

# COEUR ET DYSTHYROIDIES INFRACLINIQUES

F. Duron\*

L'effet délétère des dysthyroïdies patentes, hyper ou hypothyroïdie, sur le système cardiovasculaire est bien connu. Ces pathologies sont fréquentes, mais beaucoup moins que les dysthyroïdies infracliniques se traduisant uniquement par une modification du taux de TSH alors que les hormones thyroïdiennes sont normales et qu'il n'existe pas de manifestation clinique apparente. L'objet de cet exposé est de faire le point sur l'effet potentiellement néfaste pour l'appareil cardiovasculaire de ces discrètes perturbations du bilan thyroïdien.

## 1. Rappel de l'action des hormones thyroïdiennes sur l'appareil cardiovasculaire (1,2)

La T3 (tri-iodothyronine) est l'hormone active sur les tissus cibles. Elle est sécrétée en faible quantité par la thyroïde et provient essentiellement de la conversion périphérique de la T4 (thyroxine) par la monodéiodase de type 1 synthétisée essentiellement par le foie.

la T3 augmente le débit cardiaque par augmentation de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection

- en diminuant les résistances vasculaires systémiques par augmentation de la thermogénèse et action directe sur la relaxation des fibres musculaires lisses. La diminution des résistances entraîne une diminution du volume artériel efficace, d'où une stimulation du système rénine-angiotensine et une augmentation du volume sanguin.

- en agissant directement sur le muscle cardiaque. A l'échelon cellulaire et moléculaire, la liaison de la T3 à son récepteur nucléaire spécifique dimérisé (essentiellement TRa1 au niveau du coeur) entraîne sa liaison à l'élément de réponse thyroïdien (TRE: Thyroid Responsive Element) de l'ADN de nombreux gènes et active leur transcription. Sont ainsi concernés:

- La chaîne lourde a de l'ATPase de la myosine (alors que la chaîne b est normalement dominante chez l'homme): la chaîne a possède une activité ATPasique supérieure à celle de la chaîne b d'où une augmentation de la contractilité.

- Les protéines du réticulum endoplasmique (ATPase activée par le calcium et phospholamban dont le rôle est crucial pour le transport actif du calcium et la contractilité)

- Le récepteur b adrénergique en modulant sa réponse aux catécholamines

- De nombreux transporteurs membranaires d'ions, à la fois par action génomique et non génomique.

## 2. Les hypothyroïdies infracliniques

Elles sont définies par un taux de TSH modérément élevé, entre 5 et 25 mU/L et un taux de T4 libre normal.

Une élévation modérée de la TSH ne traduit pas toujours une hypothyroïdie infraclinique. En dehors d'autres affections endocriniennes (insuffisance surrénale: la TSH se normalise sous traitement par hydrocortisone, insuffisance thyéotrope avec élévation paradoxale de la TSH: la T4 libre est diminuée;

rare adénomes thyroïdiques ou syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes: la T4 libre est augmentée), il peut s'agir:

- de la récupération d'une affection sévère non thyroïdienne
- d'un traitement chronique par antidopaminergiques ou amiodarone (l'élévation modeste de la TSH en début de traitement est un phénomène secondaire à l'inhibition de la monodéiodase par le médicament)
- d'une insuffisance rénale sévère: 10% des insuffisances rénales terminales s'accompagnent d'une élévation de la TSH par diminution de sa clairance
- ou plus simplement de pulses de TSH inhabituellement larges, le prélèvement étant réalisé au zénith d'un pulse: le taux anormal de TSH doit toujours être confirmé par un deuxième prélèvement.

Les étiologies des hypothyroïdies infracliniques sont les mêmes que celles des hypothyroïdies patentes: thyroïdite de Hashimoto surtout, hypothyroïdies post-ablatives avec traitement substitutif inadéquat, hypothyroïdies iatrogènes (lithium ou amiodarone). Leur prévalence est importante, puisqu'elles atteignent 10 à 15% des femmes de plus de 50 ou 60 ans (3, 4, 5). 2 à 3% des hommes seulement sont atteints.

