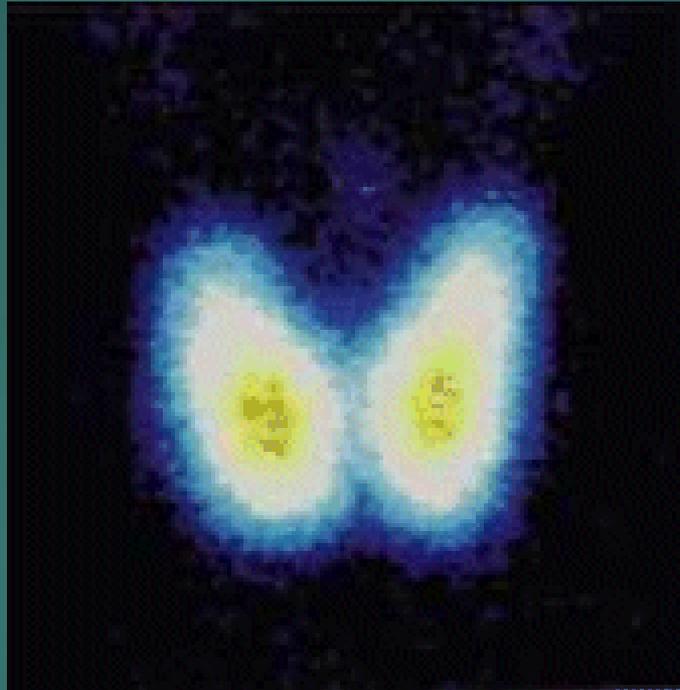


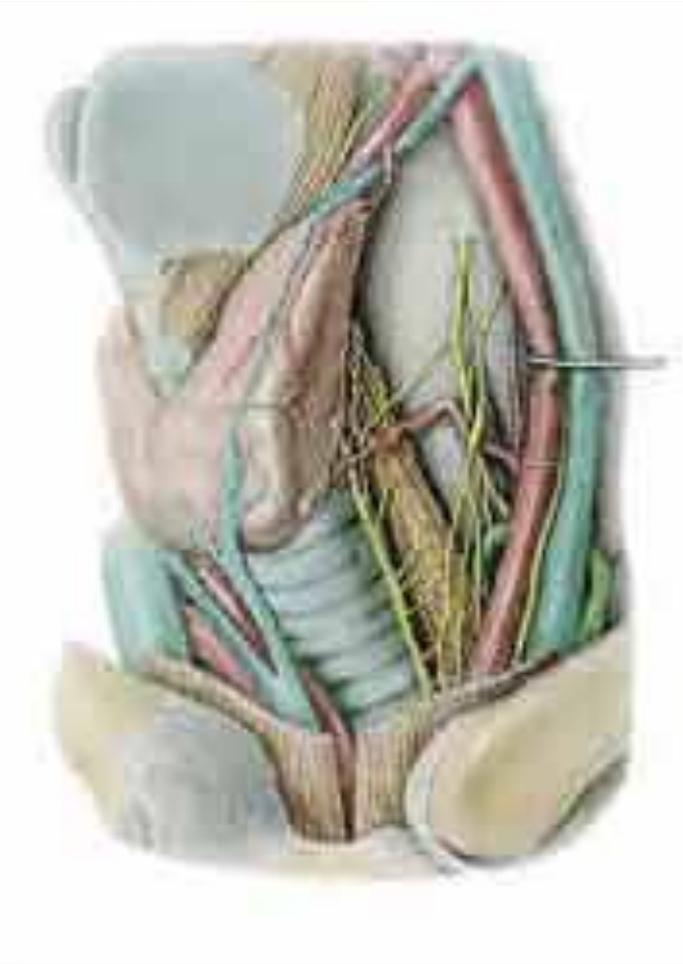
Cours IUT ABB2 Dr Bandelier



Biochimie médicale : Thyroïde

A. Anatomie - Histologie - Physiologie

1 - Anatomie

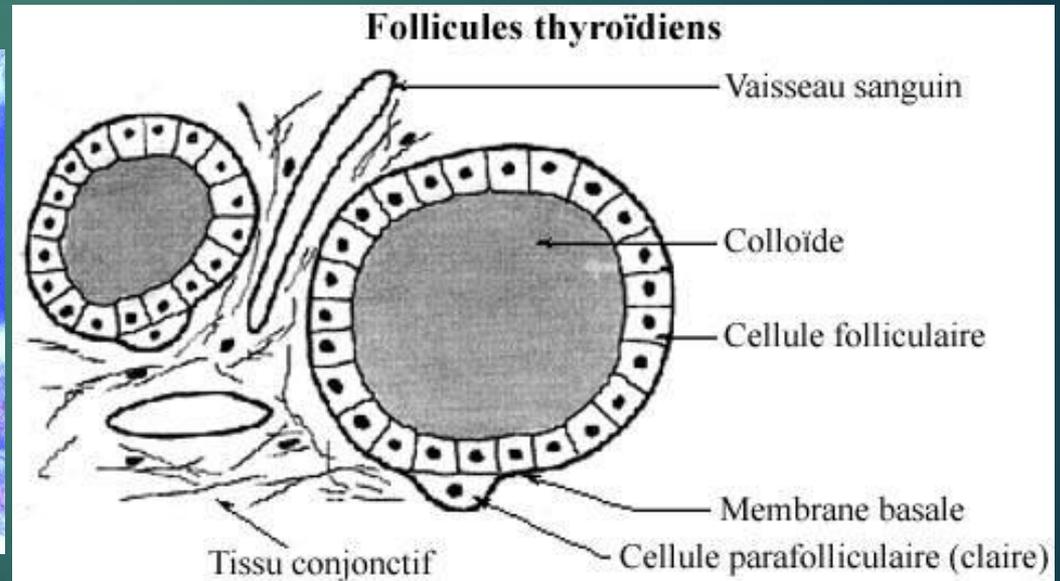
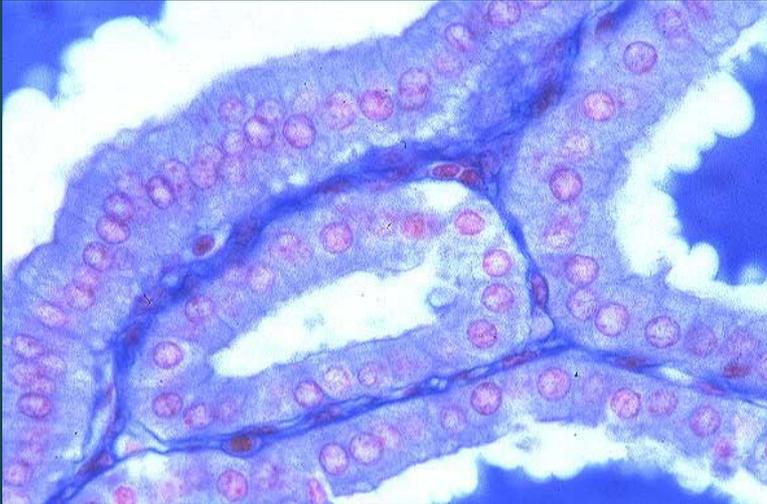


