

I Le dossier – Cœur et thyroïde

Cœur et hypothyroïdie

RÉSUMÉ : Les actions des hormones thyroïdiennes sur le système cardiovasculaire sont multiples. L'hypothyroïdie peut donc avoir des conséquences notables sur ce dernier. En effet, elle est notamment associée à une atteinte coronarienne du fait d'une altération du profil lipidique, d'une augmentation de la pression artérielle et d'une dysfonction endothéliale.

L'hypothyroïdie peut par ailleurs provoquer une atteinte fonctionnelle cardiaque, avec un effet chronotrope et inotrope négatif. Enfin, 3 à 6 % des hypothyroïdies peuvent être associées à un épanchement péricardique. Le traitement substitutif thyroïdien permet de faire régresser la plupart de ces atteintes ; il doit être introduit avec prudence chez les patients présentant des antécédents cardiovasculaires.



L. DEMARQUET

Service d'Endocrinologie-Diabète-Nutrition,
CHRU de Nancy-Hôpitaux de Brabois,
VANDŒUVRE-LÈS-NANCY.

L'hypothyroïdie est une pathologie fréquente, notamment chez les femmes. Elle touche près de 0,4 % de la population adulte [1] et sa prévalence augmente avec l'âge. L'étiologie la plus fréquemment rencontrée est la thyroïdite auto-immune mais bien d'autres causes existent (**tableau I**).

La symptomatologie de l'hypothyroïdie varie en fonction de son ancienneté et de sa profondeur. Les signes cliniques devant faire évoquer le diagnostic sont multiples. Le patient présente un tableau d'hypométabolisme avec une asthénie, une frilosité et une constipation acquises, une bradycardie, une hypothermie

et une prise de poids modérée. Il peut présenter une atteinte de la peau et des phanères (peau pâle et sèche, dépilation, cheveux secs et cassants), ainsi qu'une atteinte neuromusculaire (crampes et myalgies). Parfois, on retrouve un myxœdème cutanéomuqueux, avec une peau infiltrée et épaissie, en particulier au niveau de la face dorsale des mains et du visage (**fig. 1 et 2**).

En outre, les hormones thyroïdiennes ont de multiples actions sur le système cardiovasculaire. L'hypothyroïdie patente ainsi que l'hypothyroïdie infraclinique (définie par l'association d'une TSH élevée et d'une T4 normale)

Sans goitre	Avec goitre
Thyroïdite lymphocytaire : – atrophique – du post-partum	<ul style="list-style-type: none"> ● Thyroïdite lymphocytaire : <ul style="list-style-type: none"> – Hashimoto – du post-partum ● Thyroïdite de Riedel ● Thyroïdite de De Quervain
iatrogène : – post-irathérapie – post-radiothérapie – traitement médicamenteux	iatrogène : – traitements médicamenteux – antithyroïdiens de synthèse
Congénitale : ectopie et athyréose	Congénitale : anomalie de l'hormonosynthèse
Insuffisance thyroïdienne	Carence en iode
Syndrome de résistance à la TSH	Infiltration métastatique

Tableau I : Étiologies des hypothyroïdies.



Fig. 1 : Infiltration myxœdémateuse du visage chez un patient hypothyroïdien.



Fig. 2 : Infiltration myxœdémateuse des mains, peau fine et fragile chez un patient hypothyroïdien.

peuvent donc avoir des conséquences notables sur ce dernier, avec notamment des atteintes coronariennes, péri-cardiques et fonctionnelles cardiaques.

Hypothyroïdie et atteinte coronarienne

L'association entre hypothyroïdie et athérosclérose est connue de longue date. Une première description de cette association a été réalisée dans les années 1960. Il s'agissait d'une étude autopsique qui retrouvait des atteintes coronariennes d'athérosclérose plus importantes chez les patientes hypothyroïdiennes [2].

D'autres études sont venues étayer cette thèse : une substitution correcte de la fonction thyroïdienne chez des patients hypothyroïdiens est notamment corrélée à l'absence de progression de la maladie athéromateuse coronarienne [3]. Par ailleurs, l'épaisseur intima-média, qui est associée à la survenue d'événements cardiovasculaires ultérieurs, est significativement plus importante chez les patients porteurs d'une hypothyroïdie. De plus, il a été prouvé qu'un an de traitement par hormone thyroïdienne permet de réduire cette épaisseur [4].

