïde : 8 µg/j  périphérie : 17 µg/j |
| clairance métabolique | 1,2 l/j | 26 l/j |
| ½ vie | 6 j | 1 j |
| espace de dilution | 12 l | 48 l |

1. 100 fois moins de T3 que de T4 circulante
2. T3 a 2 origines :
3. thyroïde
4. *désiodation périphérique de T4 en T3* : très important.
5. Le métabolisme de T3 est beaucoup plus actif sa ½ vie est plus faible :
6. T4 : 1 semaine
7. T3 : 1 jour

(ACh : dégradée en 2 ms - hypothalamus : ½ vie en minutes - hypophyse : 1 h.- T4 : 1 semaine, T3 : 1 jour, avec beaucoup de réserves

grande inertie de la fonction thyroïdienne, effets lents à l’apparition et la disparition.

1. Espace de dilution : c’est le volume corporel dans lequel l’hormone peut diffuser. Il est beaucoup plus grand pour T3 , avec une expansion intra cellulaire (à la différence de T4 qui reste dans l’espace extra cellulaire).

T4 peut être assimilée à une forme de réserve. Les effets biologiques sont dus à T3.

## Catabolisme : 4 formes

### Désiodation

Elle est périphérique, intracellulaire, grâce à des désiodases, ubiquitaires et en particulier dans le foie.

Les iodures libres vont pouvoir être recyclés – l’aa va subir le catabolisme classique des aa.

☝

Désiodation de T4 : peut se faire sur les différents iodes

* désiodation en 5’: 3,5,3’ tri-iodo-thyronine : T3 : cette conversion périphérique correspond à une augmentation de l’activité hormonale (et pas stricto sensu à un catabolisme).
* désiodation en 5 : 3,3’5’, reverse tri-iodo-thyronine rT3 : c’est une molécule inactive. Ce 2° type de désiodation est une inactivation hormonale.

importance de la désiodation de T4 : active ou inactive la molécule. Le contrôle de cette réaction est modulé par des facteurs qui correspondent eux besoins hormonaux

1. si besoin d’hormones (stress, froid...) T3
2. si fonction thyroïdienne doit être ralentie (cf. jeûne) rT3.

Ensuite, les désiodases donnent des DIT, MIT puis des tyrosines (toutes inactives).

La tyrosine entre alors dans le cycle des a.a.

### Elimination urinaire

Concerne une petite fraction des hormones. On ne peut pas les doser dans les urines.

### Elimination par voie digestive

Il existe un métabolisme de conjugaison dans le foie : conjugaison du radical phénol

dérivés sulfo-conjugués : cf. T3 sulfo-conjuguée.

dérivés glucurono-conjugués : T4.

puis élimination dans la bile et les fèces.

Mais intervient le *cycle entéro-hépatique* : hydrolyse de la conjugaison et réabsorption d’une partie des hormones

15 % de T3, 20 % de T4 sont éliminés par les fèces.

### Oxydation du cycle latéral

dérivés tri iodo acétiques ou tétra iodo cétiques. Ces dérivés ont une petite activité hormonale (très réduite) sans rôle physiologique majeur.

## Le cycle de l’iode

Importance de l’iode qui donne l’activité hormonale.

### Apport alimentaire

L’apport d’iode est important car il existe des carences d’iode endémiques dans certaines régions (crétinisme des vallées)

hypothyroïdie et goitre : crétinisme endémique.

Une correction a été apportée par le sel de cuisine riche en iode. Le problème de la carence alimentaire en iode n’est toutefois pas totalement éliminé (même en Europe et en France, l’apport est quelque fois limite).

Le sel – en particulier de mer - n’est pas enrichi en iode mais contient naturellement de l’iode. Il n’est toutefois pas suffisamment riche, et des apports supplémentaires doivent être faits par l’eau de boisson. : contenu très variable carences possibles dans certaines régions.

Les sels enrichis en iode sont vendus en pharmacie.

