

VIGNETTE DIAGNOSTIQUE DE L'ÉTUDIANT

HYPERTHYROÏDIE FRUSTE

TREBILLOD M (1), PÉTROSIANS P (1)

RÉSUMÉ : Nous décrivons le tableau clinique d'une hyperthyroïdie fruste chez un patient de 77 ans. Ce tableau, même fruste, peut diminuer la qualité de vie et être à l'origine de troubles du rythme cardiaque. Des complications plus graves peuvent survenir dans ce contexte. Nous décrivons, dans ce cas clinique, quelques-uns des signes qui doivent faire suspecter une hyperthyroïdie fruste. Nous rappelons, ensuite, quelques facteurs qui sont susceptibles d'être à l'origine d'un diagnostic tardif. Nous décrivons, finalement, l'apport des différents examens biologiques, échographiques et de médecine nucléaire.

MOTS-CLÉS : Hyperthyroïdie - Nodule - Arythmie - Échographie - Scintigraphie

SUBCLINICAL HYPERTHYROIDISM

SUMMARY : We describe a case of subclinical hyperthyroidism in a 77 years-old patient. This presentation, even if not clinically extreme, could lead to a decrease in the quality of life, but also to cardiac arrhythmia. This could also initiate more serious complications. We describe in the clinical story some of the signs that should draw suspicion of subacute hyperthyroidism. We recall factors that could potentially delay the diagnosis. Finally, we describe the use of different biological tests, ultrasound imaging and nuclear medicine.

KEYWORDS : Hyperthyroidism - Nodule - Arrhythmia - Ultrasound imaging - Scintigraphy

INTRODUCTION

Décompensation cardiaque, embolie, accident vasculaire cérébral, diarrhée chronique, troubles du comportement... Ces pathologies de disciplines différentes peuvent avoir comme cause commune une hyperthyroïdie, parfois fruste. Le tableau clinique et biologique est quelquefois très suggestif (1, 2). Mais, dans certains cas, la présentation peut être plus atypique. Si le diagnostic est correctement posé, un traitement peut être proposé en fonction de l'étiologie.

VIGNETTE CLINIQUE

Un homme âgé de 77 ans consulte sa cardiologue. Il se sent plus faible, moins capable de faire des efforts, parfois même un peu essoufflé. Il a des amis plus âgés avec qui il fait des marches et qu'il n'arrive plus à suivre certains jours. D'autres jours il se sent bien. Il flotte un peu dans ses habits, mais il a toujours été filiforme. Son entourage prétend qu'il a un peu maigri.

Il ne comprend pas son état actuel, car en dehors d'un peu de cholestérol et les petites plaintes liés à son âge (une vésicule opérée, un adénome prostatique occasionnant une pollakiurie), il s'estime en bonne santé. Il a déjà vu un pneumologue pour des épreuves fonc-

tionnelles respiratoires qui se sont avérées normales pour l'âge.

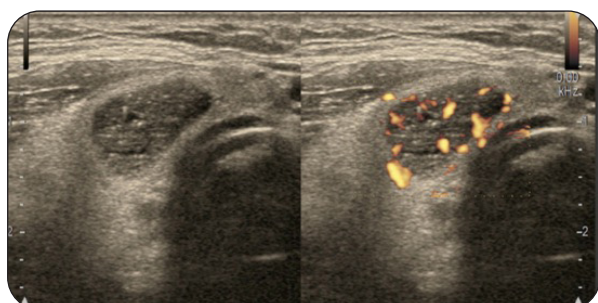
C'est sa deuxième visite chez la cardiologue. La première consultation a montré un examen clinique sans particularité. Le patient a réalisé un test à l'effort sans présenter de malaises. Cette nouvelle visite est pour discuter les résultats du Holter, qui est normal, mais le patient n'a pas ressenti les symptômes en question lors de cet examen de 24 heures.

