



Comité d'évaluation des
pratiques médicales en matière
de médicaments

Réunion de consensus – 24 novembre 2022

La prise en charge de l'hypothyroïdie et l'usage rationnel des hormones thyroïdiennes



Rapport du jury

Texte complet (version longue)

Promoteur

Monsieur F. VANDENBROUCKE, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM)

Président : G. HANS

Secrétaire : H. BEYERS

Membres : M. BAUVAL, G. BEUKEN, P. BOGAERTS, A. BOURDA, T. CHRISTIAENS, C. de GALOCSY, J.-L. DEMEERE, T. DE RIJDT, J. DE SMEDT, V. DE VLEESSCHAUWER, P. DIELEMAN, P. DRIELSMA, H. DUBOIS, A. DUPONT, N. ECHEMENT, S. GEURTS, L. HERRY, Y. HUSDEN, C. HUYGHEBAERT, S. LUYTEN, G.-A. MAFTEI, N. MAVROUDAKIS, J. PEN, R. RADERMECKER, L. RENIER, R. RUTSAERT, A. SANTI, A. SMITS, J. STOKX, O. VAN DE VLOED, C. VAN HAECHT, P. VAN HOORDE, S. VASSEUR, G. VERPRAET, X. WITTEBOLE, D. ZAMUROVIC.

Comité d'organisation

Président : G. HANS

Secrétaire : H. BEYERS (INAMI)

Experts : C. DAUMERIE, F. PEIFFER

Représentants du groupe bibliographique : A. BAITAR, B. BOSIER, G. GOESAERT, J.-M. MALOTEAUX, N. MORTIER

Président du jury : I. LEUNCKENS

Membres CEM : P. DIELEMAN, K. VAN HAECHT

INAMI : L. GRYPDONCK, E. SOETE

Groupe bibliographique

BCFI/CBIP (orateurs lors de la réunion de consensus : A. BAITAR, B. BOSIER, N. MORTIER)

Experts (orateurs)

B. BOLAND, M.-C. BURLACU, B. DECALLONNE, D. GRUSON, G. HANS, J. KAUFMAN, B. LAPAUW, D. UNUANE, M. VAN DE CASTEELE

Préparation pratique

H. BEYERS, Direction Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable : B. COLLIN, INAMI, avenue Galilée 5/01, 1210 Bruxelles

Réunion de consensus

24 novembre 2022

La prise en charge de l'hypothyroïdie et l'usage rationnel des hormones thyroïdiennes

Rapport du jury
Texte complet (version longue)

Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par CBIP), les textes des experts et le rapport du jury peuvent être consultés sur le site Web de l'INAMI (www.inami.fgov.be : Thèmes – Qualité des soins – Qualité des soins Médicaments - [Réunions de consensus](#)).

Pour plus d'information, veuillez-vous adresser à Herman Beyers, INAMI, avenue Galilée 5/01 à 1210 Bruxelles (e-mail : consensus@riziv-inami.fgov.be).

Composition du jury

Représentants des médecins

Virginie Bedoret (médecin généraliste)
Stefaan Colpaert (interniste)
Coralie de Grootte (médecin généraliste)
Ivan Leunckens (médecin généraliste) Président
Angelica Meers (gynécologue)
Thibault Richard (endocrinologue) Vice-président

Représentants des organismes assureurs

Sébastien Pannus
Jocelijn Stokx

Représentants des pharmaciens

Lena Vandersteen
Charlotte Verrue

Représentants d'autres professionnels de la santé

Haya Boshart (psychologue)
Pol De Bodt (infirmier)

Représentant du public

Anne Van der Planken

Soutien logistique durant les réunions du jury

Herman Beyers (INAMI)

Table des matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS	1
INTRODUCTION	3
i.1. Méthodologie de la réunion de consensus.....	4
i.2. GRADE.....	5
i.3. Aperçu des questions	6
i.4. Définitions.....	8
i.5. Aperçu des spécialités	10
i.6. Réflexions critiques du groupe de recherche bibliographique	11
<i>i.6.1. Portée de la revue.....</i>	<i>11</i>
i.6.1.1. Populations.....	11
i.6.1.2. Interventions	11
i.6.1.3. Critères de jugement	12
<i>i.6.2. Remarques générales</i>	<i>12</i>
i.6.2.1. Résultats statistiquement non significatifs	12
i.6.2.2. Anticorps thyroïdiens	13
<i>i.6.3. Remarques au sujet de certains chapitres spécifiques</i>	<i>13</i>
i.6.3.1. Guides de pratique	13
i.6.3.2. Compléments alimentaires.....	13
i.6.3.3. Personnes âgées	14
i.6.3.4. Grossesse et problèmes de fertilité	14
i.6.3.5. Goitre multinodulaire euthyroïdien	15
i.6.3.6. Fatigue chronique et stratégie anti-âge.....	16
i.6.3.7. Obésité	16
i.7. Chiffres sur la consommation d'hormones thyroïdiennes et nombre de tests effectués pour les paramètres biochimiques (Van de Castele 2022).....	17
<i>i.7.1. Source chiffres</i>	<i>17</i>
<i>i.7.2. Discussion des nombres de patients traités par lévothyroxine.....</i>	<i>18</i>
<i>i.7.3. Discussion de volumes et dépenses INAMI de lévothyroxine.....</i>	<i>18</i>
<i>i.7.4. Discussion de la dose journalière de lévothyroxine</i>	<i>18</i>
<i>i.7.5. Discussion des tests thyroïdiens</i>	<i>19</i>
<i>i.7.6. Conclusion.....</i>	<i>19</i>
CONCLUSIONS	23
Partie 1. Le concept général d'hypothyroïdie	24
1.1. <i>Quels sont les critères diagnostiques de l'hypothyroïdie ?</i>	<i>25</i>
1.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?	25
1.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?	25
1.1.1.2. Que disent les études ?	25
1.1.2. Avis de l'expert (Decallonne 2022) (<i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i>)	26
1.1.2.1. Définition de l'hypothyroïdie	26
1.1.2.1.1. Franche ou subclinique	26
1.1.2.1.2. Primaire (thyroïdien) versus extra-thyroïdien	26
1.1.2.1.3. Déroulement.....	27
1.1.3. Conclusion du jury	27
1.2. <i>Quelles sont les causes possibles de l'hypothyroïdie ?</i>	<i>27</i>
1.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?	27
1.2.2. Avis de l'expert (Decallonne 2022) (<i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i>)	27
1.2.2.1. Physiopathologie et causes de l'hypothyroïdie	27
1.2.2.1.1. Physiopathologie	27
1.2.2.1.2. Les causes de l'hypothyroïdie sont	28

1.2.3. Conclusion du jury	29
1.3. Comment faire le diagnostic ? Quels sont les tests/examens indispensables ? Et lesquels ne sont pas nécessaires ?	29
1.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?	29
1.3.2. Avis de l'expert (Decallonne 2022) (traduction : texte original voir Brochure orateurs)	29
1.3.2.1. Diagnostic de l'hypothyroïdie	29
1.3.2.1.1. Clinique	29
1.3.2.1.2. Dépistage	30
1.3.2.1.3. Tests biochimiques essentiels	30
1.3.2.1.4. Tests non essentiels	31
1.3.3. Conclusion du jury	31
1.4. Quelles sont les options pharmaco-thérapeutiques (classes thérapeutiques) ?	33
1.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?	33
1.4.1.1. Que disent les guides de pratique ?	33
1.4.1.2. Que disent les études ?	33
1.4.2. Avis de l'expert (Decallonne 2022) (traduction : texte original voir Brochure orateurs)	33
1.4.2.1. Traitement de l'hypothyroïdie	33
1.4.2.1.1. Approche conservatrice	33
1.4.2.1.2. Approche causale	34
1.4.2.1.3. Pharmacothérapeutique	34
1.4.3. Conclusion du jury	35
1.5. L'alimentation et/ou les compléments alimentaires jouent-ils un rôle, et si oui, lequel ?	35
1.5.1. Que dit l'étude de la littérature ?	35
1.5.1.1. Que disent les guides de pratique ?	35
1.5.1.2. Que disent les études ?	36
1.5.1.2.1. Iode versus placebo pour l'hypothyroïdie avérée	36
1.5.1.2.2. Sélénium versus placebo pour l'hypothyroïdie avérée	36
1.5.1.2.3. Fer versus placebo pour l'hypothyroïdie subclinique ou avérée	36
1.5.1.2.4. Oméga 3 versus placebo pour l'hypothyroïdie subclinique ou avérée	36
1.5.1.2.5. Vitamine D dans l'hypothyroïdie ou l'hypothyroïdie subclinique	36
1.5.2. Avis de l'expert (Decallonne 2022) (traduction : texte original voir Brochure orateurs)	37
1.5.2.1. Non pharmacothérapeutique : suppléments	37
1.5.3. Conclusion du jury	38
Partie 2. Hypothyroïdie subclinique	39
2.1. Quels sont les critères diagnostiques de l'hypothyroïdie subclinique ?	40
2.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?	40
2.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?	40
2.1.1.2. Que disent les études ?	41
2.1.2. Avis de l'expert (Gruson 2022) (traduction : texte original voir Brochure orateurs)	41
2.1.2.1. Hypothyroïdie subclinique	41
2.1.2.2. Conséquences cliniques indésirables associées à l'hypothyroïdie subclinique	41
2.1.2.3. Grade de l'hypothyroïdie subclinique en fonction des concentrations de TSH	41
2.1.3. Conclusion du jury	42
2.1.a. Ces critères sont-ils valables pour tous les patients ou faut-il faire des différences pour certaines populations (outre celles discutées aux points 3.1.1. et 4.1.1.1.) ?	43
2.1.a.1. Que dit l'étude de la littérature ?	43
2.1.a.2. Avis de l'expert	43
2.1.a.3. Conclusion du jury	43
2.1.b. Y a-t-il une variation de la valeur seuil de la TSH selon l'âge, le sexe, l'ethnie ? Si oui, quelle est la valeur seuil ?	43
2.1.b.1. Que dit l'étude de la littérature ?	43
2.1.b.2. Avis de l'expert (Gruson 2022) (traduction : texte original voir Brochure orateurs)	44
2.1.b.2.1. Plaidoyer pour des valeurs de référence spécifiques à l'âge et au sexe	44
2.1.b.2.2. Variation biologique	44

2.1.b.3. Conclusion du jury	45
2.2. Quels autres tests/examens peuvent-ils être utiles pour établir ce diagnostic ?.....	45
2.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?	45
2.2.2. Avis de l'expert (Gruson 2022) (<i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i>)	46
2.2.2.1. Tests de la fonction thyroïdienne.....	46
2.2.2.2. Utilisation rationnelle du TFT et dépistage de l'hypothyroïdie subclinique	46
2.2.2.3. Standardisation des TFT	48
2.2.3. Conclusion du jury	48
2.3. Quel intérêt préventif et thérapeutique l'alimentation et les compléments alimentaires offrent-ils ? 49	
2.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?	49
2.3.1.1. Que disent les guides de pratique ?	49
2.3.1.2. Que disent les études ?	49
2.3.1.2.1. Iode versus placebo pour l'hypothyroïdie subclinique	49
2.3.1.2.2. Sélénium versus pas de traitement pour l'hypothyroïdie subclinique.....	49
2.3.1.2.3. Fer versus placebo pour l'hypothyroïdie subclinique ou avérée	50
2.3.1.2.4. Oméga 3 versus placebo pour l'hypothyroïdie subclinique ou avérée	50
2.3.1.2.5. Vitamine D dans l'hypothyroïdie ou l'hypothyroïdie subclinique	50
2.3.2. Avis de l'expert	50
2.3.3. Conclusion du jury	50
2.4. Y a-t-il une place pour la pharmacothérapie en cas d'hypothyroïdie subclinique, et si oui, laquelle ? 51	
2.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?	51
2.4.1.1. Que disent les guides de pratique ?	51
2.4.1.2. Que disent les études ?	51
2.4.2. Avis de l'expert	52
2.4.3. Conclusion du jury	52
Partie 3. Hypothyroïdie et personnes âgées.....	53
3.1. Critères diagnostiques	54
3.1.1. Quels sont les critères diagnostiques de « l'hypothyroïdie subclinique » chez les personnes âgées ?	54
3.1.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?	54
3.1.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?.....	54
3.1.1.1.2. Que disent les études ?.....	54
3.1.1.2. Avis de l'expert (Boland 2022) (<i>texte complet voir Brochure orateurs</i>)	54
3.1.1.3. Conclusion du jury	56
3.1.2. Quels sont les critères diagnostiques de « l'hypothyroïdie » chez les personnes âgées ?	57
3.1.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?	57
3.1.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?	57
3.1.2.1.2. Que disent les études ?.....	57
3.1.2.2. Avis de l'expert (Boland 2022) (<i>texte complet voir Brochure orateurs</i>)	57
3.1.2.3. Conclusion du jury	58
3.2. Quand traiter les personnes âgées ? Quels sont les critères ?.....	58
3.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?	58
3.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?	58
3.2.1.2. Que disent les études ?	59
3.2.1.2.1. Lévothyroxine versus placebo pour les adultes âgés (65+) présentant une hypothyroïdie subclinique 59	
3.2.1.2.2. Lévothyroxine versus placebo pour les adultes âgés (80+) présentant une hypothyroïdie subclinique 61	
3.2.1.2.3. Lévothyroxine versus placebo pour les adultes âgés (65+) avec hypothyroïdie subclinique et des antécédents de maladie cardio-vasculaire	62
3.2.1.2.4. Lévothyroxine versus placebo pour les adultes âgés (65+) avec hypothyroïdie subclinique, sans antécédents de maladie cardio-vasculaire	63
3.2.2. Avis de l'expert (Boland 2022) (<i>texte complet voir Brochure orateurs</i>).....	64
3.2.2.1. Quand traiter les personnes âgées avec hypothyroïdie subclinique ? Quels sont les critères ?	64
3.2.2.2. Quand traiter les personnes âgées avec hypothyroïdie ? Quels sont les critères ?	69
3.2.3. Conclusion du jury	70

3.2.3.1.	Hypothyroïdie subclinique	70
3.2.3.2.	Hypothyroïdie.....	70
3.3.a.	<i>Comment traiter cette population : du point de vue pharmacologique ?</i>	70
3.3.a.1.	Que dit l'étude de la littérature ?	70
3.3.a.1.1.	Que disent les guides de pratique ?.....	70
3.3.a.1.2.	Que disent les études ?.....	71
3.3.a.2.	Avis de l'expert (Boland 2022) (<i>texte complet voir Brochure orateurs</i>).....	71
3.3.a.2.1.	Comment traiter les personnes âgées avec hypothyroïdie subclinique ?.....	71
3.3.a.2.2.	Comment traiter les personnes âgées avec hypothyroïdie ?.....	72
3.3.a.3.	Conclusion du jury	72
3.3.b.	<i>Comment traiter cette population : du point de vue non-pharmacologique ?</i>	72
3.3.b.1.	Que dit l'étude de la littérature ?	72
3.3.b.2.	Avis de l'expert (Boland 2022) (<i>texte complet voir Brochure orateurs</i>).....	73
3.3.b.3.	Conclusion du jury	73
3.4.	<i>Comment assurer le suivi ?</i>	73
3.4.1.	Que dit l'étude de la littérature ?	73
3.4.1.1.	Que disent les guides de pratique ?	73
3.4.1.2.	Que disent les études ?	73
3.4.2.	Avis de l'expert (Boland 2022) (<i>texte complet voir Brochure orateurs</i>).....	73
3.4.2.1.	Comment assurer le suivi des personnes âgées avec hypothyroïdie subclinique ?	73
3.4.2.2.	Comment assurer le suivi des personnes âgées avec hypothyroïdie ?.....	75
3.4.3.	Conclusion du jury	75
Partie 4.	Hypothyroïdie chez les femmes enceintes et les femmes ayant des problèmes de fertilité	76
4.1.	<i>Grossesse</i>	77
4.1.1.	Critères diagnostiques.....	77
4.1.1.1.	Quels sont les critères diagnostiques de « l'hypothyroïdie subclinique » chez la femme enceinte ? 77	
4.1.1.1.1.	Que dit l'étude de la littérature ?	77
4.1.1.1.1.1.	Que disent les guides de pratique ?	77
4.1.1.1.1.2.	Que disent les études ?	78
4.1.1.1.2.	Avis de l'expert (Unuane 2022) (traduction : texte original voir Brochure orateurs).....	78
4.1.1.1.3.	Conclusion du jury	78
4.1.1.2.	Quels sont les critères diagnostiques de « l'hypothyroïdie » chez la femme enceinte ?	78
4.1.1.2.1.	Que dit l'étude de la littérature ?	78
4.1.1.2.1.1.	Que disent les guides de pratique ?	78
4.1.1.2.1.2.	Que disent les études ?	78
4.1.1.2.2.	Avis de l'expert (Unuane 2022) (traduction : texte original voir Brochure orateurs).....	79
4.1.1.2.3.	Conclusion du jury	79
4.1.2.	Est-il recommandé d'effectuer un dépistage thyroïdien dans cette population particulière ?.....	80
4.1.2.1.	Que dit l'étude de la littérature ?.....	80
4.1.2.1.1.	Que disent les guides de pratique ?.....	80
4.1.2.1.2.	Que disent les études ?.....	81
4.1.2.2.	Avis de l'expert (Unuane 2022) (<i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i>)	81
4.1.2.3.	Conclusion du jury	81
4.1.3.	Comment traiter cette population ? L'alimentation et les compléments alimentaires ont-ils un rôle à jouer en la matière, et si oui, lequel ?	82
4.1.3.1.	Que dit l'étude de la littérature ?.....	82
4.1.3.1.1.	Que disent les guides de pratique ?.....	82
4.1.3.1.1.1.	Prise en charge de l'hypothyroïdie.....	82
4.1.3.1.1.2.	Rôle des compléments alimentaires ?.....	84
4.1.3.1.2.	Que disent les études ?.....	85
4.1.3.1.2.1.	Lévothyroxine versus placebo ou pas de traitement chez les femmes enceintes présentant une hypothyroïdie subclinique	85
4.1.3.1.2.2.	Lévothyroxine versus placebo ou pas de traitement chez les femmes enceintes présentant une hypothyroïdie subclinique et des antécédents de fausses couches à répétition.....	86

4.1.3.1.2.3. Lévothyroxine versus placebo ou pas de traitement chez les femmes enceintes euthyroïdiennes positives pour les anticorps anti-TPO	88
4.1.3.1.2.4. Lévothyroxine versus placebo ou pas de traitement chez les femmes euthyroïdiennes, positives pour les anticorps anti-TPO avec des fausses-couches à répétition	89
4.1.3.2. Avis de l'expert	91
4.1.3.2.1. Unuane (Unuane 2022) (<i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i>).....	91
4.1.3.2.2. Kaufman (Kaufman 2022) (<i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i>)	91
4.1.3.3. Conclusion du jury	92
4.1.4. Comment assurer le suivi ?.....	94
4.1.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?.....	94
4.1.4.1.1. Que disent les guides de pratique ?.....	94
4.1.4.1.2. Que disent les études ?.....	94
4.1.4.2. Avis de l'expert.....	94
4.1.4.2.1. Unuane (Unuane 2022) (<i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i>).....	94
4.1.4.2.1. Kaufman (Kaufman 2022) (<i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i>)	95
4.1.4.3. Conclusion du jury	96
4.2. Problèmes de fertilité	96
4.2.1. Comment établir le lien ? Quels tests/examens ?	96
4.2.1.1. Comment établir un lien entre la fertilité et l'hypothyroïdie subclinique ? Quels tests/examens sont utiles et lesquels ne le sont pas ?	96
4.2.1.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?	96
4.2.1.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?	96
4.2.1.1.1.2. Que disent les études ?	97
4.2.1.1.2. Avis de l'expert (Unuane 2022) (<i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i>).....	97
4.2.1.1.3. Conclusion du jury.....	97
4.2.1.2. Comment établir un lien entre la fertilité et l'hypothyroïdie ? Quels tests/examens sont utiles et lesquels ne le sont pas ?.....	97
4.2.1.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?	97
4.2.1.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?	97
4.2.1.2.1.2. Que disent les études ?.....	98
4.2.1.2.2. Avis de l'expert (Unuane 2022) (<i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i>).....	98
4.2.1.2.3. Conclusion du jury.....	98
4.2.2. Est-il recommandé d'effectuer un dépistage en cas d'infertilité ?	98
4.2.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?.....	98
4.2.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?.....	98
4.2.2.1.2. Que disent les études ?.....	99
4.2.2.2. Avis de l'expert (Unuane 2022) (<i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i>)	99
4.2.2.3. Conclusion du jury	99
4.2.3. Comment traiter cette population ? L'alimentation et les compléments alimentaires ont-ils un rôle à jouer dans ce cas, et si oui, lequel ?	100
4.2.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?.....	100
4.2.3.1.1. Que disent les guides de pratique ?.....	100
4.2.3.1.1.1. Prise en charge de l'hypofonction thyroïdienne	100
4.2.3.1.1.2. Rôle des compléments alimentaires	101
4.2.3.1.2. Que disent les études ?.....	101
4.2.3.1.2.1. Lévothyroxine versus placebo pour les femmes avec une fertilité réduite, une maladie thyroïdienne auto-immunitaire euthyroïdienne et une hypothyroïdie subclinique	101
4.2.3.2. Avis de l'expert (Unuane 2022) (<i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i>)	101
4.2.3.3. Conclusion du jury	103
4.2.4. Comment assurer le suivi ?.....	103
4.2.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?.....	103
4.2.4.1.1. Que disent les guides de pratique ?.....	103
4.2.4.1.2. Que disent les études ?.....	103
4.2.4.2. Avis de l'expert.....	104
4.2.4.2.1. Unuane (Unuane 2022) (<i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i>)	104

