

UE7 : Gynécologie et Endocrinologie  
Pr Nicolas de Roux  
Le 24/11/16 de 13h30 à 15h30  
Ronéotypeur : Karine Hadj Hamou  
Ronéoficheuse : Oriane Noubissie

## COURS N°19 – UE7

### Biochimie : Thyroïde/Parathyroïdes

## **Plan de cours**

### **1) La thyroïde**

- a) Localisation anatomique
- b) Embryologie de la glande thyroïde

### **2) La synthèse des hormones thyroïdiennes**

- a) Composition de la glande thyroïde
- b) Les hormones thyroïdiennes
- c) Le cycle de l'iode et son transport dans le thyrocyte
- d) La thyroglobuline

### **3) Régulation de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes**

- a) Les déiodinases
- b) Les transporteurs des hormones thyroïdiennes dans le sang
- c) L'axe thyroïdien et la TRH
- d) La TSH
- e) Rétrocontrôle de l'axe thyroïdien

### **4) Les pathologies de l'axe thyroïdien**

- a) Explorations biologiques
- b) Imagerie et anatomo-pathologie
- c) L'hypothyroïdie
- d) L'hyperthyroïdie
- e) La calcitonine

### **5) Les parathyroïdes**

## Introduction

La thyroïde est une glande endocrine qui permet la synthèse des hormones thyroïdiennes et de la calcitonine.

Pendant un certain temps et dans certaines cultures elle avait une fonction esthétique, par exemple le goitre pouvait être un critère de beauté. Cependant sa fonction principale est de synthétiser les hormones thyroïdiennes et la calcitonine. Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle absolument fondamental en physiologie, dans le métabolisme, le système cardiovasculaire, la digestion, développement du cerveau.

Au XIX<sup>ème</sup> siècle des thyroïdectomies étaient effectuées par les chirurgiens sur des chiens (la thyroïde et les glandes parathyroïdes n'étaient pas encore différenciées à cette époque ainsi les deux glandes étaient enlevées), ces derniers devenaient alors hypothyroïdiens et leurs métabolismes étaient très ralentis. Le fait de retirer les glandes parathyroïdes avaient des conséquences sur le métabolisme phosphocalcique et provoquait une hypocalcémie appelée crise de tétanie.

Plus tard un lien a été effectué entre l'iode et la thyroïde. En effet l'iode est ingéré par l'alimentation et un cycle de l'iode se met en place entre son ingestion, son utilisation dans les hormones thyroïdiennes puis son élimination ou parfois pour son recyclage. Il y a un lien est très étroit entre déficit/excès en iode et maladie de la thyroïde par conséquent la quantité d'iode ingéré par la nourriture est donc fondamentale pour avoir une fonction thyroïdienne normale.

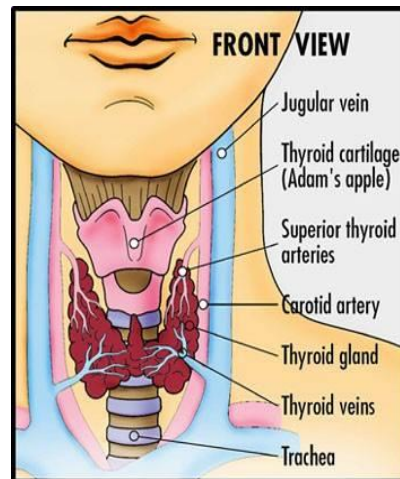
La maladie thyroïdienne est fréquente, elle s'exprime soit par une hypothyroïdie soit par une hyperthyroïdie. On peut aussi observer des maladies cancéreuses de la thyroïde.

L'exploration de la maladie thyroïdiennes est très importante, elle est le seul moyen de faire le diagnostic d'une maladie thyroïdienne et de démontrer qu'elle en est son origine, en dosant ses hormones (hypothalamo-hypophysaire ou au niveau de la glande).

## 1) Développement de la glande thyroïdienne

### a) Localisation anatomique

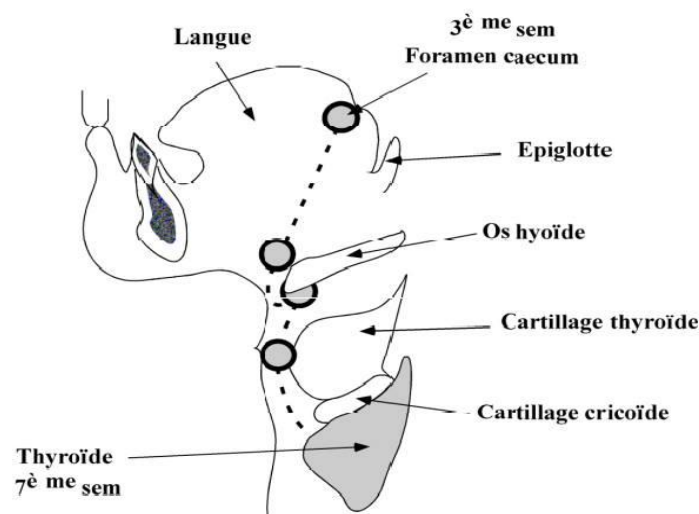
La thyroïde est une glande située à la face antérieure du cou, devant la trachée et plus précisément devant le cartilage thyroïde. Il s'agit d'une glande bilobée dont les 2 lobes sont reliés par un isthme, elle est convexe à sa face antérieure et concave à sa face postérieure. Sa vascularisation est assurée par les artères thyroïdiennes : 2 supérieures et 2 inférieures qui ont un très grand débit sanguin ce qui permet de faire varier de façon très rapide la concentration en hormones thyroïdiennes en fonction des besoins des tissus.



### b) Embryologie de la glande thyroïde

La glande thyroïde apparaît sous la forme d'une excroissance épithéliale du planché du pharynx entre la copule et le tubercule impair au niveau de ce que deviendra le foramen caecum, elle est donc d'origine endodermique.

## Embryologie de la thyroïde



Le développement de la glande thyroïde consiste en 3 étapes :

- le développement embryonnaire initial
- la migration devant le pharynx
- la croissance et l'apparition des fonctions thyroïdiennes lorsque la loge anatomique est atteinte

L'une des particularités de la thyroïde est sa migration au cours du développement jusqu'à sa loge anatomique. La mise en place de la thyroïde survient autour de la 7ème semaine de développement. Les cellules thyroïdiennes vont descendre devant le pharynx et la glande va acquérir son aspect bilobé. Pendant sa migration la thyroïde va rester connectée à la langue par le canal thyroéoglosse qui disparaît dès que la loge anatomique est atteinte, ainsi il ne persiste que la pyramide de Lalouette.

