

Lorsque la thyroïde tourne à plein régime

Diagnostic et traitement de l'hyperthyroïdie chez l'adulte

Les hyperthyroïdies sont répandues en Europe, avec une prévalence de 0,75% et une incidence annuelle de 51/100 000 [1]. Elles sont 5× plus fréquentes chez les femmes et augmentent avec l'âge. Elles représentent une affection aux multiples facettes, avec des étiologies et des présentations variables. La clarification de la pathologie sous-jacente est essentielle, car – outre les facteurs individuels propres au patient tels que l'intensité des symptômes, l'âge, les comorbidités et les préférences – elle détermine dans une large mesure le concept thérapeutique.

Raphael Rothenberger^a, Bernard Chappuis^b

^a Universitätsklinik für Kardiologie, Universitätsspital Bern, Bern; ^b Abteilung Diabetologie/Endokrinologie, Klinik Innere Medizin, Spital Emmental, Burgdorf

Toutes les désignations de personnes s'appliquent indifféremment à tous les sexes.

Vignette de cas

Une patiente de 74 ans se présente avec une fatigue et une perte de poids de 4 kg en 6 mois. En raison d'une ostéoporose connue, de chutes récurrentes et d'une fibrillation auriculaire paroxystique, elle prend du rivaroxaban, du calcium, de la vitamine D et de l'acide alendronique. Sur le plan clinique, la patiente est normotendue et normocarde. Les analyses de laboratoire montrent une TSH de 0,1 mU/L, la fT₄ et la fT₃ sont normales.

Présentation clinique de l'hyperthyroïdie

La présentation clinique va de l'absence de symptômes à la crise thyrotoxique. Les symptômes adrénrgiques ainsi que les effets calorigènes, métaboliques et cardiovasculaires des hormones thyroïdiennes sont au premier plan (tab. 1). Les symptômes ne sont pas nécessairement corrélés à l'ampleur du trouble hormonal. Chez les patients âgés en particulier, une fibrillation auriculaire monosymptomatique peut être le signe d'une hyperthyroïdie. Certains patients se présentent uniquement avec une fatigue et une perte de poids. Il convient d'être attentif aux signes extra-thyroïdiens (orbitopathie endocrinienne, vitiligo, etc.), car ils peuvent fournir des indications étiologiques.

Étiologie

L'hyperthyroïdie désigne une néosynthèse excessive d'hormones par la thyroïde. La thyrotoxicose décrit d'une manière générale le

trouble métabolique provoqué par l'excès d'hormones thyroïdiennes. Cette dernière inclut également des maladies sans production endogène accrue d'hormones, telles que les thyroïdites, dans lesquelles la destruction du tissu thyroïdien entraîne la libération d'hormones, ou l'apport exogène inadéquat d'hor-

mones thyroïdiennes (thyrotoxicose factice). L'hyperthyroïdie primaire, qui correspond à un trouble au niveau de la glande thyroïde, comprend la maladie de Basedow et l'autonomie fonctionnelle. Les hyperthyroïdies secondaires, comme dans le cas d'un adénome hypophysaire sécrétant de la TSH ou d'une production para-

Tableau 1: Sélection de symptômes et de signes cliniques de l'hyperthyroïdie.

