

Diagnostic et prise en charge

Hypothyroïdie : quand ne pas la traiter ?

Contrairement à l'hypothyroïdie franche (prévalence ~0.3%) dont la prise en charge est bien établie, l'indication du traitement substitutif de l'hypothyroïdie subclinique (HS), qui représente actuellement la forme la plus courante d'hypothyroïdie primaire (prévalence ~4 à 10%), reste encore débattue en particulier chez les sujets âgés (1, 2). Les résultats de l'étude récente TRUST suggèrent que le traitement de lévothyroxine chez des sujets âgés avec HS n'améliore pas les scores des symptômes de l'hypothyroïdie (3).

La mise en évidence de perturbation des tests thyroïdiens compatible avec une HS, à savoir un taux sérique de TSH (Thyroid Stimulating Hormone) élevé au dessus de la norme supérieure de l'intervalle de référence avec un taux sérique de thyroxine libre (T4L) dans la norme, implique de répondre d'abord aux questions suivantes avant d'envisager des investigations thyroïdiennes supplémentaires et/ou un traitement substitutif :

Exclure une élévation isolée de la TSH non liée à une pathologie thyroïdienne primaire

La TSH peut augmenter de manière transitoire lors de la phase de récupération du « euthyroid sick syndrome » ou « non-thyroidal illness syndrome », situation fréquente chez les patients hospitalisés. Cette entité correspond à une réponse adaptative de l'organisme pour l'épargne énergétique dans le contexte de maladies générales modérées ou sévères avec une inhibition de l'axe thyroïdien (et des autres axes hypothalamo-hypophysaires sauf pour le corticotrope), suivie par une phase de résolution spontanée associée à une élévation modérée de la TSH qui ne dépasse pas en général 20 mUI/l. Dans ce cas, un traitement substitutif n'est pas indiqué.

L'insuffisance surrénalienne inaugurale peut être associée à une élévation modérée de la TSH par levée du feedback négatif du cortisol sur les cellules thyroïdiennes de l'hypophyse qui sécrètent la TSH. Ceci pose le diagnostic différentiel d'un syndrome polyglandulaire associant une maladie d'Addison et une hypothyroïdie de Hashimoto (syndrome de Schmidt). La TSH se normalise quelques jours après l'introduction du traitement substitutif d'hydrocortisone. D'ailleurs, il est impératif de se souvenir que même en cas d'hypothyroïdie franche, une substitution en lévothyroxine ne doit pas être introduite qu'après une couverture en hydrocortisone.

Une élévation aiguë et transitoire de la TSH sans dysthyroïdie peut être observée en début de traitement par amiodarone qui d'une part inhibe la désiodinase responsable de la conversion de T4 en T3, et d'autre part antagonise le récepteur de la T3 au niveau des cellules thyroïdiennes et interrompt le feedback négatif de la T3 sur la TSH. En l'absence de pathologie thyroïdienne sous-jacente,



Dr Sara De Giorgi
Lausanne



Dr Faiza Lamine
Lausanne



Dr Gerasimos
P. Sykiotis
Lausanne

les tests thyroïdiens se normalisent dans les 2 à 3 mois. Pour les patientes sous amiodarone, une surveillance de la fonction thyroïdienne tous les 3–4 mois est recommandée.

Rarement, une élévation isolée de la TSH et discordante avec la clinique (p.ex., chez une personne asymptomatique) peut être d'origine analytique telle que la présence d'anticorps hétérophiles ou anticorps humains anti-animal (p.ex. anti-souris), ou anticorps anti-TSH ou facteur rhumatoïde qui interfèrent surtout dans les méthodes immunométriques (dites sandwich). Le diagnostic est rectifié en contrôlant le dosage de la TSH par un test immunologique par compétition. Pour valider l'interférence analytique et clarifier sa source, une collaboration étroite avec un laboratoire spécialisé est nécessaire.

Egalement rare, l'hypothyroïdie centrale dans le contexte de pathologie hypophysaire (p.ex. adénome, craniopharyngiome) peut se révéler par une élévation modérée (<6–7 mUI/l) de la TSH en lien avec une forme bio-inactive. La T4L sérique est habituellement basse dans ce cas.

