

Les hyperthyroïdies subcliniques : du diagnostic à la prise en charge

Subclinical hyperthyroidism : from diagnosis to treatment

B. Corvilain

Service d'Endocrinologie, Hôpital Erasme

RESUME

L'hyperthyroïdie subclinique est une entité clinique fréquente. L'hyperthyroïdie subclinique est définie biologiquement par la présence chez un patient asymptomatique d'un taux de TSH infranormal mais avec la persistance de taux normaux de T4L et T3L. Que l'hyperthyroïdie subclinique doit être ou non traitée reste un sujet de débat. Les études transversales (cross-sectional studies) et les études longitudinales basées sur le suivi de populations ont permis de démontrer qu'en présence d'une hyperthyroïdie subclinique, les risques de fibrillation auriculaire et d'ostéoporose sont augmentés. On note également une augmentation de la mortalité cardiovasculaire et de la mortalité globale. Cependant, il n'y a pas d'essais cliniques randomisés répondant à la question de savoir si le traitement de l'hyperthyroïdie subclinique améliore de manière durable ces différents paramètres. Par conséquent, en l'absence de preuves en faveur ou en défaveur du traitement de l'hyperthyroïdie subclinique, il semble opportun de suivre des algorithmes qui prennent notamment en compte le niveau de TSH et la présence de facteurs de risque (âge > 65 ans, ostéoporose, ménopause et présence d'une pathologie cardiaque).

Rev Med Brux 2012 ; 33 : 241-5

ABSTRACT

Subclinical hyperthyroidism is a common clinical entity. Subclinical hyperthyroidism is defined as a serum TSH below the reference range but a normal T4 and T3 level in an asymptomatic patient. Whether or not subclinical hyperthyroidism should be treated remains a matter of debate. Cross-sectional studies and longitudinal population-based studies demonstrate association between subclinical hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation, osteoporosis and cardiovascular and global mortality. However, there are no randomized clinical trials answering the question whether long term-health outcomes are improved by the treatment of subclinical hyperthyroidism. Therefore in the absence of evidence for or against treatment of subclinical hyperthyroidism, it seems appropriate to follow algorithms that consider the level of TSH and the presence of risks factors (age > 65 years, osteoporosis, post menopause and cardiac disease).

Rev Med Brux 2012 ; 33 : 241-5

Key words : subclinical hyperthyroidism, thyroid, TSH

INTRODUCTION

Le terme subclinique, ou infraclinique, indique la présence d'une maladie sans symptômes évidents. Les dysthyroïdies subcliniques sont définies biologiquement et divisées en deux catégories : l'hyperthyroïdie subclinique lorsque le taux de TSH est abaissé ou indétectable mais avec des concentrations sériques de T4L et T3L normales et l'hypothyroïdie subclinique lorsque les concentrations sériques de TSH sont

augmentées avec des concentrations sériques de T4L et T3L normales¹. Le diagnostic d'une maladie de la thyroïde à un stade infraclinique est basé sur l'extrême sensibilité de l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien. La mesure de la TSH se révèle être extrêmement performante pour diagnostiquer une dysfonction thyroïdienne même minime, car des modifications infimes de l'imprégnation hormonale vont entraîner une variation relativement importante du taux de TSH. Ceci explique que des modifications du taux de T4 libre

restant dans l'éventail normal vont entraîner des augmentations ou des diminutions du taux de TSH qui seront susceptibles d'être en dehors des valeurs de référence. Par ailleurs, une définition absolue des pathologies thyroïdiennes subcliniques est difficile car chaque individu semble avoir ses propres normes qui évoluent dans un éventail sensiblement plus étroit que les normes admises pour une population². Ce " *set point* " personnel est probablement largement déterminé par des facteurs génétiques. Dans cette revue, nous n'aborderons que la prise en charge de l'hyperthyroïdie subclinique en dehors d'un contexte de grossesse puisque ce point sera discuté par ailleurs.

