

Hypothyroïdies frustes

Pour le traitement

Nicolai Johnson

Définition

- Hypothyroïdie fruste =
« asymptotique » = « sub-clinical »
- HAS: TSH > 4 mUI/L, confirmé par 2ème dosage à 1 mois, sans anomalie de la concentration de T4L.

Définition et épidémiologie

- hT fruste légère: TSH = 4,5 - 9mU/L: 75% des patients.
- hT fruste sévère: TSH > 10mUI/L.
 - Attention fausses élévations de la TSH chez sujets en surpoids, tt anticorps monoclonaux de souris, maladie à Facteur Rhumatoïde
- 4 - 20% de la population générale
 - Age, sexe, IMC, ethnie, iode alimentaire, définition quantitative de l'hTf
 - HAS 2007, étude SUVIMAX, France: 1,9%H, 3,3%F
- Prévalence augmentée chez F>60, atcd thyroïdiens, ttt thyrotoxic

Histoire naturelle

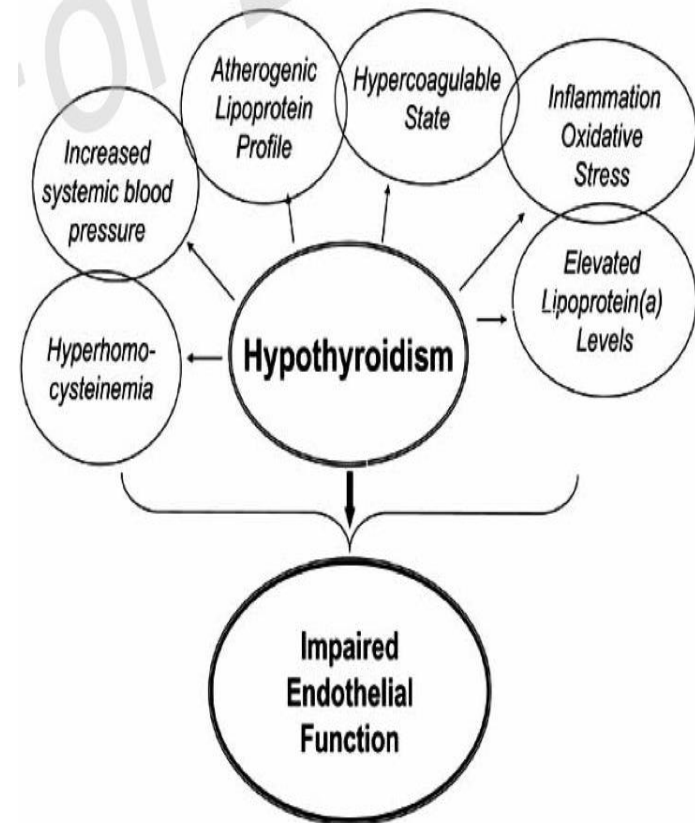
- Habituellement évolution progressive, souvent réversible (surtout quand $TSH < 10$).
 - FdR de progression vers une hT symptomatique:
 - $TSH > 10$
 - Femmes
 - Anti-TPO +, d'autant plus que prise d'iode +
- 3 études longitudinales:
 - $TSH > 2,5$ et anti-TPO + sont des facteurs de progression vers hTS
- Taux annuel de progression vers hTS:
 - 4% chez femmes avec TSH haute et anti TPO
 - 2-4% chez femmes avec TSH haute
 - 1-3% chez femmes anti-TPO +

Symptômes?

- Sur questionnaire d'hypothyroïdie:
 - Altération de la qualité de vie
 - Anxiété
 - Dépression
 - Fonctions cognitives
 - Mémoire
- Canaris, Arch Intern Med 2000

Effets de l'hyperthyroostimulinémie

- Dysfonction endothéliale
- Rigidité artérielle
- Hypertension systolodiastolique
- Altération facteurs de coagulation
 - Hyperfibrinogénémie
 - hyperhomocystéinémie
- élévation CRP?
- Altération de l'équilibre lipidique



