

## UE7 GYNÉCOLOGIE – ENDOCRINOLOGIE

### FICHE COURS N°19 : BIOCHIMIE DES AXES THYROÏDE ET PARATHYROÏDE

#### I/ LA THYROÏDE :

##### A. CARACTÉRISTIQUES

Description - Localisation anatomique	<ul style="list-style-type: none"><li>- Glande bilobée reliée par un isthme, d'origine endodermique située à la face antérieure du cou, devant la trachée et le cartilage thyroïde.</li><li>- apparaît sous la forme d'une excroissance épithéliale au niveau du plancher du pharynx, entre la copule et le tubercule impair au niveau du futur foramen cæcum.</li><li>- Vascularisée par quatre <b>artères thyroïdiennes</b> : deux supérieures, deux inférieures avec un très grand débit ( permet de s'adapter aux besoins en hormones thyroïdiennes )</li><li>→ Chez l'adulte, la taille de la glande importante++ ( intérêt en pathologie : Maladie de Basedow)</li></ul>
Embryologie Organogenèse	<p>Développement particulier :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- migration de la glande thyroïde et de ses cellules au cours de son développement jusqu'à la loge anatomique : les cellules indifférenciées descendent devant le pharynx, et la glande prend son aspect bilobé tout en restant connectée à la langue via le <b>canal thyreoglosse</b> ( disparaît ensuite pour persister sous forme de <b>pyramide de lalouette</b> )</li><li>→ Rôle ++ de facteurs de transcription (TF1,TF2,PAX8) dans la différenciation et la migration de ces cellules :</li></ul> <p>si anomalie/ mutation :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- développement anormal de la glande ( petite taille, unilobé... )</li><li>- migration anormale de la glande ( glandes ectopiques, hypothyroïdie congénitale... )</li></ul> <p>→ La glande atteint sa position finale à la 7<sup>e</sup> semaine → Production hormonale dans la loge anatomique au début du 3<sup>e</sup> mois</p>
Composition	<p>Cellules thyroïdiennes organisées en follicules ou formation stérique. Chaque follicule comprend :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 2 types de cellules : les cellules folliculaires et les cellules C*</li><li>- une paroi : constituée par un épithélium simple, reposant sur une lame basale et dont le pôle apical présente des microvillosités ( permet d'augmenter la surface d'échange entre milieu extra et intracellulaire )</li><li>- <b>Colloïde</b> : substance amorphe, jaunâtre et pâteuse à l'état frais</li></ul> <p>→ Les cellules folliculaires sont reliées entre elles par des gaps junctions sur leur deux faces latérales = étanchéité complète du follicule, la colloïde ne peut pas passer dans le milieu interstitiel.</p> <p>* Cellules C : -cellules claires, endocrines, d'origine ectodermique, dérivant du corps ultimo branchial de la crête des cellules neurales,</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-organisées en petit groupe ( non organisées en follicules !! ) entre les cellules folliculaires</li><li>- contiennent de nombreuses vésicules au pôle basal + apical.</li><li>- particularité : phénotype de cellule à fort pouvoir de sécrétion ( calcitonine +++)</li></ul>

##### B. LA SYNTHÈSE DES HORMONES THYROÏDIENNES

Toutes les protéines nécessaires à la production des hormones thyroïdiennes sont contenues dans les Cellules folliculaires. Importance ++ du trafic intracellulaire entre pôle basal + apical de la cellule.

Molécules importantes	<ul style="list-style-type: none"><li>-Les 2 hormones thyroïdiennes : T3 = TriIodothyronine : issu du couplage entre une MonoIodotyrosine (MIT) et une DiIodotyrosine (DIT) T4 = TetraIodothyronine ou thyroxine: Couplage entre deux DIT</li><li>→ différence+++ entre MIT/DIT : tyrosines iodées et T3/T4 : tyrosines couplées pour former des <b>tyronines</b>.</li></ul> <p>-Thyroglobuline : Protéine de haut poids moléculaire, glycosylée, synthétisée dans le thyrocyte, et sécrétée dans la colloïde et qui contient des tyrosines.</p> <p>-TPO : Tyroid peroxydase : protéine membranaire située au pôle apical du thyrocyte, participe à la formation et la synthèse de T3 et T4, par la formation d'ions peroxydes. Intérêt ++ en pathologie ( auto-anticorps dirigés contre la TPO dans l'hypothyroïdie)</p>
-----------------------	---

**1. Cycle de l'iode :** L'iode est ingéré via l'alimentation au niveau du tractus gastro-intestinal ( environ 100 à 150 microgrammes/jours ), il pénètre dans le sang et est capté par une protéine de transport qui le fait entrer dans le follicule thyroïdien où il subit une organification qui permet la synthèse des hormones thyroïdiennes et leur sécrétion dans le plasma.

