

Mémoire de Maîtrise en médecine n° 360

Variations pondérales dans un contexte d'hyperthyroïdie

Etudiante
Yvonne Quain

Tuteur
Dr. Luc Portmann
Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme, CHUV

Expert
Dr. Vittorio Giusti
Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme, CHUV

Lausanne, novembre 2011

Résumé

Introduction : L'hyperthyroïdie est la dysfonction thyroïdienne la plus fréquemment symptomatique et diagnostiquée. Son étiologie la plus fréquente chez l'adulte est la maladie de Basedow. Dans sa pratique le médecin se concentre sur les variables spécifiques à la maladie qui sont liées à une augmentation de la mortalité chez les patients. D'autres variables, comme la perte de poids accompagnant la maladie et le risque de reprise de ce poids suite au traitement, semblent peu prises en compte. Ce travail est une étude rétrospective portant sur 31 patients hyperthyroïdiens suivis ambulatoirement dans le service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme (EDM) du centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) durant 18 à 24 mois.

Objectifs : Déterminer la variation de poids chez ces patients, la relation qui existe entre l'évolution des résultats des examens de laboratoire et la variation de poids, évaluer les facteurs de risque pour une prise pondérale excessive suite au traitement et comparer la variation de poids en fonction du poids de forme.

Limites : Le caractère rétrospectif de l'étude, le petit nombre de patients inclus le fait que les statistiques n'ont pas été réalisées par un statisticien expérimenté limitent l'interprétation des résultats.

Résultats et discussion : Il existe une perte de poids accompagnant un épisode inaugural dans 71% des cas. Les patients ont tendance à prendre du poids suite au traitement (médiane : + 7.3 kg). Le poids pris consiste en une compensation du poids perdu avant le diagnostic, avec un surplus de reprise pondérale (médiane : + 0.150 kg). Le poids de forme manque dans 41.9% des cas. Après 18 à 24 mois de suivi, la catégorie d'IMC dans laquelle les patients se trouvent correspond dans 73.3% des cas à la catégorie d'IMC de forme. Ni le sexe ni l'âge influencent la variation pondérale initiale (sexe : $p=0.429$; âge : $p=0.241$). L'importance de la perturbation des concentrations hormonales n'influe pas sur l'importance de la perte pondérale au diagnostic (TSH : $R^2=0.001$; T4l : $R^2=0.0037$). Les patients avec 6 symptômes et plus présents au moment du diagnostic ont tendance à avoir une T4 libre plus élevée (médiane : 51.26 pmol/l) que ceux qui ont moins de 6 symptômes (médiane : 40.00 pmol/l). Des facteurs prédisposants à un surplus de reprise n'ont pas pu être déterminés, mais des tendances peuvent être décrites. Une sur-correction iatrogène de l'hyperthyroïdie, avec un passage en hypothyroïdie après 18-24 mois de suivi est possiblement liée à une reprise de poids nette élevée. La reprise de poids est moindre si un suivi diététique a eu lieu (médiane : 0 kg versus 1.8 kg sans suivi diététique).

Mots-clés : thyroïde, hyperthyroïdie, Basedow, poids, surpoids

Table des matières

1	Introduction	2
2	Méthode	4
2.1	Définitions	4
2.2	Population incluse	4
2.3	Analyse statistique	5
3	Résultats	6
3.1	Symptomatologie générale et tests thyroïdiens au diagnostic	6
3.2	Traitements	6
3.3	Poids	9
3.4	Poids de forme	11
3.5	Tests thyroïdiens après 18 à 24 mois de suivi	12
3.6	Consultation diététique	12
4	Analyse	14
4.1	Limites	14
4.2	Discussion	14
5	Propositions	19
6	Conclusion	20
	Remerciements	21
	Bibliographie	22

Introduction

L'hyperthyroïdie est la dysfonction thyroïdienne la plus fréquemment symptomatique et diagnostiquée. La prévalence de cette affection est estimée à 0.2% chez l'homme et va jusqu'à 3.9% chez la femme [1]. Les étiologies de cette maladie sont multiples, la plus fréquente chez l'adulte étant la maladie de Basedow [1]. Les patients souffrant d'hyperthyroïdie se plaignent le plus souvent de nervosité, de transpiration abondante et d'intolérance à la chaleur, de palpitations, de fatigue, de modification de l'appétit et du poids, de difficultés respiratoires et de problèmes oculaires. Les signes cliniques incluent la tachycardie, la présence d'un goître, un tremblement, une ophtalmopathie et parfois la fibrillation auriculaire [2][3][4]. Les causes les plus fréquentes de mortalité chez ces patients sont les conséquences cardiovasculaires de la maladie [5].

Les études effectuées sur l'hyperthyroïdie ont utilisé des protocoles listant précisément chacun des symptômes et signes à rechercher qui permettent une vision exhaustive de la présentation de la maladie pour un patient donné. Dans la pratique médicale quotidienne, les choses semblent différentes. Le médecin se concentre sur l'étiologie de l'hyperthyroïdie, son traitement et la surveillance de variables spécifiques qui sont liées à une augmentation de la mortalité chez ces patients. Il apparaît clairement à la lecture des manuels d'endocrinologie que d'autres variables, comme la perte de poids accompagnant la maladie et le risque de reprise de ce poids suite au traitement, soient peu prises en compte et peu abordées avec le patient [6]. Elles interviennent dans la consultation uniquement au moment où ce dernier s'en plaint.

Ce travail porte sur l'étude rétrospective de la variation de poids chez des patients hyperthyroïdiens suivis ambulatoirement durant 18 à 24 mois et sur la relation qui existe entre l'évolution des résultats des examens de laboratoire de la maladie et cette variation de poids. S'il existe un groupe de patients dont la prise pondérale après 18 à 24 mois dépasse la perte initiale, une comparaison des groupes serait intéressante. Elle pourrait aboutir à l'esquisse d'une liste de facteurs présents chez certains patients hyperthyroïdiens les mettant à risque pour une prise pondérale excessive suite au traitement. Ceci permettrait de proposer une prise en charge différente de ces patients dans un but de prévention d'une reprise pondérale excessive.

Si assez d'informations ont été reportées dans les dossiers, une évaluation de la variation de poids non seulement en fonction du poids en début de maladie, mais aussi en fonction du poids de forme pourra être effectuée.

Finalement, l'analyse des données présentes dans les dossiers pourrait permettre

d'évaluer la place que prend la variation pondérale lors du diagnostic d'hyperthyroïdie et l'attitude du médecin face à ceci. Le médecin s'intéresse-t-il à l'histoire pondérale précédant l'apparition de la maladie ? Parle-t-il des répercussions que le traitement de l'hyperthyroïdie peut avoir sur le poids ? Suivant les réponses à ces questions, une modification de l'anamnèse et de la façon d'informer les patients pourrait être proposée.

