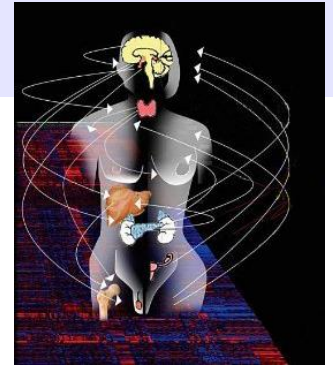


Plan des cours



Lundi 12. 01. 26

I. Système hypothalamo-hypophysaire

Mardi 13. 01. 26

Mercredi 14. 01. 26

II. Hormones thyroïdiennes

Jeudi 15. 01. 26

III. Hormone de croissance et prolactine

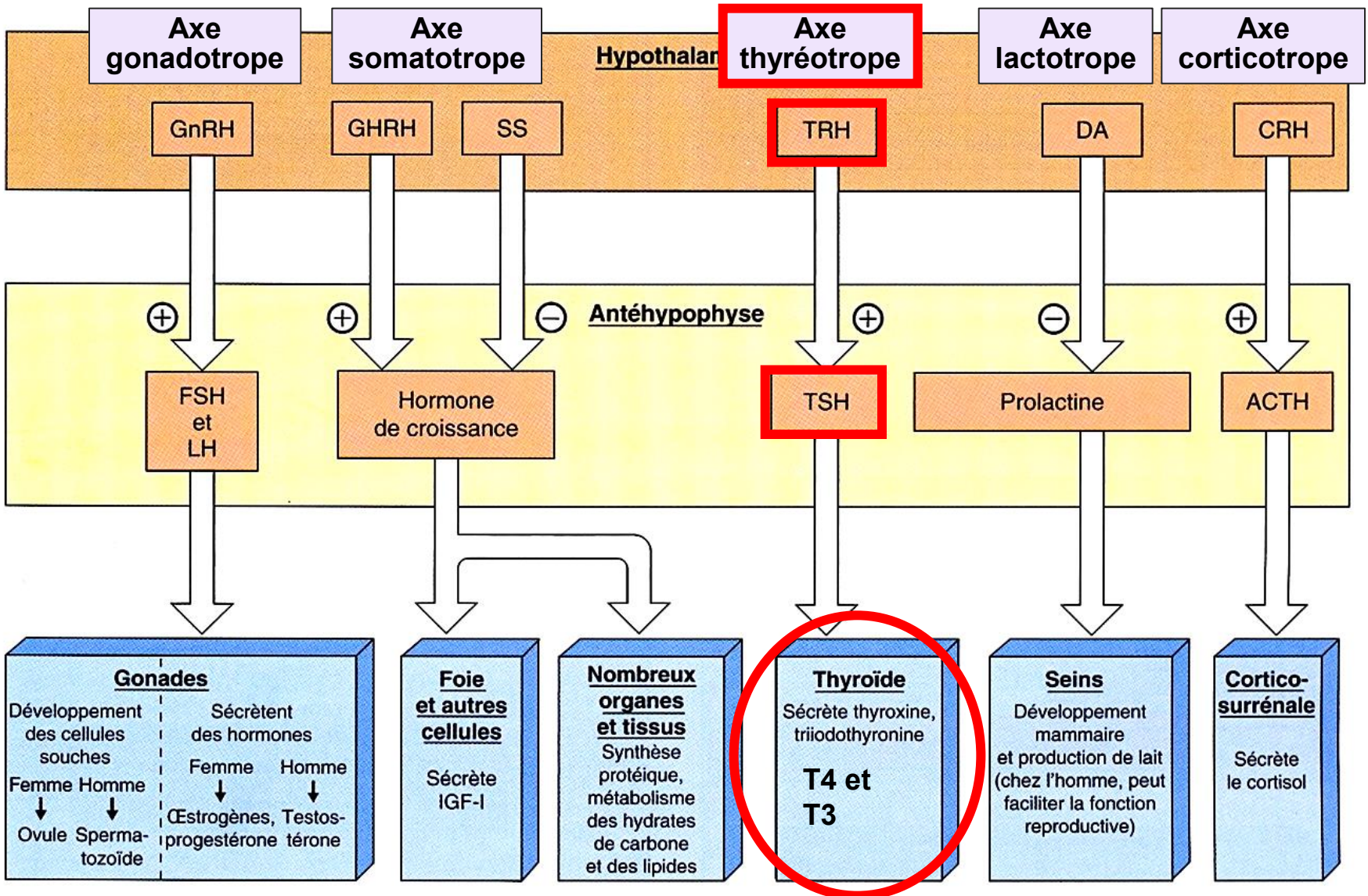
Vendredi 16.01. 26

IV. Système CRH-ACTH-gluccocorticoïdes

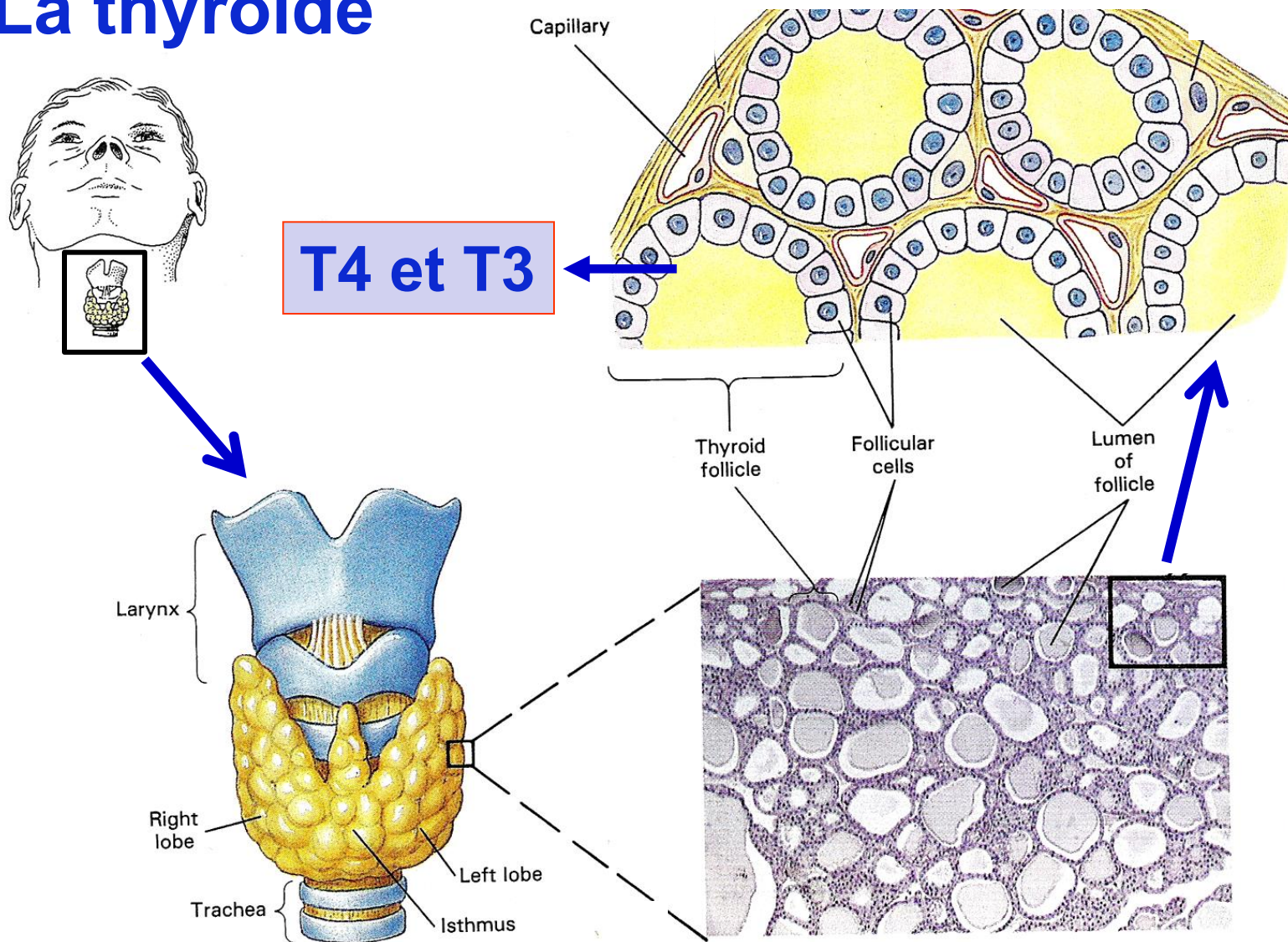
II. Hormones Thyroïdiennes

Plan

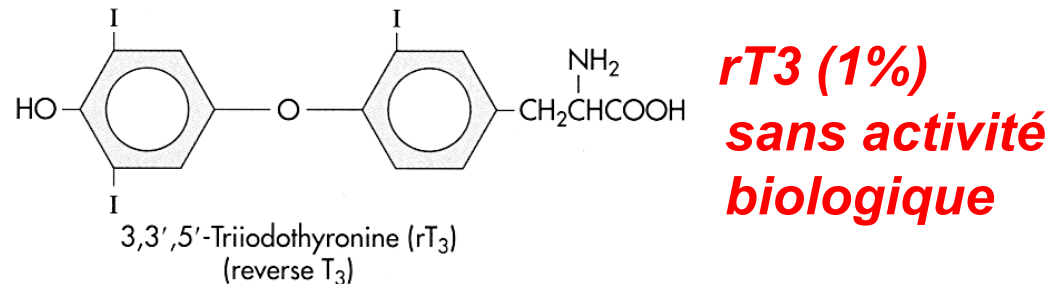
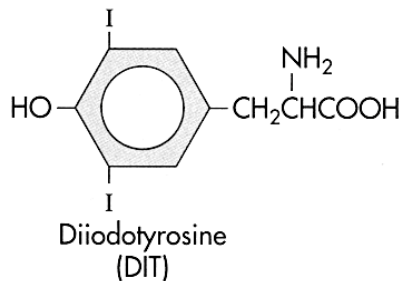
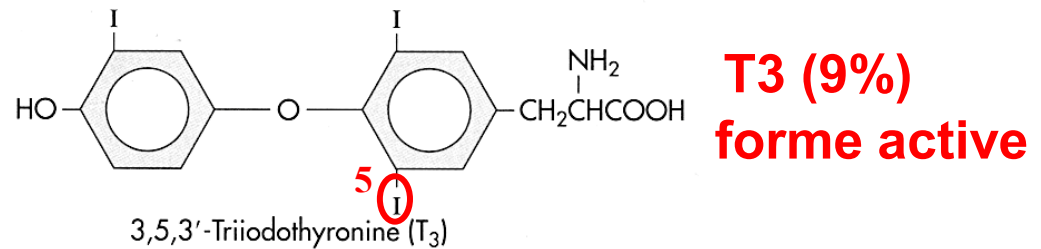
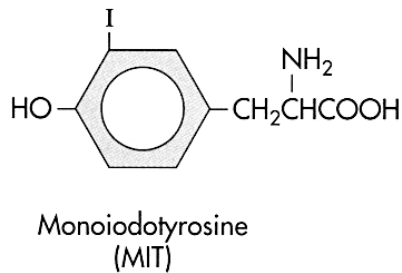
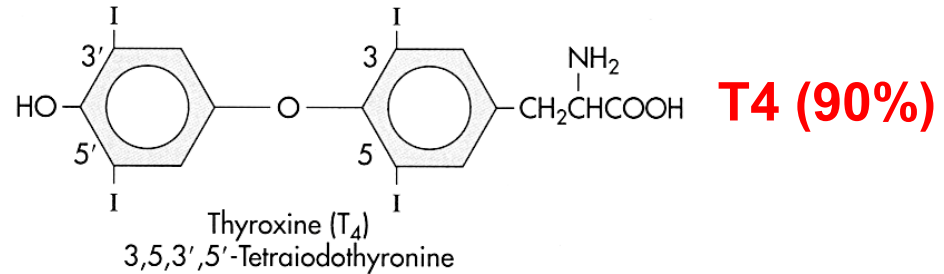
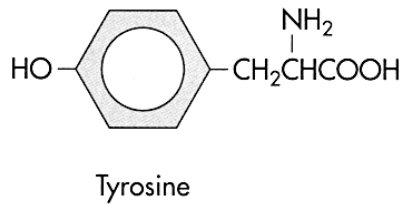
1. Structure, synthèse et libération
2. stockage, transport et métabolisme
3. mode d'action cellulaire
4. Effets et fonction
 - *sur le métabolisme basal*
 - *sur le système cardio-vasculaire*
 - *sur la croissance et développement*
 - *autres effets*
5. Contrôle de l'activité thyroïdienne
6. Pathologies : hypothyroïdie et hyperthyroïdie



La thyroïde



Les hormones thyroïdiennes dérivés iodinés de la tyrosine



iode ← alimentation (min 150 µg/jour)

1. Structure, synthèse et libération

Les sources d'iode alimentaire en microgrammes pour 100 g	
Algue marine : 7 000 µg	Morue fraîche : 500 µg 
Hareng fumé : 100 µg 	Soja : 100 µg
Crustacés : 30 µg	Haricots verts : 30 µg 
Laitages : 20 µg 	1 oeuf : 4 à 10 µg
Viandes : 5 µg	Sardine : 1 µg 
Eaux (régions normales) : 2-15 µg 	Eaux (régions à goîtres) : 0,1-1 µg



SANTÉ

L'iode, le crétin et les Alpes

Maux d'un autre siècle, le goitre et le crétinisme menacent à nouveau. Pour contrer l'effet de la baisse de la consommation de sel, la Confédération recommande d'ajouter plus d'iode

6 minutes de lecture

Lucia Sillig
Publié vendredi 28 février 2014 à 19:40, modifié mercredi 5 juillet 2017 à 17:04.

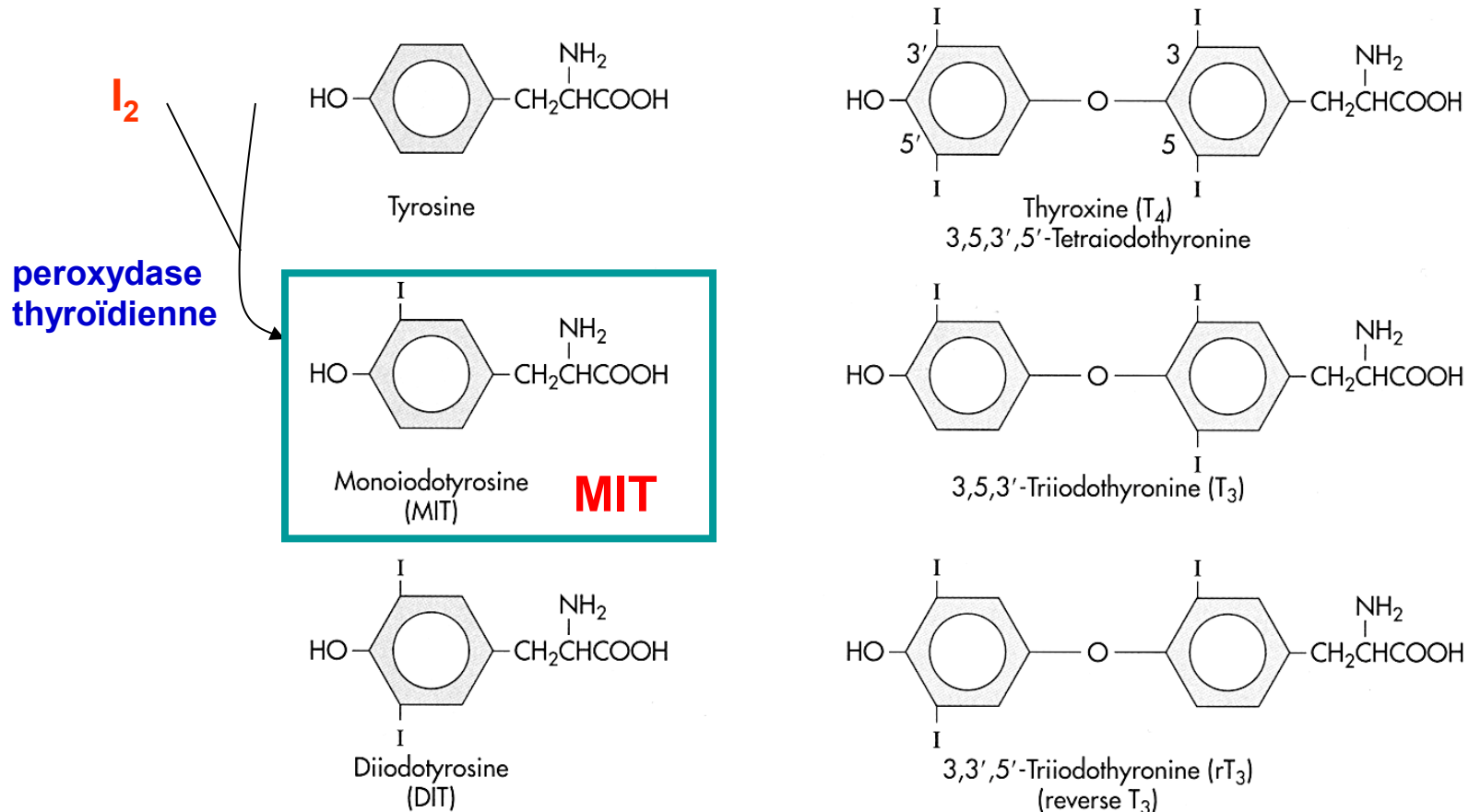


Mais ces maux d'un autre siècle menacent à nouveau.