La thyroïde atteint sa localisation finale aux 7ème-8ème semaines et la production hormonale débute à la fin du 3ème mois. Le fœtus dépend de sa propre production d'hormones thyroïdiennes à partir du 3ème mois cela veut donc dire qu'il dépend de celle de la mère pendant le premier trimestre. Par conséquent le statut thyroïdien de la mère est très important pour le développement notamment cérébral de l'enfant.

Les cellules C qui secrètent la calcitonine dérivent des corps ultimobranchiaux dont l'origine sont les cellules de la crête neurale (ectoderme). L'origine des cellules thyroïdiennes et des cellules C embryonnaires ne sont pas équivalentes / !\ Le professeur à préciser que ceci était un point très important à retenir

Certaines protéines facteurs de transcription jouent un rôle important dans le développement initial de la thyroïde : TTF-1, TTF-2, PAX-8, TSHR. En effet lorsqu'il y a mutation de l'une d'elle, la conséquence sera soit une mauvaise formation de la glande en elle-même (unilobée) soit une migration anormale et la thyroïde sera alors ectopique.

Ses mutations ne sont pas anodines car la fréquence des hypothyroïdies congénitales est de 1/4000 naissances, les causes de ses hypothyroïdies congénitales sont très variées : problèmes au niveau des mécanismes de la mère ou mutations des gènes des facteurs de transcription TTF-1, TTF-2, PAX-8 ou TSHR.

### Thyroid organogenesis

Embryonic stage			TTF-1	TTF-2	PAX-8	TSHR	Functional differentiation
Mouse	Human						
E 8.0	18d	Undifferentiated pharyngeal endoderm	-	-	-	-	-
		↓					
E 8.5	20d	Formation of thyroid anlage and bubbling	+	+	+	-	-
		↓					
E 9.5	28d	Migration	+	+	+	-	-
		↓					
E 11.5	6-7w	Survival/proliferation of precursor cells	+	+	+	-	-
		↓					
E 15.5	8w	End of migration. Onset of functional differentiation	+	+	-	+	+
		↓					
E 17.5	13-14w	Expansion of differentiated follicular cell population	+	+	+?	+	+

/ !\ Le professeur précise que ce n'est pas un tableau à apprendre par cœur

Arrivée dans sa loge anatomique la thyroïde va être capable de synthétiser les hormones thyroïdiennes mais elle n'est pas encore régulée par le système hypothalamo-hypophysaire, cela veut dire que les cellules thyroïdiennes sont capables d'exprimer le récepteur de la TSH mais ne répondent pas à l'action de la TSH dans un premier temps.

Les 3 facteurs de transcription TTF-1, TTF-2 et PAX-8 sont présents très précocement dans le développement embryonnaire de la thyroïde (à partir du 20<sup>ème</sup> jours), ils ont donc un rôle fondamentale dans migration, la survie et la prolifération des précurseurs thyrocytes.

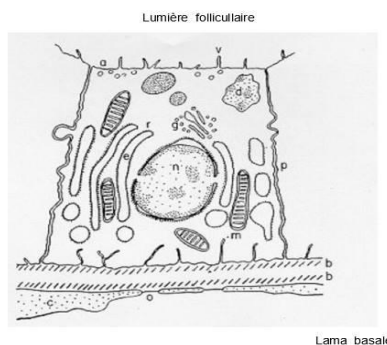
A partir des 7<sup>ème</sup>-8<sup>ème</sup> semaines c'est-à-dire à la fin de la migration, la présence de la TSH va permettre à la thyroïde d'acquies sa fonction. Effectivement la TSH est sécrétée par l'hypophyse et l'axe hypothalamo-hypophysaire à partir de la 12<sup>ème</sup> semaine de développement.

## 2) La synthèse des hormones thyroïdiennes

### a) **Composition de la glande thyroïde**

Chez l'adulte la thyroïde pèse 20g et l'isthme qui relie les 2 lobes mesure 20mm x 15mm d'épaisseur. / !\ Le prof précise que la taille de la glande est très importante car il ya une pathologie très fréquente en endocrinologie qui est la maladie de Basedow, elle correspond à une augmentation de la taille de la thyroïde, formation d'un goitre et donc hyperthyroïdie sous l'effet d'auto anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH. Il ajoute qu'il est aussi possible d'avoir un goitre et d'être hypothyroïdien dans ce cas les cellules thyroïdiennes ne sont pas fonctionnelles alors que la TSH est bien présente.

## La cellule folliculaire



La glande thyroïdienne est composée de follicules ou acinis et la partie luminale du follicule est isolée du reste du corps humain. Les cellules thyroïdiennes forment des follicules thyroïdiens qui sont des formations sphériques qui comprennent une paroi constituée par un épithélium simple reposant sur une lame basale et comportant 2 types de cellules : les cellules folliculaires et les cellules C.

Les cellules thyroïdiennes sont polarisées : le pôle basal repose sur la lame basale du follicule et le pôle apical présente des microvillosités (permettent d'augmenter la surface d'échange entre le milieu extracellulaire et intracellulaire) qui se projettent dans la colloïde (contenu pâteux et jaunâtre à l'état frais). Les deux faces latérales des cellules thyroïdiennes sont reliées aux cellules adjacentes par des jonctions serrées, ce qui permet une étanchéité complète du follicule ainsi la colloïde ne peut donc pas passer dans le milieu interstitiel. Les cellules C ne sont pas organisées en follicules mais en petits groupes entre les follicules, ce sont des cellules qui proviennent de la crête neurale.

Les cellules folliculaires ou thyrocytes ont un phénotype à fort pouvoir de sécrétion, elles sont endocrines car elles comprennent de nombreuses vésicules à la partie apicale, mais moins au pôle basale. Toutes les protéines/molécules nécessaires à la synthèse des hormones thyroïdiennes sont synthétisées au sein du thyrocyte. Le trafic intracellulaire entre le pôle basal et le pôle apical par mouvement de transcytose est fondamental

### b) Les hormones thyroïdiennes

La synthèse des hormones thyroïdiennes est complexe, elle revient à synthétiser :