Méthode

2.1 Définitions

En préliminaire, il est important de définir certaines expressions utilisées par la suite. L'analyse de la variation pondérale se fera notamment en comparant l'indice de masse corporelle (IMC) des patients. Les catégories citées dans ce document correspondent aux catégories proposées par l'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS) [7]. Un IMC est considéré normal s'il se situe entre 18.50 et 24.99 kg/m². En présence d'un IMC en dessous de 18.50 kg/m² on parle de maigre ou de sous-poids, de 25.00 à 29.99 kg/m² de surpoids et au-dessus de 30 kg/m² on parle d'obésité (catégorie qui se divise encore en 3 sous-classes selon l'ampleur de l'obésité).

Les normes des laboratoires du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) ont été utilisées pour définir les concentrations hormonales pathologiques. Les valeurs sériques de thyrotropine (TSH) considérées comme normales vont de 0.2 à 3.5 mU/l et celle de tétraiodothyronine libre (T4l) vont de 8 à 22 pmol/l.

Une hyperthyroïdie se définit par une TSH inférieure à 0.2 mU/l associée à une T4l supérieure à 22 pmol/l. Si la T4l est dans la norme et la TSH inférieure à 0.2mU/l on parlera d'hyperthyroïdie infraclinique.

Une hypothyroïdie se définit par une TSH supérieure à 3.5 mU/l associée à une T4l inférieure à 8 pmol/l. L'hypothyroïdie infraclinique est définie par une TSH supérieure à 3.5 mU/l avec une T4l dans les normes.

La maladie de Basedow est définie par la présence d'une hyperthyroïdie accompagnée d'une ophtalmopathie, d'un goître diffus ou d'une dermatopathie et par la présence d'anticorps anti-péroxydases dans le serum [8].

Il existe différents types de traitement contre l'hyperthyroïdie. Dans ce document le mot traitement se rapporte au traitement médicamenteux qui correspond soit à du carbimazole ou à du propylthiouracile si le premier n'est pas supporté. Les deux sont des molécules thyrostatiques dont l'effet principal est l'inhibition de la peroxydase thyroïdienne [9].

2.2 Population incluse

Pour ce travail, les dossiers de patients présentant un épisode inaugural d'hyperthyroïdie sur probable maladie de Basedow et examinés consécutivement entre le 1^{er} janvier

2004 et le 31 décembre 2007 à la consultation ambulatoire du service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme (EDM) du CHUV ont été utilisés. Le droit à consulter les dossiers a été obtenu auprès de la Commission Cantonale (VD) d'éthique de la recherche sur l'être humain. Les patients inclus sont des hommes et des femmes âgés de 18 à 80 ans. Ils sont venus consulter d'eux-mêmes ou ont été envoyés par leur médecin traitant, un médecin d'une autre spécialité que l'endocrinologie ou par un médecin des urgences. Ils ont été vus la première fois à la consultation d'EDM par un médecin assistant et par un médecin cadre, et par la suite principalement par un médecin assistant supervisé par un supérieur. Suite à cette consultation, un diagnostic d'hyperthyroïdie est posé et les patients inclus ont, pour cette problématique, un suivi documenté de 18 à 24 mois au minimum. Des patients ayant été suivis 18 à 24 mois à la consultation ambulatoire d'EDM, n'ont été inclus à cette recherche que ceux ayant un suivi assez régulier pour permettre une comparaison prenant en compte la temporalité. Ceci implique une première consultation à laquelle s'ajoute au minimum quatre des cinq consultations suivantes : entre deux semaines et un mois plus tard, entre trois et quatre mois plus tard, entre six et neuf mois plus tard, entre douze et quinze mois plus tard et entre dix-huit et vingt-quatre mois plus tard. Après sélection selon les critères susmentionnés, 31 dossiers ont pu être analysés au sein des 41 dossiers ayant été sélectionnés au préalable.

2.3 Analyse statistique

Les données d'intérêt des dossiers ont été reportées sur un tableau dans le programme Excel 2008 et analysées à l'aide du programme SPSS 18 (Statistical Package for the Social Sciences) dont la licence a été obtenue au travers de l'Université de Lausanne.

Au vu du petit nombre de dossiers analysés, le test du chi carré n'a pas pu être utilisé pour la recherche d'association entre variables catégorielles. Les tests de Mann-Whitney et de Kruskal-Wallis ont été utilisés pour déterminer les différences entre deux groupes indépendants (Mann-Whitney) ou plus de deux groupes indépendants (Kruskal-Wallis) au sujet d'une variable continue. La valeur asymptotique $p < 0.05$ est considérée comme significative. Des régressions linéaires ont été appliquées pour déterminer l'influence des valeurs de laboratoire (TSH et T4I) ou du nombre de symptômes sur la variation de poids précédent le diagnostic ou sur la modification du poids après 18 à 24 mois de suivi.

Généralement, pour comparer les groupes, l'utilisation de la médiane a été préférée à celle de la moyenne car dans l'analyse d'un petit collectif la présence d'une valeur aberrante se répercute moins sur la médiane.

Quatre groupes d'âge ont été déterminés avant l'analyse : 18 à 34 ans, 35 à 49 ans, 50 à 64 ans et 65 à 80 ans.

Résultats

Le collectif est composé de 8 hommes (25.8%) et de 23 femmes (74.2%). L'âge varie de 25 à 77 ans (moyenne = 42.10 ± 13.14 ans ; médiane = 40.00 ans) avec 22 cas (71%) âgés de moins de 50 ans. Dans le groupe des plus de 50 ans on ne trouve qu'un homme. Les patients sont majoritairement originaires de Suisse (35.5%) ou d'Europe (32.3%). Le niveau d'éducation est difficile à évaluer car non clairement explicité dans 58.1% des cas. La majorité est mariée (51.6%) (Tableau 3.1).

3.1 Symptomatologie générale et tests thyroïdiens au diagnostic

Seize symptômes ont été recherchés, avec comme différence entre homme et femme le remplacement du symptôme féminin "modification du cycle menstruel" par le symptôme masculin "dysfonction érectile". (Tableau 3.3).

Les tests de Mann-Whitney et de Kruskal-Wallis appliqués respectivement à l'âge et au sexe ne montrent pas de différences pour le nombre de symptômes présents (âge $p=0.41$; sexe $p=0.65$). (Tableau 3.2 et Tableau 3.3)

La médiane du nombre de symptômes présents au diagnostic est de 5, la plage allant de 0 à 11. Les symptômes sont à peu près distribués de manière équivalente entre hommes et femmes. Les hommes présentent de manière statistiquement significative plus souvent des tremblements que les femmes ($p=0.038$). Un test de régression linéaire dans lequel la variable indépendante est la TSH ou la T4l à la première consultation et la variable dépendante le nombre de symptômes au diagnostic, ne montre pas d'évolution parallèle de ces variables ($R^2=0.0046$ avec la TSH ; $R^2=0.075$ avec la T4l).

3.2 Traitements

Chaque patient a premièrement été traité contre son hyperthyroïdie par du carbimazole. Par la suite le traitement a été modifié pour les patients souffrant d'effets secondaires de ce médicament. A la place du carbimazole, du propylthiouracile a été introduit. Ainsi, à la consultation des 3 à 4 mois de suivi, 25 patients étaient sous carbimazole et 6 sous propylthiouracile. Après un suivi de 18 à 24 mois, 16 patients étaient encore sous carbimazole et 5 sous propylthiouracile.

