

Chapitre 1

Ontogenèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde

Amélie Ryndak-Swiercz

La thyroïde est une glande endocrine située à la base du cou agissant sur le métabolisme de la plupart des cellules de l'organisme. Bien que les goîtres soient décrits depuis des temps reculés, la fonction thyroïdienne est restée longtemps mystérieuse. Au XIX^e siècle, King, un chirurgien anglais, révèle que la thyroïdectomie détermine l'apparition d'un myxœdème. Depuis, les connaissances ne cessent d'évoluer avec l'isolement de la thyroxine en 1925 par Kendall puis de la triiodothyronine et de la thyrotropine. Le rôle primordial de l'iode comme substrat et régulateur de la biosynthèse hormonale thyroïdienne est maintenant établi, mais certains acteurs de la physiologie thyroïdienne restent imparfaitement identifiés.

Ontogenèse

Embryologie thyroïdienne

L'ébauche médiane de la glande thyroïde apparaît au cours de la 3^e semaine de développement embryonnaire, et correspond à un épaississement endodermique du plancher du pharynx embryonnaire. De cet épaississement se forme une invagination qui, sous l'effet de l'allongement du cou, subit une migration caudale selon le trajet représenté par le tractus thyroglosse. Poursuivant sa migration, l'ébauche thyroïdienne médiane augmente de volume, acquiert une forme bilobée et prend sa place définitive à la partie antérieure de l'axe laryngotrachéal. En supérolatéral viennent

s'apprendre, lors de la 7^e semaine, les corps ultimobranchiaux dérivant des quatrièmes poches pharyngées. Sur ces ébauches latérales se différencient les cellules C productrices de la calcitonine. Ces cellules se situent ainsi quasi exclusivement dans la partie supérieure et latérale de chaque lobe thyroïdien. Leur nature neuroectodermique classiquement décrite est remise en cause par les études récentes. En effet le marquage des lignées cellulaires est en faveur chez les mammifères d'une origine endodermique des progéniteurs des cellules C [1]. Du contingent endodermique dérivent également les cellules folliculaires (ou vésiculaires) responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes. Celles-ci s'élaborent et sont stockées au sein de la thyroglobuline dont la synthèse débute vers le 29^e jour. Mais la thyroïde fœtale ne devient fonctionnelle qu'à partir de la 11^e semaine de développement.

Implication des facteurs de transcription dans le développement thyroïdien

De nombreux gènes sont essentiels au développement et à la production hormonale thyroïdienne. Grâce aux modèles murins, plusieurs facteurs de transcription impliqués dans l'ontogenèse thyroïdienne ont été mis en évidence. Leur connaissance a permis de mieux comprendre certaines dysgénésies thyroïdiennes responsables d'hypothyroïdies congénitales, parfois familiales.

NF κ B-1

NF κ B-1, connu auparavant sous le nom de TTF1, est un facteur de transcription impliqué dans le développement thyroïdien et le contrôle transcriptionnel des gènes de la thyroglobuline (TG), la thyroperoxydase (TPO) et du récepteur de la TSH [2]. Son expression est thyroïdienne mais aussi pulmonaire, hypophysaire et cérébrale. Ainsi les souris dont les deux allèles du gène (localisé en 14q13) ont été délétés décèdent prématurément de détresse respiratoire. Quelques cas de déficit relatif en TTF1 sont décrits chez l'homme associant hypothyroïdie congénitale avec thyroïde eutopique, détresse respiratoire par défaut de surfactant et troubles neurologiques (choréoathétose, retard mental, ataxie) [3,4]. L'étude génétique a mis en évidence des délétions et des mutations non-sens à l'état hétérozygote suggérant un mécanisme physiopathologique d'haplo-insuffisance.

FOXE1

FOXE1 (antérieurement nommé TTF2) est une phosphoprotéine dont le gène est localisé sur le chromosome 9 en 9q22. Il est exprimé par la thyroïde mais également dans les follicules pileux. Sa mutation à l'état homozygote est responsable du syndrome de Bamforth-Lazarus. Le phénotype clinique associe hypothyroïdie congénitale souvent par athyrose, fente palatine, palais ogival, atrésie choanale, épiglotte bifide et cheveux hérissés. Le mode d'action de FOXE1 semble également dépendant d'un effet de dosage génique puisque des mutations gain de fonction engendrent athyréose et malformations craniofaciales [5].

PAX8

PAX8 est aussi un facteur de transcription dont le gène est situé en 2q12-q14. Il joue un rôle fondamental non seulement dans l'initiation de la différenciation cellulaire thyroïdienne mais aussi dans le maintien de l'état différencié. Des mutations hétérozygotes de PAX8 ont été recensées dans des cas isolés ou familiaux d'ectopies ou hypoplasies thyroïdiennes. PAX8 est aussi impliqué dans l'expres-

sion des gènes de la TPO et de la TG et s'exprime au niveau du rein et du système nerveux [6].

HEX

Durant l'organogenèse, HEX est exprimé dans plusieurs tissus d'origine endodermique incluant le foie, le poumon et la thyroïde et participe à leur différenciation. À l'âge adulte, son expression est responsable d'une diminution de l'expression du gène de la thyroglobuline [7].

Anatomie

Corps thyroïde

La thyroïde est une glande endocrine impaire et médiane, située en regard des deuxième et troisième anneaux trachéaux, auxquels elle est rattachée par le ligament de Grüber. Elle comporte deux lobes latéraux réunis par un isthme d'où naît de manière inconstante le lobe pyramidal (ou pyramide de Lalouette) sous forme d'un prolongement supérieur un peu latéralisé à gauche sur le trajet du tractus thyroglosse. La forme habituelle de la glande thyroïde est celle d'un H ou d'un papillon. Son poids est d'environ 20 à 30 g. Son volume est sujet à de grandes variations individuelles liées au morphotype, à l'âge, au sexe et à la charge en iode. La consistance de la glande est souple et élastique, sa couleur rougeâtre.

