

LE MÉDECIN GÉNÉRALISTE FACE À L'HYPOTHYROÏDIE FRUSTE PÉRIPHÉRIQUE

M. LOOR (1), D. GIET (2)

RÉSUMÉ : L'hypothyroïdie fruste est une entité fréquente, puisque sa prévalence se situe selon les auteurs entre 1 % chez le jeune adulte et 10 % au-delà de 55 ans. Il s'agit donc d'une pathologie à laquelle le généraliste est confronté quotidiennement. Ainsi, après une revue de la littérature sur les aspects épidémiologiques de l'hypothyroïdie fruste, nous proposons une synthèse des différentes opinions émises à ce jour quant à son traitement et son dépistage.

MOTS-CLÉS : *Hypothyroïdie - Médecine générale - Prévalence - Traitement hormonal substitutif - Dépistage de masse*

SUBCLINICAL PRIMARY HYPOTHYROIDISM IN FAMILY PRACTICE

SUMMARY : Subclinical hypothyroidism is a rather frequent pathology as its prevalence ranges from 1 % among young adults to 10 % beyond 55 years of age. Subclinical hypothyroidism is thus a pathology the general practitioner has to cope with on a daily basis. We review the epidemiology of subclinical hypothyroidism and present the diverse recommendations published to date about treating and screening for subclinical hypothyroidism.

KEYWORDS : *Hypothyroidism - Family practice - Prevalence - Hormone Replacement Therapy - Mass screening*

INTRODUCTION

DÉFINITIONS

La définition de l'hypothyroïdie est avant tout biologique. L'hypothyroïdie périphérique ou primaire se caractérise par une élévation du taux sérique de l'hormone thyroïdienne (TSH, Thyroid-Stimulating Hormone, thyroïdostimuline) au dessus de la norme en vigueur. Normes : TSH : 0,2-4,2 mU/l (par la technique ultrasensible); T4 totale : 50-125 µg/l; T4 libre (fT4) : 9,3-19 ng/l; T3 totale : 0,5-2 µg/l; T3 libre (fT3) : 1,6-4,0 ng/l; les normes ne sont indiquées qu'à titre indicatif.

L'hypothyroïdie centrale ou secondaire s'accompagne d'un abaissement de la TSH en dessous de ce seuil; cette catégorie, n'intervenant que pour moins d'un pour cent des hypothyroïdies de l'adulte, ne sera pas abordée ici.

L'hypothyroïdie sera dite manifeste ou franche si on a, en plus, une diminution des hormones thyroïdiennes, reflétée par un effondrement de la tétraiodothyronine (thyroxine, T4) totale et surtout de sa fraction libre (fT4), accompagnée d'éventuels signes cliniques. Le taux de TSH est alors souvent dosé au-delà de 10 mU/l.

L'hypothyroïdie sera appelée fruste (ou encore compensée, subclinique ou préclinique) si la T4 reste normale ou subnormale et si la TSH est modérément accrue et stimulable au test à la thyroïdolibérine (TRH). Certains auteurs appellent hypothyroïdie modérée l'état caractérisé par une élévation de la TSH, une fT4 normale et des signes mineurs non spécifiques mais compatibles avec une hypothyroïdie; ils définissent l'hypothyroïdie subclinique comme un état avec

une TSH haute, une fT4 normale et l'absence de tout symptôme (1).

Dans l'hypothyroïdie, on préférera, outre le dosage de la TSH, le dosage de la T4 ou de la fT4 à celui de la triiodothyronine (T3), sachant toutefois que l'évolution de la T3 est parallèle mais plus tardive par rapport à celle de la T4.

ÉTIOLOGIES

Les causes d'hypothyroïdie périphérique sont nombreuses (2, 3).

Les hypothyroïdies congénitales sont observées à une fréquence de 1/4.000 naissances environ avec, comme cause prédominante, la dysgénésie thyroïdienne (75% des cas), en dehors du déficit iodé endémique sévère.

L'hypothyroïdie acquise peut être permanente ou transitoire. Parmi les causes de l'hypothyroïdie primitive, la thyroïdite auto-immune chronique (de type Hashimoto, juvénile, du post-partum...) est l'étiologie la plus fréquente après le déficit endémique en iode. Les hypothyroïdies iatrogènes, suite à une thyroïdectomie, une radiothérapie à l'iode 131, l'administration importante d'iode, d'amiodarone ou encore d'antithyroïdiens de synthèse, sont fréquentes de même que les hypothyroïdies transitoires endogènes de type thyroïdite subaiguë ou du post-partum. Les maladies infiltrantes de la thyroïde sont plus rarement en cause ainsi que le sont les hypothyroïdies iatrogènes au lithium et aux cytokines.

Le tableau I reprend une liste non exhaustive des principales étiologies de l'hypothyroïdie acquise périphérique. Les causes de l'hypothyroïdie fruste sont, par ailleurs, les mêmes que celles de la forme manifeste.

Dans le cadre de cet article, nous traiterons essentiellement de l'hypothyroïdie périphérique de l'adulte, sans aborder certaines formes rares,

(1) Étudiant 4^{ème} Doctorat Médecine, Université de Liège. (2) Médecin Généraliste, Professeur, Département de Médecine Générale, CHU Sart Tilman, Liège.