4.2.4.2. Kaufman (Kaufman 2022) (traduction : texte original voir Brochure orateurs).....	104
4.2.4.3. Conclusion du jury	105
Partie 5. Hypothyroïdie et poids corporel	106
5.1. Existe-t-il un lien (de causalité) entre le poids corporel et l'hypothyroïdie ?.....	107
5.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?.....	107
5.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?.....	107
5.1.1.2. Que disent les études ?.....	107
5.1.2. Avis de l'expert (Lapauw 2022) (<i>traduction</i> : texte original voir Brochure orateurs).....	108
5.1.3. Conclusion du jury	110
5.2. Y a-t-il des modifications de la fonction thyroïdienne en cas d'obésité (IMC ≥ 30) ?.....	111
5.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?.....	111
5.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?.....	111
5.2.1.2. Que disent les études ?.....	111
5.2.2. Avis de l'expert (Lapauw 2022) (<i>traduction</i> : texte original voir Brochure orateurs).....	111
5.2.3. Conclusion du jury	113
5.3. Quels sont les critères diagnostiques d'une hypothyroïdie traitable chez les patients obèses ?.....	114
5.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?.....	114
5.3.1.1. Que disent les guides de pratique ?.....	114
5.3.1.2. Que disent les études ?.....	114
5.3.2. Avis de l'expert (Lapauw 2022) (<i>traduction</i> : texte original voir Brochure orateurs).....	114
5.3.3. Conclusion du jury	115
5.4. Utilité/inutilité de l'administration d'hormones thyroïdiennes chez les patients obèses sans hypothyroïdie ?.....	116
5.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?.....	116
5.4.1.1. Que disent les guides de pratique ?.....	116
5.4.1.2. Que disent les études ?.....	116
5.4.2. Avis de l'expert (Lapauw 2022) (<i>traduction</i> : texte original voir Brochure orateurs).....	116
5.4.3. Conclusion du jury	117
Partie 6. Approche basée sur la symptomatologie versus les paramètres biochimiques	118
6.1. Qu'est ce qui prédomine dans l'ajustement du traitement de l'hypothyroïdie : la symptomatologie ou les paramètres biochimiques ? Y a-t-il une place pour le dosage T3 libre versus T4 libre ?.....	119
6.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?.....	119
6.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?.....	119
6.1.1.2. Que disent les études ?.....	120
6.1.2. Avis de l'expert (Burlacu 2022) (<i>texte complet voir Brochure orateurs</i>).....	120
6.1.2.1. Les symptômes et le diagnostic de l'hypothyroïdie.....	120
6.1.2.2. Les symptômes lors du traitement de l'hypothyroïdie - considérations générales.....	121
6.1.2.2.1. Les symptômes lors du traitement de l'hypothyroïdie franche.....	122
6.1.2.2.2. Les symptômes lors du traitement de l'hypothyroïdie subclinique.....	122
6.1.2.3. Comment ajuster le traitement de l'hypothyroïdie ?.....	123
6.1.2.3.1. Y a-t-il une place pour le dosage T3 libre versus T4 libre ?.....	123
6.1.3. Conclusion du jury	124
6.2. Hormis une hypothyroïdie avérée, quel est l'intérêt d'un traitement par hormones thyroïdiennes pour les entités cliniques suivantes : lutte contre la « fatigue », stratégie anti-âge, traitement suppressif en cas de goitre multinodulaire euthyroïdien ?.....	125
6.2.1. Hormis une hypothyroïdie avérée, quel est l'intérêt d'un traitement par hormones thyroïdiennes pour la lutte contre la « fatigue » ?.....	125
6.2.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?.....	125
6.2.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?.....	125
6.2.1.1.2. Que disent les études ?.....	125
6.2.1.2. Avis de l'expert (Burlacu 2022) (<i>texte complet voir Brochure orateurs</i>).....	126
6.2.1.3. Conclusion du jury	126
6.2.2. Hormis une hypothyroïdie avérée, quel est l'intérêt d'un traitement par hormones thyroïdiennes comme stratégie anti-âge ?.....	127

6.2.2.1.	Que dit l'étude de la littérature ?.....	127
6.2.2.1.1.	Que disent les guides de pratique ?.....	127
6.2.2.1.2.	Que disent les études ?.....	127
6.2.2.2.	Avis de l'expert (Burlacu 2022) (<i>texte complet voir Brochure orateurs</i>).....	127
6.2.2.3.	Conclusion du jury	128
6.2.3.	Hormis une hypothyroïdie avérée, quel est l'intérêt d'un traitement par hormones thyroïdiennes pour le traitement suppressif en cas de goitre multinodulaire euthyroïdien ?.....	128
6.2.3.1.	Que dit l'étude de la littérature ?.....	128
6.2.3.1.1.	Que disent les guides de pratique ?.....	128
6.2.3.1.2.	Que disent les études ?.....	128
6.2.3.2.	Avis de l'expert (Burlacu 2022) (<i>texte complet voir Brochure orateurs</i>).....	129
6.2.3.3.	Conclusion du jury	130
6.3.	Y a-t-il dans le traitement une place pour la T3 (Triiodothyronine) versus T4 (Thyroxine) ? Y a-t-il une place pour un traitement combiné T4 et T3 ?	131
6.3.1.	Que dit l'étude de la littérature ?.....	131
6.3.1.1.	Que disent les guides de pratique ?.....	131
6.3.1.2.	Que disent les études ?.....	132
6.3.2.	Avis de l'expert (Burlacu 2022) (<i>texte complet voir Brochure orateurs</i>).....	132
6.3.3.	Conclusion du jury	134
Partie 7. Surveillance du traitement médicamenteux, des effets indésirables et des éventuelles interactions médicamenteuses		135
7.1.	Comment suivre - de façon concrète – le traitement médicamenteux d'un patient souffrant d'hypothyroïdie ? (L'accent est mis ici sur le suivi en 1^{re} ligne)	136
7.1.1.	Que dit l'étude de la littérature ?.....	136
7.1.1.1.	Que disent les guides de pratique ?.....	136
7.1.1.2.	Que disent les études ?.....	136
7.1.2.	Avis de l'expert (Kaufman 2022) (<i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i>).....	136
7.1.2.1.	Objectifs et contexte général.....	136
7.1.2.2.	Suivi du traitement de l'hypothyroïdie primaire par lévothyroxine.....	137
7.1.2.2.1.	Quels paramètres pour le suivi ?.....	137
7.1.2.2.2.	Quels paramètres n'ont pas (ou peu) de place dans le suivi ?.....	138
7.1.2.2.3.	Suivi pratique du traitement de l'hypothyroïdie primaire.....	139
7.1.2.2.4.	Que faire si les symptômes persistent ?.....	141
7.1.2.2.5.	Suivi après traitement d'un carcinome thyroïdien.....	142
7.1.2.2.6.	Suivi du traitement de la fertilité et de la grossesse.....	142
7.1.2.2.7.	Suivi du patient souffrant d'hypothyroïdie et de mauvaise observance thérapeutique.....	143
7.1.2.3.	Suivi du traitement de l'hypothyroïdie secondaire par lévothyroxine.....	144
7.1.3.	Conclusion du jury	144
7.2.	Quels sont les effets indésirables de la médication ? Comment les gérer ?	145
7.2.1.	Que dit l'étude de la littérature ?.....	145
7.2.1.1.	Que disent les guides de pratique ?.....	145
7.2.1.2.	Que disent les études ?.....	146
7.2.1.3.	Informations de sécurité supplémentaires provenant d'autres sources (Répertoire Commenté des Médicaments (BCFI 2022a), Folia Pharmacotherapeutica, Martindale : The complete drug reference, 40th edition (Brayfield 2020)).....	146
7.2.1.3.1.	Hormones thyroïdiennes.....	146
7.2.1.3.1.1.	Contre-indications de la lévothyroxine.....	146
7.2.1.3.1.2.	Effets indésirables de la lévothyroxine.....	146
7.2.1.3.1.3.	Effet indésirable de la liothyronie.....	147
7.2.1.3.1.4.	Précautions particulières pour les hormones thyroïdiennes.....	147
7.2.1.3.1.5.	Hormones thyroïdiennes durant la grossesse et l'allaitement.....	148
7.2.1.3.1.6.	Surdosage d'hormones thyroïdiennes.....	148
7.2.1.3.1.7.	Abus d'hormones thyroïdiennes.....	149
7.2.1.3.1.8.	Administration des hormones thyroïdiennes.....	149
7.2.1.3.2.	Iode et iodures.....	150

7.2.1.3.2.1.	Effets indésirables	150
7.2.1.3.2.2.	Précautions particulières	150
7.2.1.3.2.3.	Grossesse et allaitement	151
7.2.1.3.2.4.	Administration	151
7.2.1.3.3.	Sélénium	152
7.2.1.3.3.1.	Effets indésirables	152
7.2.1.3.3.2.	Précautions particulières	152
7.2.1.3.4.	Vitamine D	152
7.2.1.3.4.1.	Contre-indications	152
7.2.1.3.4.2.	Effets indésirables	152
7.2.1.3.4.3.	Précautions particulières	152
7.2.1.3.4.4.	Surdosage	152
7.2.1.3.4.5.	Grossesse et allaitement	153
7.2.1.3.5.	Fer	153
7.2.1.3.5.1.	Contre-indications	153
7.2.1.3.5.2.	Effets indésirables	153
7.2.1.3.5.3.	Précautions particulières	154
7.2.1.3.5.4.	Surdosage	154
7.2.1.3.6.	Acide gras oméga 3	155
7.2.1.3.6.1.	Effets indésirables	155
7.2.1.3.6.2.	Précautions particulières	155
7.2.2.	Avis de l'expert (Kaufman 2022) (<i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i>)	155
7.2.3.	Conclusion du jury	156
7.3.	<i>Peut-on passer d'une préparation d'hormones thyroïdiennes à une autre sans problème ? Cela requiert-t-il un suivi spécifique ?</i>	157
7.3.1.	Que dit l'étude de la littérature ?	157
7.3.1.1.	Que disent les guides de pratique ?	157
7.3.1.2.	Que disent les études ?	157
7.3.2.	Avis de l'expert (Kaufman 2022) (<i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i>)	157
7.3.3.	Conclusion du jury	157
7.4.	<i>Quelles sont les éventuelles interactions médicamenteuses à prendre en compte ? - Quels sont les médicaments qui modifient l'absorption des hormones thyroïdiennes ? - Quels sont les médicaments qui modifient la clearance hépatique des hormones thyroïdiennes ? - Quels sont les médicaments qui vont entraîner une éventuelle hypothyroïdie ?</i>	158
7.4.1.	Que dit l'étude de la littérature ?	158
7.4.1.1.	Que disent les guides de pratique ?	158
7.4.1.2.	Que disent les études ?	158
7.4.1.3.	Informations de sécurité supplémentaires provenant d'autres sources (Répertoire Commenté des Médicaments (BCFI 2022a), Folia Pharmacotherapeutica, Martindale : The complete drug reference, 40th edition (Brayfield 2020))	158
7.4.1.3.1.	Interactions des hormones thyroïdiennes	158
7.4.1.3.2.	Interactions de l'iode et des iodures	159
7.4.1.3.3.	Interactions de la vitamine D	159
7.4.1.3.4.	Interactions du fer	160
7.4.1.3.5.	Interactions des acides gras oméga-3	160
7.4.2.	Avis de l'expert (Kaufman 2022) (<i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i>)	160
7.4.3.	Conclusion du jury	163
	CONCLUSION GÉNÉRALE	166
	BIBLIOGRAPHIE	172

Liste des abréviations

AMH	Hormone anti-müllérienne
APS	Spécifications de performance analytique (Analytical performance specifications)
ART	Assisted reproductive technology (PMA : Procréation médicalement assistée)
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
CEM	Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
DDD	Defined Daily Dose
DIM	Différence Importante Minimale
DMO	Densité minérale osseuse
EBM	Médecine Factuelle (Evidence-Based Medicine)
HAS	Haute Autorité de Santé
IC	Intervalle de confiance
IMC	Indice de masse corporelle
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ISRS	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
ITT	Intention-to-treat analysis
kg	Kilogramme
L	Litre
LT4	Lévothyroxine
LT3	Liothyronine
mCi	MilliCurie
MCID	Différence minimale cliniquement pertinente (Minimum clinically important difference)
µg	Microgramme
mg	Milligramme (10 ⁻³ g)
mU	Milliunit
n	Nombre de patients
N	Nombre d'études
NTI	Maladie non-thyroïdienne (Nonthyroidal illness)
PMA	Procréation médicalement assistée (ART : Assisted reproductive technology)
PO	Per os
PRO	Patient-reported outcome
QoL	Quality of life
RCT	Etude clinique randomisée (Randomized Controlled Trial)
RCV	Valeur de changement de référence (Reference Change Value)
RMR	Métabolisme de base (Resting metabolic rate)
RPL	Recurrent pregnancy loss



SOPK	Syndrome des ovaires polykystiques (Polycystic ovary syndrome)
T3	Triiodothyronine
T4	Thyroxine
TAI	Anticorps anti-thyroïdiens (Thyroid antibodies)
TBG	Globuline liant la thyroxine (Thyroxine binding globuline)
TFT	Test de la fonction thyroïdienne
TgAb	Anticorps anti-thyroglobuline (Thyroglobulin antibody)
TPOAb	Anticorps anti-thyroperoxydase (Thyroid peroxidase antibodies)
TSH	Hormone thyroïdienne (Thyroid stimulating hormone)
UI	Unité internationale

Introduction

Le jeudi 24 novembre 2022, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur la prise en charge de l'hypothyroïdie et l'usage rationnel des hormones thyroïdiennes.

La présente réunion de consensus est la 43^e de la série.

Cette réunion de consensus sera limitée à l'hypothyroïdie. Après de longues discussions au sein du comité d'organisation, nous en sommes arrivés à cette délimitation (limitation) car, à notre avis, ce sujet est de la plus haute importance dans la pratique clinique quotidienne actuelle de première ligne. En effet, il y a encore beaucoup d'incertitude concernant le point de vue du diagnostic (subclinique versus clinique) et le suivi ultérieur de l'hypothyroïdie. L'accent sera donc également mis sur l'approche globale de cette affection, mais aussi sur le bon suivi de tout traitement médicamenteux éventuel. L'accent sera également mis sur la problématique des populations à risque spécifiques, telles que les femmes enceintes, les personnes obèses et les personnes âgées. Lors de cette réunion de consensus, sur base d'une recherche bibliographique très poussée, les experts formuleront les recommandations scientifiques les plus récentes sur le diagnostic, la mise en route ou non d'un traitement et le suivi.

Comme ce fut le cas pour les précédentes réunions de consensus organisées par l'INAMI et le CEM, la présente réunion de consensus porte aussi essentiellement sur les soins de première ligne, à savoir les soins par les médecins généralistes. Toutefois, vu la nature du sujet, cette réunion de consensus concerne également de nombreux médecins d'autres spécialités médicales tels qu'entre autres les endocrinologues, les gériatres, les gynécologues. Le problème de l'hypothyroïdie est si répandu qu'en fait, tout médecin peut bénéficier des conclusions du rapport du jury. Nous attendons donc déjà avec impatience les conclusions du jury.

Comme mentionné précédemment, certains aspects ne seront pas abordés par les orateurs lors de leurs exposés. Cette limite n'est pas leur propre décision mais celle du Comité d'organisation et elle est liée à des questions de faisabilité pour l'étude de la littérature et la programmation de cette réunion de consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que les publications les plus récentes puissent ne pas apparaître dans la synthèse de la littérature, mais seront, si nécessaire, présentées et commentées par les experts orateurs (ou annoncées si non publiées au jour de la réunion).

i.1. Méthodologie de la réunion de consensus

La [méthodologie](#) utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé¹) (actuellement : HAS - Haute Autorité de Santé).

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographique, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographique** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*Evidence Based Medicine* (EBM). (Étude de la littérature : [complet \(anglais\)](#), [résumé](#))
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 24 novembre 2022. Un [texte de synthèse](#) de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographique et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

¹ Les conférences de consensus : base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

i.2. GRADE

Niveaux de preuve

GRADE A. Niveau de preuve élevé

Signifie qu'une conclusion est basée sur des Randomized Controlled Trials (RCT - Etudes cliniques randomisées) d'excellente qualité méthodologique et que les résultats sont concordants pour plusieurs études.

GRADE B. Niveau de preuve modéré

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) ou que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

GRADE C. Niveau de preuve faible (ou très faible)

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de très sérieuses limites méthodologiques (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) et que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

Niveaux de recommandation

Forte recommandation

Les avantages d'une intervention ou action déterminée dépassent nettement les inconvénients ou les risques.

Faible recommandation

Il existe un équilibre entre les avantages et les inconvénients ou risques d'une intervention ou action déterminée.



i.3. Aperçu des questions

(Ctrl + clic sur le **titre** pour accéder directement au chapitre correspondant)

1. Introduction générale : [Le concept général d'hypothyroïdie](#)

1. Quels sont les critères diagnostiques de l'hypothyroïdie ?
2. Quelles sont les causes possibles de l'hypothyroïdie ?
3. Comment faire le diagnostic ? Quels sont les tests/examens indispensables ? Et lesquels ne sont pas nécessaires ?
4. Quelles sont les options pharmaco-thérapeutiques (classes thérapeutiques) ?
5. L'alimentation et/ou les compléments alimentaires jouent-ils un rôle, et si oui, lequel ?

2. [Hypothyroïdie subclinique](#)

1. Quels sont les critères diagnostiques de l'hypothyroïdie subclinique ?
 - i. Ces critères sont-ils valables pour tous les patients ou faut-il faire des différences pour certaines populations (outre celles discutées aux points 3.a.i. et 4.a.i.) ?
 - ii. Y a-t-il une variation de la valeur seuil de la TSH selon l'âge, le sexe, l'ethnie ? Si oui, quelle est la valeur seuil ?
2. Quels autres tests/examens peuvent-ils être utiles pour établir ce diagnostic ?
3. Quel intérêt préventif et thérapeutique l'alimentation et les compléments alimentaires offrent-ils ?
4. Y a-t-il une place pour la pharmacothérapie en cas d'hypothyroïdie subclinique, et si oui, laquelle ?

3. [Hypothyroïdie et personnes âgées](#)

1.
 - i. Quels sont les critères diagnostiques de « l'hypothyroïdie subclinique » chez les personnes âgées ?
 - ii. Quels sont les critères diagnostiques de « l'hypothyroïdie » chez les personnes âgées ?
2. Quand traiter les personnes âgées ? Quels sont les critères ?
3. Comment traiter cette population ?
 - i. Du point de vue pharmacologique
 - ii. Du point de vue non-pharmacologique
4. Comment assurer le suivi ?