Une élévation de la TSH inappropriée à un taux de T4L dans la norme supérieure voir franchement élevée doit faire suspecter une hyperthyroïdie centrale sur un adénome hypophysaire sécrétant la TSH (TSH-ome). Evidemment, aucune substitution en lévothyroxine ne doit être introduite dans un tel cas.

Confirmer le caractère persistant de l'HS

Chez les sujets sains, les taux de TSH varient au cours de la journée en moyenne jusqu'à 50% avec un pic le soir au coucher et un nadir en fin d'après-midi. Parmi les sujets qui présentent une TSH légèrement élevée <7 mUI/l à une seule reprise, le taux de TSH se normalise spontanément dans 40% des cas dans un délai de 2 ans. De ce fait, en cas de constellation biologique compatible avec une HS, un contrôle des tests thyroïdiens avec les anticorps anti-thyroperoxydase (ATPO) après 2 à 3 mois est indiqué avant d'envisager un traitement en dehors du contexte de grossesse. Par contre, chez les femmes enceintes, un contrôle de la fonction thyroïdienne doit être fait au plus tard à quelques jours d'intervalle pour ne pas compromettre le pronostic cognitif fœtal en cas d'HS maternelle non substituée (4).

L'HS peut être mise en évidence dans le contexte d'une thyroïdite (subaigüe, silencieuse, post-partum, médicamenteuse, post-radiothérapie cervicale externe ou post-radiothérapie métabolique à l'iode 131), dans les 3–12 mois qui suivent la phase initiale de thyrotoxicose. Dans la plupart de cas, l'HS dans ce contexte est le plus souvent transitoire mais l'évolution vers l'hypothyroïdie franche est observée dans 10–20% des cas. Toutefois, la radiothérapie cervicale externe et la radiothérapie métabolique à l'iode 131 conduisent souvent à une hypothyroïdie franche permanente.

Après une lobectomie diagnostique ou thérapeutique pour nodule thyroïdien, seulement 5–10% des patients présentent une hypothyroïdie franche permanente. Dans ce contexte, il ne faut pas se dépêcher de substituer une discrète hypothyroïdie subclinique post-opératoire, parce que l'augmentation de la TSH est un stimulus physiologique nécessaire pour que le lobe restant puisse compenser. Une atteinte d'au moins 6 mois paraît raisonnable dans ce contexte.

Pour les sujets avec une hypothyroïdie primaire substituée, une élévation isolée de la TSH peut être observée si le délai de 6 à 8 semaines après un changement posologique n'est pas respecté. Les autres causes incluent la mauvaise compliance et la malabsorption notamment d'origine médicamenteuse (p.ex. inhibiteur de la pompe à protons, prise concomitante de fer, calcium, colestyramine, colestipol, chélateurs de phosphate, etc.). D'autres médicaments peuvent augmenter le taux de TSH (p.ex. TSH recombinante – Thyrogen®) ou les besoins en lévothyroxine comme le lithium, les inducteurs du cytochrome p450 (CYP3A4) tels que la rifampicine, la phénytoïne, le phénobarbital et la carbamazépine ainsi que les inhibiteurs de la tyrosine kinase dont certains sont indiqués dans le traitement des cancers thyroïdiens réfractaires et progressifs.

Rechercher les manifestations cliniques et les complications de l'HS

Les patients avec HS sont soit asymptomatiques soit avec des symptômes aspécifiques de type asthénie, fatigue musculaire, intolérance au froid, constipation, symptômes dépressifs, baisse des fonctions cognitives et mnésiques, prise de poids modérée de l'ordre d'environ 0.5 kg par 1 mUI/L de TSH au dessus de la norme (5). Plus la TSH est élevée, plus ces symptômes augmentent en nombre et en intensité.

L'HS peut progresser vers l'hypothyroïdie franche surtout dans le contexte de thyroïdite auto-immune de Hashimoto caractérisée par la présence d'ATPO et qui représente la cause la plus fréquente d'HS endogène. La présence d'ATPO double le risque de progression de l'HS vers l'hypothyroïdie franche avec une incidence annuelle de 4% chez les femmes (6). Un taux de TSH plus élevé (> 12–15 mUI/l) augmente aussi ce risque. Le traitement substitutif de l'HS permettrait ainsi d'éviter de se retrouver dans le contexte d'hypothyroïdie franche avec des symptômes plus sévères.