TABLEAU I. ÉTIOLOGIES DE L'HYPOTHYROÏDIE ACQUISE D'ORIGINE PÉRIPHÉRIQUE (2, 3)

Hypothyroïdies acquises endogènes	
Permanent :	<ul style="list-style-type: none"> - thyroïdites auto-immunes chroniques (de Hashimoto, myxoedème primaire atrophique) - maladies infiltrantes de la thyroïde : maladies systémiques, thyroïdite de Riedel-Tailhefer, amyloïdose, sarcoïdose, hémochromatose, sclérodermie - déficit iodé sévère
Transitoires :	<ul style="list-style-type: none"> - thyroïdite subaiguë granulomateuse (de De Quervain) - thyroïdite subaiguë indolore (ou lymphocytaire ou silencieuse) - thyroïdite du post-partum
Hypothyroïdies acquises exogènes	
Permanent :	<ul style="list-style-type: none"> - radiothérapie à l'iode - irradiation extracorporelle de la région cervicale - hypothyroïdie post-opératoire (thyroïdectomie)
Transitoires :	<ul style="list-style-type: none"> - amiodarone, antithyroïdiens, excès d'iode - lithium, IFN-α, IL-2

ni les hypothyroïdies touchant des populations spécifiques (femme enceinte,...).

CLINIQUE (2, 4, 6)

Nous avons défini l'hypothyroïdie fruste par des critères biologiques. Il faut cependant savoir que cette entité s'accompagne souvent de signes cliniques sournois. Leur recherche active permet d'évoquer le diagnostic. C'est ainsi que l'on peut retrouver certains symptômes de l'hypothyroïdie dans l'hypothyroïdie fruste dont les plus fréquents sont indiqués dans le tableau II. Certains proposent, à cause de cette présence de symptômes, de remplacer les noms «hypothyroïdie subclinique» et «hypothyroïdie fruste» par «hypothyroïdie modérée» (1, 5).

L'intensité des symptômes cliniques dépend de l'âge du patient et du degré de déprivation en hormones thyroïdiennes. Il s'ensuit que l'hypothyroïdie franche est logiquement plus riche au niveau sémiologique que la forme fruste. Le patient en hypothyroïdie franche présente des signes qui sont, pour la plupart, peu spécifiques (par ordre de fréquence décroissante : fatigue, perte de mémoire, peau sèche, traits grossiers, léthargie, oedèmes). Ce manque de spécificité est encore plus apparent chez le sujet âgé, où la symptomatologie peut être oligo-, voire monosymptomatique. Les symptômes peuvent alors se limiter à une détérioration des capacités intellectuelles, une tendance dépressive, des troubles mnésiques, une confusion. Ces facteurs expliquent, en partie, le fait que le diagnostic soit souvent manqué chez le sujet âgé.

TABLEAU II. SIGNES ET SYMPTÔMES DE L'HYPOTHYROÏDIE FRUSTE (4, 6)

Plaintes subjectives	<ul style="list-style-type: none"> - léthargie, dépression, peau sèche, au froid, infertilité (anovulation, spanio- puis aménorrhée) - autres symptômes d'hypothyroïdie)
Signes cliniques et paracliniques	<ul style="list-style-type: none"> - allongement du temps de réflexe achilléen - allongement du temps systolique - diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche - cœur myxoédémateux à l'échographie (triade : péricardite, infiltration mucoïde des fibres musculaires, dilatation des cavités)
Biologie	<ul style="list-style-type: none"> - TSH \uparrow - cholestérol LDL \uparrow, cholestérol HDL \downarrow - peptide procollagène III \uparrow, myoglobine \uparrow

DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

ÉPIDÉMOLOGIE

Prévalence et incidence

Quelques grandes études ont contribué à évaluer la prévalence de l'hypothyroïdie fruste. Celle-ci se situerait, selon les auteurs, entre 1 % chez le jeune adulte et 10 % au-delà de 55 ans. La moyenne des prévalences trouvées se situe aux environs de 7 % dans la population générale (la prévalence de l'hypothyroïdie dans sa forme cliniquement évidente est beaucoup moins élevée, de l'ordre de 0,1 à 1,9%), mais la fréquence peut atteindre jusqu'à 20 % chez la femme à partir de 60 ans. La prévalence chez la femme se situe entre 7,5 et 8,5 %, celle chez l'homme entre 2,8 et 4,8 %. L'hypothyroïdie fruste est ainsi plus fréquente chez le sujet âgé et plus fréquente dans le sexe féminin. Les taux de TSH de ces patients sont, dans la majorité des cas, peu accrus et compris entre 5 et 10 mU/l.

Ces données de prévalence doivent interpeller le généraliste puisqu'elles suggèrent que sur 15 sujets de la population générale, au moins un souffre d'hypothyroïdie fruste. En ne prenant que les femmes, il y a une hypothyroïdie fruste chez un sujet sur 12. Sur 5 femmes de 60 ans et plus, le généraliste devra s'attendre à une hypothyroïdie fruste. Ces quelques chiffres montrent qu'il s'agit d'une pathologie à laquelle le généraliste est confronté quotidiennement et qui concerne une proportion importante de la population générale. Le tableau III reprend, de façon synoptique, le détail des études qui ont mené à ces données épidémiologiques.