4. [Hypothyroïdie chez les femmes enceintes et les femmes ayant des problèmes de fertilité](#)

1. Grossesse
 - i. 1) Quels sont les critères diagnostiques de « l'hypothyroïdie subclinique » chez la femme enceinte ?
 - 2) Quels sont les critères diagnostiques de « l'hypothyroïdie » chez la femme enceinte ?
 - ii. Est-il recommandé d'effectuer un dépistage thyroïdien dans cette population particulière ?
 - iii. Comment traiter cette population ? L'alimentation et les compléments alimentaires ont-ils un rôle à jouer en la matière, et si oui, lequel ?
 - iv. Comment assurer le suivi ?
2. Problèmes de fertilité
 - i. 1) Comment établir un lien entre la fertilité et l'hypothyroïdie subclinique ? Quels



tests/examens sont utiles et lesquels ne le sont pas ?

2) Comment établir un lien entre la fertilité et l'hypothyroïdie ? Quels tests/examens sont utiles et lesquels ne le sont pas ?

- ii. Est-il recommandé d'effectuer un dépistage en cas d'infertilité ?
- iii. Comment traiter cette population ? L'alimentation et les compléments alimentaires ont-ils un rôle à jouer dans ce cas, et si oui, lequel ?
- iv. Comment assurer le suivi ?

5. Hypothyroïdie et poids corporel

1. Existe-t-il un lien (de causalité) entre le poids corporel et l'hypothyroïdie ?
2. Y a-t-il des modifications de la fonction thyroïdienne en cas d'obésité (IMC \geq 30) ?
3. Quels sont les critères diagnostiques d'une hypothyroïdie traitable chez les patients obèses ?
4. Utilité/inutilité de l'administration d'hormones thyroïdiennes chez les patients obèses sans hypothyroïdie ?

6. Approche basée sur la symptomatologie versus les paramètres biochimiques

1. Qu'est ce qui prédomine dans l'ajustement du traitement de l'hypothyroïdie : la symptomatologie ou les paramètres biochimiques ? Y a-t-il une place pour le dosage T3 libre versus T4 libre ?
2. Hormis une hypothyroïdie avérée, quel est l'intérêt d'un traitement par hormones thyroïdiennes pour les entités cliniques suivantes :
 - i. Lutte contre la « fatigue » ?
 - ii. Stratégie anti-âge ?
 - iii. Traitement suppressif en cas de goitre multinodulaire euthyroïdien ?
3. Y a-t-il dans le traitement une place pour la T3 (Triiodothyronine) versus T4 (Thyroxine) ? Y a-t-il une place pour un traitement combiné T4 et T3 ?

7. Surveillance du traitement médicamenteux, des effets indésirables et des éventuelles interactions médicamenteuses

1. Comment suivre - de façon concrète – le traitement médicamenteux d'un patient souffrant d'hypothyroïdie ?
(L'accent est mis ici sur le suivi en 1^{re} ligne)
2. Quels sont les effets indésirables de la médication ? Comment les gérer ?
3. Peut-on passer d'une préparation d'hormones thyroïdiennes à une autre sans problème ? Cela requiert-t-il un suivi spécifique ?
4. Quelles sont les éventuelles interactions médicamenteuses à prendre en compte ?
 - i. Quels sont les médicaments qui modifient l'absorption des hormones thyroïdiennes ?
 - ii. Quels sont les médicaments qui modifient la clearance hépatique des hormones thyroïdiennes ?
 - iii. Quels sont les médicaments qui vont entraîner une éventuelle hypothyroïdie ?



i.4. Définitions

A la demande

Le traitement à la demande implique de débiter un traitement en cas de problèmes et d'y mettre fin lorsque le contrôle des symptômes est effectif. (Vers Sculier J.P. <http://www.minerva-ebm.be/NL/Article/2164>)

Déprescription

Une abstention de prescription, appelée déprescription (sans définition consensuelle universelle de ce terme), est recherchée afin de diminuer le risque iatrogénique lié à cette polymédication plus particulièrement encore quand elle est inappropriée (P. Chevalier <http://www.minerva-ebm.be/FR/Article/2099>)

Efficacité théorique, **Efficacité**
réelle/Efficacité clinique **ou** **pratique,**
Efficience

Efficacité (en général)

La qualité traduisant l'aptitude qu'a une intervention à produire les effets que l'on attend. (Dictionnaire commenté d'économie de la santé Auray & al. ; 1996)

Efficacité théorique

Le concept « **efficacité théorique** » (« **efficacy** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans un environnement contrôlé.

Efficacité réelle / Efficacité clinique ou pratique

Le concept « **efficacité réelle** » (« **effectiveness** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans la pratique clinique quotidienne. L'« efficacité réelle » d'une intervention est en général inférieure à l'« efficacité théorique » en raison de facteurs divers et notamment d'un manque d'observance thérapeutique de la part du patient. Le terme « utilité » est parfois utilisé pour désigner cette efficacité dans la réalité de la pratique.



Efficienc

Une évaluation économique consiste en une analyse d'au minimum deux interventions sur la base aussi bien des coûts que de leur effet sur la santé. Une évaluation économique se prononce sur l'« **efficienc** » d'une intervention en comparant les coûts avec l'efficacité réelle. L'efficienc est donc le rapport entre les coûts et l'effet sur la santé dans la pratique clinique normale.

Une règle générale veut qu'une intervention à évaluer soit comparée à l'alternative actuellement la plus efficiente, faute de quoi, on augmenterait l'efficienc de l'intervention à évaluer de manière trompeuse.

Evidence based medicine

Définition de Evidence Based Medicine (EBM) : "le dispensateur de soin affine ses connaissances et sa pratique clinique aux moyens d'éléments probants (evidence) et tient compte des besoins et des choix individuels du patient." (Sackett 1996)

Incidence

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (en général, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou de taux d'incidence.

L'*incidence cumulée* (synonyme : *le risque*) est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le *taux d'incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux malades au cours d'une période déterminée par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, par exemple pour 1.000 années-patient.

Prévalence

La prévalence est le nombre de maladies ou de malades dans une population à un moment donné. La prévalence est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage, appelé le *chiffre de prévalence*. C'est le nombre de malades ou de maladies divisé par le nombre total de personnes examinées. Pour les faibles prévalences (<5%) en situation non épidémique, on peut estimer la prévalence par l'équation : $P = I \times D_m$, soit prévalence égale l'incidence multipliée par la durée moyenne de la maladie.

i.5. Aperçu des spécialités

Afin d'avoir un aperçu mis à jour en permanence des médicaments autorisés évoqués dans le présent rapport, nous vous renvoyons au site Internet du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) (<http://www.cbip.be>).

i.6. Réflexions critiques du groupe de recherche bibliographique

i.6.1. Portée de la revue

Le comité organisateur s'est concentré sur les questions entourant l'hypothyroïdie manifeste ou subclinique et l'utilisation de la lévothyroxine, en considérant les controverses existantes sur ce sujet et les nombreuses questions sans réponse dans la pratique clinique. Ce manque de clarté est généralement dû à l'absence de preuves probantes. Dans ces circonstances, nous nous attendions à ce que notre recherche documentaire ne produise pas beaucoup d'études éligibles pour notre analyse, ce qui fût le cas.

Face au manque de preuves d'efficacité, le principe de prudence revêt une importance cruciale. C'est particulièrement vrai pour des populations qui sont plus exposées aux effets indésirables et aux interactions, comme les personnes âgées et les femmes enceintes.

En consultation avec le Comité organisateur, nous avons défini les populations spécifiques, les interventions, les comparaisons et les critères de jugement à rapporter et pour lesquels une recherche bibliographique s'imposait. Les populations étudiées, les interventions et les résultats sont abordés ici en bref. De plus amples détails sur les populations étudiées, les interventions, les comparaisons et les résultats sont disponibles au point 2.3.3. Critères de recherche spécifiques

i.6.1.1. Populations

La plupart des questions de recherche ne concernaient pas la population générale présentant une hypothyroïdie (subclinique).

Nous avons recherché des études effectuées sur les populations spécifiques suivantes :

- Personnes âgées
- Femmes enceintes
- Femmes avec des problèmes de fertilité
- Sujets avec un goitre multinodulaire euthyroïdien
- Personnes avec un syndrome de fatigue chronique
- Personnes traitées dans le cadre d'une stratégie anti-âge
- Sujets présentant une obésité (et euthyroïdiens)

i.6.1.2. Interventions

Notre rapport s'est essentiellement concentré sur la lévothyroxine (T4), la seule hormone thyroïdienne enregistrée comme médicament en Belgique.

Cependant, la T3 est parfois utilisée dans la pratique ou demandée par les patients, et elle peut être importée par le pharmacien suite à une demande écrite. Pour cette raison, nous avons également recherché des preuves de l'efficacité et de la sécurité de la T3 dans des indications limitées (voir chapitre 5.6.5 : recommandations sur la T3 vs T4 ; chapitre 11 : anti-âge ; chapitre 12 : syndrome de fatigue chronique ; et chapitre 13 : goitre multinodulaire euthyroïdien). L'utilité de ce traitement doit



certainement être remise en question, étant donné le manque de preuves sur son efficacité et sa sécurité à long terme.

Nous avons également cherché des preuves de l'efficacité et de la sécurité de certains compléments alimentaires dans le traitement de l'hypothyroïdie (subclinique).

i.6.1.3. Critères de jugement

Nous nous sommes surtout concentrés sur des critères de jugement forts. Il s'agit de critères de jugement qui sont réellement importants pour le patient, comme la mortalité, la qualité de vie, la charge des symptômes.

Nous avons également rapporté les taux de TSH et de T4. Il importe de souligner qu'il ne s'agit pas de critères de jugement forts. La normalisation de la TSH ne peut pas être le seul but du traitement.

La qualité de vie et la charge des symptômes sont des critères de jugement forts. Cependant, ils sont subjectifs et dès lors plus difficiles à quantifier et plus susceptibles de biais, en particulier si le traitement n'était pas ou incomplètement mis en œuvre. Les études font généralement appel à des échelles de symptômes pour évaluer des symptômes subjectifs et la qualité de vie.

Une échelle fiable est validée et une Différence Importante Minimale (DIM) est définie : la plus petite différence avec laquelle un patient ressent réellement une amélioration.

Nous avons également mentionné les effets indésirables à partir des études. Or, les RCT ne sont généralement pas conçus pour détecter ces effets indésirables. Certains effets indésirables ne se manifestent qu'après un délai considérable et la durée des études est souvent insuffisante pour les mettre en évidence. Certains effets indésirables sont rares et, souvent, le nombre de participants inclus dans l'étude est insuffisant pour les détecter.

i.6.2. Remarques générales

i.6.2.1. Résultats statistiquement non significatifs

Une large majorité des résultats de ce rapport n'étaient pas statistiquement significatifs. Cela signifie-t-il qu'il n'y a réellement pas de différence entre la lévothyroxine et le comparateur ?

Si l'étude est de qualité élevée et que l'intervalle de confiance est étroit, il y a de bonnes chances qu'il n'y ait réellement pas de différence en termes d'efficacité. Cependant, il est également possible qu'en réalité, il y ait une différence, mais que l'étude ne soit pas d'envergure suffisante (qu'elle manque de puissance) pour le démontrer. Un intervalle de confiance large est souvent un signe de manque de puissance de l'étude pour détecter une différence dans un critère de jugement donné. La différence réelle peut se situer à n'importe quel endroit au sein de cet intervalle de confiance.

Il se peut en outre qu'il y ait en fait une différence, mais que l'étude n'a pas examiné la population, l'intervention ou le critère de jugement adéquat ou qu'elle était conçue de façon méthodologiquement inadéquate.

Nous rapportons un GRADE pour chaque résultat, qui reflète une estimation de la fiabilité du résultat. Il est également important d'en tenir compte pour des résultats statistiquement non significatifs.



i.6.2.2. Anticorps thyroïdiens

Dans le présent rapport, le rôle des anticorps thyroïdiens (comme les anticorps anti-TPO et anti-Tg) n'a été examiné que pour le sujet "grossesse et problèmes de fertilité".

Certains auteurs ont suggéré que les anticorps thyroïdiens pourraient également jouer un rôle dans d'autres populations. La présence d'anticorps thyroïdiens pourrait augmenter le risque futur d'hypothyroïdie (Stott 2017). La question est de savoir s'il existe une sous-population de sujets avec ces auto-anticorps qui aurait avantage à recevoir un traitement par la lévothyroxine. Ceci n'a pas été adéquatement étudié.

i.6.3. Remarques au sujet de certains chapitres spécifiques

i.6.3.1. Guides de pratique

Nous avons recherché les guides de pratique publiés au cours des 5 dernières années qui émettaient des recommandations au sujet du traitement de l'hypothyroïdie (subclinique) dans différentes populations. Nous avons sélectionné les guides de pratique qui mentionnaient les niveaux de preuve dans leurs recommandations et qui reposaient sur une bonne recherche et une revue systématique de la littérature.

Nous avons fait exception pour les guides de pratique intensément utilisées en pratique comme le guide de pratique de l'ATA, qui ne satisfait sur tous les points pas à nos critères de sélection, mais qui est suivi par des spécialistes du monde entier, ou pour des guides de pratique publiés il y a plus de 5 ans lorsque nous n'en trouvions pas de plus récents couvrant certains sujets.

Nous avons regroupé et comparé les recommandations de différents guides de pratique pour mettre en évidence les similarités et les divergences.

Cependant, il n'était pas toujours évident de savoir si les recommandations s'appliquaient à une population exactement identique de patients. Par exemple, la définition de l'hypothyroïdie subclinique n'était pas la même dans toutes les recommandations et pour toutes les populations. Par conséquent, il est possible que certaines recommandations comparées se réfèrent en réalité à des populations (légèrement) différentes.

Certains guides de pratique (en particulier ceux au sujet des problèmes thyroïdiens au cours de la grossesse et dans le cadre des problèmes de fertilité) sont assez spécialisés par nature. Nous demandons que le Jury tienne compte des missions d'un professionnel de la santé de première ligne en matière de diagnostic, de traitement et de suivi.

i.6.3.2. Compléments alimentaires

Nous n'avons pas trouvé de RCT contre placebo ou pas de traitement concernant l'utilisation de compléments alimentaires pour le traitement de l'hypothyroïdie avérée ou subclinique avec un suivi de 6 mois ou plus.

Dès lors, nous avons inclus des études d'une durée plus courte que celle mentionnée comme durée minimale. Nous avons trouvé une étude sur la vitamine D dans l'hypothyroïdie et une étude sur le sélénium dans l'hypothyroïdie subclinique.



Ces études ne font état que de critères de jugement biochimiques et d'aucun critère de jugement fort. Comme nous avons exposé ci-dessus, ces derniers sont indispensables pour évaluer l'impact clinique réel sur les patients.

i.6.3.3. Personnes âgées

Nous n'avons pas trouvé de RCT évaluant l'efficacité et la sécurité de la lévothyroxine chez les sujets âgés présentant une hypothyroïdie avérée.

Les études évaluaient la lévothyroxine comme traitement de l'hypothyroïdie subclinique telle que déterminée par le taux de TSH.

Des critères de jugement tels que les symptômes de dépression, fatigue et la fonction cardiaque ont été évalués. Il s'agit en effet de critères cliniques importants.

Or, en moyenne, les participants de l'étude n'avaient initialement pas de charge symptomatique importante. En pratique, on n'envisagerait probablement pas d'instaurer un traitement à la lévothyroxine chez ces patients avec une hypothyroïdie subclinique diagnostiquée exclusivement sur base de résultats biochimiques.

Il est plus probable, en pratique, qu'un patient se présente avec certaines plaintes de fatigue ou de symptômes dépressifs, après quoi une hypothyroïdie subclinique est diagnostiquée sur base des examens.

Il serait utile de vérifier si la lévothyroxine est efficace dans une population avec une hypothyroïdie subclinique ET des symptômes prononcés (comme des symptômes de dépression ou fatigue). Aucune étude n'a été effectuée chez des sujets (âgés) avec une charge symptomatique plus importante.

Une étude a analysé les critères de jugement cardio-vasculaires dans une population plus âgée avec des antécédents de maladie cardio-vasculaire. Cependant, des intervalles de confiance très larges suggèrent que l'étude manquait de puissance pour détecter quelque différence.

Enfin, ces études incluaient très peu de patients avec un taux initial de TSH supérieur à 10 mU/L, et dès lors nous ne pouvons tirer aucune conclusion au sujet de l'efficacité et de la sécurité de la lévothyroxine chez ces patients. Or, c'est précisément chez les patients avec un taux de TSH supérieur à 10 mU/L que le guide de pratique NICE 2019 recommande d'envisager le traitement par la lévothyroxine (quel que soit l'âge).

i.6.3.4. Grossesse et problèmes de fertilité

Nous n'avons pas trouvé de RCT évaluant le traitement par la lévothyroxine versus pas de traitement ou placebo chez des femmes enceintes avec une hypothyroïdie avérée, probablement pour des motifs d'éthique.

Nous avons rencontré plusieurs difficultés dans la sélection et la notification des essais concernant le traitement par la lévothyroxine chez les femmes enceintes avec une hypothyroïdie subclinique :

1) La définition de l'hypothyroïdie (subclinique) chez la femme enceinte ne concorde pas entre les différents guides de pratique et entre les études, et a été modifiée au cours du temps.

- Le seuil pour le diagnostic de l'hypothyroïdie subclinique varie d'une étude à l'autre
- L'auto-immunité (statut d'anticorps anti-TPO) est parfois utilisée comme critère pour instaurer un traitement par la lévothyroxine, incluant les femmes euthyroïdiennes, positives pour les anticorps anti-TPO

2) La plupart des essais et des synthèses méthodiques ont évalué la lévothyroxine chez la femme enceinte avec (des combinaisons de) plusieurs caractéristiques distinctes supplémentaires.

- Taux de TSH



- Statut des anticorps anti-TPO
- Fausses-couches à répétition (*recurrent pregnancy loss*, RPL)
- Problèmes de fertilité, avec ou sans reproduction assistée

Il n’y avait pas de synthèses méthodiques de qualité suffisante regroupant toutes les femmes enceintes avec une hypothyroïdie subclinique. La plupart des synthèses méthodiques s’accordaient à dire que les caractéristiques rapportées ci-dessus représentaient différentes populations et que la lévothyroxine pourrait avoir des effets différents chez tous ces groupes de population. Il est douteux que les résultats de ces études puissent être extrapolés à toutes les femmes enceintes (ou à toutes les femmes avec des problèmes de fertilité).

Dans ce document, nous avons décidé de rapporter deux synthèses méthodiques qui incluent les populations qui correspondent le plus aux questions du jury :

- Femmes enceintes euthyroïdiennes et positives pour les anticorps anti-TPO (quel que soit le statut de fausses-couches à répétition, de reproduction naturelle ou assistée)
- Femmes enceintes avec une hypothyroïdie subclinique (quel que soit le statut des anticorps anti-TPO, de fausses-couches à répétition, de reproduction naturelle ou assistée)

Pour ces raisons, certaines études incluses dans les parties sur la grossesse et sur les problèmes de fertilité se chevauchent.

3) Les traitements étaient différents entre les études quant à :

- La posologie : certaines études administraient des doses fixes, d’autres une dose adaptée au poids corporel, d’autres adaptaient la dose pour atteindre un taux cible de TSH.
- L’âge gestationnel lors de l’instauration de la lévothyroxine.

D’autres difficultés étaient des problèmes méthodologiques importants dans de nombreuses études, en particulier celles concernant la lévothyroxine au cours de la grossesse.

i.6.3.5. Goitre multinodulaire euthyroïdien

Nous n’avons pas retrouvé de RCT incluant spécifiquement des participants avec le diagnostic de goitre multinodulaire euthyroïdien.