HYPERTHYROIDIE SUBCLINIQUE

Avant de parler d'hyperthyroïdie subclinique en présence d'un taux de TSH abaissé, il faut d'abord avoir exclu que cette anomalie puisse avoir été causée par une autre cause comme la prise de certains médicaments (corticoïdes, dopamine, etc.), la présence de pathologies hypothalamo-hypophysaires ou l'existence de maladies non thyroïdiennes^{1,3,4} (tableau 1). Le diagnostic d'hyperthyroïdie subclinique est donc généralement plus fiable chez un patient ambulatoire que chez un patient hospitalisé ou très malade. On distinguera tout d'abord deux formes d'hyperthyroïdies subcliniques : les formes exogènes et les formes endogènes. Les formes exogènes sont causées par la prise d'hormones thyroïdiennes à doses suppressives soit de manière intentionnelle comme pour le traitement de certains cancers thyroïdiens soit de manière involontaire dans des pathologies ne le nécessitant pas. Du fait du grand nombre de patients actuellement traités par hormones thyroïdiennes, l'hyperthyroïdie subclinique exogène est plus fréquente que l'hyperthyroïdie subclinique endogène. On considère que 20 à 40 % des patients traités par hormones thyroïdiennes ont un taux de TSH inférieur aux valeurs normales⁵. La prise en charge de l'hyperthyroïdie subclinique exogène consiste simplement à diminuer la dose de L-thyroxine. Les hyperthyroïdies subcliniques endogènes ont les mêmes causes que les hyperthyroïdies avérées. Elles sont résumées dans le tableau 2.

EPIDEMIOLOGIE

La prévalence dans la population de l'hyperthyroïdie infraclinique dépendra de l'âge, du sexe, de l'apport en iode et bien sûr de la norme prise comme limite inférieure de la TSH. Aux Etats-Unis, une étude nationale (NHANES) a démontré que 1,8 % de la population avait un taux TSH sérique inférieur à 0,4 µU/ml et 0,7 % inférieur à 0,1 µU/ml⁶. La prévalence de l'hyperthyroïdie subclinique augmente avec l'âge, en particulier chez la femme.

La prévalence de l'hyperthyroïdie subclinique est également beaucoup plus élevée dans les régions carencées en iode. Une étude a été réalisée en comparant deux populations de sujets de plus de 60 ans vivant soit dans une région avec un apport iodé

Tableau 1 : Causes de concentrations sériques basses de TSH qui ne sont pas dues à une hyperthyroïdie infraclinique.

- Taux de TSH sérique inférieur à la fourchette de référence, mais à une concentration normale pour cette personne car les valeurs de référence ne comprennent que 95 % de la population normale.
- Taux de TSH abaissé dû à une insuffisance hypophysaire.
- Taux de TSH abaissé observé à la fin du 1^{er} trimestre de grossesse.
- Taux de TSH abaissé dû à une maladie non thyroïdienne (" *euthyroid sick syndrome* ") ou à un traitement par fortes doses de glucocorticoïdes ou par la dopamine.
- Taux de TSH plus bas observé dans certaines sous-populations sans maladie thyroïdienne diagnostiquée ; sujets tabagiques, sujets âgés et dans certaines ethnies.

Tableau 2 : Causes les plus fréquentes d'hyperthyroïdie subclinique.

Persistante

Exogène

- iatrogène (intentionnelle ou non intentionnelle)

Endogène

- goitre multinodulaire toxique
- nodule solitaire toxique (solitaire nodule autonome)
- maladie de Basedow

Transitoire

- hyperthyroïdie avérée traitée par antithyroïdiens ou iode radioactif
- phases d'hyperthyroïdie transitoire observées dans diverses formes de thyroïdite (thyroïdite subaiguë, thyroïdite silencieuse, thyroïdite du *post-partum*, etc.)

suffisant (l'Islande) soit dans une région pauvre en iode (le Jutland, une région du Danemark). Moins de 1 % de cette sous-population islandaise avait un taux de TSH < 0,4 µU/ml alors que près de 10 % de cette sous-population du Jutland avait un taux de TSH < 0,4 µU/ml. On pense que la déficience en iode pourrait conduire à l'autonomie thyroïdienne via une stimulation permanente de longue durée du thyrocyte par la TSH pouvant conduire à une augmentation du stress oxydatif et l'apparition de mutations activatrices menant à l'apparition de zones autonomes³.