Apports iodés alimentaires moyens : 0,1 à 0,2 mg /j. – à connaître.

Optimum : 0,2 mg /j.

On observe une carence si apport < 0,05 mg / j. (QCM ou CROQ).

L’apport alimentaire est complété par le recyclage lié au catabolisme des hormones thyroïdiennes : les vrais beoins sont supérieurs aux apports alimentaires.

Chaque jour, on rejette la même quantité d’iode (urines et fèces).

### Absorption intestinale

L’iode absorbé par les aliments (I- : iodures) est absorbé activement par la muqueuse gastrique (sous le contrôle de TSH).

L’espace de dilution de l’iode est de l’ordre de 20 litres : correspond à peu près au volume du LEC (la différence est lié à la séquestration de l’iode au sein de la thyroïde).

Le pool des iodures extra thyroïdiens est la quantité d’iode présent dans l’organisme en dehors de la thyroïde est de l’ordre de 0,1 mg / j : sensiblement l’apport quotidien.

l’iode est séquestré de façon importante dans la thyroïde.

L’iode est capté par la thyroïde – favorisé par un débit sanguin important ½ vie courte des iodures extra thyroïdiens : 5 h.

### Elimination

Les pertes sont essentiellement rénales : clairance constante de l’ordre de 40 à 50 ml / min, indépendante de la concentration plasmatique

élimination fécale peu importante.

### Captation thyroïdienne de l’iode

La clairance thyroïdienne est de 10 à 45 ml / min : 30 % des iodures qui perfusent la thyroïde sont captés.

accumlation des iodures dans la thyroïde.

La captation se fait au pôle basal (vasculaire) selon un mécanisme actif de pompage des iodures contre un gradient de concentration (gradient : 300 x) elle dépend de

* TSH contrôle l’activité de cette pompe.
* taux d’iode intra thyroïdien : autorégulation de la capture en fonction de la disponibilité d’iode déjà présent dans la thyroïde : rétroaction
* l’apport alimentaire en iode

Il existe un aspect très particulier : Effet Wolf Tchekoff : la pompe à iodure localisée au pôle basal peut être bloquée transitoirement par un apport alimentaire trop élevé : peut paraître paradoxal mais évite un surdosage : mis à profit en clinique quand on veut bloquer provisoirement la synthèse d’hormones thyroïdiennes.

taux d’iodures intra thyroïdiens : 10 à 20 mg soit environ 100 jours d’apport iodé.

Utilisation quotidienne pour synthèse des hormones thyroïdiennes : 200 µg : 1 % des réserves (100 jours de synthèse).

Cette pompe à iodures consomme de l’énergie (ATP). Elle est couplée à une pompe à Na+ ATPase.

Elle peut être bloquée par d’autres ions (perchlorate ou thiocyanate) qui peuvent induire une déficience dans les synthèses d’hormones thyroïdiennes (présents dans les crucifères : choux …)chez les sujets sensibles mangeant trop de choux – hypothyroïdie d’origine alimentaire (utilisé en pathologie chez les sujets hyper-sécrétants).

## Effets des hormones thyroïdiennes et explication des symptômes

Les effets physiologiques sont déduits de l’observation des hyper et hypo fonctionnements

### Introduction - 5 Remarques

* Les hormones thyroïdiennes n’ont pas de tissu cible précis (au contraire des hormones en général : prolactine glande mammaire…, TSH : glande thyroïdienne) : action sur tous ou pratiquement tous les tissus de l’organisme
* cette action s’exerce surtout sur le développement des tissus et l’activité métabolique de ces tissus.
* Les effets sont lents à apparaître, et sont très prolongés (cf. la carence après thyroïdectomie, qui est longue à s’installer – idem pour les effets de l’administration d’extraits)
* l’action se fait en **synergie ou compétition** avec d’autres hormones : l’insuline, le glucagon, les catécholamines.
* d’une façon générale, les effets chez le sujet normal (euthyroïdien) il y a un équilibre entre les deux versants du métabolisme : catabolisme et anabolisme.
* en cas d’excès : catabolisme
* en cas de déficit (hypothyroïdie) : l’anabolisme prédomine plutôt.