Nous avons rapporté une synthèse méthodique (Bandeira-Echtler 2014) qui incluait des RCT sur la lévothyroxine pour des nodules thyroïdiens bénins. Les RCT de cette synthèse méthodique incluaient surtout des participants avec le diagnostic d’un nodule bénin solitaire. La plupart spécifiait que les participants devaient également être euthyroïdiens. Aucune ne spécifiait le diagnostic de “goitre multinodulaire euthyroïdien”. Cependant, nous avons choisi de rapporter cette synthèse méthodique, parce que l’introduction de la synthèse déclarait :

Citation : *Un nodule thyroïdien cliniquement solitaire est un gonflement discret au sein d’une glande thyroïde par ailleurs normale à la palpation. La très grande majorité de ces nodules se compose de follicules irrégulièrement agrandis, contenant du colloïde en abondance (nodules adénomateux bénins). Lors de la chirurgie, on constate un goitre multinodulaire chez près de la moitié des individus avec des nodules apparemment solitaires à l’examen clinique.*” (Bandeira-Echtler 2014)

Cependant, il reste incertain si les résultats de cette synthèse méthodique peuvent être appliqués à tous les patients avec un goitre multinodulaire euthyroïdien.



i.6.3.6. Fatigue chronique et stratégie anti-âge

Nous n'avons pas trouvé de RCT qui étudiait l'emploi de la lévothyroxine, de la triiodothyronine (T3), ou d'une association de T4 et de T3 chez des sujets avec un syndrome de fatigue chronique ou dans une stratégie anti-âge.

Dès lors, l'emploi de T4 et/ou de T3 dans le syndrome de fatigue chronique ou la stratégie anti-âge ne repose sur aucune preuve issue d'essais cliniques.

L'impact de la lévothyroxine sur la fatigue chez les personnes âgées avec une hypothyroïdie subclinique (donc pas le syndrome de fatigue chronique) a également été étudié mais il importe de remarquer qu'il s'agissait de sujets avec une faible charge de symptômes initiale. Nous ne pouvons donc pas tirer de conclusions sur l'efficacité de la lévothyroxine chez les personnes âgées avec la fatigue comme plainte majeure.

i.6.3.7. Obésité

Nous n'avons pas trouvé de RCT correspondant à nos critères d'inclusion qui examinaient l'efficacité ou la sécurité de la lévothyroxine dans l'obésité (sans hypothyroïdie avérée ou subclinique). Dès lors, l'utilisation de la lévothyroxine pour obtenir une perte de poids n'est soutenue par aucune preuve.

Nous avons cité les recommandations d'un guide de pratique concernant le traitement de l'hypothyroïdie à l'aide de la lévothyroxine chez des patients obèses.

i.7. Chiffres sur la consommation d'hormones thyroïdiennes et nombre de tests effectués pour les paramètres biochimiques (Van de Castele 2022)

i.7.1. Source chiffres

→ Chiffres pharmaceutiques

Cet exposé reprend les chiffres concernant l'utilisation de lévothyroxine en tant que spécialité pharmaceutique en hormone thyroïdienne - code ATC H03AA01 - en Belgique. L'abréviation ATC veut dire **Anatomique-Thérapeutique-Chimique** et est appliquée pour chaque principe actif en pharmacologie. Le code ATC est établi par l'Organisation Mondiale de la Santé. Les chiffres pharmaceutiques proviennent de la banque de données Pharmanet de l'INAMI qui se base sur les conditionnements remboursés et délivrés par les pharmacies ouvertes au public. La banque de données contient des données anonymisées. L'utilisation à l'hôpital n'est donc pas reprise.

Les patients ne sont pas doublement comptés ce qui donne des nombres de patients uniques. Par exemple, un patient qui a pris lévothyroxine deux fois au cours de l'année, est compté comme un patient. Les autres paramètres sont les doses journalières et les dépenses. Les doses journalières, abrégées DDD (*defined daily dose*), sont établies par l'Organisation Mondiale de la Santé et servent comme unité de calcul de volume. Les dépenses INAMI dans le tableau représentent les coûts payés par l'assurance-maladie collective ; les quotes-parts des patients ne font pas partie de ces dépenses.

Les chiffres pharmaceutiques de 2021 ont été comparés à ceux en 2005, la première année pour laquelle Pharmanet fournit des données détaillées.

→ Tests thyroïdiens

Pour la consommation des tests thyroïdiens remboursés par l'INAMI, la base de données Librada a été consultée. Elle contient les prestations médicales remboursées. Spécifiquement pour les tests thyroïdiens, des données des articles 54 et 55 de la nomenclature médicale ont été recherchées. Les données de l'année 2021 ont été comparées à celles de l'année 2014, la première année pour laquelle Librada fournit des données détaillées.

i.7.2. Discussion des nombres de patients traités par lévothyroxine

Figure 1 - Tableau 1 – Tableau 2

Le nombre de patients traités par lévothyroxine a évolué de n=333.167 en 2005 à n=653.092 en 2021. Ce nombre a donc doublé. L'augmentation s'est poursuivie chaque année, avec des augmentations plus élevées certaines années et d'autres moins élevées. Il s'avère qu'en 2021 ≈ 6% de la population belge sont traités par lévothyroxine, de manière chronique ou non. A noter que l'utilisation de NOVOTHYRAL lévothyroxine + liothyronine (code ATC H03AA03) sort de ce périmètre ; jusqu'en 2010 environ 8.000 patients l'utilisaient.

Deux gammes commerciales de lévothyroxine sont actuellement remboursées : L-THYROXINE de la firme Orifarm Healthcare (anciennement Christiaens) et EUTHYROX, commercialisé par Merck depuis de nombreuses années. La plupart des patients, càd 93%, prend L-THYROXINE et les 7% restants prennent EUTHYROX. Les chiffres de 2005 incluait encore un troisième médicament : ELTHYRONE de la firme Knoll (au siècle dernier de Christiaens).

Les enfants <18 ans occupent une place limitée : 6% de la population de patients sous lévothyroxine.

i.7.3. Discussion de volumes et dépenses INAMI de lévothyroxine

Tableau 1 – Tableau 2

De 2005 à 2021, le volume de lévothyroxine a quasi doublé, plus précisément augmenté de 80%. Les dépenses INAMI ont triplé, passant de 5,3 millions € en 2005 à 15,3 millions € en 2021. Ceci s'explique par une augmentation de volume et par une augmentation du coût unitaire.

L-THYROXINE représente le plus grand volume (92%) ainsi que la plus grande proportion en termes de coûts (91%). Par contre, en 2005 où il y avait encore 3 concurrents, L-THYROXINE était le plus grand mais représentait seulement 46% du volume et 45% des dépenses.

i.7.4. Discussion de la dose journalière de lévothyroxine

Tableau 3

Pour l'Organisation Mondiale de la Santé, la DDD ou unité de calcul pour la lévothyroxine est de 150 µg par jour. Spécifiquement pour la Belgique, nous nous sommes intéressés au nombre de patients prenant une faible dose journalière : <75 µg par jour, et ce pour l'année la plus récente 2021. Cet



exercice est un proxy pour quantifier l'utilisation en cas d'hypothyroïdie subclinique dans ce pays. D'autres méthodes de travail que celle-ci ont certainement leurs mérites.

Les mineurs d'âge ont été retirés du nombre total de $n=653.092$ patients, ainsi que les patients qui prenaient moins de $5.000 \mu\text{g}$ de lévothyroxine sur une base annuelle. Le seuil inférieur de $5.000 \mu\text{g}$ correspond à $25 \mu\text{g}$ par jour pendant 200 jours. Cela donne $n=610.764$ patients adultes. Ce nombre est considéré comme égal à 100%. Parmi ceux-ci, une seule date de délivrance est connue pour 3%, de sorte qu'un calcul d'usage chronique entre deux dates de délivrance n'est pas possible. Cela nous laisse avec 97% pour qui le calcul de l'usage chronique a été possible. Parmi ceux-ci, 22% ou $n=132.618$ patients prenaient moins de $75 \mu\text{g}$ de lévothyroxine par jour.

i.7.5. Discussion des tests thyroïdiens

Tableau 4

En 2014, l'INAMI a dépensé pour 22,4 millions € en tests thyroïdiens et en 2021 27,0 millions €. La répartition patients ambulatoires – hospitalisés en ce qui concerne le remboursement aux biologistes cliniques s'élevait à 20,5 – 1,9 million € et en 2021 25,4 – 1,6 million €.

En 2014, il y avait eu 10,9 millions de tests thyroïdiens et en 2021, ce chiffre était passé à 13,4 millions de tests, la plupart réalisée chez des patients ambulatoires.

L'augmentation du nombre de tests est causée par la réalisation de plus de dosages de thyroid stimulating hormone TSH (+ $\approx 1,6$ million de tests) et de T4 libre (+ $\approx 1,0$ million de tests). Le seul test de la série qui a été moins effectué récemment est le T3 libre (≈ 40.000 tests en moins).

i.7.6. Conclusion

Le traitement des patients belges par lévothyroxine est un phénomène important dans la santé publique belge, puisqu'environ 6% de la population prend lévothyroxine. La tendance continue à augmenter. L'utilisation possible de faibles doses $<75 \mu\text{g}$ par jour chroniquement concerne 22% d'entre eux, suggérant une utilisation dans l'hypothyroïdie subclinique. La prise de conscience² de ceci peut se traduire par une augmentation des tests thyroïdiens TSH et T4.

² Folia Pharmacotheapeutica 2019;46(3):1-2. Hypothyroïdie subclinique : faut-il traiter ? Centre belge d'Information Pharmacotheapeutique.

Figure 1. Nombre de patients uniques traités par lévothyroxine 2005 – 2021, sur base de Pharmanet

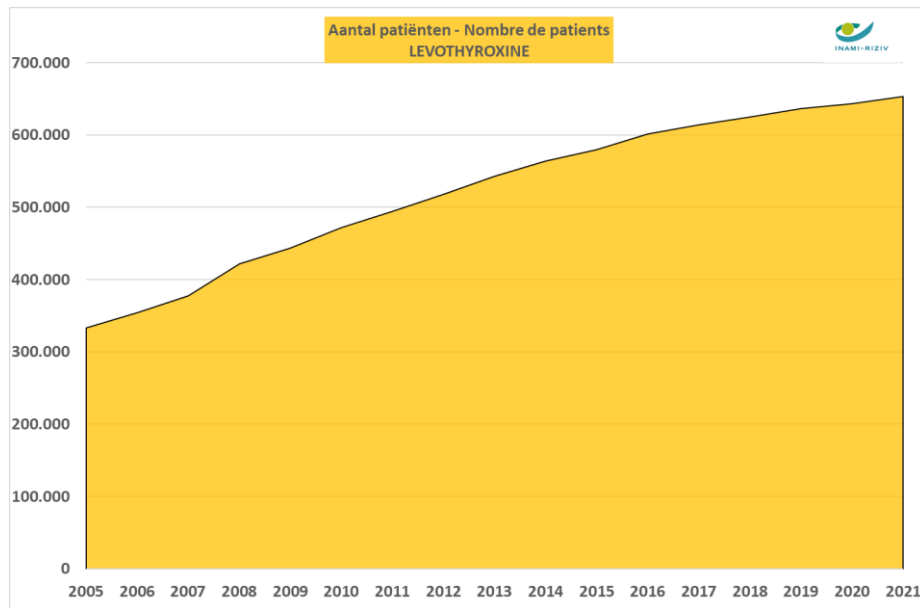


Tableau 1. Comparaison de l'utilisation de lévothyroxine en 2005 et 2021, sur base de Pharmanet

LEVOTHYROXINE	2005	2021
Nombre de patients uniques	333.167	653.092
Volume (DDD)	68.954.015	126.490.079
Dépenses INAMI (€)	5.298.081	15.260.061

DDD = Defined Daily Dose

**Tableau 2.** Comparaison plus en détail de l'utilisation de lévothyroxine en 2005 et 2021, sur base de Pharmanet. Les gammes pharmaceutiques et les groupes d'âge sont indiqués.

LEVOTHYROXINE	2005				2021			
	< 18	≥ 18	unknown	TOTAAL - TOTAL	< 18	≥ 18	unknown	TOTAAL - TOTAL
Aantal unieke patiënten - Nombre de patients uniques								
ELTHYRONE	ND	ND	ND	ND				
EUTHYROX	ND	ND	ND	ND	305	53.033	6	53.344
L-THYROXINE	ND	ND	ND	ND	3.719	601.432	35	605.186
TOTAAL - TOTAL	ND	ND	ND	333.167	3.976	649.076	40	653.092
DDD								
ELTHYRONE	223.769	30.790.124	32.184	31.046.077				
EUTHYROX	22.260	6.030.234	6.398	6.058.892	32.242	9.550.556	784	9.583.582
L-THYROXINE	218.549	31.590.330	40.167	31.849.046	474.287	116.425.997	6.213	116.906.497
TOTAAL - TOTAL	464.578	68.410.688	78.749	68.954.015	506.529	125.976.553	6.997	126.490.079
RIZIV-uitgaven (€) - Dépenses INAMI (€)								
ELTHYRONE	18.758	2.408.971	2.652	2.430.382				
EUTHYROX	1.859	469.532	497	471.888	5.768	1.378.738	122	1.384.628
L-THYROXINE	17.651	2.375.025	3.135	2.395.810	73.302	13.801.321	810	13.875.433
TOTAAL - TOTAL	38.268	5.253.528	6.285	5.298.081	79.071	15.180.059	932	15.260.061

DDD = Defined Daily Dose; ND = no data

Tableau 3. Exercice afin de cibler les patients (2021) prenant une dose journalière faible, sur base de Pharmanet

LEVOTHYROXINE					
Opdeling patiënten 2021 volgens verbruik - Répartition des patients selon consommation en 2021	Aantal - Nombre N	%	Uitgehaald - Ecartés N	Reden	Raison
Totaal - Total	653.092		0		
≥ 18 jaar en ≥ 5.000 µg/jaar - ≥ 18 ans et ≥ 5.000 µg/an	610.764	100	42.328	Minderjarig en/of < 5.000 µg/jaar	Mineur d'âge et/ou < 5.000 µg/an
Dagdosis vastleggen tussen eerste en laatste aflevering - Etablir la dose journalière entre la première et la dernière délivrance	590.541	97	20.223	Slechts één afleveringsdatum in 2021	Uniquement une seule date de délivrance en 2021
Gebruikt < 75 µg/dag chronisch - Utilise < 75 µg/jour chroniquement	132.618	22	457.923	Gebruikt ≥ 75 µg/dag	Utilise ≥ 75 µg/jour

Tableau 4. Données sur les tests thyroïdiens : nombre de biologistes cliniques, nombre de tests et dépenses INAMI pour patients ambulatoires et hospitalisés ; base de données Librade Nomenclature Médicale. Comparaison année 2014 et année 2021.

Medische nomenclatuur art - Art. Nomenclature médicale	Nomenclatuur n° - N° de nomenclature	Sleutelwoord libellé - mot-clé libellé	2014	Aantal klinisch biologen - Nombre de biologistes cliniques	Aantal testen - Nombre de tests	RIZIV uitgaven - Dépenses INAMI	RIZIV uitgaven ambulante - Dépenses INAMI ambulatoire	RIZIV uitgaven gehospitaliseerden - Dépenses INAMI hospitalisés
54	546081 - 546070	T4 + TBG of/ou Sat.Cap.TBG		41	21.885	35.602 €	32.612 €	2.990 €
54	546184 - 546173	TSH		670	6.112.665	12.451.143 €	11.436.083 €	1.015.059 €
54	546280 - 546276	free T4		631	3.791.924	7.723.610 €	7.085.687 €	637.922 €
54	546302 - 546291	free T3		555	865.850	1.763.534 €	1.568.618 €	194.916 €
55	559241 - 559230	TGB		351	151.363	370.171 €	355.881 €	14.290 €
55	559263 - 559252	Total T3 + TBG of/ou Sat.Cap TBG		21	5.239	8.516 €	5.494 €	3.022 €
TOTAAL - TOTAL					10.948.926	22.352.576 €	20.484.376 €	1.868.200 €
Medische nomenclatuur art - Art. Nomenclature médicale	Nomenclatuur n° - N° de nomenclature	Sleutelwoord libellé - mot-clé libellé	2021	Aantal klinisch biologen - Nombre de biologistes cliniques	Aantal testen - Nombre de tests	RIZIV uitgaven - Dépenses INAMI	RIZIV uitgaven ambulante - Dépenses INAMI ambulatoire	RIZIV uitgaven gehospitaliseerden - Dépenses INAMI hospitalisés
54	546081 - 546070	T4 + TBG of/ou Sat.Cap.TBG		38	27.673	44.418 €	41.094 €	3.324 €
54	546184 - 546173	TSH		663	7.750.732	15.581.092 €	14.711.646 €	869.446 €
54	546280 - 546276	free T4		647	4.689.698	9.430.239 €	8.871.226 €	559.012 €
54	546302 - 546291	free T3		588	819.232	1.648.027 €	1.502.050 €	145.977 €
55	559241 - 559230	TGB		442	126.315	305.043 €	296.427 €	8.616 €
55	559263 - 559252	Total T3 + TBG of/ou Sat.Cap TBG		21	1.887	3.035 €	1.878 €	1.157 €
TOTAAL - TOTAL					13.415.537	27.011.853 €	25.424.320 €	1.587.533 €

Conclusions

Après avoir étudié la littérature et entendu les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 24 novembre 2022, le jury est parvenu aux conclusions suivantes.



Partie 1. Le concept général d'hypothyroïdie

Questions pour le jury :

1. Quels sont les critères diagnostiques de l'hypothyroïdie ?
2. Quelles sont les causes possibles de l'hypothyroïdie ?
3. Comment faire le diagnostic ? Quels sont les tests/examens indispensables ? Et lesquels ne sont pas nécessaires ?
4. Quelles sont les options pharmaco-thérapeutiques (classes thérapeutiques) ?
5. L'alimentation et/ou les compléments alimentaires jouent-ils un rôle, et si oui, lequel ?





1.1. Quels sont les critères diagnostiques de l'hypothyroïdie ?

1.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

1.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Diagnostic de l'hypothyroïdie avérée : critères et examens

Les deux guides de pratique (NICE 2019 et BTA 2016) précisent que le diagnostic de l'hypothyroïdie repose sur des preuves biochimiques d'un taux sérique élevé de TSH et d'un taux réduit de T4 libre.

BTA 2016 ajoute que l'hypothyroïdie primaire ne doit pas être diagnostiquée chez des sujets avec un taux sérique normal de TSH alors que la fonction hypophysaire est par ailleurs intacte. BTA mentionne en outre que la signification des taux sériques perturbés de T3 dans la fourchette de référence ou d'un taux sérique de T3 légèrement réduit est inconnue.

NICE 2019 recommande, pour les adultes chez qui une dysfonction thyroïdienne est suspectée, mais sans dysfonction thyroïdienne secondaire (maladie hypophysaire), de :

- mesurer d'abord la TSH seule.
ENSUITE
- si le taux de TSH dépasse la fourchette de référence, mesurer la T4 libre dans le même échantillon
- si le taux de TSH est inférieur à la fourchette de référence, mesurer la T4 libre et la T3 libre dans le même échantillon.

En cas de confirmation de l'hypothyroïdie, seul NICE 2019 recommande d'envisager le dosage des anticorps anti-TPO pour les adultes avec un taux de TSH dépassant la fourchette de référence, mais non de répéter le test des anticorps anti-TPO.

En cas de suspicion d'une dysfonction thyroïdienne secondaire (troubles hypophysaires), NICE 2019 recommande d'envisager la mesure de la TSH et de la T4 libre.

Selon NICE 2019, ces examens doivent être répétés (pas avant 6 semaines après le dosage le plus récent) si les symptômes s'aggravent ou si de nouveaux symptômes se développent.

1.1.1.2. Que disent les études ?

L'analyse de la littérature ne contient aucune étude sur ce point.



