

I Le dossier – Cœur et thyroïde

Cœur et hyperthyroïdie

RÉSUMÉ : L'action des hormones thyroïdiennes sur le système cardiovasculaire est assez complexe. Les effets cardiaques principaux sont chronotropes et inotropes positifs et vasodilatateurs périphériques. Ces effets en apparence bénéfiques n'ont pour l'instant pas de traduction thérapeutique. L'excès d'hormones thyroïdiennes a en revanche clairement des effets cardiovasculaires délétères. Dans les formes les plus sévères de cardiomyopathie, l'atteinte cardiaque constitue l'élément pronostique principal.

Les formes en apparence beaucoup plus bénignes et beaucoup plus fréquentes que constituent les hyperthyroïdies frustes ou infracliniques constituent clairement un facteur de risque de fibrillation auriculaire chez le sujet de plus de 60 ans. Leur prise en charge reste cependant discutée car il n'y a pas de démonstration de la réversibilité du risque avec le traitement de l'hyperthyroïdie.



B. GOICHOT

Service de Médecine interne,
Endocrinologie et Nutrition,
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg,
Hôpital de Hautepierre, STRASBOURG.

“ **E**n résumé, je dis que dans le goitre exophtalmique, le cœur peut présenter le plus souvent des altérations variables et temporaires, analogues à celles que l'on observe pendant la grossesse, et que dans quelques cas plus rares, la lésion cardiaque est permanente, mais seulement lorsque la névrose aura eu une longue durée” (A. Trousseau, *Du goitre exophtalmique*, in Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris, Baillière JB & fils, 1882, tome II; 551-600).

Les interactions entre les fonctions thyroïdienne et cardiaque sont connues de très longue date, bien avant la compréhension des origines des maladies thyroïdiennes ou même celle du concept d'hormone. Ainsi, dans le traité cité en exergue, Trousseau conclut une longue série d'observations cliniques par cette phrase : “Pour moi, le goitre est une névrose congestive [...], cette maladie est une entité morbide parce qu'elle présente des phénomènes spéciaux : palpitations cardiaques, congestion de la glande thyroïde et des globes oculaires [1].”

Jusqu'au milieu du xx^e siècle, ce sont en effet souvent les symptômes cardiovasculaires qui révélaient la maladie thyroï-

dienne et en faisaient le pronostic. Les effets de l'hyperthyroïdie (ou plus exactement de la thyrotoxicose, c'est-à-dire des effets tissulaires de l'excès d'hormones thyroïdiennes, ce qui n'implique pas forcément un hyperfonctionnement de la glande thyroïde) sont maintenant mieux connus, y compris à l'échelon cellulaire, même si cette connaissance reste encore probablement parcellaire et que, sur un plan thérapeutique, ce champ reste encore bien loin de l'*evidence-based medicine*.

On sait maintenant que les hormones thyroïdiennes régulent de très nombreuses fonctions physiologiques et que la glande thyroïdienne fonctionne sous la dépendance de la stimulation hypothalamo-hypophysaire de la TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*) sur un modèle de régulation par une boucle de rétrocontrôle négatif qui permet à l'état normal de maintenir l'équilibre du système. Après un bref rappel sur la physiologie de l'axe thyroïdienne, nous aborderons successivement les effets physiologiques des hormones thyroïdiennes sur la fonction cardiovasculaire, puis les conséquences cardiovasculaires des thyrotoxicoses. Nous aborderons enfin brièvement les aspects thérapeutiques.

Rappels physiologiques

La thyroïde chez l'homme synthétise et sécrète majoritairement (70-80 %) une prohormone, la thyroxine (ou tétraiodothyronine, T4), qui est la principale forme d'hormone thyroïdienne (HT) circulant dans le plasma liée à plus de 99 % à des protéines de transport. C'est la forme libre qui entrera dans les tissus où elle subira une désiodation pour être transformée en triiodothyronine (T3), qui est l'hormone active qui pénètre dans le noyau cellulaire pour le lier à un récepteur nucléaire et exercer une action de régulation de la transcription de très nombreux gènes.