Étape 1. Entrée et sortie de l'iode.

2 mécanismes	<b>ACTIF</b> = Entrée de l'iode dans la Cellule au <b>pôle basolatéral</b>	<b>PASSIF</b> = Sortie de l'iode de la cellule au <b>pôle apical</b>
Protéines impliquées :	NIS = transporteur sodium-iodine : permet l'entrée de l'iode contre son gradient de concentration par échange d'un Na <sup>+</sup> et d'une molécule d'iode.	Pendrin : Protéine membranaire , permet la sortie de l'iode selon son gradient de concentration, après son transit dans le thyrocyte.

Étape 2. L'iode se retrouve dans la colloïde.

Oxydation de l'iode, intégration dans la thyroglobuline et fixation sur ses tyrosines = Organification ( par un certain nombre d'enzymes dont TPO +++)

Étape 3. Formation des MIT et des DIT

Étape 4. Couplage d'une DIT+MIT = formation de la T3 / ou Couplage de deux DIT = formation de la T4

→ Le tout se fait sur la thyroglobuline => Elle contient donc à la fois des tyrosines, des MIT/DIT non couplées, et des T3/T4.

Étape 5. Endocytose par pinocytose de la thyroglobuline puis protéolyse => Libération des T3 et T4 => Secretion des T3 et T4 au pôle basal.

NB : Une partie des MIT et des DIT non couplées vont être déionisées par des déionidases. Les ions iodures alors libérés vont retourner dans le cycle de la synthèse des hormones.

## 2. Métabolisme des hormones thyroïdiennes

Métabolisme variable, l'hormone produite en majorité c'est T4, or la plus active au niveau des récepteurs c'est T3, il y a donc plusieurs possibilités pour **T4** :

- Passage de T4 en T3 par déiodination (= perte d'une molécule d'iode), glucuronidation, sulfation, clivage de la liaison entre les 2 cycles, dé-amination oxydative.

**T3** : possibilité d'inactivation par déiodination = Passage de T3 en reverseT3 ( rT3).

→ Plusieurs enzymes impliquées dans la déiodination, très importantes car participent directement à la bio-activité des hormones thyroïdiennes :

<b>Les déiodinases</b>	3 types d'enzymes à expression tissu-spécifique, et à substrat différents.
D1	foie, rein + thyroïde. Permet le passage de T4 en T3 au niveau des tissus cibles, ou de T3 en rT3. Spécificité ++ pour rT3 et T4, faible pour T3
D2	Cerveau et l'hypophyse. Seul substrat T4.
D3	Importance ++ dans le cerveau : permet la transformation de T3 en T4 au niveau des neurones, T4 étant la forme active dans les neurones.
Précisions	→ Rôle majeur des déiodinases dans l'action biologique médiée par les hormones thyroïdiennes → la majeure partie des hormones provient de la deiodination extrathyroïdienne de la T4 → La deiodination de T4 en T3 est très finement régulée au niveau des tissus périphériques = Contrôle spécifique et important++ dans la physiologie du système.

Dans le sang : liaison de T3 et T4 à des protéines de transport : TBG+++ (meilleure affinité), trans-érythrine, voir albumine

→ Important ++ car très peu d'hormones libres(=hormones actives) dans le sang ( la majorité de T4 est sous forme liée) donc T4 doit être séparée des protéines de liaison pour être intégrée dans la cellule cible ou pour être transformée en T3.