Rapports (Fig. 1.1)

Le corps thyroïde présente une face antérieure convexe vers l'avant recouverte par l'aponévrose cervicale moyenne et les muscles sous-hyoïdiens. La face postérieure concave est appliquée sur les faces antérieures et latérales de la trachée et du larynx. Les extrémités supérieures sont situées en regard du bord postérieur du cartilage thyroïde, les extrémités inférieures se trouvent à quelques centimètres du sternum. Ces rapports sont sujets à variation selon l'implantation haute ou basse de la glande.

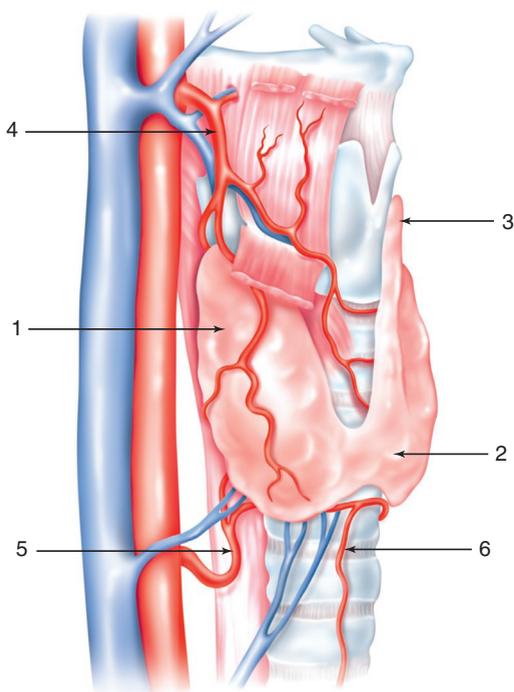


Figure 1.1 Anatomie thyroïdienne et rapports vasculaires.

Lobe thyroïdien droit, (2) Isthme, (3) Pyramide de Lalouette (lobe médian), (4) Artère thyroïdienne supérieure, (5) Artère thyroïdienne inférieure, (6) Artère thyroïdienne médiane (de Neubauer).

Dessin : © Anne-Christel Rolling

Vascularisation

Vascularisation artérielle

Elle est assurée par les artères thyroïdiennes supérieures, moyennes et inférieures. L'artère thyroïdienne supérieure est la plus volumineuse, il s'agit de la première collatérale de la carotide externe. Elle chemine vers le bas pour rejoindre le pôle supérieur du lobe thyroïdien au contact duquel elle se trifurque en branches interne, postérieure et supérieure. La branche interne s'anastomose avec son homologue controlatérale tandis que la branche postérieure s'anastomose avec une branche de l'artère thyroïdienne inférieure ipsilatérale. L'artère thyroïdienne inférieure est une collatérale du tronc bicervicoscapulaire né de l'artère sous-clavière. Elle croise la face postérieure de la carotide primitive puis se divise elle aussi en trois branches au contact du pôle inférieur du lobe latéral :

1. la branche sous-isthmique réalise une anastomose avec son homologue controlatérale ;
 2. la branche postérieure rejoint la branche postérieure de l'artère thyroïdienne supérieure ;
 3. la dernière branche pénètre le lobe latéral.
- L'artère thyroïdienne moyenne est inconstante.

Vascularisation veineuse

Le drainage veineux thyroïdien est essentiellement assuré par la veine jugulaire interne qui reçoit le tronc thyro-linguo-facial dans lequel se déverse la veine thyroïdienne supérieure. Celle-ci suit globalement le même cheminement que l'artère thyroïdienne supérieure. Latéralement au lobe naît la veine thyroïdienne moyenne se jetant elle aussi dans la veine jugulaire interne. Les veines thyroïdiennes inférieures drainent la partie inférieure des lobes et de l'isthme et gagnent le tronc veineux brachio-céphalique.

Lymphatiques

Le drainage lymphatique est important à connaître notamment pour la prise en charge chirurgicale des cancers thyroïdiens. En effet, 70 % des cancers papillaires, très lymphophiles, s'accompagnent d'une atteinte ganglionnaire. Les vaisseaux lymphatiques sont satellites des veines thyroïdiennes. Deux groupes ganglionnaires principaux sont ainsi individualisés :

1. le compartiment central comprenant les ganglions sus et sous-isthmiques, récurrentiels et médiastinaux supérieurs ;
2. le compartiment latéral avec les chaînes jugulaires internes et spinales.

La possibilité d'un drainage lymphatique croisé est à connaître. L'atteinte des ganglions sus-claviculaires est rare et tardive. L'extension vers les chaînes ganglionnaires médiastinales et le poumon est possible.

Nerfs

Le corps thyroïde est en contact intime avec les nerfs laryngés récurrents (ou nerfs laryngés inférieurs) qui sont issus des nerfs vagues, et moteurs pour la mobilité des cordes vocales et le contrôle

de la bouche de Kilian. À gauche, le récurrent a un trajet cervical et thoracique puisqu'il passe sous la crosse aortique et remonte vers le larynx en s'appliquant sur la face antérolatérale gauche de l'œsophage. À droite, son trajet reste uniquement cervical, il contourne par le dessous l'artère sous-clavière avant de remonter dans l'angle trachéo-œsophagien. Ces nerfs comportent de nombreuses variantes anatomiques dont à droite le nerf laryngé inférieur non récurrent qui naît directement du vague, s'accompagne souvent d'un trajet rétro-œsophagien de l'artère sous-clavière, responsable de troubles de la déglutition (dysphagia lusoria), et échographiquement repérable. Le repérage et la dissection minutieuse des nerfs laryngés inférieurs sont impératifs lors de la chirurgie thyroïdienne, leur lésion pouvant être responsable de dysphonie par paralysie des cordes vocales et de fausses routes lors de la déglutition surtout des liquides.

Le nerf laryngé supérieur naît lui aussi du nerf vague et se divise en deux branches : l'une, interne assurant la sensibilité du larynx, l'autre, externe, motrice pour le muscle cricothyroïdien et sensitive pour la portion sous-glottique du larynx. Leur lésion est responsable d'altérations de la voix dans les sonorités aiguës.