- Glande située en avant de la trachée.
- En forme de papillon : deux lobes latéraux réunis par un isthme.
- 6 cm de haut sur 2 à 3 cm de large, 25 à 30g
- L'unité de base fonctionnelle est le follicule, vésicule de 50 à 500 μ m

A. Anatomie - Histologie - Physiologie

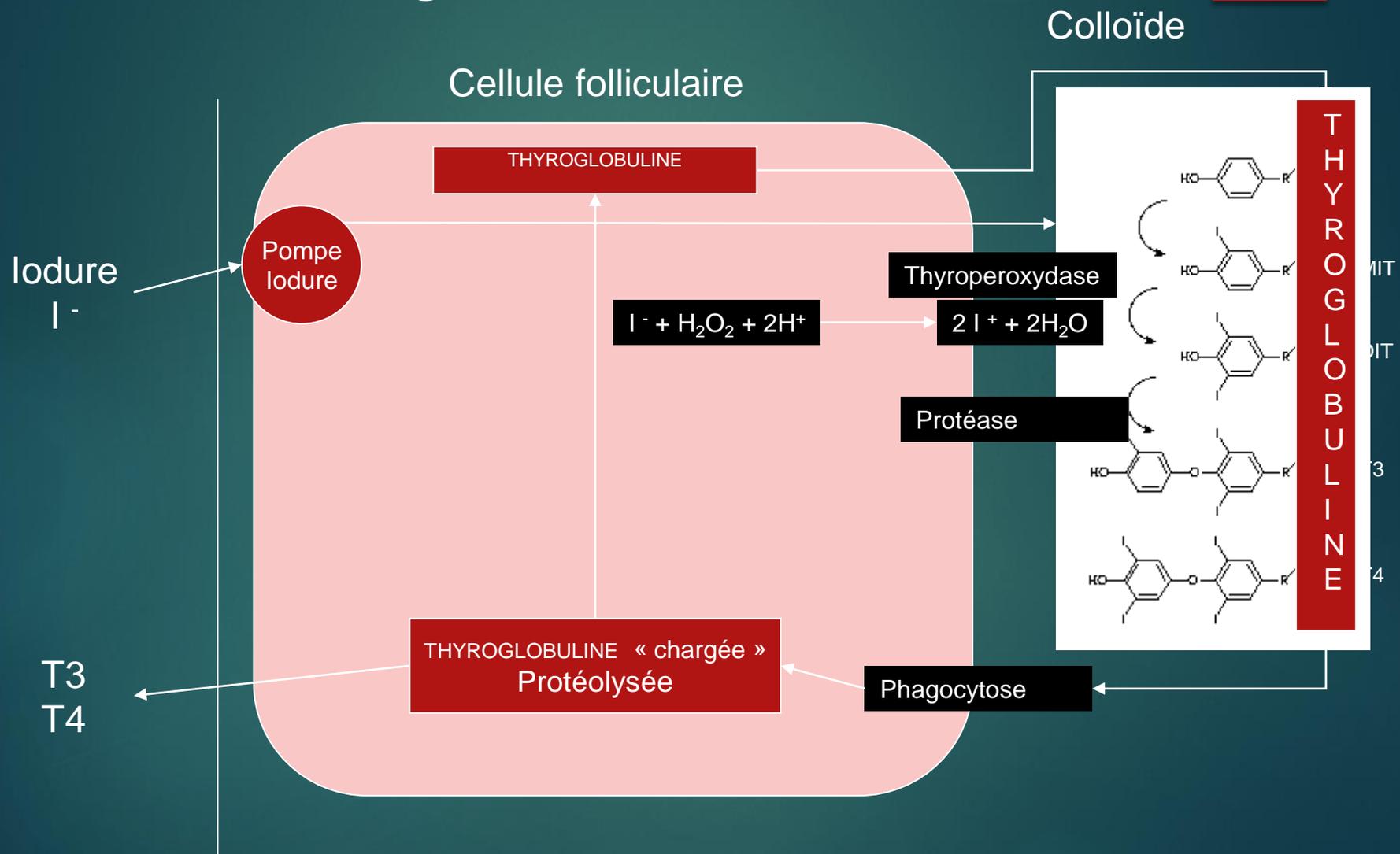
2 – Histologie

- Ensemble de follicule contenant une colloïde : Réserve de thyroglobuline, préhormone (glycoprotéine de PM 600 000, 115 résidus tyrosine)
- Cellules parafolliculaires claires (cellules C) dispersées dans le parenchyme et responsables de la sécrétion de thyrocalcitonine (métabolisme du calcium)



