

## L'HYPOTHYROIDIE SUBCLINIQUE

L. Moreau(1), A. Beckers(2)

### RÉSUMÉ

*L'hypothyroïdie subclinique associe, chez des patients asymptomatiques, une élévation de la TSH sérique et une hormonologie thyroïdienne dans les limites de la normale. Le traitement de cette pathologie affectant surtout les personnes âgées est justifié par l'existence fréquente de troubles du bilan lipidique, de goitres et de perturbations neuropsychologiques. Celui-ci repose sur l'administration de lévothyroxine à dose minimale pour normaliser la TSH.*

### Introduction

L'hypothyroïdie est une pathologie fréquente qui affecte particulièrement les personnes âgées (1). Du coma myxœdémateux à l'hypothyroïdie subclinique, le spectre tant du point de vue clinique que biologique est extrêmement diversifié. Dans cet article, nous envisagerons essentiellement l'hypothyroïdie subclinique. Après avoir rappelé les notions épidémiologiques et diagnostiques, nous examinerons les aspects thérapeutiques.

L'hypothyroïdie subclinique a été définie pour la première fois par Evered et coll. en 1973 (2). Elle caractérise un patient asymptomatique chez qui sont mises en évidence une élévation de la thyrotropine (TSH) sérique et une valeur normale de thyroxine libre plasmatique (T4l) (2). Actuellement, on s'accorde également à inclure les patients qui ont une variation de TSH supérieure ou égale à 25 mU/ml par rapport à la valeur basale lors d'un test de stimulation par la thyrolibérine (TRH) et présentant une hypothyroïdie paucisymptomatique (3).

Au sens strict, l'hypothyroïdie subclinique appartient au groupe des hypothyroïdies primaires, la thyroïde étant incapable de produire un taux suffisant d'hormones. A côté de celles-ci, il faut distinguer les hypothyroïdies secondaires, où la thyroïde est insuffisamment stimulée par la TSH, le plus souvent suite à la présence d'un adénome hypophysaire. Ces dernières ne doivent pas échapper à notre attention puisqu'elles représentent une part non négligeable (environ 5 %) de toutes les formes d'hypothyroïdies et que leur présentation peut constituer un piège diagnostique.

### Epidémiologie

L'hypothyroïdie subclinique est une pathologie fréquente chez les femmes d'âge moyen et plus âgées. Dans l'étude de Tunbridge et coll. (1) reprenant 2.779 personnes de la région de Whickham, une augmentation modérée de la TSH est présente chez  $\pm 5$  % des femmes après l'âge de 50 ans. En effet, les concentrations de TSH varient significativement avec l'âge chez les femmes à partir de 45 ans. Ceci essentiellement parce que les affections auto-immunes de la thyroïde sont plus fréquentes chez la femme, particulièrement après la ménopause, comme

l'indique la prévalence élevée des anticorps antithyroïdiens dans cette population (1). Chez l'homme par contre, la prévalence des autoanticorps ne montre pas de variations significatives avec l'âge (1). Dans une étude récente, reprenant 40 patients atteints d'hypothyroïdie subclinique, le rapport femmes/hommes est de 37/3. L'âge moyen est de 45,3 ans (17-76 ans). Onze patients avaient une maladie de Basedow, 8 une thyroïdite auto-immune, 10 avaient subi une thyroïdectomie subtotale, 4 souffraient d'un goitre. Les 7 derniers avaient une thyroïde normale et apparemment, pas d'affection auto-immune (4).

### Aspects diagnostiques

#### 1. Eléments cliniques.

Par définition, l'hypothyroïdie subclinique est paucisymptomatique. Hormis la présence de signes aspécifiques tels que asthénie, frilosité, on a pu mettre en évidence des troubles neuropsychologiques. Ils consistent essentiellement en une diminution des performances mnésiques. Ceci a été objectivé pour la mémoire à court terme, telle qu'elle peut être évaluée grâce à l'empan (nombre maximum de termes qui peuvent être répétés après avoir été prononcés une fois par l'examineur) et pour la mémoire visuelle (5). De plus, les patients atteints d'hypothyroïdie subclinique ont statistiquement plus de plaintes somatiques et de dépressions bipolaires que les sujets témoins (5).

#### 2. Eléments biologiques.

L'hypothyroïdie subclinique est caractérisée, on l'a vu plus haut, par une TSH élevée, une T4l normale (2).