DIAGNOSTIC

On parle d'hyperthyroïdie infraclinique lorsque le taux de TSH est en dessous de la limite inférieure de la zone de référence et que les concentrations de T4 libre et T3 sont normales sans oublier toutefois que toutes les personnes ayant une TSH basse n'ont pas fatalement une hyperthyroïdie subclinique (tableau 1). Vu l'altération des tests thyroïdiens dans l'" *euthyroid sick syndrome* ", il n'est pas recommandé de contrôler la fonction thyroïdienne chez des sujets très malades sauf si une dysthyroïdie est cliniquement suspectée. Si le taux de TSH mesuré chez un sujet jeune et en bonne santé est relativement reproductible d'un mois à l'autre, il n'en va pas de même dans la pratique quotidienne. Une étude a démontré que près de 50 % des patients avec un taux de TSH infranormal revenaient spontanément à l'euthyroïdie dans une période de 5 ans⁷. Par contre, d'autres patients vont garder un taux de TSH infranormal et vont même parfois avec le

temps développer une hyperthyroïdie clinique. Le taux de progression vers l'hyperthyroïdie clinique varie très fort selon les études, selon le taux de TSH de départ (évolution plus fréquente si le taux de TSH est indétectable) et la pathologie sous-jacente (évolution plus fréquente vers l'hyperthyroïdie avérée en cas de goitre multinodulaire ou de nodules chauds)^{8,9}. La maladie de Basedow est la cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie subclinique chez les patients jeunes, alors que les goitres multinodulaires toxiques et les nodules autonomes sont les causes les plus fréquentes chez les sujets âgés. Rappelons également que la maladie de Basedow se présente classiquement sous la forme d'une hyperthyroïdie clinique alors que les nodules chauds et les goitres multinodulaires sont le plus souvent diagnostiqués au stade d'hyperthyroïdie infra clinique. Dès lors, sachant que l'hyperthyroïdie subclinique est plus fréquente chez les sujets âgés, la grande majorité des cas seront causés par des nodules chauds ou des GMN.

CONSEQUENCES CLINIQUES DE L'HYPERTHYROIDIE SUBCLINIQUE

Système cardiovasculaire

La T3 a des effets majeurs sur le rythme cardiaque et les muscles lisses de la paroi vasculaire. Les effets chronotropes et inotropes positifs observés dans l'hyperthyroïdie clinique sont également observés, dans une moindre mesure, dans l'hyperthyroïdie infraclinique, ce qui pourrait induire une augmentation de la mortalité cardiovasculaire^{10,11}. On note un rythme cardiaque de 24 heures plus élevé et plus d'extrasystoles auriculaires et ventriculaires. Les données sur une éventuelle augmentation de la masse ventriculaire et sur l'existence d'une dysfonction diastolique sont contradictoires. Certaines études suggèrent également une modification des paramètres de la coagulation. L'athérosclérose carotidienne et le risque d'accident vasculaire cérébral pourraient être augmentés en particulier chez les sujets âgés³.

La fibrillation auriculaire

Le risque de la fibrillation auriculaire est clairement augmenté chez des patients avec hyperthyroïdie subclinique¹²⁻¹⁴. Plusieurs études prospectives et rétrospectives ont toutes démontré une augmentation du risque de fibrillation auriculaire en tous cas chez les sujets âgés de plus de 65 ans. La prévalence de la fibrillation auriculaire est augmentée sans lien évident avec le degré de suppression du taux de TSH. La prévalence semble être la même en cas d'hyperthyroïdie clinique, d'hyperthyroïdie infraclinique avec un taux de TSH inférieur à 0,1 µU/ml et chez ceux avec une suppression de la TSH sérique comprise entre 0,1 et 0,4 µU/ml. Une étude prospective récente réalisée chez des sujets de plus de 60 ans, avec un *follow-up* moyen de 13 ans a montré que le risque de développer une fibrillation auriculaire était multiplié par un facteur deux en présence d'une hyperthyroïdie subclinique.