La cardiologue a été attirée, à l'examen Doppler des vaisseaux du cou, par la présence d'un nodule thyroïdien. Elle a donc demandé une biologie avec une hormonémie thyroïdienne. Celle-ci montre une fonction thyroïdienne qui a l'air normale : la T4 libre (FT4) est à 15 pmol/L (valeurs normales: 8,7-16,8), la TSH est un peu basse à 0,1 mU/L (valeurs normales: 0,2-4). Cela ne ressemble pas à une hyperthyroïdie, en tout cas pas comme dans les «textbooks». Néanmoins, la cardiologue a un doute et recommande un avis endocrinien.

Quelques jours plus tard, le patient a rendez-vous en consultation d'endocrinologie, profitant d'un désistement. L'endocrinologue demande une nouvelle biologie avec le dosage de la T4 et de la T3 libres, de la TSH et des anticorps antithyroïdiens. L'échographie réalisée pendant la consultation montre une thyroïde de dimension et d'échostructure normales, mais confirme la présence d'un nodule centimétrique hyper-vascularisé au Doppler (Figure 1). Une scintigraphie thyroïdienne au technétium (99mTc), réalisée le jour même, montre un nodule chaud éteint (Figure 2). En fin de journée, la biologie revient avec une TSH toujours basse, une T4 libre normale (15,8 pmol/L), mais une T3

(1) Service d'Endocrinologie, CHU Liège, Belgique.

Figure 1. Nodule thyroïdien lobo-isthmique droit, centimétrique. Ce nodule correspond au nodule chaud de la scintigraphie de la Figure 2



libre légèrement élevée à 7,1 pmol/L (valeurs normales : 2,6-5,9 pmol/L). Le diagnostic d'un nodule thyroïdien toxique est posé.

L'enregistrement Holter sur sept jours révèle finalement de courts épisodes de fibrillation auriculaire (FA). Ces épisodes intermittents de fatigue et de dyspnée sont-ils dus aux accès de FA ? Et cette dernière est-elle due ou favorisée par l'hyperthyroïdie fruste ? La prise en charge endocrinienne et le suivi clinique, après retour en euthyroïdie, permettront d'en juger.

QUESTIONS POSÉES

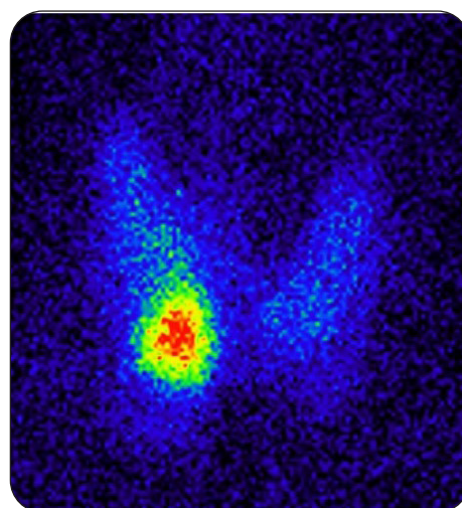
- 1) Quels sont les pièges diagnostiques qui, dans ce cas, peuvent faire méconnaître l'hyperthyroïdie ?
- 2) Quels sont les dosages biologiques à demander devant une hyperthyroïdie (ou une suspicion d'hyperthyroïdie) ?
- 3) Quels sont les examens d'imagerie qui peuvent vous éclairer sur le diagnostic et comment peuvent-ils suggérer une étiologie ?

RÉPONSES AUX QUESTIONS POSÉES

1) QUELS SONT LES PIÈGES DIAGNOSTIQUES QUI, DANS CE CAS, PEUVENT FAIRE MÉCONNAÎTRE L'HYPERTHYROIDIE ?

Tout étudiant en médecine apprend à reconnaître les signes et les symptômes d'une hyperthyroïdie. Un amaigrissement important, une nervosité, une thermophobie, de la diarrhée, une tachycardie avec sensation de palpitations, tous ces signes et symptômes, isolés ou en asso-

Figure 2. Scintigraphie thyroïdienne au 99mTc montrant un nodule chaud, presque entièrement éteint



ciation, devraient déclencher un signal d'alarme dans l'esprit de tout médecin (1, 2). Un descriptif plus exhaustif est repris dans le [Tableau I](#).