D'autres dosages sont utiles et doivent attirer l'attention du praticien vers une pathologie thyroïdienne. Ce sont la présence d'autoanticorps antithyroïdiens (80 % des cas d'hypothyroïdie primaire) (6), une augmentation des LDL et une diminution des HDL alors que le cholestérol total est normal (4), une augmentation des taux sériques de créatine phosphokinase, d'aspartate transaminase et de lactico-déshydrogénase. Dans les cas les plus discrets d'hypothyroïdie, un test à la TRH peut être très utile. La réponse de la TSH à la TRH est augmentée alors que les concentrations basales de T3 et T4 libres sont normales (3).

Enfin, au niveau biologique, il est important de savoir que beaucoup de drogues couramment employées peuvent

(1) Etudiant quatrième doctorat.

(2) Spécialiste des Hôpitaux, Université de Liège, Service d'Endocrinologie.

entraîner une augmentation de la TSH sérique (7, 8) (tableau I). Dès lors, il faut être certain que le patient ne prend aucune d'entre elles avant de poser le diagnostic d'hypothyroïdie subclinique.

Tableau I.

Augmentent la TSH	Mécanismes
Chlorpromazine Domperidone Halopéridol Métoclopramide	Antagoniste dopaminergique : inhibition de l'effet anti-TRH de la dopamine
Clomiphène	Inhibition directe de la synthèse des hormones thyroïdiennes
Iodure	L'accumulation d'iode dans la thyroïde réduit leur transport actif (Effet Wolff-Chaikoff)
Lithium	Inhibition des mécanismes de concentration de l'iode Inhibition de la synthèse d'iodothyrosine et d'iodothyronine Inhibition de la sécrétion des hormones thyroïdiennes
Produits de contraste iodés	Inhibition de la 5'-monodéiodination de la T4

**Attitude thérapeutique**

Faut-il traiter l'hypothyroïdie subclinique ? S'il est tout à fait clair qu'il faut traiter l'hypothyroïdie franche afin d'éviter l'évolution vers le myxœdème, les raisons qui poussent à traiter une hypothyroïdie subclinique sont essentiellement l'amélioration des performances neuropsychologiques, la réduction des plaintes que le patient présente éventuellement et la diminution du volume d'un goitre si la maladie est la conséquence de celui-ci. Les arguments contre le traitement concernent les possibles troubles engendrés au niveau du métabolisme osseux et au niveau cardiaque.

**1. Aspects comportementaux.**

D'après Monzani et coll. (5), les patients atteints d'hypothyroïdie subclinique présentent fréquemment des troubles de la mémoire, des plaintes somatiques et ont plus souvent que d'autres des dépressions bipolaires. On sait en effet que le système nerveux central est extrêmement sensible à l'action des hormones thyroïdiennes ainsi que le montrent les troubles de comportement engendrés par l'hypo- ou l'hyperthyroïdie. La T4 jouerait en effet un rôle l'abondance du récepteur à cette hormone dans le cerveau du rat.

Le traitement de l'hypothyroïdie subclinique repose sur l'administration de l'évothyroxine sodique (T4) ainsi que dans les autres formes d'hypothyroïdie. Ce traitement semble améliorer nettement les performances mnésiques des patients et réduit sensiblement les troubles dépressifs et somatiques.

**2. Effets antigoitreux.**

Si l'on sait depuis longtemps que la TSH et l'existence d'anticorps TGI (thyroid growth promoting immunoglobulins) sont des déterminants de la taille des goitres, on sait également qu'ils ne sont pas les seuls (9). Une TSH élevée n'est pas toujours corrélée à un goitre volumineux (10). D'autre part, il est tout à fait clair que le traitement par l'évothyroxine diminue les taux sériques de TSH et des anticorps. Dans l'hypothyroïdie subclinique, la TSH est élevée et on trouve souvent des autoanticorps. Il est tentant de penser que le traitement par T4 diminue leurs taux sériques et le volume d'un éventuel goitre. Néanmoins, d'autres déterminants semblent intervenir (par exemple : l'insulin-like growth factor I, l'épidermal growth factor) (11), il n'est dès lors pas certain que ce traitement doit diminuer le volume de tous les goitres s'inscrivant dans le cadre d'une hypothyroïdie subclinique.

