



Article  
scientifique

Revue de la  
littérature

2013

Published  
version

Open  
Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

---

## Hypothyroïdie infraclinique

---

Blum, Manuel Raphael; Collet, Tinh-Hai; Krebs, Danielle; Stettler, Christoph; Christ, Emanuel; Virgini, Vanessa; Sykiotis, Gerasimos; Frey, Peter; Reichenbach, Stephan; Boulat, Olivier; Mooser, Vincent; Jüni, Peter; Fiedler, Martin; Aujesky, &nbsp;Drahomir [and 2 more]

### How to cite

BLUM, Manuel Raphael et al. Hypothyroïdie infraclinique. In: Forum médical suisse, 2013, vol. 13, n° 39, p. 772–775. doi: 10.4414/fms.2013.01653

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:167005>

Publication DOI: [10.4414/fms.2013.01653](https://doi.org/10.4414/fms.2013.01653)

# Hypothyroïdie infraclinique

## Risques, recommandations actuelles et étude randomisée en Suisse

Manuel R. Blum<sup>a</sup>, Tinh-Hai Collet<sup>b</sup>, Danielle Krebs<sup>a</sup>, Christoph Stettler<sup>c</sup>, Emanuel Christ<sup>c</sup>, Vanessa Virgini<sup>a</sup>, Gerasimos Sykiotis<sup>b</sup>, Peter Frey<sup>d</sup>, Stephan Reichenbach<sup>e</sup>, Olivier Boulat<sup>f</sup>, Vincent Mooser<sup>f</sup>, Peter Jüni<sup>e</sup>, Martin Fiedler<sup>g</sup>, Drahomir Aujesky<sup>a</sup>, Nelly Pitteloud<sup>b</sup>, Nicolas Rodondi<sup>a</sup>

### Quintessence

- L'hypothyroïdie infraclinique est définie par des taux augmentés de TSH et normaux de thyroxine; elle est fréquente chez les patients âgés (10–15%).
- Les données d'études d'observation montrent une association possible entre l'hypothyroïdie infraclinique et différentes pathologies telles que les maladies cardiovasculaires, les problèmes musculaires et les troubles dépressifs ou cognitifs.
- L'indication à la substitution de thyroxine dans l'hypothyroïdie infraclinique n'est pas encore claire, ce qui se voit dans les grandes différences de traitement entre plusieurs pays. Les prescriptions de thyroxine sont cependant en forte augmentation.
- La participation à l'étude randomisée TRUST est actuellement l'attitude la plus adéquate pour les patients âgés avec une hypothyroïdie infraclinique.

L'hypothyroïdie infraclinique est une découverte de laboratoire fréquente, surtout chez les personnes âgées. Actuellement, la meilleure prise en charge en cas d'hypothyroïdie infraclinique n'est pas encore connue. Bien que l'indication à la substitution de thyroxine ne soit pas encore clairement posée, les prescriptions de thyroxine sont en augmentation. L'étude TRUST (fig. 1 ) qui a récemment démarré est une étude européenne, randomisée et contrôlée contre placebo, qui donnera une réponse à la question de savoir si un traitement est utile, et pour qui.

### Hypothyroïdie infraclinique

L'hypothyroïdie infraclinique est caractérisée au laboratoire de chimie par un taux de TSH augmenté (entre 4,5 et 20,0 mU/l) avec un taux de thyroxine (T<sub>4</sub> libre) dans les normes. Les taux seuils de TSH sont cependant encore controversés [1, 2]. Les étiologies les plus fréquentes sont la thyroïdite de Hashimoto et la substitution insuffisante de thyroxine dans une hypothyroïdie connue (par ex. après strumectomie) [3]. Les symptômes cliniques de l'hypothyroïdie infraclinique sont absents ou aspécifiques, par ex. une plus grande fatigabilité ou baisse de la qualité de vie [4]. L'hypothyroïdie infraclinique est fréquente dans la population adulte, sa prévalence étant de 8% chez les femmes et 3% chez les hommes, qui augmente en plus avec l'âge pour atteindre 18% chez les plus de 65 ans [5–7]. Dans son évo-

lution spontanée, elle montre une progression annuelle de 2–6% vers l'hypothyroïdie manifeste [8]. Mais il peut souvent y avoir un retour à la normale, surtout si la TSH n'est que légèrement augmentée [9].