### Effets chez les vertébrés inférieurs

pour mémoire : têtard : accélération de la métamorphose en grenouille. La métamorphose implique des processus anaboliques (croissance des membres) et cataboliques (disparition de la queue).

* extraits thyroïdiens petites grenouilles.
* thyroïdectomie tétards géants.

### Effets chez l’homme

#### Chez l’adulte

Les effets sont diffus. On oppose les effets d’hyper et d’hypothyroïdie

##### aspect général et comportement

###### Hyperthyroïdien

excité, trémulant, agité, hyperactif, amaigri et fatigué, diminution du panicule adipeux sous cutané et amincissement de la peau.

###### Hypothyroïdien

ralenti, au plan physique et psychique, prise de poids avec empâtement de ses tissus : infiltration de la peau par une substance mucoïde donnant l’aspect caractéristique du faciès myxoedémateux : bouffi, avec fentes palpébrales rétrécies (infiltration des paupières)

1. myxoedème : sujet ralenti physiquement et psychiquement
2. hyperthyroïdie : hyperexcité, regard fixe et brillant, fatigué.

##### Signes métaboliques : métabolisme énergétique – glucides – lipides – protides

###### métabolisme énergétique global et échanges respiratoires

* Hyperthyroïdie : de 30 à 40 % du métabolisme de base avec concomitante de la consommation d’O2. de production de chaleur : l’hyperthyroïdien a toujours trop chaud : thermophobie

Pendant longtemps, on s’est servi de la mesure du métabolisme de base pour le diagnostic.

* de tous les aspects du métabolisme énergétique, de 20 à 40 % de la consommation d’O2 – frileux, recherche les environnements chauds : thermophilie.

###### métabolisme des glucides

1. hyperthyroïdie

utilisation du glucose l’absorption intestinale est stimulée, ainsi que la néoglucogenèse, mais pas d’hypoglycémie : plutôt hyperglycémie car sécrétion d’insuline : modification de la courbe d’hyperglycémie provoquée qui va dans le sens d’un prédiabète.

1. Hypothyroïdie

consommation de glucose

la glycémie est normale car la production de glucose est ralentie

###### métabolisme des lipides

1. hyperthyroïdie

catabolisme des lipides sanguins

lipolyse accrue beaucoup d’A.G. circulants

le catabolisme prédomine sur l’anabolisme *hypocholestérolémie*

les sujets maigrissent – ils ont moins de risque d’artériosclérose.

1. Hypothyroïdie
2. *hypercholestérolémie* (5 à 8 g/l)

effet délétère sur la genèse de l’athérome (risques de complications cardio-vasculaires) qui apparaissent surtout à la correction des troubles car auparavant le débit cardiaque est diminué.

1. défaut de synthèse des lipides fonctionnels (des gaines de myéline entre autres :explique les troubles nerveux chez l’enfant et dans l’hypothyroïdie congénitale : le SN se développe mal explique en partie le déficit intellectuel important du myxoedème congénital).

###### métabolisme des protéines

C’est le centre des effets car les protéines ont 2 rôles

1. de structure : protéines musculaires
2. de fonctions : enzymes, récepteurs, hormones
3. hyperthyroïdie

métabolisme (surtout catabolisme)

1. Hypothyroïdie

synthèse des protéines explique beaucoup d’effets globaux : enzymes du métabolisme

###### métabolisme vitaminique

Hyperthyroïdie : les besoins vitaminiques sont augmentés (cofacteurs de beaucoup de réactions).

##### Effets sur l’activité neuro-musculaire

Le fonctionnement neuromusculaire est modifié dans le sens d’une augmentation ou diminution de l’activité :

l’hyperthyroïdien est en état d’hyperactivité – il présente une agitation, des tremblements des extrémités, sans de la force musculaire – mais la vitesse de contraction musculaire est  : peut être mesuré par le reflexogramme : moyen simple de dépistage et de diagnostic d’hyper ou d’hypothyroïdie.

