

Une pathologie à dormir debout!

Une fatigue banale?

Virgile Zimmermann, médecin diplômé; Prof. Dr méd. Gérard Waeber; Roxane de la Harpe, médecin diplômée
Service de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

Description du cas

Une patiente de 22 ans consulte pour une fatigue importante. À l'anamnèse systématique, il est uniquement retrouvé une polyménorrhée (menstruation survenant avant 21 jours) [1] sans hyperménorrhées, ni douleur. La fatigue est accentuée depuis 2–3 mois sans facteur environnemental identifié. La patiente n'a pas d'antécédents particuliers hormis un traitement pour une gastrite à *Helicobacter pylori*, il y a quatre ans, et des investigations endoscopiques pour des douleurs abdominales aspécifiques concluant à un syndrome de l'intestin irritable. Un surpoids est présent mais stable avec un appétit jugé excellent. Elle décrit une persistance des douleurs abdominales habituelles sans aggravation récente. Elle ne mentionne aucun symptôme infectieux ou comportement sexuel à risque. Un tabagisme actif est relevé depuis son entrée à l'université, il y a trois ans. L'examen clinique est non contributif. La patiente a bénéficié d'une consultation gynécologique sans particularité, il y a une semaine, avec un test de Papanicolaou (Pap) négatif.

Question 1

Au cabinet, à ce stade, quel diagnostic expliquant la fatigue est le moins probable?

- a) Une anémie
- b) Une maladie inflammatoire chronique de l'intestin
- c) Une dysthyroïdie
- d) Un trouble de l'humeur
- e) Une pathologie oncologique gynécologique

L'anémie est une cause très fréquente de fatigue, quelle que soit l'étiologie sous-jacente. En présence d'une polyménorrhée, une anémie ferriprive semble probable. Les femmes étant 5–8 fois plus sujettes aux troubles thyroïdiens que les hommes, ces derniers sont à rechercher activement [2]. La prévalence élevée de trouble dépressif chez les jeunes femmes (14%) [3] implique un bas seuil de dépistage, notamment en présence d'une fatigue ou perte d'élan vital, un des symptômes majeurs.

Tableau 1: Causes de fatigue et leurs fréquences respectives au cabinet [6, 7]

Causes	Fréquences (%)
Non-spécifiques	77,2 %
Dépression	18,5 %
Anémie	2,8 %
Maladies somatiques spécifiques*	0,9 %
Cancers	0,6 %

* Ceci comprend notamment le diabète, l'hypothyroïdie, les infections virales et les carences vitaminiques dans la plupart des études incluses dans la revue systématique [7].

La sensibilité du test Pap de 94% [4], couplée à un examen gynécologique normal, écarte raisonnablement un cancer du col de l'utérus. Un cancer de l'endomètre, cancer gynécologique le plus fréquent, est également improbable, sachant que plus de 90% surviennent chez les plus de 50 ans [5].

Le tableau 1 donne un aperçu des causes de fatigue et leurs fréquences au cabinet.

Question 2

Quel examen complémentaire vous semble le moins utile?

- a) Une formule sanguine simple
- b) La thyroestimuline (TSH)
- c) Une glycémie
- d) Un taux de ferritine
- e) Un taux de calprotectine fécale

En l'absence de symptômes digestifs aigus et au vu des antécédents d'examen endoscopiques, un taux de calprotectine fécale est le moins indiqué d'emblée. Cet examen a cependant une bonne valeur prédictive négative (VPN de 98% pour un seuil à <50 µg/l) [8] pour discriminer des pathologies intestinales organiques nécessitant des examens coûteux endoscopiques en l'absence de signe d'alerte.