La distribution tissulaire des différentes désiodases et la présence des différents sous-types de récepteurs des hormones thyroïdiennes expliquent, entre autres, l'action ubiquitaire des hormones thyroï-

diennes et l'importance de la régulation de leur action au niveau des tissus cibles. Les dosages plasmatiques courants (TSH et dosages des fractions libres des hormones thyroïdiennes, T4L et T3L) ne rendent donc que très incomplètement compte de l'imprégnation et de l'action des HT dans les tissus.

La TSH est considérée comme le meilleur marqueur de l'effet tissulaire des HT car les cellules hypophysaires sont très sensibles à des variations minimales des HT. Ce dosage, quand il est dans l'intervalle de référence, suffit dans la grande majorité des situations pour s'assurer de la normalité de la fonction thyroïdienne. Il peut être perturbé dans beaucoup de situations en dehors des dysfonctions thyroïdiennes (maladies générales sévères, dénutrition, prise de certains médicaments...) et peut justifier dans

ces cas d'autres investigations. En cas de dysfonction thyroïdienne, d'autres paramètres seront en général nécessaires pour la confirmation du diagnostic et le suivi.

La **figure 1** résume les principaux effets des hormones thyroïdiennes au niveau du cardiomyocyte [2]. De façon très schématique, la T3 exerce des effets génomiques et non génomiques. Les premiers passent par la fixation sur un récepteur spécifique dont un isoforme (TR α 1) est majoritaire au niveau du cœur. La T3 régule particulièrement la synthèse de certaines chaînes de la myosine avec un effet global positif sur la contractilité. Cet effet est renforcé par d'autres mécanismes, notamment par des actions sur les flux calciques.

Des effets non génomiques ont été plus récemment décrits et sont encore imparfaitement compris. Ils s'exercent