Organe touché	Symptômes
Yeux	Orbitopathie endocrinienne*: Larmolement accru, sensation de corps étranger, photophobie, réduction de la vision des couleurs, diplopie Exophtalmie/proptose, œdème périorbitaire, fermeture palpébrale incomplète, conjonctivite, kératite, ophthalmoplégie
Système cardiovasculaire	Tachycardie sinusale*, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, prolapsus de la valve mitrale, hypertension systolique, dyspnée, hypertension pulmonaire
Thyroïde	Dysphagie, sensation de pression, douleur, goitre diffus* ou nodulaire
Système neuromusculaire	Intolérance à l'effort, fatigue, fluctuations de l'humeur (surtout chez les patients jeunes), nervosité, insomnie, tremblement fin des doigts, hyperréflexie, faiblesse musculaire à prédominance proximale (surtout chez les patients âgés), myalgies, réduction de la masse musculaire
Tégument	Transpiration accrue, intolérance à la chaleur, peau chaude et humide, prurit, urticaire, onycholyse, hyperpigmentation (visage et cou), alopecie diffuse (jusqu'à 40% des patients) Dermopathie thyroïdienne* (le plus souvent en présence d'une orbitopathie): myxoedème pré tibial (par prolifération sous-cutanée de fibroblastes) avec peau d'orange sur les malléoles latérales (<5% des patients)
Tractus gastro-intestinal	Augmentation de la fréquence des selles, diarrhée, stéatorrhée, augmentation de l'appétit avec perte de poids (mais prise de poids paradoxale chez 5–10% des patients)
Os et articulations	Ostéomalacie, ostéoporose Acropachie* thyroïdienne (distension sous-périostée et gonflement des tissus mous) des doigts et des orteils (0,3% des patients)
Organes endocriniens	Oligoménorrhée/aménorrhée, réduction de la fertilité, troubles de la libido, gynécomastie (hommes jeunes)

* Typique de la maladie de Basedow (goitre, exophtalmie et tachycardie = triade de Merseburg)

Perfectionnement

néoplasique de TSH, sont rares. Les causes les plus fréquentes des troubles thyroïdiens primaires sont présentées ci-dessous (tab. 2).

Maladie de Basedow

La maladie de Basedow (en anglais Graves' Disease), qui porte le nom de celui qui l'a décrite pour la première fois, Carl von Basedow, est l'hyperthyroïdie primaire la plus fréquente (60%). Il s'agit d'une thyropathie auto-immune dans laquelle des anticorps stimulant le récepteur de la TSH déclenchent la synthèse hormonale. Elle survient majoritairement entre l'âge de 20 et 50 ans, touche plus souvent les femmes et est associée à des maladies auto-immunes comme le diabète de type 1, la maladie coeliaque, l'anémie pernicieuse et le vitiligo. Outre la prédisposition génétique, il existe des facteurs déclenchants, tels qu'un apport élevé en iode, les infections, le stress, le post-partum et des médicaments comme le lithium, l'interféron- α et l'alemtuzumab.

En plus des symptômes classiques de l'hyperthyroïdie, la maladie de Basedow s'accompagne de manifestations extra-thyroïdiennes pathognomoniques. L'orbitopathie endocrinienne (fig. 1) est la plus fréquente et peut précéder la maladie en état d'euthyroïdie ou lui succéder. Elle est le plus souvent d'intensité légère (25–40% des cas), et d'intensité modérée à sévère dans 5% des cas. La cause en est une stimulation des fibroblastes orbitaires déclenchée par des cytokines, qui entraîne une exophtalmie et, dans les cas sévères, une diplopie et une neuropathie optique. Les facteurs de risque sont le tabagisme, une fonction thyroïdienne mal contrôlée et un traitement à l'iode radioactif. Les autres signes extra-thyroïdiens sont le myxœdème pré tibial et l'acropachie.

Dans de rares cas, la maladie de Basedow s'accompagne d'une autonomie thyroïdienne focale, appelée syndrome de Marine-Lenhart. La maladie de Basedow est la cause la plus fréquente de crise thyrotoxique, dont les manifestations cliniques vont de la tachycardie à l'état comateux et dont la sévérité est évaluée au moyen du score de Burch-Wartofsky.

Autonomie fonctionnelle

L'autonomie uni- ou multifocale de nodules thyroïdiens (nodule solitaire toxique, goitre multinodulaire toxique) est la deuxième cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie (30%) et elle est courante chez les personnes âgées, surtout en cas d'apport insuffisant en iode. Les nodules autonomes résultent d'une hyperplasie focale et/ou disséminée des thyrocytes qui échappent au contrôle hypothalamo-hypophysaire. En conséquence, une mutation du récepteur de la TSH est présente dans un grand nombre de ces nodules. Le risque de nodule autonome est



Figure 1: Ophtalmopathie endocrinienne.

augmenté par l'excès d'iode, par exemple du fait des produits de contraste iodés ou de l'amiodarone. Souvent, les patients sont oligosymptomatiques.

