

# FACTEURS PREDICTIFS DE L'HYPERTHYROIDIE SEVERE ET COMPLIQUEE

**F. BEN MRAD, N. CHARFI, N. REKIK, M. MNIF, M. ABID.**

*Service d'Endocrinologie, CHU Hédi Chaker Sfax*

## Résumé

Afin de déterminer les facteurs prédictifs de la gravité d'une thyrotoxicose, nous avons analysé et comparé 34 cas d'hyperthyroïdie sévère et compliquée (G1) et 34 cas d'hyperthyroïdie non compliquée (G2). Le G1 était formé de 21 cas de cardiomyopathie type insuffisance cardiaque, 5 cas de psychothyroïdose, 1 cas d'hépatomyopathie et 7 cas d'exophtalmie maligne.

L'âge moyen était de 42 ans pour G1 versus 32,7 ans pour G2 ( $p = 0,003$ ). Le délai de consultation par rapport au début de la symptomatologie clinique était en moyenne de 2,2 ans dans G1 versus 0,8 ans dans G2 ( $p = 0,05$ ). La comparaison des signes cliniques du syndrome thyrotoxique ne trouvait pas de différence significative entre les deux groupes. Le volume du goitre ne différait pas également entre les 2 groupes. Le taux de FT4 était en moyenne de 81 pmol/l dans G1 versus 49 pmol/l dans G2 ( $p = 0,05$ ). Le taux de TSH ainsi que celui des anticorps antithyroïdiens étaient comparables entre les 2 groupes. Par ailleurs, on note la présence d'anémie dans 48,3% du G1 versus 16% du G2 ( $p = 0,007$ ).

L'âge avancé, le retard du diagnostic et de la prise en charge, le taux très élevé des hormones thyroïdiennes et l'association à une anémie semblent prédictifs de la sévérité et de la gravité de l'hyperthyroïdie notamment en présence d'une cardiomyopathie type insuffisance cardiaque.

**Mots-clés :** Hyperthyroïdie sévère- Insuffisance cardiaque- Psychothyroïdose- Hépatomyopathie Exophtalmie maligne.

## Summary

To evaluate the predictive factors of severe thyrotoxicosis, we analyzed and compared data of 34 patients with severe hyperthyroidism (G1) and 34 patients with uncomplicated hyperthyroidism. The first group was made of 21 cases of cardiomyopathy type heart failure, 5 cases of psychothyrotoxicosis, 1 case of hepatomyopathy and finally 7 cases with severe ophthalmopathy. Mean age was 42 years for G1 and 32,7 years for G2 ( $p = 0,003$ ).

The period between consultation and onset of symptoms was 2,2 years in G1 and 0,8 year in G2 ( $p = 0,05$ ).

In addition, clinical features were similar in the two groups. Goiter size was also similar in the two groups.

Mean serum FT4 values were 81 pmol/l in G1 and 49 pmol/l in G2 ( $p = 0,05$ ). The mean serum TSH values and the mean rate of thyroid auto antibodies were similar in the 2 groups.

Finally, anemia was present in 48,3 % in G1 and 16 % in G2.

An advanced age, a delay of the diagnosis and of taking charge of the disease, high rate of thyroid hormone and the association with anemia were predictive of the severity and the gravity of hyperthyroidism notably in case of cardiomyopathy especially cardiac failure.

## INTRODUCTION

L'hyperthyroïdie, thyroéopathie fréquente (1,3% de la population générale) [8], touche essentiellement la femme et peut être à l'origine de diverses complications.

Peu de travaux se sont intéressés à identifier les facteurs prédictifs de la gravité d'une hyperthyroïdie.

Dans cette étude nous avons essayé de mettre en relief les interrogations actuelles sur les facteurs prédictifs de la gravité d'une hyperthyroïdie.

## MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 34 dossiers de patients atteints d'une hyperthyroïdie sévère et compliquée colligés dans le service d'Endocrinologie de Sfax durant 8 ans, entre Janvier 1995 et Décembre 2003.

