

**HYPERTHYROÏDIE
INFRACLINIQUE:
CONTRE
LE TRAITEMENT**

Aurélie Lecus

Cours DES du 12 décembre 2013

INTRODUCTION

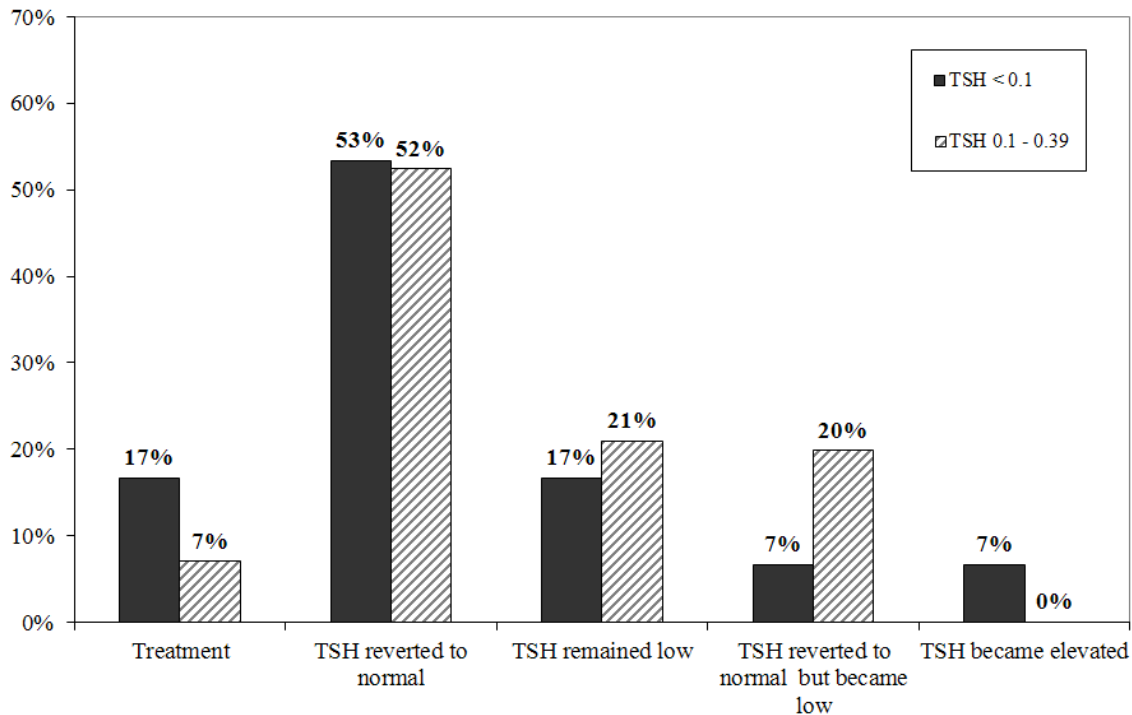
- Définition biologique:
- TSH basse: grade 1 entre 0,1 et 0,4 $\mu\text{U}/\text{mL}$; grade 2 $<0,1 \mu\text{U}/\text{mL}$
- T3 et T4 normales
- Pas de signes cliniques
- Causes: endogènes et exogènes
- Prévalence: aux USA :3,2% quand TSH $<0,4 \text{ mU}/\text{l}$; 0,7% quand TSH $< 0,1 \text{ mU}/\text{l}$ (*étude NHANES III, J G Hollowell et al. JCEM. 2002*)

EVOLUTION NATURELLE

- Persistance hyperthyroïdie infraclinique
- Euthyroïdie spontanée
- Hyperthyroïdie => traitement

EVOLUTION NATURELLE

- Etude rétrospective de 2002 à 2006
- 116 patients, moyenne de suivi de 3,2 ans



➤ TSH < 0,1: 53%
retour à la normale

➤ TSH 0,1-0,39:
52% retour à la
normale

Poola et al., 2011 WMJ

EVOLUTION NATURELLE

- Etude prospective de 102 femmes > 60 ans avec TSH entre 0,1 et 0,4;
- suivi médian de 41 mois
- Résultats:
 - 3 hyperthyroïdies;
 - 4 baisses TSH < 0,1;
 - 24 normalisations ;
 - 71 persistance (entre 0,1 et 0,4)

Rosario et al.; Clin Endocrinol 2010

EVOLUTION NATURELLE

- Etude rétrospective TEARS ;Vadivello et al. JCEM 2011
- 2004 patients, suivi 7 ans
- Développement hyperthyroïdie : 0,5 à 0,7%

	2 ans	5 ans	7 ans
Persistance hyperthyroïdie infraclinique	81,8%	67,5%	63%
Retour normale	17%	31.5%	35.6%

RISQUE CARDIOVASCULAIRE

- Etude rétrospective en Australie sur 2108 sérum congelés :
- 39 hyperthyroïdies infracliniques (1,8%)
- Analyse transversale:

Table 2. Prevalence Odds Ratios for Coronary Heart Disease in the Cross-sectional Analysis of All Subjects*

Variable	Subclinical Hyperthyroid Group (n = 39)	Euthyroid Group (n = 1906)
Coronary heart disease present	2 (5.1)	154 (8.1)
Prevalence odds ratio (95% confidence interval)		
Age and sex adjusted	0.6 (0.1-2.6)	1.0
P value	.51	...
Further adjusted†	0.5 (0.1-2.4)	1.0
P value	.36	...