Si cette association n'est pas discutée pour l'hypothyroïdie patente, elle reste débattue pour l'hypothyroïdie infra-clinique, mais 3 méta-analyses rapportent tout de même l'existence d'une association entre hypothyroïdie infra-clinique et maladie coronarienne [5-7].

Plusieurs raisons sont avancées pour expliquer l'atteinte vasculaire liée à l'hypothyroïdie. Parmi elles, on retrouve l'altération du profil lipidique, l'augmentation de la pression artérielle et la dysfonction endothéliale. L'hypothyroïdie est également associée à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'hyperhomocystéinémie et l'augmentation de la CRP. Enfin, les hormones thyroïdiennes auraient des effets directs sur les vaisseaux.

Chez les patients en hypothyroïdie, une majoration significative du LDL-cholestérol est décrite [8]. En effet, l'hypothyroïdie induit une diminution du nombre de LDL-récepteurs au niveau du foie et réduit l'activité de l'enzyme responsable du catabolisme des LDL, permettant un allongement de leur demi-vie. De plus, il existe une augmentation de l'athérogénicité des LDL qui sont plus sensibles à l'oxydation [9]. On retrouve également une augmentation du cholestérol total et de l'apolipoprotéine B. Ces modifications sont réversibles sous traitement substitutif.

L'hypothyroïdie peut être associée à une hypertension artérielle, surtout diasto-

lique. Cette dernière est liée à une augmentation des résistances vasculaires périphériques, la T3 agissant sur les cellules musculaires lisses pour favoriser leur relaxation en situation physiologique [10].

Dans des modèles murins, l'activation du récepteur aux hormones thyroïdiennes TR α permet d'augmenter le flux sanguin coronaire, diminue la résistance coronaire et augmente la production d'oxyde nitrique (NO) dans les cellules musculaires lisses endothéliales et vasculaires [11]. C'est la raison pour laquelle le déficit en hormones thyroïdiennes est associé à une dysfonction endothéliale, ce qui favorise la survenue d'athérosclérose.

L'hyperhomocystéinémie et la protéine C réactive (CRP) sont actuellement considérées comme des marqueurs de risque indépendants d'événement cardiovasculaire. Or, l'association entre l'hypothyroïdie et l'hyperhomocystéinémie est décrite dans plusieurs études [12]. De même, une augmentation de la CRP peut être observée.

Enfin, des études récentes suggèrent des effets directs des hormones thyroïdiennes sur les vaisseaux. En effet, la présence de récepteur aux hormones thyroïdiennes a été mise en évidence au niveau des cellules musculaires lisses et notamment le TR α . La délétion de TR α provoque une augmentation du nombre de récepteurs à l'angiotensinogène et à l'angiotensine II, et est associée à une majoration du contenu lipidique de ces cellules, suggérant un rôle protecteur du TR α dans la constitution d'athérosclérose [13].

Hypothyroïdie et atteinte péricardique

Un épanchement péricardique est retrouvé dans 3 à 6 % des hypothyroïdies [14]. La physiopathologie est mal connue, mais plusieurs facteurs peuvent potentiellement expliquer cet épanchement. L'hypothyroïdie s'accompagne en effet

Le dossier – Cœur et thyroïde

d'une augmentation de la perméabilité capillaire et d'une diminution du drainage lymphatique pouvant favoriser les épanchements. L'épanchement peut être retrouvé dans les formes d'hypothyroïdie infraclinique [15] et, dans les formes sévères, peut conduire à une tamponnade.

Hypothyroïdie et atteinte fonctionnelle cardiaque

Dans le cardiomyocyte, la triiodothyronine (T3), qui est l'hormone active, agit *via* un récepteur nucléaire qui aide à réguler la transcription de gènes cibles, permettant d'améliorer l'inotropisme cardiaque et la fonction systolique.

En effet, la T3 régule positivement l'expression de gènes impliqués dans la contractilité cardiaque tels que le récepteur β 1 adrénergique, la Na/KATPase, la chaîne α de la myosine et la pompe calcique SERCA2 [16]. De plus, elle régule négativement l'expression des gènes qui codent la chaîne β de la myosine et la protéine phospholambane, dont le rôle est d'inhiber SERCA 2. La pompe calcique SERCA2, située dans le réticulum sarcoplasmique, permet de réguler les concentrations de calcium dans la cellule myocardique et joue un rôle central dans la contractilité du myocarde. En permettant d'augmenter les niveaux de SERCA2 et de diminuer les niveaux de son inhibiteur, les hormones thyroïdiennes augmentent la recapture du calcium pendant la diastole, améliorant ainsi la relaxation ventriculaire. La T3 a également un effet chronotrope positif.

