

Physiologie de la glande thyroïde

Antonia Pérez-Martin

MCU-PH

Département de Physiologie - Faculté de Médecine Montpellier – Nîmes
Service d'Exploration et Médecine Vasculaire – Pr Dauzat - CHU de Nîmes

Objectif 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...)
- Connaître les principales caractéristiques structurales des hormones thyroïdiennes
- 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).

Plan du cours

- 1 - Rappels anatomopathologiques
- 2 - Hormonosynthèse
- 3 - Distribution et métabolisme des hormones thyroïdiennes
- 4 - Régulation de la fonction thyroïdienne
- 5 - Mécanismes d'action des hormones thyroïdiennes
- 6 - Effets biologiques des hormones thyroïdiennes



I- Rappels anatomopathologiques

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 (50 à 500). Les follicules sont formés par un épithélium simple de cellules folliculaires (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.

Il s'agit de cellules bipolaires (pôle basal et pôle apical) à double fonctionnement : exocrine vers la cavité folliculaire et endocrine vers la circulation sanguine.

La thyroïde comporte par ailleurs des cellules claires ou para folliculaires responsables de la synthèse de thyrocalcitonine.

Structure des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes possèdent une même structure organique : la thyronine, formée par deux noyaux aromatiques reliés par un pont éther. Les hormones se différencient entre elles par le nombre et la place variables des atomes d'iode qu'elles portent.

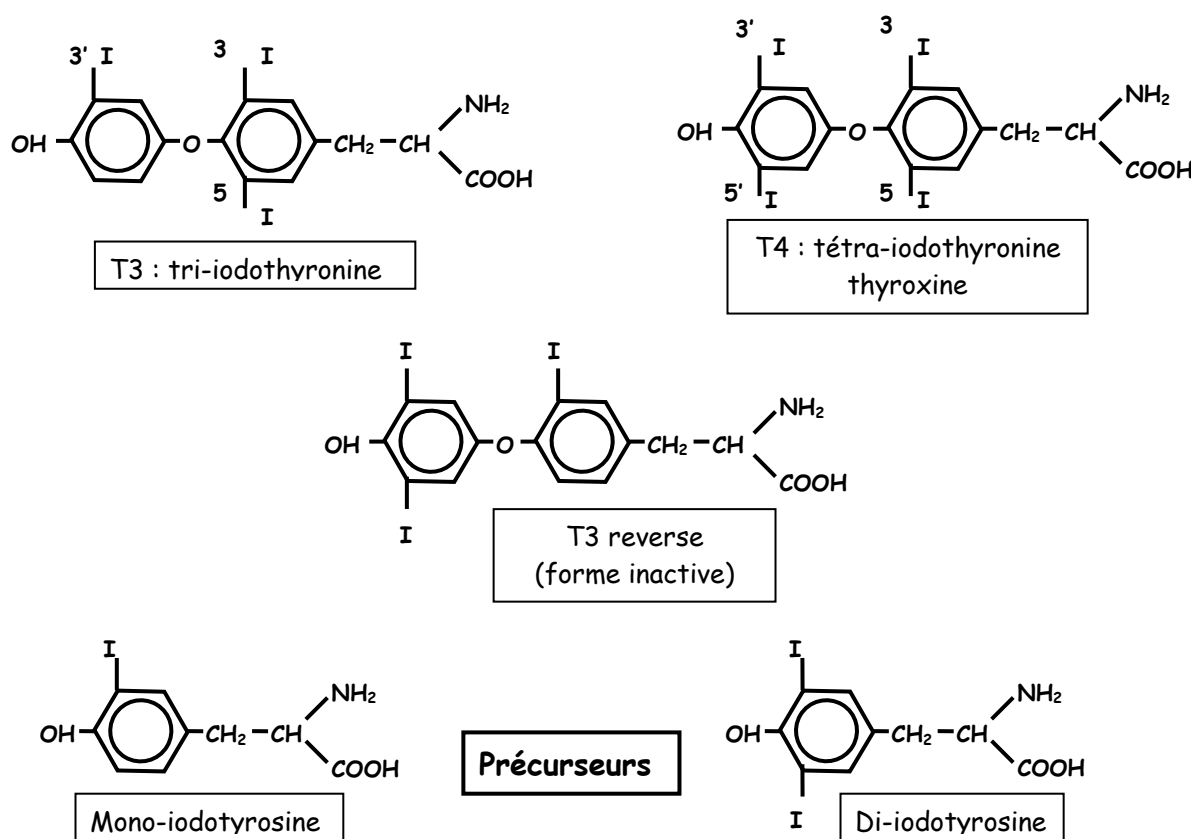


Figure 1 : structure des hormones thyroïdiennes et de leurs précurseurs

II – Hormonosynthèse

Elle comporte les étapes suivantes schématisées ci-dessous :