➤ Pas de différence significative sur le risque d'infarctus

RISQUE CARDIOVASCULAIRE

- Etude rétrospective en Australie sur 2108 sérum congelés :
- 39 hyperthyroïdies infracliniques
- Analyse longitudinale de 1981 à 2001

Table 3. Hazard Ratios for Cardiovascular Mortality in the Longitudinal Analysis of Subjects Free of Coronary Heart Disease at Baseline*

Variable	Subclinical Hyperthyroid Group (n = 37)	Euthyroid Group (n = 1752)
Cardiovascular mortality		
Observed	3	170
Expected	3.6	182
Hazard ratio (95% confidence interval)		
Age and sex adjusted	1.1 (0.3-3.4)	1.0
P value	.89	...
Further adjusted†	1.0 (0.2-4.3)	1.0
P value	.97	...

➤ Pas augmentation de la mortalité cardiovasculaire chez les patients indemnes de cardiopathie à la découverte

Walsh et al.; Arch Intern Med, 2005

RISQUE CARDIOVASCULAIRE

- Etude prospective chez 3233 patients américains suivis de 1989 à 2002

Hazard Ratios for Events and Death, According to Thyroid Status*

	Subclinical Hypert thyroid (n=47)	Euthyroid (n=2639)
Coronary Heart Disease		
Model 1	1.18 (0.74–1.88)	1.0
Model 2	1.04 (0.64–1.69)	1.0
Cerebrovascular Disease		
Model 1	0.82 (0.39–1.73)	1.0
Model 2	0.70 (0.31–1.57)	1.0
Death From Vascular Causes		
Model 1	1.02 (0.53–1.98)	1.0
Model 2	0.94 (0.49–1.83)	1.0
Death From All Causes		
Model 1	1.13 (0.76–1.70)	1.0
Model 2	1.08 (0.72–1.62)	1.0

➤ Après ajustement,
pas d'augmentation
du risque
d'infarctus, d'AVC
ni d'augmentation
de décès

Model 1 is adjusted for age, sex, clinical CVD at baseline, atrial fibrillation at baseline, and thyroid medication use during follow-up.

Model 2 is additionally adjusted for race, smoking status, diabetes, LDL cholesterol, use of lipid-lowering medications, hypertension, body mass index, and C-reactive protein.

* See Methods for thyroid category definitions.

Cappola et al. JAMA, 2006

ARYTHMIES

	Population	Events		Unadjusted		Adjusted	
		n	%	HR	95% CI	HR	95% CI
Dysrhythmias ^a							
All SH cases	1,353	44	3.3	1.95 ^a	1.40–2.72	1.50 ^a	1.07–2.09
SH with low TSH	1,056	36	3.4	2.02 ^a	1.41–2.89	1.55 ^a	1.07–2.23
SH with suppressed TSH	236	5	2.1	1.31	0.54–3.19	1.01	0.42–2.47
Comparators	10,081	174	1.7	1.00		1.00	

➤ Patients avec hyperthyroïdie infraclinique persistante:
pas augmentation du risque d'arythmie chez les patients
avec tsh < 0,1

RISQUE OSSEUX

	Population	Events		Unadjusted		Adjusted		
		n	%	HR	95% CI	HR	95% CI	
Osteoporotic fracture^c								
All SH cases	2,004	152	7.6	1.37 ^a	1.14–1.64	1.25 ^a	1.04–1.50	
SH with low TSH	1,491	112	7.5	1.36 ^a	1.11–1.67	1.29 ^a	1.05–1.58	
SH with suppressed TSH	414	36	8.7	1.55 ^a	1.10–2.17	1.23	0.88–1.73	
Comparators	10,111	532	5.3	1.00		1.00		

TABLE 2. Unadjusted and adjusted HR for inpatient admissions for cardiovascular, osteoporotic fracture, dysrhythmia, dementia, and cancer for all subclinical hyperthyroid patients

- Chez tous les patients avec TSH < 0,1 :
pas augmentation du risque de fracture

Etude rétrospective TEARS; Vadivello et al.; JCEM 2011

RISQUE OSSEUX

	Population	Events		Unadjusted		Adjusted	
		n	%	HR	95% CI	HR	95% CI
Osteoporotic fracture ^F							
All SH cases	1,353	95	7.0	1.39 ^a	1.12–1.73	1.19	0.96–1.49
SH with low TSH	1,056	79	7.5	1.47 ^a	1.16–1.86	1.30 ^a	1.03–1.65
SH with suppressed TSH	236	14	5.9	1.20	0.70–2.03	0.90	0.53–1.53
Comparators	10,081	527	5.2	1.00		1.00	

TABLE 3. Unadjusted and adjusted HR for inpatient admissions for cardiovascular, osteoporotic fracture, dysrhythmia, dementia, and cancer for subclinical hyperthyroid patients who remained subclinical throughout the study