Ces complications étaient : une cardiomyopathie type insuffisance cardiaque (IC) dans 21 cas, une exophtalmie maligne (atteinte cornéenne et /ou neuropathie optique) dans 7 cas, une psychothyroïdose dans 5 cas et enfin une hépatothyroïdose dans un seul cas.

Pour chaque patient nous avons relevé les caractéristiques démographiques : âge, sexe, antécédents, origine, délai de consultation ; le syndrome thyrotoxique ; l'état de la glande thyroïde ; les manifestations associées notamment cardiaques, psychiatriques, hépatiques et oculaires ; les données biologiques en particulier la thyroxine libre (FT4) et la thyrostimuline (TSH), les anticorps anti- thyroïdiens, la numération formule sanguine, le bilan lipidique ainsi que phosphocalcique .

Ce groupe de patients avec hyperthyroïdie compliquée (G1) a été comparé dans un premier temps à un groupe de 34 patients ayant une hyperthyroïdie non compliquée (G2) pris de façon aléatoire parmi les malades hospitalisés durant la même période. Les mêmes données que pour le G1 ont été également relevées des dossiers médicaux des patients du G2.

Dans un second temps, nous avons subdivisé le G1 en 3 sous groupes :

Patients ayant une cardiomyopathie: (G1a), une exophtalmie maligne: (G1b) et enfin une psychothyroïdose (G1c), Puis nous avons comparé chacun de ces sous groupes aux patients du G2.

L'analyse statistique a été réalisée par un logiciel Epi-Info. Nous avons utilisé le t-test de Student pour la comparaison de deux variables quantitatives et le test de Chi.2 pour la comparaison

de deux variables qualitatives. Une valeur de  $p < 0,05$  a été considérée comme significative.

## RESULTATS

L'hyperthyroïdie était en rapport avec une maladie de Basedow dans 32 cas et une thyroïdite de Hashimoto dans 2 cas pour les deux groupes.

L'âge moyen des patients de G1 était significativement plus élevé que celui des patients du G2 (42 ans versus 32,7 ans;  $p=0.003$ ). Le sexe ratio était identique dans les 2 groupes (25 femmes / 9 hommes). L'origine géographique ne différait pas également entre les 2 groupes. En effet, 15 patients (44%) sont originaires de la région de Sfax dans les 2 groupes, 9 patients (26%) et 10 autres (30%) proviennent du centre tunisien dans G1 et G2 respectivement et enfin 10 patients (30%) du G1 versus 9 (26%) du G2 sont originaires du sud tunisien.

Le délai de consultation par rapport au début de la symptomatologie clinique était significativement plus important dans G1 (2,2 ans : extrêmes : 0.08-4 ans) que dans G2 (0,8 ans : extrêmes : 0.05-3 ans) ( $p=0.05$ ). 5 patients (14%) de G1 et G2 avaient des antécédents familiaux de dysthyroïdie (tableau I).

**Tableau I : Caractéristiques épidémiologiques de nos patients.**

	G1	G2	P
Age moyen (ans)	42 (16-72)	32.7 (16-72)	0.003
Sexe	25 F	25 F	-
	9 H	9 H	
Origine :	Sfax 15 (44%)	15 (44%)	-
	Centre 9 (26%)	10 (30%)	
	Sud 10 (30%)	9 (26%)	
Délai de consultation (ans)	2.2 (0.08-4)	0.8 (0.05-3)	0.05
Antécédents familiaux de dysthyroïdie	5 (14%)	5 (14%)	-

Le tableau clinique de thyrotoxicose était jugé modéré chez 8 patients (23,5 %) du G1 et 12 patients (35,3 %) du G2, franc ou sévère dans 26 cas (76,5 %) du G1 versus 22 cas (64,7 %) du G2 avec une différence non significative ( $p = 0,2$ ).