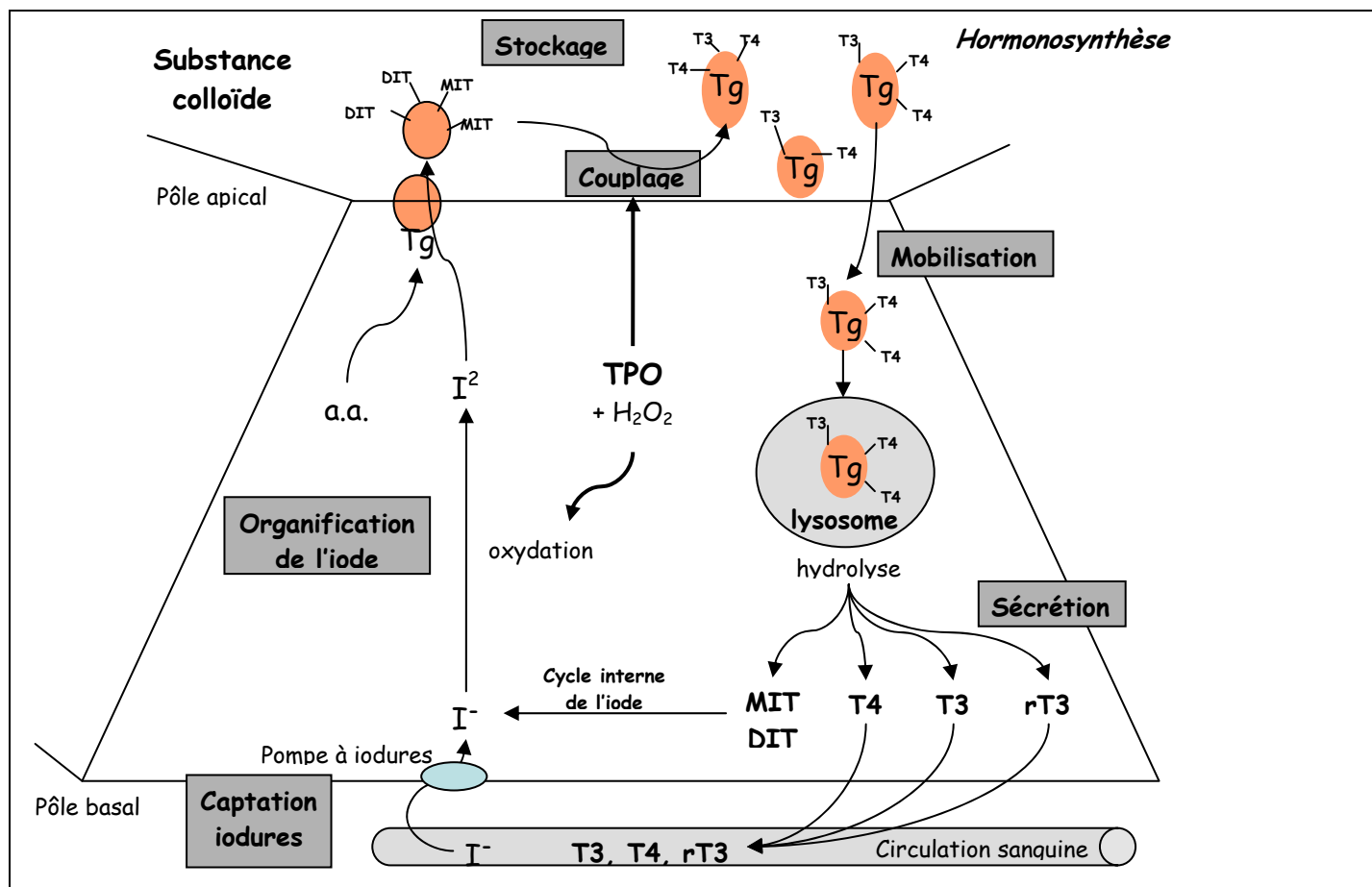


Figure 2 : les étapes de la synthèse hormonale thyroïdienne

L'iode est un oligo-élément relativement rare, dont les réserves sont faibles dans l'organisme (10 à 20 mg dans la thyroïde).