Mode d'action des hormones thyroïdiennes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- action via des récepteurs nucléaires fixés sur les éléments de réponse de l'ADN.</li> <li>- 2 types de récepteurs : alpha et bêta =&gt; forment des homo dimères ou hétérodimères ( type RxR)</li> <li>→ Fixation des hormones sur leurs récepteurs = modification de l'interaction avec les cofacteurs, 2 possibilités :</li> <li>- recrutement de co-inhibiteurs/co-represseurs = Blocage de la transcription des gènes cibles</li> <li>- recrutement des co-activateurs = activation de la transcription des gènes cibles.</li> </ul>	
Principales fonctions physiologiques de T3/T4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contrôle du métabolisme +++</li> <li>- contrôle synthèse protéique, taille + nombres de mitochondries</li> <li>- participe à l'entrée du glc dans la cellule, glycolyse ++ et néoglucogenèse</li> <li>- participe à la mobilisation des lipides.</li> </ul>	
Régulation de l'axe thyroïdienne	<p>La synthèse des hormones thyroïdiennes est régulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire :</p> <p>Hypothalamus : sécrétion + libération TRH dans le système porte hypothalamo-hypophysaire → Fixation s. son récepteur niveau hypophyse antérieure → Synthèse TSH → fixation récepteur → Synthèse T3/T4</p>	
	TRH	TSH
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- tri-peptide : pyroGlu-His-Pro-NH2 très conservé</li> <li>-synthétisé par l'hypothalamus</li> <li>- gène : 3q13. 3 exons</li> <li>- 1 ProTRH =&gt; 6 TRH par : clivage au niveau lysine-arginine via proconvertase, puis modification de la fonction glycine par la CPE et enfin transformation COOH en NH2 par action de la PAM+ cyclisation.</li> <li>- action sur un RCPG → Stimule la synthèse de TSH par l'hypophyse</li> <li>- Rétrocontrôle négatif par T3 et T4</li> <li>- Non dosable en clinique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- glycoprotéine hypophysaire synthétisée par les c. thyroïdiennes</li> <li>-gène : 14q31. 10 exons</li> <li>- 2 sous unités : alpha (commune à FSH + LH) bêta (définit la spécificité de l'hormone)</li> <li>- 35 kda une fois glycosylée</li> <li>- action sur une RCPG : exprimé au pôle basolatéral des c. thyroïdiennes ( Pas apical car pas de TSH dans la colloïde!!!) et d'autres c. ( lymphocytes circulants, tissu adipeux, rein, thymus )</li> <li>plusieurs isoformes du récepteur par épissage alternatif → Régule synthèse + sécrétion de T3/T4</li> <li>- Rétrocontrôle Négatif par T3/T4</li> </ul>

## II / PATHOLOGIES DE L'AXE THYRÉOTROPE

	HYPOTHYROÏDIE	HYPERTHYROÏDIE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dépistage positif suivant les pays</li> <li>France : Dosage TSH sur papier collecté à la maternité</li> <li>USA : dosage de T4 puis TSH si T4 basse</li> <li>-TSH augmentée à la vérification</li> <li>T3 et T4 basses</li> <li>- Hypothyroïdie compensée : augmentation de TSH, T4 et T3 normales.</li> </ul>	<p>Diagnostic :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- augmentation T3 et T4</li> <li>-TSH basse</li> <li>-pas de dépistage</li> </ul>
Ethiologie congénitale	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Dysgénésie thyroïdite : agénésie, hypoplasie, ectopie (TTF-1, PAX-8, TTF-2)</li> <li>- Anomalie croissance thyroïde : récepteur TSH, TSH, mutation protéine Gs</li> <li>- Anomalie iode : concentration, organification ( défaut TPO, production H2O2, syndrome de Pendred</li> <li>- Défaut synthèse, transport thyroglobuline</li> <li>- Anomalie déiodinases</li> <li>- Anomalies hypothalamiques : isolée ( synthèse TRH) ou associée de la ligne médiane ( hypoplasie septo-optique)</li> <li>- Anomalies hypophysaires : dvpt hypophyse, résistance TRH, mutation ss unité bêta TSH, post hypophyse ectopique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transfert d'anticorps de la mère</li> <li>- Mutation du récepteur de la TSH</li> <li>-Hyperthyroïdie transitoire</li> </ul>
Ethiologie Adulte	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thyroïdite, Forme congénitale partielle</li> <li>-Induite par traitement : lithium, amiodarone, anticonvulsivants</li> <li>-Résistance aux hormones thyroïdiennes</li> <li>- Goitre asymptomatique, Maladies chroniques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Maladie de Basedow : anticorps stimulants contre les récepteurs de la TSH</li> <li>-Adénome toxique de la thyroïde : mutation activatrice du récepteur à la TSH, mutation somatique de la prot Gs</li> <li>- Adénome sécrétant la TSH</li> </ul>