Thyroïdites [2]

Les thyroïdites sont des états inflammatoires de la thyroïde avec une phase thyrotoxique le plus souvent transitoire, suivie d'une phase hypothyroïdienne passagère. Cette dernière dure de quelques semaines à quelques mois, selon l'étiologie. La distinction est faite entre les thyroïdites douloureuses et les thyroïdites indolores. Les premières comprennent des formes inflammatoires, infectieuses et radio-induites. La thyroïdite inflammatoire subaiguë de De Quervain est la plus fréquente et survient majoritairement chez les femmes d'âge jeune à moyen et après une infection virale des voies respiratoires. La douleur à la pression dans la région de la thyroïde, avec souvent une augmentation du volume de la thy-

roïde, la fièvre et l'abattement sont des symptômes typiques. Après une hyperthyroïdie initiale, une phase hypothyroïdienne de plusieurs semaines se produit dans 20–30% des cas, avec généralement une récupération totale.

Parmi les formes indolores de thyroïdite figurent la thyroïdite de Hashimoto et la thyroïdite de Riedel au stade initial, la thyroïdite du post-partum et la thyroïdite induite par les médicaments. La thyroïdite du post-partum survient jusqu'à 1 an après l'accouchement chez 5% des mères, 20% d'entre elles développant une hypothyroïdie permanente. Des médicaments comme le lithium, l'IL-2, l'IFN- α et les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, tels que les anti-CTLA-4 (risque de 5–10%) et les anti-PD-1 (risque de 10–20%), peuvent provoquer une thyroïdite [3]. La plus connue est la thyrotoxicose induite par l'amiodarone (TIA), qui peut survenir chez 3–5% des personnes traitées jusqu'à 3 ans après le début du traitement. Alors que la TIA de type 1 décrit une hyperthyroïdie induite par l'iode dans le cadre d'une maladie préexistante telle que des nodules thyroïdiens, la TIA de type 2 est une thyroïdite induite par l'amiodarone avec destruction tissulaire.

Diagnostic [4]

Pose du diagnostic d'hyperthyroïdie

Un dépistage généralisé des troubles de la fonction thyroïdienne n'est pas recommandé. En

Tableau 2: Causes de l'hyperthyroïdie.

Étiologie	Forme
Thyropathie auto-immune	Maladie de Basedow
Tissu thyroïdien autonome	Autonomie unifocale/multifocale de nodules Autonomie disséminée
Thyroïdite	Thyroïdite de Hashimoto (phase initiale) Thyroïdite granulomateuse subaiguë de De Quervain Thyroïdite du post-partum Thyroïdite radique (phase initiale après traitement à l'iode radioactif) Infectieuse (dissémination hémotogène ou lymphatique, fistule, traumatisme) Thyrotoxicose induite par l'amiodarone de type 2 Autres médicaments: lithium, interféron, inhibiteurs de points de contrôle immunitaires Thyroïdite de Riedel au stade initial
Excès d'iode (en cas de pathologie préexistante comme les nodules thyroïdiens)	Produits de contraste iodés Thyrotoxicose induite par l'amiodarone de type 1
Activité accrue de la TSH	Hypophysaire (adénome sécrétant de la TSH ou TSHome) Paranéoplasique
Médiée par l'HCG (effet thyrotrope direct)	Hyperthyroïdie gestationnelle Maladie trophoblastique
Production hormonale exogène	Zones autonomes en cas de carcinome folliculaire de la thyroïde métastatique Goitre ovarien
Apport exogène d'hormones	Surdosage en cas de substitution d'une hypothyroïdie Traitement de suppression de la TSH en cas de carcinome thyroïdien Thyrotoxicose factice