Principe de fonctionnement : les muscles squelettiques ont la particularité de se contracter quand ils sont étirés : la percussion d’un tendon d’un muscle avec un marteau à réflexe soumet le muscle à un bref étirement et sollicite le réflexe : ex : réflexe rotulien, achiléen.

réflexe achiléen : le sujet est à genoux.

Le tendon d’achille s’insère sur le calcanéum – le marteau frappant le tendon met en jeu le réflexe achiléen : le triceps sural se contracte.

Mesure électromagnétique : petite pastille magnétique collée sous le talon – une bobine d’induction est placée en regard de la pastille – elle est reliée à un enregistreur. Quand le champ magnétique se déplace, il génère une induction électrique dans le circuit.

la percussion du tendon d’achille provoque la contraction réflexe du talon – le mouvement est enregistré

chez le sujet normal

premier accident : coup de marteau

phase de contraction : le champ magnétique

phase de décontraction du muscle : il

* en euthyroïdie : la valeur moyenne de la contraction est de 320 ms. La distribution se fait selon une courbe de Gauss.
* hyperthyroïdie : la durée est diminuée – la courbe de Gauss est centrée sur 180 ms
* hypothyroïdie : la valeur est augmentée : centrée sur 480 ms.

Il existe des zones de chevauchement entre les courbes normales et pathologiques : la zone normale s’étend entre 240 et 380 ms.

c’est un moyen de dépistage économique. On peut affirmer le diagnostic en dehors des zones de chevauchements.



##### Troubles dans les autres sphères

###### troubles sexuels

1. myxoedème : difficultés de reproduction :
2. chez la femme : difficultés de mener une grossesse à terme, aménorrhée.
3. chez l’homme : fonction sexuelle ( libido, impuissance)
4. hyperthyroïdie : sujet fatigué – reproduction difficile (grossesse difficile à mener à terme).

###### troubles cardiaques

Les phénomènes sont caractéristiques et importants, résultat de l’ ou du métabolisme

* hyperthyroïdie :

des métabolismes, de l’apport des nutriments et de l’oxygène stimulation intense du coeur, de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque.

* action directe sur le myocyte
* indirecte : sur les tissus périphériques qui consomment plus d’O2 et donc plus de débit sanguin.

de plus : augmentation de la ventilation alvéolaire.

tachycardie > 120, coeur hyperexcitable (érétisme cardiaque) arythmie rapide par fibrillation auriculaire (ACFA rapide).

* hypothyroïdie : bradycardie sinusale (< 50) : résultat de la de l’action directe de l’hormone sur le cœur mais aussi de la des besoins métaboliques périphériques.

risque d’obstruction des vaisseaux par athérosclérose du fait de l’accumulation de cholestérol. tant que l’hypothyroîdie n’est pas corrigée : ne provoque pas de lésion ischémique mais les problèmes apparaissent au moment du traitement. (les vaisseaux restent obstrués).

###### troubles digestifs :

1. hypothyroïdie : constipation
2. hyperthyroïdie : diarrhée

###### troubles sanguins

du métabolisme énergétique chez les hyperthyroïdiens : plutôt du nombre des GR (transport d’O2 – hyperactivité hématopoïétique).

#### Chez le sujet jeune

C’est un point important car il y a risque de troubles irréversibles notamment si hypothyroïdie congénitale pendant la vie embryonnaire : les hormones thyroïdiennes maternelles ne traversent pas la barrière placentaire.

Les hormones thyroïdiennes fœtales sont efficientes dès la 10° - 12° semaine (fin de l’embryogenèse)

La déficience chez le foetus et le nouveau-né porte sur 2 tissus essentiels : le système nerveux et le tissu osseux.

