

Nouvelle étude randomisée européenne

# Dépistage et traitement de l'hypothyroïdie infraclinique chez la personne âgée

L'hypothyroïdie infraclinique, définie par une augmentation du taux d'hormone thyroïdienne (Thyroid Stimulating Hormone, TSH) entre 4.5 mU/l et 20.0 mU/L avec une thyroxine libre dans la norme, est une situation fréquemment rencontrée dans la population générale, en particulier chez les personnes âgées de plus de 65 ans (1, 2). L'hypothyroïdie infraclinique a été associée à des risques à long terme, comme les maladies cardiovasculaires et les troubles cognitifs (3, 4). La meilleure manière de prendre en charge cette affection est encore controversée, tout comme la définition d'une population susceptible de bénéficier d'un traitement. Par conséquent, les recommandations disponibles relatives au dépistage et au traitement de l'hypothyroïdie infraclinique sont contradictoires.

## Risques associés à l'hypothyroïdie infraclinique

Les hormones thyroïdiennes possèdent un effet régulateur important sur de nombreux systèmes physiologiques, en particulier sur les systèmes cardiovasculaire, squelettique et neurologique. Étant donné cette action systémique, il est possible qu'une dysrégulation, même infraclinique, soit associée à des risques de complications à long terme (tab. 1).

### Risques cardiovasculaires :

L'hypothyroïdie infraclinique a été associée à des maladies cardiaques ischémiques, des dysfonctions systoliques et diastoliques et un risque augmenté d'insuffisance cardiaque (1), qui peuvent être expliqués par différents mécanismes physiopathologiques. En effet, on observe une augmentation de la résistance vasculaire périphérique ainsi que de la rigidité artérielle, des altérations de la



Dr Vanessa Virgini  
Berne

fonction endothéliale et de la coagulation, ainsi qu'une accélération du processus d'athérosclérose (5). Une augmentation des taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol a également été observée dans l'hypothyroïdie infraclinique (1). Dans une analyse de données individuelles de 55'000 participants, nous avons pu montrer qu'il existe une association entre l'hypothyroïdie infraclinique, les événements coronariens et la mortalité d'origine coronarienne, en particulier lorsque la TSH est supérieure ou égale à 10 mU/L (3).

### Troubles musculaires :

Il a été montré que les patients avec hypothyroïdie infraclinique présentent des myalgies ou une faiblesse musculaire (6). De plus, ces patients ont une capacité d'exercice réduite due à l'altération de la fonction musculaire ainsi que des besoins en oxygène accrus durant l'exercice physique (6, 7). Ces risques pourraient contribuer aux troubles de la mobilité de la personne âgée.

### Risque osseux :

Plusieurs études ont prouvé que les dysfonctions de la thyroïde sont associées à une fragilité osseuse accrue, avec en particulier une incidence de fractures ostéoporotiques augmentée dans l'hypothyroïdie infraclinique (8).

### Autres troubles liés à l'hypothyroïdie infraclinique :

Des études ont montré que les troubles neuropsychiatriques sont davantage rencontrés chez les patients âgés avec une hypothyroïdie infraclinique, avec notamment des troubles mnésiques augmentés et une perturbation des activités de la vie quotidienne. Des troubles de l'humeur et des problèmes de concentration semblent être aussi plus prévalents dans cette population (4). Finalement, les patients avec hypothyroïdie infraclinique semblent présenter une qualité de vie diminuée par rapport aux patients euthyroïdiens (9).

TAB. 1 Niveau de preuves des risques et des bénéfices du traitement de l'hypothyroïdie infraclinique		
Condition clinique	Force de l'association	Bénéfices du traitement
Progression vers une hypothyroïdie franche	Bonnes	Efficace, particulièrement si TSH > 10 mU/l
Augmentation du cholestérol total et LDL-cholestérol	Suffisante	Insuffisants
Risque de maladie coronarienne et d'insuffisance cardiaque	Insuffisante, + forte si TSH > 10 mU/L	Aucun résultat d'étude
Dysfonction cardiaque	Insuffisante	Insuffisants
Symptômes d'hypothyroïdie systémique	Insuffisante	Insuffisants
Symptômes neuropsychiatriques (p.ex. dépression, démence)	Insuffisante	Insuffisants
Risques du traitement		
Développement d'une hyperthyroïdie infraclinique		14-21%