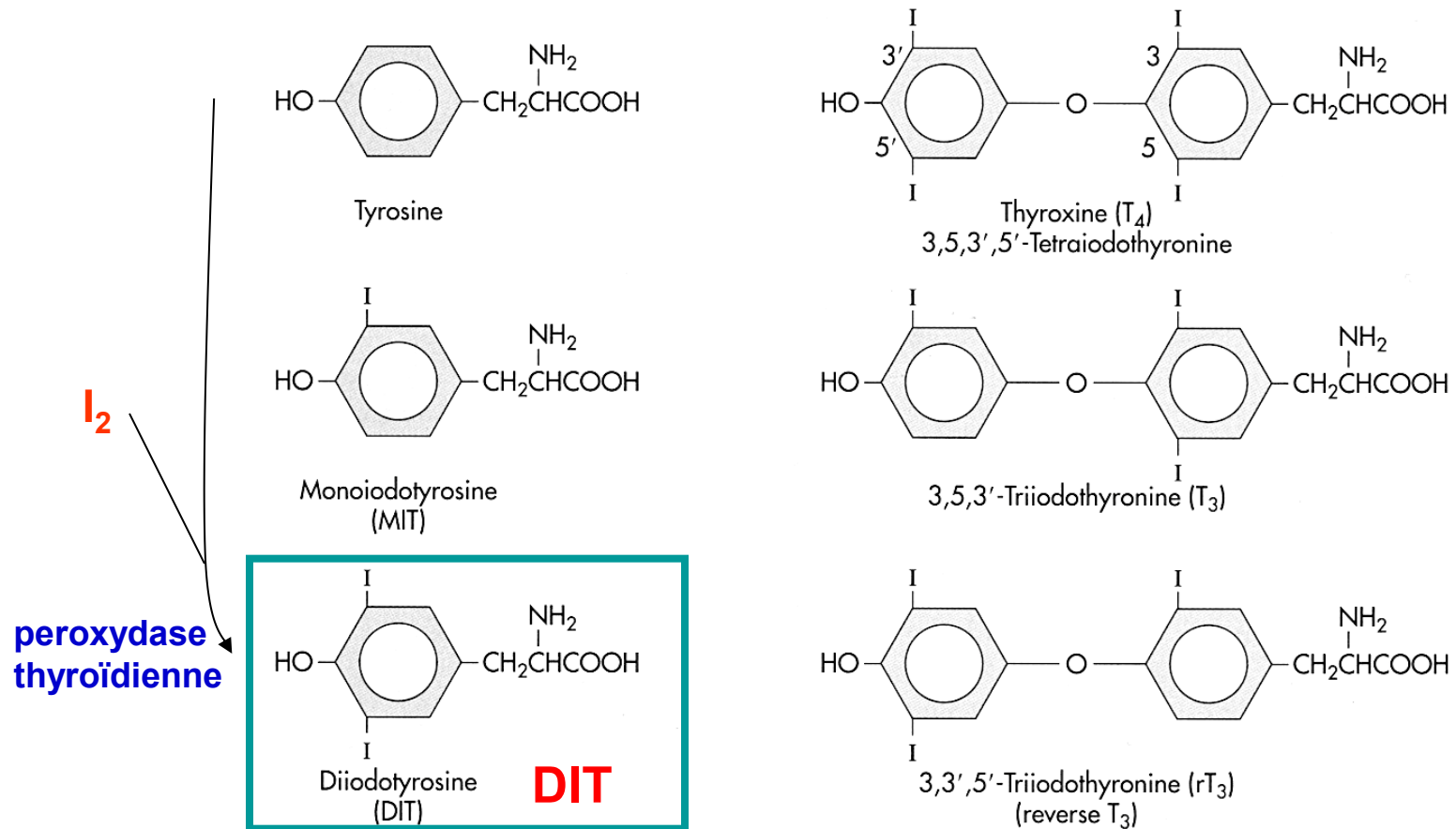
Effet collatéral des campagnes sanitaires pour faire baisser la consommation de sel, la déficience en iode réapparaît. Pour y remédier, la Commission fédérale de l'alimentation (COFA) a augmenté les doses recommandées depuis début 2014. Retour sur une opération de santé publique quasi centenaire qui a fait grimper



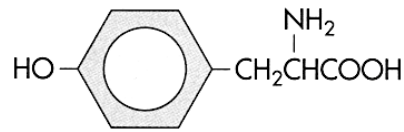
L'iode est essentiel pour la synthèse des hormones thyroïdiennes



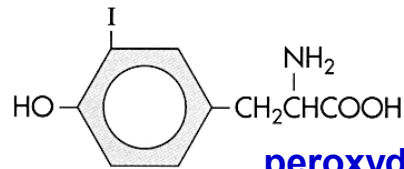
1. Structure, synthèse et libération



1. Structure, synthèse et libération



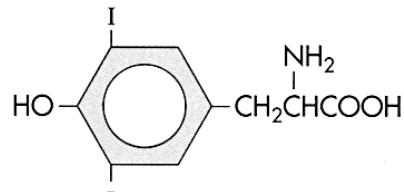
Tyrosine



Monoiodotyrosine (MIT)

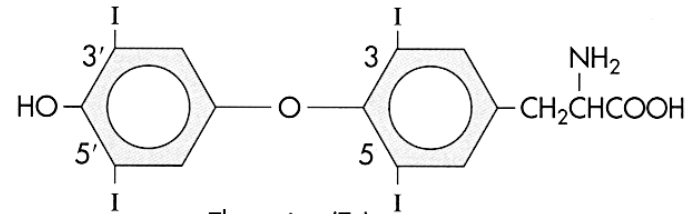
peroxydase
thyroïdienne

2x

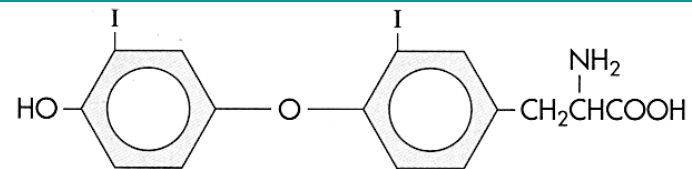


Diiodotyrosine (DIT)

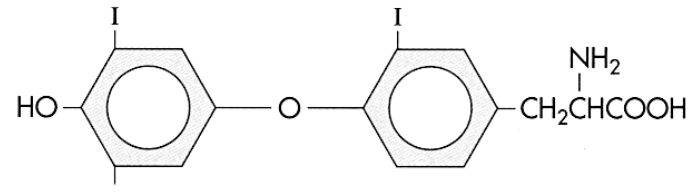
DIT



Thyroxine (T₄)
3,5,3',5'-Tetraiodothyronine **T₄**

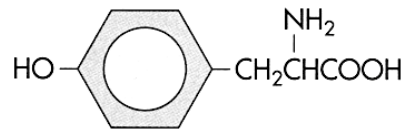


3,5,3'-Triiodothyronine (T₃)

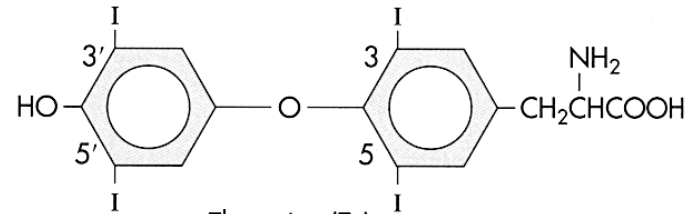


3,3',5'-Triiodothyronine (rT₃)
(reverse T₃)

1. Structure, synthèse et libération

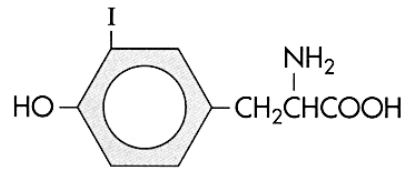


Tyrosine



Thyroxine (T₄)

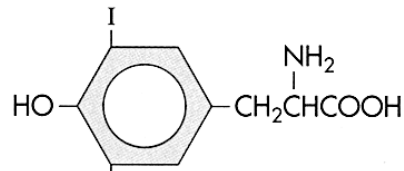
3,5,3',5'-Tetraiodothyronine



Monoiodotyrosine (MIT)

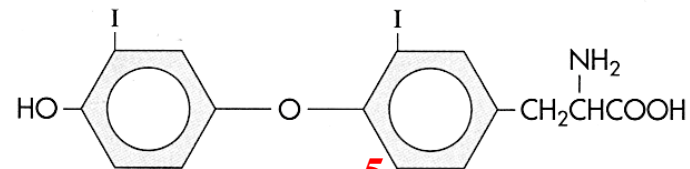
MIT

peroxydase
thyroïdienne



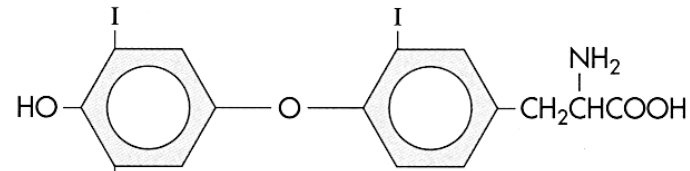
Diiodotyrosine (DIT)

DIT



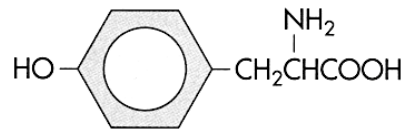
3,5,3'-Triiodothyronine (T₃)

T3

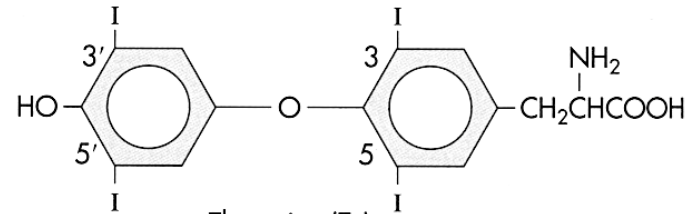


3,3',5'-Triiodothyronine (rT₃)
(reverse T₃)

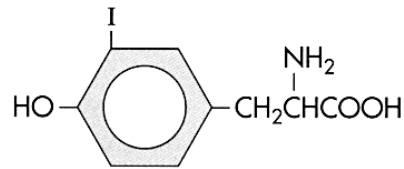
1. Structure, synthèse et libération



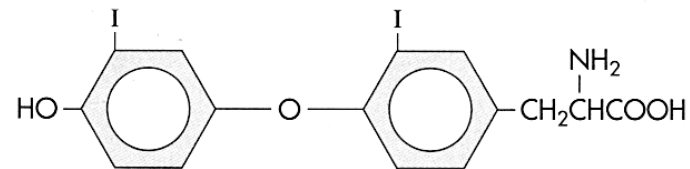
Tyrosine



Thyroxine (T₄)
3,5,3',5'-Tetraiodothyronine

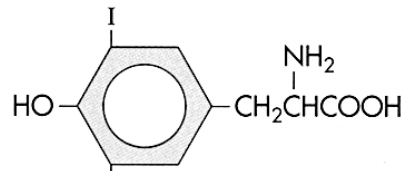


Monoiodotyrosine (MIT) **MIT**

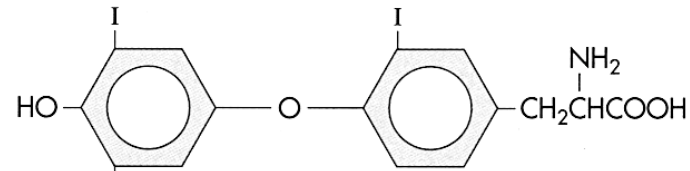


3,5,3'-Triiodothyronine (T₃)

peroxydase
thyroïdienne



Diiodotyrosine (DIT) **DIT**

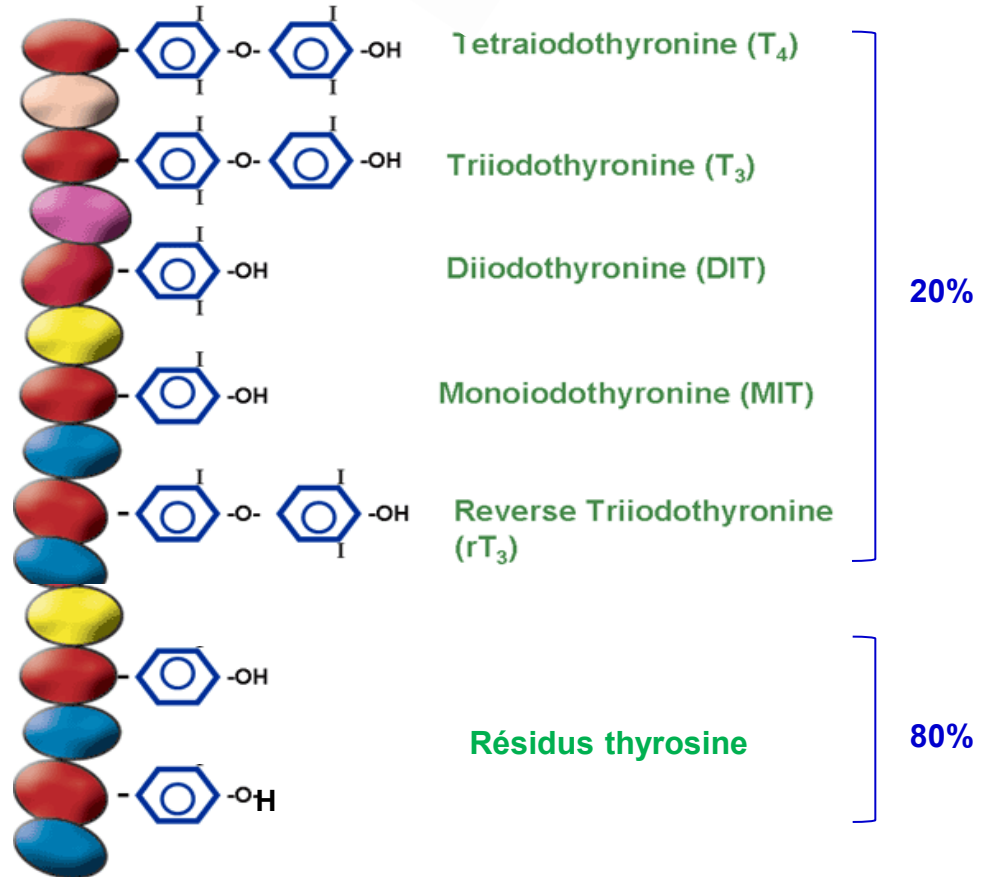
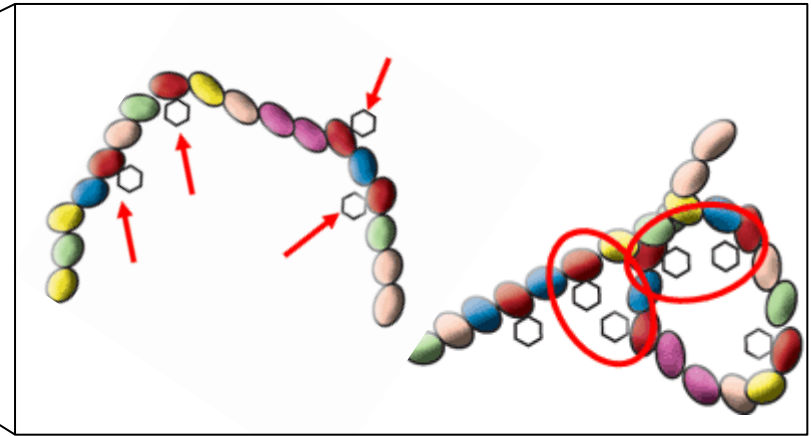
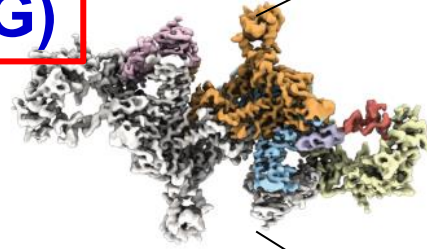


3,3',5'-Triiodothyronine (rT₃) **rT3**
(reverse T₃)

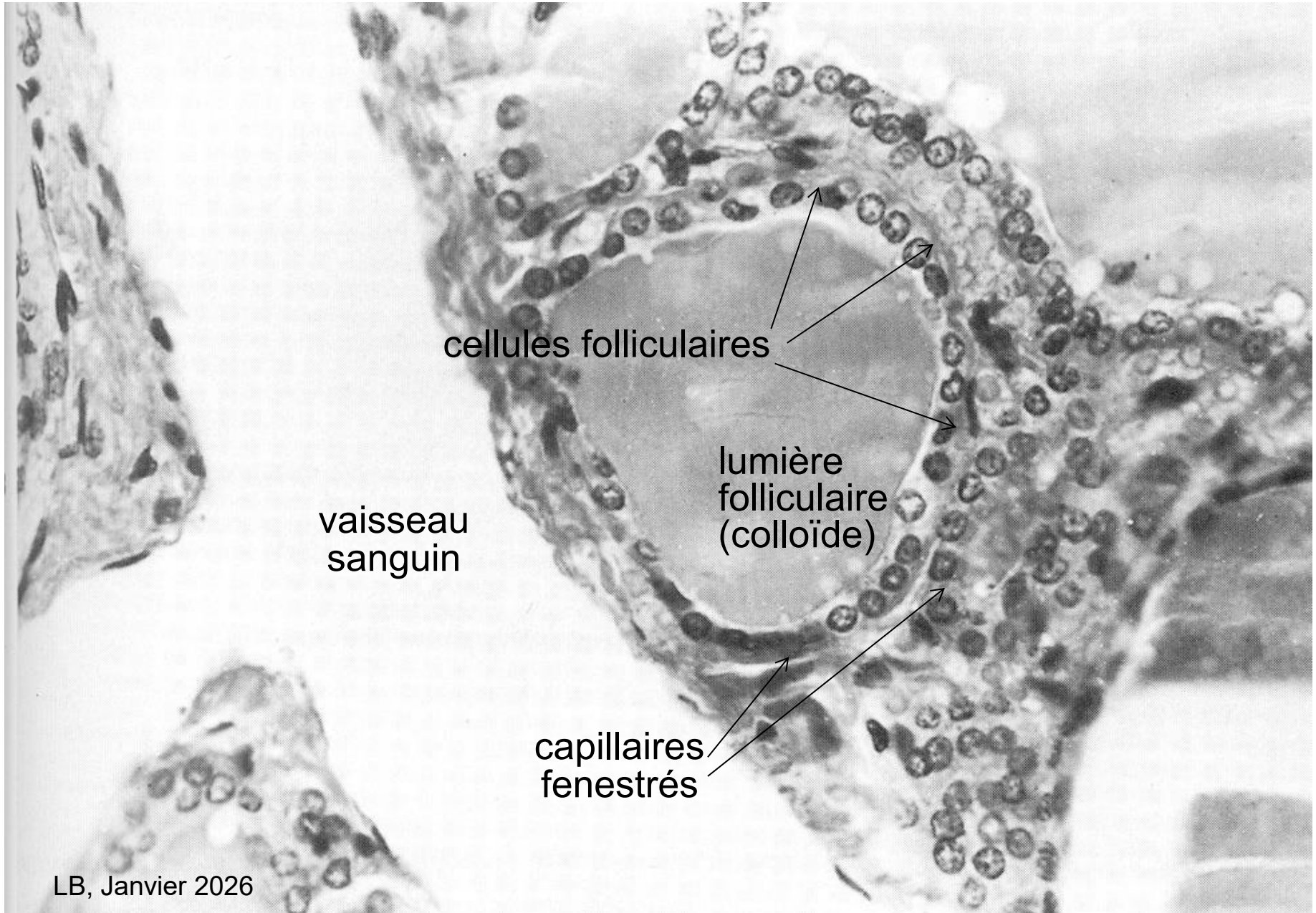


Thyroglobuline (TG)