La mortalité cardiovasculaire et la mortalité globale

Les données disponibles dans la littérature sont plutôt contradictoires, certaines études montrant une augmentation de la mortalité cardiovasculaire et de la mortalité globale en présence d'une hyperthyroïdie subclinique, d'autres ne montrant aucune différence³. La fragilité de ces études repose notamment sur le fait que le diagnostic d'hyperthyroïdie subclinique a été, le plus souvent, posé sur base d'un seul dosage de TSH, ce qui pourrait avoir sur diagnostiqué cette pathologie. L'impact de l'hyperthyroïdie subclinique sur la mortalité cardiovasculaire et la mortalité globale repose principalement sur des méta-analyses. Parfois, selon la méthode utilisée, des méta-analyses basées en partie sur les mêmes études peuvent aboutir à des conclusions différentes. Une étude récente a démontré que l'excès de mortalité cardiovasculaire était surtout présent chez les sujets âgés et chez les hommes¹⁵. Les deux dernières méta-analyses reprenant l'ensemble des études disponibles confirment une augmentation de la mortalité cardiovasculaire et de la mortalité globale^{16,17}. Dans une de ces études, le risque semble toutefois plus important si le taux de TSH est < 0,1 µU/ml.

Le squelette

L'hormone thyroïdienne stimule la résorption osseuse par un effet direct sur la fonction de l'ostéoclaste. L'hyperthyroïdie clinique est associée à une augmentation du remodelage osseux et une augmentation du risque d'ostéoporose et de fracture¹⁸⁻²⁰. Dans la plupart des études, l'hyperthyroïdie subclinique chez la femme ménopausée est associée à une densité minérale osseuse diminuée en particulier au niveau de l'os cortical. Contrairement au risque de fibrillation auriculaire, le risque d'ostéoporose est ici clairement plus élevé pour des taux de TSH < 0,1 µU/ml que pour des valeurs comprises entre 0,1 et 0,4 µU/ml. Les données semblent nettement moins claires chez l'homme et chez la femme avant la ménopause. Les données concernant le risque fracturaire sont divergentes. La plupart des études démontrent une augmentation du risque fracturaire au niveau de la hanche chez la femme ménopausée. L'augmentation du risque de fracture vertébrale est moins bien établie. Une augmentation du risque de fracture de hanche a également été mise en évidence chez l'homme.

TRAITEMENT

Intérêt du traitement

Il n'y a pas d'études prospectives visant à démontrer l'intérêt d'un traitement chez les patients en hyperthyroïdie subclinique. De petites études non randomisées montrent un effet favorable sur certains paramètres indirects (masse ventriculaire, extrasystoles ventriculaires, etc.). Certaines études suggèrent une stabilisation ou une amélioration de la masse osseuse après correction de la fonction thyroïdienne mais il n'y a pas d'étude prospective sur l'évolution du risque

fracturaire²⁰. Aucune étude prospective n'a été réalisée en vue de déterminer si la normalisation du taux de TSH entraînait une normalisation du risque de fibrillation auriculaire.

Proposition de prise en charge (figure)