Sur le plan cardiovasculaire, l'HS principalement avec TSH > 10 mUI/l est associée à une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire (insuffisance coronarienne, insuffisance cardiaque, AVC). L'HS est aussi associée à une augmentation du cholestérol total, du LDLc, de l'épaisseur intima-média carotidienne, de la dysfonction endothéliale, et d'autres indicateurs métaboliques (p.ex. IMC, tour de taille, NAFLD) (7–10).

TAB. 1	Quoi ne pas faire en cas de bilan thyroïdien compatible avec une hypothyroïdie subclinique
	• Doser la T3
	• Demander une échographie cervicale systématique
	• Instaurer un traitement substitutif sans répéter le bilan thyroïdien
	• Promettre au patient que la substitution va améliorer tous ses symptômes
	• Redoser la TSH trop tôt (<6 semaines) après une adaptation posologique
	• Adresser tous les patients au spécialiste

Chez les femmes en âge de procréer, l'HS est potentiellement associée à un risque élevé de fausses couches et complications gravidiques. Ce risque est majoré si les ATPO sont positifs (11, 12). L'impact sur le pronostic neurocognitif de l'enfant n'est pas encore certain.

Clarifier à quoi on s'attend d'un traitement substitutif de l'HS

Le traitement substitutif de l'HS modérée ne semble pas améliorer les symptômes de l'hypothyroïdie selon une large étude récente randomisée contrôlée contre placebo chez des sujets âgés (> 65 ans) avec une HS modérée (TSH moyenne 6.4 mUI/l). Dans cette étude, le traitement substitutif de lévothyroxine pendant 18 mois n'a pas amélioré les scores de symptômes en lien avec l'hypothyroïdie (3). Par contre, la substitution pourrait améliorer les symptômes en cas d'HS plus prononcée (TSH > 10–12 mUI/l) (13). En ce qui concerne le poids, la substitution ne semble pas avoir un impact sur la perte pondérale dans ce contexte (14).

Des revues systématiques ont montré une amélioration des marqueurs intermédiaires du risque cardiovasculaire sous substitution. Néanmoins, à ce jour, faute d'études randomisées contrôlées, il n'est pas prouvé que la substitution de l'HS réduit le risque cardiovasculaire.

Décider si une substitution doit être introduite ou pas

Dans le contexte de HS, les paramètres à considérer pour poser l'indication d'une substitution sont :

- ▶ Le degré d'élévation de la TSH: on distingue 2 catégories, l'HS modérée avec TSH < 10 UI/l (75 à 90% des cas) et l'HS avec TSH > 10 mUI/l.
- ▶ L'âge: On observe une élévation physiologique et adaptative de la TSH avec l'âge d'environ 0.3 mUI/l par décennie d'âge à partir de 40 ans (15). Ainsi, une TSH entre 5 et 7 UI/l chez les sujets très âgés > 80 ans doit être respectée. En effet, une HS modérée est associée à une plus longue longévité et moins de complications cardiovasculaires chez les patients de plus de 70–85 ans (16).
- ▶ La présence de symptômes compatibles avec une hypothyroïdie, bien qu'ils soient aspécifiques.
- ▶ La présence d'ATPO
- ▶ La présence de goitre
- ▶ Les comorbidités cardiovasculaires
- ▶ Le souhait du patient

Les guidelines de l'ETA 2013 et de l'ATA 2012 (17,18) précisent comment intégrer ces éléments dans la décision thérapeutique (Cf. ci-dessous). Il faut savoir que ces guidelines ne concernent pas le contexte de grossesse, et n'ont pas pris en compte les résultats très récents de l'étude TRUST. Selon les guidelines :