Tableau 3.1 – Caractéristiques démographiques des patients.

	Classe d'âge											
	18-34 ans (n=13)		35-49 ans (n=9)		50-64 ans (n=7)		65-80 ans (n=2)		Total (n=31)			
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%		
Sexe												
Homme	4	50,0%	3	37,5%	1	12,5%	0	,0%	8	25,8%		
Femme	9	39,1%	6	26,1%	6	26,1%	2	8,7%	23	74,2%		
Origine												
Suisse	5	45,5%	3	27,3%	2	18,2%	1	9,1%	11	35,5%		
Europe, USA, Canada	3	30,0%	5	50,0%	1	10,0%	1	10,0%	10	32,3%		
Amérique latine	1	100,0%	0	,0%	0	,0%	0	,0%	1	3,2%		
Afrique	1	50,0%	1	50,0%	0	,0%	0	,0%	2	6,5%		
Asie	0	,0%	0	,0%	1	100,0%	0	,0%	1	3,2%		
Inconnu	3	50,0%	0	,0%	3	50,0%	0	,0%	6	19,4%		
Etat civil												
Célibataire	5	83,3%	1	16,7%	0	,0%	0	,0%	6	19,4%		
Marié	6	37,5%	4	25,0%	5	31,3%	1	6,3%	16	51,6%		
Séparé	1	50,0%	1	50,0%	0	,0%	0	,0%	2	6,5%		
Divorcé	0	,0%	3	60,0%	2	40,0%	0	,0%	5	16,1%		
Veuf	0	,0%	0	,0%	0	,0%	1	100,0%	1	3,2%		
Inconnu	1	100,0%	0	,0%	0	,0%	0	,0%	1	3,2%		
Niveau d'éducation												
Primaire	0	,0%	0	,0%	0	,0%	1	100,0%	1	3,2%		
Secondaire	2	28,6%	3	42,9%	2	28,6%	0	,0%	7	22,6%		
Tertiaire	3	60,0%	1	20,0%	1	20,0%	0	,0%	5	16,1%		
Inconnu	8	44,4%	5	27,8%	4	22,2%	1	5,6%	18	58,1%		

Tableau 3.2 – Symptomatologie selon l'âge des patients.

	Classes d'âge											
	18-34 ans (n=13)		35-49 ans (n=9)		50-64 ans (n=7)		65-80 ans (n=2)		Total (n=31)			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Modification de l'appétit	4	50,0%	1	12,5%	1	12,5%	2	25,0%	8	25,8%		
Modification du poids	10	43,5%	7	30,4%	4	17,4%	2	8,7%	23	74,2%		
Hypersudation	9	56,3%	4	25,0%	2	12,5%	1	6,3%	16	51,6%		
Palpitations	6	40,0%	5	33,3%	4	26,7%	0	,0%	15	48,4%		
Oedème des membres inférieurs	1	20,0%	3	60,0%	1	20,0%	0	,0%	5	16,1%		
Dyspnée	5	55,6%	3	33,3%	1	11,1%	0	,0%	9	29,0%		
Tremblements	10	47,6%	6	28,6%	4	19,0%	1	4,8%	21	67,7%		
Anxiété	0	,0%	4	80,0%	0	,0%	1	20,0%	5	16,1%		
Trouble de la concentration	0	,0%	0	,0%	0	,0%	1	1,0E2%	1	3,2%		
Fatigue	4	26,7%	7	46,7%	2	13,3%	2	13,3%	15	48,4%		
Prurit	3	75,0%	0	,0%	1	25,0%	0	,0%	4	12,9%		
Erythème palmaire	2	1,0E2%	0	,0%	0	,0%	0	,0%	2	6,4%		
Gêne/ douleur cou	3	60,0%	1	20,0%	1	20,0%	0	,0%	5	16,1%		
Dysphagie	2	66,7%	0	,0%	0	,0%	1	33,3%	3	9,7%		
Symptômes oculaires	5	50,0%	2	20,0%	3	30,0%	0	,0%	10	32,3%		
Troubles du cycle menstruel	1	14,3%	2	28,6%	2	28,6%	2	28,6%	7	22,6%		
Dysfonction érectile	0	,0%	2	1,0E2%	0	,0%	0	,0%	2	6,4%		

Tableau 3.3 – Symptomatologie selon le sexe des patients.

	Sexe					
	Homme (n=8)		Femme (n=23)		Total (n=31)	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Modification de l'appétit	1	12,5%	7	30,4%	8	25,8%
Modification du poids	5	62,5%	18	78,3%	23	74,2%
Hypersudation	3	37,5%	13	56,5%	16	51,6%
Palpitations	2	25,0%	13	56,5%	15	48,4%
Oedèmes des membres inférieurs	1	12,5%	4	17,4%	5	16,1%
Dyspnée	3	37,5%	6	26,1%	9	29,0%
Tremblements *	8	100,0%	13	56,5%	21	67,7%
Anxiété	1	12,5%	4	17,4%	5	16,1%
Trouble de la concentration	0	,0%	1	4,3%	1	3,2%
Fatigue	4	50,0%	11	47,8%	15	48,4%
Prurit	1	12,5%	3	13,0%	4	12,9%
Erythème palmaire	1	12,5%	1	4,3%	2	6,4%
Gêne/douleur dans le cou	1	12,5%	4	17,4%	5	16,1%
Dysphagie	1	12,5%	2	8,7%	3	9,7%
Symptômes oculaires	2	25,0%	8	34,8%	10	32,3%
Trouble du cycle menstruel	0	,0%	7	30,4%	7	22,6%
Dysfonction érectile	2	25,0%	0	,0%	2	6,4%

* Seul symptôme pour lequel il existe une différence statistiquement significative d'occurrence suivant le sexe (p=0.038)

3.3 Poids

Lors de leur première consultation à l'EDM tous les patients ont été pesés. Dix-neuf (61.3%) avaient un IMC normal (médiane=21.03 kg/m²), 8 (25.8%) étaient en surpoids (médiane=27.27 kg/m²), 3 (9.7%) en sous-poids (médiane=16.35 kg/m²) et un patient était obèse (30.65 kg/m²).

Des modifications du poids corporel ont été observées chez 23 patients (74.19%) dont 22 disent avoir perdu du poids (médiane= -9.00) et 1 en avoir pris (+2kg). 4 sujets n'ont pas remarqué de changement de poids et cette donnée est absente pour les 4 restant.

Il ne semble pas y avoir de différence significative suivant le sexe (p= 0.429), l'âge (p=0.241) ou l'IMC au diagnostic (p= 0.401) pour ce qui concerne la variation pondérale précédant le diagnostic (Tableau 3.4).

En appliquant un test de régression linéaire dans lequel la variable indépendante est la TSH ou la T4l à la première consultation et la variable dépendante est la variation de poids observée avant le diagnostic, on ne trouve pas non plus de lien entre les variations de ces constantes (R²=0.001 pour la TSH ; R²=0.0037 pour la T4l). En appliquant ce même test avec, comme variable indépendante la variation de poids observée avant le diagnostic,

Tableau 3.4 – Variation pondérale avant le diagnostic et variation pondérale nette après 18-24 mois de suivi suivant le sexe, l'âge et les IMC précédant le diagnostic, au diagnostic et après 18-24 mois de suivi.

