

Dysthyroïdies subcliniques quand un peu devient assez

2

Geneviève Rondeau

Devant la définition des dysthyroïdies subcliniques, point de controverse ! La confusion s'installe toutefois lorsqu'on s'attaque au dépistage et au traitement de ces « anomalies de laboratoire », faute de données solides. Les dysthyroïdies subcliniques laissent perplexes. À force de lire, on reste souvent avec plus de questions qu'au départ ! Coup d'œil à l'équilibre subtil et complexe de la maladie thyroïdienne subclinique. Quand un peu devient assez.

Définir les limites... de la TSH

Les dysthyroïdies subcliniques se définissent par une valeur anormale de l'hormone thyroïdienne (TSH), élevée dans le cas de l'hypothyroïdie subclinique et abaissée dans le cas de l'hyperthyroïdie subclinique, alors que les valeurs de la thyroxine (T₄) libre et de la triiodothyronine (T₃) sont normales. Dans cet article, nous aborderons surtout l'hypothyroïdie subclinique, affection plus fréquente. Pour en savoir plus sur l'hyperthyroïdie subclinique, consultez l'article des D^{res} Daoust et Mircescu intitulé : « Quand la thyroïde s'emballe », dans le présent numéro.

L'hypothyroïdie subclinique est un état d'insuffisance thyroïdienne légère (TSH de 4,5 mUI/l-10 mUI/l) ou modérée (TSH > 10 mUI/l) caractérisé par une TSH plus élevée que la limite supérieure établie et des concentrations normales d'hormones thyroïdiennes¹. Sa prévalence est de 4 % à 10 % dans la population adulte, selon deux grandes études populationnelles^{2,3}, et peut atteindre jusqu'à 20 % dans certains sous-groupes, tels que les femmes et les gens de plus de 60 ans⁴. Par ailleurs, la réplétion en iode d'une population pourrait accroître l'incidence de carences en hormones thyroïdiennes (prévalence de 4 % dans

Encadré

État de réplétion en iode des populations et dysthyroïdie⁶

La réplétion en iode d'une population détermine les dysthyroïdies les plus prévalentes. En effet, une population qui présente une carence en iode sera plus souvent atteinte d'hyperthyroïdie et d'autonomie thyroïdienne. À l'opposé, une région où la consommation en iode est importante connaîtra plus de cas d'hypofonctionnement de la thyroïde. La carence légère semble protéger contre l'auto-immunité thyroïdienne alors que le surplus d'iode amène une inhibition de la synthèse des hormones thyroïdiennes (phénomène de Wolff-Chaikoff) dans un terrain auto-immun prédisposé¹.

des zones avec déficience en iode comme l'Italie contre 24 % dans les zones de réplétion adéquate en iode comme l'Islande et la Hongrie⁵) (encadré)⁶.

La prévalence de l'hypothyroïdie subclinique dépend directement de la limite supérieure fixée du taux de TSH, qui tourne autour de 5 mUI/l dans la plupart de nos laboratoires. Au cours des trois dernières décennies, la limite supérieure de la normale est passée de 10 mUI/l avec les dosages de première génération à entre 4,5 mUI/l et 5 mUI/l avec les immuno-essais plus performants. Le débat sur cette limite supérieure n'est pas clos cependant ! Les groupes qui militent en faveur d'une diminution de la limite supérieure de la TSH autour de 2,5 mUI/l mentionnent que les patients ayant un taux de TSH entre 3 mUI/l et 4,5 mUI/l ont un plus haut taux d'auto-immunité thyroïdienne et d'évolution vers une hypothyroïdie avérée. Toutefois,

La D^{re} Geneviève Rondeau, endocrinologue, exerce au Centre hospitalier de l'Université de Montréal et est professeure adjointe de clinique à l'Université de Montréal. Elle est membre de l'équipe de cancer de la thyroïde du CHUM.

pour leurs opposants, ces légères élévations de la TSH peuvent être réversibles et le coût d'un remplacement par la lévothyroxine, sans bienfaits manifestes, serait énorme. Il est cependant bien accepté que la TSH augmente avec l'âge et que le diagnostic d'hypothyroïdie subclinique chez des octogénaires doit effectivement être adapté³. De plus, la distribution des concentrations sériques de TSH dans une population dite saine ne décrit pas une courbe gaussienne³. Elle est asymétrique au profit des concentrations normales-basses de TSH. Bien que la moyenne géométrique d'une grande population sans facteur de risque d'auto-immunité thyroïdienne, tirée de l'étude NHANES III, soit de 1,49 mUI/l, 9 % des adultes étudiés présentaient un taux supérieur à 2,5 mUI/l.