Les besoins varient selon l'âge : de l'ordre de 100 microgrammes par jour chez l'enfant, 100 à 150 µg /j chez l'adolescent et l'adulte et de 100 à 300 µg /j durant la grossesse et l'allaitement. Ils devraient être couverts par les apports alimentaires (poissons, crustacés, laitages et sels iodés). Depuis 1952, le sel de cuisine est supplémenté en iode (10 à 20 mg par kilo) mais les sels industriels ne le sont pas. Plusieurs études montrent que les besoins sont insuffisamment couverts en particulier au cours de la grossesse ce qui justifie une supplémentation.

L'iode peut également être récupéré à partir des mécanismes de désiodation périphérique et intra-thyroïdienne (cycle interne de l'iode).

La première étape est donc celle de la capture d'iodures circulants à l'aide d'une pompe spécifique, selon un mécanisme actif, ATP-dépendant (avec co-transport sodique), saturable (étape limitante), et imparfaitement sélective (passage possible de perchlorate, de brome, de pertechnetate, qui marqué au technetium 99 est utilisé pour faire des scintigraphies thyroïdiennes...).

L'organification (oxydation) de l'iode nécessite la présence d'une enzyme spécifique liée à la membrane, la thyroperoxydase (TPO), dont l'activité optimale requiert la présence d'H₂O₂. L'iode ainsi oxydé peut se lier aux résidus tyrosyl de la thyroglobuline (Tg), volumineuse glycoprotéine (660 kD), donnant naissance aux précurseurs des



hormones thyroïdiennes : mono-iodo-tyrosine (MIT) et des di-iodo-tyrosine (DIT). L'iodation de la Tg se fait au pôle apical, dans la substance colloïde.

La thyroperoxydase intervient également dans le couplage des précurseurs. La thyroglobuline porteuse d'hormones thyroïdiennes est alors stockée dans la cavité colloïde (réserves thyroïdiennes en hormones pour environ deux mois, permettant de pallier aux variations des apports), la récupération se faisant par pinocytose en fonction des besoins périphériques. La sécrétion des hormones thyroïdiennes se fait après hydrolyse lysosomiale.

III - Distribution et métabolisme des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes sont hydrophobes et se lient donc à des protéines de transport : - non spécifique : albumine (pour une petite partie),

- spécifiques : TBG - Thyroxin Binding Globulin (pour environ 60 à 75 %) et TBPA – Thyroxin Binding Pre-Albumin.

Il est important de rappeler que seule la fraction libre, même très minoritaire (0,01 à 0,03 % de la T4 et 0,1 à 0,4 % de la T3) est active.

La totalité de la T4 circulante provient de la production thyroïdienne, tandis que la plus grande partie de la T3 est issue de la conversion périphérique de T4 en T3 (figure 3).

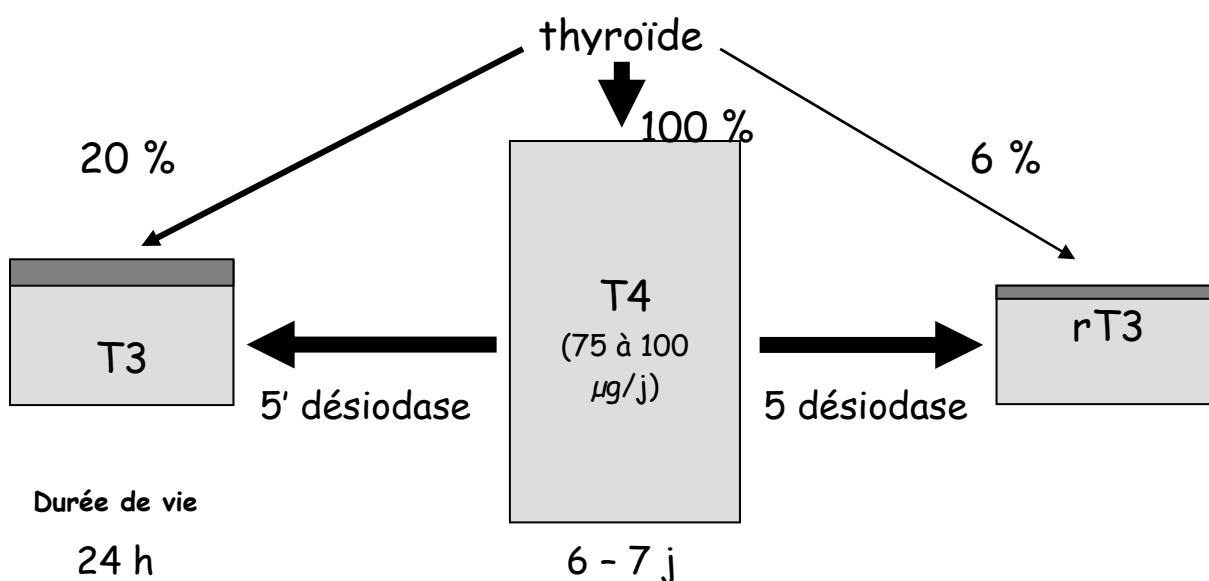


Figure 3 : origine et de durée de vie des hormones thyroïdiennes

La désiodation périphérique est le fait d'enzymes :

- la 5' désiodase qui permet la conversion de T4 en T3 et dont il existe plusieurs types. La 5' désiodase de type 1, retrouvée dans le foie, le rein, la thyroïde et de nombreux autres tissus périphériques, est fortement modulée par l'état nutritionnel.