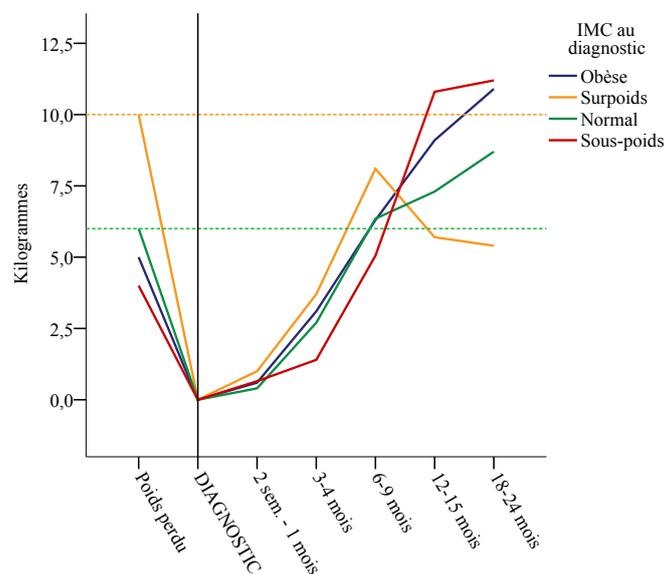
		Modification pondérale précédant le diagnostic		Modification pondérale nette après 18-24 mois de suivi	
		Médiane (kg)	n	Médiane (kg)	n
Sexe	Homme	-9,0	8	,60	8
	Femme	-6,0	23	,10	23
Classe d'âge	18-34 ans	-6,0	13	,10	13
	35-49 ans	-10,0	9	,00	9
	50-64 ans	-3,5	7	1,75	7
	65-80 ans	-13,0	2	3,30	2
IMC de forme	Sous-poids	-3,0	1	4,40	1
	Normal	-4,0	10	3,40	10
	Surpoids	-15,0	5	1,80	5
	Obésité I	-11,0	2	-4,15	2
	Total	-8,0	18	1,80	18
IMC au diagnostic	Sous-poids	-4,0	3	4,40	3
	Normal	-5,0	19	,35	19
	Surpoids	-10,0	8	-2,05	8
	Obésité I	-5,0	1	5,90	1
	Total	-6,0	31	,15	31
IMC après 18-24 mois de suivi	Normal	-6,0	14	,10	14
	Surpoids	-6,0	11	5,45	11
	Obésité I	-12,0	3	,00	3
	Total	-6,0	28	,15	28

et comme variable dépendante le nombre de symptômes, on obtient un $R^2=0.031$ ce qui montre là encore une évolution indépendante des deux variables.

Suite à l'initiation du traitement, le poids médian repris a été de 7.30 kg après 18 à 24 mois de suivi. Une partie de ce poids compense la perte initiale et une partie représente une prise de poids supplémentaire (nommée "variation pondérale nette après 18 à 24 mois de suivi" dans ce document). La variation pondérale nette médiane après 18 à 24 mois de suivi est 0.150 kg (pour une moyenne de $1.66 \text{ kg} \pm 6.16 \text{ kg}$).

Des 22 patients ayant perdu du poids au diagnostic, 11 avaient un IMC normal au diagnostic, 7 étaient en surpoids, 3 en sous-poids et un obèse. La médiane de poids perdu est de 9.00 kg. En appliquant le test de Kruskal-Wallis, on ne trouve pas de différence significative de perte de poids d'un groupe à l'autre ($p=0.274$). Par contre, en appliquant ce test chez ces mêmes patients au sujet de la reprise nette de poids après 18 à 24 mois, on obtient un $p=0.092$. Ce résultat reste non significatif mais peut quand-même être intéressant à développer car il suggère que certains sous-groupes ont une tendance à se démarquer. Il n'est pas possible d'analyser les sous-groupes "obèses" ou "en sous-poids" au diagnostic car ils ne contiennent respectivement qu'un et trois cas. Les sous-groupes

FIGURE 3.1 – Evolution de la reprise pondérale chez les patients ayant rapporté une perte pondérale au moment du diagnostic.



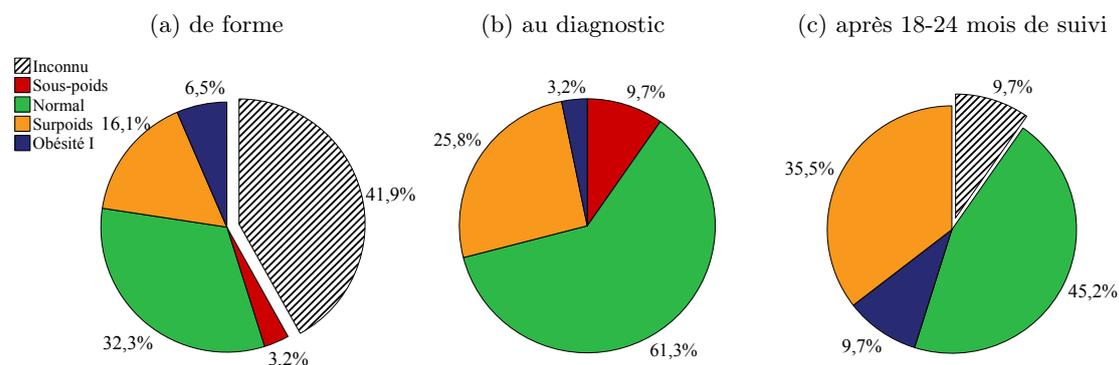
avec des patients au poids normal ou en surpoids au diagnostic (11 et 7 cas) s’y prêtent mieux. Le sous-groupe de patients en surpoids a une perte médiane de 10.00 kg pour une reprise nette médiane de -2.05 kg. Celui de patients au poids normal a une perte médiane de 6.00 kg pour une reprise nette médiane de 0.350 kg (Figure 3.1).

3.4 Poids de forme

Le poids de forme est reporté dans le dossier de 18 patients (58.1%), 14 femmes et 4 hommes. Un patient (3.2%) avait un poids de forme correspondant à un sous-poids, 10 (32.3%) à un poids normal, 6 (16.1%) à un surpoids et 2 (6.5%) à de l’obésité ((Figure 3.2(a)). Un des patient obèse reste en surpoids alors que le second redevient obèse après 18 à 24 mois de suivi. Des six en surpoids de forme, 4 terminent aussi en surpoids, 1 obèse, et pour le dernier la donnée manque. Des neuf patients au poids de forme normal, 5 ont un poids normal après 18 à 24 mois, 2 sont en surpoids et pour les deux restant les données manquent. Le cas avec un poids de forme inférieur à la norme a atteint, après 18 à 24 mois, un poids normal (Figure 4.3). La catégorie d’IMC de forme des patients correspond dans 73.3% des cas à la catégorie d’IMC après 18-24 mois de suivi.

Le poids de forme n’a pas été demandé à 13 patients dont 8 poids normaux au diagnostic, 4 en surpoids et un obèse.

