

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

**HYPOTHYROÏDIES FRUSTES
CHEZ L'ADULTE :
DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE**

Recommandations

Avril 2007

Avec le partenariat méthodologique et le concours financier de la



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

L'argumentaire de ces recommandations est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé
Service communication
2, avenue du Stade-de-France – F 93218 Saint-Denis La Plaine
Cedex
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| Recommandations..... | 2 |
| 1. Introduction | 2 |
| 1.1 Définition de l'hypothyroïdie fruste..... | 2 |
| 1.2 Promoteur des recommandations | 2 |
| 1.3 Objectifs des recommandations | 2 |
| 1.4 Professionnels concernés | 3 |
| 1.5 Méthode de travail et gradation des recommandations | 3 |
| 1.6 Actualisation | 4 |
| 2. Diagnostic..... | 4 |
| 3. Épidémiologie..... | 4 |
| 3.1 Prévalence..... | 4 |
| 3.2 Évolution | 4 |
| 4. Répercussions de l'hypothyroïdie fruste | 5 |
| 4.1 Répercussions cliniques..... | 5 |
| 4.2 Répercussions biologiques..... | 5 |
| 5. Bénéfices et risques du traitement | 6 |
| 5.1 Données disponibles concernant l'impact du traitement sur les signes cliniques et biologiques de l'hypothyroïdie fruste..... | 6 |
| 5.2 Indications du traitement | 6 |
| 6. Dépistage | 7 |
| 7. Cas particulier de la grossesse | 7 |
| 8. Cas particulier des personnes âgées..... | 8 |
| Annexe. Algorithme décisionnel | 9 |
| Participants | 10 |
| Fiche descriptive | 13 |

Recommandations

1. Introduction

1.1 Définition de l'hypothyroïdie fruste

L'hypothyroïdie fruste est définie par l'association d'un taux de TSH (*thyroid stimulating hormone*) élevé et d'un taux normal de thyroxine libre (T4L).

1.2 Promoteur des recommandations

Ces recommandations ont été élaborées par le Groupe de recherche sur la thyroïde (GRT), émanation de la Société française d'endocrinologie (SFE), dans le cadre d'un partenariat méthodologique avec la Haute Autorité de santé (HAS) et avec son concours financier.

1.3 Objectifs des recommandations

Les objectifs des recommandations sont de :

- clarifier la notion d'hypothyroïdie fruste et sa relation avec les différents signes cliniques ou biologiques qui lui sont couramment imputés ;
- évaluer l'opportunité d'un dépistage de l'hypothyroïdie fruste et les conditions de sa mise en œuvre ;
- évaluer l'utilité et les indications d'un traitement de l'hypothyroïdie fruste ;
- rationaliser la prescription des dosages biologiques (TSH et T4L) et des traitements substitutifs.

L'enjeu ultime est triple :

- diminuer la prévalence de l'hypothyroïdie franche (actuellement évaluée entre 3,4 % et 10 %) par l'amélioration du diagnostic et la prise en charge des formes frustes ;
- limiter le traitement substitutif aux situations qui le justifient ;
- réduire les prescriptions inappropriées d'examen complémentaires.

Ces recommandations abordent les points suivants :

- mesures et valeurs de la TSH, prévalence de l'hypothyroïdie fruste, facteurs favorisants et facteurs prédictifs de la conversion en hypothyroïdie avérée ;
- anomalies cliniques et paracliniques ;
- traitement : bénéfices et risques, suivi du patient non traité ;

- cas particuliers (grossesse, personne âgée).

La problématique de l'enfant apparaissant trop particulière, elle n'est pas abordée ici.

1.4 Professionnels concernés

Ces recommandations sont destinées à l'ensemble des médecins, plus particulièrement aux médecins intervenant en premier recours (médecins généralistes, endocrinologues, gynécologues, obstétriciens et gériatres), ainsi qu'aux sages-femmes et aux biologistes.

1.5 Méthode de travail et gradation des recommandations

Ces recommandations, fondées sur l'analyse critique de l'ensemble des données disponibles, ont été réalisées par le GRT selon la méthode décrite dans le guide *Recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France (1999)*, disponible sur le site www.has-sante.fr.