### Risques associés

Les hormones thyroïdiennes ont de multiples effets pléiotropes et sont un facteur régulateur essentiel dans plusieurs systèmes physiologiques. Ce qui fait que tout comme dans l'hypothyroïdie manifeste, des complications à long terme sont possibles dans le cas d'une hypothyroïdie infraclinique (tab. 1 ) [6].

Des données épidémiologiques montrent une telle corrélation, notamment pour les maladies cardiovasculaires: dans une méta-analyse de 11 cohortes prospectives totalisant plus de 50000 patients, la mortalité cardiovasculaire a été accrue avec des taux de TSH entre 7,0 et 9,9 mU/l (Hazard Ratio 1,42, IC 95% 1,03–1,95) et entre 10,0 et 19,9 mU/l (HR 1,58, IC 95% 1,10–2,27) (fig. 2 ) [6]. Du fait qu'il s'agit de données d'études d'observation, aucune conclusion ne peut être tirée sur un potentiel bénéfique d'un traitement de substitution par lévothyroxine. Les mécanismes possibles de cette association sont une augmentation des taux de cholestérol total et LDL [10], une activation de la coagulation sanguine [11], une diminution de la fonction endothéliale [4, 12] et une accélération de l'athérosclérose [13], une accentuation du stress oxydatif [14], une augmentation du taux d'homocystéine [15] et le développement d'une insulino-résistance [16]. Des problèmes musculaires (crampes, myasthénie, myalgies) semblent être plus fréquents chez les patients en hypothyroïdie infraclinique [17]. Parallèlement à un besoin accru d'oxygène à l'effort et à une prévalence plus marquée de l'anémie, cela pourrait expliquer la diminution de la capacité d'effort des patients en hypothyroïdie infraclinique [18, 19]. L'hypothyroïdie infraclinique a également été associée



Manuel R. Blum

Le travail de recherche du Prof. N. Rodondi dans le cadre de l'étude TRUST est soutenu par l'EU-Grant FP7-HEALTH-2011 (Specific Programme Co-operation – Theme "Health", Proposal Number 278148–2) et la Fondation Suisse de Cardiologie.

<sup>a</sup> Universitätsklinik und Poliklinik für Allgemeine Innere Medizin, Inselspital, Universität Bern

<sup>b</sup> Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne

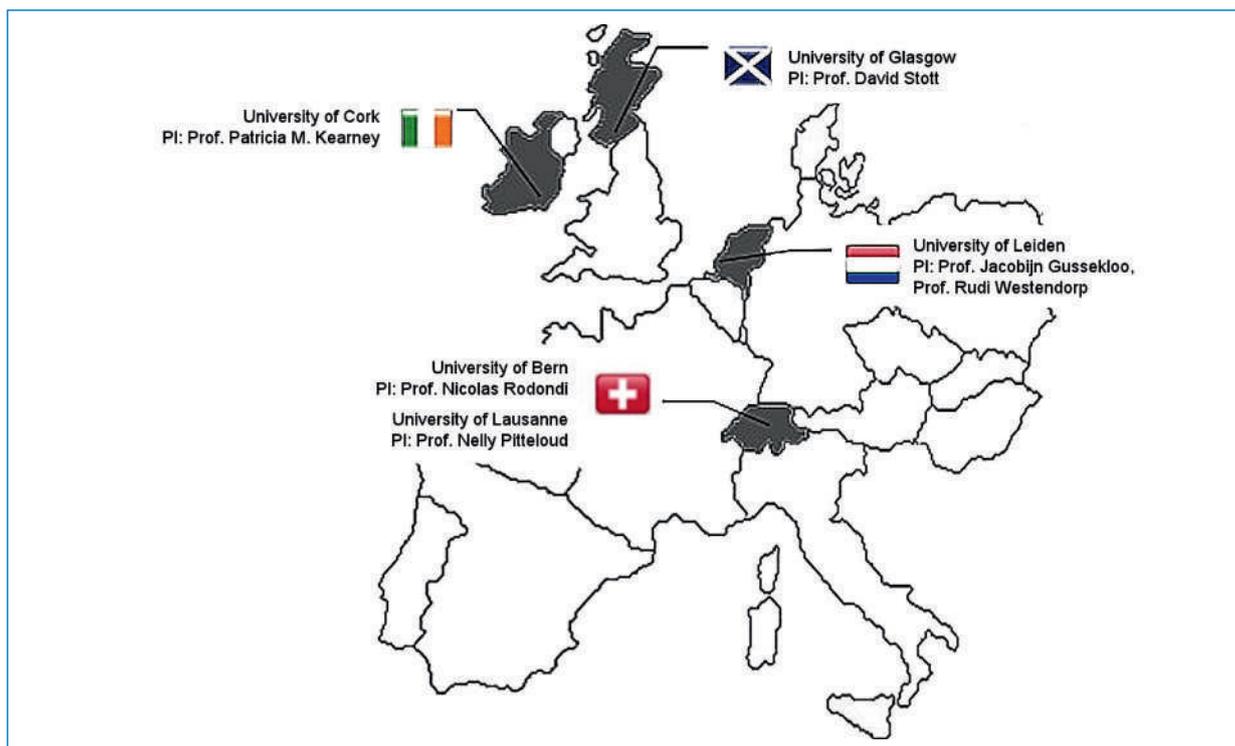
<sup>c</sup> Universitätsklinik für Endokrinologie und Diabetologie, Inselspital, Universität Bern