###### Tissu nerveux

L’hypothyroïdie provoque une arriération mentale plus ou moins importante

du QI considérable : origine médicale d’idiot et de crétin

1. idiot : QI < 80
2. crétin : QI < 50 - 60

En effet : défaut de développement des neurones du tissu nerveux périphérique :

* défaut de myélinisation par défaut de synthèse de la myéline ( synthèse lipidique). A la naissance, le SN est incomplet. La myélinisation se poursuit jusqu’à l’âge de 2-3 ans.
* les arborisations synaptiques : le nombre de contact synaptique , le SN est beaucoup moins efficient.

Même si le diagnostic est fait à la naissance, un partie du déficit est irréversible.

###### Trouble de la croissance

Les hormones thyroïdiennes sont nécessaires à la croissance des os longs. Leur action s’exerce au niveau des cartilages de conjugaison.

Les troubles commencent in utero. Sans correction la croissance des os longs se fait mal : nanisme dysharmonieux. Les os plats sont normaux, les os longs sont trop courts : membres courts, gros bassin, grosse tête (différent du nanisme hypophysaire : harmonieux).

## Mécanisme d’action des hormones thyroïdiennes

Seule la petite partie libre, séparée du transporteur est la fraction active, pouvant pénétrer dans les cellules cibles (0,3% et 0,03 %). (régi par la loi d’action de masse : quand une partie hormonale est utilisée, une petite fraction liée se libère).

### Action sur la synthèse protéique

Le mécanisme intime des hormones thyroïdienne est de stimuler la synthèse des protéines de structures et surtout des protéines fonctionnelles : hormones, récepteurs, enzymes : contrôle de tous les métabolismes.

La preuve est apportée par le blocage de la synthèse des protéines avec des inhibiteurs spécifiques : bloque l’action des hormones thyroïdiennes.

Les enzymes essentielles activées sont celles qui contribuent dans le noyau à la synthèse des acides nucléiques intermédiaires à la synthèse protéique :

tARN méthylase

ARN polymérase

Les hormones thyroïdiennes doivent pénétrer à l’intérieur de la cellule, pénétrer dans le noyau et se lient à des récepteurs intranucléaires de PM 50 000 (protéines chromatiniennes acides) modification de la cinétique de synthèse des protéines.

Cette action est surtout le résultat de T3 : espace de dilution beaucoup plus grand (20 l pour T4).

liste très longue de protéines enzymatiques par les hormones thyroïdienne

ex :  glycéro phosphate déshydrogénase : parmi les premières démontrées.

favorise la production

des hormones protéiques : exemple insuline, hormone de croissance …

de récepteurs …

Explique que l’action des hormones thyroïdiennes soit relativement lente à apparaître.



Schéma

T4 est transformé en T3 : fait partie de l’activation périphérique de l’hormone.

T3 pénètre dans la cellule et le noyau, se lie aux récepteurs nucléaires.

La liaison active la synthèse des différents tRNA et mRNA impliqués dans la synthèse protéique.

Les effets dépendent de la nature des protéines fabriquées :

* pompe Na-K ATPase : explique une grande partie de l’ du métabolisme global
* enzymes du métabolisme énergétique (enzymes de la respiration cellulaire mitochondriale)
* autres enzymes
* protéines de croissance et maturation.

première étape nucléaire

deuxième étape : protéines

troisième étape : effets spécifiques des protéines signes cliniques, au premier plan.

## Régulation de la fonction thyroïdienne

Il existe des pathologies de dysrégulation dans le sens d’une hyper ou d’une hypoproduction.

dans les conditions d’euthyroïdie, la production d’hormone thyroïdienne fait l’objet d’un mécanisme de régulation.

Quel est le rôle du système nerveux ?

le système nerveux périphérique innervant la thyroïde ne joue aucun rôle dans l’ajustement de la fonction thyroïdienne : l’énervation ne modifie en rien le fonctionnement.

1. l’énervation de la glande thyroïdienne modifie pas l’activité (innervation sympathique à partir du plexus cervical).
2. L’ablation suivie de greffe permet le maintien de la fonction thyroïdienne.

prouve que l’action est hormonale et que l’ajustement de l’activité est également un processus endocrinien.