L'étude princeps pour approcher la prévalence des différentes formes de dysthyroïdie est celle

TABLEAU III. DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Étude (référence)	Lieu	Période	Nombre de sujets	Population d'observation	Valeurs seuil (a)	Prévalence %
Tunbridge WMG, et al. (7)	Whickham, UK	juillet 1972 - juin 1974	2.779	population générale ≥ 18 ans (registres électoraux)	TSH ≥ 6 mU/l; T4 ≤ 110 ± 23,1 nmol/l	<u>hypothyroïdie fruste :</u> population : 5 % <u>femmes :</u> 7,5 % (b) <u>hommes :</u> 2,8 % (c) <u>hypothyroïdie avec</u> <u>anticorps ↑ :</u> population : 3% femmes : 5,1% hommes : 1,1 %
Canaris GJ, et al. (6)	Colorado, USA	1995	25.862	population générale ≥ 18 ans (dépistage de masse)	TSH ≥ 5,1 mU/l; fT4 ≤ 57,9 nmol/l (≤ 45 µg/l)	<u>hypothyroïdie fruste :</u> population: 9 % femmes : 18 – 24 ans : 4 % > 74 ans : 21 % hommes : > 74 ans : 16 %
NHANES III (8)	USA	1988 - 1994	17.353	population générale ≥ 12 ans (registres nationaux)	TSH ≥ 4,5 mU/l; fT4 ≤ 57,9 nmol/l (≤ 45 µg/l)	<u>hypothyroïdie fruste :</u> population: 4,3% <u>TSH > 4,5 mU/l</u> femmes : 5,8 % hommes : 3,4 %
Riniker M, et al. (9)	Soleure, CH	février - octobre 1977	945	service hospitalier de médecine interne (tous les patients)	TSH ≥ 6 mU/l; index de fT4 ≤ 51	<u>hypothyroïdie fruste :</u> population : 3,1 %

a) valeurs limites de TSH et/ou T4 et/ou fT4 pour définir l'hypothyroïdie fruste

b) en fonction de l'âge chez la femme : 18 – 44 ans : 4 - 5 %; 45 – 75 ans : 8 - 10 %; > 55 ans : 10 %; > 75 ans : 17,4 %

c) en fonction de l'âge chez l'homme : 18 – 65 ans : 1 - 3 %; > 55 ans : 1,9 %; > 65 ans : 6,2 %; > 75 ans : 3,5 %

menée à Whickham en Angleterre par Tunbridge et al. (7).

Il convient de mentionner l'étude nationale américaine NHANES III (8), qui a subdivisé l'échantillon étudié selon l'origine ethnique. Dans la population féminine, la prévalence des hypothyroïdies fruste et franche était plus élevée dans la race blanche que dans d'autres groupes ethniques. La prévalence de l'hypothyroïdie fruste dans la race noire est d'environ un tiers de celle chez les blancs (1,6 % contre 4,8 % respectivement). La prévalence chez l'homme au-delà de 65 ans, sans égard à son ethnie, rejoint celle de la femme.

Les différentes études de prévalence obtiennent des résultats globalement comparables. Il faut cependant garder à l'esprit que les normes pour définir une hypothyroïdie et la subdiviser

en subclinique et franche varient discrètement d'une étude à l'autre et rendent, de ce fait, les comparaisons quelque peu malaisées. Ceci contribue à expliquer, par exemple, que les prévalences trouvées dans l'étude de référence de Tunbridge et al. (7) (TSH > 6 mU/l) sont différentes de celles de Canaris et al. (6) (TSH > 5,1) et NHANES III (8) (TSH > 4,5 mU/l).

Les travaux de Riniker et al. sont intéressants par la population étudiée, qui est celle d'un département de médecine interne d'un hôpital (suisse) (9).

Les observations effectuées à Whickham ont donné lieu à une étude de cohorte publiée 20 ans plus tard qui a contribué à la compréhension de l'histoire naturelle des différents troubles thyroïdiens (10). Les auteurs ont étudié, notamment, chez les sujets initialement en hypothyroïdie

fruste, le risque de progression vers l'hypothyroïdie franche. D'une manière générale, le risque de développer une hypothyroïdie franche pour les femmes était de 4,3 %/an en présence d'un taux accru de TSH et d'anticorps antithyroïdiens (38 fois le risque des femmes indemnes), 2,6 %/an avec un taux accru isolé de TSH, 2,1 %/an avec des anticorps uniquement. Une femme de 50 ans présentant des anticorps antithyroïdiens et un taux de TSH de 6 mU/l a un risque de développer une hypothyroïdie franche dans les 20 ans de 57 %; un taux de TSH de 9 mU/l chez la femme de 50 ans porte ce risque à 71 %.

Alors que l'hypothyroïdie est moins fréquente chez l'homme, le risque de progression y est plus important.

Le risque de développer une hypothyroïdie franche augmentait déjà à partir de 2mU/l, taux se situant donc toujours dans les normes admises, quel que soit l'âge et avec ou sans anticorps. La probabilité de développer une hypothyroïdie augmente avec l'âge: de 1,4/1000/an entre 18 et 24 ans, il passe à 14/1000/an entre 75 et 80 ans chez la femme. L'incidence de l'hypothyroïdie franche a ainsi été chiffrée à 3,5/1000/an (voire 4,1/1000/an en incluant toutes les causes possibles d'hypothyroïdie) chez la femme et 0,6/1000/an chez l'homme.

Il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude portant sur l'hypothyroïdie fruste périphérique en Belgique.

Facteurs de risque

Certains auteurs ont identifié des facteurs de risque pour le développement d'une hypothyroïdie fruste. De manière générale, outre la mauvaise observance d'un traitement suppléatif, sont plus à risque d'être porteurs d'une hypothyroïdie fruste: les personnes de sexe féminin, âgées de plus de 45 ans, de race blanche, en convalescence de maladies non thyroïdiennes graves et/ou débilitantes, avec des antécédents familiaux de goitre, des antécédents personnels de thyroïdite du post-partum, de maladie(s) auto-immune(s) (diabète de type 1), d'irradiation cervicale, traitées pour une hyperthyroïdie, par lithium, par médicaments iodophores (amiodarone), ou par interféron α (5, 6, 10, 11). Comme nous l'avons mentionné, le risque de progression vers une forme franche augmente avec l'accumulation de marqueurs biologiques d'une dysthyroïdie jusque-là infraclinique.