Peut-on prédire le devenir ?

La cause la plus fréquente d'hypothyroïdie subclinique demeure la thyroïdite lymphocytaire chronique (dite de Hashimoto). Toutefois, il existe aussi d'autres causes, comme la supplémentation inadéquate en lévothyroxine d'un patient hypothyroïdien, la prise de certains médicaments (amiodarone, lithium, etc.), la radiothérapie et la rémission d'un syndrome de T₃ basse. En fait, les causes d'hypothyroïdie avérée peuvent toutes s'appliquer à l'hypothyroïdie subclinique⁷. Et les patients n'ont pour la plupart aucun symptôme. L'étude populationnelle Colorado, dans laquelle des sujets ont répondu à des questionnaires validés portant sur 17 symptômes d'hypothyroïdie, a observé une corrélation entre une TSH plus élevée et le nombre de symptômes comptabilisés. Une légère hausse du nombre de symptômes semblait associée à une détérioration progressive de la fonction thyroïdienne⁴. Toutefois, tel que les chercheurs l'avaient envisagé, les sensibilités et les valeurs prédictives positives associées ont été faibles, indiquant possiblement un taux élevé de faux positifs pour un symptôme pris individuellement.

Chaque année, de 2 % à 5 % des cas d'hypothyroïdie subclinique évolueront vers une hypothyroïdie

avérée. Le taux de progression est proportionnel à la concentration initiale de TSH et est plus important en présence d'anticorps antithyroïdiens (majoritairement les anticorps antithyroperoxydase qui sont plus sensibles et plus spécifiques à la thyroïdite de Hashimoto). On peut espérer un retour à une TSH normale sans traitement chez de 30 % à 60 % de la population souffrant d'hypothyroïdie subclinique après quelques années d'observation⁸.

Comment décider quel patient traiter ?

Parmi les conséquences possibles d'une hypothyroïdie subclinique non traitée, on trouve le dysfonctionnement diastolique, une fonction endothéliale vasculaire modifiée associée à un risque d'athérosclérose coronarienne, l'élévation des taux de cholestérol total et de cholestérol LDL, des symptômes du spectre de l'hypothyroïdie ainsi que des manifestations neuropsychiatriques (dépression, démence chez les femmes) et neuromusculaires. Cependant, l'association entre toutes ces conséquences et l'hypothyroïdie subclinique et l'avantage d'un remplacement par la lévothyroxine sont appuyés par des données probantes allant de faibles à insuffisantes¹. Dans deux études, l'hypothyroïdie subclinique (TSH > 10 mUI/l) accroissait le risque de maladie cardiaque chez des patients de plus de 65 ans⁹. Certaines études, mais pas toutes, montrent une association entre une TSH élevée et un bilan lipidique perturbé^{10,11}. Les répercussions cliniques de cette association sur le risque cardiovasculaire ne sont toutefois pas prouvées.

Un consensus réunissant des experts de l'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), de l'Endocrine Society (ES) et de l'American Thyroid Association (ATA) a recommandé le dépistage des dysthyroïdies subcliniques dans la population générale par un dosage de la TSH à partir de 35 ans chez les femmes et tous les cinq ans par la suite, à partir de 65 ans chez les hommes et à la première visite prénatale chez les femmes enceintes¹². Plus récemment, un autre groupe d'experts a pour sa part rejeté le dépis-

Chaque année, de 2 % à 5 % des cas d'hypothyroïdie subclinique évolueront vers une hypothyroïdie avérée. Le taux de progression est proportionnel à la concentration initiale de TSH et est plus important en présence d'anticorps antithyroïdiens.