- ▶ Pour l'HS avec TSH > 10 mUI/l, une substitution est indiquée chez les sujets < 65–70 ans et peut être proposée chez les sujets plus âgés > 70 ans en présence de symptômes, d'ATPO positifs, de comorbidités cardiovasculaires ou si le taux de T4L est dans la norme inférieure.
- ▶ Pour l'HS modérée avec TSH < 10 mUI/l, un suivi biologique semestriel sans traitement est proposé chez les personnes âgées et on peut proposer un traitement substitutif d'essai pour les patients de moins de 70 ans avec les facteurs de risque mentionnés ci-dessus.
- ▶ La substitution se base sur la prescription de la T4 libre sous forme orale (lévothyroxine). La substitution en T3 n'est pas recommandée, bien qu'il s'agisse d'un sujet en cours d'investigation. La dose initiale est 1 mcg/kg/j pour les sujets jeunes, et plus faible 25–50 mcg/j à adapter progressivement pour les personnes âgées ou avec maladies cardiovasculaires. La TSH doit être contrôlée 6–8 semaines après chaque adaptation posologique, la cible étant entre 0.5–2.5 mUI/l pour les sujets jeunes, et entre 1–5 mUI/l pour les patients de plus de 70 ans.
- ▶ Un avis endocrinologique spécialisé est indiqué en cas d'incertitude concernant l'étiologie de l'hypothyroïdie, en cas de goitre, d'antécédents de dysthyroïdie (hyperthyroïdie, thyroïdite) ou de radiothérapie cervicale. De même, un avis endocrinologique est indiqué en cas d'HS chez une femme enceinte ou qui a un projet de grossesse.

Dr Sara De Giorgi ¹

Dr Faiza Lamine ²

Dr Gerasimos P. Sykiotis ²

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

¹ Policlinique médicale universitaire

Rue du Bugnon 44, 1011 Lausanne

² Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme

Ave de la Sallaz 8, 1011 Lausanne

gerasimos.sykiotis@chuv.ch

+ **Conflit d'intérêts:** Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

+ **Références:** sur notre site internet : www.medinfo-verlag.ch

Messages à retenir

- ◆ En cas de HS, exclure une élévation isolée de la TSH non liée à une pathologie thyroïdienne primaire (« Euthyroid Sick Syndrome », insuffisance surrénalienne, effet secondaire médicamenteux, erreur analytique, pathologie hypophysaire).
- ◆ Confirmer l'HS avec un contrôle des tests thyroïdiens et dosage des ATPO à 2–3 mois d'intervalle. Fait exception la femme enceinte, chez qui une confirmation biologique est recommandée à quelques jours de distance.
- ◆ Un taux de TSH > 12–15 mUI/l et la présence d'ATPO augmente le risque d'évolution vers l'hypothyroïdie franche.
- ◆ Un traitement de substitution est à privilégier si TSH > 10 mUI/L, présence de symptômes d'hypothyroïdie, ATPO positifs, contexte de goitre, ou en cas de co-morbidités cardiovasculaires associées.
- ◆ La substitution se base sur la prescription de T4 libre sous forme orale (lévothyroxine) aux dosages de 1 mcg/kg/j pour les sujets jeunes et 25–50 mcg/j pour les personnes âgées, suivi par un contrôle de la TSH à 6–8 semaines de distance.

Références:

1. Ruggie JB et al. Screening for and treatment of thyroid dysfunction: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2014
2. Canaris GJ et al. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. Arch Intern Med 2000;160:526-34
3. Stott DJ et al. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. N Engl J Med 2017;29;376(26):2534-44
4. Surks MI et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 2004;291:228-38
5. Garin MC et al. Subclinical hypothyroidism, weight change, and body composition in the elderly: the Cardiovascular Health Study. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:1220
6. Diez JJ et al. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:4890
7. Razvi S et al. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. Arch Intern Med 2012;172:811-7
8. Razvi S et al. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Whickham Survey cohort. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1734-40
9. Rodondi N et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure: the Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol 2008;52:1152-9
10. Villar HC et al. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. Cochrane Database Syst Rev 2007;3:CD003419
11. Liu H et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. Thyroid 2014;24:1642
12. Casey BM et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol 2005;105:239
13. Peeters RP. Subclinical Hypothyroidism. N Engl J Med 2017 ;29;376(26):2556-65
14. Villar HC et al. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. Cochrane Database Syst Rev 2007;CD003419
15. Boucai L et al. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. Thyroid 2011;21:5–11
16. Cappola AR et al. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:1088-96
17. Jeffrey R et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Sponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Thyroid 2012;22(12)
18. Simon HS et al. ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. Eur Thyroid J 2013;2:215–28