FIGURE 3.2 – Répartition des patients selon leur IMC :



3.5 Tests thyroïdiens après 18 à 24 mois de suivi

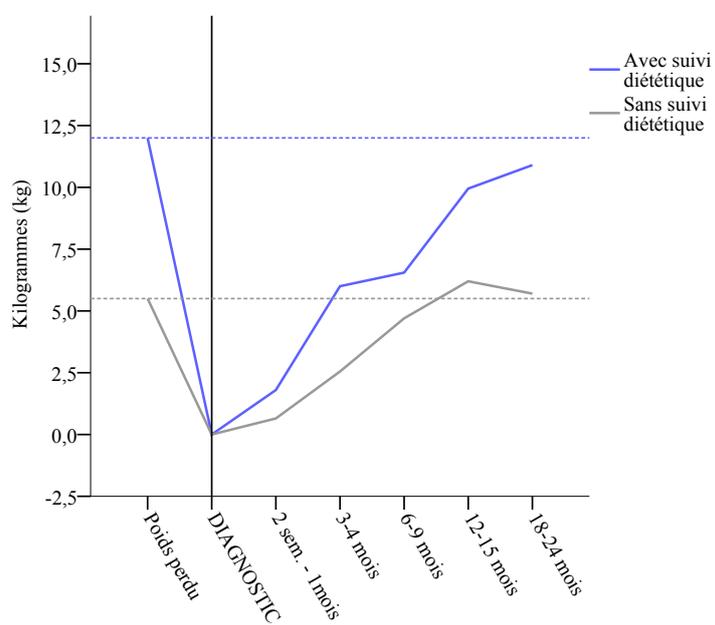
Une valeur de TSH inférieure à 0.2 mU/l est retrouvée chez 4 patients après 18 à 24 mois de suivi. Parmi eux, 2 sujets ont une concentration de T4 libre augmentée (hyperthyroïdie), 1 dans la norme (hyperthyroïdie infraclinique) et le quatrième à une concentration de T4 libre basse. Le poids de fin de suivi de ces patients est uniquement présent chez un sujet qui avait signalé une perte de 12 kilos au diagnostic en n'en a repris que 7.2.

Une valeur de TSH supérieure 3.5 mU/l est retrouvée chez 4 patients après 18 à 24 mois de suivi. 3 d'entre eux ont une T4l dans la norme inférieure (hypothyroïdie infraclinique) et pour 1 sujet elle est augmentée (31 pmol/l). La médiane de kilos pris en plus se situe à 0.15 kg chez ces patients. Elle se trouve à 0.6 kg chez les euthyroïdiens. En valeurs absolues, 3 (75%) des personnes ayant une TSH supérieure à 3.5 ont repris plus de poids après 18 à 24 mois de suivi qu'elles n'en avaient perdu au moment du diagnostic. C'est le cas de 11 (61.1%) des euthyroïdiens.

3.6 Consultation diététique

Sept patients (22.58%) ont suivi une consultation diététique. Ceci ne consiste pas en un suivi à long terme, mais en quelques consultations de conseils diététiques donnés par une diététicienne spécialisée. Les caractéristiques des patients ayant recouru à ce service étaient un sous-poids au diagnostic chez 1 patient, un poids normal chez 2 patients, un surpoids chez 3 patients et une obésité chez un patient. La médiane de variation nette de poids après 18-24 mois est de 0 kg chez les patients ayant bénéficié d'un suivi diététique, ce qui est inférieur à la médiane du groupe n'ayant pas bénéficié de ce service (1.8 kg) (Figure 3.3). Cette différence n'est néanmoins pas statistiquement significative.

FIGURE 3.3 – Evolution du poids chez les patients ayant rapporté une perte pondérale au moment du diagnostic suivant le suivi diététique.



Analyse

4.1 Limites

Un premier biais de ce travail est lié au caractère rétrospectif de l'analyse et de ce fait, à l'absence d'évaluation standardisée des patients. Un même patient étant généralement suivi par le même médecin, il est vraisemblable que le poids ait été mesuré dans des conditions similaires (habillé ou non, avec les chaussures ou non). Il demeure néanmoins la possibilité d'une certaine imprécision dans la mesure (le patient ne porte pas les mêmes chaussures, la consultation ne se passe pas au même moment de la journée).

Un second biais réside dans le fait que la notion de poids de forme n'est pas clairement définie et ne peut être vérifiée. Certains patients ont probablement donné comme poids de forme un poids qu'ils considèrent comme idéal et qu'ils ont eu par le passé, mais qui n'est pas celui qu'ils avaient avant l'apparition des symptômes d'hyperthyroïdie.

Un troisième biais est que, du fait qu'aucune liste de symptômes n'était à disposition des médecins lors du premier entretien, l'anamnèse est plus aléatoire et donc plus dépendante du médecin, du patient et de leur relation. De ce fait il est probable que pour certains patients, la liste de symptômes obtenue ne soit pas exhaustive.

Finalement, les statistiques de ce travail n'ont pas été effectuées par un statisticien expérimenté, il n'est donc pas exclu que des erreurs de test aient été effectuées.

4.2 Discussion

Les résultats de ce travail se répartissent en deux volets, un volet quantitatif et un volet qualitatif. Le volet quantitatif concerne les résultats statistiques décrits précédemment. Il est limité par le fait que les résultats obtenus ne sont, à une exception près, pas statistiquement significatifs mais montrent uniquement des tendances. Ceci est notamment lié à un nombre de dossiers insuffisant et au caractère rétrospectif de cette recherche. Le volet qualitatif concerne les réalités de la médecine ambulatoire, il est extrapolé des résultats obtenus et de l'observation du travail des médecins du service d'EDM durant un stage d'un mois effectué dans le service et permet d'émettre des propositions pour améliorer la prise en charge des patients hyperthyroïdiens sur le plan pondéral. A partir des résultats obtenus et des problèmes encourus au cours de cette recherche, une esquisse de protocole peut être effectué. Ce dernier pourrait être utile si une recherche prospective sur ce sujet devait être entreprise dans le service d'Endocrinologie, Diabétologie et

Métabolisme du CHUV.

Le collectif est composé pour un quart d'hommes et pour trois-quarts de femmes. La majorité des patients sont âgés de moins de cinquante ans, ce qui correspond au pic d'incidence de la maladie retrouvé dans une partie de la littérature [1] [10].

Les symptômes les plus rapportés sont la variation de poids (74.2%), le tremblement (67.7%) et l'hypersudation (51.6%) (Tableau 3.2 et Tableau 3.3). La question de savoir si ces symptômes sont vraiment plus souvent présents que d'autres symptômes se pose. En effet, dans les notes des médecins l'absence de ces symptômes chez les patients est souvent mentionnée alors que d'autres symptômes ne sont généralement évoqués que si présents. Ceci sous-entend que le médecin questionne moins souvent le patient au sujet de certains symptômes. Néanmoins, l'étude de de Boelaert et al [11] effectuée sur une cohorte de 3049 patients qui ont tous été interrogés à partir d'un questionnaire type, semble montrer que la modification de poids (et plus précisément la perte de poids), l'intolérance à la chaleur et le tremor sont effectivement plus prévalents que d'autres symptômes. Cette étude a aussi mis en évidence le fait que, chez les personnes âgées de plus de 61 ans, l'hyperthyroïdie serait plus souvent accompagnée de peu de symptômes. Ceci n'a pas pu être mis en évidence dans ce travail puisqu'il n'y a que 2 patients plus âgés que 61 ans.