En fonction des données disponibles, les recommandations sont classées selon les modalités suivantes :

- ▶ une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve, par exemple essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées (niveau de preuve 1) ;
- ▶ une recommandation de grade B est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve, par exemple essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, études de cohorte (niveau de preuve 2) ;
- ▶ une recommandation de grade C est fondée sur des études de moindre niveau de preuve, par exemple études cas-témoins (niveau de preuve 3), séries de cas (niveau de preuve 4) ;
- ▶ en l'absence de précision, les recommandations proposées reposent sur un accord professionnel au sein du groupe de travail, après avis du groupe de lecture. Dans le texte, les recommandations non gradées correspondent à des recommandations fondées sur un accord professionnel. L'absence de niveau de preuve ne signifie pas que les recommandations élaborées ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit en revanche inciter à engager des études complémentaires lorsque cela est possible.

1.6 Actualisation

Il est prévu d'envisager systématiquement une actualisation de ces recommandations dans un délai de 3 ans afin de tenir compte d'éventuelles données nouvelles, compte tenu de l'intérêt croissant suscité par cette forme d'hypothyroïdie dans un grand nombre de publications actuelles.

2. Diagnostic

L'hypothyroïdie fruste, encore appelée *asymptomatique*, *occulte* ou *infraclinique*, est définie par un taux de TSH élevé au-delà d'une limite fixée à 4 mUI/l (accord professionnel), confirmé par un deuxième dosage dans le mois qui suit le premier, sans anomalie de la concentration de la T4L, en présence ou non de signes cliniques évoquant une hypothyroïdie.

Un taux de TSH très élevé doit faire évoquer la possibilité d'interférences de dosage, notamment chez les patients ayant bénéficié d'investigations ou de traitements utilisant des anticorps monoclonaux de souris ou ayant une pathologie comportant la présence de facteurs rhumatoïdes.

Un dosage des anticorps antithyroperoxydase (anti-TPO) peut être effectué dans le cadre du bilan étiologique. Un titre élevé a une valeur pronostique quant au risque de conversion en hypothyroïdie patente (grade B).

Aucun autre examen complémentaire, notamment aucun dosage des anticorps antithyroglobuline, n'est nécessaire pour confirmer le diagnostic d'hypothyroïdie fruste.

3. Épidémiologie

3.1 Prévalence

La prévalence de l'hypothyroïdie fruste varie selon le seuil de TSH retenu dans les études, le sexe, l'âge et l'origine géographique. À titre indicatif, dans la population française, 1,9 % des hommes et 3,3 % des femmes ont les critères d'une hypothyroïdie fruste (données SUVIMAX). La prévalence est plus élevée chez les femmes âgées de plus de 60 ans, en cas d'antécédents thyroïdiens ou de traitement potentiellement thyrotoxic (amiodarone, lithium, interféron ou autres cytokines).

3.2 Évolution

Environ un tiers des hypothyroïdies frustes va évoluer vers une hypothyroïdie avérée. Un autre tiers verra son taux de TSH se normaliser spontanément.

L'incidence annuelle des nouveaux cas d'hypothyroïdie avérée ne semble pas excéder 4/1 000 chez les femmes et est inférieur à 1/1 000 chez les hommes.

La présence d'anticorps anti-TPO et le niveau initial d'élévation de la TSH sont deux facteurs prédictifs importants d'évolution vers l'hypothyroïdie avérée (grade B).

4. Répercussions de l'hypothyroïdie fruste

De nombreuses études regroupant un faible nombre de patients ayant des valeurs de TSH le plus souvent supérieures à 10 mUI/l ont évalué l'impact clinique et paraclinique de l'hypothyroïdie fruste sur différents organes et systèmes.

4.1 Répercussions cliniques

Comme l'indique le terme *hypothyroïdie infraclinique*, les répercussions cliniques éventuelles sont difficiles à préciser. Elles ne sont ni spécifiques ni discriminantes.