- grande glycoprotéine (660KDa) synthétisée par les cellules folliculaires et libérée par exocytose dans la lumière folliculaire
- couplage des tyrosines iodées (MIT et DIT) dans TG et formation de T4 et T3
- contient des tyrosines dont $\approx 20\%$ seront iodées
- stockage de la TG iodée dans la lumière folliculaire (colloïde)

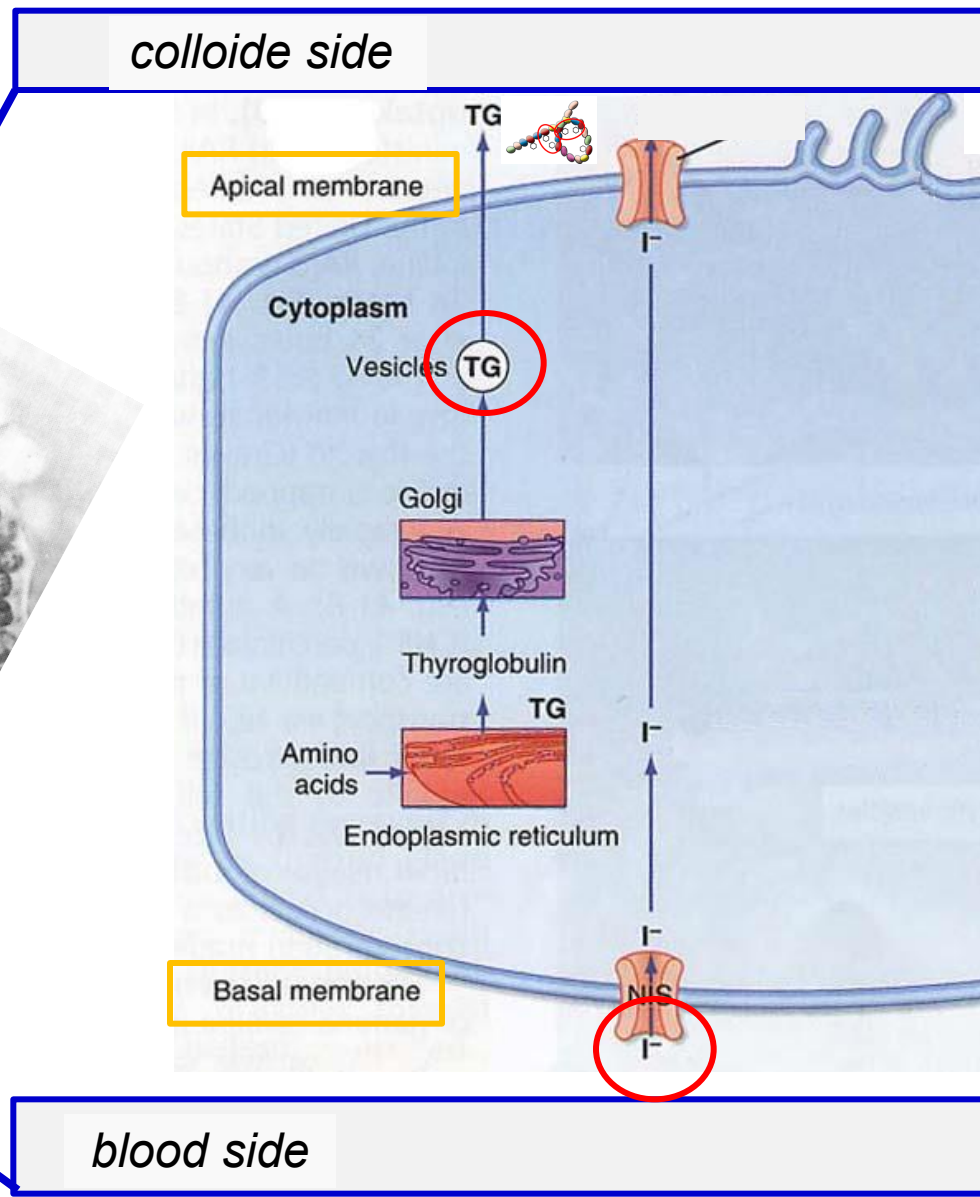
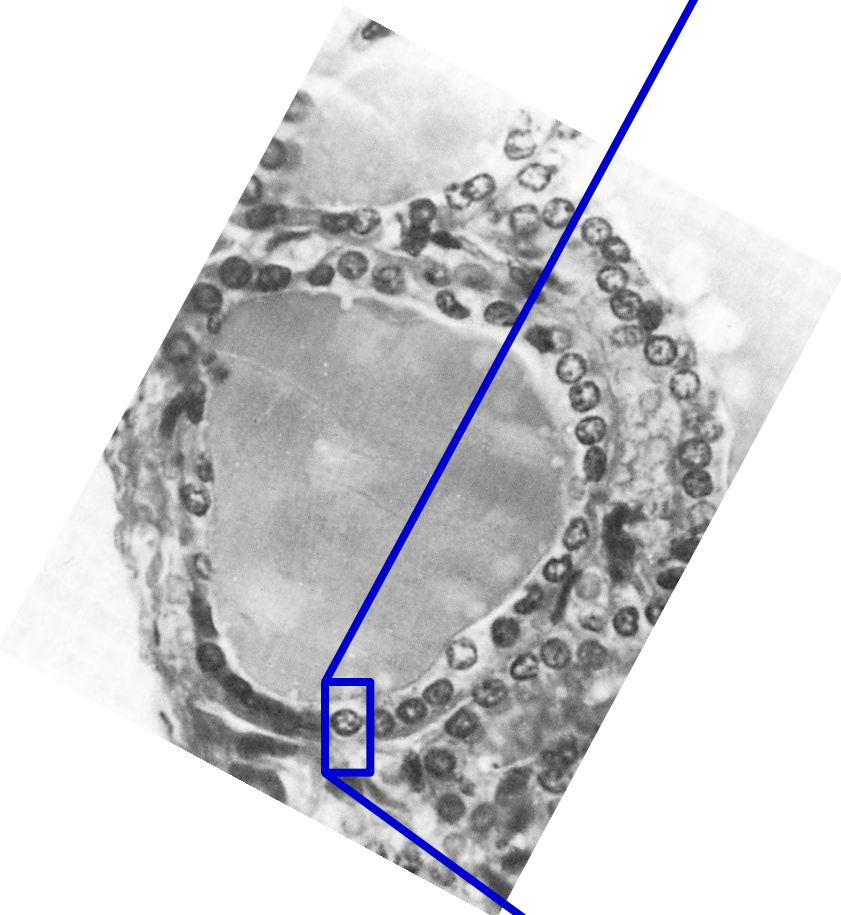


1. Structure, synthèse et libération



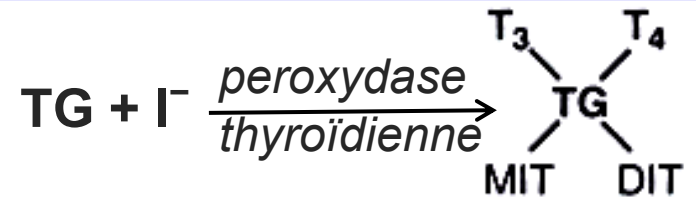
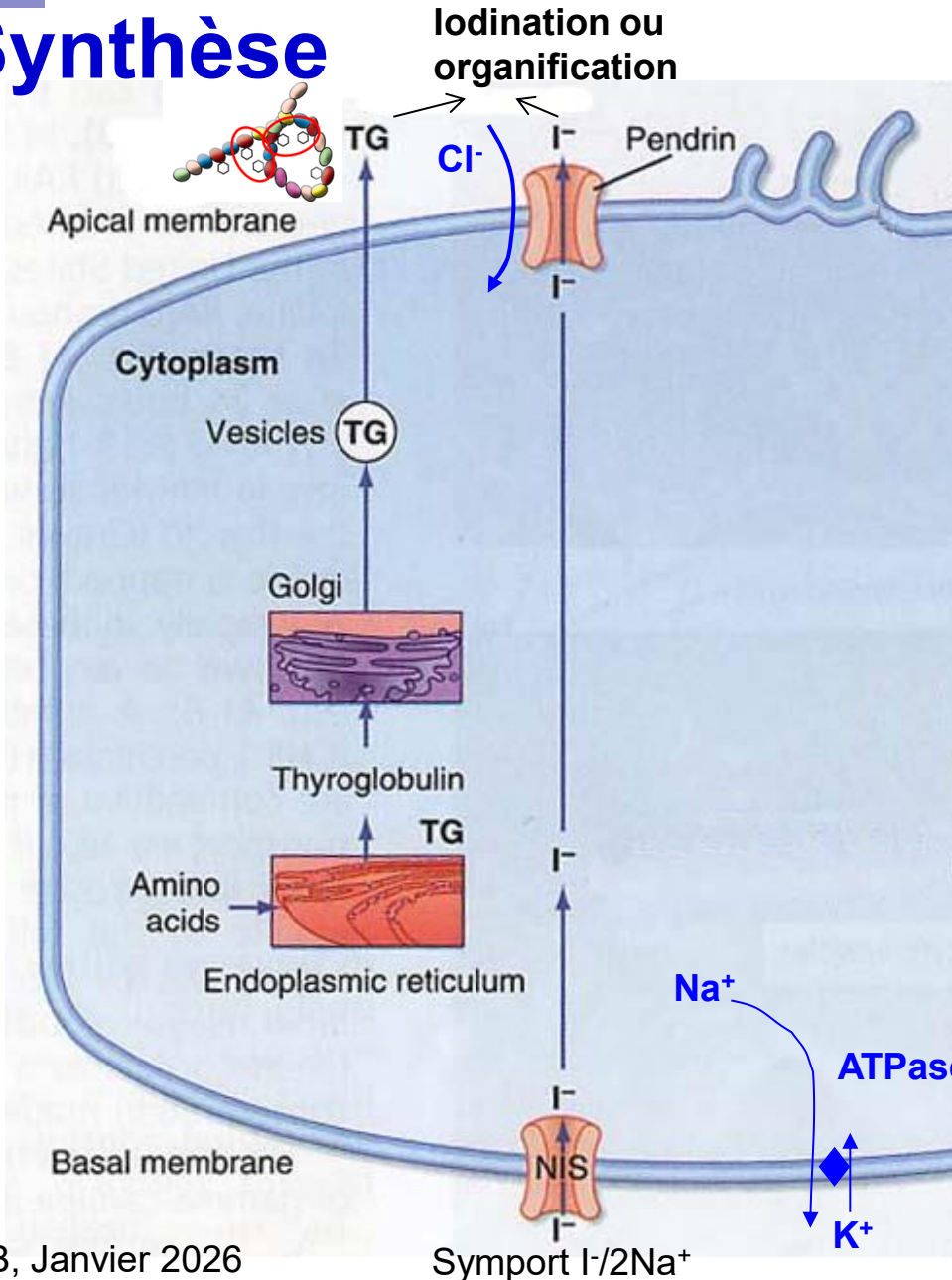


Synthèse



1. Structure, synthèse et libération

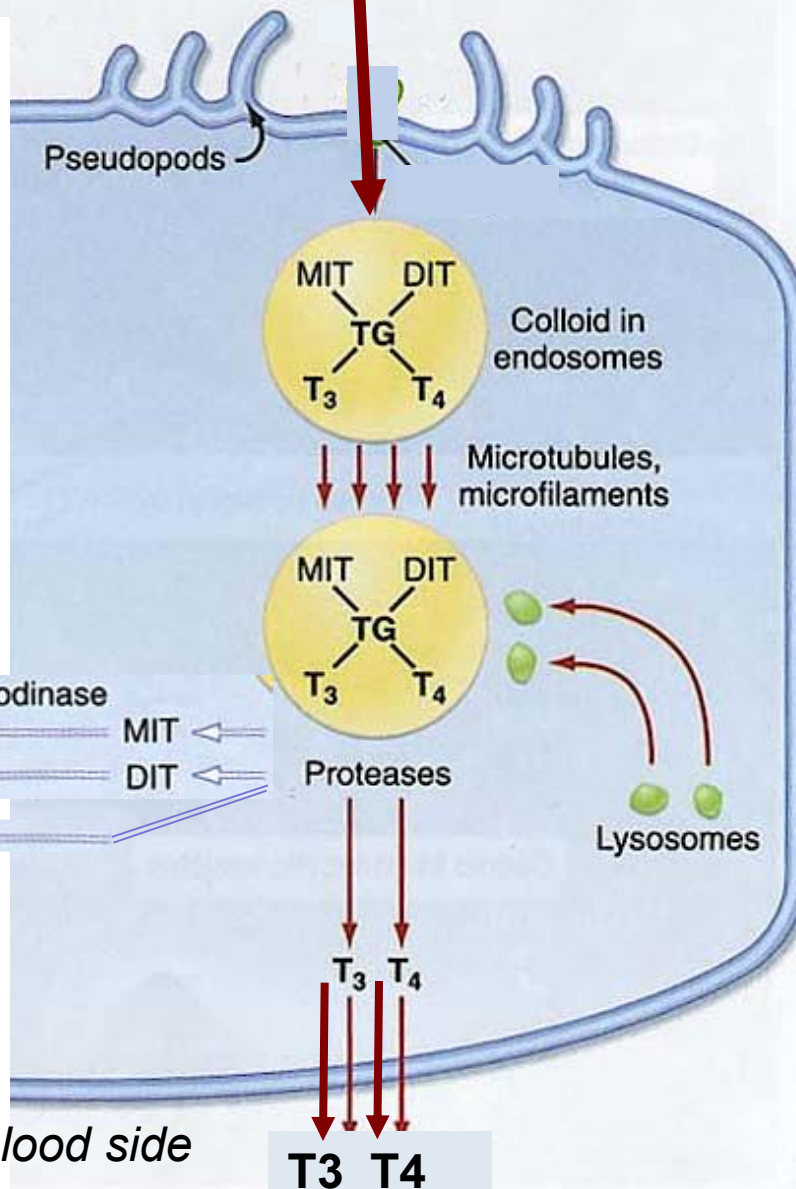
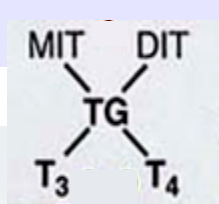
Synthèse



- capture de I⁻
(gradient thyroïde / plasma ≈ 30x)
- synthèse de thyroglobuline (TG)
- transfert de I⁻ et de TG
(exocytose) dans la lumière folliculaire
- iodination de TG par
la peroxydase thyroïdienne
(TPO, enzyme de la
membrane apicale)
- stockage de TG iodinée
dans la lumière folliculaire
(⇒ colloïde)