Profils lipidiques

- Essentiellement sur LDL-c et CT
- D'autant plus que
 - TSH > 10mUI/L:
 - Meier et al JCEM 2001
 - Danese et al JCEM 2000
 - Fumeur
 - Müller et al NEJM 1995
 - Insulino-résistants
 - Bakker et al JCEM 2001

J Clin Endocrinol Metab, February 2012, 97(2):326–333

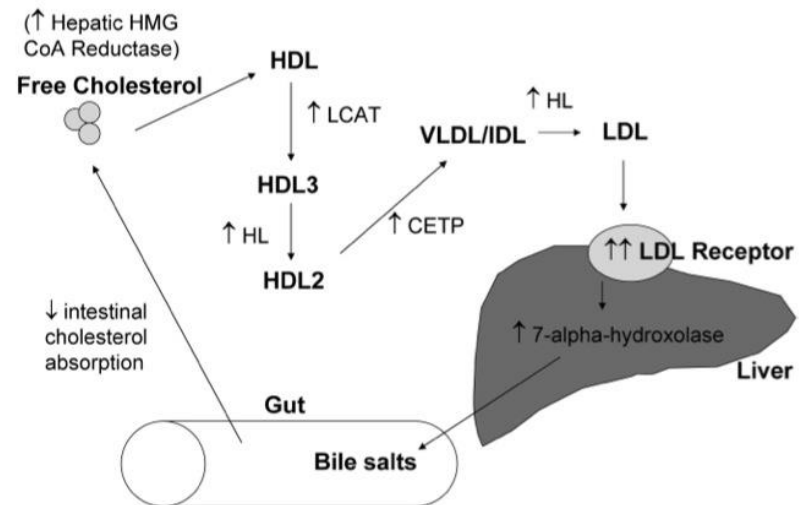


FIG. 1. Effects of thyroid hormone on cholesterol metabolism. Thyroid hormone increases LDL receptor expression, increases CETP concentrations, and increases hepatic lipase (HL) concentrations. Thyroid hormone also increases hepatic cholesterol synthesis by inducing hydroxymethylglutaryl coenzyme A (HMG CoA) reductase and decreases intestinal cholesterol absorption.

Sur le profil lipidique

- CT, Tg et LDL-c : hTF > EuT avec augmentation des niveaux lipidiques de façon proportionnelle:

- Canaris et al Arch Int Med 2000
- Walsh et al. Clin Endocrinol 2005

- Tg ↑, HDL-c ↓ chez hTF
– Lai et al, J Endocrinol 2012

- Remnant lipoproteins: athérogènes ++ avec hypertriglycéridémie post prandiale chez sujets hTF vs euT: réversible avec tt

TABLE 1. Lipid effects of overt and subclinical hypothyroidism

	Overt hypothyroidism	Subclinical hypothyroidism
Total cholesterol	↑ 30%	Unclear: normal to ↑
LDL-C	↑ 30%	Unclear: normal to ↑
HDL-C	Normal to slightly ↑	No change
Triglycerides	Normal to ↑	Unclear: normal to ↑
Lp(a)	↑	No change
ApoB	↑	↑
ApoA-I	↑	No change
Oxidized LDL-C	↑	↑

↑, Increased. [Adapted with permission from E. N. Pearce: Hypothyroidism and dyslipidemia: modern concepts and approaches. *Curr Cardiol Rep* 6:451–456, 2004 (58), with permission. © Springer.]

Etudes interventionnelles

- CT, LDL-c ↑chez hTF, réversible après traitement:
 - Caraccio et al, JCEM 2002
 - Etude RCT LVX vs placebo db aveugle 49 patients
 - Meier et al, JCEM 2001
 - RCT db aveugle LVX-placebo 6 mois
 - Adrees et al. Clin Endocrinol 2009:
 - 56 Femmes hTF: LDL, CT, Tg plus élevés avant ttt, normalisation après tt 18 mois LT4
 - Razvi et al, JCEM 2010
 - RCT, aveugle, crossover: LVX vs. Placebo: LDL-c et CT. Pas sur les autres.
- Baisse ApoB
 - Iqbal et al, J Intern Med 2006, Meier et al. JCEM 2001

Sur le risque cardiovasculaire

- Macrovasculaire
 - Réduction de la fonction systolique au repos
 - Dysfonction diastolique au repos et effort
 - Razvi et al JCEM 2010: Re analysis Whickham survey
 - TAS et TAD: hTf>eT
 - Moindre tolérance à l'effort
 - Rigidité artérielle
 - Altération relaxation VG => IVG
 - Amélioration EIM chez hTf supplémentés en LVX:
 - Monzani et al: JCEM 2004 RCT db aveugle.