De plus, la T3 est impliquée dans la synthèse d'oxyde nitrique (NO) permettant de favoriser la vasodilatation. Elle permet de diminuer les résistances vasculaires systémiques et agit par ce biais sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). En effet, la diminution des résistances vasculaires systémiques s'accompagne d'une diminution de la perfusion rénale conduisant à une activation du système SRAA.

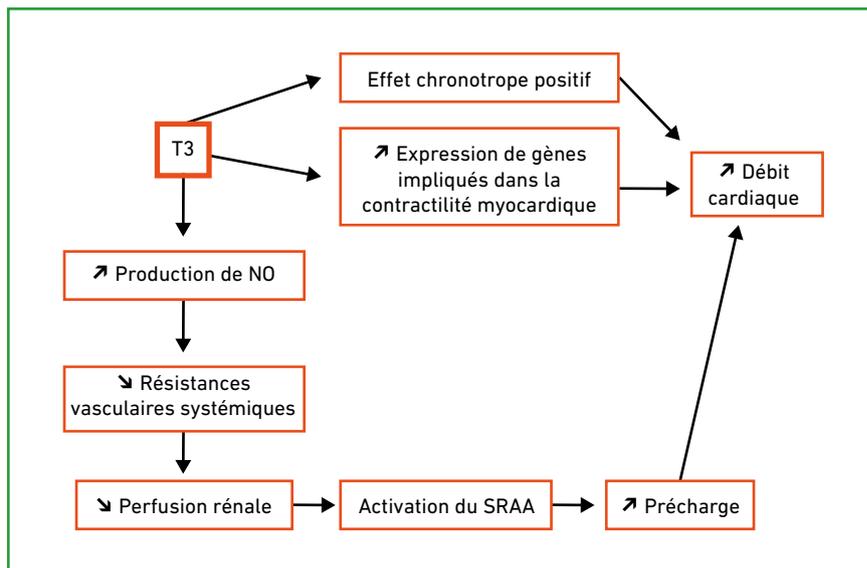


Fig. 3 : Action de la triiodothyronine (T3) sur le système cardiovasculaire. NO : oxyde nitrique ; SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone.

L'activation du SRAA provoque une augmentation du volume plasmatique et de la précharge, ce qui conduit à un meilleur débit cardiaque. Par ailleurs, la diminution des résistances vasculaires systémiques s'accompagne d'une diminution de la post-charge, permettant également d'augmenter le débit cardiaque (**fig. 3**).

C'est pour ces raisons que l'hypothyroïdie est associée à une bradycardie et à une diminution de la contractilité myocardique. Néanmoins, le débit cardiaque reste le plus souvent suffisant pour assurer la demande périphérique en oxygène (qui est réduite en cas d'hypothyroïdie) et l'évolution vers l'insuffisance cardiaque reste rare [17].

En plus de la bradycardie sinusale, d'autres modifications électrocardiographiques peuvent être observées en cas d'hypothyroïdie (notamment des troubles de conduction par infiltration des voies de conduction) telles que l'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire de type 1, d'un bloc de branche droit ou d'un allongement du QT. On rapporte également la possibilité d'une diminution, voire d'une inversion des ondes T.

Ces troubles peuvent exposer au risque, rare toutefois, de torsades de pointes [18] et régressent sous traitement substitutif.

L'hypothyroïdie infraclinique est également associée à des atteintes fonctionnelles cardiaques, en particulier à une dysfonction diastolique du ventricule gauche [19], résolutive après l'introduction d'une hormonothérapie substitutive.

Cœur et traitement de l'hypothyroïdie

La plupart des modifications cardiovasculaires liées à l'hypothyroïdie disparaissent sous traitement substitutif. Si l'insuffisance coronarienne est plus fréquente chez l'hypothyroïdien, elle est souvent asymptomatique du fait de la diminution du débit cardiaque et de la consommation en O₂ du myocarde ; elle peut donc se démasquer sous traitement substitutif. C'est pourquoi le traitement doit être introduit prudemment en cas d'antécédent cardiaque, en particulier de coronaropathie. Il est recommandé de débiter par une faible dose de L-thyroxine (12,5 à 25 mg/jour)

et la dose doit être augmentée très progressivement jusqu'à l'obtention de la dose substitutive cible [20].