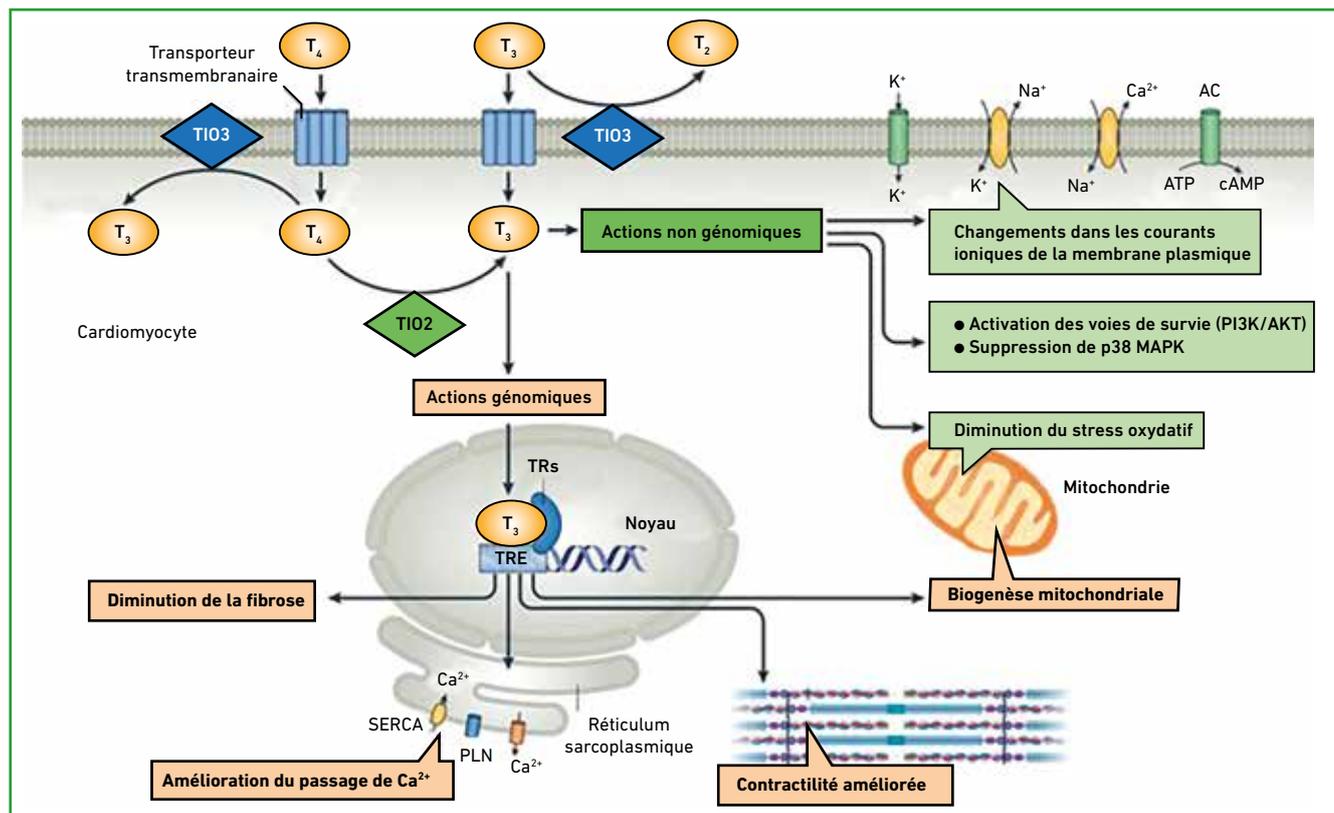


Fig. 1 : Effet des hormones thyroïdiennes sur le cardiomyocyte via des actions génomiques et non génomiques. D'après Jabbar *et al.* Springer Nature Publishing, 2017. DIO3: iodothyronine désiodases de type 3; MPAK: MAP kinases; MYH6: Myosin heavy chain α ; MYH7: Myosin heavy chain β ; P13K: phosphoinositide 3-kinase; PLN: phospholamban; rT3: Reverse T3; SERCA: Sarco/endoplasmic reticulum calcium Ca²⁺-ATPase; T2: 3,3'-diiodothyronine; T3: triiodothyronine; T4: thyroxine; TR: récepteur des hormones thyroïdiennes; TRE: élément de réponse aux hormones thyroïdiennes.

Le dossier – Cœur et thyroïde

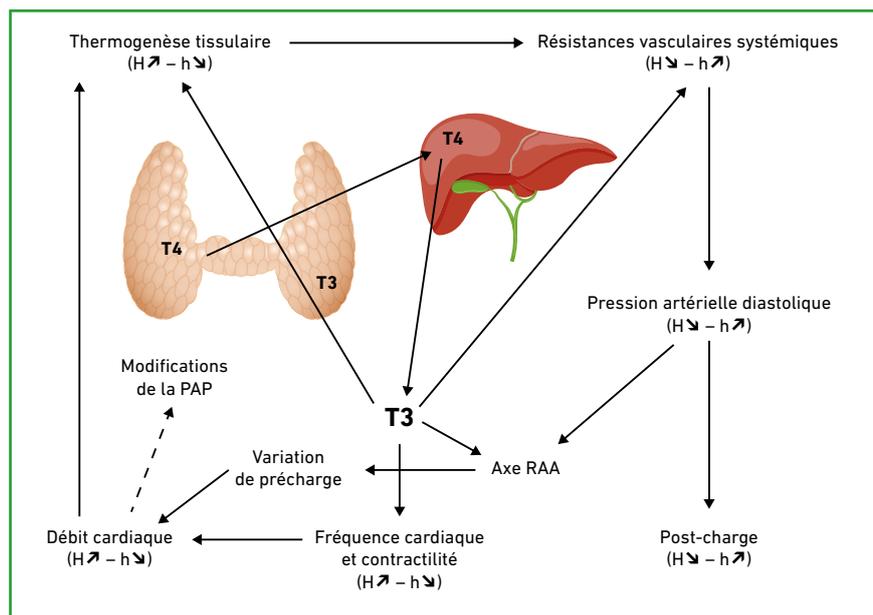


Fig. 2 : Effets cardiovasculaires de T3. Adapté de Manzi et Klein. H: hyperthyroïdie; h: hypothyroïdie; PAP: pression artérielle pulmonaire; RAA: rénine-angiotensine-aldostérone.