- Les **effets sur le cœur** sont infracliniques et se résument à une altération des paramètres de la fonction diastolique et des capacités contractiles à l'effort, réversibles avec un traitement substitutif (grade B). Une étude met en évidence un risque accru d'insuffisance cardiaque chez les personnes âgées de 70 à 79 ans pour un seuil de TSH à 7 mUI/l. L'hypothyroïdie fruste peut être considérée comme un facteur de risque cardio-vasculaire lorsque la TSH est > 10 mUI/l (grade A).
- Les données concernant les **répercussions neuropsychiques et sur la qualité de vie** sont inconstantes, disparates et parfois contradictoires. Il n'existe pas de perturbations caractérisées pour une valeur de TSH < 10 mUI/l (grade B).
- Il n'existe pas de **répercussions osseuses** démontrées (grade A).
- Les **répercussions neuromusculaires** ne sont ni sensibles, ni spécifiques, et sont infracliniques (grade B).

4.2 Répercussions biologiques

Les répercussions biologiques se limitent à une perturbation plus fréquente du profil lipidique, avec une élévation de la cholestérolémie totale et du LDL-cholestérol partiellement réversibles après traitement substitutif. Les anomalies peuvent être considérées comme négligeables pour une valeur de TSH < 10 mUI/l (grade B).

5. Bénéfices et risques du traitement

5.1 Données disponibles concernant l'impact du traitement sur les signes cliniques et biologiques de l'hypothyroïdie fruste

Quelques études de substitution par lévothyroxine, randomisées, de faible puissance, portant sur des petits groupes de patients dont les valeurs de TSH sont souvent supérieures à 10 mUI/l, n'ont pas démontré d'effets cliniques bénéfiques concordants et certains. La lévothyroxine n'améliore pas plus les scores cliniques et de qualité de vie que le placebo (grade B).

Il n'existe pas de bénéfices argumentés, d'un point de vue clinique ou biologique, d'une substitution par lévothyroxine de l'hypothyroïdie fruste pour une valeur de TSH < 10 mUI/l (grade B). La présence d'anticorps anti-TPO à un titre élevé peut faire discuter de l'opportunité d'un tel traitement dans le but de réduire le risque de conversion vers une hypothyroïdie patente (grade C).

Il n'y a pas de risque inhérent, en particulier osseux, au traitement substitutif lorsque la TSH est normalisée et que tout surdosage thérapeutique est évité (grade A).

5.2 Indications du traitement

Le bénéfice attendu du traitement thyroïdique dépend de la valeur initiale de la TSH, du contexte clinique, biologique et thérapeutique et du risque de conversion en hypothyroïdie avérée. En raison de l'impact globalement modéré du traitement, il est recommandé de distinguer trois situations :

- risque élevé de conversion (TSH > 10 mUI/l et/ou présence d'anti-TPO) : le traitement est recommandé ;
- risque faible de conversion (TSH < 10 mUI/L et absence d'anticorps anti-TPO) : il est recommandé de surveiller la TSH à 6 mois puis tous les ans ;
- situation intermédiaire (TSH entre 4 et 10 mUI/l) : l'instauration d'un traitement peut se discuter (accord professionnel) devant :
 - ▶ la présence d'anticorps anti-TPO ou de signes cliniques très évocateurs d'hypothyroïdie (risque intermédiaire de conversion) ;
 - ▶ une hypercholestérolémie.

Le traitement repose sur la lévothyroxine. Il doit être instauré à doses progressives et viser la normalisation de la TSH. La progression de la posologie et la cible thérapeutique sont à reconsidérer en cas de risque de coronaropathie.

6. Dépistage

Il n'y a pas lieu de réaliser un dépistage systématique de l'hypothyroïdie fruste (grade A).

Un dépistage ciblé est indiqué en cas de situations à risque :

- ▶ femme âgée de plus de 60 ans ayant des antécédents thyroïdiens ;
- ▶ présence d'anticorps antithyroïdiens ;
- ▶ antécédents de chirurgie ou d'irradiation thyroïdienne ou cervicale ;
- ▶ traitements à risque thyroïdien (amiodarone, lithium, interféron ou autres cytokines).