cas de suspicion d'hyperthyroïdie sur la base de l'anamnèse, de la clinique ou d'anomalies telles qu'une fibrillation auriculaire ou une ostéoporose, il est recommandé de procéder au dosage de la TSH sérique. Une TSH abaissée (0,1–0,4 mU/l) ou supprimée (<0,1 mU/l) indique une hyperthyroïdie primaire. Ce n'est que dans la très rare hyperthyroïdie secondaire que la TSH est normale à légèrement augmentée. L'étape suivante consiste à mesurer la thyroxine libre (fT₄) et la triiodothyronine libre (fT₃). Si les valeurs des hormones thyroïdiennes libres sont normales, il s'agit d'une hyperthyroïdie subclinique, si elles sont élevées, il s'agit d'une hyperthyroïdie manifeste. Dans ce dernier cas, la fT₄ est le plus souvent élevée. La T₃ peut être sécrétée préférentiellement, surtout au stade précoce, en cas de maladie de Basedow et d'adénome toxique (rapport fT₃/fT₄ >0,3). En cas de thyroïdite, la fT₄ et la fT₃ sont plutôt augmentées de manière proportionnelle.

Hyperthyroïdie subclinique

L'hyperthyroïdie primaire subclinique se définit d'un point de vue purement biochimique par une TSH abaissée avec une fT₄ et une fT₃ normales. Des symptômes peu prononcés ou inexistantes sont typiques. Par rapport aux personnes euthyroïdiennes, il existe un risque accru de fibrillation auriculaire, de cardiopathie

coronarienne et éventuellement d'ostéoporose et de démence. La mortalité globale relative est augmentée. Il peut être difficile de faire la distinction par rapport aux causes non spécifiques à la thyroïde d'une baisse isolée de la TSH.

Avant de procéder à d'autres examens, il est recommandé de contrôler l'évolution de la TSH après 2–4 mois et, chez les patients à risque, de mesurer la TSH, incluant la fT₄, après 2–6 semaines, car les valeurs se normalisent à nouveau dans 30–50% des cas. Si la TSH est à nouveau pathologique, il convient de mesurer les hormones libres. Si la TSH initiale est inférieure à 0,1 mU/l, le risque de progression vers une hyperthyroïdie manifeste est accru (0,5–8%/an).

Clarification de l'étiologie

La clarification de l'étiologie influence considérablement le concept thérapeutique [5]. Il est recommandé de procéder par étapes (fig. 2).

Les analyses de laboratoire approfondies comprennent la détermination des **auto-anticorps** et, le cas échéant, d'autres paramètres tels que les valeurs inflammatoires. Des anticorps anti-récepteurs de la TSH (TRAK) élevés confirment le diagnostic de maladie de Basedow dans >95% des cas. Dans jusqu'à 70% des cas, les anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) sont également élevés. Dans les formes légères de la maladie de Basedow, les anticorps

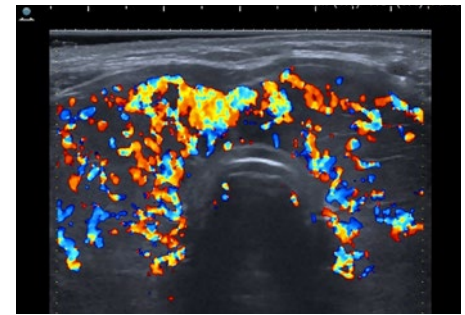


Figure 3: Hypervascularisation diffuse dans la maladie de Basedow.

TRAK peuvent également être négatifs (Basedow à TRAK négatifs). En cas de suspicion clinique de thyroïdite de De Quervain, une forte augmentation de la vitesse de sédimentation avec des leucocytes normaux est typique.

En cas de TRAK négatifs, l'**échographie thyroïdienne** avec Doppler couleur peut être utile [6]. Une hypervascularisation diffuse de tout le parenchyme est typique de la maladie de Basedow (fig. 3). Un parenchyme hypovascularisé avec des zones hypoéchogènes en taches indique une thyroïdite. Si des nodules sont mis en évidence, une autonomie uni- ou multifocale est probable, en particulier en présence d'une hypervascularisation.