Cette discrète perturbation du bilan thyroïdien n'est probablement pas anodine. Le premier risque est celui de l'évolution vers l'hypothyroïdie maladie. Dans l'étude de Whickham, l'incidence cumulée de l'hypothyroïdie à 20 ans a été de 33% en l'absence d'anticorps antithyroïdiens, de 55% lorsque l'anomalie de la TSH s'accompagnait de leur présence et la TSH n'était redevenue spontanément normale que dans 5% des cas (4). Dans une autre étude concernant des personnes de plus de 60 ans (6), 33% d'entre elles étaient devenues hypothyroïdiennes après 8 ans de suivi, et 80% s'il existait de façon conjointe des anticorps anti-thyroïdiens. Ne pas traiter l'anomalie biologique ou ne pas établir de surveillance au moins annuelle, signifie donc que l'on risque de se trouver, des années plus tard, devant une hypothyroïdie déclarée, plus difficile à traiter car atteignant des personnes plus âgées au risque cardiovasculaire accru.

Les hormones thyroïdiennes interviennent dans le métabolisme des lipides, en accroissant la lipogénèse mais surtout la lipolyse: l'hyperlipidémie (portant à la fois sur le cholestérol et les triglycérides) est une manifestation classique de l'insuffisance thyroïdienne. De nombreux auteurs se sont intéressés au risque de dyslipidémie au cours de l'hypothyroïdie infraclinique. Dans la plupart des études, le risque n'est pas supérieur à celui de la population témoin ou s'il existe, il est faible: l'étude de Canaris et Coll., portant sur près de 26.000 participants, a montré que le taux moyen de cholestérol total était de 2,33 g/L lorsque la TSH était comprise entre 5,1 et 10 mU/L versus 2,16 g/L lorsque la TSH était normale, le caractère significatif de la différence étant lié à l'importance de la population étudiée (7). Le rôle de cette discrète différence dans la survenue de maladies cardiovasculaires n'a pas été établi.

D'autres études portant sur de petites populations ont montré des anomalies cardiovasculaires se manifestant essentiellement à l'effort: augmentation de la période de pré-éjection (PEP) et de son rapport au temps d'éjection systolique (PEP/LEVT), pouvant régresser sous traitement (8, 9), une dysfonction diastolique et une fraction d'éjection insuffisante à l'effort (10). Surtout, une étude de population dont les premiers résultats ont été publiés récemment (11) soulève la question d'un risque accru d'athérome et d'insuffisance coronaire. Cette étude, menée dans un faubourg de Rotterdam a pour but d'évaluer le risque de pathologie chronique dans la population âgée de 55 ans et plus et concerne près de 8.000 personnes dont les données de base ont été recueillies entre 1990 et 1993. Elle s'est intéressée, entre autres, au rôle de l'hypothyroïdie infraclinique sur la pathologie cardiovasculaire et le statut thyroïdien a été établi chez 1149 femmes: 10,9% d'entre elles étaient porteuses d'une hypothyroïdie infra-clinique. Les paramètres analysés ont été l'existence de calcifications aortiques reflétant l'athérome lors de l'entrée dans l'étude et la survenue d'événement cardio-vasculaires majeurs entre la date d'entrée et 1996 (étude "cross sectional"), soit en moyenne 4,7 ans après l'inclusion. Pour l'athérome aortique, l'odds ratio a été de 1,9 chez les femmes ayant une TSH élevée et de 2,2 lorsqu'il existait conjointement des

anticorps anti-thyroïdiens. En ce qui concerne la survenue d'un infarctus du myocarde dans la période concernée, l'odd ratio a été de 2,3 lorsque la TSH basale était élevée et de 3,5 s'il existait en outre des anticorps. Cette étude, qui n'est pas terminée, fait ainsi de l'hypothyroïdie infra-clinique un facteur de risque cardiovasculaire majeur. Elle demande néanmoins à être confirmée et il n'est pas établi à l'heure actuelle que le traitement de l'anomalie thyroïdienne prévienne le risque d'accident.

Vis à vis des paramètres lipidiques, il semble, d'après plusieurs méta-analyses, que le traitement par T4 diminue légèrement le taux de cholestérol total (12) mais l'effet de cette diminution sur le risque cardiovasculaire n'a pas non plus été prouvé.