7. Cas particulier de la grossesse

La définition de l'hypothyroïdie fruste est difficile à établir au cours de la grossesse en raison des variations physiologiques de la TSH tout au long de la grossesse.

En l'absence de normes précises de la TSH selon le stade de la grossesse, l'apport iodé et les trousseaux de dosage, il est recommandé (accord professionnel) de situer le seuil de TSH à 4 mUI/l quels que soient le stade et l'état d'auto-immunité. Néanmoins, la constatation d'une valeur de TSH > 3 mUI/l devrait inciter à une surveillance accrue de la fonction thyroïdienne (contrôlée à 1 mois) et à un dosage des anticorps anti-TPO.

Le dépistage systématique de l'hypothyroïdie fruste chez une femme enceinte ou susceptible de le devenir n'est pas validé. En revanche, un dépistage ciblé est indiqué (grade A) :

- signes cliniques évocateurs, tel un goitre ;
- contexte auto-immun, tel un diabète de type 1 ;
- contexte thyroïdien personnel ou familial : antécédents de dysthyroïdie, d'intervention chirurgicale sur la thyroïde, notion d'élévation des anticorps antithyroïdiens.

Dans le cas précis de la grossesse, le dépistage utilise le dosage simultané de la TSH et de la T4L.

Dans le post-partum, également, seul un dépistage ciblé est validé.

La prévalence de l'hypothyroïdie fruste est d'environ 2 à 3 % au cours de la grossesse. L'auto-immunité thyroïdienne est fréquemment perturbée (60 %) en cas de TSH élevée.

L'hypothyroïdie fruste pourrait être associée à une augmentation du risque d'hématome rétroplacentaire, de prématurité et de détresse respiratoire néonatale (grade C). Contrairement à l'hypothyroïdémie maternelle franche, elle n'est pas associée à une altération démontrée des fonctions cognitives ou du développement psychomoteur de l'enfant (grade B).

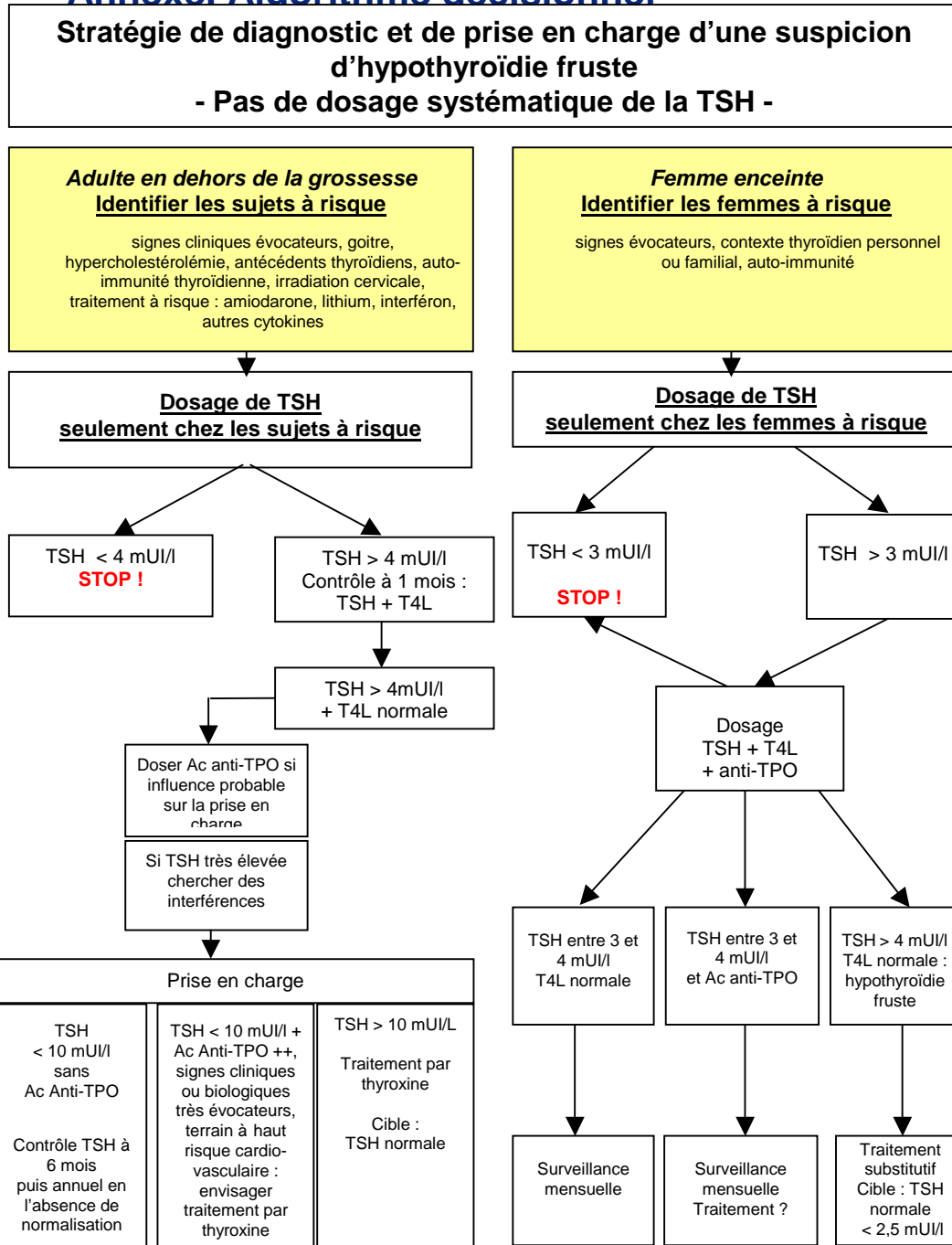
Bien que l'intérêt d'un traitement thyroïdique au cours de la grossesse ne soit pas formellement établi, il peut se justifier dès lors que la TSH est > 4 mUI/l. Son objectif est de maintenir la TSH dans la limite basse de l'intervalle de confiance ($< 2,5$ mUI/l) (grade B).