Un patient en hyperthyroïdie peut ne pas présenter l'ensemble de ces symptômes. En dehors de l'hyperthyroïdie par surcharge iodée (généralement sous amiodarone) et la maladie de Basedow, le tableau clinique peut être assez fruste. Un traitement par bêtabloquant peut masquer la tachycardie, les palpitations et les tremblements. Un patient jeune pourra aussi être plus tolérant face à une hyperthyroïdie. Il pourra parfois même se sentir plus en forme au début de sa maladie, par un effet dopant des hormones thyroïdiennes.

Certaines hyperthyroïdies évoluent, par ailleurs, de manière progressive. Un patient peut avoir un petit adénome autonomisé de la thyroïde, adénome qui, étant de petite taille et peu sécrétant, ne va pas provoquer des perturbations biologiques ou métaboliques significatives. Avec les années, cet adénome va augmenter de volume, le nombre de cellules sécrétantes sera plus important, avec, pour conséquence, des quantités de plus en plus élevées d'hormones thyroïdiennes dans le sang. On assistera alors à une évolution progressive vers une hyperthyroïdie de plus en plus marquée (3).

Dans le cas de ce patient, plusieurs facteurs ont pu retarder le diagnostic comme la croissance progressive du nodule sur plusieurs années, le caractère débutant de cette hyperthyroïdie ou encore l'âge avancé du sujet, âge

Tableau I. Signes et symptômes de l'hyperthyroïdie (1)

Signes	Symptômes
• Tremblement • Hyperplasie, hypertrophie thyroïdienne • Éréthisme cardiaque • Hypersudation, transpiration • Fonte musculaire	• Asthénie • Nervosité • Perte de poids • Thermophobie • Faiblesse musculaire • Accélération du transit digestif

qu'on a peut-être cru responsable d'être à l'origine de ses diverses plaintes. L'activité physique et l'hygiène de vie de ce patient lui ont peut-être permis d'être plus résistant face à cet état.

Hyperthyroïdie fruste ne veut pas dire bénigne. En effet, on estime qu'une TSH inférieure ou égale à 0,1 µU/ml chez un individu de plus de 60 ans augmente de trois à cinq fois le risque de FA (4, 5). Certains des patients en hyperthyroïdie fruste ont présenté des épisodes de FA par intermittence. Il ne faut pas négliger le risque embolique que cela représente, même chez les sujets jeunes (6), nécessitant une anticoagulation préventive. Le risque diminue si l'hyperthyroïdie est traitée (7).

La biologie peut être trompeuse. Une importante carence iodée peut masquer une tendance à la surproduction d'hormones thyroïdiennes. Un séjour en région moins carencée, ou l'injection de produits de contraste iodés, peut alors révéler cette hyperthyroïdie sous-jacente.

Certains adénomes thyroïdiens sécrètent de préférence de la T3. Le dosage de la FT4 peut donc montrer des valeurs normales, même en présence d'une hyperthyroïdie clinique.

D'autres causes d'hyperthyroïdie peuvent avoir un tableau et une évolution atypiques : les thyroïdites auto-immunes par exemple (maladie de Hashimoto, à l'origine d'une hypothyroïdie), peuvent parfois passer par des phases de lyse cellulaire, libérant transitoirement des quantités d'hormones thyroïdiennes plus importantes dans le sang («Hashitoxicose»).

2) QUELS SONT LES DOSAGES BIOLOGIQUES À DEMANDER DEVANT UNE HYPERTHYROÏDIE (OU UNE SUSPICION D'HYPERTHYROÏDIE) ?

Devant une suspicion d'hyperthyroïdie, notre premier réflexe est de doser les hormones thyroïdiennes, FT4, FT3 et la TSH hypophysaire (le dosage des hormones thyroïdiennes totales n'a que peu d'intérêt en pratique quotidienne). En Belgique, l'INAMI ne permet que le rembourse-

ment de deux dosages. Toutefois, si un dosage se révèle pathologique, les trois dosages simultanés sont remboursés. Ici, une TSH hors normes a permis d'avoir, sur la biologie de contrôle, l'ensemble de ces trois dosages. La TSH est le dosage le plus sensible, permettant de mettre en évidence des hyperthyroïdies frustes en cas de valeurs abaissées. Le dosage des hormones thyroïdiennes sur les urines n'a pas d'intérêt, il n'est pas validé scientifiquement.