La comparaison des signes cliniques du syndrome thyrotoxique ne trouvait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes. En effet, l'amaigrissement était retrouvé chez 32 patients (94%) du G1 et 30 patients (88%) du G2 ( $p= 0.67$ ). Ainsi l'indice de masse corporelle au moment du diagnostic était en moyenne de 21.8 dans G1 et 22.2 dans G2 ( $p=0.7$ ).

La thermophobie et l'hypersudation étaient rapportées par respectivement 28 (82%) et 29

(85%) des patients du G1 et G2 ( $p= 0.35$ ). La polydipsie, conséquence de l'hypersudation était signalée par 11 (32%) de nos patients du G1 et 7 patients (20%) du G2 ( $p= 0.25$ ).

Une tachycardie sinusale était présente chez respectivement 30 patients (83%) et 27 (75%) du G1 et G2 ( $p= 0.3$ ). Un tremblement fin des extrémités était constaté chez 27 patients (79%) du G1 et 25 patients (73%) du G2 ( $p= 0.65$ ) alors qu'une irritabilité était trouvée chez 26 patients (76%) et 23 patients (67%) dans respectivement G1 et G 2 ( $p= 0.7$ ). Une accélération du transit était signalée par 10 patients (29%) du G1 versus 8 (23%) du G2 ( $p= 0.62$ ). Une rétraction de la paupière supérieure était notée dans 30 cas (88%) du G1 et 24 cas (70%) du G2 ( $p= 0.09$ ).

Des troubles psychiatriques sévères étaient notés chez 5 patients du G1 : un état dépressif dans 2 cas, un état délirant aigu dans 1 cas et enfin une agitation psychomotrice d'allure psychiatrique dans 2 cas.

Le volume du goitre ne différait pas également entre les 2 groupes. En effet, la taille du goitre était jugée petite dans 8 cas (23%), modérée dans 24 cas (70 %) et importante dans 4 cas (17%) et ceci dans les 2 groupes (tableau II).

**Tableau II : Signes thyrotoxiques et volume du goitre dans les 2 groupes (G1 et G2).**

	G1	G2	P
Amaigrissement	32 (94%)	30 (88%)	0.67
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	21.8	22.2	0.7
Thermophobie et hypersudation	28 (82%)	29 (85%)	0.35
Polydipsie	11 (32%)	7 (20%)	0.25
Tachycardie sinusale	30 (88%)	27 (79%)	0.3
Tremblement	27 (79%)	25 (73%)	0.65
Irritabilité	26 (76%)	23 (67%)	0.7
Diarrhée	10 (29%)	8 (23%)	0.62
Rétraction palpébrale	30 (88%)	24 (70%)	0.09
Goitre : Petit	8 (23%)	8 (23%)	-
Modéré	24 (70%)	24 (70%)	
Volumineux	4 (17%)	4 (17%)	

Sur le plan biologique, la FT4 était franchement élevée chez nos patients ; son taux moyen était à 81 pmol/l (extrêmes:10-120 pmol/l) dans G1 significativement plus élevé que dans G2 : 49 pmol/l (extrêmes:13 -86 pmol/l) ( $p = 0,05$ ). Le taux moyen de TSH était de 0,08 $\mu$ u/ml dans G1 versus 0,09  $\mu$ u/ml dans G2 ( $p = 0,38$ ).

Les anticorps antithyroïdiens (anti-thyroperoxydase et anti- thyroglobuline) étaient positifs chez 15 patients (41 %) du G1 versus 13 patients (36%) du G2 ( $p = 0,8$ ). Par ailleurs, les anticorps anti thyroglobuline étaient positifs chez 12 patients (33 %) du G1 contre 14 (38 %) du G2 ( $p = 0,25$ ).