<sup>d</sup> Berner Institut für Hausarztmedizin, Universität Bern

<sup>e</sup> Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Bern

<sup>f</sup> Service universitaire de Chimie clinique, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne

<sup>g</sup> Universitätsklinik für Klinische Chemie, Inselspital, Universität Bern



**Figure 1**  
Centres participant à l'étude clinique randomisée TRUST.

à une incidence plus élevée de problèmes neuropsychiatriques, tels que déficits cognitifs et symptomatologie dépressive, mais le niveau d'évidence à ce propos est plus bas que pour les risques cardiovasculaires mentionnés plus haut [20, 21]. Une association à une moins bonne qualité de vie a de même été décrite [22]. La corrélation entre troubles de la fonction thyroïdienne et fractures ostéoporotiques est connue depuis longtemps. Une étude prospective d'une cohorte de plus de 3500 patients en hypothyroïdie infraclinique a elle aussi trouvé un risque accru de fractures du col du fémur chez les hommes, mais pas chez les femmes [23]. Peu de choses sont connues de l'influence de l'hypothyroïdie infraclinique sur la densité osseuse. Est discuté comme mécanisme un effet direct de la TSH sur le mé-

tabolisme osseux, associé à une moins bonne qualité de l'os [24].

### Bénéfices et risques du traitement

L'indication à un traitement de substitution de thyroxine et le bénéfice d'un traitement de l'hypothyroïdie infraclinique sont encore peu clairs actuellement. Une revue systématique Cochrane résume les preuves en faveur de cette substitution jusqu'en 2006 [7]. Dans 14 études randomisées et contrôlées, la plupart de brève durée (6–14 mois) et avec de petits collectifs ( $n = 20-110$ ), il y a eu des arguments en faveur d'une amélioration de la fonction cardiaque et du profil lipidique, sans aucune donnée sur la survie, la mortalité cardiovasculaire ni la qualité de vie. Plusieurs petites études randomisées et contrôlées ont maintenant pu démontrer une amélioration des marqueurs secondaires du risque cardiovasculaire (diminution de l'épaisseur intima-média des carotides, amélioration de la fonction endothéliale dans les artères brachiales) [4]. Bien que dans les études d'observation le niveau de preuves d'une corrélation entre hypothyroïdie et cardiopathie ischémique soit le plus élevé, aucune de ces études ne s'est intéressée jusqu'ici aux accidents cardiovasculaires ni à l'influence sur la mortalité globale (tab. 1).

Peu de choses sont actuellement connues sur les effets indésirables d'un traitement de substitution par lévothyroxine [7]. 14–21% des patients ainsi traités ont développé une hyperthyroïdie infraclinique, qui va de pair avec un risque accru de fibrillation auriculaire, de fonte osseuse et donc de fractures ostéoporotiques, de même qu'avec une incidence plus élevée de l'insuffisance cardiaque [1, 2, 7].