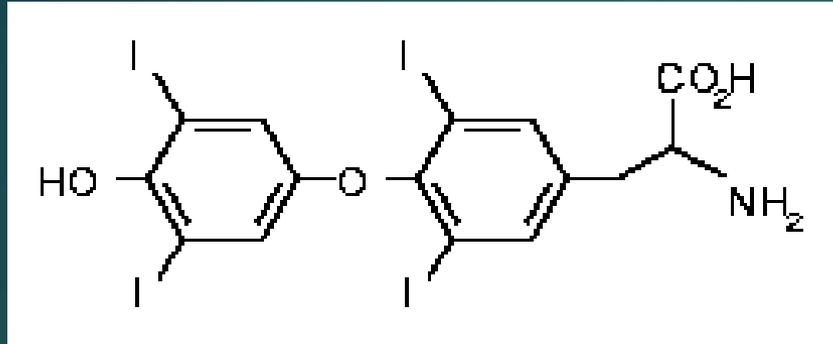
A. Anatomie - Histologie - Physiologie

3 – Hormonogénèse : T3 et T4

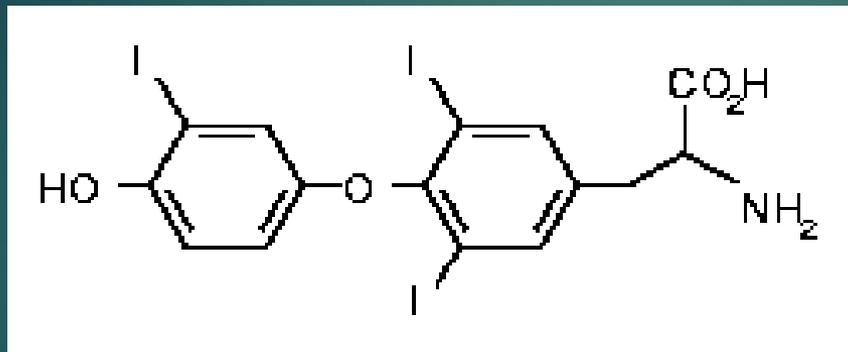


A. Anatomie - Histologie - Physiologie

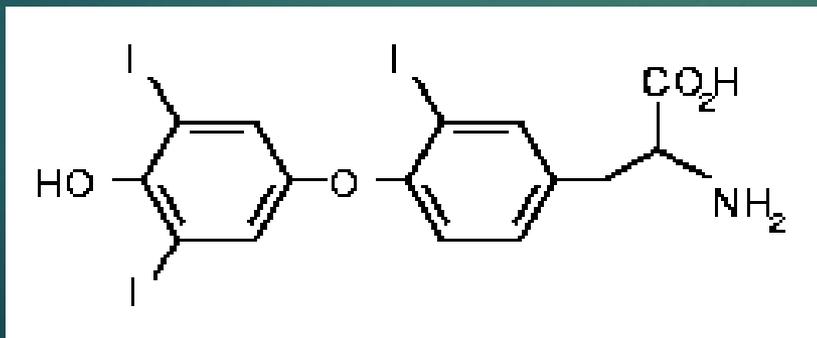
4 – Hormone T4 T3 et T3r



T4 Thyroxine



T3 Tri iodothyronine



T3r Tri iodothyronine reverse

A. Anatomie - Histologie - Physiologie

4 – Transport

Les hormones synthétisées sont immédiatement liées à des protéines de transport :

- TBG Thyroxine binding globuline 75 à 80%
- TBPA Thyroxine binding préalbumine 10 %
- Albumine 10%

Seules les fractions libres sont actives

- T4 libre 0.03 %
- T3 libre 0.3 %

Les fractions libres subissent une désiodation progressive, la T3 est plus active et résulte en grande partie de la désiodation de la T4 au niveau périphérique.

Leur activité est intranucléaire et mitochondriale (récepteur) sans organes cibles privilégiés: effets multiples

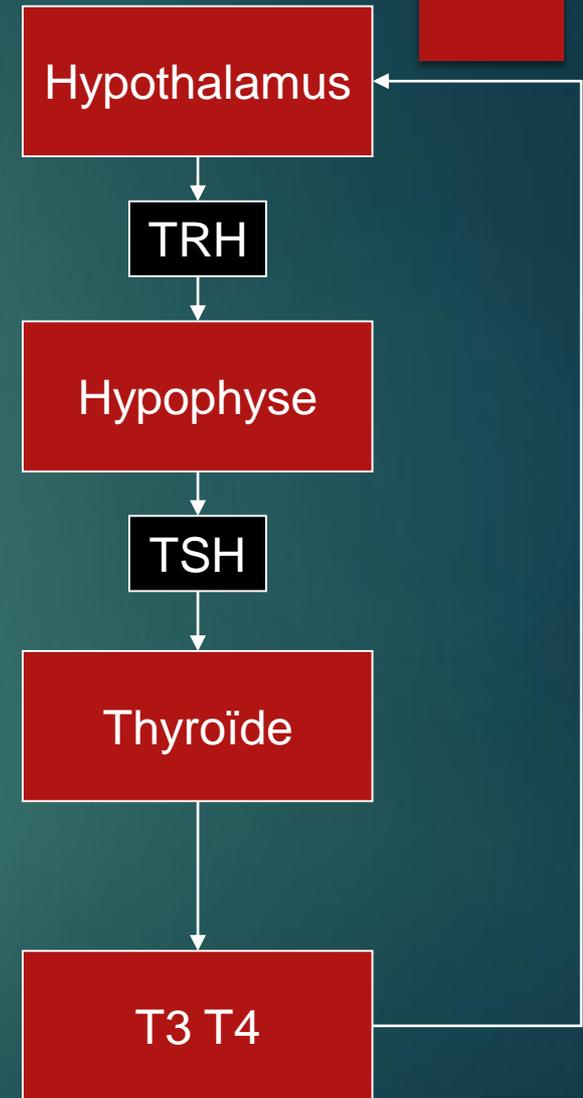
A. Anatomie - Histologie - Physiologie

4 – Régulation

La synthèse d'hormone thyroïdienne est régulée par un mécanisme de rétrocontrôle directement lié à la concentration d'hormones libres, par l'intermédiaire :

- de la TRH hypothalamique
- de la TSH hypophysaire

↑ T3 T4	↓ TRH	↓ TSH
↓ T3 T4	↑ TRH	↑ TSH



A. Anatomie - Histologie - Physiologie

5 – Effets biologiques

Tous les tissus sont sensibles à l'action des hormones (mécanisme de dynamisme des fonctions nucléaires).

- Accélération du métabolisme général (\uparrow de la consommation d' O_2)
lipolyse, glycolyse, synthèse protéique à partir de la néoglucogénèse
Hyperexcitabilité, hypersensibilité, tachycardie, hyperéflexie, perte de poids, accélération du transit.
- Thermorégulation
- Captation de l'iode et réservoir
- Croissance osseuse
- Dynamisme intellectuel
- Dynamisme sexuel et libido
- Action trophique au niveau de la peau



B . Hyperthyroïdies

1 – Physiopathologie (hypersécrétion échappant au rétrocontrôle).

• La maladie de Basedow :

- Cause la plus fréquente, 2% de la population générale, sexe ratio F/H=10
- Maladie auto immune (anticorps anti récepteur de la TSH qui miment l'action de la TSH)
- Goitre diffus, exophtalmie, rétraction palpébrale, signe de thyrotoxicose (cardiaque, amaigrissement, bouffées de chaleur, agitation, tremblements, diarrhée, polydypsie, faiblesse musculaire)