Un syndrome des ovaires polykystiques expliquant la polyménorrhée et la fatigue chez notre patiente en surpoids aurait pu être évoqué. La glycémie à jeun à 5,2 mmol/l, ainsi que l'examen gynécologique préalable sont cependant rassurants. Le taux d'hémoglobine est à 147 g/l (norme: 117–157 g/l) avec un taux de ferritine à 32 mmol/l, sachant qu'une corrélation entre hypoferritinémie en l'absence d'anémie et fatigue a été retrouvée pour des valeurs <50 µmol/l [9]. Le taux de TSH est abaissé à 0,193 mUI/l (norme: 0,270–4,2 mUI/l), sachant qu'il était dans la norme une année auparavant. Une hyperthyroïdie est donc suspectée.

Question 3

Comment investiguer l'axe thyroïdien en cas de TSH abaissée?

- a) L-tétraiodothyronine totale (T4T)
- b) L-tétraiodothyronine libre (T4L) et triiodothyronine libre (T3L)
- c) T4L
- d) Anticorps anti-thyropéroxydase (anti-TPO)
- e) T3L

Plus de 99% des hormones thyroïdiennes sont liées aux protéines plasmatiques (albumine,

globuline liant la thyroxine [TBG] et la transthyrétine [TTR]). Seules les fractions libres sont biologiquement actives, leurs dosages sont donc recommandés. Dans l'hyperthyroïdie, l'élévation de la T4L a une spécificité de plus de 95%, mais une sensibilité de l'ordre de 85% [10]. Au contraire de l'investigation d'une TSH élevée, il est donc recommandé de doser simultanément la T4L et la T3L, d'autant qu'une élévation isolée de T3L est souvent retrouvée dans les phases précoces d'hyperthyroïdie [11].

Le dosage des auto-anticorps, notamment de l'anti-TPO devrait être discuté en deuxième intention, après la mise en évidence d'une dysthyroïdie franche.

La T4L à 20,9 pmol/l (norme: 12–22 pmol/l) et la T3L à 8,1 pmol/l (norme: 3,1–6,8 pmol/l) confirment finalement une hyperthyroïdie franche.

Question 4

Quel est l'examen le plus pertinent ensuite?

- Dosage des anticorps anti-récepteur à la TSH (anti-TRAK)
- Un ultrason thyroïdien
- Dosage de la thyroglobuline
- Une scintigraphie thyroïdienne
- Pas d'examen complémentaires nécessaires

En l'absence de clinique typique pour une maladie de Basedow (goitre symétrique, récente orbitopathie et hyperthyroïdie modérée à sévère), des examens complémentaires sont nécessaires.

Les anti-TRAK sont présents chez environ 90% des patientes et patients souffrant d'une maladie de Basedow et permettent un diagnostic 46% plus rapide et 47% moins cher qu'avec une scintigraphie thyroïdienne [12]. Les anti-TRAK induisent une stimulation thyroïdienne qui peut être visible par ultrason thyroïdien comme ce fut le cas chez cette patiente (fig. 1).

Un ultrason thyroïdien, tout comme une scintigraphie thyroïdienne sont des examens de seconde intention qui permettent de distinguer une hyperthyroïdie liée à une hyperactivité (maladie de Basedow, adénome toxique ou un goitre multinodulaire toxique), d'une hyperthyroïdie liée à une destruction inflammatoire (thyroïdite induite par l'amiodarone, thyroïdite subaiguë, thyroïdite iatrogène sur ingestion d'iode ou produit de contraste).

Chez notre patiente, la présence d'anti-TRAK à 8,74 U/I (norme: 1,75 U/I) confirme le diagnostic de maladie de Basedow précoce (pas encore d'élévation de la T4). L'ultrason thyroïdien a permis d'exclure formellement un nodule toxique autonome. En effet la présence d'anti-TRAK peut se retrouver également en cas de nodules autonomes [13] (fig. 1). Les anticorps anti-TPO, ainsi que les anti-thyroglobuline sont également élevés, respectivement à 242 kUI/l (norme: <34,0 KUI/l) et à 493,8 (norme: <33 KUI/l), témoins du caractère auto-immun.