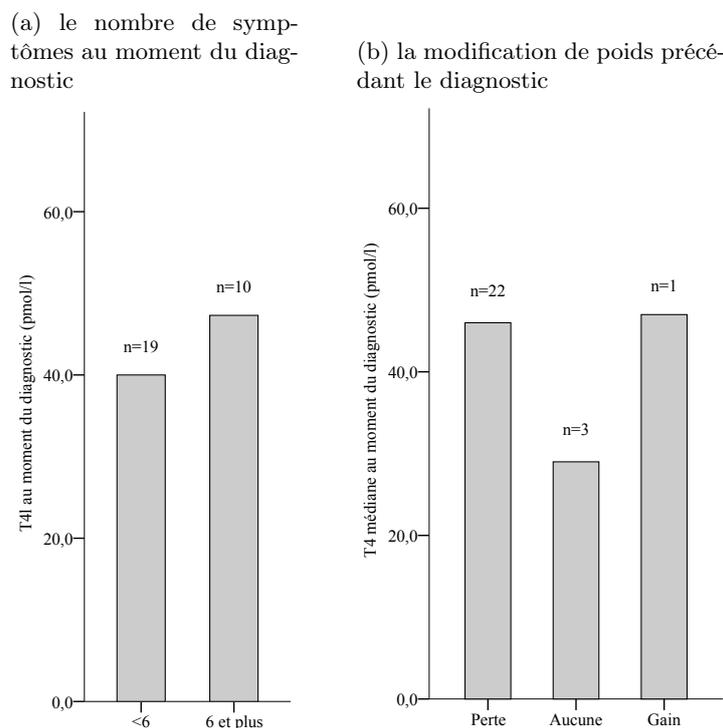
Les valeurs laboratoires de TSH et de T4 libre au moment du diagnostic n'influencent significativement ni le nombre de symptômes ni l'importance de la variation de poids existant avant le diagnostic. Néanmoins, on remarque que chez les patients se présentant avec moins de 6 symptômes, la T4 libre est plus basse (médiane : 40.00 pmol/l) que chez ceux présentant 6 symptômes ou plus (médiane : 51.26 pmol/l) (Figure 4.1 (a)).

De même, la T4 libre est plus basse chez 3 des quatre patients qui disent n'avoir pas remarqué de modification de leur poids (médiane = 29.00 pmol/l contre 46.00 pmol/l chez les patients ayant annoncé une perte de poids). La valeur de T4 libre du quatrième patient est inconnue. Cette tendance indique que la concentration de T4 libre au moment du diagnostic pourrait potentiellement influencer la présentation initiale de la maladie (Figure 4.1 (b)).

La compensation de la prise ou de la perte pondérale notée au diagnostic tend à se faire après 6 à 9 mois de traitement. Ceci semble correspondre au temps qu'il faut pour une correction de la TSH chez plus de 50% du collectif alors que la T4l est corrigée chez 50% du collectif après 2 semaines à un mois de traitement seulement (Figure 4.2).

En général, les modifications pondérales qui suivent la correction des tests thyroïdiens ne sont pas uniquement compensatoires des modifications pondérales notées au moment du diagnostique, mais il existe une prise pondérale supplémentaire. D'ailleurs les 4 patients qui n'avaient pas de symptomatologie liée au poids ont, dès le début du traitement, pris du poids (médiane de 2.6 kg pris après 2 semaines à 1 mois de traitement). Peut-être avaient-ils jusqu'ici réussi à compenser par des modifications alimentaires l'augmentation métabolique liée à l'hyperthyroïdie et de ce fait, une fois le traitement initié et l'activité métabolique redevenue normale, l'absence de reprise d'une alimentation habituelle aurait causé une prise de poids. Une augmentation de l'appétit fait partie de la symptomatologie de l'hyperthyroïdie [8] et pourrait expliquer la prise de poids concomitante à

FIGURE 4.1 – Correlation entre la concentration de T4l au moment du diagnostic et :



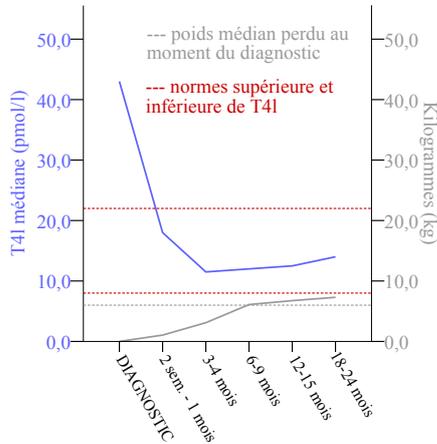
l'initiation du traitement. En effet, ce symptôme pourrait disparaître plus tardivement, alors qu'une baisse du métabolisme se serait déjà amorcée grâce au traitement. Dans ce collectif, 2 patients ont mentionné une augmentation de l'appétit existante au moment du diagnostic. L'un avait pris du poids avant le diagnostic et l'a perdu par la suite. Le second avait perdu 3 kilos qu'il a repris avec 4.2 kg de plus. Il est difficile de tirer des conclusions en se basant sur deux exemples. Dans une étude portant sur un petit collectif de vétérans américains, il avait été mis en évidence que l'apport calorique chez ces patients était nettement augmenté quand ils étaient en hyperthyroïdie et qu'il se normalisait suite au traitement. Malgré cela, les sujets de cette études ont repris le poids perdu avant le diagnostic. Les auteurs concluent donc à un lien possible entre reprise pondérale et diminution du métabolisme suite à la restauration de la fonction thyroïdienne [12].

Dans une étude concernant la variation pondérale, Dale met en évidence le fait qu'un passage en hypothyroïdie est un facteur de risque pour une reprise pondérale supplémentaire [13]. Dans ce travail, comme signalé plus haut, il ne semble pas que cela joue un rôle important. Néanmoins, un pourcentage plus élevé de personnes avec une TSH élevée après 18 à 24 mois prennent des kilos supplémentaires, mais il en prennent en moyenne moins que les patients dont les valeurs de TSH sont dans la norme. Ces observations restent à considérer avec circonspection au vu du petit nombre de patients concernés.