RECOMMANDATIONS POUR LE TRAITEMENT

TRAITER OU NE PAS TRAITER ?

Alors que l'intérêt d'un traitement de l'hypothyroïdie franche est indiscutable, les avis sont largement discordants quant à l'indication d'une hormonothérapie suppléative dans l'hypothyroïdie fruste (11, 12). Les arguments contre ou en faveur du traitement s'articulent surtout autour de la question du risque potentiel lié à l'hypothyroïdie non traitée, qu'elle soit manifeste ou fruste. Les études aboutissent effectivement à des résultats diamétralement opposés. Le tableau IV synthétise les différents avis. Un des arguments en faveur d'un traitement, la réduction du risque cardio-vasculaire, mérite réflexion (13). Dans certaines études et notamment celle menée au Colorado, les auteurs suspectent les patients atteints d'hypothyroïdie fruste d'être plus à risque de développer de l'athérosclérose en raison de la dyslipidémie qui a été démontrée chez eux (6, 13). Certains travaux ont montré que le traitement de l'hypothyroïdie fruste améliorait partiellement le profil lipidique et donc, potentiellement, le pronostic cardiovasculaire (14). Cet effet était d'autant plus net que les taux de TSH avant traitement étaient élevés (15). Par ailleurs, des études échographiques ont démontré la réalité du cœur myxoedémateux chez l'hypothyroïdien même infraclinique (e.a. augmentation de la masse ventriculaire gauche, dysfonction systolique, troubles de la contractilité myocardique). Ces effets néfastes pour la performance cardiaque ont pu être annihilés en partie dans certaines études par une thérapie substitutive adéquate, ce qui renforcerait l'idée d'un effet protecteur du traitement sur le plan cardio-vasculaire (16, 17).

A l'opposé, certains auteurs pensent que le traitement de l'hypothyroïdie fruste demeure discutable. Ainsi, quelques études ont montré que

TABLEAU IV. POUR OU CONTRE LE TRAITEMENT ?

Arguments pour le traitement	Arguments contre le traitement
<ul style="list-style-type: none"> - diminution du risque de progression vers une hypothyroïdie franche (11) - amélioration de la léthargie, de la dépression (11) - diminution du risque d'athérosclérose (6, 8, 13-15) - effet positif du traitement sur le myxoedème cardiaque (16,17) 	<ul style="list-style-type: none"> - amélioration des symptômes négligeable pour des taux de TSH < 10 mU/l (12) - risque cardiovasculaire de l'hypothyroïdie contesté (18) - risque d'hyperthyroïdie fruste sous traitement (6) - morbi-mortalité du sujet âgé augmente avec un taux TSH bas par rapport au taux élevé (19, 20) - effets secondaires du traitement