Glandes parathyroïdes

Ces glandes assurent la production de la parathormone, ont un rôle essentiel dans la régulation du métabolisme phosphocalcique. Elles sont généralement en contact étroit avec la face postérieure des lobes thyroïdiens et recouvertes d'une enveloppe graisseuse. De forme ovoïde et d'environ 8 mm de grand axe, on en dénombre habituellement quatre mais des glandes surnuméraires sont présentes dans 10 % des cas. Les parathyroïdes supérieures dérivent de la quatrième poche branchiale et se situent au contact et en arrière du pôle supérieur de la thyroïde. Les parathyroïdes inférieures sont plus souvent concernées par les ectopies, elles dérivent de la troisième poche branchiale et sont retrouvées aussi bien en arrière de la thyroïde qu'à proximité du thymus. Ces variations en nombre et position rendent leur préservation délicate lors de l'acte chirurgical.

Histologie

Deux types cellulaires sont présents dans la glande thyroïde.

- Les cellules folliculaires ou thyrocytes sont des cellules polarisées reposant sur une lame basale et s'assemblant en une assise unistratifiée réalisant une formation sphérique : le follicule (ou vésicule), d'environ 200 µm de diamètre (Fig. 1.2). Ces cellules représentent 99 % du contingent cellulaire thyroïdien, assurent la production des hormones thyroïdiennes et de la thyroglobuline. Le pôle apical des thyrocytes projette des microvillosités dans la lumière du follicule qui contient la colloïde, substance amorphe et jaunâtre, lieu de stockage et de synthèse des hormones thyroïdiennes. Celles-ci peuvent ensuite être déversées dans la circulation sanguine *via* le pôle basolatéral, lui-même en contact avec les capillaires. Les faces latérales des cellules folliculaires adjacentes sont réunies entre elles par des complexes de jonction. L'aspect des thyrocytes varie selon leur état d'activité. Au repos, les cellules sont aplaties avec une colloïde abondante devenant très acidophile. À l'inverse, en cas d'hyperactivité les cellules prennent une forme cylindrique, les organites de synthèse protéique sont plus nombreux tandis que la substance colloïde se raréfie et se colore moins vivement.
- Les cellules parafolliculaires ou cellules C produisent la calcitonine et représentent moins de 1 % du parenchyme thyroïdien. Elles sont en

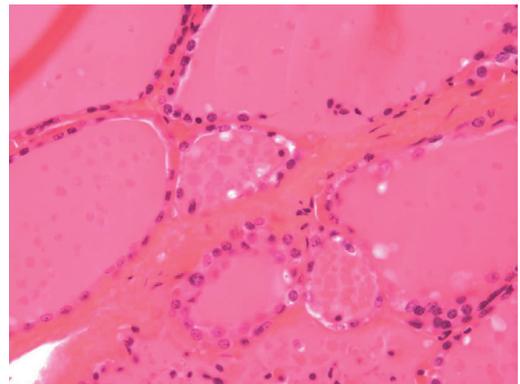


Figure 1.2 Organisation folliculaire du parenchyme thyroïdien.

contact avec la lame basale du follicule, d'où leur appellation de cellules parafolliculaires. Elles sont colorables par le Grimelius, identifiables en immunocytochimie avec les anticorps anticalcitonine et reconnaissables en microscopie électronique à leurs grains de sécrétion libérant leur contenu hormonal par exocytose.

thyroxine). Elles possèdent une structure organique commune : la thyronine, dérivant de l'acide aminé tyrosine et comprenant deux cycles phénols réunis par un pont diphenyl-éther. Les hormones thyroïdiennes ne diffèrent que par le nombre et la position des atomes d'iode qu'elles portent (Fig. 1.4).

Physiologie thyroïdienne

Biosynthèse des hormones thyroïdiennes (Fig. 1.3)

Structure des hormones thyroïdiennes

Les cellules folliculaires assurent la production des hormones thyroïdiennes sous forme de triiodothyronine (T3) et tétra-iodothyronine (T4 ou

Follicule

Le follicule thyroïdien est l'unité fonctionnelle de production des hormones thyroïdiennes. Il est constitué d'une assise de cellules folliculaires déterminant une formation sphérique contenant la colloïde. Le pôle apical des thyrocytes est en contact avec le colloïde tandis que le pôle basolatéral est en rapport avec les capillaires.

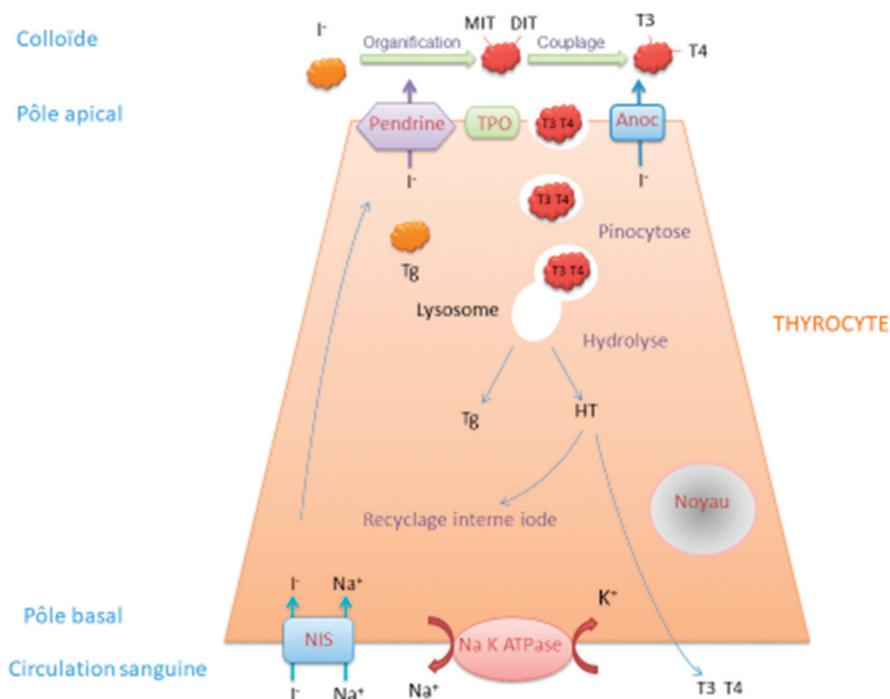


Figure 1.3 Représentation schématique des étapes de biosynthèse des hormones thyroïdiennes.