1.1.2. Avis de l'expert (Decallonne 2022) (*traduction : texte original voir Brochure orateurs*)

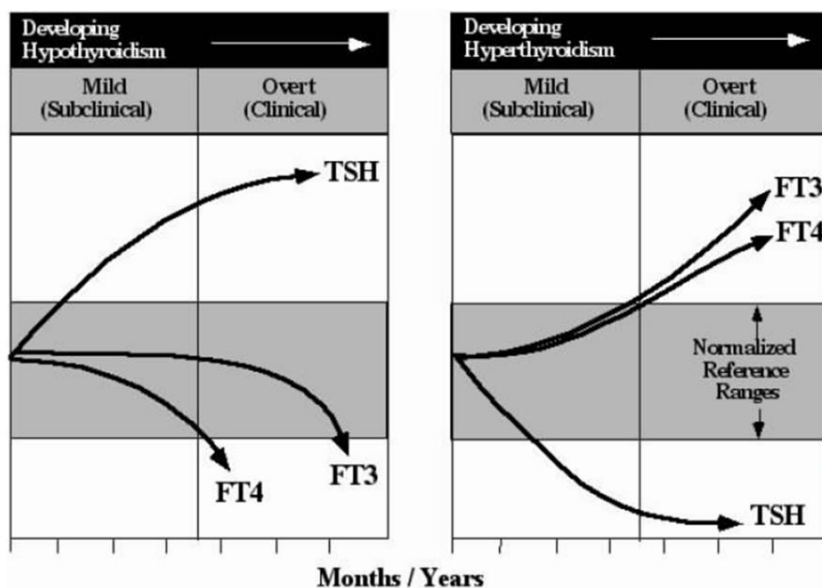
1.1.2.1. Définition de l'hypothyroïdie

L'hypothyroïdie se caractérise par un déficit en hormones thyroïdiennes.

1.1.2.1.1. Franche ou subclinique

L'hypothyroïdie franche est définie par des valeurs de TSH supérieures à la limite supérieure des valeurs de référence, avec des valeurs de T4 libre inférieures à la limite inférieure des valeurs de référence. **Les valeurs de référence sont définies statistiquement** par les 2,5^e et 97,5^e percentiles de la valeur de la population saine. En cas d'hypothyroïdie subclinique, la valeur de la TSH est augmentée mais la valeur de la T4 libre se situe dans la valeur de référence. Ce n'est qu'en cas d'hypothyroïdie extrême que la T3 circulante diminue également, en raison d'une augmentation de la conversion (désiodation) de la T4 en T3 (figure 2).

Figure 2. Signature biochimique de l'hypo- et de l'hyperthyroïdie légère et manifeste (Spencer C.)



1.1.2.1.2. Primaire (thyroïdien) versus extra-thyroïdien

En cas d'hypothyroïdie primaire (de loin la plus fréquente), la cause se situe au niveau de la glande thyroïde elle-même et la TSH réagira de manière très sensible (relation log-linéaire inverse). La prévalence de cette affection est inconnue dans de nombreux pays, comme la Belgique. Dans une méta-analyse européenne, la prévalence était de 0,37% et 3,8% pour l'hypothyroïdie franche et subclinique, respectivement (Garmendia Madariaga 2014), et l'incidence estimée de l'hypothyroïdie était de 226 cas pour 100 000 personnes par an. Le rapport hommes/femmes est de 1:5 à 1:10. Chez les personnes âgées et certainement chez les femmes âgées, cette prévalence peut atteindre 20%. La prévalence varie largement dans le monde (Chaker 2022), en partie à cause des seuils utilisés pour la TSH, du statut iodé, de l'âge ou de l'inclusion ou non de l'hypothyroïdie subclinique.

En cas d'hypothyroïdie centrale (rare), la cause se situe en dehors de la glande thyroïde, par exemple dans l'hypophyse (secondaire) ou l'hypothalamus (tertiaire). L'hypothyroïdie périphérique (très rare)



implique une carence en hormones thyroïdiennes au niveau cellulaire, par exemple en raison d'une altération du transport dans la membrane cellulaire ou d'une sensibilité réduite aux hormones thyroïdiennes.

1.1.2.1.3. Déroulement

Selon la cause (voir ci-dessous), l'hypothyroïdie peut se développer de façon insidieuse à (sub)aiguë, et être transitoire ou irréversible.

1.1.3. Conclusion du jury

L'hypothyroïdie est un diagnostic biologique. Les valeurs-seuils recommandées varient d'une publication à l'autre.

Les critères diagnostiques retenus sont les suivants :

TSH élevée (valeur considérée comme normale : centile 2,5 à 97,5 du laboratoire), T4 libre basse (valeur considérée comme normale : centile 2,5 à 97,5 du laboratoire) de la population concernée. (*Avis d'expert, recommandation forte*)

1.2. Quelles sont les causes possibles de l'hypothyroïdie ?

1.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

L'étude de la littérature ne contient aucune donnée sur ce point.

1.2.2. Avis de l'expert (Decallonne 2022) (*traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

1.2.2.1. Physiopathologie et causes de l'hypothyroïdie

1.2.2.1.1. Physiopathologie

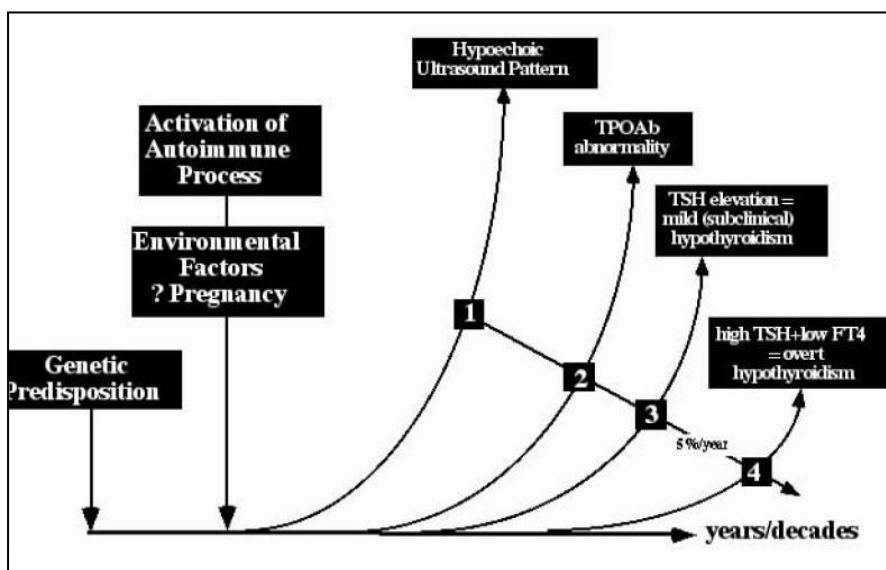
- niveau central : hypophysaire/hypothalamique : déficit en TRH ou TSH (rare)
- glande thyroïde
- production insuffisante
- sécrétion insuffisante
- périphérique : insensibilité des organes terminaux (résistance) ou augmentation de la consommation (très rare).



1.2.2.1.2. Les causes de l'hypothyroïdie sont

- Destruction auto-immune du parenchyme thyroïdien (maladie de Hashimoto) (figure 3) ; il s'agit de la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie dans les régions où l'apport en iode est suffisant ; il convient d'être particulièrement vigilant en cas de prévalence familiale, de syndrome de Down ou de Turner
- Destruction non auto-immune : après un traitement à l'iode radioactif (^{131}I), une chirurgie ou une irradiation externe du cou
- Carence chronique sévère en iode
- Excès d'iode (généralement réversible, cf. effet Wolff-Chaikoff, parfois hypofonctionnement définitif en cas de défaillance de l'autorégulation, généralement en cas de Hashimoto latent sous-jacent)
- 2^e phase de la thyroïdite (déficit temporaire en hormones thyroïdiennes)
- Centrale (hypothalamique/hypophysaire) ; presque toujours associée à d'autres déficiences hypophysaires ; masse (généralement un adénome hypophysaire) ou lésion (chirurgie, apoplexie, radiothérapie) ou hypophysite (autrefois rare, aujourd'hui plus fréquente comme effet secondaire des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, généralement anti-CTLA4)
- Les médicaments (via divers mécanismes) : par exemple, le lithium, l'amiodarone, les thyrostatiques (iatrogène), l'interféron α , les inhibiteurs de tyrosine kinase, les modulateurs immunitaires (anti-CD52, anti-PD1, anti CTLA4, ...)
- Rare :
 - Congénitale : hypothyroïdie primaire due à une lignée thyroïdienne ou à une production d'hormones thyroïdiennes aberrantes (dysgénésie, dyshormonogénèse), hypothyroïdie centrale (TRH/TSH, généralement en association avec d'autres déficiences hypophysaires), résistance aux hormones thyroïdiennes (sensibilité réduite des organes terminaux due à une mutation TR inactive), résistance à la TSH (sensibilité réduite à la TSH due à une mutation TSH-R inactive), ...
 - Acquis : maladies infiltrantes de la thyroïde et/ou de l'hypophyse (hémochromatose, sarcoïdose, tuberculose, maladie liée aux IgG4, ...), maladie de Basedow avec anticorps TSH-R inactivateurs plutôt qu'activateurs, ...

Figure 3. Évolution de la thyroïdite chronique auto-immune (maladie de Hashimoto) (NACB: Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease Laurence M. Demers, Ph.D., F.A.C.B. and Carole A. Spencer Ph.D., F.A.C.B.)





1.2.3. Conclusion du jury

En se basant sur l'opinion de l'expert, les causes possibles d'hypothyroïdie sont les suivantes :

- Maladie auto-immune
- Destruction non-auto-immune
- Déficit chronique en iode
- Excès d'iode (effet Wolff-Chaikoff)
- 2^e phase d'une thyroïdite subaiguë
- Cause centrale (hypothalamo-hypophysaire)
- Iatrogène
- Causes rares, notamment congénitales, maladies infiltratives de la thyroïde (tuberculose, sarcoïdose, maladies à IgG4, hémochromatose héréditaire), maladie de Basedow avec anticorps anti-TSH inhibiteurs

1.3. Comment faire le diagnostic ? Quels sont les tests/examens indispensables ? Et lesquels ne sont pas nécessaires ?

1.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

L'étude de la littérature ne contient aucune donnée sur ce point.

1.3.2. Avis de l'expert (Decallonne 2022) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

1.3.2.1. Diagnostic de l'hypothyroïdie

Étant donné que la définition de l'hypothyroïdie est biochimique (voir 1.2.2.1.), la biologie est l'examen de référence pour le diagnostic de l'hypothyroïdie. Une suspicion clinique d'hypothyroïdie doit toujours être confirmée par une analyse biologique. La définition de l'hypothyroïdie ne comprend pas de symptômes ou de risques pour la santé.

1.3.2.1.1. Clinique

Les symptômes et les signes associés à l'hypothyroïdie sont très variables et non spécifiques (par exemple, fatigue chronique, prise de poids, peau sèche, constipation), voire absents. La présence de symptômes d'hypothyroïdie a une faible sensibilité et une faible valeur prédictive positive.

Dans le cas d'une hypothyroïdie auto-immune de type Hashimoto, la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie, l'ensemble des symptômes/signes survient généralement de manière très insidieuse et lentement progressive, généralement sur une période de plusieurs mois à plusieurs années. Les patients âgés, en particulier, dont l'hypothyroïdie se développe lentement, peuvent être paucisymptomatiques.



En revanche, une hypothyroïdie profonde et/ou d'apparition rapide peut entraîner un tableau clinique sévère avec, par exemple, des troubles de la concentration, des apnées du sommeil, une dépression ou (très rarement) une atteinte de plusieurs organes et (*in extremis*) une crise de myxœdème (mortalité 50-60%).

Chez les enfants/adolescents, la clinique est analogue à celle des adultes, mais en plus et selon l'âge, la durée et le degré d'hypothyroïdie, il peut y avoir des troubles de la croissance (retard de la croissance en hauteur, retard de la puberté avec retard de l'âge osseux, retard du développement dentaire) et des troubles du développement mental.

Une hypothyroïdie franche pendant la grossesse est associée à un risque accru de problèmes obstétricaux et fœtaux. La T3 joue un rôle essentiel dans le développement normal du neurodéveloppement fœtal et néonatal. Un faible taux de T4-T3 dû à une hypothyroïdie maternelle (par exemple, Hashimoto) ou fœtale (par exemple, agénésie thyroïdienne) ou mixte (par exemple, carence sévère en iode) peut avoir des conséquences très graves. Un faible taux de T3 en début de vie intra-utérine peut entraîner une fausse couche, une mortinatalité, des anomalies congénitales. Un taux de T3 bas chez le nouveau-né entraîne, au fil des jours ou des semaines, un manque d'appétit, une somnolence, un aspect général myxœdémateux, un retard de fermeture de la fontanelle, une hernie ombilicale, etc.) et finalement des dommages neurologiques irréversibles. S'il est mal compris ou non traité, le crétinisme (nanisme, retard mental, spasticité, surdité, etc.) se développe. Dans le monde entier, la carence en iode reste la principale cause réversible de retard mental.

1.3.2.1.2. Dépistage

Outre une présentation clinique pouvant suggérer la possibilité d'une hypothyroïdie, celle-ci peut également être diagnostiquée à la suite d'un dépistage biochimique, par exemple chez le nouveau-né (dried blood spot) ou chez un patient asymptomatique, sur la base de facteurs de risque, par ex.

- femmes > 60 ans
- antécédents d'hyper/hypothyroïdie
- traitement antérieur à l'iode radioactif ou chirurgie de la thyroïde ou irradiation externe de la région du cou
- apparition d'une ou plusieurs maladies auto-immunes
- présence familiale de problèmes thyroïdiens
- utilisation de médicaments tels que le lithium, l'amiodarone, les inhibiteurs de la tyrosine kinase, ...

1.3.2.1.3. Tests biochimiques essentiels

Le diagnostic d'hypothyroïdie repose sur la preuve biochimique d'une TSH sérique élevée et d'une T4 libre réduite (NICE 2019, Okosieme 2016).

- La TSH est le paramètre prioritaire (à l'exclusion des dysfonctionnements hypophysaires, des médicaments modifiant la sécrétion de TSH et de la phase de récupération d'une NTI)
- En cas d'augmentation de la TSH, il convient de déterminer la T4 libre (soit simultanément en tant que « test réflexe », soit à un second moment)

Lorsque l'on soupçonne une hypothyroïdie centrale (*rare*) (Persani 2018)

- la TSH et la T4 libre doivent être déterminées en même temps, la T4 libre réduite étant suffisante pour le diagnostic et la TSH réduite ou inadéquatement normale
- la fonction hypophysaire doit également faire l'objet d'un dépistage biochimique, l'axe corticotrope étant prioritaire.



Les tests thyroïdiens discordants (par exemple, fortement anormaux chez un patient asymptomatique) doivent faire envisager une interférence de dosage, par exemple par la biotine, la macro-TSH, l'ANF, et une consultation avec l'endocrinologue et le biologiste clinique est indiquée afin d'éviter un diagnostic erroné par rapport à un véritable diagnostic rare (par exemple, TSH-omes, FDH, résistance aux hormones thyroïdiennes). Lorsque l'on prend des suppléments de biotine, il convient de les arrêter pendant plusieurs jours. (Favresse 2018).

1.3.2.1.4. Tests non essentiels

Tests biochimiques :

- T3 : La signification des concentrations sériques de T3 dans l'intervalle de référence ou de T3 réduite est inconnue.
- Les anticorps anti-TPO : En cas d'hypothyroïdie confirmée, il est utile de déterminer les anticorps anti-TPO une fois (NICE 2019), étant donné qu'ils sont augmentés dans >90% des cas en cas d'hypothyroïdie auto-immune, principale cause d'hypothyroïdie) ; la détermination en série des anticorps anti-TPO en cas d'hypothyroïdie n'est pas appropriée, pas plus que la détermination des anticorps anti-TPO en cas de TSH normale.
- Anticorps anti-thyroglobuline (Tg), anticorps anti-récepteur de la TSH (TSHR), thyroglobuline : il n'y a pas d'indication pour la détermination de ces paramètres dans l'hypothyroïdie.
- Concentration urinaire d'iode (échantillon ou de préférence recueil sur 24 heures) : utile pour évaluer une carence ou un excès d'iode.

Imagerie :

- L'échographie thyroïdienne n'est pas systématiquement indiquée en cas d'hypothyroïdie, mais uniquement sur une base clinique (par exemple, nodule, thyroïde douloureuse).
- Une scintigraphie thyroïdienne n'est pas indiquée en cas d'hypothyroïdie.
- En cas d'indication d'hypothyroïdie centrale, une IRM de l'hypophyse est indiquée.

1.3.3. Conclusion du jury

Le jury joint l'opinion de l'expert que les symptômes et les signes associés à l'hypothyroïdie sont très variables et non spécifiques (par exemple, fatigue chronique, prise de poids, peau sèche, constipation), voire absents. La présence de symptômes d'hypothyroïdie a une faible sensibilité et une faible spécificité.

Dans l'hypothyroïdie auto-immune de type Hashimoto, la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie, la totalité des symptômes/signes est généralement très insidieuse et lentement progressive, évoluant sur plusieurs mois voire plusieurs années. Par ailleurs, les patients âgés atteints d'hypothyroïdie peuvent être paucisymptomatiques.

Une hypothyroïdie profonde et/ou rapide peut en revanche se traduire par un tableau clinique grave avec par exemple des troubles de la concentration, des apnées du sommeil, une dépression, ou (très rarement) une atteinte multiviscérale et (in extremis) une crise de myxoedème (mortalité 50-60%).

Chez l'enfant/adolescent il existe une clinique analogue à celle de l'adulte, mais avec en plus, selon l'âge et l'importance de l'hyperthyroïdie, de possibles troubles de la croissance (retard de croissance en taille, retard de la puberté avec un retard de l'âge osseux, retard de développement des dents) et troubles du développement mental.



L'hypothyroïdie franche pendant la grossesse est associée à un risque accru de complications obstétricales et fœtales. La T3 joue un rôle essentiel dans le développement neurologique normal du fœtus et du nouveau-né. Un taux réduit de T4 et de T3 dû à une hypothyroïdie maternelle (ex. Hashimoto) ou fœtale (ex. agénésie thyroïdienne) ou mixte materno-fœtale (ex. carence sévère en iode) peut avoir des conséquences très graves. Un taux de T3 maternel abaissé peut entraîner une fausse couche, une mortinaissance, des anomalies congénitales. Un taux de T3 bas entraîne en quelques jours à plusieurs semaines un manque d'appétit, une somnolence, un aspect myxœdémateux généralisé, un retard de fermeture de la fontanelle, une hernie ombilicale, etc.) et finalement des lésions neurologiques irréversibles. S'il n'est pas diagnostiqué et traité, le crétinisme se développe (nanisme, retard mental, spasticité, surdité, ...).

Les deux guides de bonne pratique (NICE 2019 et BTA 2016) recommandent de diagnostiquer l'hypothyroïdie sur la base de la mise en évidence d'un taux élevé de TSH et d'un taux réduit de T4 libre, selon les valeurs de référence du laboratoire. *(Avis d'expert, forte recommandation)*

Le jury propose de suivre la recommandation de NICE 2019, à savoir mesurer la TSH seule, puis en cas d'observation d'une valeur élevée, de doser la T4 libre dans le même échantillon. En cas de valeur abaissée du taux de TSH, il convient de d'ajouter sur le prélèvement le taux de T4 libre et de T3 libre à la recherche d'une hypothyroïdie d'origine centrale ou d'une hyperthyroïdie *(Forte recommandation)*. La T4 libre doit être dosée d'emblée en cas de suspicion d'hypothyroïdie d'origine centrale. *(Avis d'expert, forte recommandation)*

L'IRM de l'hypophyse est utile uniquement lorsqu'une cause d'hypothyroïdie d'origine centrale est suspectée. *(Avis d'expert, forte recommandation)*

Examens non-essentiels

En ce qui concerne la recherche d'anticorps anti-TPO, seul NICE 2019 propose une et une seule recherche de ces anticorps.

Dans l'attente de nouvelles données concernant leur valeur pronostique ou en tant qu'élément modifiant la prise en charge du patient le jury propose de ne pas doser systématiquement ces anticorps en dehors de la grossesse et des problèmes de fertilité. *(Avis d'expert, faible recommandation)*

Les autres examens non-indispensables sont les suivants :

- T3 libre
- Anti-thyroglobuline
- Anti-récepteur à la TSH
- Thyroglobuline
- Iode urinaire
- Echographie thyroïdienne
- Scintigraphie thyroïdienne

(Avis d'expert, forte recommandation)



1.4. Quelles sont les options pharmacothérapeutiques (classes thérapeutiques) ?

1.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

1.4.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Traitement de l'hypothyroïdie

Les deux guides de pratique (NICE 2019 et BTA 2016) s'accordent sur la lévothyroxine comme traitement recommandé de l'hypothyroïdie.