La 5' désiodase de type 2 est présente dans le système nerveux central, l'hypophyse et la thyroïde. Son activité est majorée en cas d'hypothyroïdie de façon à couvrir les besoins du système nerveux central en hormones actives.

- la 5 désiodase transforme la T4 en T3 reverse, inactive.



La dégradation des HT se fait au niveau du foie et du rein par diverses voies : conjugaison (puis excrétion biliaire), désamination et décarboxylation de la chaîne latérale alanine, désiodation périphérique, ...

IV – Régulation de la fonction thyroïdienne

Le principal système de régulation est représenté par l'axe thyroïdienne. Il est complété par un système d'autorégulation thyroïdienne. Par ailleurs, le statut nutritionnel influence également la fonction thyroïdienne et en particulier le catabolisme des hormones.



L'axe thyroïdienne est résumé dans la figure 4. La TSH agit à différents niveaux :

- elle contrôle et stimule les différentes étapes de l'hormono-synthèse : capture de l'iode, iodation de la thyroglobuline, pinocytose, hydrolyse de la thyroglobuline et sécrétion hormonale ;
- elle entretient le phénotype des thyrocytes en régulant l'expression et la synthèse de thyroglobuline, des pompes à iodures et de la thyroperoxydase ;
- enfin, la TSH est un facteur de croissance pour la thyroïde.

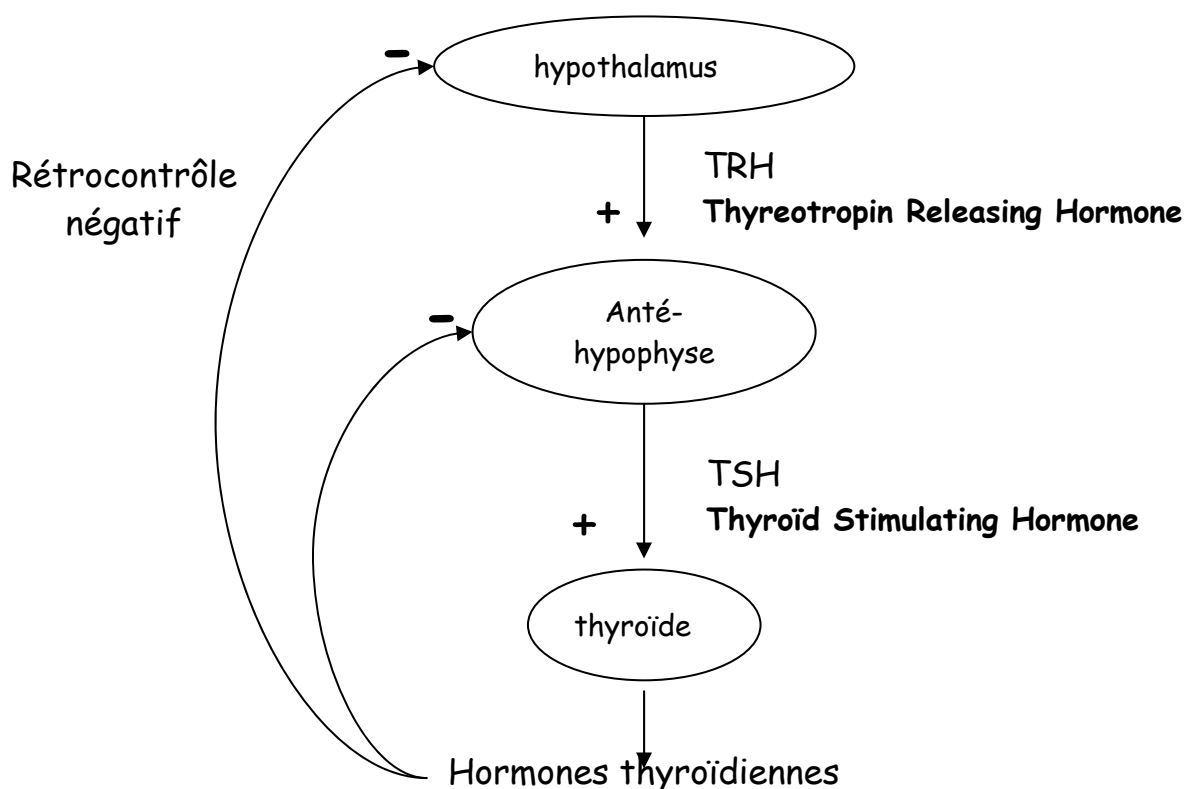


Figure 4 : L'axe thyroïdienne

L'autorégulation thyroïdienne correspond à des mécanismes transitoires permettant :