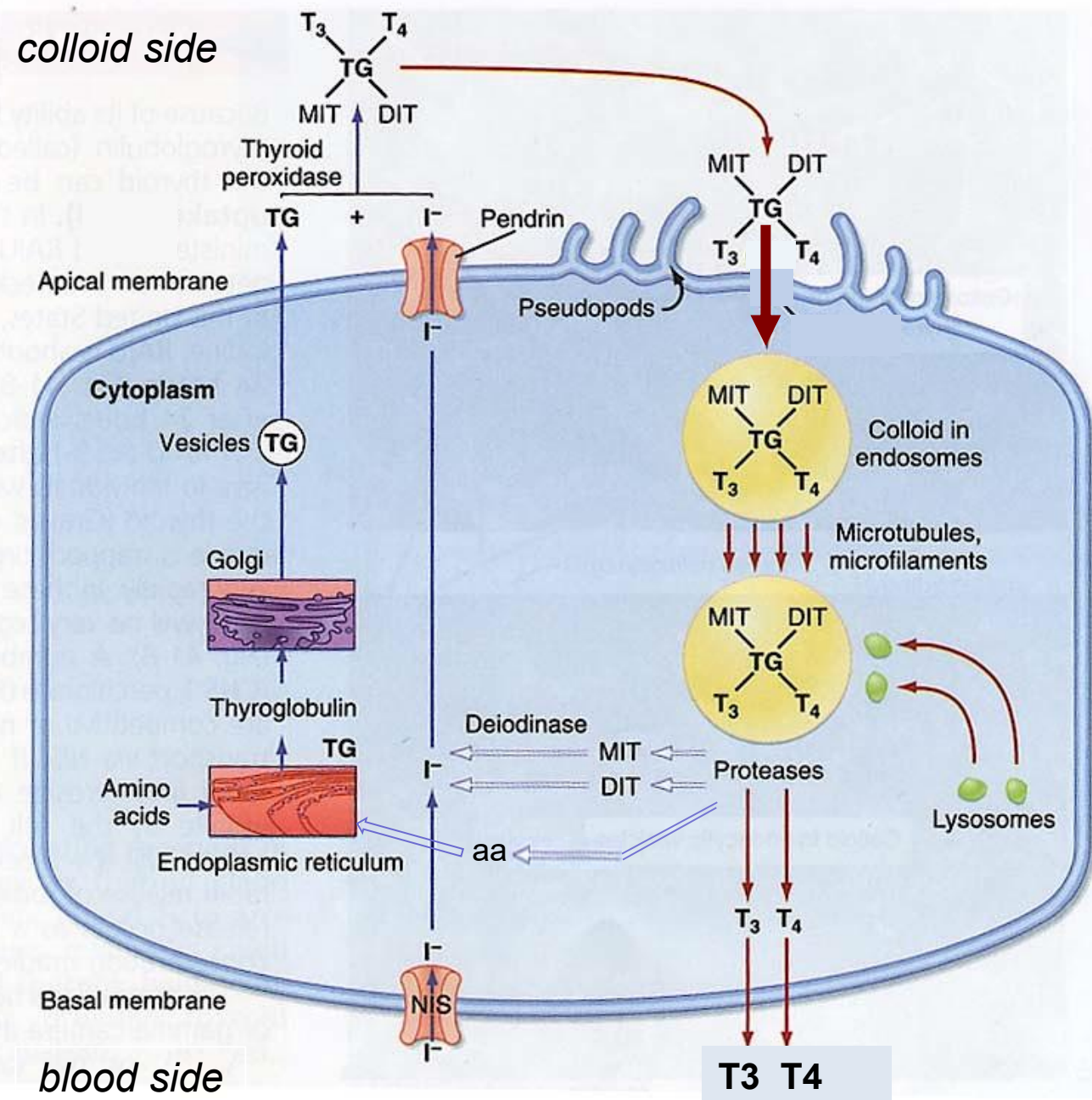
colloïde side



Libération T3/T4

- **internalisation de TG iodinée**
par endocytose de particules de colloïde
- **protéolyse**
⇒ **T4, T3, (rT3)**
passage dans le sang par «diffusion»
- ⇒ **MIT, DIT**
- déiodination par une déiodinase spécifique des iodotyrosines : I⁻ est recyclé
- ⇒ **acides aminés** : recyclés

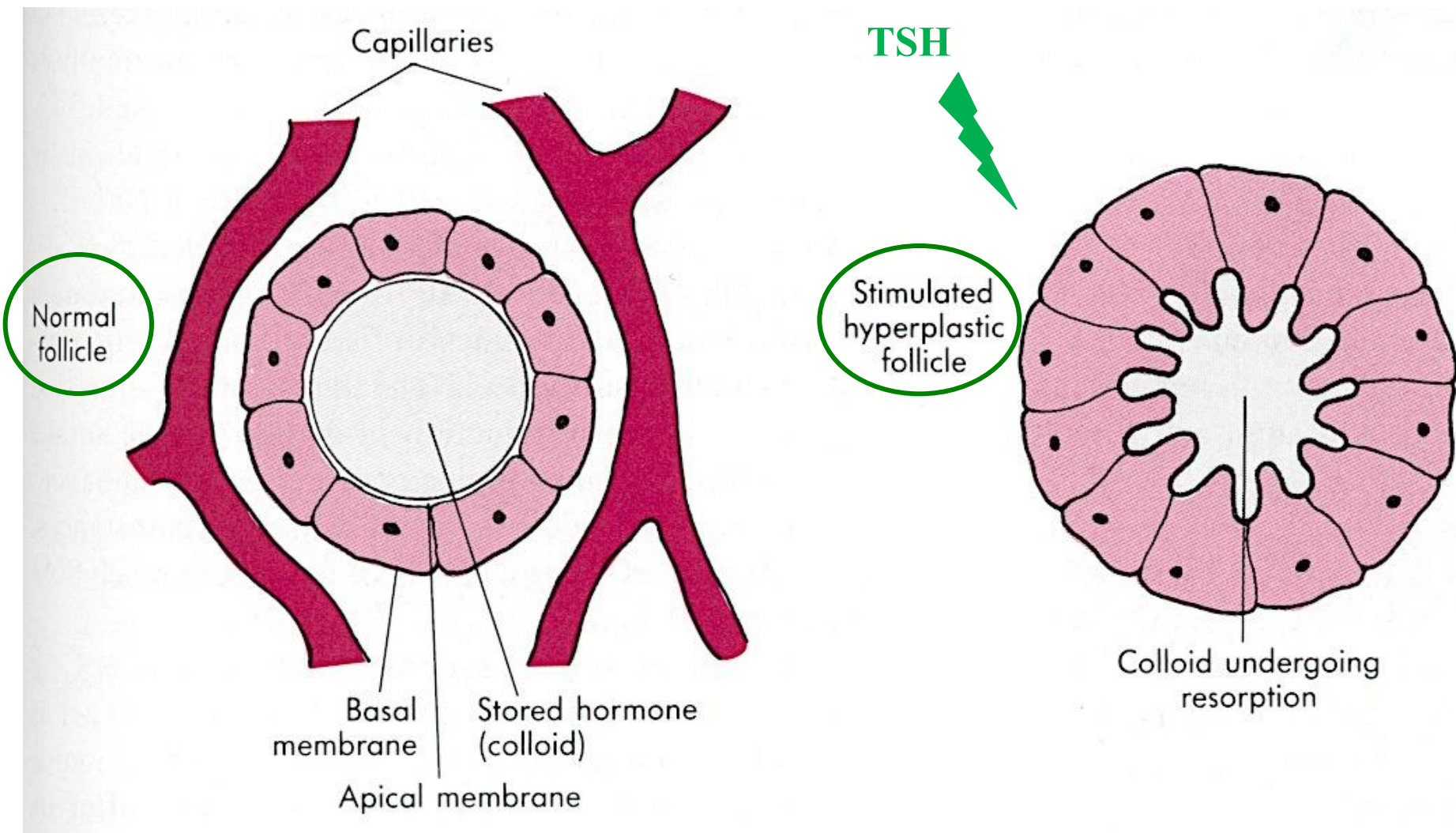
1. Structure, synthèse et libération



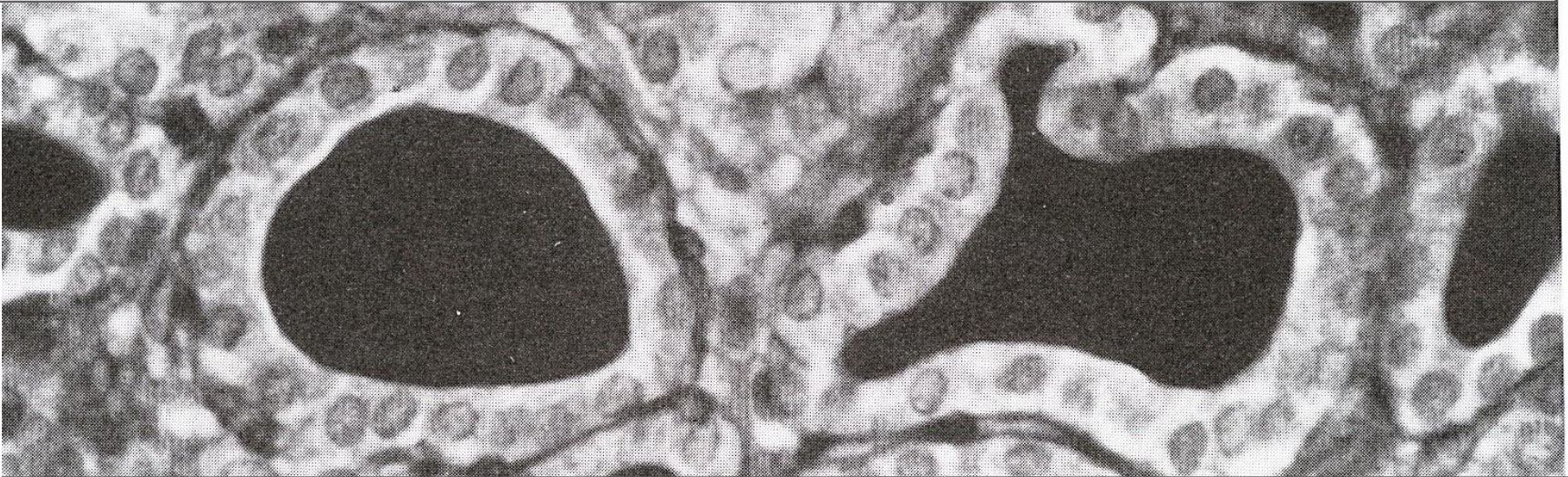
cellule folliculaire

T₃ T₄

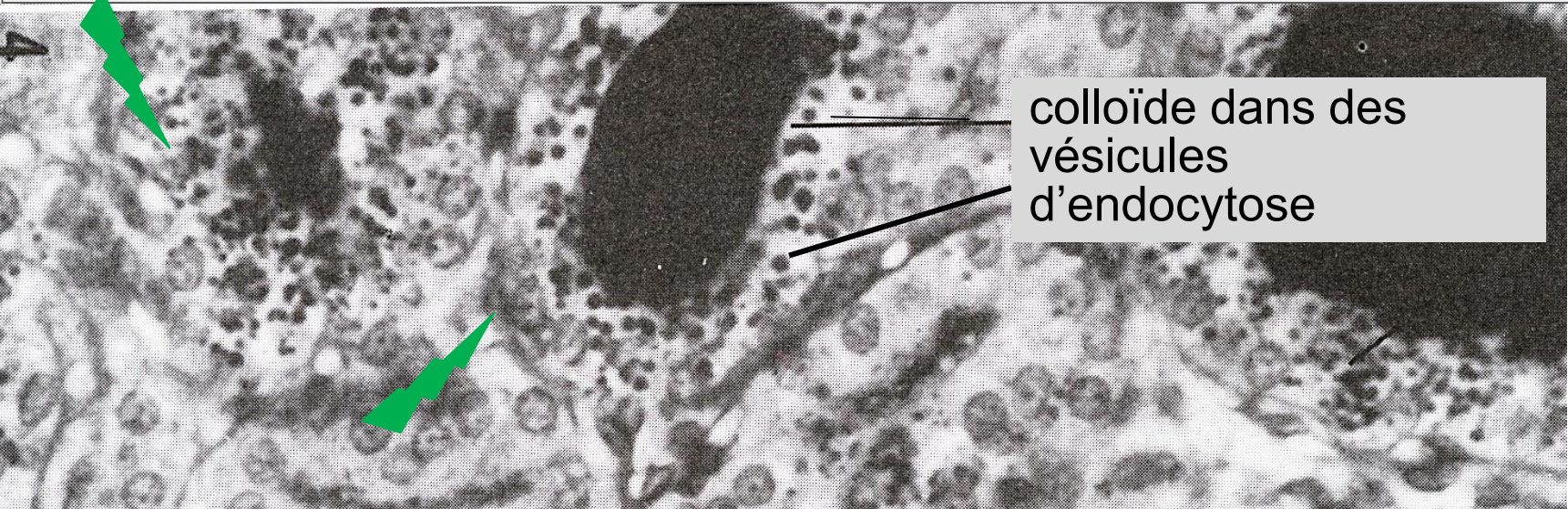
1. Structure, synthèse et libération



Follicules au repos



Follicules stimulés par TSH



II. Hormones Thyroïdiennes

Plan

1. Structure, synthèse et libération
2. stockage, transport et métabolisme
3. mode d'action cellulaire
4. Effets et fonction
 - *sur le métabolisme basal*
 - *sur le système cardio-vasculaire*
 - *sur la croissance et développement*
 - *autres effets*
5. Contrôle de l'activité thyroïdienne
6. Pathologies : hypothyroïdie et hyperthyroïdie

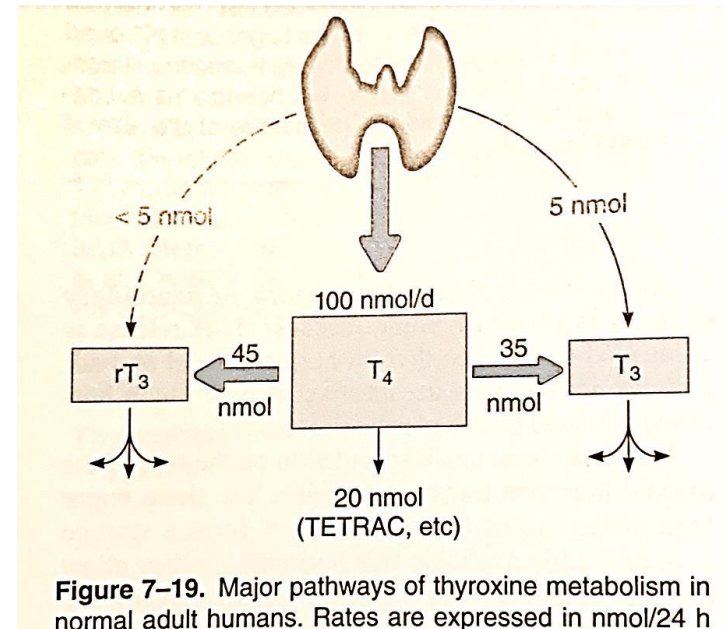


Production thyroïdienne/jour (μg)
 Concentration plasmatique ($\mu\text{g}/\text{dl}$)
 fraction liée
 fraction libre
 Demi-vie (jours)

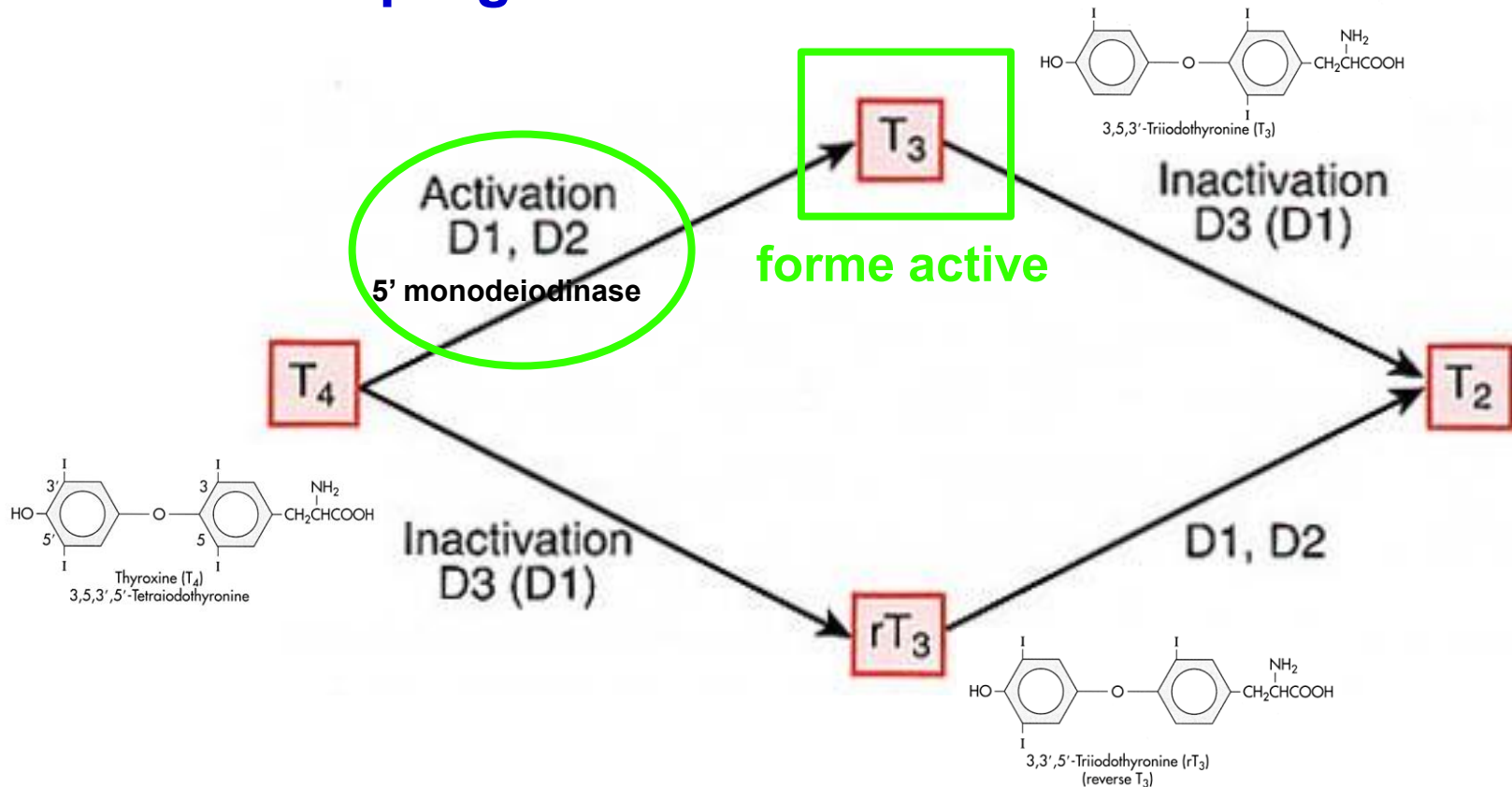
T4	T3	
80 *	35	
8	0.12	* intérêt clinique
99,96%	99,6%	
0,04%	0,4%	
7 *	1	

Protéines de liaison plasmatiques:

- **TBG** (thyroxin binding protein), 70%, affinité T4 x10 /T3
- *TTR (trans-thyrétine), albumine, autres..., 30%*



Déiodination progressive de T3 et T4



Déiodinases
(principales)

D1

membrane plasmique (foie, rein,...)