La recherche d'un retentissement périphérique de l'hyperthyroïdie n'avait montré de différence significative que pour le taux d'hémoglobine. En effet, une anémie était recensée dans 17 cas (47 %) du G1 versus 5 cas (13 %) du G2 ( $p = 0,007$ ).

Une seule patiente avait présenté une hyperthyroïdie associée à des anomalies du bilan hépatique à type de cytolyse et de choléstase sans complications cardiaques.

Le diagnostic d'hépatopathie secondaire à l'hyperthyroïdie était retenu après avoir éliminé une cause médicamenteuse, virale, toxique, un obstacle sur les voies biliaires, une cirrhose biliaire primitive ; sur l'aspect histopathologique (fibrose portale avec architecture lobulaire et trabéculaire conservée) ainsi que sur la normalisation du bilan hépatique de façon contemporaine à l'installation d'une hypothyroïdie clinique et biologique après 7 mois de recul.

Comparaison du sous groupe de patients ayant une cardiomyopathie type insuffisance cardiaque (G1a) avec le groupe de patients ayant une hyperthyroïdie non compliquée (G2).

Les patients ayant une IC avaient une moyenne d'âge de 45 ans significativement plus élevée que les sujets du G2 (32.7 ans) ( $p=0.0004$ ). Au moment du diagnostic, le délai moyen d'évolution de l'hyperthyroïdie était significativement plus important dans le G1a : 2.8 ans que dans le G2 : 0.8 ans ( $p= 0.017$ ).

L'intensité du syndrome thyrotoxique ainsi que la taille du goitre était comparable entre les deux groupes.

L'analyse des dosages biologiques hormonaux dans notre étude trouve un taux de FT4 plus important dans G1a avec un taux moyen à 98 pmol/l contre 49 pmol/l dans le G2 ( $p=0.03$ ). Cependant, le taux de TSH ne différait pas entre les 2 groupes (0.07  $\mu$ u/ml dans le G1a versus 0.09 dans le G2 ;  $p= 0.7$ ).

Le retentissement périphérique de l'hyperthyroïdie montrait une anémie chez la majorité des patients du G1a : 16 cas (68.8%) contre 6 cas (16%) seulement dans le G2 ( $p= 0.01$ ). Par ailleurs, une hypocholestérolémie ou une hypercalcémie étaient retrouvées également dans les 2 groupes (tableau III).

**Tableau III : Comparaison des patients des G1a et G2**

	G1a	G2	P
Age (ans)	45	32.7	0.0004
Délai de consultation (ans)	2.8	0.8	0.017
Tableau clinique			
Modéré	6 (29%)	12 (35.3%)	0.1
Sévère	15 (71%)	22 (64.7%)	
Goitre :			
Petit	4 (19%)	7 (20.6%)	
Modéré	14 (66 %)	22 (64.7%)	
Volumineux	3 (15%)	5 (14.7%)	
FT4 (pmol/l)	98	49	0.03
TSH (µu/ml)	0.07	0.09	0.7
Anémie	16 (68.8%)	6 (16%)	0.01
Hypocholestérolémie	8 (38.5%)	10 (29%)	0.4
Hypercalcémie	2 (9%)	2 (7%)	-

G1a : Patients du groupe G1 avec insuffisance cardiaque

G2 : Patients ayant une hyperthyroïdie non compliquée  
Comparaison du sous groupe de patients ayant une exophtalmie maligne (G1b) ou une psychothyroïse (G1c) avec le groupe de patients ayant une hyperthyroïdie non compliquée (G2).

La présence d'exophtalmie maligne ou de psychothyroïse n'était pas corrélée avec l'âge, le délai de consultation, et le taux d'hormones thyroïdiennes (tableau IV et V).