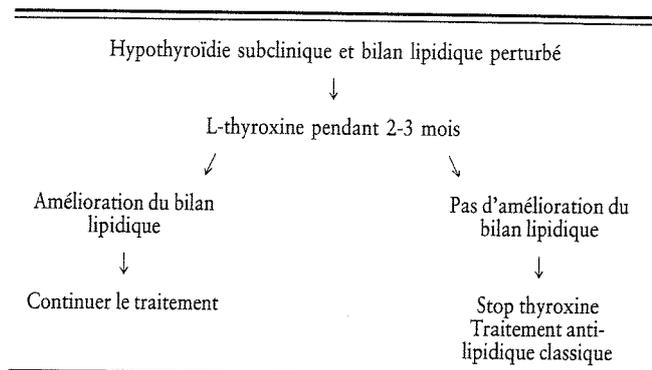
**3. Effets cardio-vasculaires.**

Les patients atteints d'hypothyroïdie subclinique seraient plus sujets qu'une population normale de développer des maladies cardio-vasculaires, car ils présentent souvent des troubles du métabolisme des lipoprotéines (4). Dans l'hypothyroïdie franche, les taux sériques de cholestérol et des triglycérides peuvent être nettement accrus alors que dans l'hypothyroïdie subclinique, le cholestérol total est normal, mais on constate une diminution des HDL et une augmentation des LDL (12, 13). Cette association est clairement néfaste au point de vue cardio-vasculaire. On a également mis en évidence une diminution sensible des performances cardiaques chez les patients hypothyroïdiens subcliniques, diminution qui est réversible par un traitement adéquat à la thyroxine (5).

Toutefois, traiter tous les patients ne paraît pas justifié. Il faut considérer deux aspects : la prévention des maladies cardio-vasculaires et l'amélioration des performances cardiaques. Bogner et coll. (4), proposent l'attitude suivante en matière de prévention (tableau II).

Ce schéma permet de constater que tous les patients n'obtiennent pas une amélioration de leur bilan lipidique grâce au traitement par thyroxine. Chez ceux qui sont améliorés ( $\pm 50\%$ ), il existerait un lien entre l'hypothyroïdie

Tableau II.



et l'hyperlipoprotéïnémie. En pratique, moins de la moitié des patients sont améliorés, puisque tous les patients atteints d'hypothyroïdie subclinique n'ont pas une perturbation du métabolisme lipidique (4).

Quant à l'amélioration des performances cardiaques, elle est sensible après traitement à la thyroxine, mais il ne faut toutefois pas perdre de vue que les bénéfices apportés passent aussi par une augmentation de la fréquence cardiaque. Ce point peut être important chez les personnes âgées, et implique d'examiner attentivement la justification d'un traitement chez des patients âgés qui ont souvent une fonction cardiaque altérée. De plus, le traitement par T4 chez ces patients impose d'utiliser une posologie plus faible étant donné que les besoins en hormones thyroïdiennes diminuent sensiblement avec l'âge. Le traitement peut commencer avec une dose de 0,025 mg/jour et être adapté progressivement en suivant de près l'état clinique. Un traitement par T4 à doses trop élevées chez des patients âgés peut entraîner des troubles du rythme cardiaque, de l'angor, voire le décès du patient (14).

#### 4. Aspects osseux.

Un des principaux arguments contre le traitement de l'hypothyroïdie subclinique était l'éventuelle réduction de la masse osseuse chez les patients traités. On sait que la thyrotoxicose s'accompagne d'une perte de masse osseuse (15). Les hormones thyroïdiennes stimulent les fonctions ostéoblastiques et ostéoclastiques. En cas d'excès d'hormones, la résorption osseuse est stimulée plus que la formation, ce qui entraîne un accroissement du renouvellement osseux et une perte de densité osseuse corticale et trabéculaire (16). Ce mécanisme est particulièrement évident chez les femmes postménopausées qui constituent la population où l'hypothyroïdie subclinique est la plus fréquente. Ross et coll. (17) ont rapporté une diminution de 9 % de la masse osseuse chez des femmes préménopausées recevant de la thyroxine pendant de longues périodes. Plusieurs autres études ont confirmé ce point (18, 19). Ces études soulignent la synergie qu'il existe entre la carence œstrogénique et la thyroxine quant à la perte de masse osseuse. Plus récemment d'autres études ont démontré que le traitement par thyroxine à dose adéquate chez les patients avec hypothyroïdie subclinique n'avait pas ou très peu d'effet sur la masse osseuse (20, 21, 22, 23). D'après Marcocci et coll., l'utilisation de T4 à la dose minimale

suffisante pour inhiber la sécrétion de TSH n'aurait aucun effet sur le métabolisme osseux, ni sur la masse osseuse (24). Enfin, la durée du traitement ne modifie en rien la masse osseuse ainsi que le démontre l'étude de Greenspan et coll. analysant des femmes pré- et postménopausées avec un recul de 12 à 15 ans (25).