(T₄ ⇒ T₃ avant l'entrée dans la cellule)

D2

réticulum endoplasmique (hypophyse, hypothalamus)

D3

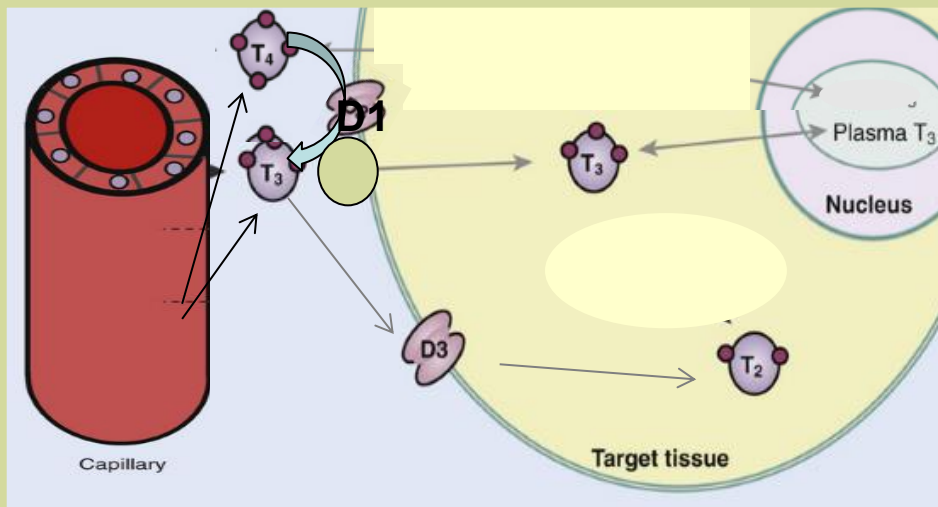
membrane plasmique (cerveau, peau, placenta,...)

Entrée de T3/T4 dans les cellules




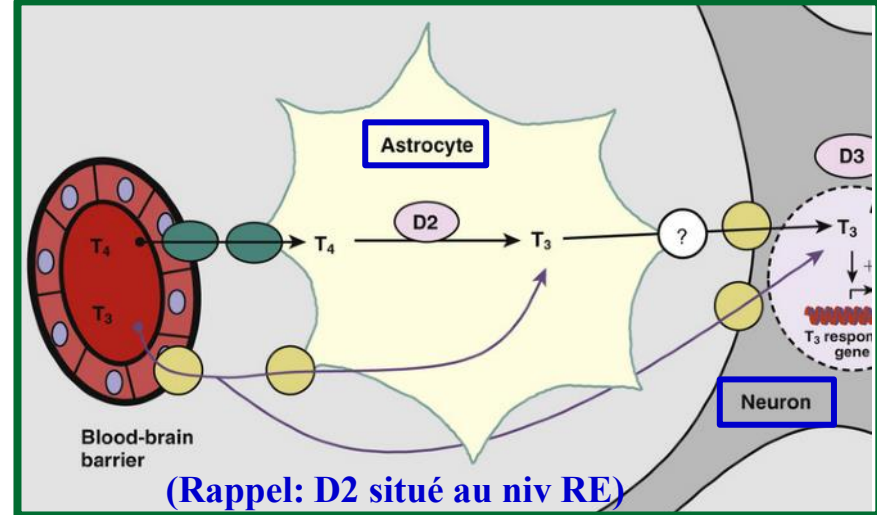
Transporteurs cellulaires dans toutes les cellules :

 **MCT8 : monocarboxylate transporter**



Transporteur spécifique pour SNC (hypothalamus)

 **OATP1C1 : organic anion transporting polypeptide 1C1**



Déionidases

D1

membrane plasmique (foie, rein,...)

D2

réticulum endoplasmique (hypophyse, hypothalamus)

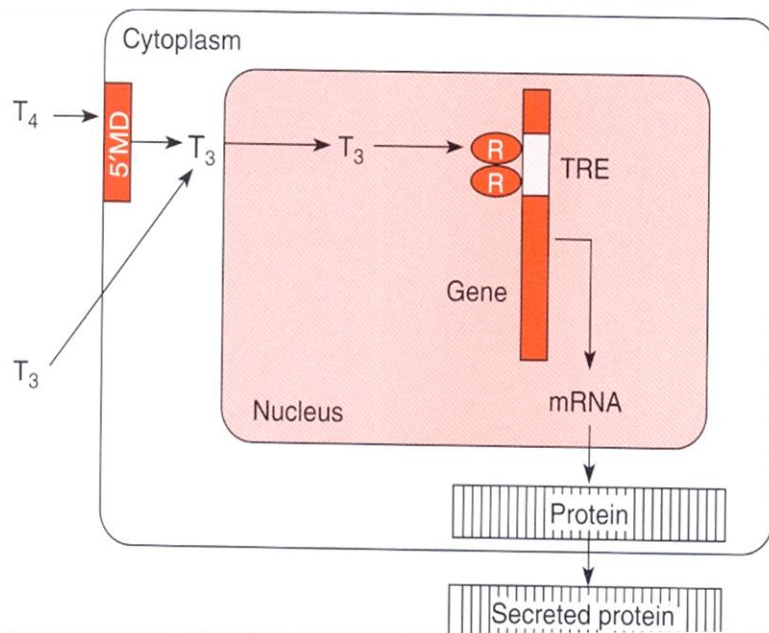


II. Hormones Thyroïdiennes

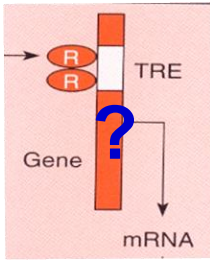
Plan

1. Structure, synthèse et libération
2. stockage, transport et métabolisme
3. mode d'action cellulaire
4. Effets et fonction
 - *sur le métabolisme basal*
 - *sur le système cardio-vasculaire*
 - *sur la croissance et développement*
 - *autres effets*
5. Contrôle de l'activité thyroïdienne
6. Pathologies : hypothyroïdie et hyperthyroïdie

Action de T3/T4 sur la cellule (1)

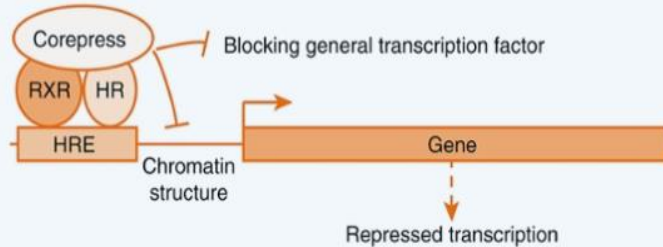


- organes cibles (\approx tous les tissus)
 - entrée dans les cellules
 - liaison (*de T3*) avec un récepteur nucléaire
 - récepteur activé sur les TRE (*thyroid responsive element*) de l'ADN
- ➔ transcription de certains gènes

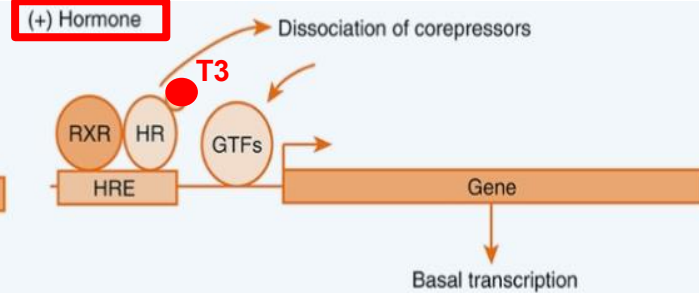


Action de T3 sur « ses » récepteurs (1)

(-) Hormone

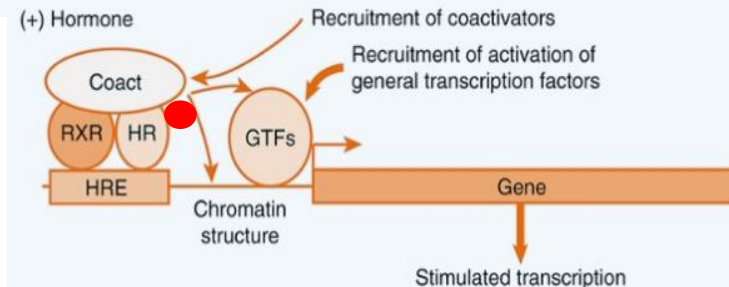


(+) Hormone



GTFs, general transcription factors; HR, hormone receptor; HRE, hormone response element; RXR, retinoid X receptor.

(+) Hormone



Récepteurs des hormones thyroïdiennes (*dans tous les tissus*):

- **TR α 1**: cœur et muscle squelettique
- TR β 1: cerveau, foie et rein
- **TR β 2**: l'hypophyse et l'hypothalamus (*responsable du rétrocontrôle*)

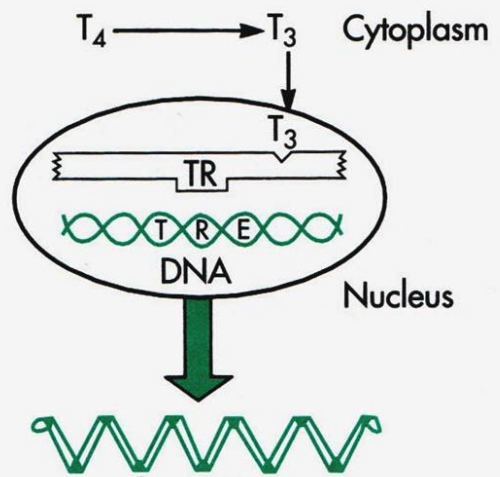
II. Hormones Thyroïdiennes

Plan

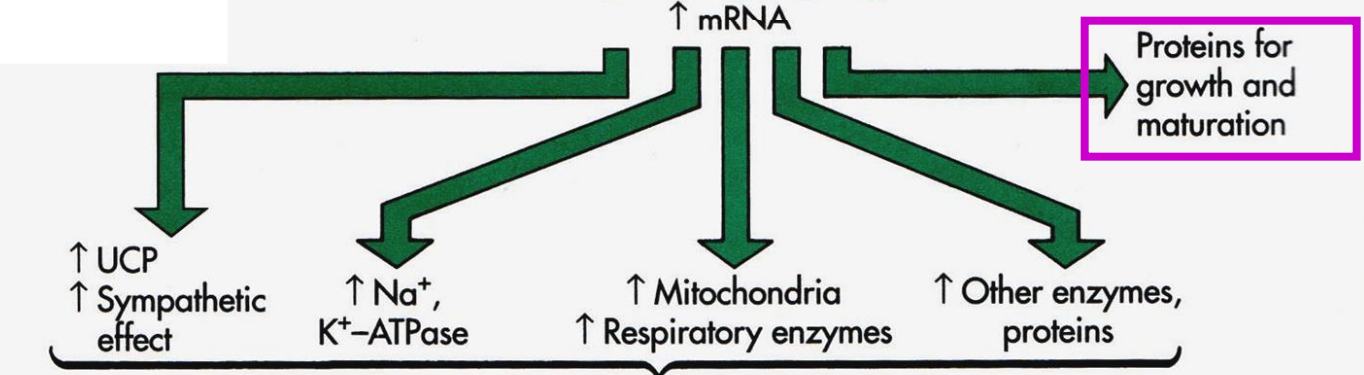
1. Structure, synthèse et libération
2. stockage, transport et métabolisme
3. mode d'action cellulaire
4. Effets et fonction
 - *sur le métabolisme basal*
 - *sur la croissance et développement*
 - *sur le système cardio-vasculaire*
 - *autres effets*
5. Contrôle de l'activité thyroïdienne
6. Pathologies : hypothyroïdie et hyperthyroïdie

Effets des hormones thyroïdiennes

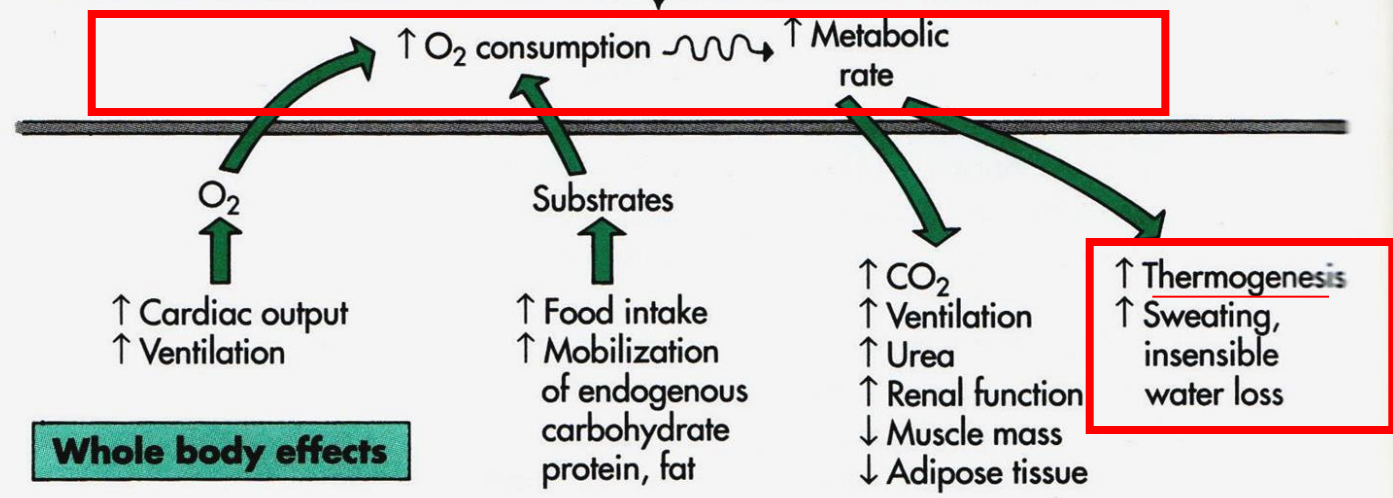
Intracellular effects



2



1



Whole body effects

1 Effets sur le métabolisme de base

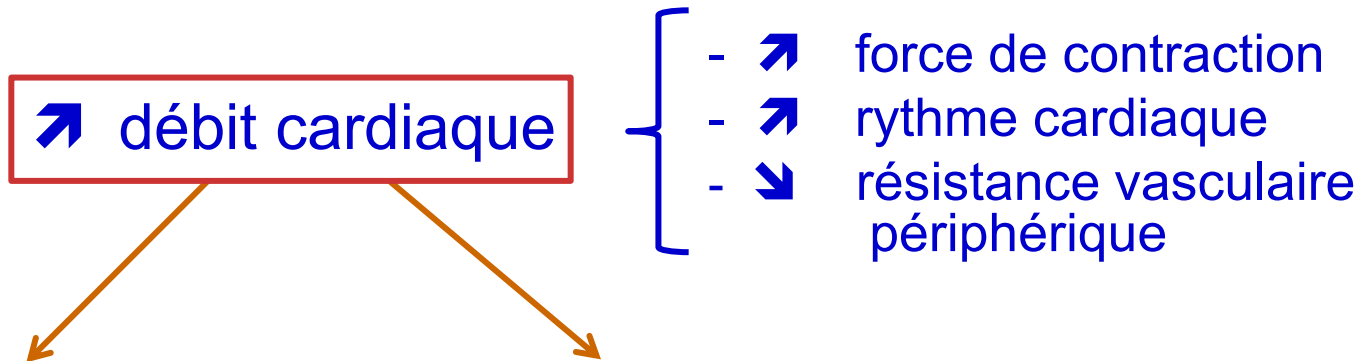
↗ **du BMR**
(Basal Metabolic Rate)

- consommation d'oxygène ↗
 - * normale, 230 ml/min
 - * hyperthyroïdisme, 400ml/min
 - * hypothyroïdisme, 150ml/min
- ↗ turnover des glucides, lipides et protéines : épuisement du taux de glycogène, lipide, protéine si apport insuffisant
- thermogenèse ↗
 - * expression de la protéine découplante (UCP) stimulée dans tous les tissus (sauf le cerveau, la rate et les gonades)
 - * augmentation de la température modérée par celle de la sudation, de la ventilation et du débit cardiaque

2 Effets sur la croissance et le développement

- ➔ maturation foetale/périnatale du système nerveux central (croissance du cortex et du cervelet, arborisation axonale et dendritique, synaptogénèse, myélinisation, etc...)
- ➔ maturation osseuse, ➔ croissance des os longs (*effets direct et indirect via ➔ GH*), remodelage de l'os
- ➔ croissance des dents, de l'épiderme, des cheveux, des ongles
- ➔ maturation pulmonaire (surfactant)

Effets sur le système cardiovasculaire



↗ débit cardiaque

- ↗ force de contraction

- ↗ rythme cardiaque

- ↘ résistance vasculaire
périphérique

Effets directs

-sur le muscle cardiaque et
les vaisseaux

Effets indirects via:

- * vasodilatation secondaire à l'augmentation de la production de CO₂ et de la t°
- * potentialisation des effets du système sympathique (*augmentation du nombre et de l'affinité des récepteurs β-adrénergiques*)