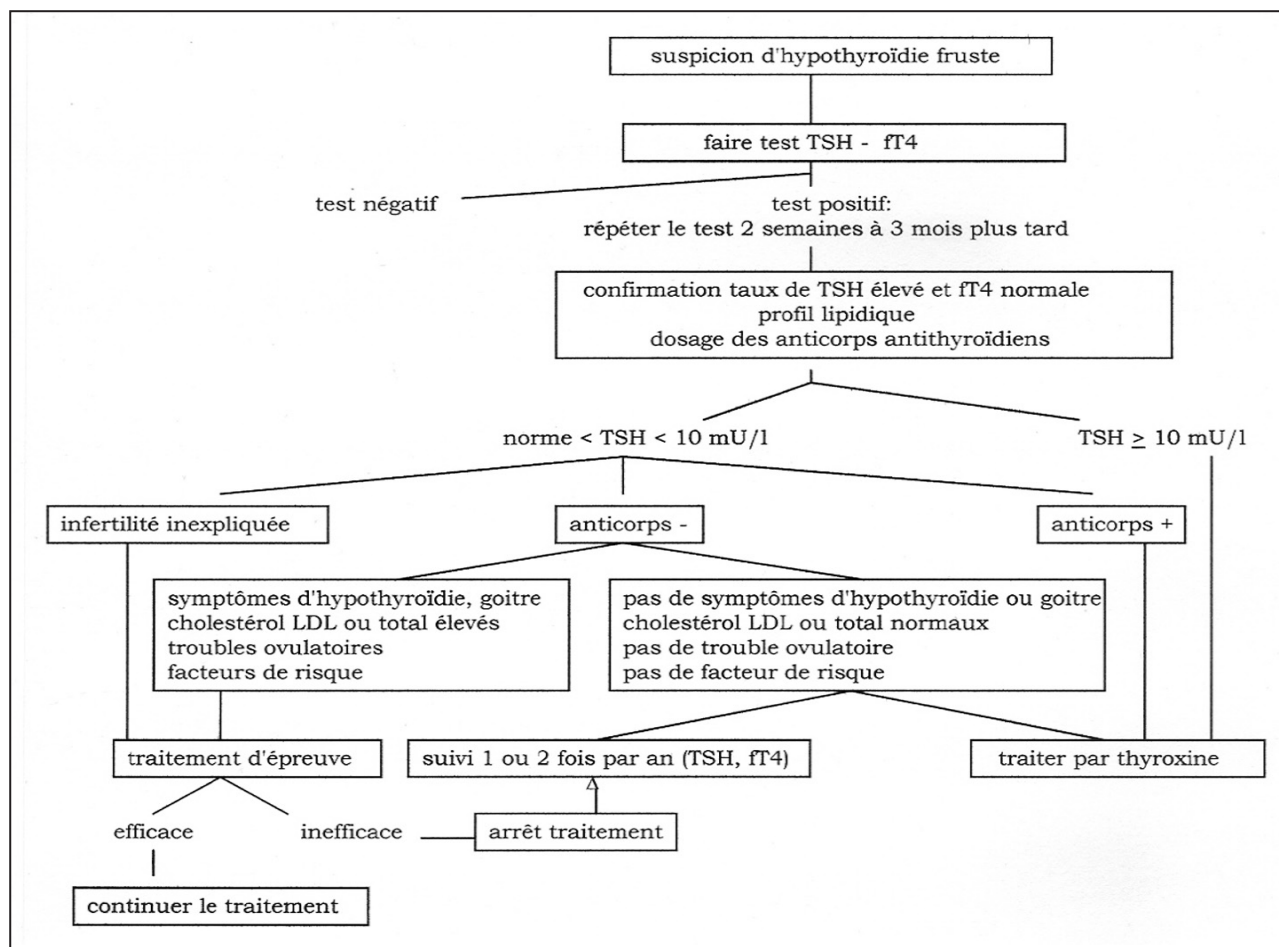


Figure 1. Prise en charge d'une Hypothyroïdie fruste (5, 21, 26).

l'amélioration des symptômes était négligeable pour des taux de TSH inférieurs à 10 mU/l (12). Certaines études contestent également l'impact de l'hypothyroïdie sur le profil lipidique: le risque cardiovasculaire de l'hypothyroïdie serait alors plutôt théorique (18).

Le principal risque iatrogène d'un traitement par hormones thyroïdiennes est le développement d'une hyperthyroïdie fruste. Cette complication peut être évitée par une surveillance régulière des taux de TSH, parce que le suivi de l'efficacité du traitement ne peut se baser sur des critères cliniques. Le risque d'hyperthyroïdie fruste est, en fait, un des arguments principaux généralement avancés en défaveur du traitement systématique de l'hypothyroïdie fruste. L'étude menée au Colorado avait montré d'ailleurs que près de 20% des patients sous lévothyroxine étaient surdosés (6). De surcroît, chez le sujet âgé au-delà de la soixantaine, une hyperthyroïdie fruste comporte un risque non négligeable de fibrillation auriculaire à 10 ans (19).

Parle et al. ont, par ailleurs, montré qu'un taux bas de TSH (< 0,5 mU/l) – contrairement à un

taux élevé – était associé à une mortalité générale, et cardiovasculaire en particulier, accrue chez le sujet âgé (20). Or, il s'agit précisément de la catégorie de patients où l'hypothyroïdie fruste est la plus fréquente et où existent plus fréquemment des comorbidités. Ce traitement de l'hypothyroïdie chez un patient probablement peu symptomatique au départ, n'est pas dénué d'effets secondaires : de la lignée hyperthyroïdienne (éréthisme cardiaque, hypertension, arythmies dont la fibrillation auriculaire; nervosité,...) auxquels il faut éventuellement ajouter un risque accru d'ostéoporose à moyen et long terme chez la femme ménopausée.

Tout le problème consiste donc à mettre en balance les bénéfices d'un traitement pas toujours exempt de manifestations indésirables pour une pathologie qui, par définition, est peu expressive mais évolutive. Il faut rester conscient qu'un traitement intempestif peut entraîner un risque de surdosage avec son cortège de complications propres.

RECOMMANDATIONS OFFICIELLES

La nécessité de traiter l'hypothyroïdie franche est communément admise vu l'inconfort des symptômes ($TSH > 20 \text{ mU/l}$) et les risques associés : le traitement s'instaure le cas échéant à la demande du patient. Pour ce qui est spécifiquement du traitement de l'hypothyroïdie fruste, il n'y a malheureusement pas, à ce jour, un consensus au plan international. De façon générale, on considère que le traitement est d'autant plus efficace que la valeur de TSH est élevée au départ et beaucoup d'auteurs conseillent un traitement dans tous les cas si la TSH dépasse 10 mU/l .

Le débat existe pour les valeurs égales et inférieures à 10 mU/l . Le tableau V reprend quelques recommandations officielles relatives au traitement de l'hypothyroïdie fruste. En particulier chez la femme, la décision de traiter sera d'autant plus justifiée qu'on est en présence d'autres risques de développer une hypothyroïdie manifeste (âge pérимénopausique, anticorps antithyroïdiens, autres maladies auto-immunes, antécédents familiaux de dysthyroïdie...) ou des facteurs de risques cardiovasculaires.

Certains ne préconisent un traitement qu'à partir de 10 mU/l de TSH sérique (21). Pour d'autres, si la TSH est supérieure à 10 mU/l , le traitement est entrepris; en-dessous de cette valeur, on évalue la présence d'anticorps. Si ceux-ci sont positifs, le suivi est annuel avec traitement dès que la TSH dépasse 10 mU/l ; si les anticorps sont négatifs, un suivi tous les 3, voire 5 ans, est programmé (12).

A notre connaissance, il n'existe pas de recommandation spécifique pour le traitement de l'hypothyroïdie fruste en Belgique.