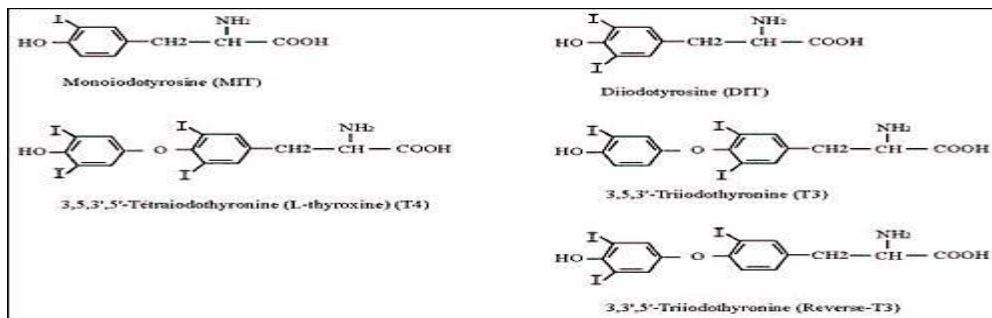
- la tétra-iodo- thyronine = L-thyroxine = T4 (4molécules d'iode)
- la 3,5,3',5'-triiodothyronine = T3(3molécules d'iode)

Ces hormones ont pour origine initiale un acide aminé : la tyrosine qui est contenue dans la thyroglobuline et qui va donner la monoiodotyrosine=MIT (1molécule d'iode) et la diiodotyrosine=DIT (2 molécules d'iode). Elles sont composées d'iode (comme leur nom l'indique), 3 molécules d'iode pour T3 et 4 molécules d'iode pour T4.

Le mécanisme de synthèse de ces hormones se résume par :

- une oxydation des iodures et intégration de l'iode dans la thyroglobuline
- une fixation de l'iode sur les tyrosines en MIT et DIT
- puis un couplage des iodotyrosines en iodothyronines : couplage de 2 DIT pour former la T4 et couplage de 1 DIT et 1 MIT pour former la T3

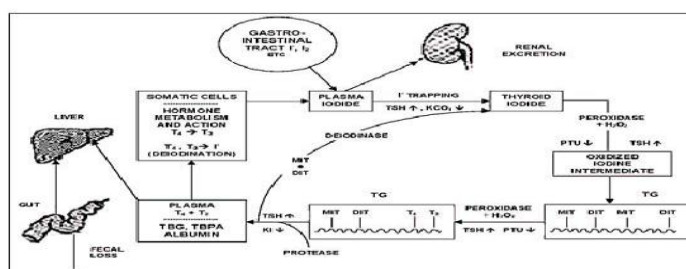
/ \ Le professeur insiste sur la différence entre une tyrosine qui a été iodée et 2 tyrosines qui ont été couplé et qui forme dans ce cas forme une thyronine.



### c) Le cycle de l'iode et son transport dans le thyrocyte

Ce cycle est relativement bien connu. L'iode va être ingéré par l'alimentation au niveau du tractus gastro-intestinal et pénétrer dans le sang. La quantité d'iode nécessaire est de 100 à 150 µg d'iode/jour mais tout n'est pas utilisé pour la synthèse des hormones thyroïdiennes.

### Le cycle de l'iode



Lorsque l'iode a pénétré dans le plasma, il va passer au niveau de la thyroïde ou il va être capté par un transporteur d'iode qui permet son passage dans la cellule thyroïdienne, puis il va être organisé c'est à dire fixé sur des tyrosines. Les hormones thyroïdiennes ainsi formées vont être secrétées dans le plasma et vont soit se lier à une protéine de liaison soit être libres, puis elles vont pouvoir agir sur leur cellules cibles par l'intermédiaire des récepteurs.

La majeure partie de ses hormones thyroïdiennes est filtrée et métabolisée au niveau du foie puis éliminée par le colon. L'autre petite partie qui a été utilisée au cours de la synthèse des hormones thyroïdiennes va pouvoir être réutilisée dans le cycle grâce à l'action d'enzyme qui permettent de détacher les molécules d'iode des MIT ou de DIT.

Le transport de l'iode à l'intérieur de la cellule se fait par 2 mécanismes principaux. L'iode subit un transport vectoriel : il entre par transcytose à l'aide du transporteur actif  $\text{Na}^+$ /iode = NIS situé au pôle basolatéral (on peut observer un marquage du NIS dans les membranes basolatérales et basales du thyrocyte) puis il ressort du thyrocyte au niveau du pôle apical de façon passive donc dans le sens du gradient grâce à une protéine membranaire qui est la pendrine (dans les maladies rares d'hypothyroïdie congénitale, il est connu des mutations sur la protéine NIS mais également au niveau de la pendrine)..

Il y a 20% d'iode attrapé par les cellules thyroïdiennes à chaque passage et sa concentration dans le cytoplasme est 20 à 50 fois supérieure à celle du plasma cela confirme donc qu'il ya un mécanisme actif qui permet la captation de l'iode dans le thyrocyte.

#### d) La thyroglobuline

L'iode se retrouve dans la colloïde et va être organisé sur la thyroglobuline. La thyroglobuline est une très grosse protéine glycosylée de plusieurs centaines de kDa, synthétisée par le thyrocyte, elle est la plus abondante de la glande thyroïde.

Sa synthèse est simple et sa sécrétion est polarisée : synthétisée au niveau du réticulum endoplasmique (RE) ou elle subit des modifications post-traductionnelles, elle passe au niveau de l'appareil de Golgi puis grâce à des vésicules de sécrétion elle va migrer dans la colloïde ou vers la sang (trafic inverse).

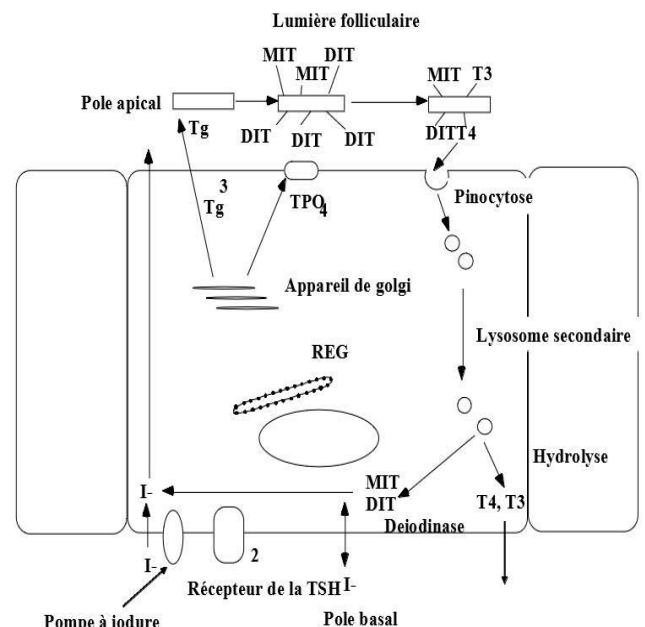
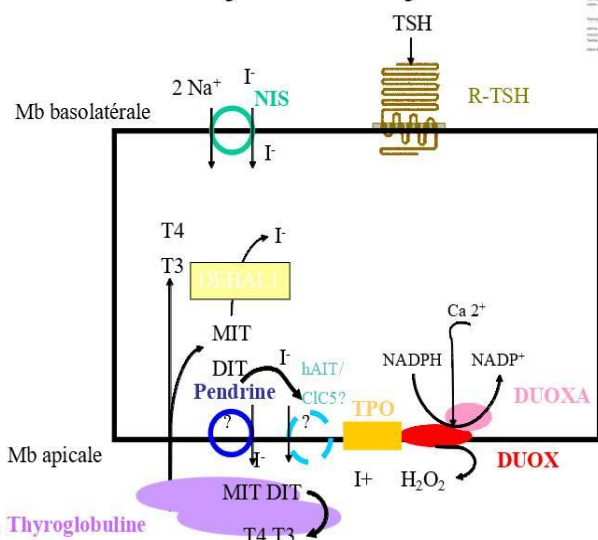
L'iode une fois dans la colloïde, se fixe sur des tyrosines de la TG, il ya donc une intégration de l'iode dans la TGN :