Si on greffe 2 thyroïdes, elles involuent jusqu’à ce que le volume soit équivalent au volume normal.

réciproquement si on greffe la moitié de la thyroïde, la demi thyroïde greffée va s’hypertrophier et rétablir une fonction normale.

Montre qu’existe un processus actif régulant cette activité, impliquant des communications chimiques au sein de l’organisme.

c’est un contrôle hormonal.

*C’est l’hormonémie libre qui est régulée*

### Rôle de l’hypophyse

Le modulateur est une hormone produite par l’hypophyse :

on le démontre par l’hypophysectomie de la fonction thyroïdienne (entre autres).

L’hypothèse est confirmée par l’existence d’une hyperthyroïdie associée à une tumeur hypophysaire par hyper développement du type cellulaire produisant la TSH.

L’hormone est la TSH thyroid stimulating hormon, ou : thyréo-stimuline .

|  |  |
| --- | --- |
| TSH est une protéine de 90 a.a., de PM = 28 000. Elle est composée de 2 chaînes  et   Les stimulines hypophysaires (FSH et LH) possèdent la même chaîne . La chaîne  change en fonction de la molécule. |  |

La ½ vie de TSH est de 50 min (2 jours pour T3, 6 jours pour T4). (TRH : 4 min)

### Effets de TSH : 🕾

TSH agit sur les thyréocytes en se liant à un récepteur membranaire porté par les thyréocytes, déclenche alors la cascade habituelle de réactions qui utilise comme 2° messager l’AMPcyclique : produit par l’activation de l’adényl cyclase qui va provoquer différentes phosphorylations.

Effets de l’activation des cellules thyroïdiennes : effets plus ou moins lents

* premier effet

activité phagocytaire des thyréocytes : le colloïde est capté pour être hydrolysé :

libération d’hormones thyroïdiennes dès la 5° minute.

* deuxième effet : restauration des stocks

1. la synthèse de novo de thyroglobuline est activée
2. iodation au pôle apical
3. captation de l’iode au pôle basal.

* TSH exerce à plus long terme un effet trophique sur les thyréocytes hypertrophie du corps thyroïde : augmente le nombre de cellules et de follicules.  
  explique la genèse de goitres par hyperstimulation de TSH. (les goitres peuvent être plongeants - comprimer et créer des complications).

le goître n’est pas synonyme d’hyperfonctionnement, mais :

Goitre = hyperstimulation par TSH (☝ ≠ hyperactivité thyroïdienne).

### Rôle de l’hypothalamus

Le contrôle n’est pas nerveux par les nerfs qui innervent en périphérie la thyroïde mais le SNC intervient : par l’intermédiaire de l’hypothalamus.

Organisation générale :

l’hypothalamus, tout en étant un tissu nerveux, est la première glande endocrine de l’organisme : il élabore des messagers chimiques : neurosécrétions libérées dans la circulation du système porte hypothalamo- hypophysaire, traversent grâce à lui la barrière hémato encéphalique et viennent exercer leurs effets sur l’hypophyse pour stimuler ou inhiber la production des hormones du lobe antérieur de l’hypophyse.

En ce qui concerne la régulation thyroïdienne : l’hypothalamus libère TRH : thyrotropin releasing hormon.

C’est un tripeptide : histidine-proline-glutamine. (premier médiateur hypothalamique, mis en évidence par Guillemain)

Sa ½ vie est très courte : 4 min

elle a une action stimulante sur les cellules hypophysaires qui libèrent TSH qui va exercer ses effets sur la thyroïde. La libération des hormones thyroïdienne va exercer des effets sur l’ensemble de l’organisme.

La greffe hypophysaire à distance ne lui permet pas d’exercer son effet.

Ce tripeptide est présent aussi dans le tube digestif et dans des circuits neuronaux.

neurosécrétion dont l’action dépend du site.

Réciproquement, la fonction thyréotrope semble contrôlée par d’autres hormones que TSH : la somatostatine pourrait inhiber.