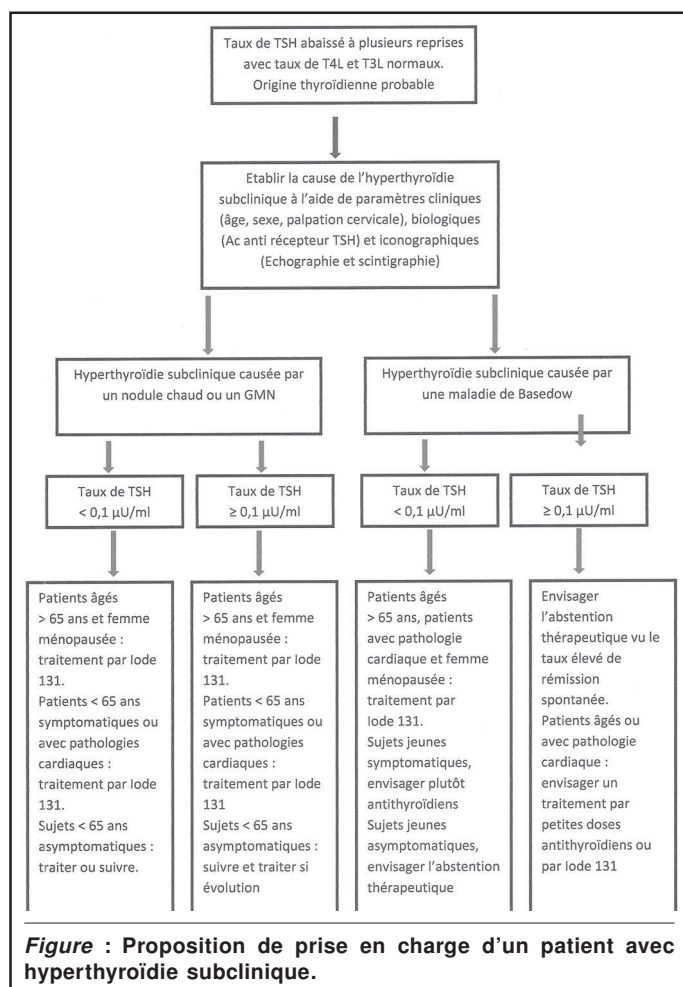
En l'absence d'études prospectives randomisées, les propositions de prise en charge de l'hyperthyroïdie subclinique reposent principalement sur le bon sens. Devant un patient avec un taux de TSH abaissé, il faudra répondre principalement à 5 questions^{1,3,13}.

1. Le patient a-t-il une hyperthyroïdie subclinique ?

On s'assurera avant d'établir définitivement ce diagnostic de la présence de plusieurs dosages montrant un taux de TSH abaissé avec, de manière concomitante, des taux de T4L et T3L normaux en l'absence de traitements ou d'évènements médicaux pouvant interférer avec la fonction thyroïdienne. Le risque d'une hyperthyroïdie subclinique persistante est plus important si le taux de TSH est inférieur à 0,1 µU/ml.

2. Quelle est la cause de l'hyperthyroïdie subclinique ?

En dehors de l'anamnèse, de l'âge du patient et de la palpation cervicale qui peuvent orienter notre diagnostic, la scintigraphie thyroïdienne permettra de mettre en évidence d'éventuelles zones autonomes



hypercaptantes, l'échographie permettra de mettre en évidence des nodules thyroïdiens ou une échogénicité compatible avec une pathologie auto-immune et l'examen biologique, avec la mesure des anticorps anti-thyroperoxidase et anti-récepteur TSH, apportera des arguments en faveur d'une maladie de Basedow.

3. Cette hyperthyroïdie subclinique est-elle néfaste pour le patient ?

Même si cette division est discutable, on considère généralement que les sujets avec un taux de TSH < 0,1 µU/ml sont plus à risque que ceux avec un taux de TSH ≥ 0,1 µU/ml. Un autre paramètre important à prendre en compte est l'âge du patient. La morbidité associée à l'hyperthyroïdie subclinique est faible chez la femme non ménopausée et chez l'homme en dessous de 60-65 ans. La présence de facteurs de risque cardiovasculaires pourrait également rendre l'hyperthyroïdie subclinique plus délétère. En présence d'une hyperthyroïdie subclinique, certains conseillent la réalisation d'une ostéodensitométrie chez la femme ménopausée afin de mieux établir le risque osseux.

4. Faut-il traiter le patient et comment ?

Pour répondre à cette question, il faudra d'abord évaluer le caractère définitif éventuel de cette hyperthyroïdie infraclinique. Si elle est liée à une maladie de Basedow, une normalisation spontanée est possible. Par contre, si elle est liée à la présence de zones autonomes au sein d'une thyroïde multinodulaire, la chance d'observer une rémission spontanée est faible, en particulier si le taux de TSH était < 0,1 µU/ml. Il faudra également tenir compte du risque d'évolution vers une hyperthyroïdie clinique qui semble plus important en présence d'un goitre multinodulaire qu'en présence d'une maladie de Basedow. On tiendra compte également du taux de TSH. Plus le taux est bas, plus l'utilité du traitement est probable. Et bien sûr, la pierre angulaire de la décision de traiter sera basée sur le risque pour le patient de rester avec une hyperthyroïdie subclinique non traitée (cf. point 3).