## Bénéfices et risques du traitement de l'hypothyroïdie infraclinique

Aucun essai clinique randomisé assez large n'a été réalisé à ce jour, laissant place à une controverse persistante quant aux bénéfices et au seuil de traitement de l'hypothyroïdie infraclinique. Les seuls bénéfices d'un remplacement par lévothyroxine dans

l'hypothyroïdie infraclinique prouvés sont la diminution du risque de progression vers l'hypothyroïdie franche et l'amélioration du profil lipidique sanguin. Une amélioration de la fonction cardiaque par une potentialisation de la fonction ventriculaire, une amélioration de la fonction endothéliale et une diminution de la sensation de fatigue ont également été relevées (10). Cependant, des données manquent concernant l'amélioration de la qualité de vie ou des symptômes, et il n'y a pas d'étude randomisée sur les événements cardiovasculaires ou mortalité de toute cause.

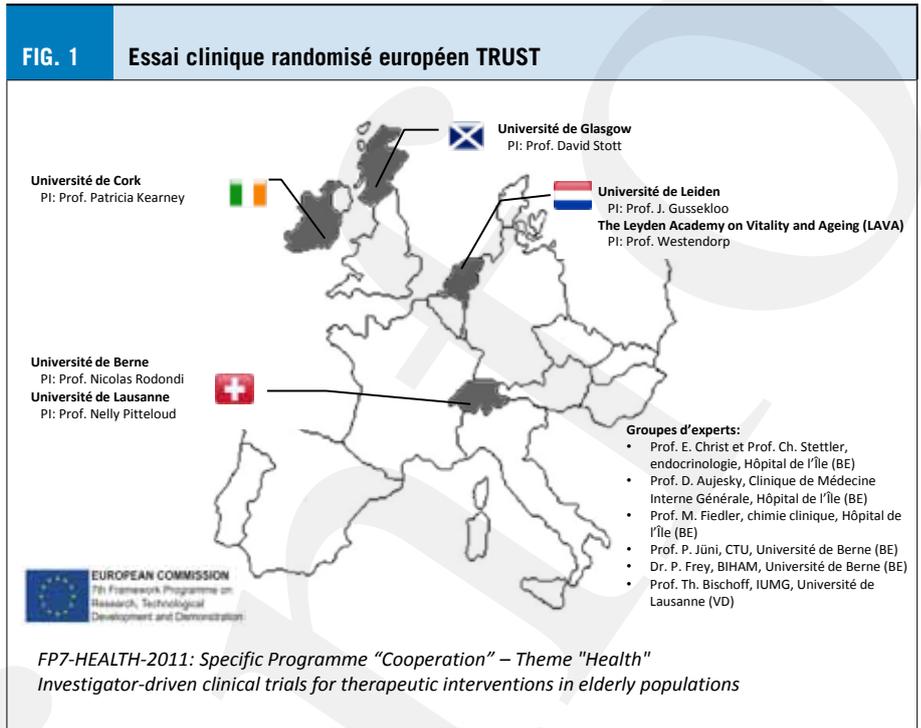
En ce qui concerne les risques liés au traitement de substitution par lévothyroxine, on observe un risque d'hyperthyroïdie infraclinique dans environ 14 à 21% des cas, ce qui peut conduire à un risque de fibrillation auriculaire (10). Mais les effets indésirables liés au traitement par lévothyroxine sont encore peu connus et investigués (10). Il est donc également important de disposer de données solides concernant les effets indésirables de la substitution hormonale, notamment chez les personnes âgées.