### Mise en jeu de la régulation

Il a été démontré que l’ajustement de cet ensemble de sécrétions obéit à des processus de feed back négatifs. L’élément inhibiteur est les hormones thyroïdiennes elles mêmes.

Des expériences in vitro ou ex vivo (sur cultures cellulaires), confirmées ensuite in vivo ont montré que les hormones thyroïdiennes exercent un effet freinateur aux différents étages du système d’activation

* feed back court sur le corps thyroïde : auto freinage de la production
* feed back sur l’hypophyse : les hormones thyroïdiennes freinent la production de cellules ante hypophysaires en culture
* feed back long : sur TRH hypothalamique.

Dans les conditions physiologiques courantes, d’une façon générale, le feed back long est relativement peu important : l’hypothalamus tend en effet à exercer un effet stimulateur permanent.

L’essentiel se situe entre hypophyse – thyroïde – périphérie.

Permet de comprendre qu’on peut observer des hyperthyroïdie d’origine centrale : des stress, provoquant une hyper stimulation de la part du SNC.

|  |  |
| --- | --- |
|  | C’est un rétrocontrôle : feed back négatifs avec des boucles courte, moyenne et longue.   1. feed-back court   T4 et T3 in vitro exercent un rétrocontrôle inhibiteur sur leur production par une action directe sur les thyréocytes. (cette action semble cependant avoir peu d’effet in vivo.)   1. feed-back moyen   T4 et T3 inhibent les cellules hypophysaires produisant TSH. Cette inhibition est efficiente in vitro et in vivo.   1. feed-back long   il s’exerce sur l’hypothalamus.  L’hypothalamus ne reçoit pas qu’une inhibition périphérique, mais intègre également des afférences nerveuses qui lui permettent de tenir compte des situations extérieures : *froid et* *stress la sécrétion de TRH* grâce aux afférences nerveuses : fonction d’intégration. |

### Régulation périphérique

On a vu la production d’hormones par le corps thyroïde : T4 et T3.

Il est important de souligner que l’hormone active est T3 : pénètre dans les cellules et le noyau.

Les 2/3 de la production de T3 proviennent de la désiodation périphérique de T4 en T3.

Elle ne se fait pas au hasard, mais fait l’objet d’une modulation, au moins d’un contrôle, en fonction des besoins.

Quand un sujet est soumis à une restriction alimentaire : jeûne, on voit une modification du taux de désiodation de T4 en T3 () et rT3 ().

réciproquement, quand l’organisme a besoin d’énergie : en cas d’exposition au froid par exemple : la désiodation de T4 en périphérie se fait plutôt dans le sens de production de T3.

à côté de la régulation centrale, il existe également une modulation (peut être une régulation – mais on n’en connaît pas le mécanisme intime) de la désiodation périphérique de T4 pour adapter la production d’hormone active aux besoins de l’organisme.

dans tout ce processus, la grandeur régulée est le taux circulant d’hormones **libres** (0,3 % et 0,03 % des taux hormonaux) : c’est la fraction active seule pouvant pénétrer à l’intérieur des cellules cibles. Au fur et à mesure de sa disparition, les complexes transporteurs – hormones libèrent de petites fractions d’hormones permettant de maintenir constante l’hormonémie libre, grâce à la loi d’action de masse.

le taux d’hormone libre dépend

* du taux global d’hormone (libre ou liée) et pour T3 de la production périphérique.
* du taux de transporteurs disponibles : si il y a une surproduction de transporteurs, l’équilibre se déplace dans le sens du complexe hormone – transporteur : correspondrait à une diminution de l’activité (raisonnement général – ne semble pas se produire dans le cas des hormones thyroïdiennes, mais dans le cas des hormones sexuelles par exemple)

## Exploration fonctionnelle de la thyroïde

En théorie, en endocrinologie le diagnostic est simple : il suffit de doser les hormones.