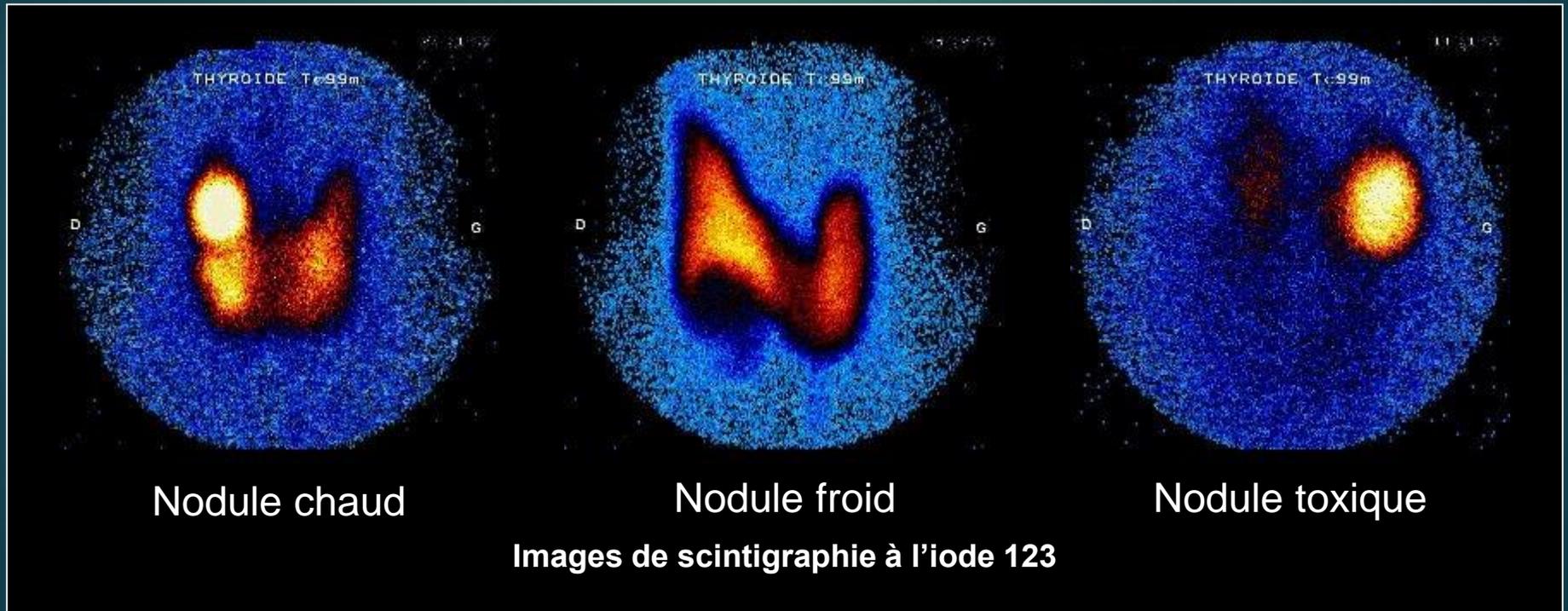
Biologie

- Diminution du cholestérol (/taux de base)
- Leuconeutropénie
- Hypercalcémie
- Augmentation des transaminases
- Tendance à l'hyperglycémie
- T3libre T4libre augmentée**
- TSH effondrée voir indosable**
- Ac anti récepteur TSH**

B . Hyperthyroïdies

2 – Physiopathologie (autres affections)

- Le nodule hypersécrétant (nodule chaud ou toxique) unique ou multiple
- Hyperthyroïdie iatrogène (amiodarone, surcharge en iode)
- Thyroïdites subaiguës
- Hyperthyroïdie d'origine hypophysaire (nodule hypophysaire sécrétant de la TSH échappant au rétrocontrôle) **T3libre T4libre et TSH augmentées**



C . Hypothyroïdies

1 - Biologie

- T3libre T4libre basses
- TSH élevée
- Hypercholestérolémie
- Anémie de dilution
- CPK augmentées

- La thyroïdite d'Hashimoto

- Cause la plus fréquente (pays occidentaux), 1% de la population générale, sexe ratio F/H=10

- Maladie auto immune (anticorps anti thyropéroxydase et anti thyroglobuline)

- La carence iodée (crétinisme des Alpes)

- Causes iatrogènes (médicament, chirurgie, radiothérapie)

- Thyroïdites (subaigue de De Quervain)

2 - Biologie

- T3libre T4libre basses
- TSH basse

- L'insuffisance thyroïdienne (Test au TRH)

Clinique :

signes cliniques frustrés, « mal être »

D . Pathologies du corps thyroïde

- Cancers (rares) épithéliaux, dérivés des cellules C
- Nodules froids unique ou multiples et kystes sont excessivement fréquents.

Le diagnostic différentiel est important et la surveillance longue et permanente.

Biologie

Dosage de la thyrocalcitonine

Dosage de la thyroglobuline

E . Exploration de la thyroïde au laboratoire.

1 – 1 : TSH

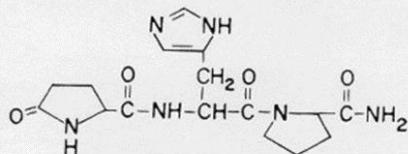
Hormone glycoprotéique

- Association non covalente de deux sous unités
- Chaîne alpha 92 AA commune aux 4 hormones glycoprotéiques que sont : TSH, LH, FSH et HCG
- Chaîne bêta 112 AA spécifique à chaque hormone
- L'activité requiert la présence des deux chaînes
- Il existe un polymorphisme due aux glycolysations (isoformes).

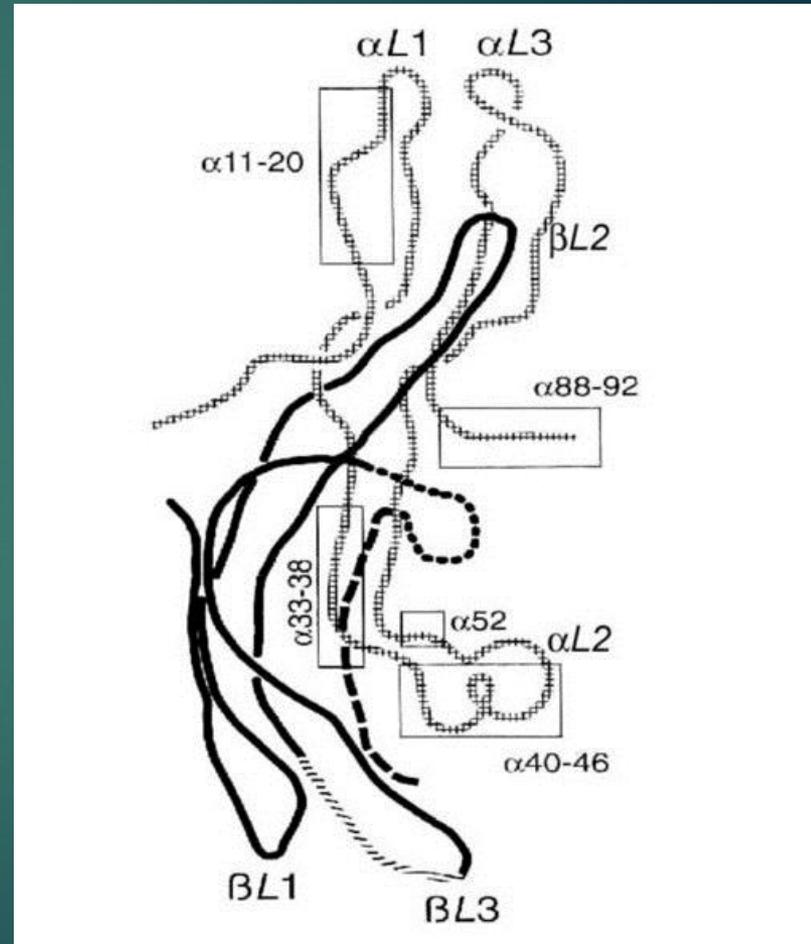
Régulation de synthèse double et antagoniste

- stimulante : TRH tri-peptide synthétisé par l'hypothalamus
- inhibant : T4libre T3libre inhibition de la synthèse du TRH au niveau de l'hypothalamus.