EN PRATIQUE

On peut à travers les données de la littérature proposer une démarche à suivre (5, 21, 26). La figure 1 reprend cette stratégie sous forme d'algorithme.

Lorsque le dosage de la TSH s'est révélé supérieur à la norme, on répète le test, au plus tôt 2 semaines et au plus tard 3 mois après. On peut y ajouter l'évaluation du profil lipidique et le dosage des anticorps anti-thyroïdiens, notamment de type anti-thyroperoxydase (le seul dosage des anticorps anti-thyroperoxydase est recommandé puisque la 2^{ème} classe la plus fréquente, les anticorps anti-thyroglobuline, est rarement positive en l'absence des premiers (7).

Si l'élévation de la TSH est confirmée, si le patient présente des anticorps ou s'il s'agit d'une femme infertile avec éventuellement des troubles ovulatoires, ou encore si le taux de TSH dépasse 10 mU/l en l'absence d'anticorps, on traitera d'emblée. Dans ce dernier cas, même si le traitement n'améliorait pas les symptômes ou les troubles associés (dyslipidémie,...), il permet de prévenir la progression vers l'hypothyroïdie franche avec une chute de la fT_4 et apparition/aggravation de symptômes.

Pour le patient avec un taux de TSH entre 4,5 et 10 mU/l , mais présentant des symptômes compatibles avec une hypothyroïdie (voir tableau II) ou des facteurs de risque, un traitement d'épreuve sera

TABLEAU V. RECOMMANDATIONS OFFICIELLES CONCERNANT LE TRAITEMENT DE L'HYPOTHYROÏDIE FRUSTE (◇)

Auteur (pays)	Indication du traitement	Précision	Référence
American College of Physicians (USA)	pas de données suffisantes pour justifier ou déconseiller le traitement		(22)
Royal College of Physicians; Society for Endocrinology (UK)	hypothyroïdie fruste documentée avec anticorps anti-microsomes	<ul style="list-style-type: none"> surveillance sans traitement si patient asymptomatique sans anticorps prudence chez le patient cardiaque contrôle annuel du patient substitué 	(23)
American Thyroid Association; The Endocrine Society (USA)	$TSH \geq 4,5 \text{ mU/l}$		(24)
American Association of Clinical Endocrinologists (USA)	$TSH \geq 5 \text{ mU/l}$, avec anticorps et/ou goitre	<ul style="list-style-type: none"> dose initiale: 25 à 50 $\mu\text{g/j}$ TSH cible: 0,3 - 3,0 mU/l contrôle après 6 à 8 semaines puis annuel 	(24, 25)
◇) Ne sont reprises que les recommandations pour une valeur de TSH < 10 mU/l			

entrepris et poursuivi en cas d'efficacité. Celui-ci sera rapidement suspendu en l'absence d'amélioration des symptômes ou du profil lipidique : le délai pour en décider est pour certains de 4 à 6 semaines (23), pour d'autres jusqu'à 3 mois (26). Si, après ce délai, les symptômes se sont améliorés, le traitement à même dose sera poursuivi.

Dans les autres cas avec une TSH entre 4,5 et 10 mU/l, il faut admettre qu'il n'existe pas de consensus clair : on assurera soit un suivi tous les 6 à 12 mois avec mesure de TSH et/ou T4, soit on entreprendra un traitement substitutif. Il n'existe pas d'étude démontrant que le traitement chez ces patients apporte un bénéfice tangible. Force est de constater qu'il faudra que le praticien évalue au cas par cas les risques et bénéfices.

Si un traitement est décidé, la dose efficace à administrer est celle qui ramène le sujet à un état biologiquement euthyroïdien (23, 25, 27). Pour les patients traités avec une TSH limite supérieure, on recommande généralement les doses qui ramènent la TSH dans la moitié inférieure de l'intervalle de référence (21). On sera plus prudent avec la dose initiale chez les sujets au-delà de la cinquantaine et les cardiaques plus jeunes ou les personnes à risque cardio-vasculaire en général. La titration sera par ailleurs plus progressive chez le sujet âgé et les patients porteurs d'une maladie chronique (28).

Pour ce qui est de la posologie, on commence avec une dose de lévothyroxine de 50 à 75 µg/j *per os*, dose généralement suffisante pour normaliser le taux de TSH. Un contrôle de celui-ci est programmé à 4 à 6 semaines après le début du traitement et, de même, après toute modification de dose. La valeur cible de TSH se situerait comme signalé entre 0,3 et 3,0 mU/l (25). Dès que les taux de TSH sont stabilisés, le contrôle peut devenir annuel (5).

Certains préconisent un contrôle tous les 1 à 3 ans dès que la dose normale supplétive de 100 à 150 µg de thyroxine par jour est atteinte (26). On pourra également envisager un contrôle concomitant du profil lipidique. Le dosage itératif des anticorps pendant le suivi n'est, par ailleurs, pas recommandé, puisqu'il ne modifie pas le déroulement du suivi après instauration du traitement.

RECOMMANDATIONS POUR LE DÉPISTAGE

Un seul et même test, le dosage de la TSH couplé à celui de la fT4, permet de dépister l'hypothyroïdie fruste ou franche. Des analyses spécifiques pourront s'ajouter ultérieurement pour le diagnostic étiologique (anticorps, TRH, imagerie, ...).

Chez le sujet asymptomatique, le dépistage de routine n'est généralement pas recommandé (23,

26). La question se pose alors, comme pour le traitement, pour l'hypothyroïdie fruste (la forme manifeste pouvant être suspectée par la clinique). Les résultats des études ne sont pas toujours concordants et la controverse existe devant les sous-groupes à risque et devant une demande explicite du patient asymptomatique.