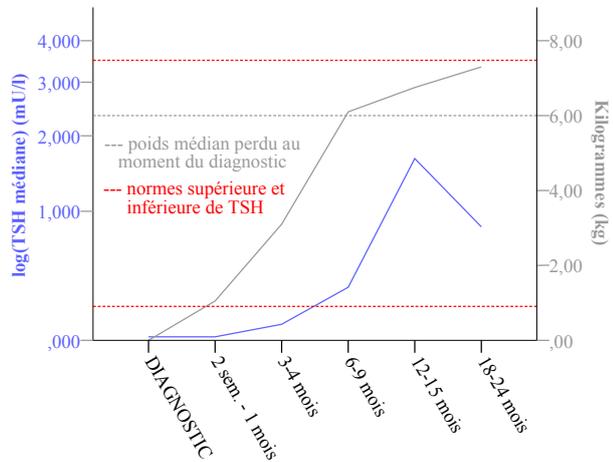
On peut se demander s'il existe au moment du diagnostic des éléments permettant

FIGURE 4.2 – Evolution de la reprise pondérale en fonction :

(a) de la concentration sérique médiane de T4I



(b) de la concentration sérique médiane de TSH

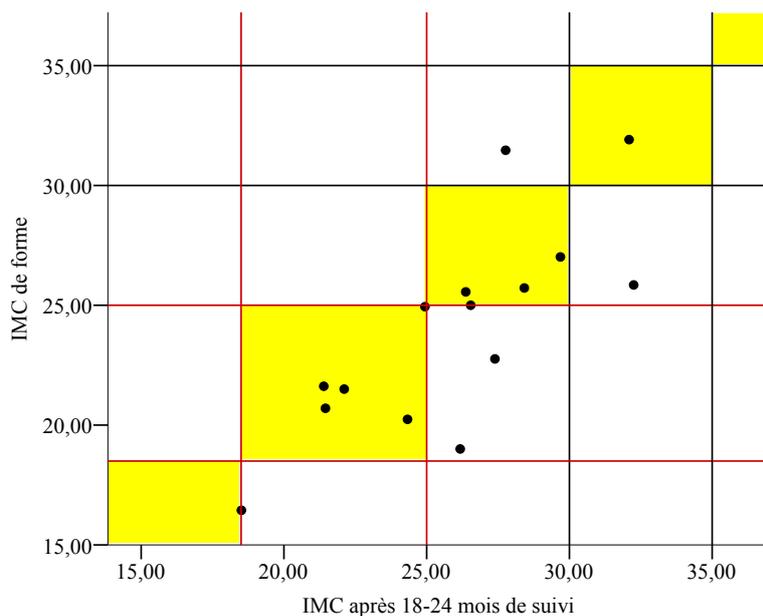


d'identifier les facteurs associés à une prise de poids supplémentaire. On sait que dans un contexte général la variation de poids n'est pas qu'une question de volonté. Chez certaines personnes obèses ou en surpoids, des comorbidités psychiatriques existent (dépression, troubles du comportement alimentaire) qui interfèrent avec une prise alimentaire normale et poussent à une consommation excessive de nourriture de manière plus ou moins régulière [14] [15]. Identifier un tel patient à un stade précoce est important car la variation pondérale et le risque de reprise de poids supplémentaires ne sont plus uniquement subséquents à l'activité métabolique mais aussi au comportement alimentaire. Interroger les patients au sujet de leur poids de forme pourrait être une porte d'accès à de telles informations. Comme mentionné précédemment, chez les patients de ce travail auxquels un poids de forme a été demandé, la catégorie d'IMC de forme correspond souvent (73,3 %) à celle dans laquelle ils se trouvent après 18-24 mois (Figure 4.3). Il est probable qu'en demandant le poids de forme des patients et en précisant clairement ce terme comme étant le poids avant la perte ou la prise de poids accompagnant les symptômes d'hyperthyroïdie (et non pas le poids qu'un jour le patient a eu et considère comme son poids idéal), le médecin puisse se faire une première image du passé pondéral du patient ainsi qu'une projection de l'évolution pondérale après traitement de l'hyperthyroïdie. Vraisemblablement, si le médecin questionne le patient de manière plus détaillée sur son histoire pondérale (poids dans l'enfance, à la fin de l'adolescence, rôle d'événements particuliers dans la prise ou la perte de poids, régimes, troubles du comportement alimentaire) l'image se complètera et, suivant les données recueillies, le médecin pourra déterminer le niveau de priorité auquel placer le poids dans la prise en charge d'un patient particulier et quelle(s) intervention(s) pourrai(en)t être utile(s).

Chez un patient donné, même si au premier abord le poids ne semble pas être une

priorité, il faut tout de même être attentif à l'existence d'un risque d'une reprise pondérale nette suite au traitement. Ceci est mis en évidence dans ce collectif par le fait que chez les patients présentant une perte de poids au diagnostic, le groupe à l'IMC normal à ce moment-là a tendance à avoir une reprise pondérale nette plus élevée que le groupe en surpoids au diagnostic. Cela démontre qu'il n'est pas suffisant de se fier au poids à un moment précis pour évaluer le risque d'une prise de poids excessive.

FIGURE 4.3 – IMC de forme en fonction de l'IMC après 18-24 mois de suivi. Les cases jaunes mettent en évidence les intersections du graphique auxquelles les catégories d'IMC se correspondent.



En matière de suivi pondéral chez des patients se présentant avec une hyperthyroïdie inaugurale, deux interventions peuvent être extrapolées de l'analyse faite ci-dessus. La première intervention à envisager est de caractériser les variations de poids initiales, de mentionner qu'elles sont liées à une modification de métabolisme et de l'alimentation et d'expliquer ce qu'implique un retour à un métabolisme normal. La seconde intervention est le recours à une diététicienne. En effet, comme discuté précédemment, les patients de ce collectif qui ont bénéficié d'un suivi diététique ont tendance à moins reprendre de poids et il est vraisemblable qu'au sein d'un plus grand collectif la tendance se confirme. La durée optimale du suivi diététique reste à déterminer.

Propositions

Ce travail se base sur de nombreuses tendances et d'hypothèses. Parmi les données récoltées, une quantité importante d'éléments manquent. Voici une proposition quant à une suite possible à ce travail si l'on souhaitait obtenir des résultats porteurs de plus d'informations pertinentes.

La première proposition est de réaliser un travail prospectif. Ce travail inclurait tous les nouveaux cas âgés de 18 à 80 ans, se présentant consécutivement à la consultation d'EDM avec une hyperthyroïdie. Un effectif de 50 patients est nécessaire afin de permettre une interprétation valable des résultats. Les informations de base concernant les patients (la nationalité, le niveau de formation, état civil) seraient systématiquement demandées.

La deuxième proposition consiste en l'établissement d'un formulaire initial contenant une liste d'éléments anamnestiques, cliniques et laboratoire à rechercher, complété lors de la première consultation. Les éléments importants à obtenir seraient notamment un poids de forme aussi précis que possible (à partir de dossier du médecin généraliste par exemple) ainsi que l'histoire pondérale du patient et son passé médical. Une évaluation de l'activité physique de la personne ainsi que de son comportement alimentaire pourrait aussi être utile. Une recherche exhaustive des symptômes et signes causés par l'hyperthyroïdie serait entreprise.

La troisième proposition implique un suivi structuré temporellement avec des consultations de suivi après 2 semaines, 1, 3, 6, 9, 12, 18 et 24 mois, auxquelles pourraient s'ajouter des consultations supplémentaires si nécessaire. Idéalement, les consultations de suivi se passeraient au même moment de la journée et le poids serait pris dans des conditions définies préalablement et semblables d'une consultation à l'autre. Les formulaires de suivi prendraient en compte l'évolution des signes et des symptômes, de même qu'un suivi des interventions entreprises par le patient, qu'elles soient proposées par le médecin ou initiées spontanément par le patient (consultations diététiques, régimes, augmentation de l'activité physique). Pour les patients qui souhaiteraient être suivis par leur médecin généraliste, il pourrait être possible d'intégrer celui-ci au projet.