En cas de nodules thyroïdiens et d'hyperthyroïdie [7], la **scintigraphie thyroïdienne** permet d'identifier une autonomie uni- ou multifocale (fig. 4). La scintigraphie est réalisée avec du pertechnétate de technétium (^{99m}Tc) pour le diagnostic et avec de l'iode 123 (¹²³I) avant un traitement à l'iode radioactif planifié. La scintigraphie en tant que procédé diagnostique est indiquée pour différencier les nodules chauds des nodules froids en cas de thyroïde multinodulaire ou dans les situations confuses. La captation du radionucléide est diffuse et élevée en cas de maladie de Basedow, focale et modérée avec une suppression relative dans les tissus normaux en cas de nodules autonomes, et faible à absente en cas de thyroïdite. Les nodules autonomes à la scintigraphie ne nécessitent généralement pas d'examen cytologique, car le risque de carcinome est de 1%. La scin-

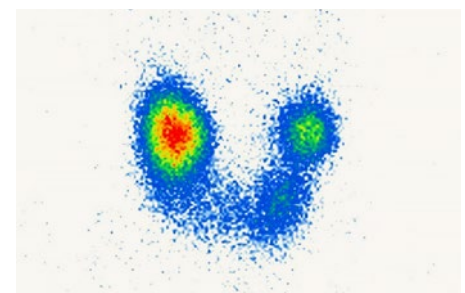


Figure 4: Scintigraphie d'une autonomie multifocale de nodules thyroïdiens avec prédominance à droite.

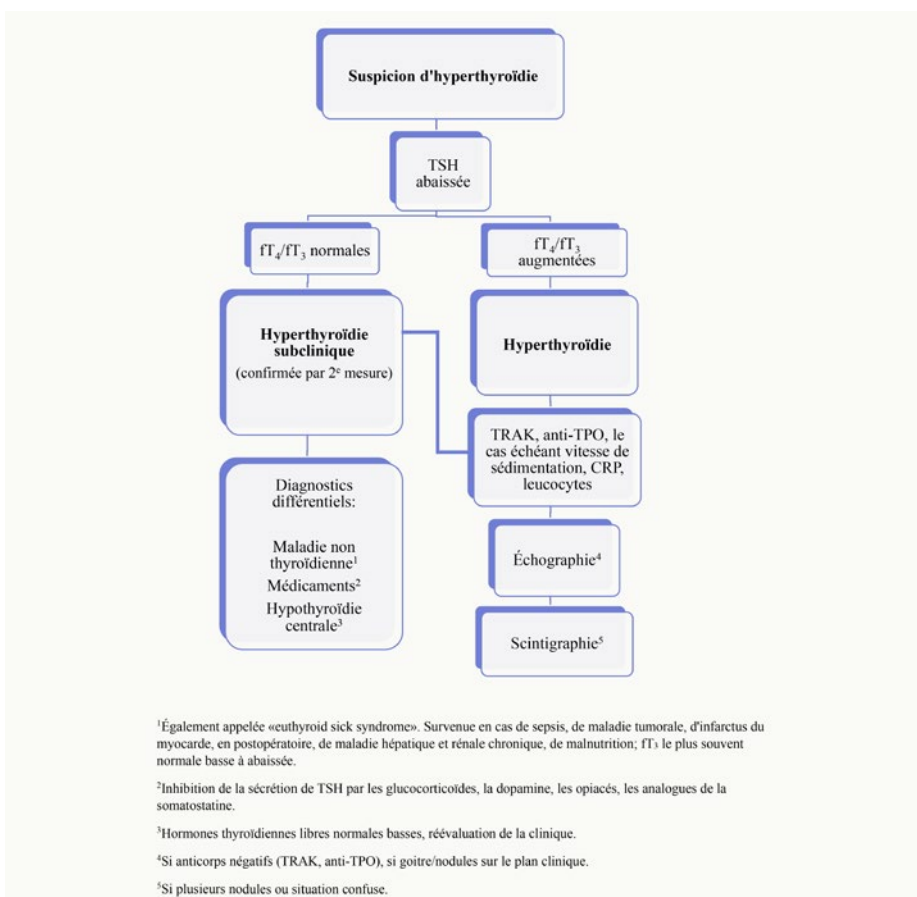


Figure 2: Algorithme pour le diagnostic d'une hyperthyroïdie primaire.