EXPLORATIONS BIOLOGIQUES	→ Dosages sans stimulation : - T3, T4 : Totale (information sur la capacité totale de production de l'hormone) ou libre (qui nous donne la forme directement active, détachée de la TBG, on la dose donc plus souvent) ! - TSH (permet de savoir où se situe l'anomalie, on peut même doser les sous-unités $\alpha$ et $\beta$ ) - Thyroglobuline ( permet d'évaluer l'activité ou l'atrophie de la glande), protéines du sang : TBG, TTR, Albumine → Dosage après stimulation : - Test au TRH (rare) - Dosage de la TSH après injection de TRH → Dosage des auto-anticorps antithyroïdiens en cas de maladies auto-immunes : - hypothyroïdie = maladie d'Hashimoto : anticorps antiTPO, ou antiThyroglobuline - hyperthyroïdie = maladie de Basedow : anticorps contre les récepteurs TSH, miment l'action de la TSH et provoque une activation de ses récepteurs > goitre. → Dosages non spécifiques
IMAGERIE ET ANATOMO-PATHOLOGIE	→ Échographie ++ → Radiologie : scanner et IRM (en cas de cancer le plus souvent) → Scintigraphie ++ → Biopsie (type cellulaire d'une tumeur)

### III / LA PARATHYROÏDE : CALCITONINE ET PTH

**Parathyroïde** = ensemble de 4 petites glandes formées de cellules en cordon entre lesquelles se disposent un réseau conjonctif souvent riche en cellules adipeuses, contenant de nombreux capillaires sanguins fenestrés ; et situées à la face postérieure de la thyroïde. Synthétise la Parathormone (= PTH)

	CALCITONINE	PTH
Description	- Hormone synthétisée par cellules c de la thyroïde - peptide de 32 aa obtenu à partir d'une pro hormone, - 2 isoformes après épissage alternatif depuis un même transcrit : cerveau : CGRP = peptide premier gène de la calcitonine Thyroïde : calcitonine - action via RCPG. Agit en interaction avec la PTH.	- gène chromosome 11. 3 exons - polypeptides 84 AA, faible PM : 9,5kda obtenu depuis une préprohormone. . - SP de 25 AA - 6 AA d'extrémité N-ter sans fonction bio connue.
Fonction	> Régulation du calcium : - diminue la résorption osseuse, bloque les ostéoclastes - l'excrétion rénale du calcium par diminution de la réabsorption + stimulation production vitamine 1,25(OH)2D3 > Inhibition de la plupart des enzymes du tractus digestif et gastrin, cholecystokinine, glucagon, vitamine D	- Prévenir l'hypocalcémie +++ par : - réabsorption du calcium par le rein - Favorise Hydroxylation de 25-OH D3 - augmentation mobilisation calcium osseux  - Action via RCPG : activation protéine Gs, puis Adénylate cyclase
Régulation		Régulateur principal : Calcium - Sensible ++ Métabolisme : organes périphériques → dégradation peptidique → élimination rénale.

#### Qui dit fiche, dit raccourci des dédicaces :

**ShoutOut** à **THE Roneotypeuse** aka **bras cassé** qui a trop galéré pour sa ronéo (m'appelle même plus, **t'es graaaaaaante chiante**) aka **voleuse de chwichwi** (tu me dois 4 boîtes !!!) aka '**L'infréquentable**', elle m'entraîne dans sa chute après un proto et **elle se dit amie**, ça a des pieds en forme de panini et **ça se dit « Queen »**, Ca sort des 'dis un truc en africain' (really le manque de respect ?) et **ça se dit QLF**, retourne donner les 130ml de sang qu'il manque à L'EFS au lieu de t'évanouir stp (et **ça se prétend solidaire** !) En plus, elle se croit drôle avec son quizz en dédicace...haha **AUCUNE REPONSE N'EST EXACTE**, je sais même pas qui c'est cette Oriane...  
 Mon doigt te fait un coucou américain en passant ♥ ! (moi je te mets un coeur, même si tu le mérites pas **Bitch** !)

👑 **L'impératrice** 👑