à la fois au niveau du cardiomyocyte et au niveau vasculaire. Ils sont indépendants de la présence de récepteurs spécifiques et portent principalement sur les transports ioniques transmembranaires. De façon synthétique, les HT augmentent la fréquence et la contractilité cardiaque, diminuent les résistances vasculaires systémiques, ce qui aboutit à une augmentation du débit cardiaque (**fig. 2**) [3]. Les interactions avec le système rénine-angiotensine et le système adrénergique sont incomplètement comprises ainsi que l'association parfois décrite avec une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

Les effets plutôt bénéfiques des HT sur la fonction cardiaque ont fait envisager des applications thérapeutiques, en dehors de toute maladie thyroïdienne, notamment dans l'insuffisance cardiaque ou dans la chirurgie cardiaque. Les résultats des quelques études cliniques sont cependant mitigés et à interpréter avec précaution, l'éventuel effet bénéfique ayant été démontré à court terme sur des paramètres intermédiaires. Le risque de complications rythmiques à plus long terme, par exemple, n'a pas été évalué.

Beaucoup de ces études étaient guidées par l'objectif de corriger un "syndrome de basse T3" qui est actuellement plutôt considéré comme un marqueur de gravité. Plusieurs études ont ainsi démontré la corrélation forte entre les concentrations de T3 et le pronostic vital dans l'insuffisance cardiaque aiguë ou chronique et dans la maladie coronarienne [3, 4]. Ce dosage n'a cependant pas d'intérêt démontré en pratique clinique et n'est donc pas recommandé.

Étiologies des hyperthyroïdies

Plus de 90 % des hyperthyroïdies sont liées à l'une des 3 principales causes suivantes : la maladie de Basedow (*Graves' disease* dans la littérature anglo-saxonne), l'adénome toxique et le goitre multinodulaire toxique (le terme "toxique" est utilisé pour qualifier le caractère hyperfonctionnel et donc la présence d'une hyperthyroïdie).

>>> La maladie de Basedow (MB) est une affection auto-immune liée à la présence d'auto-anticorps (Ac) dirigés contre le récepteur de la TSH (R-TSH).

Ces anticorps ont le plus souvent une activité stimulante sur le récepteur et vont donc entraîner son activation et être à l'origine d'une hyperstimulation globale de la thyroïde. Beaucoup plus rarement, ces Ac peuvent être bloquants et à l'origine d'une hypothyroïdie. Le dosage utilisé en routine clinique ne permet pas de distinguer cette différence de fonction de l'Ac.

La MB est la cause la plus fréquente d'HT dans les pays développés. Elle peut se voir à tout âge mais se rencontre en particulier chez l'adulte jeune. La prédominance féminine est majeure avec un *sex ratio* de l'ordre de 9/1. La MB ne touche pas que la thyroïde et la présence de manifestations extrathyroïdiennes est pathognomonique (car ces manifestations ne sont pas liées à l'HT mais au phénomène immunitaire). L'orbitopathie est, bien sûr, la manifestation la plus fréquente, plus rarement des atteintes de la peau et des phanères (myxœdème pré-tibial notamment) peuvent être observées.

La MB est la seule cause d'HT curable sans traitement radical. L'évolution peut en effet se faire spontanément vers une rémission, voire une guérison complète avec disparition des Ac. Le plus souvent, on aura recours à un traitement médical antithyroïdien suspensif (bloquant la synthèse et la sécrétion des HT) prolongé. Le taux de guérison définitif (sans rechute ultérieure) est globalement estimé à 40 à 50 % après un premier traitement médical bien conduit.