tigraphie n'a qu'une valeur limitée, voire nulle, en cas d'exposition à l'iode; la grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.

Traitement

Les bêtabloquants conviennent au traitement général des symptômes cardiaques, de la nervosité, des troubles du sommeil et des tremblements. En règle générale, il est fait appel au propranolol (40–160 mg par jour), qui inhibe de manière non sélective les récepteurs β -adrénergiques, passe dans le système nerveux central et inhibe la conversion périphérique de la T_4 en T_3 . En cas de contre-indication ou de troubles cardiaques isolés, il est possible de recourir à un bêtabloquant de type β_1 -cardiosélectif.

Maladie de Basedow

En Europe, un traitement thyrostatique par thionamides est privilégié en première ligne. Aux États-Unis, le traitement de première ligne fait appel à l'iode radioactif. En fonction de la sévérité de l'hyperthyroïdie, le traitement est généralement débuté à dose élevée (carbimazole 15–45 mg/jour ou propylthiouracile 150–450 mg/jour) et la dose est progressivement réduite en cas de régression de la fT_4 . La TSH ne convient pas comme paramètre de suivi dans la première phase, car elle reste supprimée pendant une période prolongée. Après normalisation des valeurs thyroïdiennes, le traitement est poursuivi à une dose d'entretien (carbimazole 5–10 mg/jour ou propylthiouracile 50–100 mg/jour) pendant 12 mois supplémentaires, sous réserve d'un métabolisme euthyroïdien stable. Après une durée de traitement d'environ 18 mois [8], il est possible de faire une tentative d'arrêt du traitement. Le taux de rémission atteint jusqu'à 50%. Le risque de récurrence de l'hyperthyroïdie est accru en cas de goitre volumineux, de tabagisme et de persistance de TRAK élevés. Dans des situations particulières, il est également possible de mettre en place un traitement «block and replace» en administrant des thyrostatiques à plus forte dose et simultanément de la lévothyroxine.

Les effets indésirables des thyrostatiques sont principalement dose-dépendants, 90% surviennent au cours des premières semaines et ils comprennent des troubles cutanés (prurit, exanthème, etc.), plus rarement une hépatopathie cholestasique et une agranulocytose. Des contrôles de laboratoire appropriés sont recommandés. Les thionamides ont des effets tératogènes potentiels, raison pour laquelle les femmes doivent être invitées à utiliser une contraception. En cas de diagnostic pendant la grossesse, des thyrostatiques sont administrés en collaboration avec un endocrinologue de manière ciblée en fonction du trimestre et à

faible dose; ils peuvent généralement être réduits progressivement au fil de la grossesse.

En cas de récurrence de l'hyperthyroïdie après un traitement médicamenteux, il convient de discuter d'un nouveau traitement thyrostatique ou, de préférence, de procédures ablatives (traitement à l'iode radioactif, thyroïdectomie totale).

Le traitement à l'iode radioactif consiste à incorporer de ^{131}I dans la thyroïde, ce qui provoque des lésions tissulaires locales par rayonnement bêta. Après l'application d'une dose cible courante, une rémission est obtenue dans 80% des cas après 6–18 semaines. La plupart des patients deviennent hypothyroïdiens par la suite. La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications absolues; une conception doit être évitée jusqu'à 6 mois après le traitement. Une orbitopathie endocrinienne modérée à sévère constitue une contre-indication relative, car elle peut s'exacerber sous l'effet de l'iode radioactif.