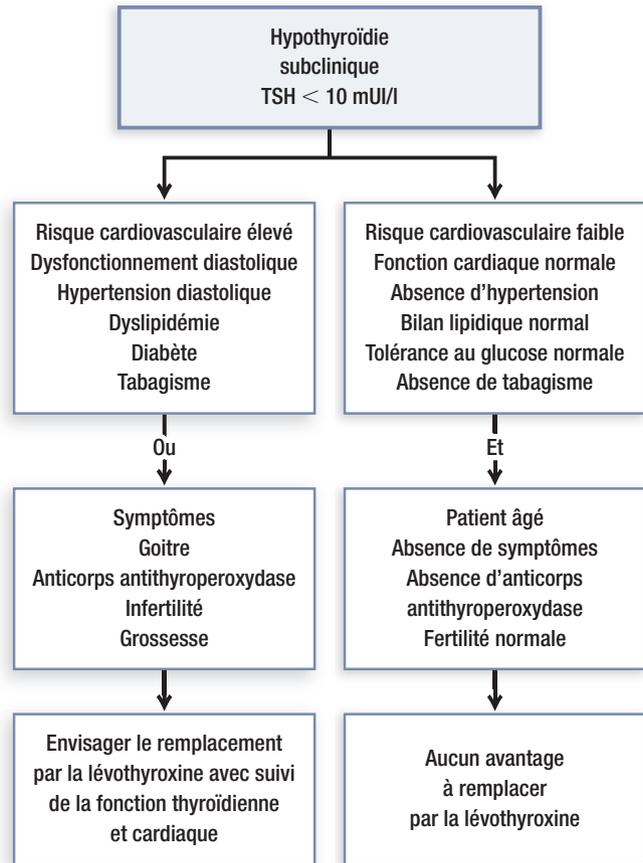
tage universel et a plutôt proposé de tester les populations à risque suivantes : femmes de plus de 60 ans, patients ayant reçu un traitement par l'iode radioactif ou de radiothérapie, ayant des antécédents de chirurgie de la thyroïde, de maladie thyroïdienne ou de fibrillation auriculaire, atteints de diabète de type 1, de maladies auto-immunes ou ayant des antécédents familiaux de dysthyroïdies¹.

L'évaluation d'un patient présentant un bilan compatible avec une hypothyroïdie subclinique devrait tout d'abord comprendre une confirmation des résultats dans un intervalle de huit à douze semaines. Le cas échéant, on devrait chercher des antécédents familiaux de dysthyroïdie, un traitement dans le passé pour une hyperthyroïdie (iode radioactif, thyroïdectomie partielle), des signes et symptômes d'hypothyroïdie et la présence d'un goitre. En outre, le bilan lipidique devrait être révisé. Une attention spéciale devrait être portée aux femmes enceintes et à celles qui souhaitent le devenir (*voir plus loin*). Le dosage des anticorps antithyroperoxydase n'a pu faire l'objet de recommandations précises, faute de preuves, mais la présence de tels anticorps est habituellement liée à un taux plus important de progression vers l'hypothyroïdie (4,3 % contre 2,6 % par année chez les personnes sans anticorps)¹ et peut donc parfois être utile à la prise de décision.

Le traitement de l'hypothyroïdie subclinique demeure un dilemme clinique. La preuve : treize experts américains dans le domaine ont été réunis en 2004 afin de proposer des lignes directrices reposant sur des données probantes en matière de dépistage, de diagnostic et de traitement de l'hypothyroïdie subclinique¹. Le remplacement par la lévothyroxine est recommandé chez les patients dont la TSH dépasse 10 mUI/l. Le groupe d'experts a toutefois conclu à une insuffisance de preuves pour le traitement systématique de patients dont la TSH est comprise entre 4,5 (5,0) mUI/l et 10 mUI/l et préconise plutôt un suivi tous les six à douze mois. Cependant, les trois grandes sociétés américaines ont plutôt recommandé le traitement lorsque la TSH se situe entre 4,5 (5,0) mUI/l et 10 mUI/l, prétextant le manque de preuves relatives aux avantages de ne pas traiter¹³. En pratique, que fait-on ? Il semble raisonnable de traiter les patients non âgés présentant des symptômes d'hypothyroïdie ou des facteurs de risque cardiovasculaire, qui ont un

Figure

Évaluation et traitement de l'hypothyroïdie subclinique⁷



Algorithme décisionnel pour le remplacement par la lévothyroxine chez les patients dont la TSH se situe entre 5 mUI/l et 10 mUI/l.

Adapté de : Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008 ; 29 (1) : 76-131. © 2008 The Endocrine Society. Reproduction autorisée.

goitre ou des anticorps antithyroïdiens ainsi que les femmes enceintes et les patientes infertiles puisque les symptômes et les facteurs de risque sont potentiellement réversibles par un traitement (*figure*)⁷. La lévothyroxine est le médicament de choix pour traiter l'hypothyroïdie subclinique. Les préparations de T₃ ou l'association de T₃ et de T₄ ne sont pas indiquées. Des doses faibles (25 µg ou 50 µg, 1 f.p.j.) sont habituellement suffisantes pour normaliser le bilan thyroïdien. Chez les personnes qui seront traitées, les valeurs de TSH ciblées devraient être fonction de l'âge : de 1 mUI/l à 3 mUI/l lorsque le patient a moins de 60 ans, de 3 mUI/l à 4 mUI/l lorsqu'il a entre 60 et 75 ans et de 4 mUI/l à 6 mUI/l lorsqu'il a plus de 75 ans⁷.