Risque cardiovasculaire

- hTF = augmentation modeste du RCV
 - Surtout chez patients <65 ans (RR=1,51) vs >65 (1,05)
 - Razvi et al JCEM 2008. Méta-analyse: 15 études
 - D'autant que TSH plus haute:
 - TSH \subset [4,5-10]: RR=1,06, ≥ 10 : RR= 1,69
 - RR reste ≥ 1 pour la plupart des études retenues pour
 - La maladie coronarienne
 - La mortalité globale
 - La mortalité cardiovasculaire

Maladie coronaire et hTf

- Etude prospective, 542494 PA suivi, multicentrique, ajustement âge/sexe, risque de mortalité et évènements coro
 - HR = 1 pour TSH: 4,5-7
 - HR = 1,17 pour TSH : 7-9,9
 - HR = 1,89 pour TSH : 10-19,9
 - Rodondi N, et al, JAMA 2010
- Etude rétrospective interventionnelle comparative 97 hTF (TSH = 6-15) vs 2279 eT: mesure des accidents ischémiques coronariens et taux de mortalité
 - Morbidité IDM augmentée (HR 1,76) (p=0,01)
 - Mortalité IDM augmentée (HR 1,79) (p=0,05)
 - Razvi Weaver JCEM 2010, Razvi JCEM 2008

- Etude prospective US: morbimortalité cardio-ischémique
 - Sur-risque pour hTf avec TSH = 6,1-10 mais pas pour TSH = 3- 6
 - Sur-risque si <65 et/ou pas de LVX, pas si >65 ans
 - McQuade et al Thyroid 2011
- Etude interventionnelle: ttt LVX: moins d'évènements ischémiques parmi patients <65 A, (HR = 0,61; 95% CI, 0.39-0.95).
 - Razvi et al. Ann Intern Med, 2012

hTF et IC

- Méta-analyse: 25390 sujets dt 2068 hTf: mesure d'événements de décompensation IC
 - TSH = 4,4- 6,9: HR 1,01
 - TSH = 7 - 10: HR 1,65
 - TSH >10: HR 1, 86
 - Gencer et al, Circulation 2012
- 2730 sujets 70-79 ans, suivi 4 ans
 - RR d'IC = 2,6 si TSH = 7-9,9 mUI/L
 - RR d'IC = 3,26 si TSH > 10 mUI/L
 - Pas de sur-risque si TSH < 7
 - Rodondi et al 2005 Arch Intern med
- 3044 sujets > 65 ans, suivi 12 ans
 - RR significatif seulement si TSH >10
 - Rodondi et al J Am Coll Cardiol 2008

AVC

- hTF = facteur pronostique péjoratif dans les suites d'un AVC ischémique
 - Wollenweber et al. 2013, Stroke: étude observationnelle prospective: 23 sujets ont une hTF: risque significativement plus élevé d'avoir un handicap fonctionnel plus important à 3 mois par rapport aux euthyroïdiens

Femme enceinte

- hTF: augmentation du risque d'HRP, de Prématurité et de détresse respiratoire NN
- Diminution pool iodé, effet thyroestimulant de l'hCG, consommation par le fœtus de l'iode et de la T4L, élévation TBG, désiodase placentaire type 3
- Risque foetal: « contrairement à l'hyperthyroxinémie maternelle franche, elle n'est pas associée à une altération démontrée des fonctions cognitives ou du développement psychomoteur de l'enfant ».
- Mais l'hTF = facteur de risque d'hypothyroïdie patente = risque foetal d'hypotrophie et RPMoteur