8. Cas particulier des personnes âgées

Bien que la prévalence de l'hypothyroïdie fruste soit plus élevée chez la femme âgée, il n'existe pas d'argument en faveur d'un dépistage systématique après 65 ans en l'absence d'antécédents thyroïdiens.

Les répercussions cliniques ou biologiques et la réponse au traitement substitutif ne présentent pas de caractéristiques particulières, et l'ensemble des recommandations précédentes s'applique à la personne âgée.

Annexe. Algorithme décisionnel



Participants

Les sociétés savantes et associations professionnelles suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations :

Collège national des généralistes enseignants
Société française de biologie clinique
Société française d'endocrinologie
Société française de documentation et de recherche en médecine générale
Société française de gériatrie et gérontologie
Société française de gynécologie
Société française de pédiatrie
Société de formation thérapeutique du généraliste

Comité d'organisation

P^r Philippe Caron,
endocrinologue, Toulouse
D^r Michèle D'Herbomez,
pharmacien biologiste, Lille
D^r Gérard Chabrier,
endocrinologue, Strasbourg
P^r Jacques Orgiazzi,
endocrinologue, Lyon

P^r Jacques Leclère,
endocrinologue, Nice
D^r Yves Le Noc, médecin
généraliste, Nantes
P^r Jean-Louis Wemeau,
endocrinologue, Lille
D^r Philippe Blanchard, chef de
projet, HAS, Saint-Denis La Plaine

Groupe de travail

P^r Jacques Leclère, endocrinologue, Nice – Président du groupe de travail
P^r Jean-Louis Schlienger, médecin interniste, Strasbourg – Chargé de projet
D^r Philippe Blanchard, chef de projet HAS, Saint-Denis La Plaine

D^r Pierre Atlan, médecin
généraliste, Paris

D^r Jean-Pierre Cappoen,
endocrinologue, Lille

P^r Brigitte Delemer,
endocrinologue, Reims
D^r Philippe Douet, biologiste,
Nantes
D^r Gérard Ducos, médecin
généraliste, Pessac
D^r Patricia Lefebure, médecin
généraliste, La Celle-Saint-Cloud
D^r Dominique Luton, gynécologue,
Paris