**Essai clinique randomisé européen TRUST**

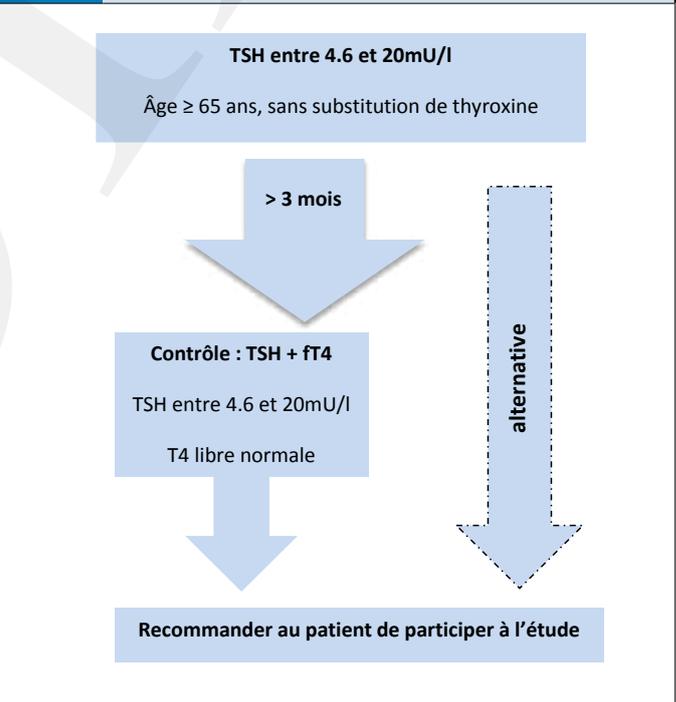
Afin de clarifier les incertitudes liées au dépistage et au traitement de l'hypothyroïdie infraclinique chez la personne âgée, la première grande étude clinique randomisée est actuellement en cours. L'étude TRUST (Thyroid hormone Replacement for Untreated older adults with Subclinical hypothyroidism: a randomised placebo-controlled Trial) est un essai clinique multicentrique européen randomisé comparant l'administration de lévothyroxine versus placebo chez des personnes âgées atteints d'hypothyroïdie infraclinique.

Cette étude, à laquelle participent plusieurs pays européens (Suisse, Ecosse, Irlande, Pays-Bas) (fig. 1), va permettre d'évaluer les bénéfices cliniques et la sécurité du traitement de substitution par lévothyroxine dans une population de 3000 individus âgés de plus de 65 ans présentant une hypothyroïdie infraclinique persistante. Ces patients sont recrutés à l'Hôpital de l'Île à Berne et au CHUV à Lausanne, ainsi qu'auprès des médecins de famille, et seront suivis pendant 4 ans. Si une hypothyroïdie infraclinique est découverte chez certains de ses patients, le médecin de famille peut effectuer un contrôle de la fonction thyroïdienne après 3 mois. Si l'hypothyroïdie infraclinique est persistante, le patient pourra être inclus dans l'étude (fig. 2). Afin que les résultats soient directement applicables en cabinet, il est essentiel d'inclure un large éventail de patients suivis par les médecins de famille, avec le soutien de l'Institut de Médecine de Famille de Berne et de l'Institut Universitaire de Médecine Générale de Lausanne.

Les critères primaires analysés incluent le changement de la qualité de vie, les symptômes liés à l'hypothyroïdie infraclinique et les événements cardiovasculaires fatals ou non (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, amputation de membres pour maladie vasculaire périphérique, revascularisation pour maladie



**FIG. 2 Marche à suivre après confirmation d'une hypothyroïdie infraclinique dans le cadre de l'étude TRUST**



vasculaire athérosclérotique, hospitalisation pour syndrome coronarien aigu et/ou insuffisance cardiaque). Des critères secondaires seront également investigués, à savoir la force musculaire, la fonction cognitive, la mortalité totale, la capacité fonctionnelle, l'humeur et la qualité de vie générale.

L'étude clinique TRUST devrait donc permettre d'apporter des preuves concrètes pour élaborer des recommandations plus précises quant au dépistage et à la prise en charge des patients âgés avec hypothyroïdie infraclinique. En effet, la lévothyroxine est fréquemment prescrite en médecine de premier recours, malgré l'ab-

sence de données fiables. Par ailleurs, en raison du faible nombre de critères d'exclusion pour l'étude, les résultats de cet essai clinique seront directement applicables en médecine ambulatoire.

### Recommandations actuelles pour la pratique médicale

En raison de l'absence de larges études cliniques randomisées, les recommandations actuelles quant au dépistage et au traitement de l'hypothyroïdie infraclinique s'appuient principalement sur des études observationnelles, des essais cliniques de courte durée et l'avis d'experts.

#### Recommandations pour le dépistage :

Au vu de l'absence de données scientifiques suffisamment solides, nous pouvons conclure qu'il n'y a pas assez d'évidence pour recommander le dépistage de l'hypothyroïdie infraclinique dans la population générale. Etant donné que l'hypothyroïdie infraclinique est bien souvent une découverte de laboratoire transitoire, il est indispensable d'effectuer un contrôle sanguin de la TSH et de la thyroxine libre trois mois plus tard.