Selon NICE 2019, la lévothyroxine doit être envisagée à :

- la dose de 1,6 µg/kg/jour (arrondie aux 25 µg les plus proches) pour les adultes < 65 ans avec une hypothyroïdie primaire et sans antécédents de maladie cardio-vasculaire.
- la dose de 25 à 50 µg/jour avec titration pour les adultes de ≥ 65 et les adultes avec des antécédents de maladie cardio-vasculaire.

BTA 2016 ne mentionne pas de schéma posologique spécifique.

1.4.1.2. Que disent les études ?

L'étude de la littérature ne contient aucune étude sur ce point.

1.4.2. Avis de l'expert (Decallonne 2022) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

1.4.2.1. Traitement de l'hypothyroïdie

Selon la cause, l'hypothyroïdie peut se développer de manière progressive ou (sub) aiguë, et avoir une évolution réversible ou irréversible, être peu ou fortement symptomatique, et être biochimiquement plus ou moins prononcée. Ces éléments permettent de déterminer l'approche. Des guides de pratique spécifiques s'appliquent à la grossesse et à l'hypofertilité (voir autre chapitre).

1.4.2.1.1. Approche conservatrice

Lorsque le patient est asymptomatique, que l'hypothyroïdie n'est pas trop prononcée sur le plan biochimique et que l'on s'attend à ce qu'elle soit réversible (par exemple, au deuxième stade d'une thyroïdite subaiguë), une approche attentiste peut être adoptée dans un premier temps avec un suivi de la fonction thyroïdienne (TSH et T4 libre).



1.4.2.1.2. Approche causale

En cas d'hypothyroïdie iatrogène et en l'absence d'anomalies cliniques ou biochimiques marquées, le médicament thyrostatique ou tout autre médicament causal peut être arrêté initialement (si possible et si l'on s'attend à un effet réversible sur la fonction thyroïdienne) avec un suivi de la fonction thyroïdienne (TSH et T4 libre).

1.4.2.1.3. Pharmacothérapeutique

En l'absence d'arguments en faveur d'une approche conservatrice ou causale, la thyroxine synthétique, la lévothyroxine ou LT4, constitue le traitement recommandé pour l'hypothyroïdie. La lévothyroxine est la seule hormone thyroïdienne enregistrée en Belgique. Elle est disponible dans le commerce sous forme de comprimés. Chez les enfants et en cas de malabsorption gastro-intestinale sévère, une forme liquide peut être administrée.

NICE 2019 suggère un schéma posologique spécifique :

- 1,6 µg/kg/jour (arrondi aux 25 µg les plus proches) pour les adultes de moins de 65 ans atteints d'hypothyroïdie primaire et sans antécédents cardiovasculaires
- 25 à 50 µg/jour avec titration pour les adultes de plus de 65 ans et les adultes ayant des antécédents cardiovasculaires

Les facteurs qui jouent un rôle dans la détermination de la dose de LT4 sont les suivants : étiologie de l'hypothyroïdie, degré de fonction thyroïdienne résiduelle, poids corporel (IMC), degré d'hypothyroïdie, clinique, âge, comorbidités (maladie cardiovasculaire, épilepsie, chirurgie bariatrique, syndrome néphrotique, etc.), médicaments présentant des interactions connues. Les nouveau-nés et les jeunes enfants ont besoin d'une dose plus élevée (5-15 µg/kg/jour).

Le LT4 per os (sel de sodium, 1 dose quotidienne) est normalement absorbée à +/-80% par voie gastro-intestinale. La prise du médicament se fait de préférence le matin à jeun, mais une prise le soir peut également être envisagée. Une administration cohérente avec les repas et les horaires est probablement la plus importante, et la plus propice à l'observance thérapeutique si un traitement chronique est indiqué. Cependant, il faut éviter de les consommer en même temps que le fer, le calcium et les préparations pour nourrissons à base de soja. (Jonklaas 2022)

Les différences entre les formulations de LT4 doivent être prises en compte.

La LT4 peut être administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire si nécessaire, en particulier dans les cas (rares) de crise de myxœdème, ou d'état prolongé de *nil per os* (NPO) ou de malabsorption gastro-intestinale sévère et prolongée avec hypothyroïdie sévère malgré de fortes doses de LT4 PO.

Il faut 6 semaines pour atteindre l'état d'équilibre après avoir commencé ou modifié la dose de LT4. L'objectif est la normalisation (en fonction de l'âge) de la TSH sérique. La TSH sérique est donc un marqueur de substitution et ne reflète pas nécessairement le statut des hormones thyroïdiennes au niveau cellulaire. En cas d'hypothyroïdie centrale, la TSH ne peut pas être utilisée pour titrer la dose de LT4 mais plutôt la T4 libre, en visant une concentration dans la partie supérieure de la normale (Persani 2018).

Actuellement, il n'y a pas d'indication pour traiter l'hypothyroïdie avec :

- La liothyronine (LT3), peut être importée par le pharmacien sur la base d'une déclaration du médecin en association ou non avec la LT4, à l'exception de l'utilisation temporaire de la LT3 dans le cadre d'un sevrage avant l'administration d'iode radioactif chez un patient atteint d'un



cancer de la thyroïde. À ce jour, les essais cliniques ne montrent aucun avantage consistant de la thérapie combinée avec la LT4 et la LT3 (Jonklaas 2021).

- Les préparations mixtes avec LT4 – LT3 à dose fixe ainsi que les extraits thyroïdiens d'origine animale (« naturels ») sont contre-indiqués.
- La TRH et la TSH sont limitées à un usage diagnostique.

Situations spécifiques :

En cas d'hypothyroïdie centrale ou de suspicion d'insuffisance corticosurrénalienne primaire, il faut d'abord assurer une couverture stéroïdienne adéquate avant de commencer la LT4, sinon il existe un risque de déclencher une insuffisance corticosurrénalienne aiguë.

Étant donné qu'il n'existe pas de preuves scientifiques suffisantes en faveur d'une substitution par T4 et/ou T3, un taux sérique de T3 bas dans les NTI ne doit pas être traité. Ce n'est qu'en cas d'arguments clairs en faveur d'une hypothyroïdie (antécédents, symptômes/signes, TSH >20 mU/L) que la substitution doit être envisagée.

1.4.3. Conclusion du jury

Les options thérapeutiques sont :

L'abstention thérapeutique, lorsqu'une cause réversible est identifiée et que les symptômes le permettent. (*Avis d'expert, faible recommandation*)

Causal

L'éviction du médicament en cause peut être envisagée, lorsque c'est possible. (*Avis d'expert, faible recommandation*)

Traitement médicamenteux :

Lévothyroxine : Les recommandations NICE 2019 et BTA 2016 s'accordent sur le traitement d'emblée par lévothyroxine 1,6 µg/kg de poids corporel par jour, chez les patients de moins de 65 ans et sans antécédents cardiovasculaires. Chez les autres patients, la recommandation est de commencer un traitement par une dose de 25 à 50 µg/jour à titrer ensuite. Le jury suit ces recommandations (*Avis d'expert, forte recommandation*) (voir question 3).

1.5. L'alimentation et/ou les compléments alimentaires jouent-ils un rôle, et si oui, lequel ?

1.5.1. Que dit l'étude de la littérature ?

1.5.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Compléments alimentaires

BTA 2016 (d'après l'ATA) recommande de ne pas utiliser de compléments alimentaires, de nutraceutiques ni d'autres produits en vente libre, ni chez des sujets euthyroïdiens ni en cas



d'hypothyroïdie et met particulièrement en garde contre l'administration de doses pharmacologiques d'iode en raison du risque de thyrotoxicose et d'hypothyroïdie (glande thyroïde intacte, susceptible de dérèglement supplémentaire).

NICE 2019 n'était pas à même de faire des recommandations au sujet des compléments d'iode ou de sélénium en raison du manque de preuves.

1.5.1.2. Que disent les études ?

1.5.1.2.1. Iode versus placebo pour l'hypothyroïdie avérée

Une synthèse méthodique (NICE 2019) a recherché des RCT évaluant la supplémentation en iode vs placebo dans l'hypothyroïdie (avérée).

Aucune RCT n'a été retrouvée.

Le groupe bibliographique n'a pas identifié d'autres RCT correspondant aux critères d'inclusion.

1.5.1.2.2. Sélénium versus placebo pour l'hypothyroïdie avérée

Une synthèse méthodique (NICE 2019(3)) a recherché des RCT évaluant la supplémentation en sélénium vs placebo dans l'hypothyroïdie avérée.

Aucune RCT n'a été retrouvée.

Le groupe bibliographique n'a pas identifié d'autres RCT correspondant aux critères d'inclusion.

1.5.1.2.3. Fer versus placebo pour l'hypothyroïdie subclinique ou avérée

Le groupe bibliographique n'a pas identifié de RCT correspondant aux critères d'inclusion.

1.5.1.2.4. Oméga 3 versus placebo pour l'hypothyroïdie subclinique ou avérée

Le groupe bibliographique n'a pas identifié de RCT correspondant aux critères d'inclusion.

1.5.1.2.5. Vitamine D dans l'hypothyroïdie ou l'hypothyroïdie subclinique

Il n'existe que peu d'études au sujet de la vitamine D dans l'hypothyroïdie.

Le groupe bibliographique a retrouvé quelques études qui ne correspondaient pas aux critères d'inclusion, à cause de l'ampleur de l'échantillon, de la durée ou de l'absence de notification des critères de jugement pertinents. (Voir l'annexe (étude de la littérature : [complet \(anglais\)](#)) et la liste des études exclues). Le but de la plupart de ces études était d'évaluer l'effet de la vitamine D sur les anticorps anti-TPO dans les troubles thyroïdiens auto-immunitaires.



Le groupe bibliographique a pu trouver une étude correspondant à la question de recherche et aux critères d'inclusion (voir ci-dessous).

Vitamine D versus placebo chez les patients hypothyroïdiens

Vitamin D 50.000 IU 1x/w versus placebo in hypothyroid patients
Bibliography: Talaei 2018

Dans cette RCT, l'administration de 50.000 UI de vitamine D par semaine était comparée au placebo chez 201 patients iraniens avec une hypothyroïdie et avec des doses stables de lévothyroxine, âgés de 20 à 60 ans.

La durée de l'essai était de 12 semaines.

Le but de l'étude était d'évaluer l'effet de la vitamine D sur la fonction thyroïdienne.

Quelques problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans l'évaluation des résultats.

- *Il s'agit d'une étude d'ampleur réduite, de courte durée. Idéalement, nous aimerions étudier un groupe de patients plus important et les suivre pendant beaucoup plus longtemps, l'hypothyroïdie étant une maladie chronique.*
- *La dose de vitamine D est assez élevée par rapport au Résumé des Caractéristiques du Produit en Europe.*
- *L'étude présente en outre des problèmes de qualité : par exemple, aucun critère d'exclusion n'est mentionné, aucun critère de jugement de sécurité prédéfini à analyser, aucune mention du sexe des participants ainsi que quelques problèmes de mise en aveugle.*

À 12 semaines, il y avait une baisse statistiquement significative de la TSH dans le groupe sous vitamine D par rapport au groupe sous placebo.

Il n'y avait pas de modification statistiquement significative des taux de T4 ou de T3.

(GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Les auteurs de l'étude expliquent qu'aucun effet indésirable n'était rapporté après la consommation de vitamine D tout au long de l'étude. Cependant, les auteurs ne décrivent pas s'ils ont évalué ces effets indésirables dans cette étude et comment.

(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

1.5.2. Avis de l'expert (Decallonne 2022) (traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#))

1.5.2.1. Non pharmacothérapeutique : suppléments

Il n'existe pas de RCT portant sur l'utilisation de compléments alimentaires par rapport à un placebo ou à l'absence de traitement pour le traitement de l'hypothyroïdie avec un suivi de 6 mois ou plus.

Le BTA 2016 (Okosieme 2016) déconseille l'utilisation de suppléments et met en garde contre l'utilisation de doses pharmacologiques d'iode en raison du risque d'aggravation du dysfonctionnement de la thyroïde. Ainsi, un apport optimal en iode est principalement important



dans la prévention mais pas dans le traitement de l'hypothyroïdie. Le NICE 2019 n'a pas pu faire de recommandations sur les suppléments d'iode ou de sélénium en raison du manque de preuves.

Il existe un RCT comparant 50.000 UI de vitamine D par semaine à un placebo chez 201 patients iraniens atteints d'hypothyroïdie prenant une dose stable de lévothyroxine et âgés de 20 à 60 ans (Talalei 2018). On a constaté une réduction statistiquement significative de la TSH dans le groupe vitamine D, mais pas de modification de la concentration de T4 ou de T3. En outre, l'étude est de faible qualité méthodologique.

Il n'existe pas de RCT portant sur les suppléments de fer, d'oméga 3 ou de sélénium par rapport à un placebo chez les patients atteints d'hypothyroïdie franche.

1.5.3. Conclusion du jury

La revue systématique de la littérature et l'avis de l'expert s'accordent sur le fait qu'il n'existe pas de preuve d'efficacité de l'iode, la vitamine D, les oméga-3, le fer et le sélénium dans cette indication. Le jury note en outre que certains compléments alimentaires comme le fer et le calcium interfèrent avec l'absorption de la lévothyroxine (voir question 7).

Le jury propose de ne pas utiliser ces traitements dans cette indication, sauf en cas de carence avérée (*GRADE B, recommandation forte*).



Partie 2. Hypothyroïdie subclinique

Questions pour le jury :

1. Quels sont les critères diagnostiques de l'hypothyroïdie subclinique ?
 - a. Ces critères sont-ils valables pour tous les patients ou faut-il faire des différences pour certaines populations (outre celles discutées aux points 3.1.1. et 4.1.1.1.) ?
 - b. Y a-t-il une variation de la valeur seuil de la TSH selon l'âge, le sexe, l'ethnie ? Si oui, quelle est la valeur seuil ?
2. Quels autres tests/examens peuvent-ils être utiles pour établir ce diagnostic ?
3. Quel intérêt préventif et thérapeutique l'alimentation et les compléments alimentaires offrent-ils ?
4. Y a-t-il une place pour la pharmacothérapie en cas d'hypothyroïdie subclinique, et si oui, laquelle ?





2.1. Quels sont les critères diagnostiques de l'hypothyroïdie subclinique ?

2.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Définition : dans tous les guides de pratique : TSH sérique élevée associée à un taux sérique normal de T4 libre.

Une fourchette de référence pour un taux normal de TSH est mentionnée dans certains guides de pratique :

- ASRM 2015 : limite supérieure de la fourchette normale 4,5 – 5,0 mU/L.
- ASRM 2015 : fourchette de référence du taux sérique de TSH entre 0,41 et 6,10 mU/L.
- BTA 2016 : fourchette de référence du taux sérique entre 0,4 et 4,0 mU/L.

Les deux guides de pratique posent que les preuves en faveur du rétrécissement de la fourchette de référence du taux sérique de TSH ne sont pas convaincantes.

Anticorps anti-TPO :

- NICE 2019 et BTA 2016 : la présence d'anticorps peut suggérer une maladie thyroïdienne sous-jacente et peut influencer la probabilité d'un retour à la normale de la TSH après le traitement.
- NICE 2019 recommande d'envisager le dosage des anticorps anti-TPO chez les adultes avec un taux de TSH supérieur à la fourchette de référence, mais pas de répéter le dosage des anticorps anti-TPO.

T3 :

- BTA 2016 : la signification de perturbations des taux sériques de T3 dans la fourchette de référence ou de T3 sérique légèrement réduite est inconnue.

Différentes populations de patients :

- NICE 2019 : la plupart des études considéraient un seuil à 65 ans. C'est pourquoi, NICE 2019 a décidé de définir les adultes âgés comme ayant plus de 65 ans, et d'émettre des recommandations séparées pour ce groupe.
- BMJ 2019 : leurs recommandations ne s'appliquent pas aux femmes essayant de devenir enceintes ni à des patients avec un taux de TSH > 20 mU/L et pourraient ne pas être applicables aux patients avec des symptômes sévères ou de jeunes adultes (par exemple ceux ≤ 30 ans).

Seuil de TSH :

- BTA 2016 : un rétablissement spontané chez des sujets avec une hypothyroïdie subclinique est plus probable chez les sujets négatifs pour les anticorps antithyroïdiens, des taux sériques de TSH inférieurs à 10 mU/L, et au cours des deux premières années après le diagnostic. La distribution de la TSH évolue progressivement vers des taux plus élevés avec l'âge.
- BTA 2016 et ASRM 2015 : la fourchette de référence varie dans diverses communautés ethniques, pendant la grossesse et avec l'âge.



2.1.1.2. Que disent les études ?

L'étude de la littérature ne contient aucune étude sur ce point.

2.1.2. Avis de l'expert (Gruson 2022) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

2.1.2.1. Hypothyroïdie subclinique

L'hypothyroïdie subclinique est une maladie biologiquement définie et se réfère à des niveaux anormalement élevés d'hormone stimulatrice de la thyroïde (TSH) malgré des niveaux normaux d'hormones thyroïdiennes (Hashimoto 2022, Fatourechhi 2009). Plusieurs guides de pratique ont été publiés pour l'hypothyroïdie subclinique et des discussions sur cette maladie se poursuivent (Hashimoto 2022, Lazarus 2014, Pearce 2013, Poppe 2021, Biondi 2019).

La définition de l'hypothyroïdie subclinique implique donc que la TSH et les tests de la fonction thyroïdienne (TFT) soient fiables et utilisés de manière appropriée, mais aussi que les intervalles de référence et les limites de décision soient clairement établis.

2.1.2.2. Conséquences cliniques indésirables associées à l'hypothyroïdie subclinique

L'hypothyroïdie subclinique a été associée à différentes complications telles que l'augmentation du risque cardiovasculaire, la dyslipidémie, le diabète, l'ostéoporose et l'altération du métabolisme osseux et minéral, ainsi que le déclin cognitif et la démence (Hashimoto 2022, van Vliet 2021). Des effets indésirables sont également documentés pendant la grossesse et l'enfance (Lazarus 2014, Furnica 2015, Furnica 2017). Par conséquent, une prise en charge opportune et appropriée de l'hypothyroïdie subclinique doit être envisagée pour éviter ces complications et le traitement par thyroxine est clairement une option (Lazarus 2014, Pearce 2013, Poppe 2021).

2.1.2.3. Grade de l'hypothyroïdie subclinique en fonction des concentrations de TSH

Selon différents guides de pratique et rapports publiés, l'intensité de l'hypothyroïdie subclinique peut être liée aux concentrations circulantes de TSH, avec au moins deux grades suggérés, léger (niveau 1) et sévère (niveau 2) (Hashimoto 2022, Biondi 2019).

Les taux sériques de TSH du type léger (niveau 1) sont supérieurs à la limite supérieure et inférieure à 10 mU/L, tandis que ceux du type sévère (niveau 2) sont supérieurs à 10 mU/L.



Figure 4. Approche thérapeutique générale de la prise en charge de l'hypothyroïdie infraclinique chez les adultes en dehors de la grossesse (d'après Biondi 2019)

① Diagnosis of an elevated serum thyrotropin (TSH) level in a nonpregnant adult			
② Confirmation of persistent subclinical hypothyroidism			
<ul style="list-style-type: none"> Initial thyrotropin level 4.5-14.9 mU/L, repeat measurement and document normal free thyroxine level in 1-3 months. Initial thyrotropin level ≥ 15 mU/L, repeat measurement and document normal free thyroxine level in 1-2 weeks. 			
③ Treatment initiation considerations			
	Thyrotropin level, mU/L	Patients <65 years	Patients ≥ 65 years
	0.4-4.4	Normal thyrotropin reference range	
Subclinical hypothyroidism	Grade 1 4.5-6.9	<ul style="list-style-type: none"> Measure thyroid peroxidase (TPO) antibodies Annual follow-up thyrotropin measurement of asymptomatic patients Consider treatment with levothyroxine (LT₄) in patients with <ul style="list-style-type: none"> Multiple symptoms of hypothyroidism Positive TPO antibodies Progressively increasing thyrotropin levels A plan for pregnancy Goiter 	Treatment is not recommended
	7.0-9.9	Treat with LT ₄ to reduce risk of fatal stroke and coronary heart disease (CHD) mortality ^a	Consider treatment with LT ₄ to reduce risk of CHD mortality ^a
	Grade 2 ≥ 10.0	Treat with LT ₄ to reduce risk of progression to overt hypothyroidism, heart failure, CHD events, and CHD mortality ^a	
④ Treatment follow-up			
<ul style="list-style-type: none"> If treatment is initiated, measure thyrotropin level in 6 weeks and adjust LT₄ dose if necessary. Once target thyrotropin level is reached, perform annual measurement to confirm that it remains within the target range. 			