Question 5

Quelle prise en charge proposer à notre patiente?

- Suivi biologique et clinique à six mois
- Administrer un traitement d'iode radioactif
- Prise d'antithyroïdiens de synthèse
- Planifier une thyroïdectomie
- Corticothérapie

Un traitement est indiqué dès l'obtention du diagnostic. Le traitement de choix repose, dans la grande majorité des cas, sur la prise de thyrostatiques (méthimazole, propylthiouracile) associée, si nécessaire, à un contrôle des symptômes cardiovasculaires par bêtabloquant de type non sélectif, de préférence le propranolol. En effet, il permet de réduire le phénomène de tachycardie mais également les effets adrénergiques tels que tremblement, sueur. De plus, il inhibe la conversion périphérique de T4 en

T3 et diminue ainsi les concentrations sériques de T3 (mécanisme d'action: inhibition de la désiodation de T4 en T3 dans les tissus périphériques en inhibant la monodésiodase de type 1) [11, 14]. L'iode radioactif est une possibilité de traitement, toutefois il existe un risque accru de développer ou de péjorer une orbitopathie. La thyroïdectomie sera considérée en cas de goitre obstructif, d'intolérance ou d'échec du traitement par thyrostatique. La corticothérapie n'est nécessaire que lors d'une crise thyrotoxique ou d'orbitopathie associée.

Discussion

La maladie de Basedow est une hyperthyroïdie induite par la production d'anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH. C'est la cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie, dont l'incidence annuelle est d'environ 20–50 cas pour 100 000 personnes, 5–10 fois plus fréquente chez la femme [15]. Le pic d'apparition est entre 30 et 60 ans. 79% du risque de développer la maladie est attribué à l'hérédité, notamment en lien avec des polymorphismes du HLA («human leukocyte antigen»). Un polymorphisme des récepteurs aux œstrogènes est également fréquent expliquant une partie de la prédominance féminine et des variations cliniques de la maladie lors de la grossesse, du cycle menstruel et de la ménopause [15].

Le tabac augmente à la fois le risque et la sévérité de la maladie, ainsi que de développer une orbitopathie et des données récentes montrent qu'il pourrait aggraver le développement des perturbations du cycle menstruel lors d'hyperthyroïdies [1, 15]. Il limite également le succès du traitement thyrostatique. Il est donc indispensable d'inclure des stratégies visant à limiter voire arrêter le tabac dans la proposition thérapeutique.

Perte de poids, fatigue, intolérance à la chaleur, tremblement et palpitation sont retrouvés dans plus de 50% des sujets atteints d'hyperthyroïdie. Les manifestations orbitaires fréquentes sont la rétraction des paupières, l'exophtalmie, les dysfonctions des muscles extra-orbitaires et peuvent aller jusqu'à la neuropathie optique [16]. Les perturbations du cycle menstruel peuvent également être présentes, ainsi que précéder la dysfonction thyroïdienne. En effet il réside une interaction étroite entre l'axe thyroïdienne et gonadotrope [17] (fig. 2).

Une rémission spontanée n'est que très rare. En Europe, le traitement de choix est le traitement thyrostatique, avec le méthimazole, pour sa demi-vie plus longue. Les effets secondaires mineurs (arthralgie, prurit, fièvre, nausée/vomissement) sont cependant fréquents (13%). Des effets plus sévères tels qu'une nécrose hépatique, le développement d'un lupus-médicamenteux ou l'apparition d'une agranulocytose



Figure 1: Ultrasonographie de la glande thyroïde dans le cadre d'une maladie de Basedow: Présence d'une hypervascularisation diffuse avec échostructure hétérogène sans nodule visible.

Quel est votre diagnostic?