La quatrième proposition serait d'effectuer une prise en charge thérapeutique homogène selon le suivi des concentrations hormonales plasmatiques afin de corriger de manière adéquate l'hyperthyroïdie et d'éviter le passage en hypothyroïdie puisque ceci pourrait être inducteur d'une prise de poids excessive.

Finalement, une fois les données récoltées, elles seraient analysées par un statisticien expérimenté afin d'éviter des erreurs d'interprétation statistique.

Conclusion

Ce travail, bien que méthodologiquement imparfait, montre comme de précédentes études l'ont montré qu'il existe souvent une perte de poids accompagnant un épisode inaugural de maladie de Basedow. Il montre qu'il existe une tendance chez les patients souffrant de cette maladie à prendre du poids suite au traitement. Le poids pris n'est pas seulement la compensation du poids perdu avant le diagnostic mais comprend aussi un surplus de reprise. Au vu des données manquantes, des facteurs prédisposants à un surplus de reprise n'ont pas pu être déterminés, mais des tendances peuvent être décrites. Après 18 à 24 mois de suivi, la catégorie d'IMC dans laquelle les patients se trouvent correspond fréquemment à la catégorie d'IMC dans laquelle ils se situaient avant l'apparition de la maladie. Le sexe et l'âge ne semblent pas jouer de rôle dans les variations pondérales associées à la maladie de Basedow. L'importance de la perturbation des concentrations hormonales ne semble pas influencer sur l'importance de la perte pondérale au diagnostic. Par contre, les patients avec 6 symptômes et plus présents au moment du diagnostic ont une T4 libre plus élevée que ceux qui se présentent avec moins de 6 symptômes. Il ne semble pas que l'IMC au diagnostic ni l'IMC de forme soient corrélés au surplus de poids pris. Le seul facteur de risque possiblement lié à une reprise de poids nette élevée mis en évidence lors de ce travail est la sur-correction iatrogène de l'hyperthyroïdie, avec un passage en hypothyroïdie après 18 à 24 mois de suivi. On note aussi une tendance à reprendre moins de poids si un suivi diététique a eu lieu. De ce fait, un tel suivi pourrait être proposé aux patients dont l'histoire pondérale semble montrer de nombreuses variations de poids, à ceux dont le poids suite au traitement semble difficile à stabiliser et à ceux qui souhaitent s'informer sur le sujet.

Au vu du nombre de patients pour lesquels les données concernant le poids précédant le diagnostic manquent, on peut penser que les enjeux pondéraux ne sont pas prioritaires aux yeux du médecin lors des premières consultations. De ce point de vue, la prise en charge pourrait être améliorée en sensibilisant les médecins à l'importance d'une anamnèse comprenant les antécédents pondéraux des patients et une investigation du comportement alimentaire. Un tel interrogatoire pourrait amener le médecin et le patient à discuter des effets de l'hyperthyroïdie sur le métabolisme corporel et des répercussions que le traitement peut avoir, notamment au niveau pondéral. Cela pourrait aussi donner l'opportunité au médecin de proposer un suivi diététique au patient. Le patient étant sensibilisé à ces points, une partie de la reprise pondérale excessive pourrait potentiellement être prévenue.

Remerciements

Un grand merci à Luc Portmann pour sa supervision et ses conseils avisés, sa grande disponibilité et pour ses encouragements tout au long de ce travail.

Merci à Evelyne Mischler pour son aide durant la récolte des données et pour m'avoir offert une place dans son bureau. J'ai beaucoup apprécié la bonne humeur qui y règne!

Merci à Harm Cronie pour ses conseils, sa patience, pour le temps pris pour m'initier à l'utilisation du programme Latex et pour sa disponibilité lorsque je n'arrivais pas à le faire fonctionner!

Merci aux secrétaires du CMA d'avoir pris le temps de m'aider lors de la recherche des dossiers.

Merci au Centre informatique de Université de Lausanne pour m'avoir accordé la licence d'utilisation pour le programme SPSS 18.

Finalement un grand merci à Julien Ducry, Lucie Favre et Chiara Ferrario qui m'ont très bien accueillie durant mon stage dans le service d'Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme. Pouvoir suivre leurs consultations m'a appris de nombreuses choses, que ce soit sur le plan médical ou sur le plan humain et m'a permis de voir cette recherche avec un regard nouveau.

Bibliographie

- [1] Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community : a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clinical Endocrinology*. 1995 Jul;43(1) :55–68.
- [2] Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, et al. American Association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocrine practice*. 2002 December ;8(6) :457–469.
- [3] Dickinson AJ. Clinical Manifestations. In : Wiersinga WM, Kahaly GJ, editors. *Graves orbitopathy : A Multidisciplinary Approach*. *Graves orbitopathy : A Multidisciplinary Approach*. Karger ; 2007. p. 1–26.
- [4] Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. In : Saunders WB, editor. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. ; 2002. p. 374–421.
- [5] Franklyn JA, Sheppard MC, Maisonneuve P. Thyroid function and mortality in patients treated for hyperthyroidism. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*. 2005 Jul ;294(1) :71–80.
- [6] Portmann L, Giusti V. Variations pondrales et hyperthyroïdie : quels enjeux ? *Revue Médicale Suisse*. 2007 avril;(105).
- [7] ; 2011 [cited 24.05.2011]. Available from : http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.
- [8] Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, et al. Thyroid Gland Disorders. In : *Harrison's Manual of Medicine*. 17th ed. McGraw-Hill Professional ; 2009. p. 925–933.
- [9] ; 2011 [cited 24.05.2011]. Available from : www.compendium.ch.
- [10] Furszyfer JA, Kurland LT, McConahey WM, Elveback LR. Graves' disease in Olmsted County, Minnesota, 1935 through 1967. *Mayo Clinic Proceedings*. 1970;(45) :636–644.
- [11] Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, Franklyn JA. Older Subjects with Hyperthyroidism Present with a Paucity of Symptoms and Signs : A Large Cross-Sectional Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun ;95(6) :2715–2726.

- [12] Abid M, Billington CJ, Nuttall FQ. Thyroid Function and Energy Intake During Weight Gain Following Treatment of Hyperthyroidism. *Journal of the American College of Nutrition*. 1999 Apr ;18(2) :189 –193.
- [13] Dale J, Daykin J, Holder R, Sheppard MC, Franklyn JA. Weight gain following treatment of hyperthyroidism. *Clinical Endocrinology*. 2001 ;(55) :233–239.
- [14] Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BWJH, et al. Overweight, obesity, and depression : a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Archives of General Psychiatry*. 2010 Mar ;67(3) :220–229.
- [15] Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, et al. Eating Disorders. In : *Harrison's Manual of Medicine*. 17th ed. McGraw-Hill Professional ; 2009. p. 1093–1095.