Tableau

Ajustements de la lévothyroxine chez des femmes enceintes atteintes d'une hypothyroïdie préexistante¹⁶

TSH (mUI/l)	Ajout de lévothyroxine
2,5 – 5	12,5 µg/j – 25 µg/j
5 – 10	25 µg/j – 50 µg/j
10 – 20	50 µg/j – 75 µg/j
> 20	75 µg/j – 100 µg/j

Un des risques associés au traitement de l'hypothyroïdie subclinique est la décompensation d'une maladie cardiaque sous-jacente chez un patient atteint d'athérosclérose coronarienne ou très âgé. Le cas échéant, il faut commencer par une faible dose de lévothyroxine (de 12,5 µg à 25 µg, 1 f.p.j.) et l'augmenter de façon progressive toutes les huit semaines¹⁴. Un autre risque est l'hyperthyroïdie iatrogénique qui peut être évitée par une surveillance de la TSH dans les six à huit semaines suivant l'instauration du traitement ou après un changement de dose. Un contrôle de la TSH devrait être prescrit tous les six à douze mois par la suite¹⁴.

Hypothyroïdie et grossesse

L'hypothyroïdie subclinique toucherait de 2 % à 3 % des femmes enceintes¹⁵. Est-ce que les risques sont bien réels ? On signale, en effet, plus de fausses couches spontanées et d'accouchements prématurés¹⁵. Le remplacement par la lévothyroxine chez des patientes s'est révélé bénéfique et a permis d'éviter les complications obstétricales précoces, sans modifier le devenir neuropsychologique du bébé. L'hypothyroïdie avérée a, quant à elle, des répercussions importantes sur le développement du cerveau du fœtus. Puisque les bienfaits du traitement dépassent les risques, il est recommandé de traiter toute femme en-

ceinte de manière à obtenir un taux de TSH inférieur à 2,5 mUI/l au premier trimestre et à 3,0 mUI/l aux deuxième et troisième trimestres, surtout en présence d'anticorps antithyroïdiens¹⁶. Un suivi de la TSH devrait être effectué quatre semaines après le début du traitement et chaque trimestre par la suite¹⁶. Il est important de mentionner que les besoins en lévothyroxine d'une femme enceinte sont de 30 % à 50 % plus élevés que ceux d'une femme non gravide à partir de la quatrième à la sixième semaine de grossesse.

Si l'hypothyroïdie était présente avant la grossesse, le médecin doit ajuster la dose de lévothyroxine afin d'obtenir une TSH sous 2,5 mUI/l avant la grossesse. Il existe quelques approches pour l'ajustement de la lévothyroxine chez les femmes enceintes (*tableau*)¹⁶. Une des méthodes utilisées en pratique consiste à augmenter de 30 % la dose de lévothyroxine dès que la grossesse est confirmée (ce qui équivaut à deux comprimés supplémentaires par semaine), puis à vérifier la TSH quatre semaines plus tard. Il faut garder en tête qu'environ le quart des femmes enceintes parviendront à maintenir une fonction thyroïdienne adéquate au premier trimestre sans ajustement médicamenteux, mais auront besoin d'un ajustement plus tard durant la grossesse¹⁶.

Que faire quand les symptômes persistent malgré le traitement ?

Une des indications du traitement d'une hypothyroïdie subclinique avec une TSH inférieure à 10 mUI/l est la présence de symptômes compatibles. Le clinicien et le patient peuvent décider d'un commun accord d'un essai thérapeutique de quelques mois à la fin duquel le traitement sera cessé en l'absence d'une diminution considérable des symptômes. S'il y a persistance des symptômes malgré l'atteinte d'une euthyroïdie, le clinicien et le patient doivent conclure qu'il n'y a pas de lien avec la dysthyroïdie. Il n'est jamais indiqué de prescrire de la lévothyroxine à un patient présentant des symptômes d'hypothyroïdie,

Il semble raisonnable de traiter les patients non âgés présentant des symptômes d'hypothyroïdie ou des facteurs de risque cardiovasculaires, qui ont un goitre ou des anticorps antithyroïdiens ainsi que les femmes enceintes et les patientes infertiles puisque les symptômes et les facteurs de risque sont potentiellement réversibles par un traitement.

Repère

mais dont les marqueurs biochimiques sont normaux. Les preuves sont insuffisantes pour traiter le patient dans un tel contexte, compte tenu des effets indésirables potentiels, comme l'hyperthyroïdie iatrogénique qui touche 20 % des patients traités⁷.