Qu'en est-il exactement? Il est actuellement clair que les doses utilisées pour le traitement de l'hypothyroïdie subclinique sont insuffisantes pour entraîner une réduction de la masse osseuse (21). La posologie est pour Ross et coll. (22), par exemple, de 0,072 mg ± 0,027 mg/j (min : 0,050 mg, max : 0,125 mg). Les raisons qui ont amené la conclusion inverse sont multiples (21) : les patients étudiés avaient présenté un épisode de thyrotoxicose avant leur hypothyroïdie. D'autre part, n'étaient pas exclus des études les patients souffrant ou ayant souffert d'un cancer thyroïdien. En effet, chez ces patients, un état d'hyperthyroïdie iatrogène est recherché afin de réduire au maximum la sécrétion endogène d'hormones thyroïdiennes. Il faut également tenir compte du fait que les patients étaient surdosés en thyroxine : le critère d'équilibre dans l'hypothyroïdie subclinique est, comme dans l'hypothyroïdie franche, la normalisation de la TSH. Or, on sait depuis la généralisation du dosage ultrasensible de la TSH en 1987 (26) que les techniques de dosage précédentes surestimaient les taux de TSH. En d'autres termes, la TSH apparaissait normale alors qu'elle était indétectable.

#### 5. Surveillance du traitement.

L'objectif biologique du traitement dans l'hypothyroïdie subclinique est de normaliser les taux sériques de TSH. Il faut savoir qu'il n'existe aucune règle permettant d'établir une posologie précise de thyroxine. La dose doit être adaptée aux réalités cliniques et biologiques. On considère que chez les personnes de plus de 60 ans, la dose de 0,025 mg/j est adéquate pour instaurer le traitement.

La surveillance se base sur la vérification des taux de TSH. Un surdosage thérapeutique peut être évité en contrôlant les taux de T3 et de T4. Les taux de TEBG (testosterone estradiol binding globulin), dont la synthèse semble être principalement sous la dépendance des hormones thyroïdiennes (27), doivent être dans les limites de la normale.

#### Conclusion

L'hypothyroïdie subclinique est un état pauci- ou asymptomatique caractérisé par une élévation de la thyrotropine sérique (TSH). Cette entité pathologique est particulièrement fréquente dans la population féminine âgée. Le traitement repose sur l'administration de lévothyroxine à doses minimales suffisantes pour normaliser la sécrétion de TSH. Le traitement doit être adapté individuellement et réévalué régulièrement. Le praticien sera particulièrement prudent chez les patients âgés, ainsi que chez ceux qui présentent des troubles cardiaques. Les éventuels bénéfices apportés par un traitement correctement suivi concernent essentiellement l'amélioration des performances neuropsychologiques, la normalisation du bilan lipidique et la réduction du volume d'un goitre.