Il n'est pas forcément nécessaire de traiter les patients porteurs d'une hypothyroïdie infraclinique. Le traitement de l'hypothyroïdie permet entre autres de réduire les taux de cholestérol total et de LDL, et les effets de la substitution thyroïdienne sur le métabolisme lipidique sont plus importants chez les patients ayant un taux de TSH supérieur à 10 mUI/L. D'après les recommandations internationales, le traitement substitutif est donc indiqué dans les hypothyroïdies infracliniques, lorsqu'il existe une symptomatologie clinique, lorsque la TSH est supérieure à 10 mUI/L ou lorsque l'hypothyroïdie s'accompagne d'une altération du profil lipidique [19].

■ Conclusion

L'hypothyroïdie a donc des effets multiples sur le système cardiovasculaire. Elle a notamment un effet chronotrope négatif, inotrope négatif, et est favorable à la constitution d'athérosclérose. Il est important de dépister ces atteintes chez les patients hypothyroïdiens.

L'introduction d'un traitement substitutif thyroïdien permet d'améliorer ces modifications, il doit cependant être introduit avec prudence chez les patients présentant des antécédents cardiovasculaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. SAWIN CT, CASTELLI WP, HERSHMAN M *et al.* The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med*, 1985;145:1386-1388.
2. VANHAELST L, NEVE P, CHAILLY P *et al.* Coronary-artery disease in hypothyroidism. Observations in clinical myxoedema. *Lancet*, 1967;2:800-802.
3. PERK M, O'NEILL BJ. The effect of thyroid hormone therapy on angiographic coronary artery disease progression. *Can J Cardiol*, 1997;13:273-276.
4. NAGASAKI T, INABA M, HENMI Y *et al.* Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol*, 2003;59:607-612.
5. OCHS N, AUER R, BAUER DC *et al.* Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med*, 2008;148:832-845.
6. SINGH S, DUGGAL J, MOLNAR J *et al.* Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2008;125:41-48.
7. SUN J, YAO L, FANG Y *et al.* Relationship between Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Int J Endocrinol*, 2017;2017:8130796.
8. SIGAL GA, TAVONI TM, SILVA BMO *et al.* Effects of short term hypothyroidism on the lipid transfer to HDL and other parameters related to lipoprotein metabolism in patients submitted to thyroidectomy for thyroid cancer. *Thyroid*, 2019;29:53-58.
9. SUNDARAM V, HANNA AN, KONERU L *et al.* Both hypothyroidism and hyperthyroidism enhance low density lipoprotein oxidation. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997;82:3421-3424.
10. PARK KW, DAI HB, OJAMAA K *et al.* The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries. *Anesth Analg*, 1997;85:734-738.
11. CARRILLO-SEPÚLVEDA MA, CERAVOLO GS, FORTES ZB *et al.* Thyroid hormone stimulates NO production via activation of the PI3K/Akt pathway in vascular myocytes. *Cardiovasc Res*, 2010;85:560-570.
12. CHRIST-CRAIN M, MEIER C, GUGLIELMETTI M *et al.* Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*, 2003;166:379-386.
13. NEGGAZI S, HAMLAT N, CANAPLE L *et al.* TR α inhibits arterial renin-angiotensin system expression and prevents cholesterol accumulation in vascular smooth muscle cells. *Ann Endocrinol*, 2019;80:89-95.
14. KABADI UM, KUMAR SP. Pericardial effusion in primary hypothyroidism. *Am Heart J*, 1990;120:1393-1395.
15. PAPANIKOLAOU PE, GOURNIEZAKIS N, SKIADAS C *et al.* Massive pericardial effusion without cardiac tamponade due to subclinical hypothyroidism (Hashimoto's disease). *Rural Remote Health*, 2018;18:4384.
16. JABBAR A, PINGITORE A, PEARCE SH *et al.* Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*, 2017;14:39-55.
17. RIZZO C, GIOIA MI, PARISI G *et al.* Dysthyroidism and Chronic Heart Failure: Pathophysiological Mechanisms and Therapeutic Approaches. *Adv Exp Med Biol*, 2018;1067:239-253.
18. FREDLUND BO, OLSSON SB. Long QT interval and ventricular tachycardia of 'torsade de pointe' type in hypothyroidism. *Acta Med Scand*, 1983;213:231-235.
19. PEARCE SH, BRABANT G, DUNTAS LH *et al.* 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*, 2013;2:215-228.
20. JONKLAAS J, BIANCO AC, BAUER AJ *et al.* American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*, 2014;24:1670-1751.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.