Il faut, bien sûr, avoir vérifié que le patient ne soit pas déjà sous traitement par hormones thyroïdiennes, ces dernières pouvant être prescrites à titre substitutif (hypothyroïdie) ou à titre freinateur (nodules). Une valeur de TSH abaissée sous traitement témoigne d'un surdosage et le traitement devra être adapté.

Le test à la TRH consistant en l'injection IV de 200 µg de TRH avec des mesures consécutives de la TSH était utilisé en routine par le passé car les dosages de TSH de première et seconde générations ne différenciaient pas les valeurs de TSH inférieures à 0,1 mU/L. Depuis l'arrivée des dosages de troisième génération (sensibles à des concentrations de TSH descendant jusqu'à 0,005 mU/L), le test à la TRH est devenu peu utile en routine et n'est plus utilisé que dans de rares cas. Il garde toutefois son importance dans les explorations hypophysaires (adénome à TSH, hypothyroïdie centrale).

La recherche des anticorps anti-récepteurs (qu'on retrouve sous plusieurs appellations : TRAK, TSAb, TBII, TSI) est utile dans le diagnostic et le suivi de la maladie de Basedow (2). Cette dernière est connue pour les ophtalmopathies qui l'accompagnent, mais ces signes ophtalmologiques ne sont présents cliniquement que dans 25 à 40 % des cas (8). Si une imagerie systématique des orbites par scanner ou IRM est réalisée, une hypertrophie des muscles oculaires est mise en évidence dans 70 % des cas (9). Des anticorps anti-récepteurs négatifs ne permettent pas d'exclure une maladie de Basedow. En effet, les anticorps peuvent être pré-

sents, mais non détectés selon les techniques de dosage utilisées (dans 30 % des cas pour les TRAK, 3 % des cas avec les techniques de 2^{ème} et 3^{ème} générations) (10, 11). *A contrario*, des anticorps positifs ne signifient pas toujours une maladie de Basedow. Les kits de dosage utilisés en routine ne permettent pas, en effet, de différencier les anticorps stimulants (maladie de Basedow) des anticorps inactifs ou bloquants.

La recherche des anticorps anti-TPO ou anti-thyroglobuline (ici encore, l'INAMI ne rembourse qu'un seul des deux dosages) n'est pas utile en première intention devant une hyperthyroïdie. Elle permet toutefois de conforter le diagnostic en cas de suspicion d'une «Hashitoxicose».

L'iodurie (idéalement sur urines de 24 heures) n'est pas souvent demandée en première intention devant une hyperthyroïdie, probablement en raison des délais plus importants pour obtenir les résultats. Elle doit être mesurée quand le reste du bilan étiologique et d'imagerie ne révèle pas, de manière certaine, la cause de l'hyperthyroïdie. Une surcharge iodée pourrait expliquer cette dernière.

Le dosage de la thyroglobuline est classiquement réservé au suivi des cancers thyroïdiens.

Figure 3. Échographie dans une maladie de Basedow. Le lobe (gauche) apparaît hypervascularisé avec un aspect de «thyroid inferno»

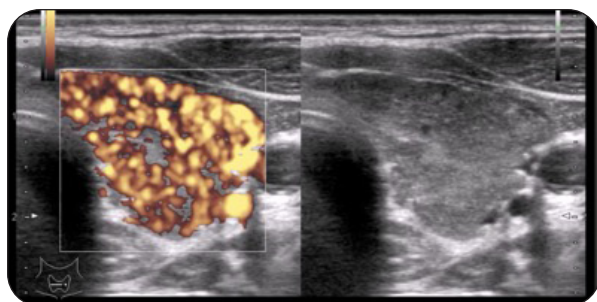
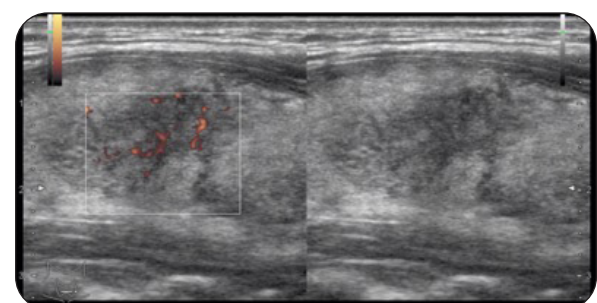