Même si la standardisation des dosages de TSH progresse (voir section ci-dessous), l'utilisation d'une limite ou d'un seuil de décision doit être validée pour les différentes méthodes utilisées par les laboratoires cliniques. Il pourrait donc être préférable, pour déterminer la gravité de l'hypothyroïdie subclinique, de cibler sur la limite supérieure des valeurs de référence.

2.1.3. Conclusion du jury

Les critères diagnostiques de l'hypothyroïdie subclinique reposent sur un taux de TSH élevé pour la population cible (par rapport aux valeurs de référence du laboratoire) et un taux de T4 libre normal. *(Avis d'expert, forte recommandation)*

Le jury note le fait qu'il s'agit d'une entité biologique et non clinique.



2.1.a. Ces critères sont-ils valables pour tous les patients ou faut-il faire des différences pour certaines populations (outre celles discutées aux points 3.1.1. et 4.1.1.1.) ?

2.1.a.1. Que dit l'étude de la littérature ?

L'étude de la littérature ne contient aucune donnée sur ce point.

2.1.a.2. Avis de l'expert

L'expert ne fournit lui non plus aucune donnée.

2.1.a.3. Conclusion du jury

Le groupe bibliographique n'a pas identifié de données permettant de répondre à cette question. L'expert n'a pas fourni d'éléments de réponse supplémentaire à cette question précise. Le jury ne peut donc pas se prononcer.

2.1.b. Y a-t-il une variation de la valeur seuil de la TSH selon l'âge, le sexe, l'ethnie ? Si oui, quelle est la valeur seuil ?

2.1.b.1. Que dit l'étude de la littérature ?

L'étude de la littérature ne contient aucune donnée sur ce point.



2.1.b.2. Avis de l'expert (Gruson 2022) (*traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

2.1.b.2.1. Plaidoyer pour des valeurs de référence spécifiques à l'âge et au sexe

Même si les progrès au niveau de l'harmonisation sont importants pour les immunodosages de la TSH et si les immunodosages sont corrélés entre eux, des différences existent toujours, et les tests ne peuvent pas atteindre les mêmes valeurs pour les décisions cliniques concernant l'hypothyroïdie et l'hypothyroïdie subclinique. Cela a été récemment confirmé autour des niveaux de TSH qui sont importants pour une décision clinique : 2,50 mU/L, 4,00 mU/L et 10,00 mU/L (Mirjanic-Azaric 2020). La limite supérieure des valeurs de référence de la TSH spécifiques à l'âge et au sexe a conduit au reclassement d'un grand nombre d'échantillons, notamment chez les femmes. Cela suggère que les intervalles de référence de TSH spécifiques à l'âge dans la pratique quotidienne devraient être utilisés pour éviter les erreurs de classification (Raverot 2020). La distribution de la TSH se déplace progressivement vers des concentrations plus élevées avec l'âge et la prévalence de l'hypothyroïdie subclinique peut être considérablement surestimée à moins d'utiliser un intervalle de TSH spécifique à l'âge (Surks 2007, Bosma 2022). L'ajustement de la stratégie de dépistage peut être intéressant pour les responsables de la politique de santé en raison de la réduction potentielle des coûts. Du point de vue des patients, les préoccupations médicales et les suivis biochimiques inutiles pourraient être réduits en évitant le diagnostic d'hypothyroïdie subclinique.

2.1.b.2.2. Variation biologique

Lorsque le test de la fonction thyroïdienne (TFT) doit être répété ou pour le suivi des patients, l'intégration de la variation biologique est importante. La variation biologique décrit la variabilité des mesurandes cliniquement importants autour des points de consigne homéostatiques intra- et interindividuels (CV_i et CV_G). La disponibilité de données bien caractérisées permet l'interprétation des résultats de laboratoire dans un contexte clinique et peut également être utilisée pour définir les spécifications de performance analytique (APS). Une base de données européenne sur la variation biologique a été développée (EFLM 2022).

La variation intra-individuelle de la TSH a été décrite et doit être prise en compte lors du test d'un patient dans la pratique clinique (van der Spoel 2021). Plusieurs facteurs contribuent aux fluctuations intrapersonnelles observées de la TSH, notamment la sécrétion pulsatile, le rythme circadien, la saisonnalité et le vieillissement. Cependant, dans la pratique clinique et la recherche clinique, cette variation biologique intrapersonnelle des concentrations sériques de TSH n'est souvent pas prise en compte (van der Spoel 2021). Chez les individus euthyroïdiens, le rythme circadien, avec une poussée nocturne vers 02:00-04:00 h et un nadir pendant la journée, est l'élément qui a l'impact le plus important sur les variations des concentrations sériques de TSH (van der Spoel 2021). Une autre source de variation intrapersonnelle des niveaux de TSH est la saisonnalité, avec des niveaux généralement plus élevés pendant les mois froids de l'hiver (van der Spoel 2021).

**Tableau 5.** Composants de la variation biologique pour TFT (d'après Mairesse 2021)

Analyte ^a	Group (n)	Total No. of results	Mean value (95% CI)	CV _A ^b (%) (95% CI)	CV _I (%) (95% CI)	CV _G (%) (95% CI)	II ^d	RCV ^e (%)
TSH	19	190	1.8 (1.7-1.9)	0.9 (0.8-1.1)	19.7 (17.0-23.5)	37.6 (28.0-57.1)	0.5	54.7
FT4	19	190	16.1 (15.8-16.4)	3.6 (3.2-4.2)	4.6 (3.8-5.8)	10.8 (8.0-16.3)	0.4	16.2
FT3	19	190	4.9 (4.8-5)	2.2 (1.9-2.5)	6 (5.1-7.2)	8.6 (6.3-13.3)	0.7	17.7
Tg	19	186	19.5 (17.2-21.8)	0.9 (0.8-1.1)	15.4 (13.3-18.3)	84.9 (75.0-97.7)	0.2	42.8

Les différentes composantes de la variation biologique de certains TFT ont été rapportées dans la littérature. Les CV_A (variation analytique), CV_I et CV_G étaient de 0,9%, 19,7% et 37,6% pour la TSH ; 3,6%, 4,6% et 10,8% pour la T4 libre ; 2,2%, 6,0% et 8,6% pour la T3 libre ; et 0,9%, 15,4% et 84,9% pour la Tg (Mairesse 2021). L'indice d'individualité (II) pour tous les paramètres était compris entre 0,2 et 0,7. Le pourcentage au-delà duquel le changement entre deux mesures est réellement significatif (valeur de changement de référence – RCV (Reference Change Value)) était de 54,7% pour la TSH, 16,2% pour la T4 libre, 17,7% pour la T3 libre et 42,8% pour la thyroglobuline (Mairesse 2021). L'intégration de caractéristiques de variation biologique fiables, et en particulier de la RCV, peut faciliter l'interprétation des tests consécutifs de la fonction thyroïdienne chez un individu et a donc le potentiel de soutenir efficacement les décisions cliniques concernant les maladies thyroïdiennes.

2.1.b.3. Conclusion du jury

En ce qui concerne les patients de plus de 65 ans, il n'existe pas de recommandation internationale par rapport à une valeur seuil. Le jury se reporte à la question 3 pour cette partie de la question.

Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si le sexe et l'origine ethnique doivent être pris en compte dans l'établissement des normes de laboratoire. (*Faible recommandation*)

2.2. Quels autres tests/examens peuvent-ils être utiles pour établir ce diagnostic ?

2.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

L'étude de la littérature ne contient aucune donnée sur ce point.



2.2.2. Avis de l'expert (Gruson 2022) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

2.2.2.1. Tests de la fonction thyroïdienne

Un test de la fonction thyroïdienne (TFT) fait généralement référence à la quantification de la thyroïdostimuline (TSH) et des hormones thyroïdiennes circulantes dans le sérum pour évaluer la capacité de la glande thyroïde à produire et à réguler la production d'hormones thyroïdiennes. Les TFT sont utilisés pour le diagnostic et le suivi du traitement des troubles courants de la glande thyroïde (Andersen 2022). La TSH est plus performante que le test T4 pour détecter les différences subtiles de la fonction thyroïdienne chez un individu et la TSH est l'indice le plus sensible et le plus précis de l'état de la fonction thyroïdienne chez un patient donné.

2.2.2.2. Utilisation rationnelle du TFT et dépistage de l'hypothyroïdie subclinique

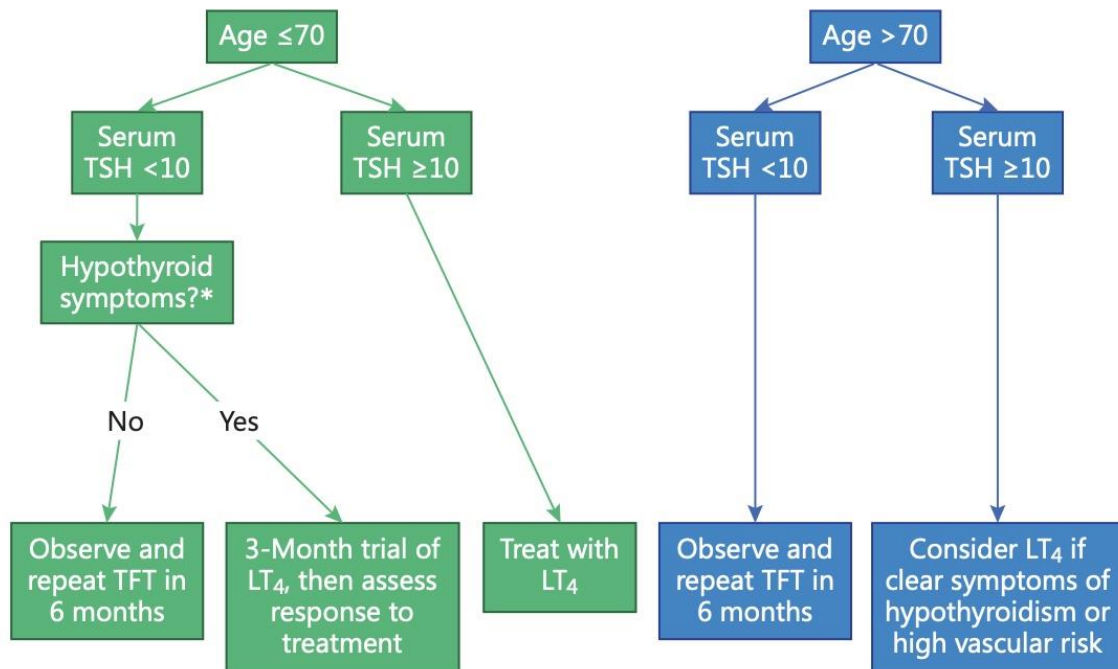
Des recommandations pour une utilisation rationnelle des TFT ont été formulées et doivent être prises en compte dans les pratiques cliniques (A Quick Reference Guide for Use of Thyroid Function Tests in Primary Care, NICE 2019)

Voici quelques éléments importants :

- Le TFT de routine n'est pas recommandé chez les patients asymptomatiques.
- Lorsqu'un dysfonctionnement thyroïdien est suspecté, une valeur de TSH comprise dans l'intervalle de référence du laboratoire exclut la plupart des cas de dysfonctionnement thyroïdien primaire.
- Une stratégie de test consistant à n'utiliser la TSH avec une mesure de la T4 libre que si la TSH est supérieure à la valeur de référence serait appropriée chez la majorité des adultes.
- La mesure de la T3 libre est rarement indiquée en cas de suspicion de maladie thyroïdienne et peut être proposée en cas de signes ou de symptômes d'hyperthyroïdie lorsque les mesures de la T4 sont normales.
- Le dépistage d'une hyperthyroïdie ou d'une hypothyroïdie non diagnostiquée ne doit pas être effectué chez les patients hospitalisés ou pendant une maladie aiguë.
- Si le test initial de la TSH est normal, il n'est pas nécessaire de répéter le test, sauf en cas de changement de l'état clinique.
- La répétition des tests est souvent effectuée trop tôt après le diagnostic et une recommandation envisageant la répétition des tests au moins 6 semaines après le diagnostic peut aider à éviter une mauvaise interprétation des résultats des tests.



Figure 5. Algorithme de prise en charge suggéré. Prise en charge initiale de l'hypothyroïdie infraclinique persistante chez les adultes non enceintes (d'après Pearce 2013).



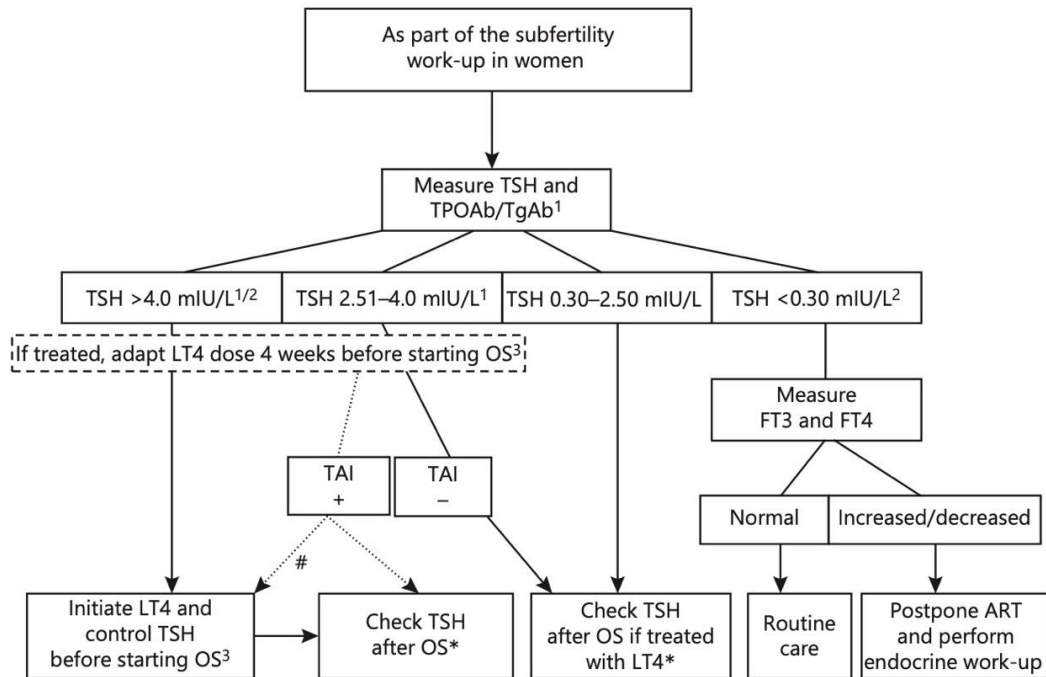
En fonction des symptômes et compte tenu des différentes sources de variation (voir section ci-dessous) ainsi que de plusieurs facteurs de confusion pour le statut TSH/thyroïdien (obésité, médicaments, maladies non thyroïdiennes...), il semble important de répéter les tests dans un délai d'un à trois mois pour confirmer le statut hypothyroïdie subclinique (Hashimoto 2022).

Une fois l'hypothyroïdie subclinique confirmée et si une origine auto-immune de la maladie est suspectée, la recherche d'anticorps anti-thyroperoxydase (TPO) est recommandée. Le dépistage du dysfonctionnement thyroïdien et de la présence de TPO est important chez les femmes enceintes, les femmes hypofertiles et en périnatalité (Poppe 2021, Rotondi 2018).

Le dépistage des dysfonctionnements thyroïdiens est rationnel dans les groupes à plus haut risque comme la grossesse pour une prise en charge rapide et efficace (Rotondi 2018).



Figure 6. Algorithme pour le bilan et la prise en charge des troubles thyroïdiens chez les femmes de couples hypofertiles commençant une procédure PMA (Procréation médicalement assistée - ART : Assisted reproductive technology) (d'après Poppe 2021)



2.2.2.3. Standardisation des TFT

La standardisation du TFT reste cruciale et l'IFCC Committee for Standardization of Thyroid Function Tests a développé une approche d'harmonisation mondiale pour les mesures de la TSH (IFCC 2022). Après recalibrage, 14 des 15 dosages de TSH ont satisfait à la spécification de biais avec un intervalle de confiance de 95% ; 8 dosages étaient conformes à la spécification TE (erreur totale) (Thienpont 2017). Le coefficient de variation (CV) des moyennes des tests pour le panel d'harmonisation a été réduit de 9,5% à 4,2%. L'étude RI a montré une meilleure uniformité après le recalibrage : les fourchettes (c'est-à-dire les différences maximales) présentées par les estimations des 2,5^e, 50^e et 97,5^e percentiles spécifiques au dosage ont été réduites de 0,27, 0,89 et 2,13 mU/L à 0,12, 0,29 et 0,77 mU/L. La standardisation des immunodosages de la T4 libre est également en cours (De Grande 2017).

Les laboratoires cliniques doivent confirmer les performances des tests de TSH utilisés conformément aux normes actuelles de l'IFCC C-STFT (Kratzsch 2021).

2.2.3. Conclusion du jury

Le jury recommande d'appliquer les mêmes tests diagnostiques pour les patients présentant une suspicion d'hypothyroïdie subclinique que pour ceux qui présentent une suspicion d'hypothyroïdie clinique. (*Avis d'expert, forte recommandation*) Cfr. [1.3.3.](#)



2.3. Quel intérêt préventif et thérapeutique l'alimentation et les compléments alimentaires offrent-ils ?

2.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.3.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Aucun guide de pratique n'a formulé de recommandations spécifiques au sujet de l'emploi de compléments alimentaires en cas d'hypothyroïdie subclinique.

2.3.1.2. Que disent les études ?

2.3.1.2.1. Iode versus placebo pour l'hypothyroïdie subclinique

Une synthèse méthodique (NICE 2019) a recherché des RCT évaluant la supplémentation en iode versus placebo dans l'hypothyroïdie subclinique.

Aucune RCT n'a été retrouvée.

Le groupe bibliographique n'a pas identifié d'autres RCT correspondant aux critères d'inclusion.

2.3.1.2.2. Sélénium versus pas de traitement pour l'hypothyroïdie subclinique

Selenium versus no treatment for subclinical hypothyroidism due to Hashimoto's thyroiditis

Bibliography: Pirola 2016

Le groupe bibliographique a retrouvé, dans la liste de références d'une synthèse, une RCT en ouvert (Pirola 2016) comparant la supplémentation en sélénium (83 µg/jour) à pas de traitement dans une population de patients avec une hypothyroïdie subclinique due à la thyroïdite de Hashimoto. La durée de la supplémentation était de 4 mois.

Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans l'évaluation des résultats : le risque de biais dû à une notification sélective était élevé : il n'est pas fait état d'effets indésirables, aucune définition du critère de jugement primaire n'est mentionnée dans le texte ; seulement une partie des résultats des critères de jugement TSH/T4 libre/anticorps anti-TPO ont été analysés pour le sélénium versus pas de traitement. Le sponsor de l'étude n'est pas mentionné. Il n'est pas clair si la nature ouverte de cette étude aurait pu influencer les mesures du critère de jugement objectif.

Dans une population avec une **hypothyroïdie subclinique due à la thyroïdite de Hashimoto**, la supplémentation en **sélénium** a entraîné **plus de rétablissements d'euthyroïdie** par rapport à pas de traitement.



(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

2.3.1.2.3. Fer versus placebo pour l'hypothyroïdie subclinique ou avérée

Le groupe bibliographique n'a pas identifié de RCT correspondant aux critères d'inclusion.

2.3.1.2.4. Oméga 3 versus placebo pour l'hypothyroïdie subclinique ou avérée

Le groupe bibliographique n'a pas identifié de RCT correspondant aux critères d'inclusion.