>>> L'adénome toxique (AT) est lié à une mutation somatique activatrice du R-TSH et se développe sous la forme d'un nodule "autonome" (car échappant à la régulation par la TSH), le plus souvent à partir de 40 ans. La prédominance féminine persiste mais reste moins importante que pour la MB, de l'ordre de 3/1. Le diagnostic d'AT nécessite une scintigraphie thyroïdienne qui permet de visualiser le nodule hyperfixant qualifié de toxique car s'accompagnant d'une extinction de la fixation du reste

de la glande (dont les cellules ne sont plus stimulées par la TSH généralement indosable). Si un traitement médical peut être proposé dans un premier temps pour rapidement restaurer l'euthyroïdie, la prise en charge thérapeutique nécessitera l'ablation (chirurgicale) ou la destruction (par Iode 131 le plus souvent) du tissu autonome.

>>> **Le goitre multinodulaire (GMN)** se rencontre le plus souvent après 60 ans. Il est fréquent dans les régions ayant des apports suboptimaux en iode, ce qui est le cas de la France. Les GMN sont généralement initialement euthyroïdiens mais peuvent évoluer spontanément (probablement par des mécanismes voisins de ceux rencontrés dans l'AT) ou sous l'effet d'une surcharge iodée (produits de contraste radiologiques, amiodarone développée dans un autre article) vers une HT. Sauf en cas de surcharge iodée qui ne sera pas développée ici, le traitement devra, comme pour l'AT, être radical (chirurgie ou Iode 131) après une éventuelle phase de préparation médicale.

■ Sémiologie

D'une façon générale, à "sévérité biologique" équivalente, les patients âgés ont moins de symptômes que les sujets plus jeunes (**tableau I**). Ainsi, les palpitations sont fréquentes chez des patientes jeunes avec maladie de Basedow, la tachycardie sinusale est classique mais les complications, en particulier rythmiques, sont exceptionnelles. En revanche, les sujets âgés ont globalement moins de symptômes, expriment rarement des plaintes à type de palpitations, sont souvent moins tachycardes mais beaucoup plus à risque de développer une fibrillation auriculaire (FA) [5].

Ces différences ne sont pas complètement comprises et doivent être gardées à l'esprit par les cliniciens car les symptômes seront en général facilement soulagés chez les patients jeunes, mais ce

Influence de l'âge sur l'expression clinique des hyperthyroïdies			
	< 65 ans	≥ 65 ans	p
	1 301	269	
Palpitations	965 (76 %)	135 (54,4 %)	< 0,0001
Asthénie	949 (74,7 %)	170 (68,5 %)	0,0433
Troubles digestifs	351 (27,6 %)	52 (21,0 %)	0,0296
Thermophobies, polydipsie, sueurs	692 (54,5 %)	74 (29,8 %)	< 0,0001
Troubles du sommeil	543 (42,8 %)	70 (28,2 %)	< 0,0001
Arythmies	134 (11,8 %)	77 (33,9 %)	< 0,0001
Amaigrissement	734 (64,6 %)	151 (66,5 %)	0,5714
Perte de poids (en kg)	5,9 (4,2)	6,3 (4,2)	0,1932
Tachycardie	780 (68,6 %)	100 (44,1 %)	< 0,0001
Fréquence cardiaque	102,1 (14,9)	99,4 (17,8)	0,0366

Tableau I : Fréquence des symptômes dans l'hyperthyroïdie en fonction de l'âge (adapté de [5]).

sont les patients plus âgés chez lesquels les décisions thérapeutiques plus complexes devront être discutées.

■ Hyperthyroïdie infraclinique

Le terme d'hyperthyroïdie infraclinique (HIC), ou hyperthyroïdie fruste, est apparu dans les années 1990 avec la mise à disposition de dosages plus sensibles de la TSH qui ont permis d'identifier une situation biologique particulière associant une diminution de la TSH avec des concentrations plasmatiques normales des HT. Le terme "infraclinique" (*subclinical* dans la littérature anglo-saxonne) est peu adapté. En effet, non seulement plusieurs études ont montré qu'un pourcentage non négligeable de patients pouvaient ressentir des symptômes d'hyperthyroïdie (mais ces symptômes ne sont pas spécifiques) mais surtout que cette situation pouvait constituer un facteur de risque de complications cardiaques, osseuses et peut-être cognitives.