**Bibliographie**

1. TUNBRIDGE WMG, EVERED DC, HALL R, APPLETON D, BREWIS M, CLARK F, GRIMLEY EVANS J, YOUNG E, BIRD T, SMITH PA. — The spectrum of thyroid disease in a community : the Whickham survey. *Clin Endocrinol*, 1977, 7, 481-493.
2. EVERED DC, ORMSTON BJ, SMITH PA, HALL A, BIRD T. — Grades of hypothyroidism. *Br Med J*, 1973, 1, 657-662.
3. WIERSINGA WM, TOUBER JL. — Thyroid function tests. I. Studies in euthyroid volunteers. *Neth J Med*, 1980, 23, 162-170.
4. BOGNER U, ARNTZ HR, PETERS H, SCHLEUSENER H. — Subclinical hypothyroidism and hyperlipoproteinaemia : indiscriminate L-thyroxine treatment not justified. *Acta Endocrinol*, 1993, 128, 202-206.
5. MONZANI F, DEL GUERRA P, CARACCIO N, PRUNETI CA, PUCCI E, LUISI M, BASCHIERI L. — Subclinical hypothyroidism : neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin Invest*, 1993, 71, 367-371.
6. LARSEN PR, INGBAR SH. — The thyroid gland in Williams. *Textbook of endocrinology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992, 357-487.
7. DAVIES PH, FRANKLYN JA. — The effects of drugs on tests of thyroid function. *Eur J Clin Pharmacol*, 1991, 40, 439-451.
8. WENZEL KW. — Pharmacological interference with in vitro tests of thyroid function. *Metabolism*, 1981, 30, 717-732.
9. WILDERS-TRUSCHNIG NM, WARNKROSS H, LEB G, LANGSTEGERT W, EBERT O, TIRAN A, DOBNIG H, PASSATH A, LANZER G, DREXHAGE HA. — The effect of treatment with levothyroxine or iodine on thyroid size and thyroid growth stimulation immunoglobulins in endemic goitre patients. *Clin Endocrinol*, 1993, 39, 281-286.
10. WEBER P, KRAUSE V, GAFFGA G, BRABANT G, MANZ F, LEHNERT H, SCHREZENMEIER J, BEYER J. — Unaltered pulsatile and circadian TSH release in euthyroid patients with endemic goitre. *Acta Endocrinol*, 1991, 124, 386-390.
11. CELANI MF. — Levothyroxine suppressive therapy in the medical management of nontoxic multinodular goiter. *Exp Clin Endocrinol*, 1993, 101, 326-332.
12. ALTHAUS BU, STAUB JJ, RYFF-DE LECHE A, OBERHÄNSLI A, STÄHELIN HB. — LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism : possible risk factors for coronary heart disease. *Clin Endocrinol*, 1988, 28, 157-163.
13. AREM R, PATSCH W. — Lipoprotein and apolipoprotein levels in subclinical hypothyroidism. *Arch Intern Med*, 1990, 150, 2097-2100.
14. ROTI E, MINELLI R, GARDINI E, BRAVERMAN LE. — The use and misuse of thyroid hormone. *Endocr Rev*, 1993, 14, 401-423.
15. FRAZER SA, SMITH DA, ANDERSON JB, WILSON GM. — Osteoporosis and fractures following thyrotoxicosis. *Lancet*, 1971, 1, 981-983.
16. COMPSTON JE. — Thyroid hormone therapy and the skeleton. *Clin Endocrinol*, 1993, 39, 519-520.
17. ROSS DS, NEER RM, RIDGWAY EC, DANIELS GH. — Subclinical hyperthyroidism and reduced bone density as a possible result of prolonged suppression of the pituitary-thyroid axis with L-thyroxine. *Am J Med*, 1987, 82, 1167-1170.
18. ADLIN EV, MAURER AH, MARKS AD, CHANNICK BJ. — Bone mineral density in postmenopausal women treated with L-thyroxine. *Am J Med*, 1991, 90, 360-366.
19. PAUL TK, KERRIGAN J, KELLY AM, BRAVERMAN LE, BARAN DT. — Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA*, 1988, 259, 3137-3141.
20. FRANKLYN JA, BETTERIDGE J, DAYKIN J, HOLDER R, OATES GD, PARLE JV, LILLEY J, HEATH DA, SHEPPARD MC. — Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet*, 1992, 340, 9-13.
21. GRANT DJ, McMURDO MET, MOLE PA, PATERSON CR, DAVIES RR. — Suppressed TSH levels secondary to thyroxine replacement are not associated with osteoporosis. *Clin Endocrinol*, 1993, 39, 529-553.
22. ROSS DS. — Bone density is not reduced during the short-term administration of levothyroxine to postmenopausal women with subclinical hypothyroidism : a randomized study. *Am J Med*, 1993, 95, 385-388.
23. TOH S, BROWN PH. — Bone mineral content in male hypothyroid patients with hormone replacement : a 3-year study. *J Bone Miner Res*, 1990, 5, 463-467.
24. MARCOCCI C, GOLIA F, BRUNO-BOSSIO G, VIGNALI E, PINCHERA A. — Carefully monitored levothyroxine suppressive therapy is not associated with bone loss in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 78, 818-823.
25. GREENSPAN SL, GREENSPAN FS, RESNICK NM, BLOCK JE, FRIEDLANDER AL, GENANT HK. — Skeletal integrity in premenopausal and postmenopausal women receiving long-term L-thyroxine therapy. *Am J Med*, 1991, 91, 5-14.
26. SHEPPARD MC, BLACK EG. — Clinical application of a sensitive non-isotopic immunometric assay of thyrotropin. *Clin Chem*, 1987, 33, 179-181.
27. CARON Ph, CAMARE R, PERRET B, BENNET A, FABRE J, HOFF M, LOUVET JP. — Insuffisance thyroïdienne périphérique : critères d'équilibre du traitement par L-thyroxine. *Presse Med*, 1989, 38, 1866-1869.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr A. Beckers, Endocrinologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.