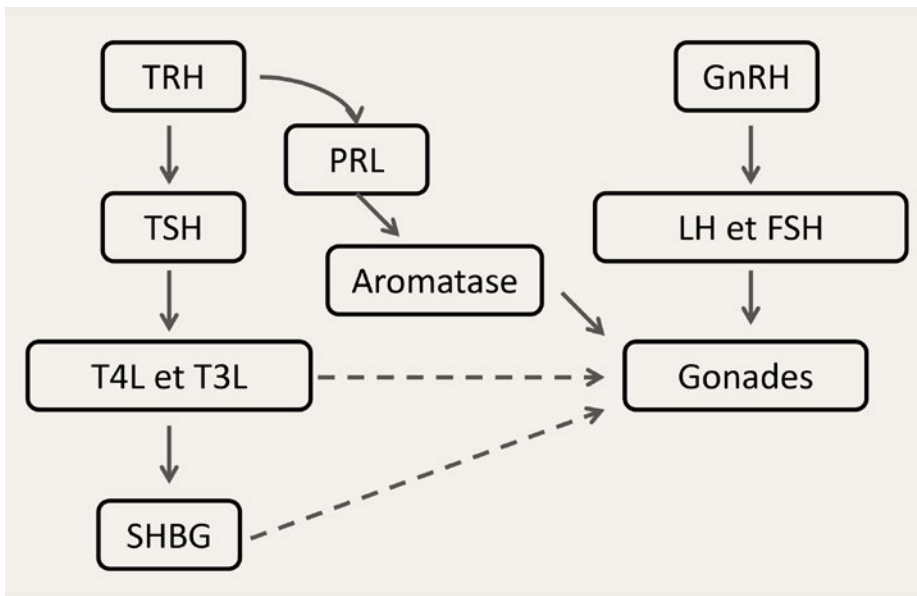


Figure 2: Interaction entre axe thyroïdienne et gonadotrope (de [17]: Tomatis V, Battipaglia C, Genazzani AD. Thyroid, Adrenal, PRL Impairments and Ovarian Function. *Endocrines*. 2021;2(3):212–25. doi.org/10.3390/endocrines2030021. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the CC BY 4.0 license, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). Les hormones thyroïdiennes perturbent le cycle menstruel par plusieurs actions: augmentation de la production hépatique de globuline liant les hormones sexuelles (SHBG), stimulation de la sécrétion ovarienne de testostérone et d'androstènedione et accélération de la conversion des androgènes en estrone (hormone œstrogène). TRH: hormone thyroïdienne; TSH: thyroïdostimuline; T4L: L-tétraiodothyronine libre; T3L: triiodothyronine libre; PRL: prolactine; GnRH: hormone de libération des gonadotrophines; LH: hormone lutéinisante; FSH: hormone folliculo-stimulante.

implique un suivi clinique et biologique rapproché dans les trois premiers mois [18]. Le propylthiouracile est cependant préféré durant le premier trimestre vu l'absence d'effet tératogène, même s'il augmente le risque de fausse couche. Le risque de récurrence est très élevé (jusqu'à 50%) après l'arrêt médicamenteux, notamment chez les jeunes, les hommes, les personnes qui fument et lors de la présence d'un large goitre. La durée du traitement est donc généralement de 12–18 mois pour limiter ce risque [18]. Un traitement thyrostatique au long cours et à posologie plus faible, une ablation par iode radioactif ou une thyroïdectomie totale sont à considérer en cas d'échec.

Même si la fatigue est classiquement associée à l'hypothyroïdie, elle survient plus insidieusement et plus tardivement que la fatigue induite par l'hyperthyroïdie [19]. Chez notre patiente, une anamnèse familiale rétrospective a mis en évidence une thyroïdite d'Hashimoto chez la mère et un problème thyroïdien chez la grand-mère, confirmant l'importance de l'anamnèse familiale lors d'auto-immunité. Le tabagisme est également central tant comme facteur de risque, facteur de sévérité et facteur d'échec du traitement.

Réponses

Question 1: e. Question 2: e. Question 3: b. Question 4: a. Question 5: c.