P^r Patricia Niccoli-Sire,
endocrinologue, Marseille
D^r Pascale Presberg,
endocrinologue, Paris
P^r Rémy Sapin, biologiste,
Strasbourg
P^r Jean-Louis Schlienger,
médecin interniste, Strasbourg
D^r Marc Weill, psychiatre, Paris

Groupe de lecture

D^r Jean Belaisch, gynécologue,
Paris
P^r Joël Belmin, gériatre, Ivry-sur-
Seine
P^r Isabelle Bourdel-Marchasson,
gériatre, Pessac
P^r Albert Burger, endocrinologue,
Genève
P^r Pierre Carayon,
endocrinologue, Marseille
P^r Philippe Caron,
endocrinologue, Toulouse
D^r Hélène Chapoulart,
gynécologue, Bordeaux
D^r Sylvaine Clavel,
endocrinologue, Le Creusot
D^r Paul Darsy, endocrinologue,
Annecy
D^r Catherine Dormard, médecin
généraliste, Saclay
D^r Rémy Durand, médecin
généraliste, Corgoloin
D^r Michel Gerson,
endocrinologue, Le Havre
P^r Daniel Glinoer, endocrinologue,
Bruxelles

D^r Hervé Guyot, médecin
généraliste, Joué-lès-Tours
D^r Ghislaine Henry, médecin
généraliste, Leuville-sur-Orge
P^r Georges Kaltenbach, gériatre,
Strasbourg
P^r Pierre Lecomte,
endocrinologue, Tours
P^r Juliane Léger, pédiatre, Paris
D^r Anne-Marie Lehr-Drylewicz,
médecin généraliste, Parçay-
Meslay
D^r Gilles Morel, médecine interne,
Dijon
D^r Sophie Moulias, gériatre,
Boulogne Billancourt
Pr J. Orgiazzi, endocrinologue,
Lyon
Dr J-M. Oriol, médecin
généraliste, Septeme
P^r Michel Polak, pédiatre, Paris
D^r Élisabeth Toubert,
endocrinologue, Paris

Fiche descriptive

| | |
|----------------------------------|---|
| TITRE | Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge |
| Méthode de travail | Recommandations pour la pratique clinique |
| Objectifs | <ul style="list-style-type: none">– Clarifier la notion d'hypothyroïdie fruste et sa relation avec les différents signes cliniques ou biologiques qui lui sont couramment imputés– Rationaliser la prescription des dosages biologiques (TSH et T4L)– Évaluer l'opportunité d'un dépistage– Évaluer l'utilité d'un traitement de l'hypothyroïdie fruste et ses indications |
| Professionnels concernés | Médecins intervenant en premier recours (notamment généralistes, endocrinologues, gynécologues, obstétriciens, gériatres), sages-femmes, biologistes. |
| Demandeur | Groupe de recherche sur la thyroïde (GRT) de la Société française d'endocrinologie (SFE) |
| Promoteur | Société française d'endocrinologie (SFE), avec le partenariat méthodologique et le concours financier de la Haute Autorité de santé |
| Financement | Fonds publics |
| Pilotage du projet | D ^r Philippe Blanchard, chef de projet, service des recommandations professionnelles de la HAS |
| Participants | Sociétés savantes, comité d'organisation, groupes de travail (Président : P ^r Jacques Leclère, endocrinologue, Nice) et de lecture : cf. liste des participants |
| Recherche documentaire | De janvier 1992 à septembre 2006 |
| Auteurs de l'argumentaire | Auteur principal : P ^r Jean-Louis Schlienger Autres contributeurs : D ^r D. Luton, D ^r M. Weill, D ^r J.-P. Cappoen, P ^r R. Sapin, P ^r P. Nicoll Sire, D ^r P. Blanchard |
| Validation HAS | Avis de la Commission évaluation des stratégies de santé. Validation par le Collège de la HAS en avril 2007. |
| Autres formats | Argumentaire et synthèse des recommandations disponibles sur www.has-sante.fr |

Vertical line