L'effet de la lévothyroxine sur les symptômes d'hypothyroïdie fait aussi l'objet de controverse. Certaines études ont révélé une atténuation des symptômes et une amélioration de la fonction cognitive après un an de traitement¹⁷. Cependant, le traitement n'améliorerait pas la qualité de vie générale du patient. Ces effets semblent limités aux valeurs de TSH égales ou supérieures à 10 mUI/l.

Il est toutefois important que le clinicien vérifie certains aspects de la prise de lévothyroxine afin de s'assurer que l'essai thérapeutique est tenté dans des conditions optimales. Une étude récente a montré que la TSH est significativement plus élevée lorsque la lévothyroxine est prise au repas ou le soir par rapport à une prise à jeun le matin¹⁸. Cette différence est statistiquement significative (2,93 mUI/l ± 3,29 mUI/l contre 1,06 mUI/l ± 1,23 mUI/l) et peut s'avérer cliniquement significative dans les extrêmes de l'intervalle de confiance. Une seconde étude s'étant penchée sur le moment d'administration de la lévothyroxine (matin à jeun ou soir à distance d'un repas) a constaté que la TSH était plus basse et que la T₄ libre était plus élevée lorsque le médicament était administré systématiquement au coucher, ce qui ne se révélait toutefois pas cliniquement significatif dans un questionnaire de qualité de vie¹⁹. La prise au coucher demeure donc une option thérapeutique, si c'est ce que préfère le patient.

L HYPOTHYROIDIE est une anomalie fréquemment découverte au moment du bilan annuel. C'est donc un problème que le médecin de première ligne voit régulièrement. Le traitement fait encore l'objet de beaucoup de controverses, car il existe peu de preuves solides. Des recommandations d'experts peuvent guider nos décisions diagnostiques et thérapeutiques. Bien

souvent, la conduite à tenir dépend de chaque patient de façon à entraîner un maximum d'avantages et un minimum de risques. 

Date de réception : le 30 juillet 2011

Date d'acceptation : le 15 septembre 2011

La D^{re} Geneviève Rondeau a reçu un soutien de recherche en formation spécialisée de Genzyme en 2010-2011.

Bibliographie

1. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH et coll. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291 (2) : 228-38.
2. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM et coll. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43 (1) : 55-68.
3. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD et coll. Serum TSH, T₄, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (2) : 489-99.
4. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G et coll. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160 (4) : 526-34.
5. Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J et coll. Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47 (1) : 87-92.
6. Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A et coll. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (3) : 765-9.
7. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29 (1) : 76-131.
8. Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M et coll. Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. *Arch Intern Med* 2007; 167 (14) : 1533-8.
9. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E et coll. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med* 2005; 165 (21) : 2460-6.
10. Michalopoulou G, Alevizaki M, Pipingos G et coll. High serum cholesterol levels in persons with 'high-normal' TSH levels: should one extend the definition of subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol* 1998; 138 (2) : 141-5.
11. Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromso Study. *J Intern Med* 2006; 260 (1) : 53-61.

Il est important que le clinicien vérifie certains aspects de la prise de lévothyroxine afin de s'assurer que l'essai thérapeutique est tenté dans des conditions optimales.

Repère

Summary

Subclinical thyroid dysfunction: when a little becomes enough... Subclinical thyroid dysfunctions consist of abnormal values of thyroid-stimulating hormone (TSH) – elevated in the case of subclinical hypothyroidism – combined with normal range values of free thyroxine (T_4) and triiodothyronine (T_3). Each year, 2% to 5% of patients with subclinical hypothyroidism will evolve towards overt hypothyroidism. Progression rate to hypothyroidism is in proportion with initial TSH level, and is more important when antithyroid antibodies are positive. Even though treatment often remains a dilemma, it seems appropriate to treat symptomatic patients, as well as pregnant and infertile women, patients at risk of cardiovascular disease and when a goiter and antithyroid antibodies are present because these specific dysfunctions are reversible. Pregnancy, for its part, is a particular chapter of subclinical hypothyroidism. First trimester TSH level should be 2.5 mIU/L or less.

12. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB et coll. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160 (11): 1573-5.
13. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ et coll. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (1): 581-5; discussion 586-7.
14. Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345 (4): 260-5.
15. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G et coll. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; 12 (1): 63-8.
16. Abalovich M, Amino N, Barbour LA et coll. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (8 suppl.): S1-S47.
17. Cooper DS, Halpern R, Wood LC et coll. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984; 101 (1): 18-24.
18. Bach-Huynh TG, Nayak B, Loh J et coll. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (10): 3905-12.
19. Bolk N, Visser TJ, Nijman J et coll. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med* 2010; 170 (22): 1996-2003.