Correspondance

Virgile Zimmermann
Service de médecine interne
Centre hospitalier universitaire vaudois
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
[Virgile.zimmermann\[at\]chuv.ch](mailto:Virgile.zimmermann[at]chuv.ch)

Remerciements

Les auteurs remercient la Dre Marie Khawam et Dre Camille Noirod du Service de radiologie du CHUV, Lausanne, pour les images ultrasonographiques, ainsi que le Dr Villard, médecin-cadre dans le Service de radiodiagnostic et radiologie interventionnelle du CHUV, Lausanne, et responsable des ultrasons thyroïdiens, pour la relecture des images.

Informed consent

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction. 2000;74(6):8.
- Bjoro T, Holmen J, Kruger O, Midthjell K, Hunstad K, Schreiner T, et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). *Eur J Endocrinol*. 2000;143(5):639–47.
- Office fédéral de la statistique. Santé psychique [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: [https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiken/gesundheitszustand/psychische.html](https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/psychische.html)

- Malila N, Leinonen M, Kotaniemi-Talonen L, Laurila P, Tarkkanen J, Hakama M. The HPV test has similar sensitivity but more overdiagnosis than the Pap test-A randomised health services study on cervical cancer screening in Finland. *Int J Cancer*. 2013;132(9):2141–7.
- Office fédéral de la statistique. Cancer: âge médian, risque de nouveaux cas et de décès et années potentielles de vie perdues avant 70 ans selon la région linguistique, la localisation cancéreuse et le sexe – 1987–2017 | Tableau [Internet]. Office fédéral de la statistique. 2020 [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/catalogues-banques-donnees/tableaux.assetdetail.14816212.html>
- Dukes JC, Chakan M, Mills A, Marcard M. Approach to Fatigue. *Medical Clinics of North America*. 2021;105(1):137–48.
- Stadje R, Dornieden K, Baum E, Becker A, Biroga T, Bösner S, et al. The differential diagnosis of tiredness: a systematic review. *BMC Fam Pract*. 2016;17(1):147.
- Rokkas T, Portincasa P, Koutroubakis IE. Fecal Calprotectin in Assessing Inflammatory Bowel Disease Endoscopic Activity: a Diagnostic Accuracy Meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2018;27(3):299–306.
- Soppi ET. Iron deficiency without anemia – a clinical challenge. *Clin Case Rep*. 2018;6(6):1082–6.
- de los Santos ET. Sensitivity, Specificity, and Cost-effectiveness of the Sensitive Thyrotropin Assay in the Diagnosis of Thyroid Disease in Ambulatory Patients. *Arch Intern Med*. 1989;149(3):526.
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343–421.
- McKee A, Peyerl F. TSH Assay Utilization: Impact on Costs of Graves' Hyperthyroidism Diagnosis. *Am J Manag CARE*. 2012;18(1):14.
- Smit MA. Measurement of anti-TSH receptor antibodies: what is the correct cut-off value? *The Netherlands Journal of Medicine*. 2020;78(2):9.
- Berthelémy S. Enjeux du traitement de l'hyperthyroïdie. *Actualités Pharmaceutiques*. 2016;55(555):36–9.
- Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, Elia G, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(1):101387.
- Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1552–65.
- Tomatis V, Battipaglia C, Genazzani AD. Thyroid, Adrenal, PRL Impairments and Ovarian Function. *Endocrines*. 2021;2(3):212–25.
- Liu J, Fu J, Xu Y, Wang G. Antithyroid Drug Therapy for Graves' Disease and Implications for Recurrence. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:1–8.
- Kaltsas G, Vgontzas A, Chrousos G. Fatigue, Endocrinopathies, and Metabolic Disorders. *PM R*. 2010;2(5):393–8.



Virgile Zimmermann,
médecin diplômé
Service de médecine interne,
Centre hospitalier universitaire vaudois
(CHUV), Lausanne