CONDITIONS D'UN TEST DE DÉPISTAGE (4)

Si l'on considère le dépistage de l'hypothyroïdie fruste, la maladie dépistée ne répond qu'à certaines des indications de dépistage. Même si la maladie dépistée est relativement fréquente et qu'il existe un traitement efficace en cas de test positif, la «souffrance» induite par la maladie est souvent peu importante et l'amélioration sous traitement n'est pas prouvée de manière univoque. Par contre, le dosage de la TSH répond aux critères d'un test de dépistage : il s'agit d'un test sensible et spécifique, peu coûteux, disponible et aisément réalisable. On dispose donc de moyens de dépistage efficaces : la controverse au sujet du dépistage de l'hypothyroïdie fruste porte donc sur les bénéfices attendus.

RECOMMANDATIONS OFFICIELLES

Il n'y a pas de véritable consensus au sujet du dépistage de l'hypothyroïdie fruste.

Certains travaux indiquent que le dépistage sporadique dans des cas sélectionnés serait justifié et recommandé alors qu'il n'en est pas de même pour le dépistage de masse (29-31). Pour ce dépistage sporadique, les dosages de TSH par méthode ultrasensible, de T4 totale et libre ainsi que de l'index de T4 libre seraient efficaces et donc suffisants (32).

Le tableau VI fait un résumé des différentes opinions (33-38). Les avis peuvent aller d'un dépistage chez tous les patients à partir de 35 ans à aucun dépistage chez l'adulte asymptomatique en passant par le dépistage à partir d'un certain âge.

Remarquons également que les recommandations peuvent changer en fonction de la discipline médicale qui l'émet.

Comme pour le traitement, nous n'avons pas connaissance de recommandations de dépistage en Belgique.

EN PRATIQUE

Certains auteurs considèrent le dépistage systématique tous les cinq ans chez les patients consultant le médecin généraliste et, en particulier, la femme au-delà de 35 ans (5, 29). La prévalence devient suffisamment élevée dans cette

TABLEAU VI. RECOMMANDATIONS OFFICIELLES CONCERNANT LE DÉPISTAGE DE L'HYPOTHYROÏDIE FRUSTE

Auteur (pays)	Recommandation	Précision
Royal College of Physicians (UK) (23)	pas de dépistage chez l'adulte asymptomatique	
U.S. Preventive Services Task Force (USA) (33)	pas d'éléments suffisants pour justifier ou déconseiller un dépistage	risque de dépister des sujets en bonne santé par manque de spécificité des symptômes
Canadian Task Force on the Periodic Health Examination (CAN) (34)	pas d'éléments suffisants pour justifier ou déconseiller un dépistage par la TSH	détecter les symptômes non spécifiques d'hypothyroïdie en péri- ou post-ménopause
American Thyroid Association (USA) (35)	dépistage chez tous les patients tous les 5 ans à partir de 35 ans	plus fréquemment chez les sujets à risque
American College of Physicians (USA) (22)	dépistage chez la femme à partir de 50 ans avec des signes d'hypothyroïdie	
American Academy of Family Physicians (USA) (36)	dépistage chez tous les patients à partir de 60 ans	pas d'indication chez le sujet jeune asymptomatique
College of American Pathologists (USA) (37)	dépistage chez toutes les femmes à partir de 50 ans - dépistage chez tous les patients en gériatrie	au moins tous les 5 ans
American Association of Clinical Endocrinologists (USA) (38)	mesure du taux de TSH chez la femme en âge de procréer avant ou durant le 1er trimestre de grossesse	
American College of Obstetricians and Gynecologists (USA) (38)	dépistage chez les femmes en âge de procréer	seulement si facteurs de risque et/ou symptômes d'une dysthyroïdie du post-partum

tranche d'âge dans la population féminine pour justifier un dépistage systématique (7).

Toutefois, il existe certaines sous-populations qui méritent une attention particulière. Les différentes sous-populations avec leurs facteurs de risque particuliers permettent d'élaborer des indi-

cations de dépistage sporadique (case-finding) chez l'adulte, comme le montre le tableau VII. Ces indications tiennent compte de l'appartenance à un groupe à risque, des causes possibles de l'hypothyroïdie, de la présence de symptômes compatibles avec une hypothyroïdie, mais aussi de l'association de l'hypothyroïdie avec d'autres maladies.

TABLEAU VII. INDICATIONS DU DÉPISTAGE SPORADIQUE DE L'HYPOTHYROÏDIE DE L'ADULTE EN MÉDECINE GÉNÉRALE (28)

Formelle : <ul style="list-style-type: none"> - traitement d'une hyperthyroïdie - traitement par amiodarone, lithium, interféron - irradiation cervicale récente - irradiation ou chirurgie hypophysaire 	Controversée: <ul style="list-style-type: none"> - cancer du sein - démence - antécédents familiaux de dysthyroïdie auto-immune - dépistage de la thyroïdite du post-partum - obésité - œdème idiopathique
Utile : <ul style="list-style-type: none"> - femme > 40ans, symptômes aspécifiques compatibles avec une hypothyroïdie - infertilité inexpliquée - antécédents de thyroïdite du post-partum - diabète de type 1 (ante-partum) - dépression rebelle, psychose maniaco-dépressive à périodicité rapide - syndrome de Turner, syndrome de Down, maladie d'Addison 	Pas d'indication : <ul style="list-style-type: none"> - maladie aiguë sans suspicion clinique d'hypothyroïdie - demande du patient asymptomatique sans contexte particulier