C'est notamment l'article princeps de Sawin *et al.* [6] qui, dès 1994, attirait l'attention sur le risque accru de FA chez des patients âgés atteints d'HIC. Ce surrisque, de l'ordre de 2,5 à 3 ×, a été confirmé par plusieurs études indépendantes et semble

essentiellement concerner des patients de plus de 60 à 65 ans. Il persiste de nombreuses incertitudes et controverses sur cette association car sa causalité n'a jamais été formellement établie [7]. En effet, il s'agit d'une association statistique décrite dans plusieurs études épidémiologiques généralement réalisées avec d'autres objectifs principaux. Surtout, la réversibilité du risque avec le traitement de la dysthyroïdie n'a jamais été démontrée dans un essai clinique prospectif.

La conduite à tenir dans cette situation fréquente (la prévalence de l'HIC chez les sujets de plus de 60 ans pourrait atteindre 2 % environ suivant la définition, le seuil inférieur de TSH retenu et la population étudiée) repose donc sur des recommandations de sociétés savantes, européenne et américaine notamment [8, 9], mais dont le niveau de preuve est faible (recommandations d'experts). Une synthèse est proposée dans la **figure 3**. On ne peut que regretter l'absence d'étude d'envergure sur une situation fréquente dont l'impact en termes de santé publique (prévention de la FA et de ses complications) pourrait être majeur.

La tendance actuelle est de traiter la plupart des sujets âgés mais un certain nombre d'arguments suggèrent que la relation entre TSH abaissée et compli-

Le dossier – Cœur et thyroïde

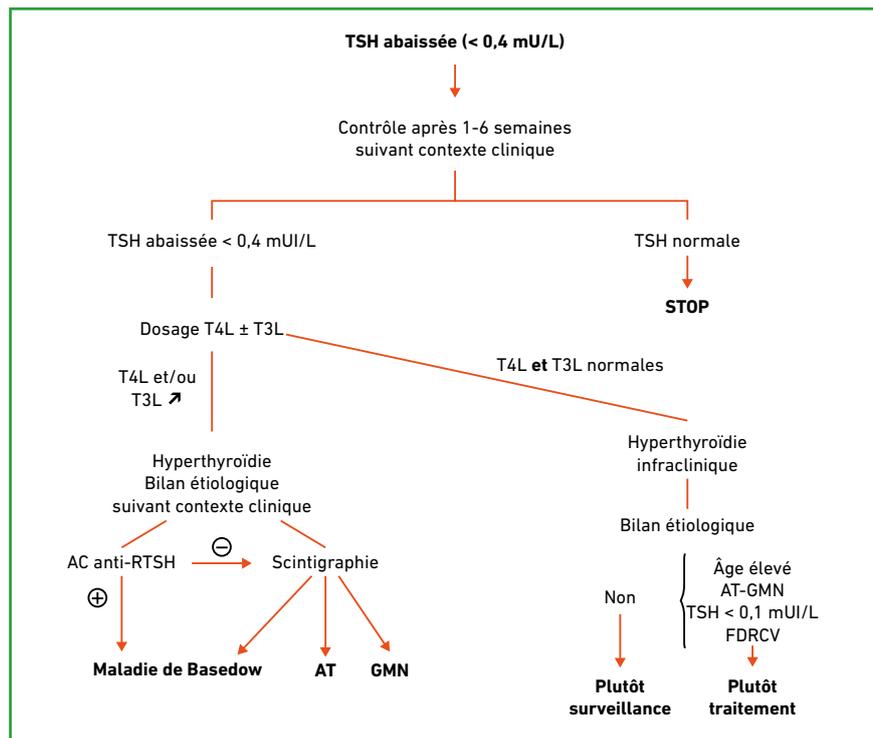


Fig. 3 : Conduite à tenir devant une TSH abaissée. AT : adénome toxique ; GMN : goitre multinodulaire ; FDRCV : facteurs de risque cardiovasculaire.