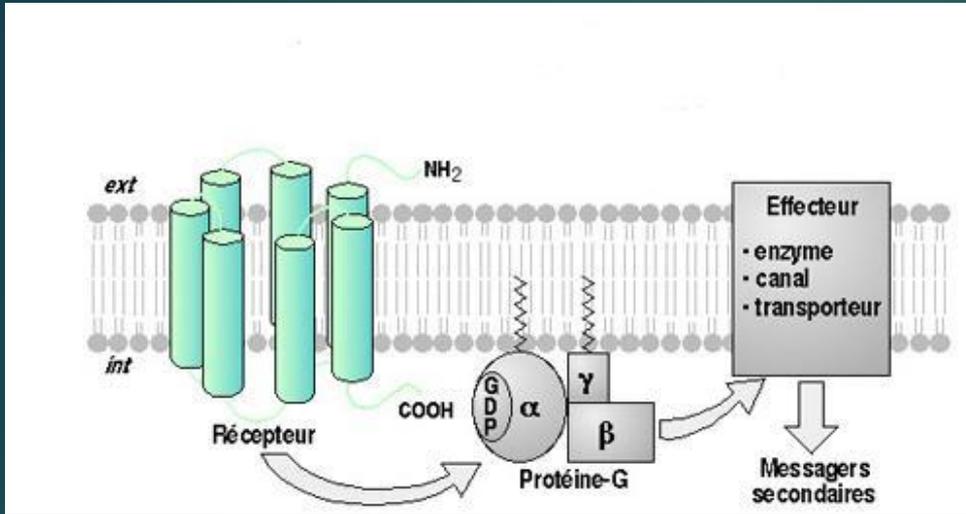
TRH



(Pyro)Glu-His-Pro(NH₂)



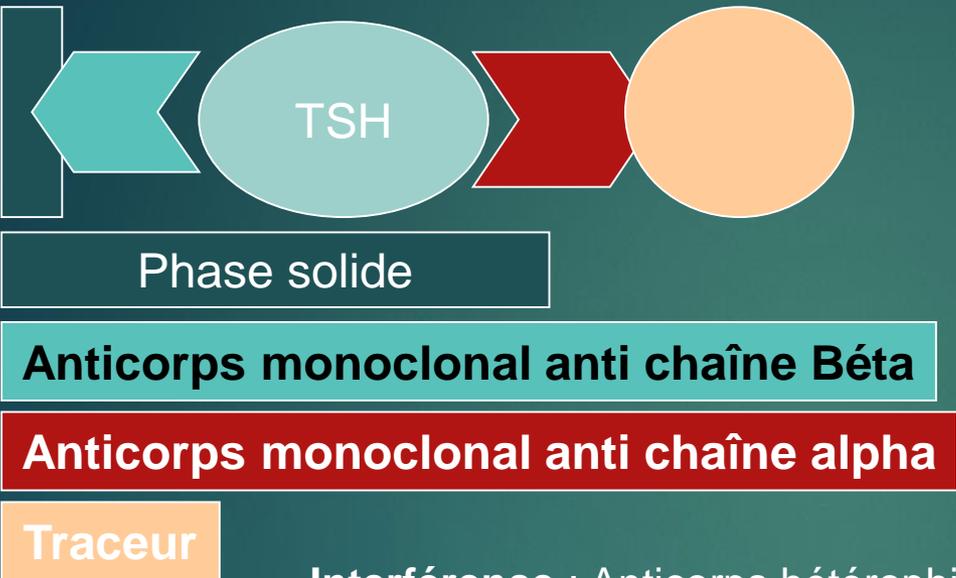
E . Exploration de la thyroïde au laboratoire.



Récepteur de la famille des récepteurs transmembranaires à sept segments couplé à la protéine G/adénylcyclase
-présent au niveau des thyrocytes

E . Exploration de la thyroïde au laboratoire.

1 – 3 : Dosage TSH : sandwich de 3^{ème} génération



Les techniques de 3^{ème} génération (amélioration des spécificités), permettent d'accéder à des sensibilités très basses. **TSH-ultrasensible**
L'intérêt réside essentiellement dans l'appréciation des taux très bas voir indétectables caractéristiques des hyperthyroïdies.

Interférence : Anticorps hétérophiles, Ac HAMA Human Anti Mouse Antibodies (Ac anti fragments Fc, pouvant faire un pont entre l'anticorps fixé sur la phase mobile et l'anticorps portant le traceur) : TSH élevée ne correspondant pas à la clinique.

<0.01 mUI/l

0.2 mUI/l

4mUI/l

Zone basse	Zone normale	Zone élevée
------------	--------------	-------------

E . Exploration de la thyroïde au laboratoire.

2 – 1 : Dosage T3libre et T4libre

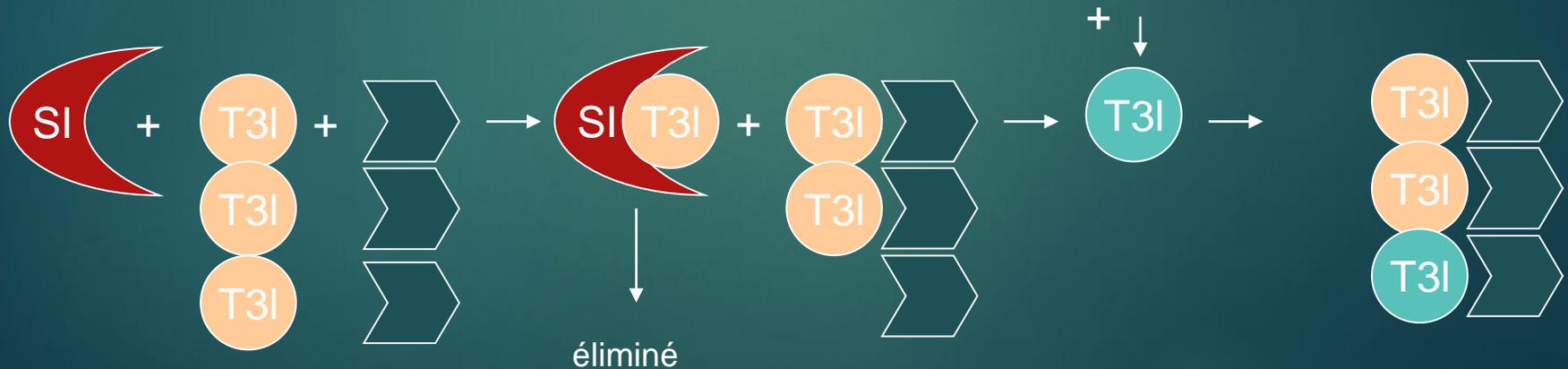
Les hormones libres sont des petites molécules, dont l'équilibre de fixation avec les protéines porteuses est très sensible à la température, la force ionique, pH.....