-Oxydation de l'iode

-fixation de l'iode sur les tyrosines afin de former la DIT et la MIT

- Couplage 2DIT qui donne la T4 et de 1MIT et 1DIT qui donne la T3 (ces molécules sont retrouvées sur la TGN)

### Hormonosynthèse thyroïdienne





Certaines protéines jouent un rôle dans l'oxydation de l'iode, d'autres dans l'organification de l'iode ou encore d'autres dans le couplage des iodotyrosines : la thyroïde peroxidase = TPO est située à la membrane apicale du thyrocyte et participe à la formation de T3 et T4 (TPO important de retenir le nom de cette enzyme car en pathologie de la thyroïde certains Ac peuvent être dirigés contre la TPO).

La TGN contient donc de la MIT, DIT, T3 et de la T4 cependant dans le sang la T3 et la T4 ne sont plus couplés à la TGN mais libres ou liées par des liaisons de faibles énergies à la TBG (thyroxine-binding globuline).

La TGN va être protéolysée dans les lysosomes par des enzymes protéolytiques qui fonctionnent à pH acide, elle est donc endocytosée par pinocytose dans un premier temps dans les endosomes précoces puis tardifs et enfin les endosomes vont fusionner avec les lysosomes : formation d'endo-lysosomes. Finalement la TGN va donc libérée au pôle basal des acides aminés et des molécules de T3 et T4 à partir des vésicules obtenues lors de la protéolyse.

### 3) Régulation de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes

La synthèse et la sécrétion de T3 et T4 est contrôlée par la TSH. Quand il y a sécrétion de TSH on observe une augmentation immédiate des hormones thyroïdiennes, elle est due à un relargage des vésicules de stockage situées au pôle basal du thyrocyte, puis plusieurs minutes plus tard la néo-synthèse est activée.

Après avoir effectuée son rôle, l'hormone thyroïdienne est métabolisée sous forme inactive puis éliminée. Une partie de la T4 va pouvoir être métabolisée dans le foie et va perdre son activité, les voies de modification de la T4 sont variées :

- Certaines molécules de MIT et DIT vont pouvoir être deiodinées par des **deiodinases**, l'iode sera donc de nouveau disponible pour retourner dans la colloïde. La proportion de deiodination est relativement faible par rapport à la quantité incorporée dans T3 et T4 : T4 va donner T3 ou T3 va donner la r-T3 (métabolite inactif)
- Des glucuronidations
- Des sulfonisations
- Des clivages entre 2 cycles

#### a) **Les déiodinases**

Le métabolisme est variable, chez l'individu normal, la majorité des hormones thyroïdiennes produites sont de la T4 et l'hormone active est la T3 donc il y a un passage de T4 en T3 qui provient de la désiodination extra-thyroïdienne de la T4.

Trois enzymes interviennent majoritairement dans la régulation de l'activité des hormones thyroïdiennes : les D1, D2 et D3.

Elles ont une spécificité de substrat et d'expression, elles sont tissus spécifiques et leur expression varie en fonction du développement et l'âge de l'individu. Elles sont fondamentales car elles participent à la bioactivité des hormones thyroïdiennes.

D1 (rôle peut important chez l'Homme) permet le passage de T4 en T3 ou de T3 en r-T3. On le retrouve dans le foie, le rein et la thyroïde. Le substrat est meilleur pour r-T3 et T4 mais a une faible spécificité pour T3.

D2 est localisé dans le cerveau et dans l'hypophyse.

D3 se trouve dans le cerveau et le tissu placentaire. Elle a une importance considérable notamment au niveau du cerveau car elle permet la transformation de T4 en T3 au niveau des neurones.

Les déiodinases jouent donc un rôle majeur dans l'action biologique régulée de façon extrêmement spécifique par les hormones thyroïdiennes.

## Les deiodinases

Type	D1	D2	D3
	T4	T4	T4
	T3 , rT3	rT3 , T3	rT3
	T2	T2	T2
Tissues, e.g.	liver, kidney, thyroid	brain, pituitary, skeletal muscle, brain, placenta heart (?)	fetal tissues
Substrates	rT3 > T4 > T3	T4 > rT3	T3 > T4
Km Values	0.1 – 10 $\mu$ M	1 nM	10 nM
Function	plasma T3 production	local T3 production	T3 degradation
Inhibitors (IC <sub>50</sub> , nM)			
PTU	5	> 1000	> 1000
IAc	2	1000	1000
GTG	0.05	1	5
Hypothyroidism	decrease	increase	decrease
Hyperthyroidism	increase	decrease	increase

/ \ Ce tableau n'est pas à apprendre par cœur

Quand il ya hypothyroïdie, on observe que la D1 diminue, la D2 augmente et la D3 diminue. En cas d'hyperthyroïdie on observe exactement l'inverse. En hypothyroïdie la D2 va faciliter l'action des hormones thyroïdiennes en augmentant localement la T3, qui est l'hormone la plus active sur les récepteurs. La D2 est donc un facteur combattant l'hypothyroïdie.

En clinique, on préfère doser la T3 et la T4 car la T4 est un bon reflet de la synthèse des hormones thyroïdiennes et la T3 est un bon reflet du potentiel d'activité des hormones.

### b) Les transporteurs des hormones thyroïdiennes dans le sang

Quand la T3 et la T4 sont secrétées dans le sang, elles se lient à des protéines de transport : TBG (thyroxine binding globuline), TTR (transthyrétine) ou ALB(albumine). La TBG a la plus grande affinité pour la T3 et la T4, c'est pour cela que la TBG a la plus grande concentration.

Les demie vies de ces protéines sont courtes : 5 jours pour la TBG, 2 pour la TTR et 15 pour l'albumine.