**Tableau 1**

Niveau de preuves des bénéfices et risques du traitement de l'hypothyroïdie infraclinique (adapté d'après [1]).

Status clinique	Force de l'association	Bénéfice thérapeutique
<b>Progression vers l'hypothyroïdie manifeste</b>	Bonne	Efficace, surtout si TSH >10 mU/l
<b>Augmentation du cholestérol total et LDL</b>	Suffisante	Insuffisant
<b>Risque de CI et d'insuffisance cardiaque</b>	Insuffisante; plus forte si la TSH nettement augmentée	Aucun résultat d'étude
<b>Symptômes systémiques d'hypothyroïdie</b>	Insuffisante	Insuffisant
<b>Symptômes neuropsychiatriques (par ex. dépression)</b>	Insuffisante	Insuffisant
		<b>Risque thérapeutique</b>
<b>Développement d'une hyperthyroïdie infraclinique</b>		14–21%

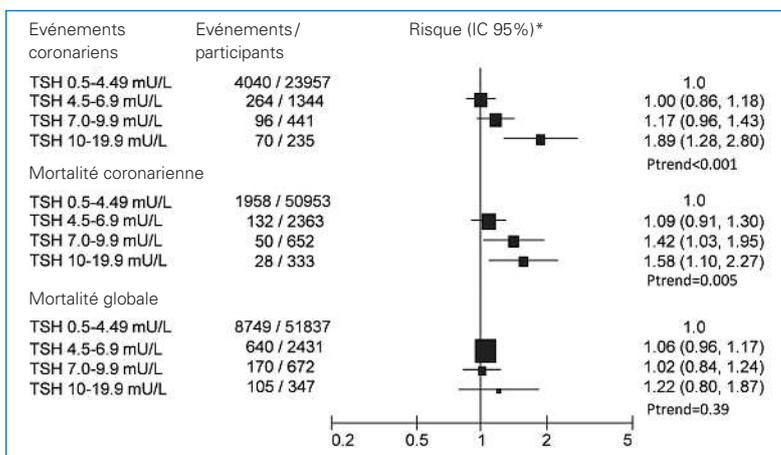


Figure 2

Risques cardio-vasculaires en fonction du taux de TSH, adaptés d'après [6].

\* Hazard Ratio (HR) pour les accidents coronariens, mortalité coronarienne et globale, en fonction des catégories de TSH, ajustée en fonction de l'âge et du sexe. La HR donne le risque en fonction des références de la TSH (0,45–4,49 mU/l). Des HR supérieures à 1 montrent un risque accru. Exemple: une HR de 1,42 pour la mortalité coronarienne et avec des taux de TSH entre 7 et 9,9 mU/l représente un risque de 42% plus élevé que la référence. La surface des carrés est inversement proportionnelle à la distribution des HR: plus le carré est grand plus le risque est précis.

### Recommandations actuelles pour le dépistage et le traitement

De même qu'il n'y a pas encore de preuve suffisante sur l'indication et le bénéfice d'un traitement de substitution, il n'est pas possible de donner de recommandation claire pour le dépistage. Ce que montrent bien les grandes différences dans les recommandations de plusieurs sociétés et groupes d'experts (tab. 2 [3]). Comme une hypothyroïdie infraclinique n'est souvent qu'une découverte passagère, un contrôle doit se faire 3 mois après la pose de ce diagnostic, et avant tout éventuel traitement (fig. 3 [6]). Pour ce qui est du traitement, la plupart des sociétés et experts recommandent un traitement de substitution de thyroxine à partir d'un taux de TSH supérieur à 10 mU/l [1]. Ce qui est certainement défendable, mais même pour des taux de TSH supérieurs à 10 mU/l, nul ne sait vraiment quel est le bénéfice de ce traitement, ni quels en sont les effets (indésirables) à long terme. La thyroxine est malgré tout très souvent prescrite; en Angleterre par ex., elle vient en troisième position des médicaments prescrits. Autre fait intéressant, des données des Etats-Unis et de Grande-Bre-

Tableau 2

Recommandations pour le dépistage d'adultes asymptomatiques à la recherche d'une hypothyroïdie infraclinique (adaptées d'après [2, 27–32]).