Le dosage est toujours effectué après une extraction.

1 Extraction par dialyse ultrafiltration ou chromatographie

2 Immuno-extraction

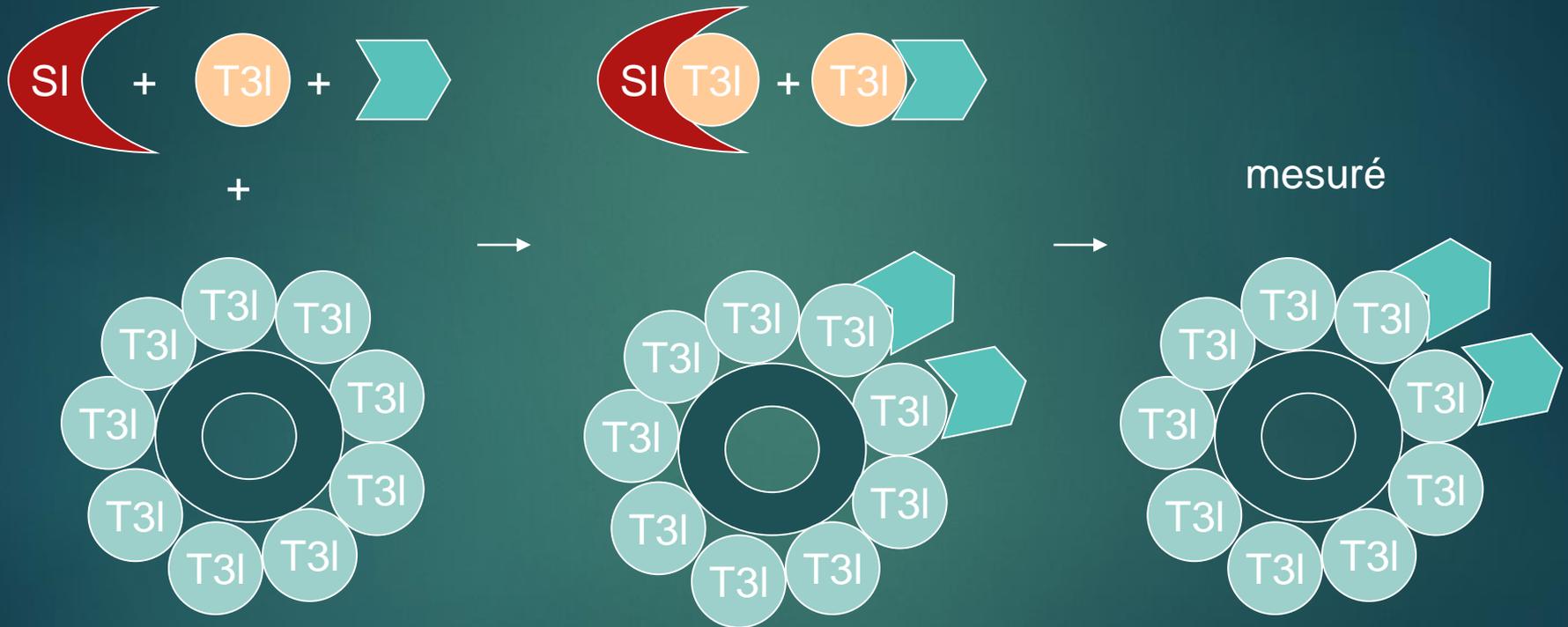
Technique d'immuno-extraction : Ajout dans le sérum d'un système immunologique capable de fixer l'hormone libre proportionnellement à sa concentration initiale. Le reste de la fraction libre est fixé par des anticorps sur phase solide. On ajoute de l'hormone marquée qui se fixe sur les sites libres. Après lavage, la quantité marquée fixée sur la phase solide est mesurée, elle est inversement proportionnelle à la quantité d'hormone libre initiale. Deux étapes.



E . Exploration de la thyroïde au laboratoire.

2 – 2 : Dosage T3libre et T4libre

SPLAT Solid Phase Antigen Linked Technique : Immuno-extraction une étape.



L'hormone libre non fixée par l'extraction (proportionnellement à la concentration initiale), entre en compétition avec un antigène fixé sur une phase solide vis-à-vis d'un anticorps marqué.

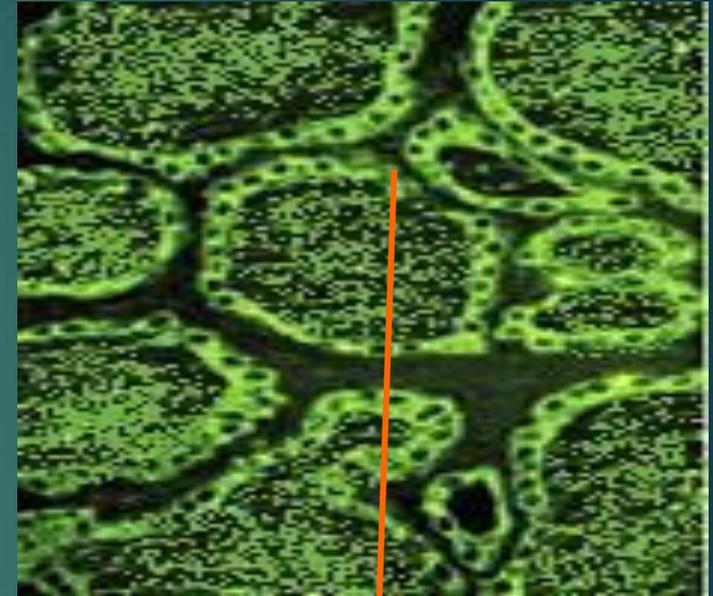
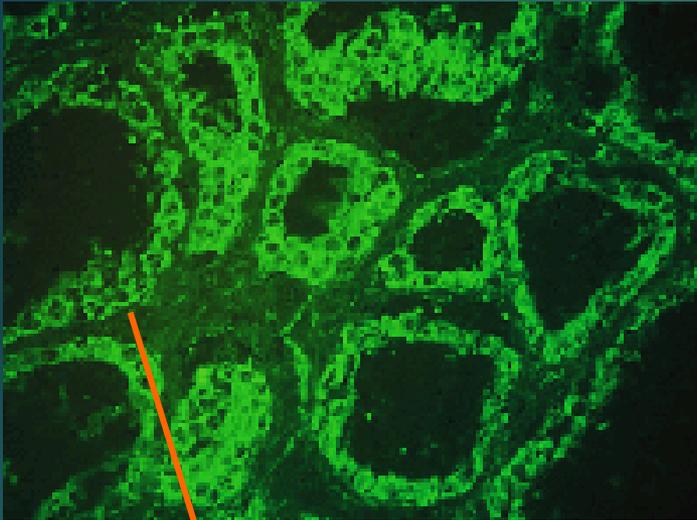
E . Exploration de la thyroïde au laboratoire.