La concentration de ses hormones de transport peut parfois interférer sur la physiologie la thyroïde. Si ses protéines de transport diminue (ex : situation de rachitisme) alors on observera une quantité plus importante d'hormones libres. De ce fait lorsque l'on dose la quantité libre par rapport à la quantité totale d'hormones thyroïdiennes, il peut y avoir des discordances suite à des niveaux d'expression des concentrations variées de ses protéines de transport.

Il existe très peu d'hormones libres dans le sang et pourtant ce sont elles qui sont actives : il faut donc que T4 soit détachée de la protéine de liaison pour pénétrer dans la cellule cible ou être transformé en T3.

## Transport de la T4 et de la T3 dans le sang

	TBG	TTR	ALB
Molecular weight (k daltons)	54*	55	6
Structure	Monomer	Tetramer	Monomer
Carbohydrate content (%)	20		
Number of binding sites for T <sub>4</sub> and T <sub>3</sub>	1	2	Several
Association constant, K <sub>a</sub> (M <sup>-1</sup> )			
For T <sub>4</sub>	1 × 10 <sup>11</sup>	2 × 10 <sup>10**</sup>	1.5 × 10 <sup>10**</sup>
For T <sub>3</sub>	1 × 10 <sup>11</sup>	1 × 10 <sup>11</sup>	2 × 10 <sup>11</sup>
Concentration in serum (mean normal, mg/liter)	16	250	40,000
Relative distribution of T <sub>4</sub> and T <sub>3</sub> in serum (%)			
T <sub>4</sub>	75	20	5
T <sub>3</sub>	75	<5	20
In-Vivo Survival			
Half-life (days)	5***	2	15
Degradation rate (mg/day)	15	650	17,000

Les hormones thyroïdiennes agissent par l'intermédiaire de récepteur nucléaire, elles passent à travers la membrane plasmique grâce à des transporteurs puis en arrivant dans le cytoplasme la T4 pourra être transformé en T3 ou parfois T4 est déionisée directement dans le plasma en T3 et enfin T3 va entrer dans le noyau et se fixer sur les récepteurs des hormones thyroïdiennes.

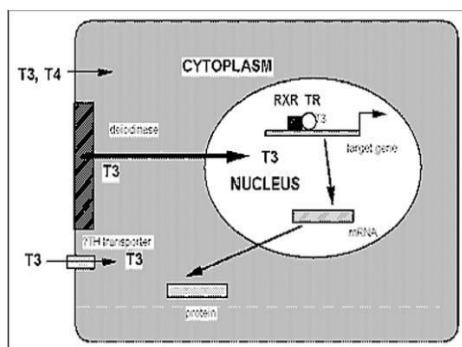
Il ya 2 types de récepteurs des hormones thyroïdiennes : récepteurs  $\beta$  ( $\beta 1$  et  $\beta 2$ ) et récepteurs  $\alpha$  ( $\alpha 1$  et  $\alpha 2$ ) qui sont fixés sur les éléments de réponse de l'ADN, ils peuvent former des homodimères ou des hétérodimères (r.RXR). Ils ont une activité assez similaire mais présentent une expression tissu spécifique. TR $\beta$  et TR $\alpha$  n'ont pas obligatoirement la même fonction physiologique mais possèdent le même ligand.

La fixation des hormones thyroïdiennes sur leurs récepteurs modifie l'interaction du récepteur avec les co-facteurs et favorise la transcription ou au contraire bloque la transcription des gènes cibles.

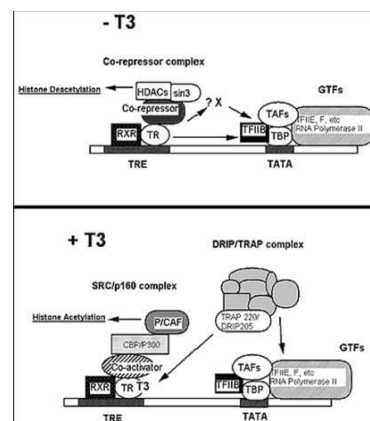
Sans T3 on observe une activation des co-répresseurs et un recrutement des HDAC (histone déacetylase) qui permet la déacétylation des histones et par conséquent une répression du gène cible.

En présence de T3, on observe une libération des co-répresseurs et une fixation de co-activateurs HAT qui acétyl les histones ce qui permet une activation de la transcription du gène cible.

## Les récepteurs des hormones thyroïdiennes



## Recrutement de co--répresseurs et co--activateurs



Les principales fonctions physiologiques des hormones thyroïdiennes :

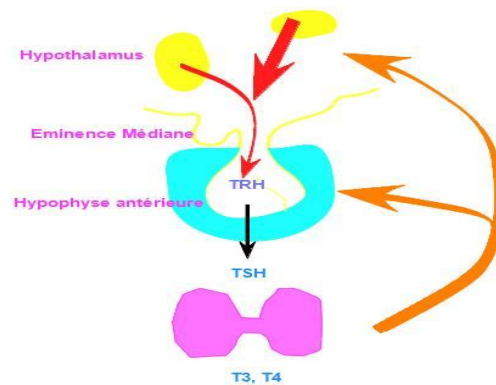
- rôle fondamental dans le contrôle du métabolisme (T3 et T4)
- participe à la synthèse protéique
- taille et nombre de mitochondrie
- entrée du glucose dans les cellules
- contrôle de la glycolyse et de la gluconéogénèse
- mobilisation des lipides.

Ces actions physiologiques sont importantes à connaitre car lorsqu'il y a un défaut ou un excès d'hormones thyroïdiennes le tableau clinique est en rapport avec ses fonctions physiologiques.

Pour faire le diagnostic étiologique de la maladie thyroïdienne, il faut faire un dosage biologique de T3 , T4 et la TSH afin de déterminer si la maladie est d'origine hypothalamo-hypophysaire ou au contraire d'origine thyroïdienne. Les neuropeptides tel que la TRH ne sont pas dosable ( sauf CRF dans des situation particulières).