cations cardiovasculaires est probablement plus complexe que le modèle initialement imaginé, c'est-à-dire que le tissu cardiaque présentait la même sensibilité que les cellules hypophysaires aux variations de concentrations des HT mais avec des conséquences fonctionnelles plus importantes. Ainsi, plusieurs études ont également mis en évidence chez des sujets euthyroïdiens, ayant une TSH normale, un risque plus élevé de FA chez ceux ayant des concentrations de T4L dans le quartile haut des valeurs de référence [10].

Une étude très récente suggère par ailleurs que certains facteurs génétiques communs pourraient expliquer une diminution de la TSH et l'augmentation du risque de FA mais sans forcément de lien de causalité et en tout état de cause probablement sans réversibilité potentielle [11]. Enfin, certaines études ont montré la persistance d'une surmortalité cardiovasculaire chez des patients ayant été traités pour une hyperthyroïdie [12].

Complications

Il existe peu de données épidémiologiques fiables concernant la fréquence des différentes complications cardiovasculaires des hyperthyroïdies. Les données les plus récentes concernent surtout les hyperthyroïdies infracliniques. La complication principale est clairement la FA qui est parfois révélatrice. Le risque de FA ne semble pas dépendre de la sévérité de l'HT avec un risque relatif multiplié par 3 environ chez les sujets de plus de 60 ans, que cela soit dans l'HT avérée ou dans l'HT infraclinique.

Le rôle de l'HT doit cependant probablement être relativisé par rapport aux autres facteurs de risque de FA, notamment l'HTA. Ainsi, la FA est un événement rare dans l'HT du sujet jeune mais semble essentiellement liée à la thyrotoxicose alors qu'elle est beaucoup plus fréquente chez le sujet âgé chez lequel l'HT représente probablement un facteur de risque parmi d'autres.

Comme expliqué plus haut, la relation entre la fonction thyroïdienne et les complications cardiaques semble définitivement plus complexe que celle d'une simple relation entre la concentration plasmatique de la TSH et le risque de FA. Chez le sujet jeune, le retour en rythme sinusal après contrôle de l'HT semble possible lorsque la prise en charge est précoce (< 3 mois), beaucoup moins probable au-delà. Chez le sujet âgé, on ne dispose pas d'étude prospective permettant d'apprécier la réversibilité. De façon très empirique, il paraît logique de proposer de contrôler la fonction thyroïdienne avant d'envisager des interventions spécifiques (cardioembolique ou autre) pour la FA. Le risque cardioembolique de la FA associée à l'HT, a parfois été considéré comme moins important que celui de FA "idiopathiques". Cette assertion ne semble pas avoir de réelle base scientifique et l'on considère actuellement que le risque est en réalité équivalent et justifie donc une anticoagulation.

Malgré les nombreuses limites méthodologiques et conceptuelles, le lien entre hyperthyroïdie et risque de surmortalité globale, et en particulier cardiovasculaire, est suggéré par de nombreuses études et méta-analyses [13]. Les données disponibles demeurent néanmoins insuffisantes pour en affirmer la causalité et en déduire des recommandations thérapeutiques claires. Les pistes à suivre sont connues [14], elles nécessitent maintenant une mobilisation des sociétés savantes et des financements académiques pour répondre aux multiples questions qui demeurent afin d'optimiser la prise en charge de cette situation fréquente.