On peut cependant souligner que le traitement par thyroxine est très peu onéreux et sans risque chez des patients n'ayant pas encore développé une hypothyroïdie clinique, à condition bien évidemment d'éviter le surdosage. Les recommandations sont donc :

- de proposer un traitement lorsque la TSH est supérieure à 10mU/L et/ou lorsqu'existent des anticorps,
- d'instituer une surveillance annuelle lorsque la TSH est comprise entre 5 et 10 mU/L et qu'il n'y a pas d'anticorps (13).

### 3. Hyperthyroïdies infracliniques

L'hyperthyroïdie infraclinique se définit par un taux de TSH diminué et des hormones thyroïdiennes T4L et T3L normales (la détermination du taux de T3 libre est ici importante car il existe des hyperthyroïdies patentes purement à T3).

D'autres facteurs pouvant abaisser la TSH en dehors de toute hyperthyroïdie doivent cependant être éliminés : corticothérapie au long cours ou traitement par dopaminergique surtout parentéral (par freinage de la sécrétion de TRH), maladies sévères non thyroïdiennes (accompagnées alors d'un syndrome de basse T3, voire basse T4), âge avancé (la TSH n'est habituellement pas effondrée). Il est aussi possible que le prélèvement ait été réalisé au nadir d'un pulse large de TSH : l'anomalie doit toujours être confirmée par un deuxième prélèvement.

Les étiologies des hyperthyroïdies infracliniques sont les mêmes que celles des hyperthyroïdies patentes, mais particulièrement les adénomes et goitres nodulaires dits " prétoxiques " et les traitements dits " freinateurs " des goitres ou des cancers thyroïdiens opérés.

Leur prévalence est moindre que celle des hypothyroïdies infracliniques : 4% de la population dans l'étude de Whickham (dont près de la moitié sous traitement par T4) (4). Elle atteint surtout les sujets d'âge mur, plus touchés que les sujets jeunes par les adénomes et goitres nodulaires prétoxiques.

L'évolution spontanée vers l'hyperthyroïdie patente n'est pas inéluctable : dans la plupart des études longitudinales, la TSH redevient spontanément normale dans environ la moitié des cas en quelques semaines ou mois et il existe probablement des facteurs non identifiés et réversibles susceptibles de modifier le taux de l'hormone (in 14). L'évolution vers l'hyperthyroïdie survient surtout lorsque la thyroïde présente une anomalie morphologique : 4% par an en cas d'adénome prétoxique, 9 à 16% en 1 à 17 ans en cas de goitre multinodulaire (in 14) : l'évaluation pronostique doit donc tenir compte de l'aspect de la thyroïde.

Le principal risque cardiovasculaire est celui de trouble du rythme supra ventriculaire. L'étude de Savin et Coll. (15) qui a suivi plus de 2000 personnes de plus de 60 ans pendant 10 ans à Framingham, a montré que l'incidence cumulative de fibrillation auriculaire était plus élevée lorsque la TSH était basse : 28% en cas de TSH inférieure à 0,1 mU/L, 16% en cas de TSH comprise entre 0,1 et 0,4 mU/L et 11% lorsque la TSH était normale. Cette étude, qui fait de l'hyperthyroïdie infraclinique un facteur manifeste

de troubles du rythme, a conduit a alléger les traitements dits " freinateurs " des goitres et des cancers thyroïdiens opérés, surtout chez les personnes âgées. En revanche, la recherche systématique d'une hyperthyroïdie chez un patient présentant une fibrillation récente est généralement peu productive : 5,5% dans une étude réalisée au Canada sur 700 personnes (16).

D'autres études, portant sur de plus petits nombres, font état d'une diminution de la tolérance à l'effort, d'une dysfonction diastolique, d'une augmentation de la masse ventriculaire gauche et de l'épaisseur septale, d'une augmentation de la contractilité et de la fréquence cardiaque, même chez les sujets jeunes (17), toutes anomalies pouvant être réversibles sous beta bloquants (in 14). Les effets secondaires d'une discrète hyperthyroïdie ne portent pas que sur le système cardiovasculaire : les effets osseux (ostéoporose) sont probables, voire le risque de démence comme le suggèrent les premiers résultats de l'étude de Rotterdam(18).