### c) L'axe thyroïdien et la TRH

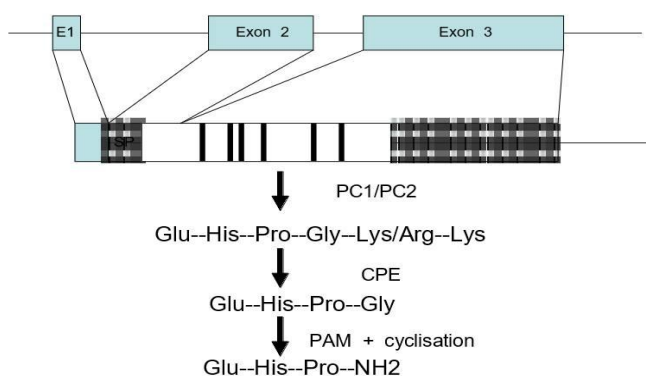
## Axe thyroïdienne



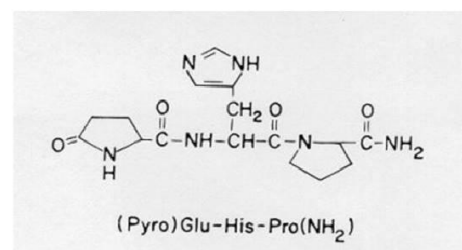
La TRH est un neuropeptide synthétisé par l'hypothalamus qui est libéré dans le système porte et qui contrôle la synthèse de la TSH par l'hypophyse antérieure, et la TSH régule la sécrétion de T3 et T4 en se fixant sur son récepteur du pôle baso-latéral des thyrocytes. Un rétrocontrôle négatif par T3 et T4 : si T3 et T4 augmente TRH diminue, TSH diminue et le système retrouve un nouvel état d'équilibre de façon à s'adapter à la situation.

Le TRH est un tri-peptide ou pyroGlu-His-Pro-NH<sub>2</sub> (3 exons d'un gène en position 3q13), qui comporte une fonction amide en C-ter et qui a subi une modification au niveau de l'acide glutamique en N-ter. La TRH est très conservée. Le pro-TRH est constitué de 6TRH peptides. Le récepteur de la TRH est couplé à une protéine G (RCPG), elle stimule la synthèse de la TSH par l'hypophyse et ce tri-peptide subit un rétro-contrôle négatif par le T3 et T4.

### Structure du TRH



### Le TRH



Ces 6 TRH sont obtenues pas clivages par des pro-convertases (CPE =carboxy peptidase E) au niveau des doublets di-basiques (Lys-Arg) (chaque barre noire représente un peptide de TRH). Puis par l'intermédiaire de la PAM+ cyclisation il va y avoir la formation d'une fonction amine au C-ter, il y a donc une perte de la fonction carboxylique.

#### **d) La TSH**

La TSH (thyreo stimulating hormone) est une glycoprotéine hypophysaire de 35kDa composée de 2 sous unités :

-une sous unité  $\beta$  spécifique en position 1p13

-une sous unité  $\alpha$  commune avec la LH et la FSH (les 3 glycoprotéines hypophysaires) en position 6q12

Elle est synthétisée par les cellules thyrotropes et active un RCPG exprimé au pôle baso-latéral des thyrocytes. La TSH régule la synthèse et la sécrétion de la T3 et de la T4 et subit un rétrocontrôle négatif par la T3 et la T4.

Le récepteur de la TSH qui est un RCPG (gène : chr 14q31 composé de 10exons) est composé de 764 acides aminés, il comprend :

-1 grand domaine extracellulaire de 394aa,

-1 domaine transmembranaire de 266aa

-et 1 petit domaine intracellulaire de 83aa.

La TSH se fixe par l'intermédiaire de la sous unité  $\beta$  essentiellement. Il existe plusieurs isoformes de ce récepteur obtenus par épissage alternatif.

Lorsque l'on fait un marquage du récepteur de la TSH on remarque qu'on le retrouve exclusivement à la partie baso-latéral et non pas en apical du thyrocyte car il n'y a pas de TSH dans la colloïde. Le récepteur de la TSH a donc une expression polarisée dans le thyrocyte. Ce récepteur à la TSH est exprimé dans les cellules folliculaires de la thyroïde, les lymphocytes circulants, le tissu adipeux, le rein et le thymus. On ne connaît pas encore bien la fonction de ce récepteur dans les autres cellules.

#### **e) Rétrocontrôle de l'axe thyrotrope**

Le rétrocontrôle négatif extrêmement précis de l'axe thyrotrope permet au système de s'adapter en permanence aux variations et de façon à ce que les valeurs des concentrations de T3 et T4 soient dans les limites de la normale.

*/ \ Le professeur insiste sur le fait que si un individu a une hypothyroïdie alors la T3 et T4 est basse, mais la TSH peut être élevée ou basse car le problème peut être soit thyroïdien soit hypophysaire*

### **4) Les pathologies de l'axe thyrotrope**

#### **a) Explorations biologiques**

Les deux grandes pathologies de l'axe thyrotrope sont l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie.

**Dosage sans stimulation** : ils sont suffisants pour le diagnostics des maladies thyroïdiennes

-T3, T4 : Totale

Forme libre

-TSH : permet de situer l'anomalie

-Thyroglobuline (TGN) : permet d'évaluer l'activité de la glande

-TBG, TTR, ALB

### Dosage après stimulation

-Test au TRH (milieu hospitalié). Dosage de la TSH après injection de la TRH

### Dosage des autos anticorps antithyroïdiens

Ac dirigés contre les protéines de la thyroïde de 3 types :

-anti TGN et anti TPO (maladie d'Hashimoto : des Ac contre la TPO détruisent la thyroïde)

-et les anti récepteur TSH (maladie de Basedow)

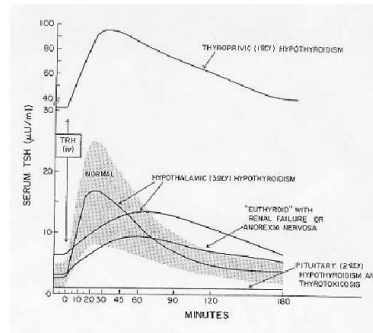
### Dosages non spécifiques

On dose aussi les hormones thyroïdiennes. La T4 qui circule à >99% de façon liée (TGB, ALB ...) mais seulement l'hormone libre peut entrer dans les cellules et activer le récepteur. Certains médicaments ou pathologies interfèrent avec la liaison aux protéines de transport. Le dosage de la T4 libre est courant, il est le meilleur reflet du statut thyroïdien de l'individu, celui de la T4 totale est à laisser aux spécialistes (indications rares). Le dosage de la fraction libre de la T3 est techniquement difficile donc il n'est pas réalisé en routine (part libre : 0,3% de la fraction totale). En routine on demande une T4 libre, T3 et une TSH.