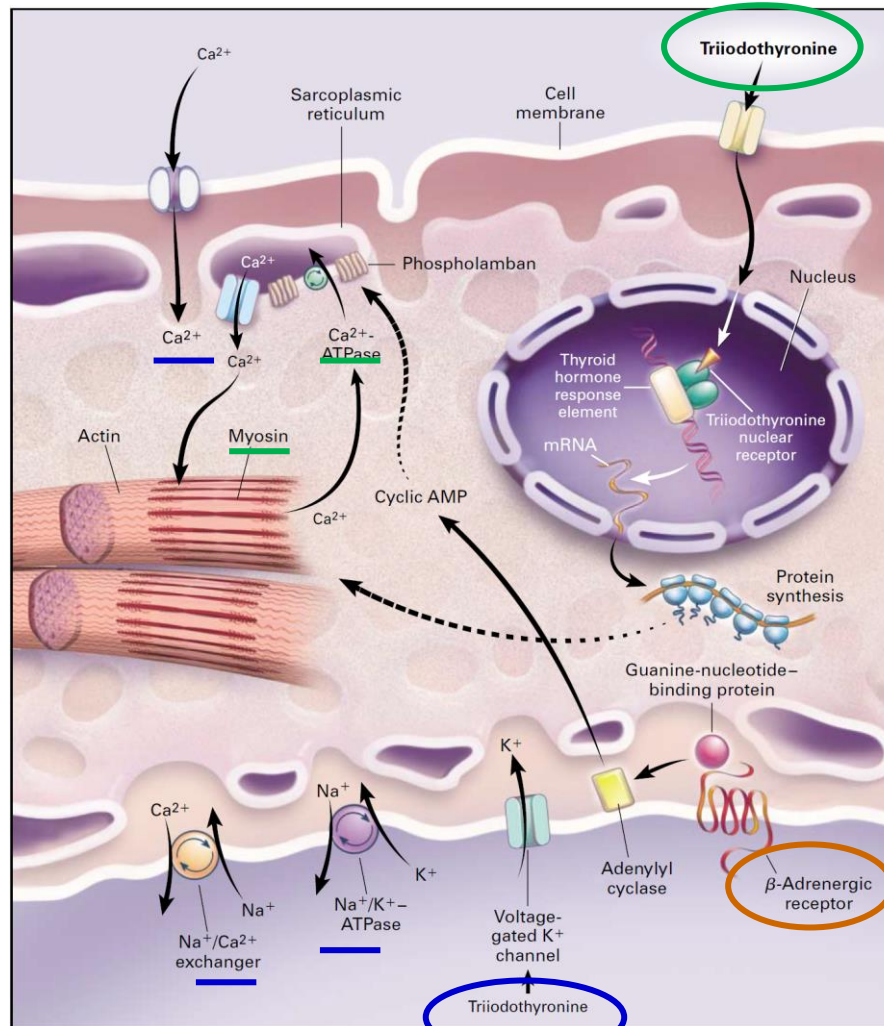
Une concentration plasmatique normale en hormones thyroïdiennes est nécessaire pour une performance cardiaque optimale

Ex : Effets de T3 sur un cardiomyocyte

Effets directs :

- Effets géniques

Effets indirects :



- Effets non génique



Autres effets: nombreux et complexes

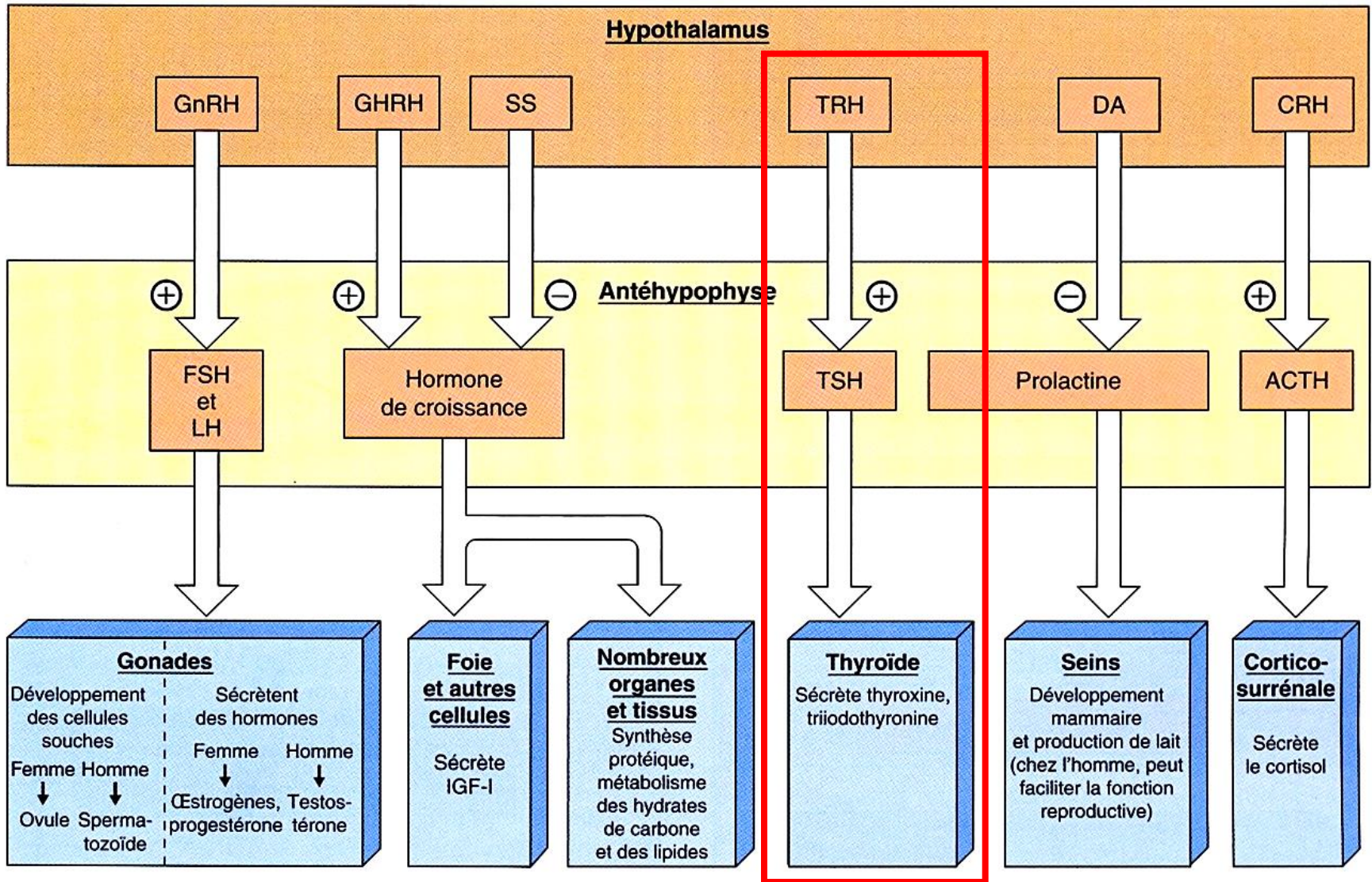
- systeme nerveux adulte: effet stimulant (état d'éveil, sensibilité auditive, perception de la faim, mémoire, capacité d'apprendre)
- muscle squelettique: taux adéquat d'hormones thyroïdiennes nécessaire pour excitabilité et force de contraction normales
- systeme digestif: ↗ motilité et tonus gastro-intestinal, ↗ sécrétion des sucs digestifs
- systeme tégumentaire: inhibent la synthèse et stimulent la dégradation des mucopolysacharides
- systeme reproducteur : nécessaires au fonctionnement normal des organes génitaux, régulation de la lactogénèse

II. Hormones Thyroïdiennes

Plan

1. Structure, synthèse et libération
2. stockage, transport et métabolisme
3. mode d'action cellulaire
4. Effets et fonction
 - *sur le métabolisme basal*
 - *sur le système cardio-vasculaire*
 - *sur la croissance et développement*
 - *autres effets*
5. Contrôle de l'activité thyroïdienne
6. Pathologies : hypothyroïdie et hyperthyroïdie

Régulation par le système hypothalamo-hypophysaire



Hormones hypophysiotropes

TRH,
(thyrotropin-releasing hormone)

peptide (3 aa), stimule TSH

GnRH,
(gonadotropin-releasing hormone)

peptide (10 aa), stimule FSH et LH

CRH,
(corticotropin-releasing hormone)

peptide (41 aa), stimule ACTH

GHRH,
(growth hormone-releasing hormone)

peptide (49 aa), stimule GH

somatostatine (SS),
(growth hormone-inhibiting hormone)

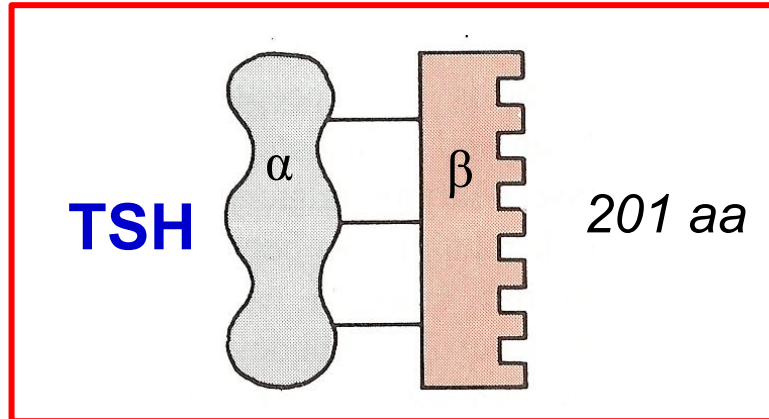
peptide (14 aa), inhibe GH

dopamine (DA),
(prolactin-inhibiting hormone)

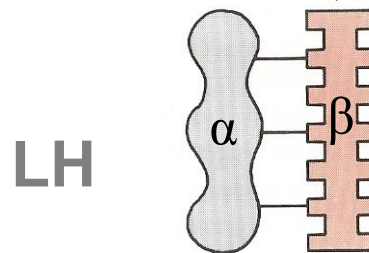
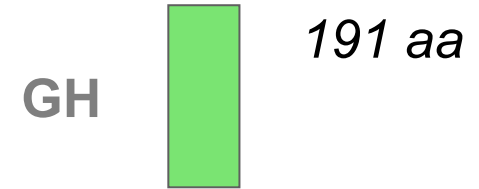
catécholamine, inhibe PRL

Rq: récepteur TRH: couplé à Gq/phospholipase C

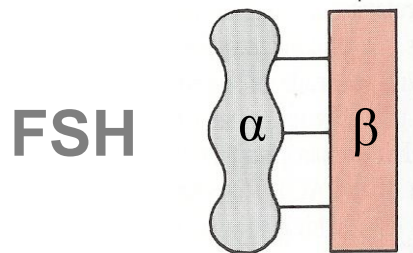
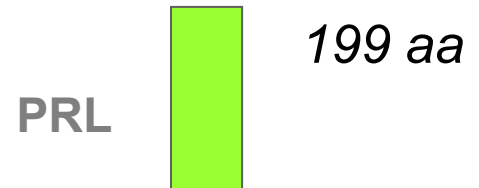
2 sous-unités



une seule chaîne polypeptidique



$\beta \Rightarrow$ activité biologique

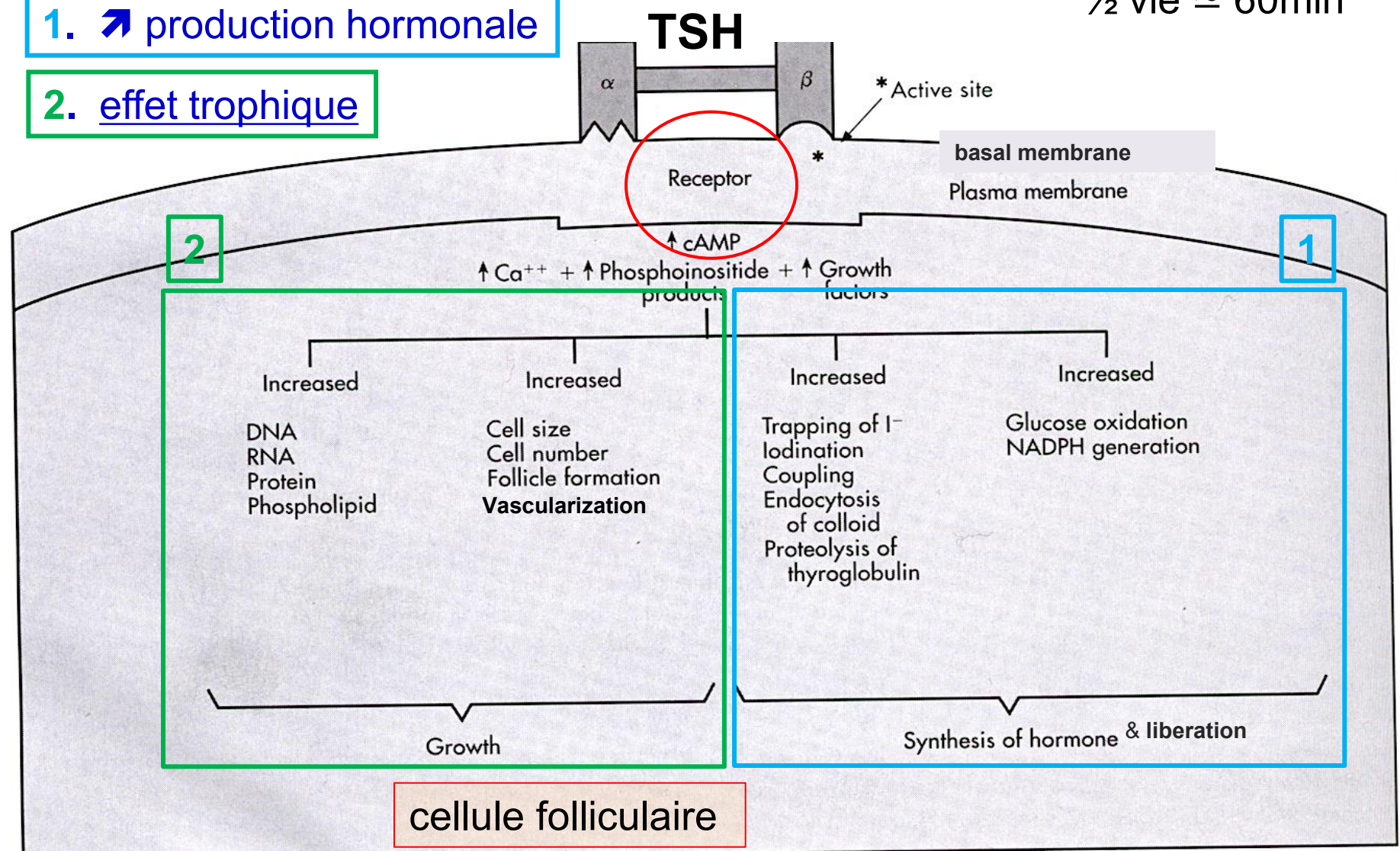


Liaison de TSH à son récepteur:

$1/2$ vie \approx 60min

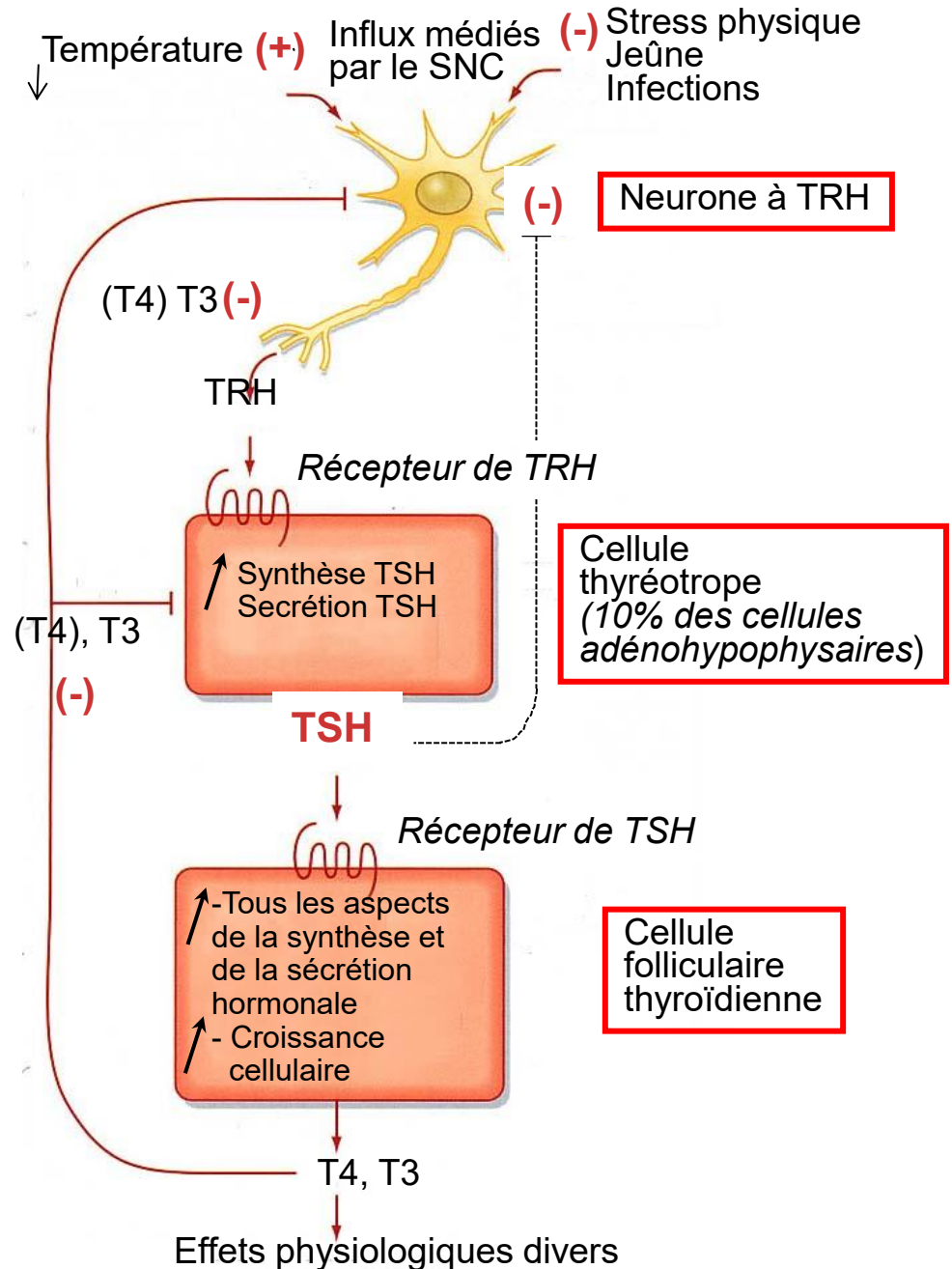
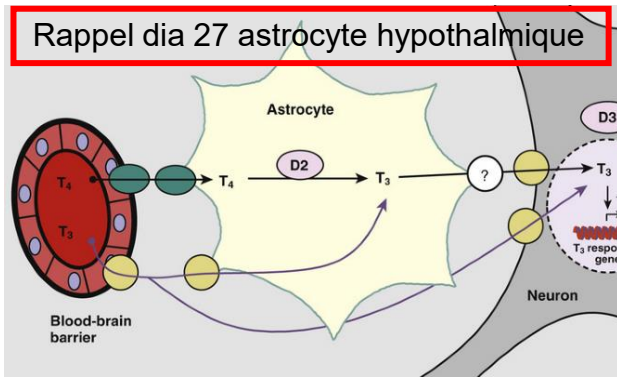
1. ↗ production hormonale

2. effet trophique



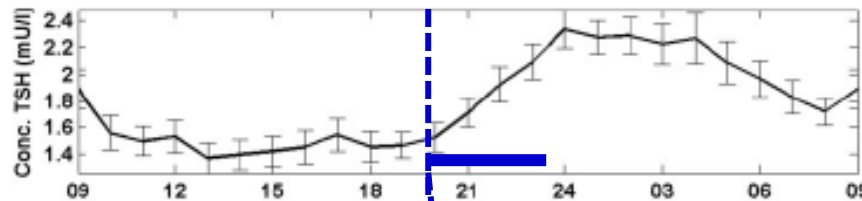
Régulation de l'axe thyroïdote

- Rétrocontrôle par T3 (T4 $\xrightarrow{D2}$ T3 dans la cellule thyroïdote et via astrocytes dans le neurone à TRH)



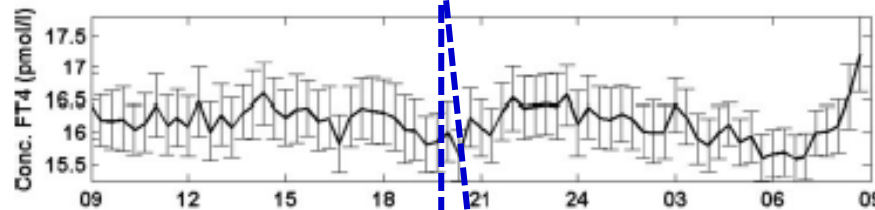
Régulation circadienne et homéostatique de l'axe thyroïdienne

TSH



Régulation circadienne et homéostatique de TSH.