Organisation	Indication au dépistage
American Thyroid Association, American Association of Clinical Endocrinologists and The Endocrine Society [27]	Examen de routine de tous les adultes, y compris femmes enceintes ou souhaitant le devenir; surtout si symptômes/signes compatibles avec une dysfonction thyroïdienne
College of American Pathologists [28]	Femmes ≥50 ans consultant un médecin; tous les patients gériatriques lors de leur admission à l'hôpital et au moins tous les 5 ans
American Academy of Family Physicians [29]	Patients ≥60 ans
American College of Obstetrics and Gynecology [30]	Patientes à haut risque (maladie auto-immune, anamnèse familiale positive pour maladies thyroïdiennes)
American College of Physicians [31]	Femmes >50 ans avec symptomatologie de maladie thyroïdienne d'apparition récente
Royal College of Physicians [32]	Dépistage d'adultes sains non indiqué
U.S. Preventive Services Task Force [33]	Evidence insuffisante pour ou contre un dépistage

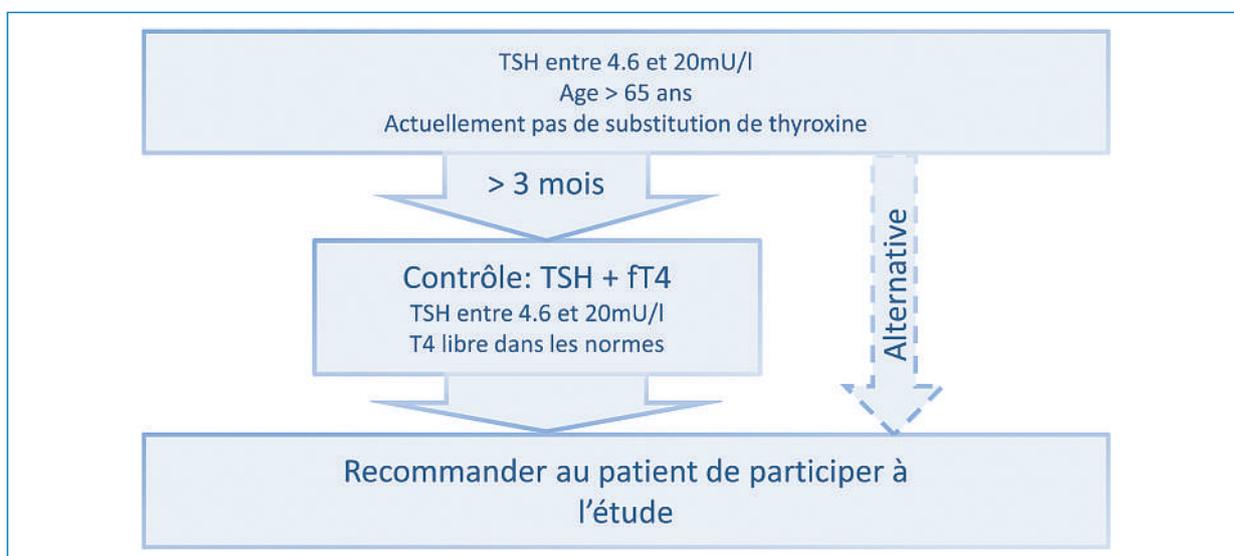


Figure 3

Marche à suivre après confirmation d'une hypothyroïdie infraclinique.

Contact pour la participation à l'étude TRUST: Nicolas.Rodondi@insel.ch; tél. 031 632 00 68; fax 031 632 00 70.

**Tableau 3**

Caractéristiques de l'étude TRUST.