La cellule folliculaire capte les ions iodure par l'intermédiaire du NIS sous l'effet d'un gradient sodique généré par la $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$. Ces ions sont ensuite transportés du milieu intracellulaire vers la colloïde par la pendrine et l'anocamine notamment. Les ions iodure sont oxydés en iode libre, incorporés à la thyroglobuline grâce à la TPO et au système générateur d' H_2O_2 . L'iodation de résidus tyrosine et le couplage des MIT et DIT permet la formation des HT. Celles-ci sont stockées dans la thyroglobuline qui est internalisée par pinocytose. La fusion d'une vésicule et d'un lysosome permet la libération des HT par clivage protéolytique de la thyroglobuline. Les HT peuvent ensuite être déversées dans la circulation générale tandis que la désiodation des MIT et DIT permet le recyclage interne de l'iode. NIS : symporteur sodium iodure, Anoc : anocamine1, Tg : thyroglobuline, TPO : thyroperoxydase, MIT : mono-iodo-tyrosine, DIT : di-iodo-tyrosine HT : hormones thyroïdiennes.

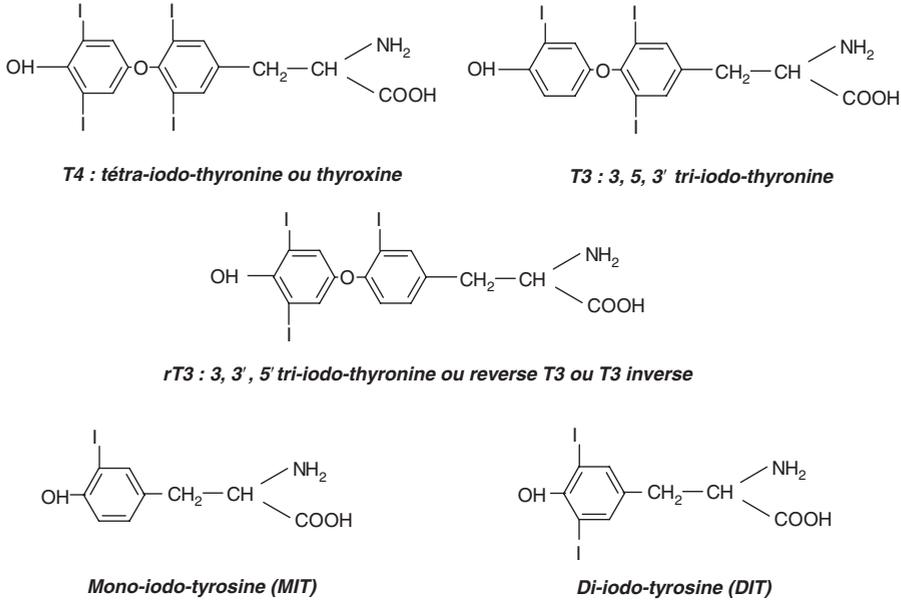


Figure 1.4 Structure des hormones thyroïdiennes.

Rôle de l'iode

L'iode est indispensable à la biosynthèse des hormones thyroïdiennes, ses besoins sont évalués entre 100 et 150 µg par jour chez l'adulte et jusqu'à 300 µg par jour chez la femme enceinte. C'est un oligoélément rare dont les réserves sont faibles dans l'organisme. Il est fourni dans notre alimentation par les poissons, crustacés et laitages et depuis 1952 par la supplémentation de certains sels de cuisine. L'iode subit également un recyclage interne par la protéolyse de la thyroglobuline.

Pénétration de l'iodure : symporteur sodium iodure (NIS)

La pénétration intrathyroïdienne de l'iode doit s'effectuer contre un gradient de concentration (l'iode est 20 à 40 fois plus abondant dans la thyroïde que dans le plasma) et contre un gradient électrochimique (l'ion iodure I⁻ doit pénétrer dans la thyroïde chargée négativement). On a reconnu tardivement que ce transport actif, saturable n'est permis que par le couplage au sodium (Na) qui n'a pas les mêmes contraintes, et grâce à un transporteur membranaire spécifique : le symporteur sodium-iodure. Ce sym-

porteur (NaIS ou plus communément NIS) est une glycoprotéine de 85 kd à 13 domaines transmembranaires, exprimée sur la face postérobasale des cellules vésiculaires de la thyroïde et dans de rares tissus extrathyroïdiens (glandes salivaires, estomac, placenta, canaux galactophores et canalicules pancréatiques). Le gène du NIS, cloné en 1996 [8], se situe sur le chromosome 19 et code pour une protéine de 643 acides aminés qui comporte différents degrés de glycosylation.

Dans ce mécanisme actif, l'énergie est apportée par un flux entrant de Na⁺ dont le gradient électrochimique est maintenu par la pompe Na⁺/K⁺ ATPase. Ce mécanisme est saturable puisqu'en présence d'une surcharge iodée, un trouble de l'organification de l'iodure décrit par Wolff et Chaikoff entraîne l'accumulation d'iode non organisé qui réduit l'influx d'iodure [9]. Cet effet est transitoire : si l'apport excessif d'iode se prolonge, la glande reprend une hormonosynthèse quasi normale, ce qui traduit l'échappement à l'effet Wolff-Chaikoff.

Des déficits congénitaux du transport de l'iodure ont été décrits [10]. Il s'agit d'affections autosomiques récessives associant un goitre à

une hypothyroïdie de degré variable (fonction de l'abondance de l'apport alimentaire d'iode), une absence ou une diminution du captage de l'iode à la scintigraphie et un défaut de concentration d'iode par les glandes salivaires.