Femme enceinte

- Dépistage: dosage simultané de TSH, T4L et anti-TPO si signes évocateurs:
 - Contexte thyroïdien personnel ou familial
 - Atcd de dysthyroïdie
 - Intervention chir sur la thyroïde
 - Notion d'élévation des Ac anti-thyroïdiens
 - Maladie auto-immune

- Constatation d'une TSH > 3 mUI/L
=>contrôle TSH à 1 mois et dosage anti-TPO
- Traitement justifié dès que TSH >4 mUI/L, avec pour cible thérapeutique TSH $<2,5$ mUI/L

Conclusions:

- hTf = élévation de la TSH = facteur de risque vasculaire modeste mais significatif. Morbimortalité via altérations:
 - Bilan lipidique
 - Hémodynamique
 - Processus inflammatoires à bas bruit?
- Traitement de l'hTf, indépendamment de sa cause (anti TPO ou non)
- Probablement un bénéfice si TSH >6-7
- D'autant plus que le sujet est plus jeune
- Tolérer des TSH plus hautes chez le sujet âgé, avec bénéfice mal démontré de la supplémentation en TSH

Stratégie de diagnostic et de prise en charge d'une suspicion d'hypothyroïdie fruste

Pas de dosage systématique de la TSH

Adulte en dehors de la grossesse Identifier les sujets à risque

signes cliniques évocateurs, goitre, hypercholestérolémie, antécédents thyroïdiens, auto-immunité thyroïdienne, irradiation cervicale, traitement à risque (amiodarone, lithium, interféron, autres cytokines...)

Femme enceinte Identifier les femmes à risque

signes évocateurs, contexte thyroïdien personnel ou familial, auto-immunité

Dosage de TSH seulement chez les sujets à risque

TSH < 4 mU/L

STOP !

TSH > 4 mU/L

Contrôle à 1 mois :
TSH + T4L

TSH > 4 mU/L

+ T4L normale

Doser Ac anti-TPO
si influence probable
sur la prise en
charge

Si TSH très élevée
chercher des
interférences

Prise en charge

TSH < 10 mU/L
sans
Ac anti-TPO :

Contrôle TSH à
6 mois
puis annuel en
l'absence de
normalisation

TSH < 10 mU/L
+
Ac anti-TPO++
signes cliniques
ou biologiques
très évocateurs,
terrain à haut
risque cardio-
vasculaire :

envisager tt
thyroxine

TSH > 10 mU/L

Traiter par
thyroxine

Cible
TSH normale

Dosage de TSH seulement chez les femmes à risque

TSH < 3 mU/L

STOP !

TSH > 3 mU/L

Dosage
TSH + T4L
+ Ac anti-TPO

TSH entre
3 et 4 mU/L

T4L normale

Surveillance
mensuelle

TSH entre
3 et 4 mU/L

et Ac anti-TPO +

Surveillance
mensuelle
Traitement ?

TSH
> 4 mU/L

T4L normale :
Hypothyroïdie
fruste

Traitement
substitutif
Cible : TSH
normale
< 2,5 mU/L

HAS 2007

Persistently raised serum TSH concentration

Serum TSH concentration of 5-9 mU/L

Serum TSH concentration of ≥ 10 mU/L

Consider treatment in young and middle-aged patients, especially if they have recent onset of symptoms, goitre, positive antithyroid antibodies, dyslipidaemia or other cardiovascular risk, or pregnancy or desiring pregnancy
Treat with levothyroxine with goal serum TSH concentration of 0.5-2.5 mU/L in young patients and possibly higher values (4-6 mU/L) in elderly patients

No treatment in patients aged 85 years or older
In patients older than 65 years, treat to TSH concentration of <7 mU/L
In asymptomatic patients younger than 65 years who do not have goitre, positive antithyroid antibodies, dyslipidemia or other cardiovascular risk, or not pregnant or wanting to become pregnant, treatment or observation are both reasonable; however, treatment could be considered if there is a progressive increase in serum TSH concentration; some patients have spontaneous recovery of normal thyroid function

Treat with levothyroxine with goal serum TSH concentration of 0.5-2.5 mU/L in young and middle-aged patients and possibly higher values (4-6 mU/L) in elderly patients

Cooper, Biondi, Lancet 2012