- un blocage de l'iodation et de la sécrétion en cas d'excès d'iode (effet Wolff-Chaikoff)
- 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

L'état nutritionnel conditionne le niveau de désiodation périphérique. En cas de jeûne, de dénutrition ou d'hypercatabolisme, la 5' désiodase est inhibée avec diminution des taux sanguins de T3 et augmentation de ceux de T3 reverse.

V – Mécanismes d'action des hormones thyroïdiennes

Après passage transmembranaire, (et éventuellement conversion de T4 en T3), les hormones thyroïdiennes vont agir à différents niveaux :



- sites d'actions nucléaires

La T3 se lie à un récepteur cytosolique nucléotrope ; le complexe entre dans le noyau et participe à la régulation de l'expression génique ;

- sites d'actions extra nucléaires

La T3 exerce des actions membranaires avec un effet facilitateur du métabolisme cellulaire (potentialisation des récepteurs adrénergiques et des pompes ioniques, facilitation du passage de substrat énergétiques tels que le glucose et les acides aminés).

Elle exerce également des effets au niveau de la mitochondrie avec augmentation de la calorigénèse et de la VO₂.

VI - Effets biologiques des hormones thyroïdiennes

A - 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.

A.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). 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, l'hypothyroïdie pouvant s'accompagner d'un ralentissement et de somnolence, l'hyperthyroïdie étant caractérisée par une excitabilité et une irritabilité.



A.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 HT 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 et potentialise les effets de l'IGF-1.

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 d'un risque d'ostéoporose.

B - Effets métaboliques

B.1 - Métabolisme basal

Les hormones thyroïdiennes augmentent la thermogénèse obligatoire et la VO₂. Ainsi, l'hypothyroïdie peut s'accompagner de frilosité tandis que l'hyperthyroïdie est caractérisée par une thermophobie.

B.2 - Métabolisme glucidique

Les hormones thyroïdiennes sont hyperglycémiantes (elles majorent l'absorption intestinale de glucides et favorisent la production hépatique de glucose).

B.3 – Métabolisme lipidique

Les effets des hormones thyroïdiennes sur le métabolisme lipidique sont complexes avec une augmentation de la synthèse de cholestérol mais également de sa dégradation hépatique, une plus grande expression des récepteurs pour le LDL cholestérol, une augmentation de la lipogénèse et de l'oxydation des acides gras libres.

Au final, elles exercent un effet hypocholestérolémiant. Aussi, devant toute hypercholestérolémie, il convient de rechercher des signes d'hypothyroïdie.



B.4 - Métabolisme protéique

Les hormones thyroïdiennes augmentent la synthèse protéique mais ont également un effet catabolisant, qui devient prépondérant à doses supraphysiologiques.

B.5 - Métabolisme hydro minéral

Les hormones thyroïdiennes augmentent la filtration glomérulaire et le débit sanguin rénal. L'hypothyroïdie s'accompagne ainsi d'œdème.

C - Effets tissulaires

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

- **Au niveau cardiaque**, les HT exercent un effet chronotrope positif et inotrope positif. L'hypothyroïdien est bradycarde tandis que le l'hyperthyroïdien est tachycarde.

- **Au niveau musculaire**, les HT contrôlent la contraction et le métabolisme de la créatine. La carence en HT s'accompagne d'une augmentation de 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. Les anomalies de la contractions étaient autrefois évaluées par le réflexogramme achilléen et la mesure du temps de demi relaxation (<220 ms dans l'hyperthyroïdie et > 400 ms en cas d'hypothyroïdie).

- **Sur le type digestif**, les hormones thyroïdiennes favorisent le transit.

- Les HT participent à la régulation de l'hématopoïèse et du métabolisme du fer, l'hypothyroïdie s'accompagnant d'une anémie.

Pour en savoir plus :

« La thyroïde ». Sous la direction de J. Leclère, J Orgiazzi, B Rousset, JL Schienger, JL Wemeau. Expansion Scientifique Française, 2^e édition 2001.