Le NIS suscite l'apparition d'anticorps qui n'ont pas révélé d'activité fonctionnelle. L'étude de l'expression du NIS éclaire sur son rôle potentiel dans les pathologies thyroïdiennes. Alors qu'il n'est exprimé sur la membrane basolatérale que d'une minorité de cellules folliculaires du tissu thyroïdien normal, on lui découvre une expression accrue dans la maladie de Basedow, les goitres multinodulaires toxiques et les nodules autonomes. À l'inverse, une diminution de l'expression du NIS par défaut d'adressage à la membrane est mise en évidence dans les cancers thyroïdiens contribuant à la réduction du captage de l'iodure et à la sensibilité variable à l'iode radioactif. Cette régulation de l'adressage membranaire pourrait être liée notamment à sa possibilité de dimérisation récemment objectivée *in vitro* [11]. L'expression du NIS se trouve ainsi finement régulée à plusieurs niveaux. L'exposition à la TSH stimule le transport de l'iodure à la fois par la stimulation de l'expression du gène et de sa protéine par la voie de signalisation cellulaire impliquant l'AMP (adénosine monophosphate) cyclique. L'IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*) inhibe ce processus. La diminution de concentration intrathyroïdienne en iode est aussi un facteur stimulant de l'expression du NIS, et contribue à l'autorégulation thyroïdienne.

Transport apical de l'iode

L'iode intracellulaire est ensuite transporté à travers la membrane apicale afin d'enrichir la colloïde au sein de la lumière folliculaire. Plusieurs canaux seraient impliqués.

Tout d'abord la pendrine, dont le gène *PDS* (*Pendred Syndrom Gene*) a été cloné en 1997. Cette protéine de 780 acides aminés possède 11 à 12 domaines transmembranaires, se situe au pôle apical du thyrocyte, constitue un transporteur d'anions qui est impliqué dans l'efflux passif de l'iodure vers la lumière folliculaire. Les mutations du gène de la pendrine sont responsables du syndrome de Pendred décrit en 1896, pathologie

autosomique récessive dont le phénotype associe traditionnellement goitre, surdité congénitale, troubles de l'organification de l'iodure et positivité du test de chasse au perchlorate, mais qu'authentifient mieux les altérations morphologiques de l'oreille interne en IRM.

Alors qu'on ne retient plus guère l'originalité d'un second transporteur AIP (*Apical Iodide Transporteur*), vient d'être identifiée l'anoctamine 1, canal chlore-calcium dépendant, qui serait le principal acteur de l'efflux de l'iodure [12].

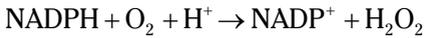
Organification de l'iode

L'iode ayant pénétré dans la lumière folliculaire est incorporé à la thyroglobuline. Celle-ci est un homodimère de deux sous-unités de 330 kd synthétisé exclusivement par la glande thyroïde. Son gène, localisé en 8q24, comprend 42 exons et son expression est soumise à une régulation par trois facteurs de transcription : NFx2-1, FOXE1 et PAX8. La protéine possède 134 résidus tyrosine, mais seuls quelques-uns sont incorporés dans les hormones thyroïdiennes. Les déficits en thyroglobuline secondaires à des mutations du gène se manifestent par un goitre avec une hypothyroïdie, variable dans sa sévérité. Les concentrations sériques de thyroglobuline diminuées font place à des iodoprotéines anormales dans le sérum telle l'albumine iodée.

La thyroperoxydase (TPO) catalyse l'oxydation de l'iodure sous l'effet de l' H_2O_2 (peroxyde d'hydrogène). L'iodation de certains résidus tyrosine forme les iodotyrosines : mono-iodotyrosine (MIT) qui est iodée en 5 pour générer la di-iodotyrosine (DIT). Le couplage oxydatif de deux DIT est à l'origine de la T4, tandis que la T3 est produite en moindre quantité. La thyroperoxydase est donc l'enzyme clé de la biosynthèse hormonale, impliquée dans l'oxydation, l'organification et le couplage des iodotyrosines. Cette glycoprotéine membranaire de 933 acides aminés est située au pôle apical des thyrocytes. Le gène de la TPO est situé en 2p25, son expression est stimulée par la TSH, NFx2-1, FOXE1 et PAX8 tandis que l'iodure exerce sur elle un rétrocontrôle négatif. Le déficit en TPO, pathologie autosomique récessive, est la cause la plus fréquente

d'hypothyroïdies congénitales par défaut d'organisation de l'iode.

L' H_2O_2 est le facteur limitant de cette étape de la biosynthèse hormonale. Ce substrat est produit par le système générateur d' H_2O_2 comprenant deux enzymes : DUOX2 (*Dual Oxydase*), acteur principal et son isoenzyme DUOX1 qui catalysent la réaction :



Recaptage de la thyroglobuline

La thyroglobuline ainsi iodée est internalisée dans la cellule folliculaire par micro et macropinocytose. Les vésicules formées, contenant de la substance colloïde, fusionnent ensuite avec les lysosomes. Les hormones thyroïdiennes sont alors libérées par clivage protéolytique de la thyroglobuline par les enzymes lysosomiques, et déversées dans la circulation générale au pôle basolatéral du thyrocyte, sans doute par des transporteurs membranaires dont possiblement MCT8 (*Monocarboxylate Transporter 8*) déjà impliqué dans la pénétration intracellulaire des hormones thyroïdiennes.

Transport des hormones thyroïdiennes

Dans le compartiment plasmatique, la fraction d'hormones libres circulante est infime, représentant 0,02 % de la T4 et 0,3 % de la T3. Les hormones restantes sont liées aux protéines plasmatiques. Les trois principales sont la *Thyroxin Binding Globulin* (TBG), la transthyréline (ou *thyroxin binding prealbumin*, forme tétramère du rétinol) et l'albumine, qui assurent la stabilité des taux d'hormones libres plasmatiques par effet tampon.