**Tableau IV : Comparaison des patients ayant une exophtalmie maligne (G1b) avec le G2**

	G1b	G2	P
Age (ans)	39.3	32.7	0.1
Délai de consultation (ans)	0.7	0.8	0.8
FT4 (pmol/l)	62	49	0.08
TSH (µu/ml)	0.04	0.09	0.3

G1b : Patients du groupe G1 avec exophtalmie maligne

G2 : Patients ayant une hyperthyroïdie non compliquée

**Tableau V : Comparaison des patients ayant une psychothyroïse (G1c) avec le groupe G2**

	G1c	G2	P
Age (ans)	29.2	32.7	0.4
Délai de consultation (ans)	0.6	0.8	0.5
(ans)	55	49	0.5
FT4 (pmol/l)	0.03	0.09	0.4
TSH (µu/ml)			

G1c : Patients du groupe G1 avec psychothyroïse

G2 : Patients ayant une hyperthyroïdie non compliquée

## DISCUSSION

Peu d'études ont comparé les hyperthyroïdies compliquées et les hyperthyroïdies non

compliquées. En effet, la majorité des auteurs ont étudié séparément les différentes complications en vue de dégager les facteurs prédictifs de leur survenue.

## CARDIOTHYREOSE

La fréquence des cardiomyopathies au cours de l'hyperthyroïdie varie de 10 à 60 % [1]. Elle est diversement appréciée selon le type de recrutement endocrinologique ou cardiologique. Dans notre série, cette fréquence est estimée à 16% [7].

L'insuffisance cardiaque en est la manifestation la plus grave; sa fréquence dans le cadre de l'hyperthyroïdie est évaluée de 6 % [2] à 13.6 % [3]. Elle est de 7.6% dans notre série [7].

Dans le cadre des cardiomyopathies, sa fréquence est estimée à 48% [9, 10]. Nous l'avons retrouvé à 47% des cas dans notre série [7].

L'âge moyen d'apparition d'une insuffisance cardiaque est de 15 à 20 ans supérieur à celui de l'hyperthyroïdie non compliquée [3]. Il apparaît à l'évidence que l'âge avancé constitue le premier facteur prédisposant aux cardiomyopathies selon la majorité des auteurs [2,3]. Ceci tient au fait que la fréquence des cardiomyopathies hypertensives et coronariennes s'accroît avec l'âge, de même que la fragilité myocardique sans pathologie cardiaque avérée [5].

Pour Bourel, la fréquence des cardiomyopathies augmente avec l'âge pour devenir constante après l'âge de 70 ans [5].

Dans notre série, les sujets ayant une insuffisance cardiaque par cardiomyopathie étaient significativement plus âgés que ceux ayant une hyperthyroïdie non compliquée.

Le délai d'évolution de l'hyperthyroïdie avant le diagnostic selon Likoff et Levine est de 55 mois pour l'insuffisance cardiaque importante, de 12 mois pour l'insuffisance cardiaque modérée et de 8 mois pour l'hyperthyroïdie sans troubles cardiaques [7].

Dans notre série, le délai d'évolution de l'hyperthyroïdie avant le diagnostic était en moyenne de 34 mois (extrêmes : 8- 48 mois) chez les patients ayant une IC versus 8 mois (extrêmes : 1-36) dans G2 avec une signification statistique ( $p = 0.017$ ).

La plupart des auteurs s'accordent à souligner l'absence de relation entre l'intensité du syndrome thyrotoxique et la survenue de complications cardiaques au cours de l'hyperthyroïdie. Ainsi on peut avoir des thyrotoxicoses sévères sans manifestations cardiaques ou au contraire une

hyperthyroïdie fruste révélée par une défaillance cardiaque [5].

Notre étude ne montrait pas également de corrélation entre l'intensité du syndrome thyrotoxique et les manifestations cardiaques.

Selon Landenson [9], l'incidence de survenue des complications cardiaques est proportionnelle à l'augmentation de la FT4 et la diminution de la TSH.

Guillermo [5] dans son étude à propos de l'insuffisance cardiaque congestive thyrotoxique trouve une TSH  $< 0.03 \mu\text{U/ml}$  chez tous les patients et souligne qu'un taux de TSH  $< 0.05 \mu\text{U/ml}$  augmente la contractilité ainsi que la masse myocardique.