Mais

plusieurs hormones interviennent : hormones thyroïdiennes, TSH et TRH. Le dosage des hormones est simple, plus difficile pour TSH et TRH : évolutions à prévoir dans la performance des dosages biochimiques.

On sait depuis quelques années doser TSH avec une sensibilité suffisante pour différencier euthyroïdie, hypo et hyper en routine : problème de seuil de détection de TSH à sa concentration physiologique normale.

( on avait développé une série de tests d’explorations dits dynamiques, introduisant des situations d’hyperthyroïdie ou d’hypersécrétion de TSH pour amener le taux dans des limites dosables.)

Actuellement, il est possible d’obtenir des dosages fiables des hormones

T3 et T4 et en particulier la fraction libre

TSH

4 cas de figure schématiquement, en situation pathologique : ou

On part du dosage de l’hormone périphérique libre, T3 ou T4 et on examine les situations anormales

le dosage de T3, T4 puis TSH (par méthodologie hypersensible), permet de classer les troubles en hypo et hyperthyroïdie et de donner l’origine centrale ou périphérique.



* une hyperthyroïdie d’origine centrale s’accompagne de la présence d’un goître : quelque soit l’origine de l’ de TSH : exemple Basedow.
* toute de production de TSH provoque un goitre
* rarement tumeur hypophysaire
* souvent hyperactivité du SNC par de TRH
* production d’un substitut deTRH.

En cas de TSH basse : preuve d’une hyperthyroïdie périphérique : production anormale d’hormones thyoïdiennes, souvent par des petites tumeurs : adénomes du corps thyroïde (adénome toxique). Ils échappent au rétro contrôle.

l’hypophyse subit la rétro action inhibitrice normale : pratiquement pas de TSH.

En cas d’hypothyroïdie :

TSH peut être ou

en cas de diminution : correspond à une hypothyroïdie d’origine centrale

c’est typiquement le syndrome de Sheean ou hypophysectomie : pas de production de TSH hypothyroïdie, le corps thyroïde est petit.

en cas d’augmentation de TSH : typiquement myxoedème congénital : déficit congénital en hydroxylase : le corps thyroïde ne peut pas fournir des hormones fonctionnelles : ne peut pas ioder la thyroglobuline.

hypothyroïdie ressentie par l’hypophyse qui lutte en produisant de grandes quantités de TSH : il peut exister un goitre. Les effets trophiques de TSH peuvent se manifester, sans de l’activité : goitres quelquefois ++, sans production d’hormone. (le goitre n’est pas systématique dans l’hypothyroïdie périphérique : exemple de l’absence congénitale de corps thyroïde).

### goitre :

beaucoup de petits goitres existent en situation d’euthyroïdie : production physiologique d’hormones thyroïdiennes grâce à l’efficacité de la boucle de rétro contrôle.

Si pour une raison quelconque (petite carence en iode par exemple) le corps thyroïde a des difficultés pour produire la quantité adéquate d’hormones, le système de régulation entraîne une stimulation hypophysaire qui réagit en produisant un peu plus de TSH stimulation du corps thyroïde petite de volume permettant de produire la quantité d’hormones suffisantes pour rétablir l’euthyroïdie.

le goitre (en général de petite taille) peut être contemporain d’une normalité des taux et des effets des hormones thyroïdiennes (reste le témoin d’une tendance au déficit).

le goitre - très important à rechercher - peut être observé en situation d’hypo – hyper ou euthyroïdie : il ne traduit que le taux d’activité de TSH.

= hyper ou hypo-fonctionnement et origine : centrale ou périphérique.

En cas de trouble de la fonction thyroïdienne, 2 origines distinctes sont possibles :

1. *périphérique* : la glande thyroïde elle-même :
2. manque d’enzymes pour la synthèse
3. carence en iode
4. adénome...
5. *centrale* : dysfonctionnement au niveau de l’hypophyse ou du système hypothalamo-hypophysaire :
6. adénome hypophysaire
7. ablation de l’hypophyse
8. lésion hypothalamique