#### Recommandations pour le traitement :

Les recommandations actuelles liées au traitement de l'hypothyroïdie infraclinique sont également controversées. Sur la base des dernières études réalisées, la plupart des experts et des sociétés recommandent de considérer une substitution de thyroxine si la TSH est supérieure à 10 mU/l (7). Au vu de l'absence de risque bien démontré pour les patients avec des taux de TSH entre 5 et 10 mU/l, il est actuellement recommandé de ne pas entreprendre de traitement chez cette population en-dehors d'une étude randomisée, comme celle décrite ci-dessus.

**Dr Vanessa Virgini**

**Dr Christine Baumgartner**

Clinique Universitaire et Policlinique de Médecine Interne Générale  
Hôpital de l'Île, Université de Berne

**Dr Tinh-Hai Collet**

**Dr. G. Sykiotis**

**Prof. Nelly Pitteloud**

Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme,  
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

**Prof. Nicolas Rodondi**

Médecin Chef de la Policlinique Médicale  
Clinique Universitaire et Policlinique de Médecine Interne Générale  
Hôpital de l'Île, Université de Berne  
Nicolas.Rodondi@insel.ch

#### Remerciements

Ces recherches sont soutenues par le Fonds Européen Euresearch FP7-HEALTH-2011, Specific Programme "Cooperation" – Theme "Health" (Proposal No: 278148-2) et le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique (SNSF 320030-138267).

#### + Références :

sur notre site internet : [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

### Message à retenir

- ◆ L'hypothyroïdie infraclinique est une condition fréquente, en particulier chez la personne âgée, et a été associée à d'importants risques à long terme
- ◆ Une enquête internationale auprès des médecins de famille a permis de mettre en évidence de fortes variations liées aux stratégies de traitement de l'hypothyroïdie infraclinique entre les pays
- ◆ En raison des données insuffisantes quant aux bénéfices et risques du traitement des patients avec hypothyroïdie infraclinique, les recommandations actuelles quant au dépistage et à la prise en charge de cette condition sont controversées
- ◆ La participation à l'essai clinique randomisé TRUST est actuellement l'attitude la plus adéquate pour les patients âgés avec une hypothyroïdie infraclinique. L'inclusion de patients auprès des médecins de famille permettra l'application directe des résultats de l'étude à la médecine de premier recours

## ANNONCE PRÉLIMINAIRE



Vol. 3 – N° 3 – mai 2014

## Qu'est-ce qu'il y aura dans le prochain numéro ?

**FORMATION CONTINUE** ➔ Cardiologie

**FORUM MÉDICAL**

**CONGRÈS**

- Détection précoce de l'état confusionnel aigu
- Implants dentaires pour les personnes édentées
- Purple urine bag syndrome
- 7<sup>e</sup> Iron Academy, Lausanne
- 13<sup>th</sup> International Geneva/Springfield Symposium

#### Références :

1. Jones DD, May KE, Geraci SA. Subclinical thyroid disease. *Am J Med* 2010 June;123(6):502-4
2. Razvi S, Weaver JU, Pearce SH. Subclinical thyroid disorders: significance and clinical impact. *Journal of Clinical Pathology* 2010 May;63(5):379-86
3. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010;304(12):1365-74
4. Gussekloo J, van EE, de Craen AJ, Meinders AE, Frolich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004;292(21):2591-9
5. Biondi B and Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.* 2008;29:76-137
6. Reuters VS, Teixeira PF, Vigario PS, Almeida CP, Buescu A, Ferreira MM et al. Functional capacity and muscular abnormalities in subclinical hypothyroidism. *American Journal of the Medical Sciences* 2009 October;338(4):259-63
7. Mainenti MR, Vigario PS, Teixeira PF, Maia MD, Oliveira FP, Vaisman M. Effect of levothyroxine replacement on exercise performance in subclinical hypothyroidism. *Journal of Endocrinological Investigation* 2009 May;32(5):470-3
8. Lee JS, Buzkova P, Fink HA, et al. Subclinical thyroid dysfunction and incident hip fracture in older adults. *Arch Intern Med.* 2010;170:1876-83
9. Vigario P, Teixeira P, Reuters V, Almeida C, Maia M, Silva M et al. Perceived health status of women with overt and subclinical hypothyroidism. *Medical Principles & Practice* 2009;18(4):317-22
10. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (3):CD003419, 2007;(3):CD003419