Hormone	Metric	SI Units	Variation sans rapport avec une maladie thyroïdienne
Total T4	4-11 ug/dl	60-140 nM	Modification des protéines de liaison Compétition de la liaison de la T4
Free T4	0.7-2.1 ng/dl	10-25 pM	Facteurs méthodologiques Variation de l'albumine
Total T3	75-175 ng/dl	1.1-2.7 nM*	Modification des protéines de liaison Compétition de la liaison de la T3 Nutrition, pathologies
Free T3	0.2-0.5 ng/dl	3-8 pM*	Facteurs méthodologiques
Reverse T3	15-45 ng/dl	0.2-0.7 nM	Nutrition, pathologie chronique, chirurgie
TSH	0.3-4.0 mU/l	1-15 pM#	Variation diurne, sécrétion pulsatile
TSH $\alpha$ subunit	<0.2 ug/dl	<100 pM	Menopause Hypogonadisme
Thyroglobulin	1-20 ug/l	1.5-30 pM+	Méthodologie, Anticorps

Il existe aussi le test au TRH, il est très rarement réalisé et peu adapté en clinique : on injecte à un patient de la TRH et on dose la TSH. On observe une augmentation de la TSH puis 120 minutes (2h) après l'injection de TRH la concentration de TSH diminue et revient à sa valeur normale. En effet, l'augmentation de la TSH entraîne une augmentation de T3 et T4 et donc un rétrocontrôle négatif qui conduit à la baisse de la TSH.

### Test au TRH



Cette augmentation varie en fonction de la personne mais il existe une limite inférieure et supérieure définies sur une population dite normale.

Ce test évalue la capacité qu'a l'hypophyse à synthétiser de la TSH, la diminution de la TSH dépend directement de la quantité sécrétée initialement et de la demi vie de cette dernière.

Dans le cas d'une situation d'hypothyroïdie d'origine thyroïdienne : la TSH est élevée de base si on ajoute du TRH on aura alors une augmentation encore plus importante de TSH.

Dans le cas d'une hypothyroïdie d'origine hypophysaire : l'injection de TRH n'a pas d'effet, l'hypophyse ne sécrète donc pas de TSH.

#### b) Imagerie et anatomo-pathologie

-Echographie, radiologie (scanner ou IRM), scintigraphie, biopsie.

/!\ Le professeur est passé assez vite sur la partie imagerie

#### c) L'hypothyroïdie

L'hypothyroïdie congénitale est la première cause d'hypothyroïdie, elle est suffisamment fréquente pour justifier un dépistage néonatal qui est différent selon les pays :

-En France il est obligatoire pour tous les enfants et il consiste en un dosage de la TSH sur papier collecté à la maternité et envoyé dans un centre de dépistage. Si le dosage de la TSH est anormalement élevé alors on effectue un dosage sérique de la TSH et un dosage de T3 et T4. L'enfant est immédiatement mis sous traitement.

- Aux USA le test consiste en un dosage de la T4 puis de la TSH si la T4 est basse.

Après la naissance on observe un pic de TSH qui diminue quelques semaines après, il ne présente aucun risque car la T3 et T4 sont normales, on parle alors d'hypothyroïdie compensée qui est une situation physiologique ou on peut observer une augmentation de la TSH et T3 et T4 normales.

### **Etiologies des hypothyroïdies congénitales :**

Il ya 3 grandes étapes du développement de la thyroïde : le développement, la migration et la croissance.

- Il peut y avoir une anomalie dans le **développement de la thyroïde**, on parle de dysgénésies thyroïdiennes : agénésies (hypothyroïdie dès la naissance), hypoplasies, ectopie (mutations TTF-1, PAX-8, TTF-2 qui sont des facteurs impliqués dans le développement de la glande thyroïde).
- On peut aussi observer des anomalies de **la croissance de la thyroïde** : anomalie du récepteur de la TSH, il peut ya voir une résistance à la TSH, une hypoplasie ou une agénésie. Une anomalie de la TSH ou encore une mutation de la protéine Gs. Dans certaines situations l'enfant peut naître avec un goitre thyroïdien, la thyroïde est en place et est capable d'être stimulée par la TSH. Le problème vient donc d'une anomalie de l'organogénèse et donc de la synthèse des hormones thyroïdiennes.
- Anomalie de la concentration en iode
- Anomalie de l'oganification de l'iode
  - Défaut de la TPO
  - Anomalie de la production d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>
  - Syndrome de Pendred
- Défaut de synthèse ou de transport de la thyroglobuline
- Anomalie de déiodinases
- **Anomalie hypothalamique**
  - Isolée : défaut de synthèse de la TRH
  - Associée à une anomalie de la ligne médiane : hypoplasie septo- optique
- **Anomalie hypophysaire (exceptionnellement isolée)**
  - Anomalie de développement de l'hypophyse
  - Résistance à la TRH
  - Mutation de la sous unité  $\beta$  de la TSH
  - Post- hypophyse ectopique

### **Etiologie de l'hypothyroïdie chez l'adulte :**

- La thyroïdite qui est la plus fréquente (thyroïdite d'Hachimoto)
- Forme congénitale partielle
- Induite par traitement : lithium, amiodarone, anticonvulsivants
- Rarement une résistance aux hormones thyroïdiennes par mutation de la sous unité  $\alpha$  ou  $\beta$  du récepteur des hormones thyroïdiennes.
- Goitre asymptomatique
- Maladie chronique



## d) L'hyperthyroïdie

### L'hyperthyroïdie congénitale :

On observe une augmentation de la T3 et de la T4 ainsi qu'une TSH basse. Il n'y a pas de dépistage de l'hyperthyroïdie car d'une part elle est exceptionnelle et d'autre part elle se voit directement cliniquement.

Etiologies de l'hyperthyroïdie congénitale :

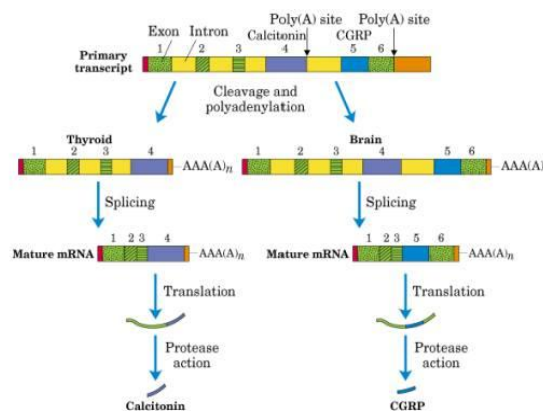
- Transfert d'anticorps de la mère vers l'enfant
- Mutation de récepteur de la TSH de façon exceptionnel
- Hyperthyroïdie transitoire (reste encore mal expliquée)

### Hyperthyroïdie chez l'adulte

- La plus fréquente est la maladie de Basedow : anticorps stimulants contre le récepteur de la TSH
- Adénome toxique de la thyroïde : mutation activatrice du récepteur de la TSH (tumeur bénigne) ou mutation somatique de la protéine Gs
- Adénome sécrétant de la TSH (rare)
- Intoxication par les hormones thyroïdiennes

## e) La calcitonine

### Calcitonine et CGRP : deux peptides différents issus du même gène



La calcitonine est une hormone synthétisée par les cellules C de la thyroïde qui sont des cellules parafolliculaires qui sont situés entre les follicules thyroïdiens et qui dérivent du corps ultimobranchial.