Figure 4. Vue sagittale d'un lobe thyroïdien dans une thyroïdite de De Quervain. On observe l'absence d'hypervascularisation franche, et des plages en «flaques d'huile»



La thyroglobuline s'élève significativement lors de n'importe quel microtraumatisme thyroïdien (palpation, autopalpation, échographie, thyroïdite). Elle peut parfois conforter l'hypothèse d'une thyroïdite de De Quervain ou de Hashimoto.

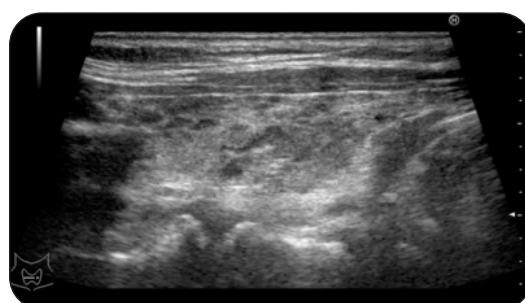
Les dosages d'hormones thyroïdiennes doivent être interprétés de manière fonctionnelle en ayant en tête la physiopathologie et les interactions hypophyse-thyroïde. Une élévation simultanée de la FT3 et de la FT4, avec une TSH normale, peut suggérer une résistance aux hormones thyroïdiennes ou un adénome hypophysaire à TSH. Une dissociation FT3/FT4 (FT4 élevée mais FT3 plutôt normale ou basse) avec une TSH normale doit, par exemple, faire penser à une inhibition de la déiodase (enzyme qui transforme la T4 en T3) par de l'amiodarone.

3) QUELS SONT LES EXAMENS D'IMAGERIE QUI PEUVENT VOUS ÉCLAIRER SUR LE DIAGNOSTIC ET COMMENT PEUVENT-ILS SUGGÉRER UNE ÉTIOLOGIE ?

L'échographie est l'examen d'imagerie de choix pour toute mise au point thyroïdienne. Elle permet de mesurer le volume de la glande, de mettre en évidence une modification de son échostructure et de sa vascularisation. Ainsi, on peut distinguer un parenchyme hypoéchogène en nid d'abeille et une hypervascularisation en «thyroid inferno» plaidant pour une maladie de Basedow (Figure 3), des plages en «flaques d'huile», sans hypervascularisation franche suggérant une thyroïdite de De Quervain (Figure 4), ou encore, un aspect hétérogène avec des structures pseudonodulaires associé à une légère hypervascularisation orientant vers une thyroïdite de Hashimoto (Figure 5).

Un échographiste expérimenté peut également mesurer les débits vasculaires des artères thyroïdiennes et, ainsi, surveiller l'évolution des

Figure 5. Vue sagittale d'un lobe thyroïdien atrophique avec un aspect «en éponge», évoquant une thyroïdite de Hashimoto



conséquences de l'auto-immunité de la maladie de Basedow sous traitement par antithyroïdiens de synthèse (12). L'échographie peut mettre également en évidence la présence de nodules thyroïdiens (13) avec, parfois, des aspects suggestifs d'un nodule chaud (aspect bien délimité, spongiforme, hypervascularisé, cfr **Figure 1**), à confirmer par une scintigraphie.

La scintigraphie (généralement à l'iode 123 ou au technétium) est un examen essentiellement fonctionnel. Elle permet d'estimer la captation du parenchyme thyroïdien. Elle donne également des informations morphologiques, moins précises toutefois que celles d'une échographie. Une glande «hypercaptante» (hypercaptation expliquée par une stimulation importante des récepteurs à la TSH) va dans le sens d'une maladie de Basedow ou, beaucoup plus rarement, d'un adénome hypophysaire à TSH. L'absence complète de captation suggère une surcharge iodée. Si la captation est hétérogène, une maladie de Hashimoto doit être évoquée tandis qu'une fixation asymétrique, avec une évolution en bascule, suggère une thyroïdite de De Quervain.