2 – 3 : T3I et T4I : Interférences

1. Présence d'auto-anticorps anti hormone thyroïdienne.
2. Présence d'anticorps anti ligand (technique SPALT) qui bloquent la liaison de compétition avec l'anticorps marqué.
3. Facteur rhumatoïde: IgG anti Fc : compétition avec les anticorps marqués.
4. Modification des concentration des protéines porteuses (TBG).
Augmentées (grossesse) Diminuée (insuffisance hépatique).
5. Présence d'Ac Gras libre (traitement hépariné : l'héparine active la lipoprotéine lipase) qui déplacent la fixation sur la TBG, libérant ainsi plus d'hormone libre. Ne pas faire le dosage chez des patient traités à l'héparine.

E . Exploration de la thyroïde au laboratoire.

3 – 1 : Anticorps anti thyroïdien.



Anticorps anti-microsomaux

Anticorps anti-thyroglobuline

Dosages par IFI ou hémagglutination passive : pratiquement plus utilisés, la problématique réside dans la définition de l'antigène et donc l'absence de standardisation

E . Exploration de la thyroïde au laboratoire.

3 – 1 : Anticorps anti thyroïdien. Définition des Ag

1. la thyroglobuline (Tg)
2. la thyroperoxydase (TPO)
3. récepteur de la TSH (RTSH)
4. cloné récemment, le symporteur $\text{Na}^{+}/\text{I}^{-}$ (NIS).

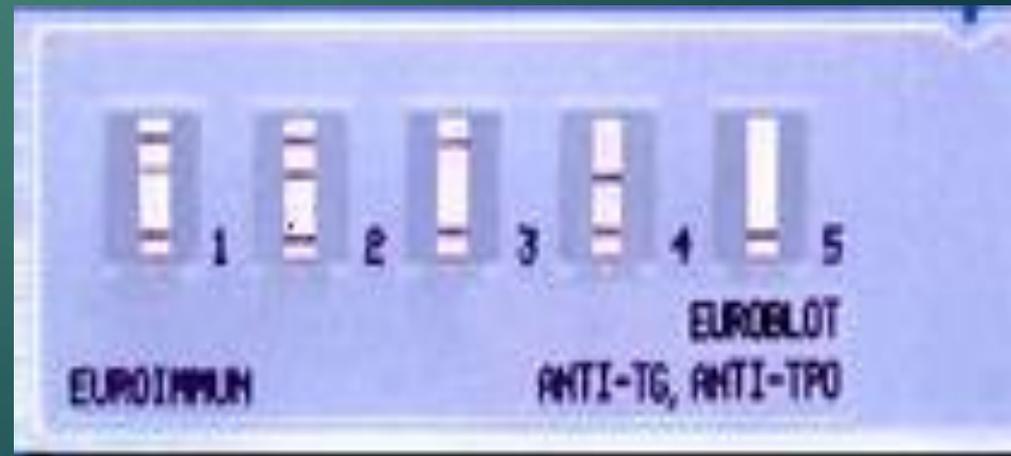
La thyroperoxydase est une enzyme glycoprotéique de 933 AA en trois segments:

Segment N terminal extracellulaire orienté vers la colloïde

Segment transmembranaire

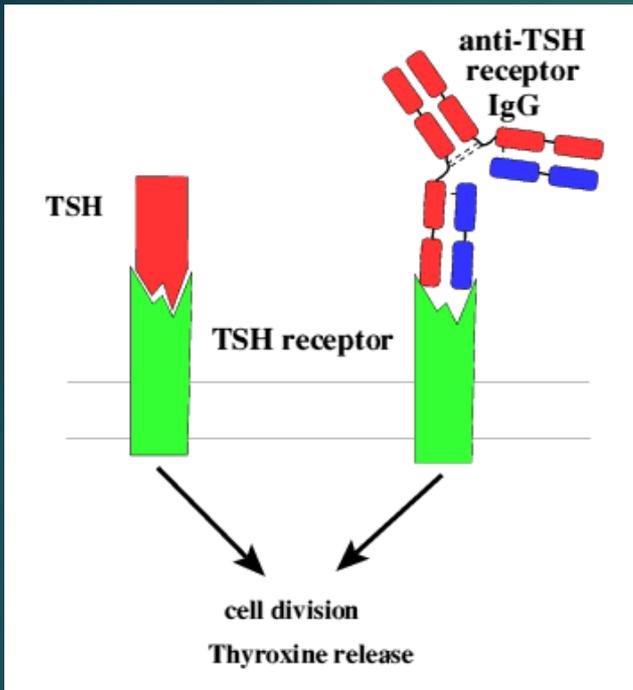
Segment C terminal intracellulaire

Actuellement on utilise une peroxydase recombinante comme antigène, soit dans des dosages quantitatifs ELISA ou en dotblot.



E . Exploration de la thyroïde au laboratoire.

3 – 2 : Ac anti récepteur de la TSH (TRAK, TRAC)



La présence de ces anticorps peut être à la fois :

- Inhibiteur du récepteur : fixation sans transmission du signal responsable d'un tableau d'hypothyroïdie
- Activateur du récepteur : Fixation avec transmission du signal, responsable d'une hyperthyroïdie Maladie de Basedow. (LATS long acting thyroid stimulator)

TRAK,TRAC	Dénomination commerciale
TBH, TBIAb	Thyroid binding inhibitor
TSAb,TSI, LATS	Thyroid stimulating antibodies
TSBAb	Thyroid stimulating blocking antibodies

Technique : Cultures cellulaires de cellules thyroïdiennes humaines mises en contact avec le sérum du patient, puis au contact de TSH, avec dosage de l'AMPC produit par l'activation et en comparant les résultats obtenus par la stimulation de la même culture avec des concentration croissante de TSH sans le sérum du patient.

Technique : Membranes thyroïdiennes de porc et TSH bovine marquée à l'ode125 en compétition avec une gamme de dilution du sérum patient.

E . Exploration de la thyroïde au laboratoire.

3 – 1 : Thyroglobuline et Thyrocalcitonine

Thyroglobuline : Dosage immuno-enzymatique en sandwich.