Devant une diminution isolée de la TSH, vérifiée par un second prélèvement, les recommandations peuvent donc être : suivi simple chez les personnes jeunes ne présentant pas d'anomalie morphologique de la thyroïde, étant donné la possibilité de normalisation spontanée . Chez, les personnes à risque, traitement (après bilan) si la TSH est effondrée, à discuter en fonction de l'état thyroïdien si la TSH n'est que discrètement diminuée (19).

En conclusion, les dysthyroïdies infracliniques sont très fréquentes, surtout les hypothyroïdies, surtout chez les sujets âgés chez lesquelles un dosage de TSH doit être facilement demandé. Bien que le trouble biologique soit mineur, il n'est pas sans conséquence : trouble du rythme cardiaque en cas d'hyperthyroïdie, risque coronarien accru en cas d'hypothyroïdie. Le traitement est sans danger, peu onéreux et doit être discuté dans le cadre d'une politique de prévention, bien que son efficacité sur ces risques n'ait pas encore été prouvé.

## REFERENCES

1. Klein I, Ojamaa K. Mechanisms of diseases : thyroid hormones and the cardiovascular system. N. Engl. J. Med. 2001 ; 344 : 501-509
2. Gomberg-Maitland M, Frischman W. Thyroid hormones and cardiovascular diseases. Am. Heart J. 1998 ; 135 : 187-186
3. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM. The aging thyroid : thyroid deficiency in the Framingham study. Arch. Intern. Med 1985 ; 145 : 1386-1390
4. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R et al. The spectrum of thyroid disease in a community. The Whickham survey. Clin. Endocrinol. 1977 ; 7 : 481-493 .
5. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM et al. The incidence of thyroid disorders in a community : a twenty years follow-up of the Whickham survey. Clin. Endocrinol. 1995 : 43 : 55-68
6. Rosenthal MJ, Hunt WC, Garry PJ, Goodwin JS. Thyroid failure in the ederly : microsomal antibodies as discriminant for therapy. JAMA 1987 ; 258 : 209-213.
7. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch. Intern. Med. 2000 ; 160 : 526-530

8. Cooper DS, Halpern R, Wood LC et al. L-Thyroxin therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 101 : 18-24.
9. Nyström E, Caidahl K, Fager G et al. A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxin treatment of women with subclinical hypothyroidism. *Clin. Endocrinol.* 1988 ; 29 : 63-74
10. Forfar JC, Wathen CG, Todd WTA et al. Left ventricular performance in subclinical hypothyroidism. *Q. J. Med. J.* 1985 ; 57 ; 857-865
11. Hak E, Pols H, Visser T et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women : the Rotterdam study. *Ann. Intern. Med.* 2000 ; 132 ; 270-278.
12. Danese MD, Ledenson PW, Meinert CL, Powe NR. Effects of thyroxin therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure : a quantitative review of the literature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000 ; 85 : 2993-3001.
13. American College of Physicians. Screening for thyroid diseases. *Ann. Intern. Med.* 1988 ; 129 : 141-145
14. Marqusee E, Haden ST, Utiger R. Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinol. Metab. North Am.* 1998 ; 27 : 37-49.
15. Sawin CT, Geller A, Wolf PA et al. Low serum thyroxin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N. Engl. J. Med.* 1994 ; 331 : 1249-1252.
16. Krahn AD, Klein GJ, Kerr CR et al. How useful is thyroid function testing in patients with recent onset fibrillation ? The Canadian registry of atrial fibrillation investigators. *Arch. Intern. Med.* 1996 ; 156 : 2221-2224.
17. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000 ; 85 : 4701-4705.
18. Kalmijn S, Mehta KM, Pois HAP et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clin. Endocrinol.* 2000 ; 53 : 733-737.
19. Ross D.S. Subclinical hyperthyroidism. *UptoDate*, 2000.

---

\* Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Service d'Endocrinologie, hôpital Saint-Antoine, Paris, France