BIBLIOGRAPHIE

1. Evered DC, Ormston BJ, Smith PA et al.— Occasional review : Grades of hypothyroidism. *BMJ*, 1973, **1**, 657-662.
2. Orgiazzi J.— Hypothyroidism : Causes, Mechanisms, Clinical Presentation, Diagnosis, Treatment. *Fascicule Thyroid International*, 1996, **3**, Merck KGaA, Darmstadt, Germany.
3. Daumerie C.— L'hypothyroïdie subclinique : traiter ou ne pas traiter? *Louvain Med*, 2003, **122**, 291-294.
4. Wiersinga WM.— Subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism. I. Prevalence and clinical relevance. *Neth J Med*, 1995, **46**, 197-204.
5. Cooper DS.— Clinical Practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 260-265.
6. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al.— The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*, 2000, **160**, 526-534.

7. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R et al.— The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham Survey. *Clin Endocrinol*, 1977, **7**, 481-493.
8. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al.— 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**, 489-499.
9. Riniker M, Tièche M, Lupi GA, et al.— Prevalence of various degrees of hypothyroidism among patients of a general medical department. *Clin Endocrinol*, 1981, **14**, 69-74.
10. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, et al.— The incidence of thyroid disease in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol*, 1995, **43**, 55-68.
11. Owen PJD, Lazarus JH.— Subclinical hypothyroidism: the case for treatment. *Trends Endocrinol Metab*, 2003, **14**, 257-261.
12. Vanderpump M.— Subclinical hypothyroidism : the case against treatment. *Trends Endocrinol Metab*, 2003, **14**, 262-266.
13. Deschamphelleire M, Luyckx FH, Scheen AJ.— Dysthyroïdies et dyslipidémies. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 746-750.
14. Carracio N, Ferrannini E, Monzani F.— Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomised placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, **87**, 1533-1538.
15. Meier C, Staub JJ, Roth CB, et al.— TSH controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism : a double-blind placebo-controlled trial (Basal thyroid study). *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86**, 4860-4866.
16. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, et al.— Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86**, 1110-1115.
17. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, et al.— Left ventricular dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, **84**, 2064-2067.
18. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, et al.— The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up of an English community. *Thyroid*, 1996, **6**, 155-160.
19. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al.— Low serum thyrotropin concentration as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med*, 1994, **331**, 1249-1252.
20. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, et al.— Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet*, 2001, **358**, 861-865.
21. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al.— Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*, 2004, **291**, 228-238.
22. American College of Physicians.— Screening for thyroid disease. *Ann Intern Med*, 1998, **129**, 141-143.
23. Vanderpump MPJ, Ahlquist JAO, Franklyn JA, et al.— Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. *BMJ*, 1996, **313**, 539-544.
24. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, et al.— Consensus statement. 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**, 581-585.
25. AACE Thyroid Task Force.— American Association of Clinical Endocrinologists Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Prac*, 2002, **8**, 457-469. Disponible sur www.aace.com/pub/pdf/guidelines/hypo_hyper.pdf Consulté le 28/12/2007.
26. Weetman AP.— Hypothyroidism : screening and subclinical disease. *BMJ*, 1997, **314**, 1175-1178.
27. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, et al.— Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of care committee, American Thyroid Association. *JAMA*, 1995, **273**, 808-812.
28. Sawin CT, Geller A, Hershman JM et al.— The aging thyroid. The use of thyroid hormone in older persons. *JAMA*, 1989, **261**, 2653-2656.
29. Danese MD, Powe NR, Sawin CT, et al.— Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA*, 1996, **276**, 285-292.
30. Bona M, Santini F, Rivolta G, et al.— Cost effectiveness of screening for subclinical hypothyroidism in the elderly. A decision-analytical model. *Pharmacoeconomics*, 1998, **14**, 209-216.
31. Lenne X, Allenet B, Laurent P, et al.— Évaluation économique de l'intérêt du diagnostic et de la prise en charge précoce de l'hypothyroïdie devant une hypercholestérolémie. *Ann Endocrinol*, 1999, **60**, 398-407.
32. Helfand M, Crapo LM.— Screening for thyroid disease. *Ann Intern Med*, 1990, **112**, 840-849.
33. Helfand M.— Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults : a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2004, **140**, 128-141.
34. Beaulieu MD.— Screening for thyroid disorders and thyroid cancer in asymptomatic adults. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination : Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care. Ottawa : Health Canada, 1994, pp 612-618. Disponible sur www.ctfphc.org/ (chapitre Metabolic/Nutritional Disorders sous «Topics & recommendations»). Consulté le 28/12/2007.
35. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, et al. — American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med*, 2000, **160**, 526-534.
36. American Academy of Family Physicians – Summary of recommendations for clinical preventive services. Revision 6.3 (March 2007). Leawood, KS. Disponible sur http://www.aafp.org/online/etc/medialib/aafp_org/documents/clinical/clin_rec/cps.Par.0001.File.tmp/August2006CPS.pdf (paragraphe Thyroid Disease). Consulté le 28/12/2007.
37. Glenn GC.— Practice parameter on laboratory panel testing for screening and case finding in asymptomatic adults. Laboratory Testing Strategy Task Force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*, 1996, **120**, 929-943.
38. U.S. Preventive Services Task Force.— Screening for Thyroid disease : recommendation statement. *Ann Intern Med*, 2004, **140**, 125-127.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr. D. Giet, Département de Médecine Générale, CHU
Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.