<b>Critères d'inclusion</b>	Patients et patientes de plus de 65 ans Hypothyroïdie infraclinique persistante A domicile ou résidents dans un home
<b>Critères d'exclusion</b>	Substitution de thyroxine Amiodarone, lithium, thyrostatiques Opération récente de la thyroïde ou traitement par iode radioactif (dans les 12 derniers mois) Insuffisance cardiaque de stade IV Démence (diagnostic clinique) Maladie sévère récente, opération ou syndrome coronarien aigu (SCA) (dans les 4 dernières semaines) Maladie en situation palliative
<b>Paramètres primaires</b>	Accidents cardiovasculaires fatals et non fatals (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, amputations sur AOMI, revascularisations d'une artériopathie athérosclérotique, hospitalisation pour ACS ou insuffisance cardiaque) Qualité de vie spécifique à la maladie (symptômes systémiques d'hypothyroïdie)
<b>Paramètres secondaires</b>	Qualité de vie générale Force musculaire, habilité fonctionnelle Fonction cognitive Symptômes dépressifs Mortalité globale Incidence de fractures et diminution de la densité osseuse Prévalence de l'anémie
<b>Importance pour la médecine générale et de famille</b>	Manque de données fiables ou de recommandations basées sur des preuves malgré la prescription fréquente de lévothyroxine; la participation à cette étude est le meilleur «traitement» actuel Elaboration de recommandations pour l'indication au dépistage et au traitement pour la médecine ambulatoire Application directe des résultats en médecine de premier recours en raison du large spectre de patients: très peu de critères d'exclusion (multimorbidité), incorporation de patients de médecine de famille dans 4 pays d'Europe

tagne montrent que les prescriptions de lévothyroxine ont nettement augmenté ces dernières années [25, 26]. Ce qui est peut-être imputable à l'abaissement du seuil de TSH pour la mise en route d'un traitement de substitution (déjà pour une hypothyroïdie infraclinique). Nous avons constaté de grandes différences dans les prescriptions de thyroxine dans une enquête auprès de médecins de famille dans plusieurs pays du monde entier.

### Perspectives: l'étude TRUST

C'est sur la base des incertitudes actuelles sur la stratégie thérapeutique de l'hypothyroïdie infraclinique qu'a été commencée en 2013 l'étude TRUST (Thyroid hormone replacement for untreated older adults with sub-clinical hypothyroidism: a randomised placebo-controlled trial), étude clinique européenne multicentrique, randomisée et contrôlée contre placebo, à laquelle participent des centres suisses, écossais, irlandais et hollandais. L'étude TRUST cherche à savoir si une substitution par lévothyroxine a des effets multimodaux positifs chez des patients âgés en hypothyroïdie infraclinique. Pendant 4 ans, 3000 patientes et patients de plus de 65 ans en hypothyroïdie infraclinique persistante seront incorporés dans cette étude et recevront soit de la lévothyroxine soit un placebo. L'étude TRUST n'a que peu de critères d'exclusion (tab. 3 ) , de manière à avoir une bonne validité externe et permettre la généralisation de ses résultats à un collectif de patients le plus large possible. Les paramètres primaires et secondaires analysés dans l'étude TRUST sont présentés

dans le tableau 3. Une banque de données sera en plus ouverte dans le but de réaliser de nouvelles études sur les étiologies et mécanismes de santé et de maladie chez les personnes âgées.

Les résultats de cette étude auront une grande importance pour la médecine de famille, car ils permettront de définir l'indication au dépistage et de mieux prendre en charge cliniquement l'hypothyroïdie infraclinique. Avec le large spectre de patients et le peu de critères d'exclusion, ces résultats pourront être appliqués directement en médecine de famille. Au vu de l'augmentation constante de la polypharmacie dans une population de patients multimorbides, une indication claire est importante justement pour des médicaments souvent prescrits.

En résumé, nous considérons que la participation à cette grande étude est actuellement la meilleure option de traitement des patients âgés en hypothyroïdie infraclinique. Nous vous recommandons donc de motiver de tels patients à participer à l'étude TRUST, soutenue par l'Institut de médecine familiale de Berne. Nous serions très heureux d'avoir votre soutien pour cette importante étude.

#### Correspondance:

Prof. Nicolas Rodondi  
Chefarzt/Leiter Medizinische Poliklinik (MedPol)  
Universitätsklinik und Poliklinik für Allgemeine Innere Medizin  
Inselspital  
CH-3010 Bern  
[nicolas.rodondi\[at\]insel.ch](mailto:nicolas.rodondi[at]insel.ch)

#### Références

Vous trouverez la liste des références complète et numérotée sous [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).