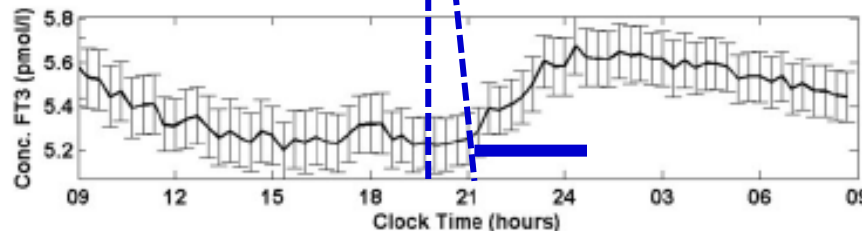
T4 libre



T4 relativement stable (autorégulation ?)



T3 libre



T3 suit sécrétion de TSH...

FIG. 1. Mean \pm SEM 24-h profiles for TSH (upper), FT4 (middle), and FT3 (lower). Conc, Concentration.



Russel et al; J clin Endo Metab 93: 2008

II. Hormones Thyroïdiennes

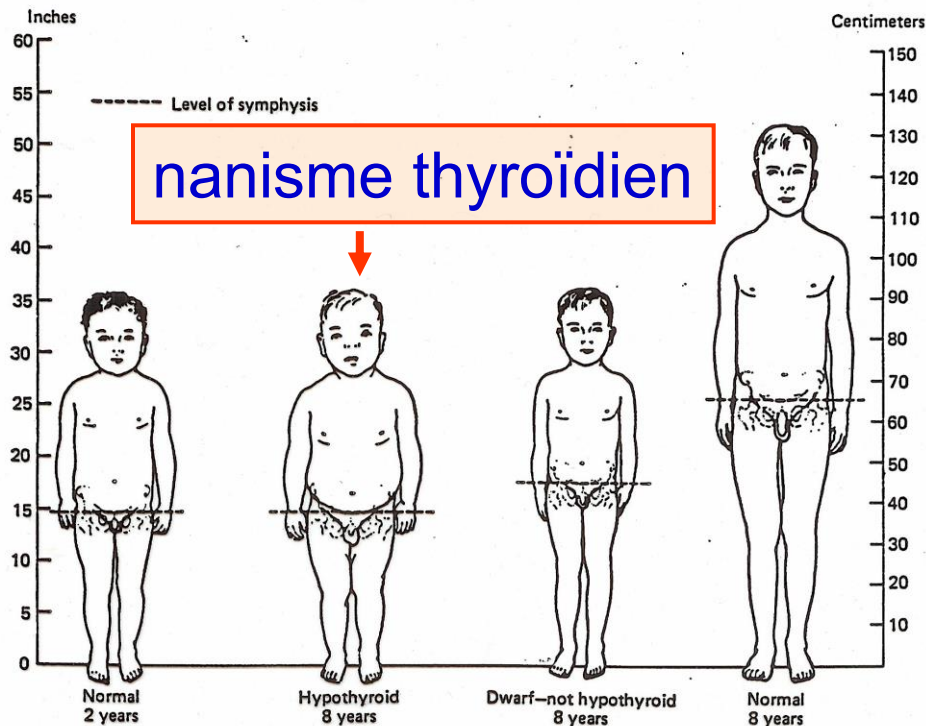
Plan

1. Structure, synthèse et libération
2. stockage, transport et métabolisme
3. mode d'action cellulaire
4. Effets et fonction
 - *sur le métabolisme basal*
 - *sur le système cardio-vasculaire*
 - *sur la croissance et développement*
 - *autres effets*
5. Contrôle de l'activité thyroïdienne
6. Pathologies : hypothyroïdie et hyperthyroïdie

Hypothyroïdie

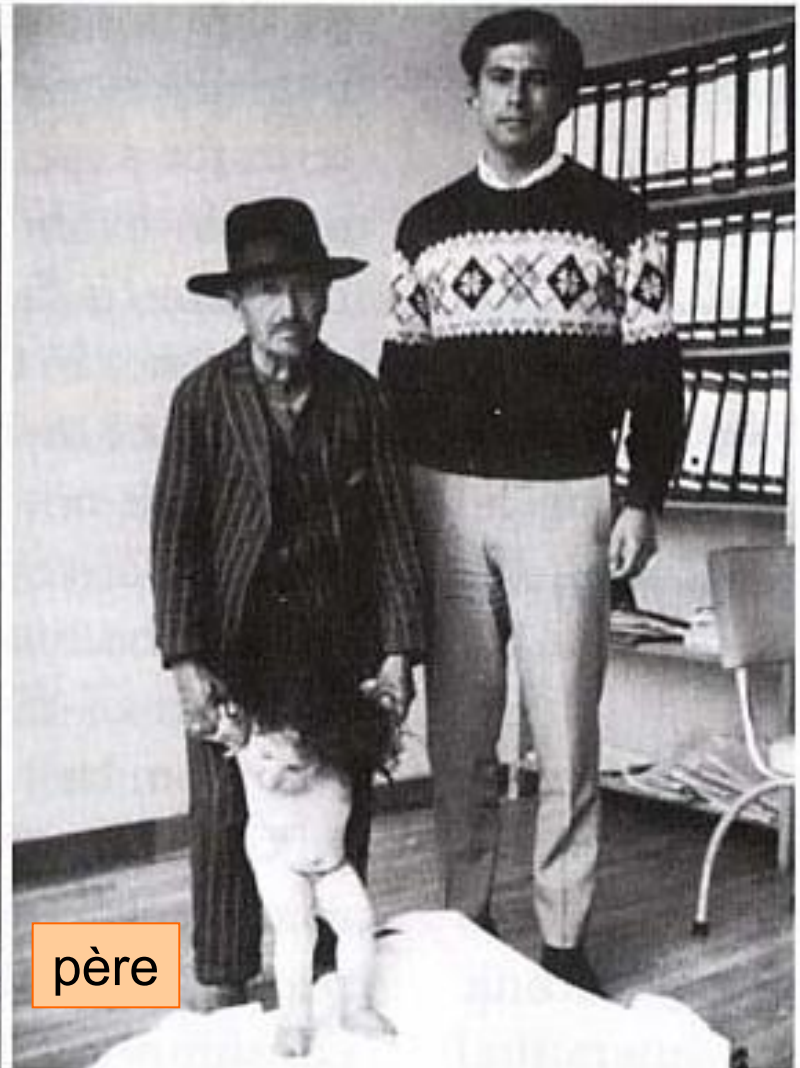
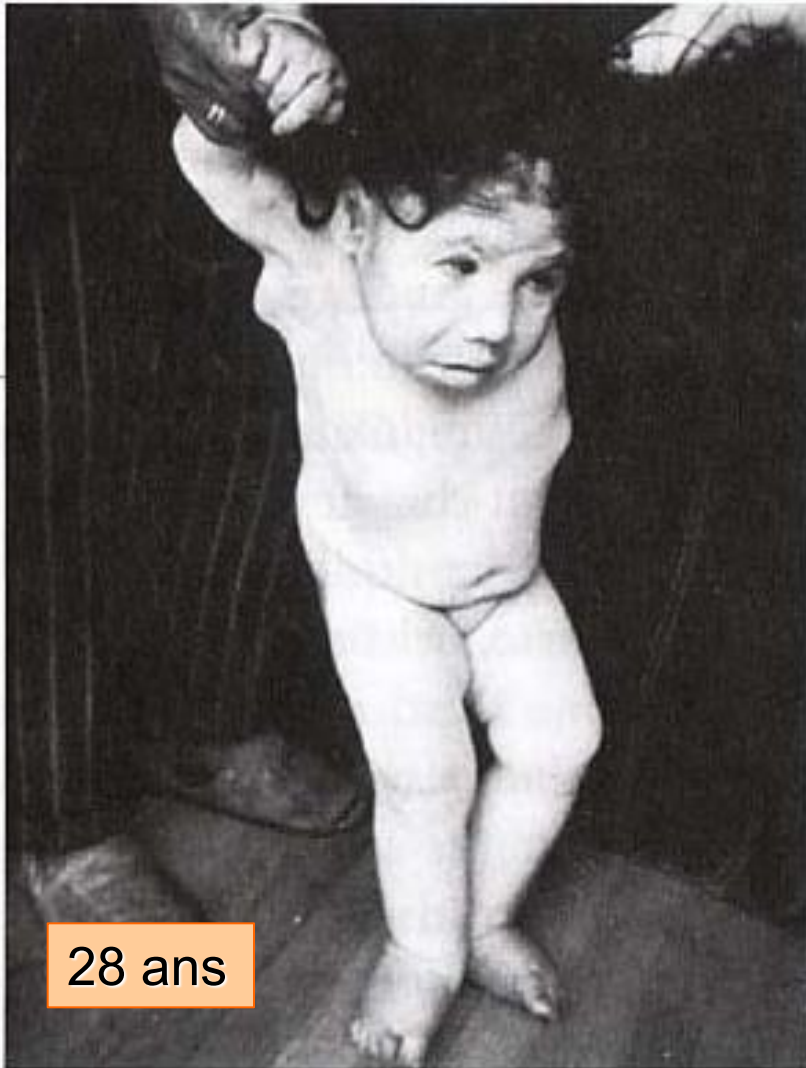
Chez l'enfant, hypothyroïdie congénitale, 1/5000 naissances

- nanisme
- retard mental (crétinisme thyroïdien)
(dépistage néonatal par dosage de TSH; traitement par T4)



Normal and abnormal growth. Hypothyroid dwarfs retain their infantile proportions, whereas dwarfs of the constitutional type and, to a lesser extent, of the hypopituitary type have proportions characteristic of their chronologic age. (Reproduced, with permission, from Wilkins L: *The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence*, 3rd ed. Thomas, 1966.)

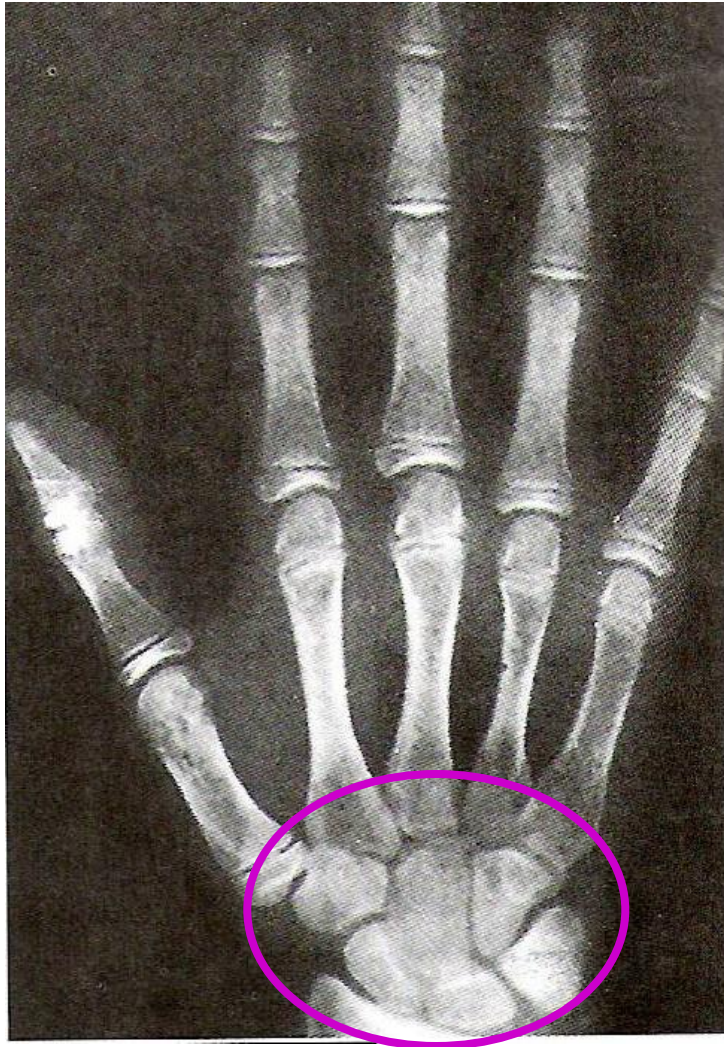
Hypothyroïdie



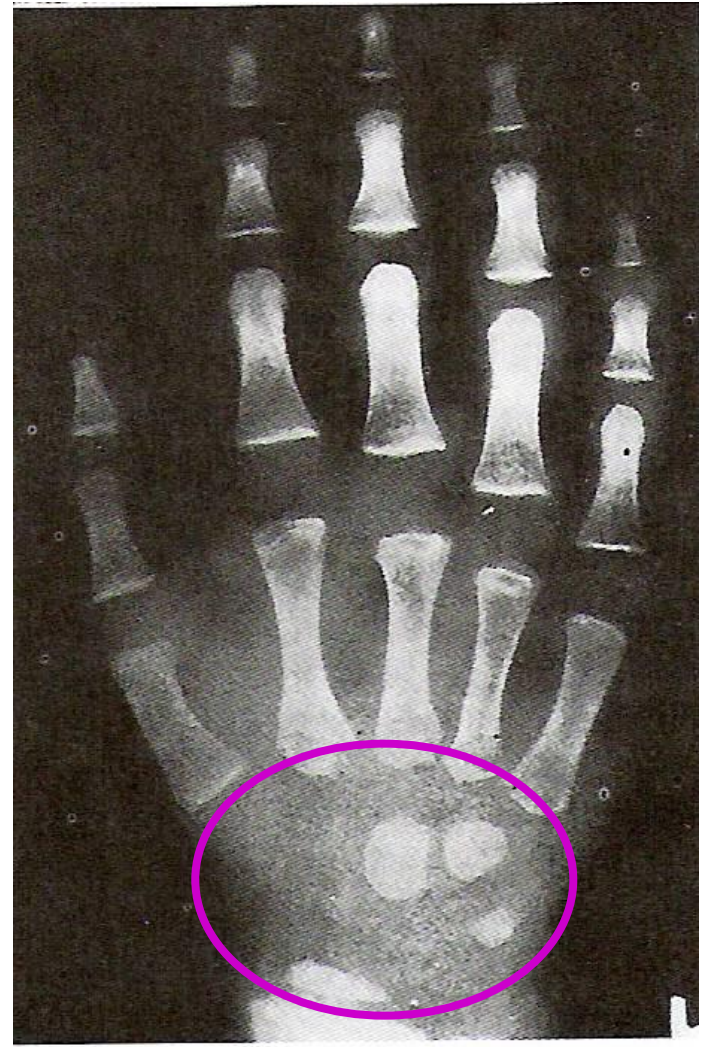
Endocrine Physiology – Susan P. Porterfield – 2nd Ed. – Mosby St Louis 2001

Hypothyroïdie enfants âgés de 13 ans

normal



hypothyroïdien





Hypothyroïdie

Chez l'adulte, syndrome appelé myxoedème

- léthargie (perte de mémoire, ralentissement de la parole, de la pensée, diminution des réflexes musculaires, somnolence)
- prise de poids, constipation
- oedèmes généralisés
- sensation de froid
- sudation inhibée
- chute de cheveux
- anémie

Hypothyroïdie

Myxœdemes « puffy face »



Adult woman with the characteristic puffiness that often accompanies hypothyroidism.