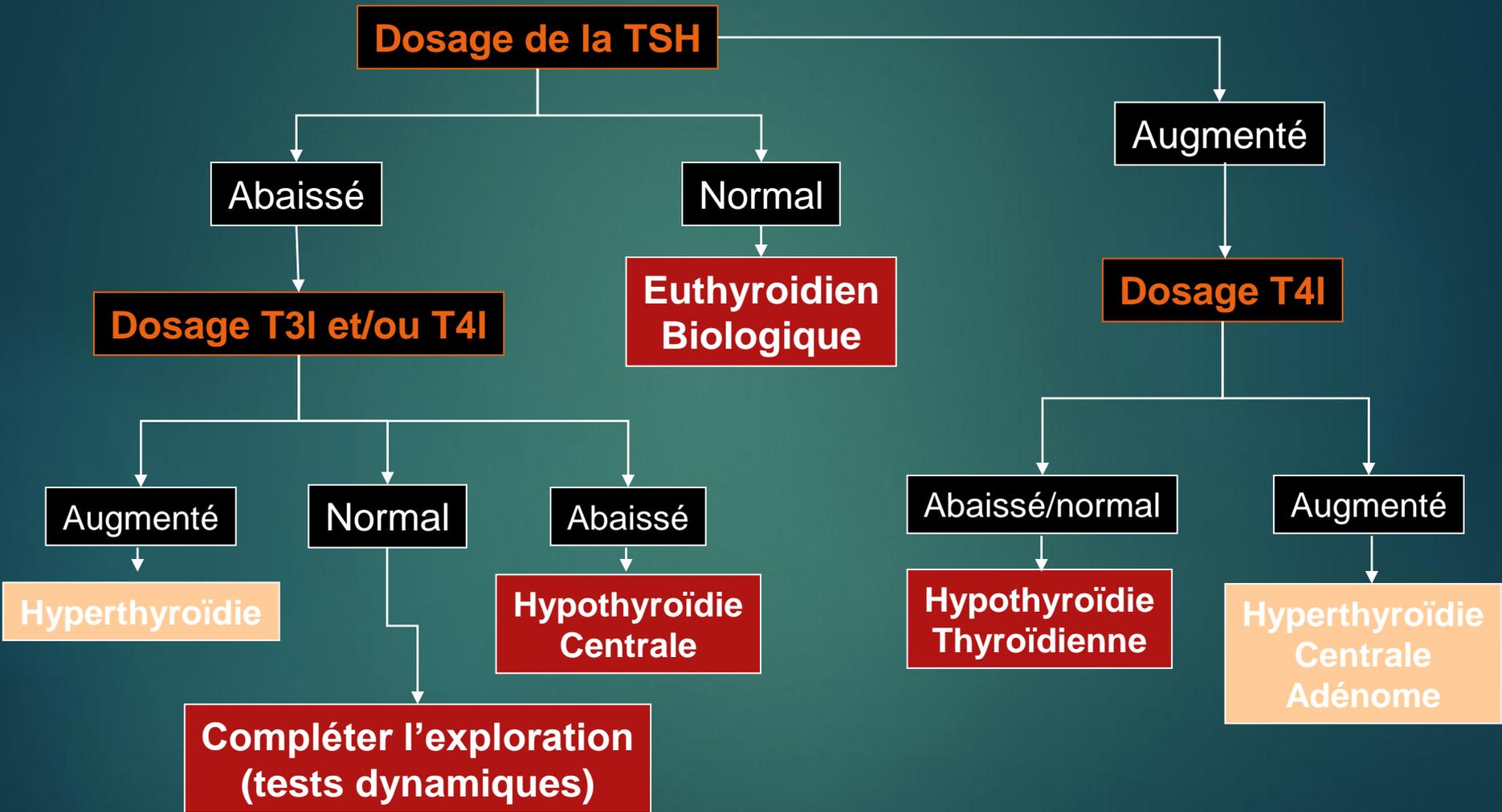
- Problème de standardisation malgré la définition d'une thyroglobuline étalon (CRM457)
- Interférence majeure : Présence dans le sérum d'auto-anticorps anti thyroglobuline, qui doivent être systématiquement dosés en parallèle. (TEST de récupération)
- Actuellement, fabrication de trousse contenant des anticorps reconnaissant divers épitopes et analyse des résultats.

Une augmentation de thyroglobuline peut provenir d'une hyperstimulation de la glande. Néanmoins dans le cancer de la thyroïde, après ablation, il sert de marqueur diagnostique et de suivi du patient, toute augmentation même d'une valeur très basse devant être considérée comme une récurrence.

Thyrocalcitonine : Dosage IRMA.

Synthétisée par les cellules C, liée au métabolisme phospho-calcique.
Marqueur tumoral du cancer médullaire de la thyroïde.

F . Algorithme décisionnel.



ED Exploration de la thyroïde.

Cas clinique N°1 Un jeune homme de 14ans.

Un jeune homme de 14 ans consulte amené par sa mère pour l'apparition d'une grosseur sur le cou. Il est nerveux, amaigri, présente des épisodes de diarrhées alternant avec un transit normal. Une thermophobie et des mains moites.

Tachycardie pouls à 100/mn

TSH = 0.09 UI/ml (VN 0.26 – 3.5)

ALAT 48 UI/l 37°C (VN <23) ASAT 54 UI/l 37°C (VN <28)

Orientation probable ? Décrire l'axe hypothalamo-hypophysaire et la thyroïde ainsi que les hormones impliquées et les mécanismes de régulation.

Quels sont les examens biologiques nécessaires à confirmer le diagnostic?

T3I 19.8 pg/ml (VN 2.8 – 6.3) T4I 20.5 pg/ml (VN 7-20)

La scintigraphie thyroïdienne montre une thyroïde augmentée de volume avec une hyperfixation intense totale et homogène.

Principes de dosage des hormones libres ?

Quels types d'anticorps doivent être recherchés? Techniques?

ED Exploration de la thyroïde.

Cas clinique N°2 : Odette C. 76 ans

insuffisance cardiaque traitée par amiodarone

T4Libre = 51 pmol/l (10 - 25)

T3 Libre = 6,9 pmol/l (3 - 6,2)

TSH = 0,02 mU/l (0,2 - 4)

Quel type d'affection présente cette patiente?

Quel est le mécanisme?

Cas clinique N°3 : Eliane 55 ans

Eliane présente une asthénie marquée avec une tendance dépressive rendue pénible par une prise de poids récente.

Elle est en aménorrhée secondaire depuis 15 semaines. Tension 16.1

Taille 1.58m Poids 69kg

Bilan biologique

LH 15 mUI/l (VN ménopause 10-50) FSH 38mUI/l (VN ménopause 20-100)

17BétaEstradiol 17pg/ml (VN >30)

T4Libre = 6.4 pmol/l (10 - 25)

T3 Libre = 2.3 pmol/l (3 - 6,2)

TSH = 16.5 mU/l (0,2 - 4)

Cholestérol total 2.54g/l HDLc 0.72 (VN >0.65) Trig 2.10g/l (VN 1.60)

Glycémie à jeun 1.18g/l -6.56 mmol.l (VN 0.85-0.98)

Décrire les anomalies de ce bilan biologique et les concordances physiopathologiques.

Quels sont les examens complémentaires biologiques à effectuer en première intention?