En présence de nodules, l'image de la scintigraphie doit absolument être interprétée en la confrontant avec l'échographie. Les zones chaudes ou froides doivent être comparées avec les informations morphologiques apportées par les ultrasons. L'interprétation isolée de la scintigraphie peut être trompeuse.

La scintigraphie permet également de montrer le caractère «chaud» d'un nodule avant même que des perturbations biologiques n'apparaissent (14-16). Finalement, la scintigraphie à l'iode 123 permet d'estimer la captation de la thyroïde avant un traitement par iode 131, ce qui permet d'optimiser la dose d'iode 131 à administrer.

CONCLUSION

Il est difficile pour un médecin de méconnaître une hyperthyroïdie floride ou une maladie de Basedow typique. Par contre, il faut parfois un clinicien attentif et expérimenté pour déceler, devant des plaintes modérées et une sémiologie incomplète, une hyperthyroïdie fruste. Cette dernière, quelle qu'en soit l'étiologie, peut être à l'origine d'une baisse de la qualité de vie, mais également de complications plus graves, surtout chez un sujet plus âgé. Une fois cette hyperthyroïdie diagnostiquée, il est important d'en rechercher l'étiologie. Un diagnostic étiologique permettra de proposer le traitement le plus adapté.

BIBLIOGRAPHIE

1. Beckers A. Endocrinologie. Association Royale des Etudiants en Médecine (AREM).
2. Scheen AJ. Comment j'explore... Une maladie de Basedow : de la clinique classique au diagnostic radio-immunologique. *Rev Med Liege* 1997; **52**:788-91.
3. Corvilain B. The natural history of thyroid autonomy and hot nodules. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003; **64**:17-22.
4. 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**:1249-52.
5. Squizzato A, Gerdes VEA, Brandjes DPM, et al. Thyroid diseases and cerebrovascular disease. *Stroke* 2005; **36**:2302-10.
6. Sheu JJ, Kang JH, Lin HC, Lin HC. Hyperthyroidism and risk of ischemic stroke in young adults: a 5-year follow-up study. *Stroke* 2010; **41**:961-6.
7. Kim K, Yang PS, Jang E, et al. Increased risk of ischemic stroke and systemic embolism in hyperthyroidism-related atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Am Heart J* 2021; **242**:123-31.
8. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, et al. Epidemiology, natural history, risk factors, and prevention of Graves' orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; **11**:615993.
9. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010; **362**:726-38.
10. Zimmermann-Belsing T, Nygaard B, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U. Use of the 2nd generation TRAK human assay did not improve prediction of relapse after antithyroid medical therapy of Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2002; **146**:173-7.
11. Tozzoli R, Bagnasco M, Giavarina D, Bizzaro N. TSH receptor autoantibody immunoassay in patients with Graves' disease: improvement of diagnostic accuracy over different generations of methods. Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2012; **12**:107-13.
12. Sponza M, Fabris B, Bertolotto M, et al. Role of Doppler color ultrasonography and of flowmetric analysis in the diagnosis and follow-up of Grave's disease. *Radiol Med* 1997; **93**:405-9.
13. Borges-Martins L, Betea D, Thiry A, Petrossians P, Beckers A. Nodules de la thyroïde. *Rev Med Liege* 2006; **61**:309-18.
14. Chami R, Moreno-Reyes R, Corvilain B. TSH measurement is not an appropriate screening test for autonomously functioning thyroid nodules: a retrospective study of 368 patients. *Eur J Endocrinol* 2014; **170**:593-9.
15. Chami R, Moreno-Reyes R, Corvilain B. Prevalence of normal TSH value among patients with autonomously functioning thyroid nodule. *Eur J Clin Invest* 2015; **45**:999-1000.
16. Moreno-Reyes R, Kyriaki A, Lytrivi M, et al. Is there still a role for thyroid scintigraphy in the workup of a thyroid nodule in the era of fine needle aspiration cytology and molecular testing? *F1000Res* 2016; **5**:F1000 Faculty Rev-76.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. Pétroussians P, Service d'Endocrinologie, CHU Liège, Belgique.

Email : patrick.petrossians@chuliege.be