La TBG présente une forte affinité pour la T4, mais une faible capacité de liaison. La transthyréline et l'albumine ont une affinité moindre mais une capacité de liaison bien meilleure. Lors du déficit congénital en TBG, la T4 totale est basse alors que le taux d'hormones libres est conservé grâce à l'action compensatrice de la transthyréline et de l'albumine. La grossesse, les œstrogènes, certains opiacés élèvent les niveaux de TBG. En

conséquence, le taux de T4 totale est alors augmenté mais les fractions libres restent normales. À l'inverse, les androgènes et les glucocorticoïdes réduisent la TBG.

Transport transmembranaire des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes exercent leur action sur la quasi-totalité des tissus des mammifères. La forme biologiquement active de ces hormones est la T3 sécrétée en faible quantité (20 %) par la thyroïde, si bien que sa production provient surtout de la désiodation de la T4 au niveau des tissus périphériques (foie, rein, muscle, cerveau...). Les effets génomiques de la T3 étant médiés par des récepteurs nucléaires, une translocation des hormones vers le milieu intracellulaire est nécessaire. En raison de la nature lipophile des hormones thyroïdiennes, il était supposé que leur traversée de la double couche lipidique membranaire s'effectuait par diffusion. Pourtant il apparaît que le transfert transmembranaire est essentiellement assuré par divers transporteurs membranaires.

Parmi les transporteurs individualisés figure MCT8. Chez les patients présentant un défaut d'expression du gène MCT8 situé sur le chromosome X, les garçons atteints souffrent de manifestations neurologiques sévères à type de retard psychomoteur s'associant à une augmentation isolée de la T3 plasmatique [13]. MCT8 est une protéine à 12 domaines transmembranaires exprimée notamment dans le cœur, le foie, le placenta mais aussi au niveau des structures fines cérébrales (cellules gliales et neurones). MCT8 possède un rôle majeur dans le développement cérébral.

MCT10 s'avère un transporteur d'hormones thyroïdiennes au moins aussi actif que MCT8 [14].

OATP1C1 (*Organic Anion Transporting Polypeptide C*) est un autre transporteur transmembranaire des hormones thyroïdiennes au niveau cérébral et testiculaire et présente une très haute affinité pour la T4 et la T3 inverse. Il semble impliqué dans leur traversée de la barrière hémato-encéphalique.

Désiodation des hormones thyroïdiennes

La concentration plasmatique en T3 est assez stable chez les sujets sains. L'action des désiodases dans les tissus périphériques en constitue un déterminant majeur puisque la T3 produite dans le cytoplasme et non capté par les récepteurs nucléaires regagnera à terme le compartiment extracellulaire. La voie des désiodases est ainsi responsable de 80 % de la production de T3. Ces sélénoprotéines (présence d'un résidu sélénocystéine) sont au nombre de trois et régulent l'activité des hormones thyroïdiennes par retrait d'un atome d'iode. La désiodase de type 1 est présente dans le foie, le rein, la thyroïde mais non l'antéhypophyse. Son substrat préférentiel est la rT3 (*reverse T3*) mais elle assure aussi la désiodation de la T4 en T3 en lui soustrayant un atome d'iode en position 5' de l'anneau phénol. L'action hépatique de cette enzyme serait à l'origine de 70 % de la T3 circulante. Autre particularité, la D1 (désiodase de type 1) est inhibée par l'amiodarone et le propylthio-uracile (PTU). Son activité est diminuée au cours de l'hypothyroïdie, ce qui contribue à la préservation relative des taux de T3 biologiquement la plus active.

La désiodase de type 2 (D2) est exprimée chez l'homme dans l'antéhypophyse, le système nerveux central, le muscle squelettique, le tissu adipeux brun. Il s'agit également d'une 5' désiodase qui exerce son action préférentiellement sur la T4. À la différence de la D1, elle n'est pas inhibée par le PTU. Les hormones thyroïdiennes ont sur elle, à des concentrations physiologiques, un tonus inhibiteur qui est levé en cas d'hypothyroïdie, ce qui préserve les fonctions cérébrales.

La désiodase de type 3 est l'enzyme inactivatrice des hormones thyroïdiennes par clivage de l'atome d'iode en position 5. On l'observe dans le système nerveux central, le tissu cutané, et spécifiquement au niveau du placenta et chez le fœtus qu'elle préserve de l'action catabolique excessive des iodothyronines. La production néoplasique de désiodase de type 3 par des hémangiomes hépatiques de l'enfant est responsables d'hypothyroïdie sévères.

Mode d'action des hormones thyroïdiennes

Actions nucléaires de la T3

Les hormones thyroïdiennes exercent leurs actions *via* des récepteurs nucléaires spécifiques (TR). Ils sont codés par deux gènes : un pour le récepteur a (gène *THRa*) sur le chromosome 17 et un pour le récepteur b sur le chromosome 3 qui produisent par épissage alternatif plusieurs isoformes. TR β 2 est présent dans le cerveau tandis que TR α 1, TR α 2 et TR β 1 sont ubiquitaires. TR α 2 ne possède pas de site de liaison pour la T3. Le TR possède plusieurs domaines fonctionnels : un domaine C formé en doigt de zinc permettant l'interaction à l'ADN, un site de liaison E des hormones thyroïdiennes, un domaine A/B de régulation transcriptionnelle et enfin le domaine D charnière. Activés par les hormones thyroïdiennes, les TR se lient à l'ADN sous la forme d'homo ou d'hétérodimères (où participe le récepteur de l'acide rétinoïque RXR) en reconnaissant des séquences nucléotidiques particulières dénommées éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes (TRE). L'expression des gènes cibles est ainsi modulée positivement ou négativement. Conjointement les cofacteurs nucléaires forment des complexes avec les TR et prennent un rôle coactivateur ou corépresseur.

En pathologie, des mutations hétérozygotes de *THR β* sont mises en évidence dans 85 % des cas de résistance aux hormones thyroïdiennes. Cette affection autosomique dominante se manifeste cliniquement par un goitre avec un aspect clinique d'euthyroïdie bien que biologiquement les taux de T4 et T3 libres soient accrus. Témoignant de la résistance, le taux de TSH est normal ou à peine augmenté. L'anomalie de *THR β* muté est responsable d'une perte de fonction du récepteur sauvage (selon un mécanisme de dominance négative) altérant les sites de liaison à la T3 ou d'interaction avec les cofacteurs nucléaires.