Dans notre étude, l'augmentation du taux de FT4 a constitué un facteur prédictif de l'insuffisance cardiaque.

### PSYCHOTHYREOSE

Les manifestations psychiatriques sont fréquentes au cours des hyperthyroïdies : 20% pour Whybrow [12]. Inversement, l'hyperthyroïdie constitue l'étiologie de désordres psychiatriques dans 2,2% des cas. [12] Ces derniers pourraient être au premier plan faisant dérouter le diagnostic d'hyperthyroïdie chez les sujets âgés où on note la fréquence des formes pseudo dementielles et dépressives.

Dans l'étude de Hocke, le taux de T4 libre était corrélé au degré de sévérité de la psychothyrose [6].

Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé de corrélation entre l'âge avancé, le délai d'évolution de l'hyperthyroïdie, le taux d'hormones thyroïdiennes et la présence d'anémie avec la survenue d'une psychothyrose.

### HEPATHOTHYREOSE

Fong trouvait que la sévérité de l'hyperthyroïdie n'est pas corrélée au degré d'anomalies des tests hépatiques [4]. Sa durée doit certainement être un facteur non négligeable bien que difficile à mettre en évidence du fait de l'inter relation entre le foie et le métabolisme des hormones thyroïdiennes [1].

### EXOPHTALMIE MALIGNNE

L'exophtalmie maligne caractérisée par une atteinte cornéenne et/ ou une neuropathie optique représente 5% des ophtalmopathies. La sévérité de l'ophtalmopathie n'est pas corrélée à la sévérité de la thyrotoxicose mais l'est avec le taux d'anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH [10].

Notre étude ne trouve aucune corrélation entre l'âge, le délai d'évolution de l'hyperthyroïdie, le taux de FT4 et la survenue d'exophtalmie maligne.

### CONCLUSION

A la lumière des résultats de notre travail, les principaux facteurs prédictifs de sévérité de l'hyperthyroïdie sont : l'âge avancé, le délai de prise en charge, le taux élevé d'hormones thyroïdiennes et la présence d'anémie, ce ci notamment pour l'insuffisance cardiaque par cardiomyopathie. Par ailleurs, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'intensité du syndrome thyrotoxique, le volume du goitre et la survenue de complications au cours de l'hyperthyroïdie.

### RÉFÉRENCES

1. Bayraktar M: Abnormalities in measures of liver function and injury in thyroid disorders. Hepatogastroentéroplogy 1997; 44:1614.
2. Cherif O : étude écho cardiographique des hyperthyroïdies : Tunisie médicale, 1991; 69n°3,143.
3. Declercq B. Complication cardiaques del'hyperthyroïdie : Thèse Lille.
4. Fong T: Hyperthyroidism and hepatic dysfunction: J Clin Gastroenterol 1992; 14:240.
5. Umpierrez GE: Congestive heart failure due to reversible cardiomyopathy in patients with hyperthyroidism Am.j.Med:1995; 310:99 - 102.
6. Hocke V: hyperthyroidism, psychiatric syndromes: Psychiatr Prax 1995; 22(4); 158.
7. Jammousi .H: Cardiothyrose, these 2000 Sfax.
8. Klein I: thyrotoxicosis and the heart: End Med.Clin.North Am, 1998; 27 (7):51.
9. Ladenson P: Thyrotoxicosis and the heart: J C. End 1993; 77:2,332.
10. Propovici D cardiothyrosis : End,1991; 29 (3-4) :119.
11. Rebecca S:Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy :The new England journal 1993 nov :11:1468 .
12. Rousseau O : Aspects évolutifs des cardiothyroses : thèse 1985.
13. Whybrow PC: A hypothesis of thyroid catecholamine-receptor interaction. Archives of general Psychiatry 1981, jan 38 (1) 106 - 113.