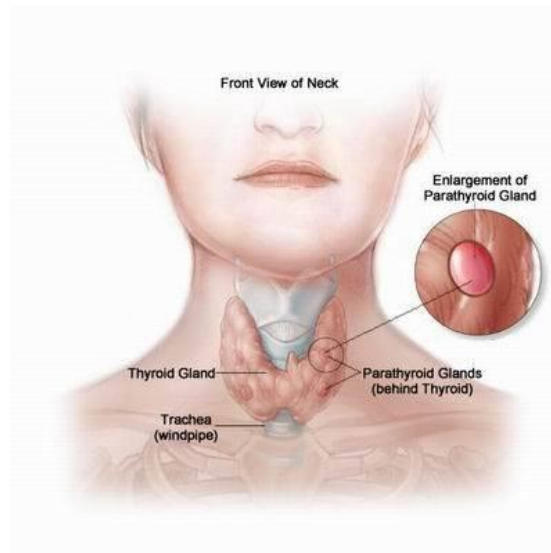
La calcitonine régule la sécrétion et le métabolisme du calcium, de la gastrin, la cholecystokinine, le glucagon et la 1,25(OH)2D, elle a donc un rôle important dans toutes les voies métaboliques du calcium.

La calcitonine est un peptide de 32 acides aminés synthétisé à partir d'une pro-hormone et qui agit par l'intermédiaire d'un RCPG. Elle est particulière car à partir du même transcrit d'ARNm, du même gène on obtient 2 peptides différents dans la thyroïde et dans le cerveau par un mécanisme que l'on appelle l'épissage alternatif : la calcitonine est exprimée dans la glande thyroïde et la CGRP dans le cerveau. Ces deux peptides ont une fonction physiologique différente.

### Fonctions biologiques de la calcitonine :

- Régulation du calcium
  - Diminue la résorption osseuse, bloque les ostéoclastes
  - Augmentation de l'excrétion rénale du calcium par diminution de la réabsorption du calcium. En même temps que la stimulation de la production de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$
  - Inhibition de la plupart des enzymes du tractus digestif

## 5) Les parathyroïdes



Les parathyroïdes sont au nombre de 4 petites glandes endocrines situées à la face postérieure de la glande thyroïde. Les cellules qui composent ces glandes sont en cordons entre lesquelles se dispose un réseau conjonctif riche en cellules adipeuses et contenant de nombreux capillaires sanguins fenestrés. L'activité de sécrétion des cellules des parathyroïdes est directement dépendante du taux de calcium dans le sang.

La PTH (gène localisé sur le chr11 contenant 3 exons) est un polypeptide de 84 acides aminés ayant un poids moléculaire de 9,5kDa. Ce polypeptide est obtenu à partir d'une préprohormone de 115 acides aminés. Le signal peptide contient 25 acides aminés. Les 6 acides aminés de l'extrémité N-ter sont sans fonction biologique connue.

### **Régulation de la synthèse et de la sécrétion :**

Son principal régulateur est le calcium. La régulation est très sensible car de faibles variations de calcium modifient la sécrétion de la PTH. Le but est donc de prévenir l'hypocalcémie.

### **Métabolisme :**

Le métabolisme de la PTH a lieu dans les organes périphériques, tout d'abord une dégradation peptidique à lieu puis une élimination rénale.

### **Fonctions de la PTH :**

Elle prévient l'hypocalcémie en favorisant la réabsorption du calcium par le rein, l'hydroxylation de la 25-OHD3 et en augmentant la mobilisation du calcium osseux.

Elle agit par l'intermédiaire d'un récepteur couplé aux protéines G qui permet l'activation de l'adénylate cyclase.

La fonction principale de la PTH est de réguler la calcémie et cette sécrétion de PTH est elle-même contrôlée par la calcémie, s'établit alors un rétrocontrôle très complexe entre le calcium dans le sang et la sécrétion et synthèse de PTH.

## DEDICACES

-A Ecoenen le plus beau hameau d'île de France

-A mes petits frères Ryan, Samy et Amir je vous aime !

- A ma sœur Inès bientôt l'EM et Mélody mboté na yo

-A la Team Défi pré-Wei : Marianna bang bang, Ines bientôt falucharde maggle, Sylvain futur coordo (arrête de manger des gauffres stp), rubs mon tchikito qui me donne chaud comme christiano, zoubb la vraie diva de Bichat, oublies jamais que tu t'es fait couché le 18 novembre 2016 devant les princes de l'amour.

**SPECIALE PENSEE A ORIANNE QUE JE COMPTE AFFICHER (parce qu'elle a ronéofiché, d'après elle c'est pas drôle) :**

**Qu'est ce que l'individu Oriane effectue quand elle casse les couilles ? cochez la(les) réponse(s) vraies :**

- A) Oriane court 10km alors qu'elle est anémique microcytaire normochrome et elle l'affiche sur les réseaux sociaux pour montrer qu'elle galbe son fessier.**
- B) Cette tshoin a un truc dans l'œil (elle croit que c'est de la ferraille alors que c'est un fils de sa putain d'écharpe) et elle se met de sérum physiologique en pleine BU**
- C) Elle trébuche, s'affale dans les escaliers, elle crie au peuple qu'elle n'a pas sa carte vitale (elle a peur de payer) et se retrouve aux urgences de force pendant 6h, au finale on lui dit d'aller voir un spécialiste mais c'est une foulure de l'auriculaire en vraie**
- D) Elle est graaaaaave cheum**
- E) Elle est relou sans rien faire, INFREQUENTABLE !**

**J'hésitais à te mettre un cœur mais je ne t'en mets pas ! Salut.**

- A la seule Corse de la Fac Calypso

-A la Team RDB : Naweel la twerkeuse des urgences, Steeve aka Joseph l'Homme musdé aka l'homme vif, Jeremy aka la force noire !

-A tous les invisibles de ma photo fb : Harold (charold mais orianne voulait pas que je l'écrive cette keh à mojito), bintaaa bintaaa ooooh, vicky la pompom de l'ambiance. Et a tous ceux qu'on voit : Mehdi, Maxime, Sarah, Estienne.

-A Imane la cette « Petite marocaine se tape Berlusconi ! Easy !»

- Au VP foot aka le tacleur à la Serge Aurier