Thyrotoxicose maligne ou orage thyroïdien

Complication rare mais grave de toute hyperthyroïdie, ce terme désigne un tableau de défaillance multi-organes survenant brutalement et pouvant engager le pronostic vital (15 à 20 % de morta-

lité dans les séries récentes). L'atteinte cardiaque est l'un des éléments faisant la gravité de ce syndrome dont la définition n'est pas univoque. Plusieurs critères ont été proposés pour mieux définir cette entité. Dans tous les cas, les signes cardiovasculaires (de l'importance de la tachycardie jusqu'à la présence d'une insuffisance cardiaque) ont un poids prépondérant dans ces scores diagnostiques et semblent constituer l'un des principaux facteurs pronostiques.

Sur le plan thérapeutique, on trouvera des synthèses récentes qui ne seront pas détaillées ici [15]. L'utilisation de bêta-bloquants est là aussi la pierre angulaire de la prise en charge des complications cardiaques. Il n'y a pas de données très convaincantes permettant de privilégier certaines molécules plutôt que d'autres, notamment en raison de leur éventuelle cardiosélectivité. Le propranolol, probablement pour des raisons d'ancienneté d'utilisation mais aussi pour son effet potentiel d'inhibition de la conversion de T4 en T3, reste la molécule recommandée en première intention avec des posologies parfois très importantes (jusqu'à 60-80 mg/4 h).

En ce qui concerne la prise en charge de la thyrotoxicose, elle dépend théoriquement de son étiologie mais il faut garder à l'esprit que, dans cette forme particulière de thyrotoxicose, la gravité est liée à l'importance des symptômes entraînés par les HT déjà fixées dans les tissus et que

l'efficacité des antithyroïdiens en particulier va être très limitée. Le traitement est avant tout un traitement de support des différentes défaillances d'organes, la place des échanges plasmatiques reste très discutée.

BIBLIOGRAPHIE

1. TROUSSEAU A. Du goitre exophtalmique, in *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris, Baillière JB & fils*, 1882, tome 2;551-600.
2. JABBAR A, PINGITORE A, PEARCE SHS *et al.* Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*, 2017;14:39-55.
3. RAZVI S, JABBAR A, PINGITORE A *et al.* Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases. *J Am Coll Cardiol*, 2018;71:1781-1796.
4. KLEIN I, DANZI S. Thyroid Disease and the Heart. *Curr Probl Cardiol*, 2016; 41:65-92.
5. GOICHOT B, CARON P, LANDRON F *et al.* Clinical presentation of hyperthyroidism in a large representative sample of outpatients in France: relationships with age, aetiology and hormonal parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016;84:445-451.
6. SAWIN CT, GELLER A, WOLF PA *et al.* Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med*, 1994;331: 1249-1252.
7. BIONDI B, COOPER DS. Subclinical Hyperthyroidism. *N Engl J Med*, 2018;378:2411-2419.
8. ROSS DS, BURCH HB, COOPER DS *et al.* 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*, 2016;26:1343-1421.
9. BIONDI B, BARTALENA L, COOPER DS *et al.* The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyr J*, 2015; 4:149-163.
10. GAMMAGE MD, PARLE JV, HOLDER RL *et al.* Association between serum free thyroxine concentration and atrial fibrillation. *Arch Intern Med*, 2007;167:928-934.
11. SALEM JE, SHOEMECKER B, BASTARACHE L *et al.* Association of thyroid function genetic predictors with atrial fibrillation. A phenome-wide association study and inverse-variance weighted average meta-analysis. *JAMA Cardiol*, 2019;4:136-143.
12. LILLEVANG-JOHANSEN M, ABRAHAMSEN B, JØRGENSEN HL *et al.* Excess Mortality in Treated and Untreated Hyperthyroidism Is Related to Cumulative Periods of Low Serum TSH. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017;102:2301-2309.
13. COLLET TH, GUSSEKLOO J, BAUER DC *et al.* Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med*, 2012;172: 799-809.
14. CAPPOLA AR, DESAI AS, MEDICI M *et al.* Thyroid and cardiovascular disease: research agenda for enhancing knowledge, prevention and treatment. *Thyroid*, 2019;29:760-777.
15. AKALIZU T. Thyroid storm: a Japanese perspective. *Thyroid*, 2018;28:32-40.

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