Her puffiness and hair texture markedly improve after treatment with desiccated thyroid.



Hypothyroïdie

Chez l'adulte, syndrome appelé myxoedème

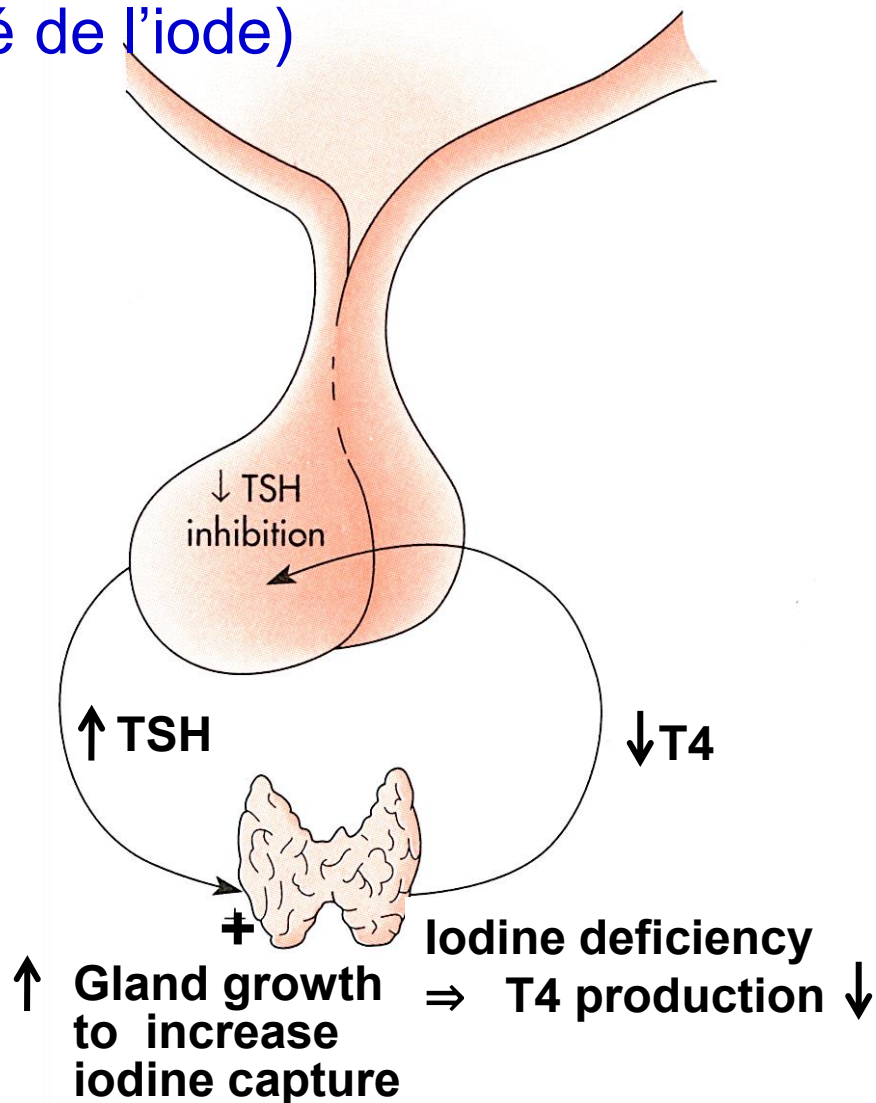
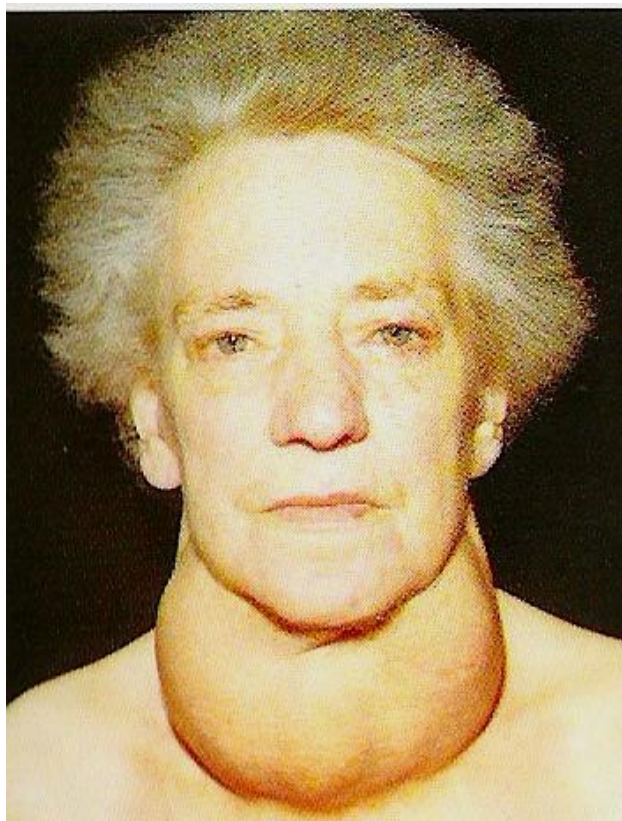
- léthargie (perte de mémoire, ralentissement de la parole, de la pensée, diminution des réflexes musculaires, somnolence)
- prise de poids, constipation
- oedèmes généralisés
- sensation de froid
- sudation inhibée
- chute de cheveux
- anémie

Causes:

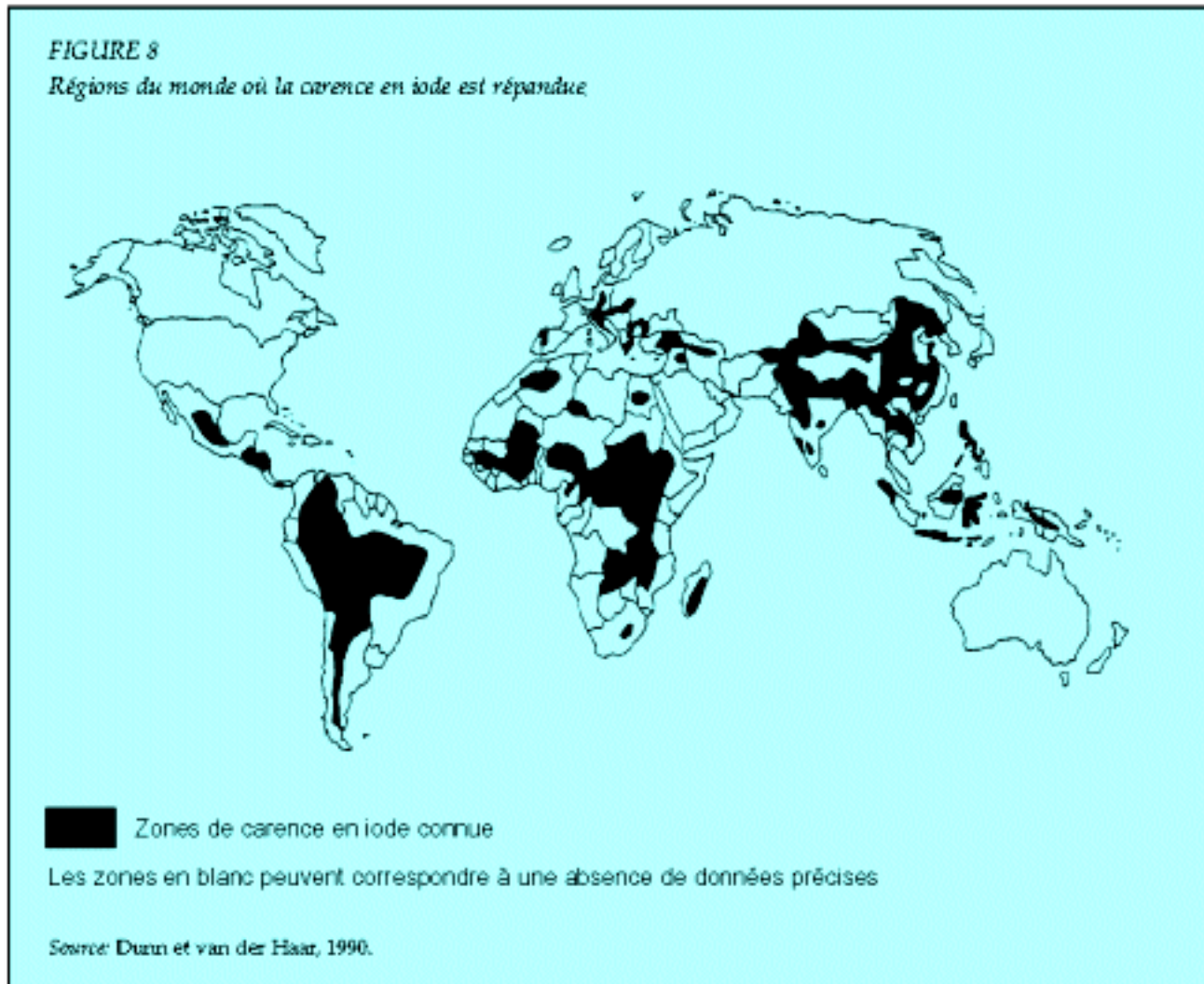
- * déficit en iode (**goitre** \Leftarrow hyperplasie des cellules folliculaires)
traitement = apport d'iode (sel alimentaire iodé)
- * destruction autoimmune de la glande T (Thyroïdite de Hashimoto)
- * déficit en TSH (le plus souvent dû à un déficit en TRH)



**Ex : déficit en iode → goitre = hypertrophie de la thyroïde,
Soit compensatoire (= euthyroïdie) ou non (= hypothyroïdie)
(dépendant ici de la disponibilité de l'iode)**



Hypothyroïdie



Estimation: $\frac{1}{4}$ de la population mondiale concernée à des degrés divers

www.fao.org



Région des hauts plateaux Ukinga, en Tanzanie

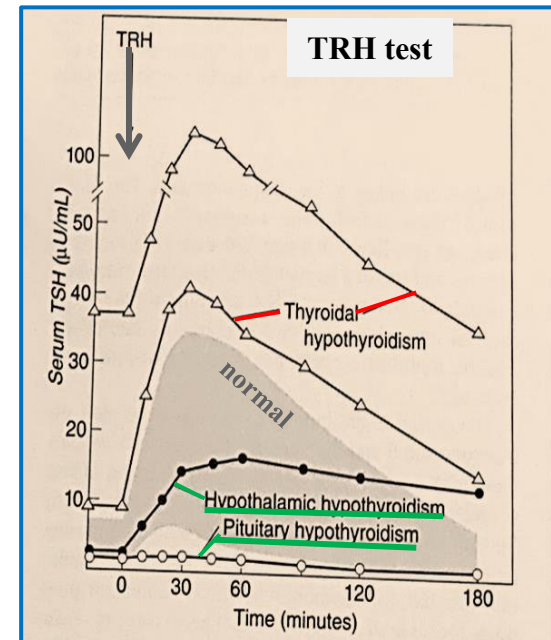
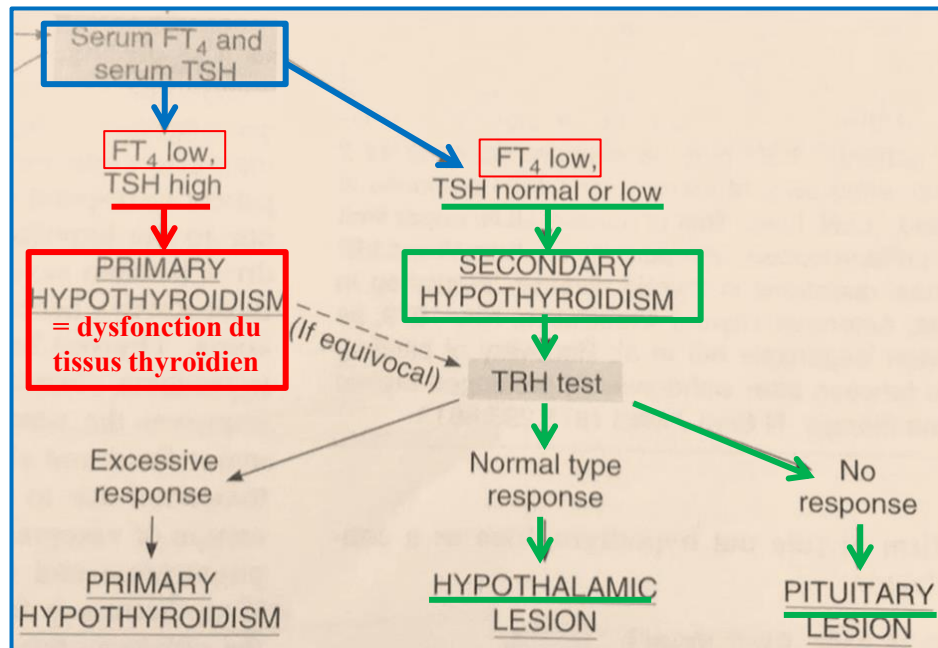
www.fao.org

Evaluation d'une Hypothyroïdie

- 1. Dosage T4 et T3 (sérum total/fraction libre) et thyroglobuline : IA
- 2. Evaluation de l'axe thyroïdote : dosage TSH, injection de TRH
- 3. Evaluation de la biosynthèse et iodification: «radiative iodine uptake» (^{123}I)
- 4. Imagerie de la thyroïde : fluorescent x scanner/IRM
- 5. Biopsie
- 6. Dosage de auto-anticorps de la thyroïde : Tg Ab, TPO Ab, TSH-R Ab (stim/block)

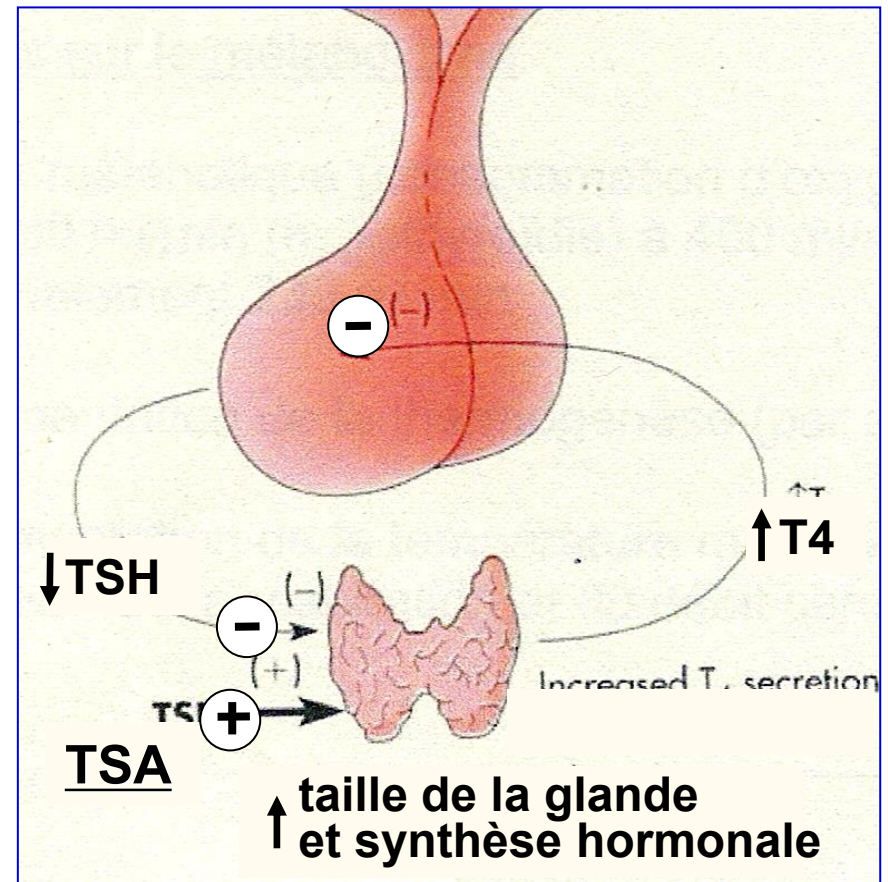
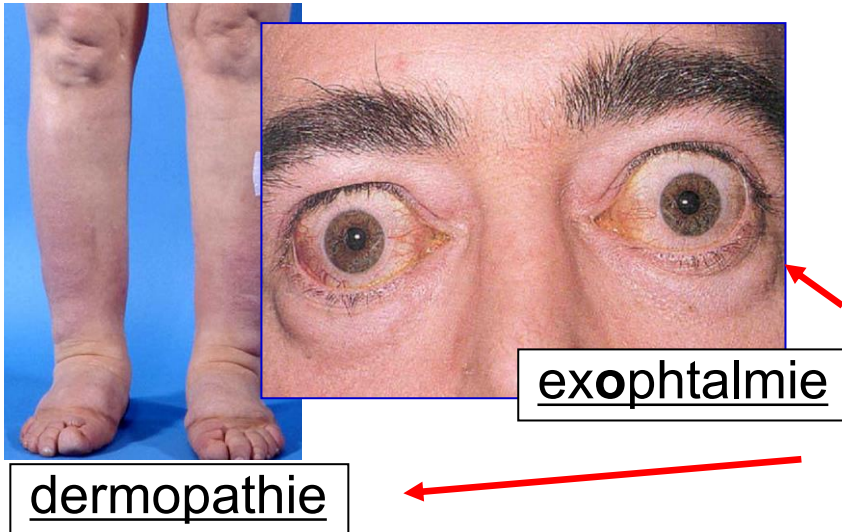


Schéma diagnostique



Hyperthyroïdie

- perte de poids
- intolérance à la chaleur
- sudation excessive
- nervosité, instabilité émotionnelle
- rythme cardiaque élevé
- arythmies cardiaques
- fébrilités, tremblements
- goitre (\Leftarrow *hyperactivité*)



cas le plus fréquent = Thyrotoxicose
maladie de Graves (Basedow)
 (TSA = TSH Rstim Ab = agoniste récepteur de TSH ayant les mêmes effets que TSH)