Depuis 2012 ont été répertoriées des états de résistances aux hormones thyroïdiennes liés à des mutations de *THR α* avec un phénotype associant notamment anomalies osseuses, macrocéphalie, anémie, constipation, retard de croissance [15].

Effets non génomiques

Les hormones thyroïdiennes ont aussi des effets non génomiques rapides et complémentaires des précédents. Indépendamment de la transcription sur les récepteurs nucléaires, les hormones thyroïdiennes ou leurs dérivés métaboliques apparaissent responsables d'activations cytoplasmiques ou mitochondriales.

Ainsi, dérivée de la T3, la 3 mono-iodothyronamine (T1-AM) est susceptible d'effets paradoxaux rapides, comme la diminution de la température corporelle, de la contractilité et du débit cardiaque [16].

Des isoformes tronquées du récepteur alpha aux hormones thyroïdiennes ont été identifiées dans la mitochondrie et sont susceptibles d'induire par liaison à l'ADN mitochondrial l'expression de protéines impliquées dans la chaîne respiratoire mitochondriale. Au niveau mitochondrial, un effet spécifique de la 3,5-T2 sur la consommation d'oxygène, la baisse des lipides et le métabolisme glucidique a été mis en évidence [16].

Effets multiples des hormones thyroïdiennes

Rôle dans le développement

Les cellules folliculaires thyroïdiennes fœtales acquièrent la capacité à concentrer l'iode et à synthétiser des hormones thyroïdiennes dès la 11^e semaine de gestation. Préalablement, les besoins hormonaux du fœtus, notamment pour l'ontogenèse cérébrale, sont assurés par la production maternelle et le transport transplacentaire. Les hormones thyroïdiennes sont impliquées dans la croissance et la maturation fœtales.

Effets sur le métabolisme

Les hormones thyroïdiennes augmentent la consommation d'O₂ dans tous les tissus métaboliquement actifs et développent ainsi une action calorigénique.

Le métabolisme lipidique est modifié avec une diminution du LDL (*Low Density Lipoprotein*) cholestérol et du cholestérol total par augmentation de leur dégradation. Par ailleurs, la lipolyse

est stimulée, entraînant une augmentation du taux d'acides gras libres.

Elles ont un rôle hyperglycémiant par augmentation de l'absorption intestinale des glucides et de la production hépatique de glucose par modulation de la glycogénogenèse et glycogénolyse.

Sur le plan protidique, on observe à la fois une stimulation de la synthèse et du catabolisme des protéines dont la résultante est une balance azotée négative en cas d'hyperthyroïdie.

Effet osseux

Les hormones thyroïdiennes favorisent la croissance osseuse, notamment en potentialisant les effets de l'hormone de croissance. Elles sont aussi nécessaires à la maturation osseuse. Ainsi l'hypothyroïdie chez l'enfant se manifeste par un ralentissement de la croissance, un retard de l'ossification enchondrale et une densification osseuse. Chez l'adulte, l'excès d'hormones thyroïdiennes est responsable d'une augmentation de la résorption osseuse, l'importance du retentissement osseux apparaissant plus en rapport avec la durée d'évolution de l'hyperthyroïdie que son intensité.

Effets cardiovasculaires

Ils comprennent une accélération de la fréquence cardiaque (effet chronotrope), une augmentation de sa contractilité (effet inotrope), de la vitesse de conduction (effet dromotrope) et une accélération de la relaxation ventriculaire (effet lusitrope). Il en résulte une augmentation du débit cardiaque. S'y ajoutent des effets périphériques sous forme d'une diminution des résistances vasculaires par relâchement des muscles lisses et ouverture de shunts artérioveineux qui contribuent à l'accroissement du débit cardiaque.

Effets sur le muscle squelettique

Une amyotrophie liée au catabolisme protidique peut être constatée dans des états d'hyperthyroïdie sévère.

Effets sur le système nerveux

Les périodes fœtales et néonatales sont des périodes critiques pour le développement du

système nerveux central durant lesquelles une concentration appropriée d'hormones thyroïdiennes est essentielle pour la maturation, la mise en place de connexions neuronales et la myélinisation. Un déficit hormonal durant cette étape cause des dommages sérieux à l'organisation structurale cérébrale qui ne pourront pas être corrigés par la suite par une hormonothérapie substitutive.

Catabolisme des hormones thyroïdiennes

Diverses étapes de désiodation de T4, T3, T3 inverse conduisent aux T2, T1 et T0, constituant des processus d'inactivation hormonale.

Les hormones thyroïdiennes subissent un cycle entérohépatique analogue à celui des sels biliaires, qu'entrave la colestyramine. Au niveau hépatique elles sont aussi catabolisées par glucurono- et sulfoconjugaison. D'autres processus de désamination, décarboxylation et clivage du pont éther contribuent aussi à leur catabolisme.

Certains dérivés cataboliques comme les acides tétrathyroacétique (Tétrac) et triiodothyroacétique (Triac) sont réputés avoir un effet lipolytique, et développer un freinage hypophysaire de la TSH plus puissant que leur action sur les tissus périphériques. Le Triac a été utilisé dans les défauts de transport intracellulaire de la T3 par mutation *MCT8*.

Régulation de la fonction thyroïdienne

Rôle de l'hormone thyrostimulante antéhypophysaire

La TSH est une glycoprotéine de 211 acides aminés sécrétée par l'hypophyse avec une rythmicité nyctémérale (son taux circulant double environ 1 h après l'endormissement). Elle comporte deux sous-unités alpha et bêta, la sous-unité alpha étant identique à celles des FSH, LH et HCG (hormones de stimulation folliculaire, lutéinisante et chorionique gonadotrophique respectivement). La sécrétion de TSH est stimulée par la TRH

(*Thyrotropin Releasing Hormone*) hypothalamique. La TSH exerce son action *via* un récepteur couplé aux protéines G et favorise la sécrétion des hormones thyroïdiennes en stimulant les différentes étapes de la biosynthèse hormonale : synthèse de la thyroglobuline et de la thyroperoxydase, iodation de la thyroglobuline, synthèse des iodothyronines, endocytose et hydrolyse de la thyroglobuline, sécrétion des hormones thyroïdiennes. Elle possède aussi un rôle trophique en stimulant la prolifération des thyrocytes et leur organisation en follicules.