Les trois grandes options thérapeutiques, les antithyroïdiens de synthèse (strumazol), l'iode radioactif et la chirurgie doivent être utilisées selon les mêmes critères que dans l'hyperthyroïdie clinique. En présence d'une hyperthyroïdie subclinique induite par une maladie de Basedow, l'iode radioactif et les antithyroïdiens de synthèse sont deux options acceptables. Si on veut opter pour un traitement définitif avec un risque faible de récurrence, on choisira le traitement par iode 131. En présence d'une hyperthyroïdie subclinique sur nodule chaud ou goitre multinodulaire, vu l'absence de rémission, un traitement au long cours par antithyroïdiens n'a pas sa place. On optera généralement pour l'iode 131. Vu que ces patients sont généralement assez âgés, la chirurgie ne sera envisagée qu'en présence d'un goitre compressif ou de la découverte fortuite, au cours de la mise au point, d'une lésion nodulaire suspecte au sein de cette

thyroïde.

5. Comment suivre le patient s'il n'a pas été traité ?

Un contrôle de la fonction thyroïdienne 1 x/6 mois semble raisonnable. Vu le risque d'induire une hyperthyroïdie, on évitera les médicaments contenant de l'iode et dans la mesure du possible, les produits de contraste iodés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cooper DS, Biondi B : Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012 ; 379 : 1142-54
2. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH *et al.* : Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects : a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 1068-72
3. Wiersinga WM : Should we treat mild subclinical/mild hyperthyroidism ? Yes. *Eur J Intern Med* 2011 ; 22 : 324-9
4. Vanderpump MP : Should we treat mild subclinical/mild hyperthyroidism ? No. *Eur J Intern Med* 2011 ; 22 : 330-3
5. Somwaru LL, Arnold AM, Joshi N *et al.* : High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94 : 1342-5
6. 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 : 489-99
7. Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M *et al.* : Serum thyrotropin measurements in the community : five-year follow-up in a large network of primary care physicians. *Arch Intern Med* 2007 ; 167 : 1533-8
8. Woeber KA : Observations concerning the natural history of subclinical hyperthyroidism. *Thyroid* 2005 ; 15 : 687-91
9. Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L *et al.* : The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS) : the natural history of endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 ; 96 : E1-8
10. Biondi B, Palmieri EA, Klain M *et al.* : Subclinical hyperthyroidism : clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol* 2005 ; 152 : 1-9
11. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S *et al.* : Endogenous sub-clinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 4701-52
12. Sawin CT, Geller A, Wolf PA *et al.* : Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1249-52
13. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS *et al.* : Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis : management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2011 ; 17 : 456-520
14. Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L *et al.* : The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS) : morbidity in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 ; 96 : 1344-51
15. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Poppe K *et al.* : Subclinical thyroid dysfunction and mortality : an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies. *Eur J Endocrinol* 2008 ; 159 : 329-41
16. Yang L, Jiang D, Qi W, Zhang T *et al.* : Subclinical hyperthyroidism and the risk of cardiovascular events and all-cause mortality : an updated meta-analysis of cohort studies. *Eur J Endocrinol* 2012 Apr 24. [Epub ahead of print]
17. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC *et al.* : Subclinical Hyperthyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease and Mortality. *Arch Intern Med* 2012 Apr 23. [Epub ahead of print]
18. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC *et al.* : Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 561-8
19. Kumeda Y, Inaba M, Tahara H *et al.* : Persistent increase in bone turnover in Graves' patients with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 4157-61
20. Faber J, Jensen IW, Petersen L *et al.* : Normalization of serum thyrotropin by mean of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism : effect of bone loss in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998 ; 48 : 285-90

Correspondance et tirés à part :

B. CORVILAIN
Hôpital Erasme
Service d'Endocrinologie
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail : bcorvila@ulb.ac.be

Travail reçu le 29 mai 2012 ; accepté dans sa version définitive le 5 juin 2012.