➤ Patients avec hyperthyroïdie infraclinique persistante:
pas augmentation du risque de fracture

Etude rétrospective TEARS; Vadivello et al.; JCEM 2011

DEMENCES

	Population	Events		Unadjusted		Adjusted	
		n	%	HR	95% CI	HR	95% CI
Dementia ^a							
All SH cases	2,004	53	2.6	1.67 ^a	1.22–2.29	1.64 ^a	1.20–2.25
SH with low TSH	1,491	39	2.6	1.70 ^a	1.20–2.42	1.77 ^a	1.24–2.52
SH with suppressed TSH	414	10	2.4	1.37	0.72–2.60	1.12	0.59–2.14
Comparators	10,111	151	1.5	1.00		1.00	

➤ Chez tous les patients avec TSH < 0,1:
pas augmentation du risque de démence

Etude rétrospective TEARS; Vadivello et al.; JCEM 2011

CANCERS

	Population	Events		Unadjusted		Adjusted	
		n	%	HR	95% CI	HR	95% CI
Cancer [†]							
All SH cases	2,004	44	2.2	1.14	0.82–1.58	0.93	0.67–1.30
SH with low TSH	1,491	32	2.1	1.12	0.77–1.62	0.90	0.61–1.33
SH with suppressed TSH	414	9	2.2	1.11	0.57–2.16	0.94	0.48–1.84
Comparators	10,111	184	1.8	1.00		1.00	

➤ Dans tous les cas: pas d'augmentation du risque de cancers

Etude rétrospective TEARS; Vadivello et al.; JCEM 2011

PSYCHISME

Table 2. Well-being scores for women with subclinical hyperthyroidism and age matched euthyroid controls

	Euthyroid (N = 156)	Subclinical Hyperthyroidism (N = 52**)	Mean difference (95% CI or P-value)***
Mean age (SD)	50.32 (15.49)	50.27 (15.65)	0.04 (−4.86 to 4.95)
Anti-depressant use	15 (9.6%)	7 (13.5%)	P = 0.44
PGWI total mean (SD)	77.4 (16.9)	78.0 (15.9)	−0.6 (−5.9 to 4.7)
SF-36 Mental Composite Score mean (SD)	49.6 (9.8)	49.2 (10.4)	0.4 (−2.7 to 3.6)
SF-36 Physical Composite Score mean (SD)	49.5 (9.3)	49.2 (12.0)	0.3 (−2.8 to 3.5)

SD, standard deviation; PGWI, Psychological General Well-being Index.

**There were 64 women with a low TSH. The group of 52 women with subclinical hyperthyroidism does not include 12 women with low TSH and elevated T4 levels.

****t*-test for independent means or χ^2 -test.

➤ Pas plus d'utilisation d'antidépresseur ni de différence significative
dans les scores de bien être et de qualité de vie

Bell et al.; Clinical endocrinology, 2007

Table 2. Quality of Evidence on the Strength of Association and Benefits of Treatment of Subclinical Hyperthyroidism

Clinical Condition	Strength of Association		Benefits of Treatment	
	Serum TSH 0.1-0.45 mIU/L	Serum TSH <0.1 mIU/L	Serum TSH 0.1-0.45 mIU/L	Serum TSH <0.1 mIU/L
Progression to overt hyperthyroidism	Insufficient	Good	None	None
Adverse cardiac end points apart from atrial fibrillation	Fair	*	None	None
Atrial fibrillation	Insufficient	Good	None	None
Cardiac dysfunction	Insufficient	Fair	*	Insufficient
Systemic hyperthyroid and neuropsychiatric symptoms	Insufficient	Insufficient	None	Insufficient
Reduced bone mineral density	None	Fair†	None	Fair
Fractures	None	Insufficient	None	None

Abbreviation: TSH, thyroid-stimulating hormone.

*Data did not distinguish between serum TSH concentrations of 0.1 to 0.45 mIU/L and TSH lower than 0.1 mIU/L.

†Noted particularly in postmenopausal women and women with previous history of overt hyperthyroidism.

Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. Surks et al. JAMA 2004

COUT DES TRAITEMENTS

- **Médical:**
 - Neomercazole: 4,52 euros la boîte (30 cp)
 - PTU: 8,88 euros la boîte (30 cp)
- **Iode:** une centaine d'euros
- **Chirurgie:** + de 2000 euros

EFFETS INDESIRABLES DES TRAITEMENTS

- **ATS:**

agranulocytose

éruption cutanée

hépatite cholestatique

- **Chirurgical:**

paralysie récurrentielle

hypocalcémie par hypoparathyroïdie

hématome compressif

+ nécessité mise en place d'un traitement substitutif

CONCLUSION

- Evolution vers hyperthyroïdie franche faible
- Pas d'augmentation du risque cardiovasculaire ni de la mortalité cardiovasculaire
- Pas d'augmentation du risque de fracture d'ostéoporose
- Pas plus de démence, de cancers, de troubles du psychisme
- Prendre en compte les effets indésirables des traitements