Hormones thyroïdiennes

Elles exercent un rétrocontrôle négatif sur leur propre production en inhibant la sécrétion de TRH et de TSH, ainsi que directement sur les cellules folliculaires elles-mêmes. Au niveau hypothalamo-hypophysaire, le mécanisme implique TRβ2 plus spécifiquement exprimé au niveau cérébral. En l'absence de T3, celui-ci agit comme activateur de l'expression de la TSH en facilitant l'accès des facteurs de transcription à l'ADN. La liaison de la T3 au TRβ2 génère une compaction de la chromatine qui entrave la transcription.

Rôle de l'iodeure

En 1948, Wolff et Chaikoff rapportent que la production thyroïdienne s'accroît puis se réduit lorsque la concentration plasmatique en ions iodeure s'élève. Cette inhibition de la fonction thyroïdienne consécutive au blocage de l'organification de l'iode est dénommée effet Wolff-Chaikoff. Cet effet n'est que transitoire car si la surcharge iodée persiste, la glande thyroïde reprend une synthèse hormonale quasi normale. Ainsi l'iode est capable de contrôler la sécrétion thyroïdienne indépendamment de l'action de la TSH, par plusieurs mécanismes : diminution de la sensibilité à l'action de la TSH, inhibition du captage de l'iodeure, de la transcription du gène de la thyroperoxydase, de la génération d'H₂O₂ et de l'endocytose de la thyroglobuline. À l'inverse, en situation de carence iodée la sensibilité à l'effet trophique de la TSH est accrue, expliquant l'apparition de goitres.

Autres facteurs régulant la fonction thyroïdienne

La somatostatine est susceptible de réduire la sécrétion de TSH. La dopamine agit de manière plus complexe en réprimant elle aussi la sécrétion de TSH mais en stimulant au niveau hypothalamique la sécrétion de TRH et de somatostatine, d'où l'aspect d'insuffisance thyrotrope observé lors de traitements aigus par dopamine. Une réduction de la production de TSH est constatée lors des traitements par glucocorticoïdes ou des syndromes de Cushing. Cela explique aussi la baisse de la TSH dans certaines situations de stress telles l'anorexie mentale, les maladies générales et certains troubles psychiatriques. Le VIP (*Vasoactive Intestinal Peptide*), la sérotonine, la vasopressine, la cholecystokinine et certaines cytokines influencent aussi la sécrétion de TSH.

Références

- [1] Nilsson M, Williams D. On the Origin of Cells and Derivation of Thyroid Cancer: C Cell Story Revisited. *Eur Thyroid J* 2016;5(2):79-93.
- [2] Gauze S, Price M, De Felice M, et al. Thyroid nuclear factor 1 (TTF-1) contains a homeodomain and displays a novel DNA binding specificity. *EMBO J* 1990;9(11):3631-9.
- [3] Devriendt K, Vanhole C, Matthijs G, de Zegher F. Deletion of the thyroid transcription factor-1 gene in an infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure. *N Engl J Med* 1998;338:1317-8.
- [4] Pohlenz J, Dumitrescu A, Zundel D, et al. Partial deficiency of thyroid transcription factor 1 produces predominantly neurological defects in humans and mice. *J Clin Invest* 2002;109:469-73.
- [5] Carré A, Hamza RT, Kariyawasam D, et al. A novel FOXE1 mutation (R73S) in Bamforth-Lazarus syndrome causing increased thyroïdal gene expression. *Thyroid* 2014;24(4):649-54.
- [6] Montanelli L, Tonacchera M. Genetics and phenomics of hypothyroidism and thyroid dys- and agenesis due to PAX8 and TTF1 mutations. *Mol Cell Endocrinol* 2010;322(1-2):64-71.
- [7] Pellizzari L, D'Elia A, Rustighi A, et al. Expression and function of the homeodomain-containing protein Hex in thyroid cells. *Nucleic Acids Res* 2000;28(13):2503-11.
- [8] Smanik PA, Liu Q, Furfinger TL, et al. Cloning of the human sodium iodide symporter. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;226(2):339-45.
- [9] Wolff J, Chaikoff IL, Goldberg D, Meier JR. The temporary nature of the inhibitory action of excess iodine on organic iodine synthesis in the normal thyroid. *Endocrinology* 1949;45(5):504-13. illust.
- [10] Fujiwara H, Tatsumi K, Miki K, et al. Congenital hypothyroidism caused by a mutation in the Na⁺/I⁻ symporter. *Nat Genet* 1997;17(1):122.
- [11] Thompson RJ, Fletcher A, Brookes K, et al. Dimerization of the Sodium/Iodide Symporter. *Thyroid* 2019;29(10):1485-98.
- [12] Twyffels L, Strickaert A, Virreira M, et al. Anoctamin-1/TMEM16A is the major apical iodide channel of the thyrocyte. *Am J Physiol Cell Physiol* 2014;307(12):C1102-12.
- [13] Dumitrescu AM, Liao XH, Best TB, et al. A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. *Am J Hum Genet* 2004;74(3):598.
- [14] Groeneweg S, van Geest FS, Peeters RP, et al. Thyroid Hormone Transporters. *Endocr Rev* 2020;41:2.
- [15] Van Gucht ALM, Moran C, Meima ME, et al. Resistance to Thyroid Hormone due to Heterozygous Mutations in Thyroid Hormone Receptor Alpha. *Curr Top Dev Biol* 2017;125:337-55.
- [16] Köhrle J. The Colorful Diversity of Thyroid Hormone Metabolites. *Eur Thyroid J* 2019;8:115-2.