L'ablation chirurgicale avec résection totale de la thyroïde [9] est une bonne option thérapeutique en cas de désir de grossesse, d'orbitopathie endocrinienne prononcée, de goitre volumineux et de nodules. Avant l'intervention, un métabolisme le plus euthyroïdien possible doit être visé.

Autonomie fonctionnelle

Le traitement curatif repose sur l'iode radioactif, la thermoablation ou la chirurgie. En cas de nodules volumineux, de signes de compression ou de suspicion de malignité, une lobectomie ou une thyroïdectomie doit être préférée au traitement à l'iode radioactif. Les thyrostatiques ne permettent généralement pas d'obtenir une rémission. Ils sont utilisés pour normaliser le métabolisme thyroïdien avant un traitement définitif planifié, en cas de symptômes prononcés, chez les patients âgés et en présence de maladies cardiovasculaires, ou comme traitement symptomatique permanent en cas de multimorbidité, d'âge avancé ou lorsque ni l'iode radioactif ni la chirurgie ne sont possibles.

Thyroïdites

Un traitement thyrostatique n'est pas efficace en raison de l'absence de surproduction hormonale. Le traitement symptomatique repose sur les bêtabloquants en phase hyperthyroïdienne et sur la lévothyroxine en phase hypothyroïdienne. En cas de thyroïdite de De Quervain, le traitement fait appel aux AINS et, en l'absence de réponse, aux glucocorticoïdes. Les corticoïdes sont également indiqués en cas de TIA de type 2. Si ce traitement n'entraîne pas de régression des hormones thyroïdiennes libres, une forme mixte de TIA de type 1/type 2 est possible et il convient d'envisager l'utilisation supplémentaire de thyrostatiques.

Marche à suivre en cas d'hyperthyroïdie subclinique

Lorsque la TSH est de façon persistante $<0,1$ mU/L, un traitement est recommandé par principe chez les personnes de plus de 65 ans et sur une base individuelle chez les patients plus jeunes [10], en particulier en cas de fibrillation auriculaire, d'ostéoporose post-ménopausique ou de symptômes d'hyperthyroïdie. L'avantage en termes de mortalité d'un traitement en cas de TSH comprise entre 0,1 et la limite inférieure de la valeur de référence n'est pas prouvé avec certitude. Le risque de fibrillation auriculaire augmente toutefois déjà à partir d'une TSH inférieure à 0,5 mU/L, de sorte qu'en particulier les patients âgés souffrant de cardiopathie et de tachycardie peuvent bénéficier d'un traitement.

Résolution de la vignette de cas

Après confirmation de l'hyperthyroïdie subclinique par une deuxième mesure, une clarification étiologique est utile, car un traitement est indiqué en raison de la TSH abaissée, de l'âge de la patiente, des comorbidités (fibrillation auriculaire, ostéoporose), ainsi que de la présentation clinique. Les examens révèlent des nodules avec autonomie multifocale. La patiente ayant refusé l'iode radioactif et l'opération, un traitement par carbimazole est initié.

Résumé

Les hyperthyroïdies primaires sont fréquentes, tandis que les hyperthyroïdies secondaires sont rares. En cas de suspicion clinique d'hyperthyroïdie, il est recommandé de suivre une approche diagnostique par étapes. En cas de TSH abaissée, il convient de procéder au dosage de la fT_3 et de la fT_4 afin de faire la distinction entre hyperthyroïdie manifeste et hyperthyroïdie subclinique. La clarification de la cause, mais aussi la préférence du patient, déterminent le traitement. Celui-ci comprend les thionamides, le traitement à l'iode radioactif et la chirurgie.

Correspondance

Dr. med. Bernard Chappuis
Regionalspital Emmental
Oberburgstrasse 54
CH-3400 Burgdorf
bernard.chappuis[at]spital-emental.ch

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré de liens financiers ou personnels en rapport avec cet article.

Références

La bibliographie complète se trouve dans la version en ligne de l'article à l'adresse <https://doi.org/10.4414/phc-f.2023.10654>.