2.3.1.2.5. Vitamine D dans l'hypothyroïdie ou l'hypothyroïdie subclinique

Il n'existe que peu d'études au sujet de la vitamine D dans l'hypothyroïdie.

Le groupe bibliographique a retrouvé quelques études qui ne correspondaient pas aux critères d'inclusion, à cause de l'ampleur de l'échantillon, de la durée ou de l'absence de notification des critères de jugement pertinents. (Voir l'annexe (étude de la littérature : [complet \(anglais\)](#)) et la liste des études exclues). Le but de la plupart de ces études était d'évaluer l'effet de la vitamine D sur les anticorps anti-TPO dans les troubles thyroïdiens auto-immunitaires.

2.3.2. Avis de l'expert

L'expert ne fournit aucune donnée sur ce point.

2.3.3. Conclusion du jury

La revue de littérature et l'expert n'ont pas identifié d'étude étayant l'usage de compléments alimentaires dans cette indication. Le jury ne recommande donc pas d'avoir recours à des conseils diététiques ou des compléments alimentaires dans cette indication. (*Recommandation forte*)



2.4. Y a-t-il une place pour la pharmacothérapie en cas d'hypothyroïdie subclinique, et si oui, laquelle ?

2.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.4.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Pharmacothérapie pour l'hypothyroïdie subclinique

NICE 2019 recommande de :

- Considérer la lévothyroxine pour les adultes présentant une hypothyroïdie subclinique et un taux de TSH de 10 mU/L ou plus lors de 2 mesures différentes à trois mois d'intervalle,
- Considérer un essai de 6 mois avec la lévothyroxine pour les adultes de moins de 65 ans avec une hypothyroïdie subclinique et un taux de TSH au-dessus de la fourchette de référence mais inférieur à 10 mU/L lors de 2 mesures différentes à trois mois d'intervalle **ET** des symptômes d'hypothyroïdie.
- Si les symptômes ne s'améliorent pas, nouvelle mesure de la TSH et adapter la dose ; si les symptômes persistent lorsque le taux sérique de TSH est dans la fourchette de référence, envisager d'arrêter la lévothyroxine.

À l'opposé, BMJ 2019 émet une forte recommandation contre les hormones thyroïdiennes chez les adultes présentant une hypothyroïdie subclinique. Chez ces adultes, les cliniciens devraient plutôt surveiller la progression ou la résolution de la dysfonction thyroïdienne. BMJ 2019 remarque également que les guides de pratique recommandent généralement des hormones thyroïdiennes pour les adultes avec des taux de TSH supérieurs à 10 mU/L et propose une synthèse des recommandations en vigueur provenant de diverses organisations.

ASRM 2015 remarque qu'il n'y a pas d'avantage (profil lipidique et/ou risque cardio-vasculaire) du traitement pour un taux de TSH entre 5 et 10 mU/L et mentionne que la valeur positivement prédictive de l'hypothyroïdie d'un taux de TSH entre 2,5 et 5 mU/L est faible alors qu'il existe un risque potentiel (perte osseuse chez les femmes).

En cas de non traitement de l'hypothyroïdie subclinique ou chez les adultes ayant interrompu le traitement par la lévothyroxine pour l'hypothyroïdie subclinique, NICE 2019 recommande de surveiller la TSH et la T4 libre : une fois par an (si les patients présentent des signes suggérant une maladie thyroïdienne sous-jacente) ou une fois tous les 2 à 3 ans (si les patients ne présentent pas de signes suggérant une maladie thyroïdienne sous-jacente). BMJ 2019 propose également des visites régulières et des prises de sang pour suivre la progression ou la résolution sans autres spécifications.

BTA 2016 ne formule aucune recommandation ni commentaire au sujet de la prise en charge de l'hypothyroïdie subclinique.

2.4.1.2. Que disent les études ?

L'étude de la littérature ne contient aucune étude sur ce point.



2.4.2. Avis de l'expert

L'expert ne fournit aucune donnée sur ce point.

2.4.3. Conclusion du jury

La revue de littérature a identifié deux guides de bonne pratique clinique (NICE 2019 et BMJ 2019) émettant des recommandations contradictoires : la recommandation NICE 2019 propose la prescription d'un traitement par lévothyroxine pour les patients présentant un taux de TSH supérieur à 10 mU/L, mais également un traitement d'épreuve par lévothyroxine pour les patients présentant un taux de TSH entre 4 et 10 mU/L et des symptômes, à interrompre éventuellement après six mois en l'absence de réponse.

A l'inverse le guide de pratique BMJ 2019 émet une recommandation forte contre ce traitement dans cette indication, en précisant qu'elle ne concerne pas les femmes enceintes (voir question 4) et les personnes présentant un taux de TSH supérieur à 20 mU/L. Par ailleurs, elle pourrait ne pas s'appliquer à certaines catégories de patients, comme ceux présentant des symptômes sévères, ou les patients de moins de 30 ans présentant un taux de TSH supérieur à 10 mU/L.

Après comparaison des éléments publiés sur lesquelles reposent ces deux recommandations, le jury propose de suivre les recommandations du BMJ 2019 (*GRADE A, forte recommandation*) et donc de ne pas la traiter, sauf dans certaines populations exceptionnelles abordées dans les questions 3 et 4.



Partie 3. Hypothyroïdie et personnes âgées

Questions pour le jury :

1.
 - i. Quels sont les critères diagnostiques de « l'hypothyroïdie subclinique » chez les personnes âgées ?
 - ii. Quels sont les critères diagnostiques de « l'hypothyroïdie » chez les personnes âgées ?
2. Quand traiter les personnes âgées ? Quels sont les critères ?
3. Comment traiter cette population ?
 - i. Du point de vue pharmacologique
 - ii. Du point de vue non-pharmacologique
4. Comment assurer le suivi ?





Tableau 6. Echelle clinique de la fragilité : tableau de classification (service de gériatrie, UCLouvain/CUSLuc), d'après les publications de Rockwood 2005 et Abraham 2019 (Auteur de ce tableau : Prof. Boland)

Catégorie		Score clinique de fragilité Description clinique	Dépendances en AVJ instrum.	Dépendances en AVJ base	Décès probable < 6 mois*	Silhouette Posture*
Très en forme	1	Energiques , robustes, très en forme Exercice régulièrement.	0	0	0	
Bien en forme	2	Aucun symptôme de maladie active. Exercice régulier ou par période	0	0	0	
Gère bien	3	Problèmes médicaux contrôlés Pas d'exercice régulier (hors marche)	0	0	0	
Vulnérable	4	Symptômes limitant les activités. Pas de dépendantes d'autrui en AVJ i	0	0	0	
Légèrement fragile	5	Dépendantes pour des AVJ i : finances, transport, médicaments ; <u>Pas de dépendance d'autrui pour les AVJ de base.</u> <i>Ou démence débutante</i>	+	0	0	
Modérément fragile	6	Dépendantes d'autrui pour ttes les AVJ i (extérieures et ménage) ; et Dépendantes d'autrui pour AVJ de base : escaliers, bain/douche, ± aide minimale pour l'habillement <i>Ou une démence modérée</i>	++	+	0	
Sévèrement fragile	7	Dépendances d'autrui pour ttes les AVJ b (soins personnels), et pas en fin de vie <i>Ou une démence sévère</i>	++	++	0	
Très sévèrement fragile	8	Dépendances d'autrui pour ttes les AVJ b (soins personnels), et en fin de vie	++	++	+	
En phase terminale	9	Personnes en fin de vie et pas de fragilité évidente	0	0	+	

AVJ i : activités de la vie journalière instrumentales

AVJ b : activités de la vie journalière de base

* Réponse « Non » à la question de la surprise : « Seriez-vous surpris d'apprendre le décès de ce patient dans les 6 mois à venir ? »

*La silhouette est une illustration très approximative de la catégorie de la fragilité. (L'utilisation d'une canne, par exemple, ne signifie pas que le patient est vulnérable).

○ Symptômes aspécifiques et fréquents

- Ralentissement, fatigabilité
- Constipation, frilosité, somnolence
- Troubles cognitifs (concentration, mémoire) et psychologiques (tristesse, déprime, ...)
- ...

**Quels sont les critères diagnostiques de l'hypothyroïdie subclinique chez les personnes âgées ?**

- **Hypothyroïdie subclinique** : état biologique (pas maladie / morbidité) caractérisé par T4 libre normale (euthyroïdie) et TSH majorée de façon persistante (≥ 3 mois)
NB : classification selon TSH < 10 (« 95% ») ou TSH ≥ 10 (« 5% »)
- **Critères « diagnostiques » de l'hypothyroïdie subclinique dans la population adulte** :
Limite supérieure de l'IC à 95% de la distribution des niveaux dans une population sans pathologie thyroïdienne (c'est-à-dire le percentile 97,5)
British Thyroid Association (BTA 2016) : TSH $> 4,0$ mU/L
TRUST (RCT 2017) : TSH $> 4,59$ mU/L
- **TSH** : sa valeur (normale) **augmente avec l'âge**
Glissement à droite vers des niveaux de TSH plus élevés avec l'âge
 - Limites de référence de la TSH en fonction de l'âge. (Boucai 2011)
Données américaines de la NAHNES III (population de référence : exclusion AB+ et TSH > 10)

Tableau 7. Limites de référence de la TSH spécifiques à l'âge, au sexe et à l'ethnicité

AGE-, GENDER-, AND ETHNICITY-SPECIFIC TSH REFERENCE LIMITS							7
TABLE 1. COMPARISON OF DISEASE-FREE AND REFERENCE POPULATIONS ON THYROTROPIN MEDIAN, AND 2.5TH AND 97.5TH CENTILES FOR ALL SUBJECTS, BLACKS, MEXICAN AMERICANS, AND WHITES RACIAL/ETHNIC GROUPS BY DECADES OF AGE							
All							
Age (years)	Disease free (n = 15,133)			Reference population (n = 13,296)			
	2.5th centile	Median	97.5th centile	2.5th centile	Median	97.5th centile	
All ages	0.43	1.41	5.04	0.42	1.40	4.30	
13-19	0.41	1.30	3.98	0.41	1.30	3.78	
20-29	0.40	1.30	3.98	0.40	1.30	3.60	
30-39	0.39	1.30	4.17	0.38	1.25	3.60	
40-49	0.44	1.41	4.75	0.44	1.40	3.90	
50-59	0.50	1.58	5.07	0.49	1.50	4.20	
60-69	0.46	1.70	5.56	0.46	1.66	4.70	
70-79	0.47	1.83	7.11	0.47	1.74	5.60	
80+	0.44	1.99	6.90	0.44	1.90	6.30	

- Chez les patients âgés, la valeur de référence de la thyrotropine (TSH) doit être modifiée. (Cappola 2019)
 - La valeur de référence fournie par le résultat d'un test de laboratoire doit être alignée sur seuil d'une action médicale supplémentaire.
 - L'hypothyroïdie subclinique est plus susceptible d'être détectée chez les personnes âgées et elle est présente chez 14,5% des personnes âgées de ≥ 80 ans (contre 2,5% attendus chez les jeunes).
- **Critères pour la population âgée** :
Aucun guide de pratique international sur « hypothyroïdie subclinique et personnes âgées »
(Rappel : percentile 97,5 de la TSH = ~ 7 mU/L)

3.1.1.3. Conclusion du jury

Il n'existe aucun critère spécifique permettant de diagnostiquer une hypothyroïdie subclinique chez les personnes âgées. (*Avis d'expert, faible recommandation*)



Le jury renvoie donc à sa réponse au point 2.1.3. : « Les critères diagnostiques de l'hypothyroïdie subclinique reposent sur un taux de TSH élevé pour la population cible (par rapport aux valeurs de référence du laboratoire) et un taux de T4 libre normal. (*Avis d'expert, forte recommandation*)
Le jury note le fait qu'il s'agit d'une entité biologique et non clinique. »

Dans ce contexte, il faut tenir compte de la hausse des taux normaux de TSH selon l'âge. (*Avis d'expert, faible recommandation*)

Tableau 7. Limites de référence de la TSH spécifiques à l'âge, au sexe et à l'ethnicité

AGE-, GENDER-, AND ETHNICITY-SPECIFIC TSH REFERENCE LIMITS							7
TABLE 1. COMPARISON OF DISEASE-FREE AND REFERENCE POPULATIONS ON THYROTROPIN MEDIAN, AND 2.5TH AND 97.5TH CENTILES FOR ALL SUBJECTS, BLACKS, MEXICAN AMERICANS, AND WHITES RACIAL/ETHNIC GROUPS BY DECADES OF AGE							
Age (years)	All						
	Disease free (n = 15,133)			Reference population (n = 13,296)			
	2.5th centile	Median	97.5th centile	2.5th centile	Median	97.5th centile	
All ages	0.43	1.41	5.04	0.42	1.40	4.30	
13-19	0.41	1.30	3.98	0.41	1.30	3.78	
20-29	0.40	1.30	3.98	0.40	1.30	3.60	
30-39	0.39	1.30	4.17	0.38	1.25	3.60	
40-49	0.44	1.41	4.75	0.44	1.40	3.90	
50-59	0.50	1.58	5.07	0.49	1.50	4.20	
60-69	0.46	1.70	5.56	0.46	1.66	4.70	
70-79	0.47	1.83	7.11	0.47	1.74	5.60	
80+	0.44	1.99	6.90	0.44	1.90	6.30	

3.1.2. Quels sont les critères diagnostiques de « l'hypothyroïdie » chez les personnes âgées ?

3.1.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.1.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Diagnostic de l'hypothyroïdie subclinique et avérée chez les personnes âgées

Aucun guide de pratique ne formule de recommandations spécifiques au sujet de critères pour le diagnostic de l'hypothyroïdie subclinique ou avérée chez les personnes âgées.

3.1.2.1.2. Que disent les études ?

L'analyse de la littérature n'a révélé aucune étude à ce sujet.

3.1.2.2. Avis de l'expert (Boland 2022) (*texte complet voir [Brochure orateurs](#)*)

- Hypothyroïdie : état pathologique (= maladie / morbidité), caractérisée par T4 libre basse et (malgré) une TSH majorée
- Critères diagnostiques de l'hypothyroïdie chez les personnes âgées
Les mêmes que pour la population adulte, c'est-à-dire T4 libre basse et TSH haute



3.1.2.3. Conclusion du jury

Il n'existe aucun critère spécifique permettant de diagnostiquer une « hypothyroïdie » chez les personnes âgées.

L'hypothyroïdie est un état pathologique (ou maladie) caractérisé par une T4 libre abaissée et une TSH majorée.

Dans ce contexte, il faut tenir compte de la hausse des taux normaux de TSH selon l'âge. Voir [3.1.1.3.](#)

3.2. Quand traiter les personnes âgées ? Quels sont les critères ?

3.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Prise en charge de l'hypothyroïdie chez les personnes âgées

NICE 2019 recommande d'envisager l'instauration de la lévothyroxine à la dose de 25 à 50 µg par jour, avec une titration pour les adultes âgés de 65 ans et plus et les adultes avec des antécédents de maladie cardio-vasculaire.

Prise en charge de l'hypothyroïdie subclinique chez les personnes âgées

BMJ 2019 ainsi que NICE 2019 ne recommandent pas un traitement de routine avec la lévothyroxine pour l'hypothyroïdie subclinique chez les adultes âgés.

NICE 2019 pose que la lévothyroxine doit être prise en considération pour (tous) les adultes avec un taux de TSH de 10 mU/L ou plus, mais pas pour les adultes âgés de 65 ans et plus avec une TSH dépassant la fourchette de référence mais inférieure à 10 mU/L.

Le comité BMJ 2019 admet que la possibilité de nuire contribue à une forte recommandation contre le traitement de routine à la lévothyroxine. BMJ 2019 mentionne également qu'il existe une grande certitude qu'il n'y a guère de différence en qualité de vie en général, symptômes liés à la thyroïde, symptômes dépressifs, fatigue, fonction cognitive, force musculaire, et indice de masse corporelle.

BTA 2016 suggère que, chez les sujets âgés, des taux sériques plus élevés de TSH et réduits de T4 libre mais dans la fourchette euthyroïdienne sont associés à un risque réduit de nombreux effets indésirables, notamment la mortalité.



3.2.1.2. Que disent les études ?

3.2.1.2.1. Lévothyroxine versus placebo pour les adultes âgés (65+) présentant une hypothyroïdie subclinique

T4 versus placebo for older adults (65+) with subclinical hypothyroidism

Bibliography: Stott 2017; Gencer 2020; Gonzalez 2020; Stuber 2020; Wildisen 2021, Zijlstra 2021

Stott 2017 (étude TRUST) était une RCT en double aveugle qui a évalué la lévothyroxine versus placebo chez les adultes de 65 ans ou plus présentant une hypothyroïdie subclinique (définie comme une TSH entre 4,60 et 19,99 mU/L et des taux de thyroxine libre dans la fourchette de référence).

Gencer 2020, Gonzalez 2020, Stuber 2020, Wildisen 2021 étaient quatre sous-études préplanifiées, dans lesquelles différents critères de jugement étaient évalués au sein d'une sous-population de l'étude de Stott 2017.

Zijlstra 2021 était une sommation pré-spécifiée de résultats individuels de l'étude TRUST, avec les résultats de IEMO80+, une étude avec un protocole identique à TRUST, sauf l'inclusion exclusive de sujets âgés de 80 ans ou plus.

Plusieurs problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

- *Le critère de jugement primaire planifié dans le protocole de Stott 2017 a été modifié. (Citation : "Nous avons initialement planifié les événements cardio-vasculaires et la qualité de vie spécifique pour la thyroïde comme les deux critères de jugement primaires. Or, ce plan fut modifié au cours de l'étude pour des scores de qualité de vie spécifiques de la thyroïde, comme les deux critères de jugement primaires et les événements cardio-vasculaires comme critère de jugement secondaire lorsqu'il devint évident que l'étude manquerait de puissance pour les événements cardio-vasculaires, en raison des délais et des difficultés de recrutement.")*
- *La population recrutée était très homogène pour la race (98% caucasienne), ce qui n'est peut-être pas le reflet fidèle de la population dans la vie réelle.*
- *Les sous-études n'ont pas analysé les résultats en intention de traiter réelle. La population analysée (ceux qui ont réalisé des tests supplémentaires au cours du suivi) peut différer de la population totale incluse.*

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour les **scores de changement en symptômes hypothyroïdiens (sur base du questionnaire ThyPRO spécifique de la thyroïde) chez les adultes âgés (65+) présentant une hypothyroïdie subclinique.**

(GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour les **scores de changement en fatigue (sur base du questionnaire ThyPRO spécifique de la thyroïde) chez les adultes âgés (65+) présentant une hypothyroïdie subclinique.**

(GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour les **changements en qualité de vie liée à la santé chez les adultes âgés (65+) présentant une hypothyroïdie subclinique.**

(GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)



Chez les adultes âgés (65+) présentant une hypothyroïdie subclinique, le traitement par la **lévothyroxine** a entraîné un **taux réduit de TSH** par rapport au placebo.

(GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour les **symptômes hyperthyroïdiens (score sur la Hyperthyroid Symptoms Scale)** chez les adultes âgés (65+) présentant une **hypothyroïdie subclinique**.

(GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour la **fraction d'éjection du ventricule gauche (fonction systolique)** chez les adultes âgés (65+) présentant une **hypothyroïdie subclinique**.

(GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour **E'/E (fonction diastolique)** chez les adultes âgés (65+) présentant une **hypothyroïdie subclinique**.

(GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour la **mortalité toutes causes** chez les adultes âgés (65+) présentant une **hypothyroïdie subclinique**.

(GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez les adultes âgés (65+) présentant une **hypothyroïdie subclinique**, le traitement par la lévothyroxine a entraîné **moins d'effets indésirables sévères** que placebo.

(GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour les **modifications de la densitométrie osseuse (DMO) de la colonne lombaire, de la hanche totale et du col du fémur** chez les adultes âgés (65+) présentant une **hypothyroïdie subclinique**.

(GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour la **fatigabilité (score physique ou mental de la Pittsburgh Fatigability Scale)** chez les adultes âgés (65+) présentant une **hypothyroïdie subclinique**.

(GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour les **changements du score dans le Geriatric Depression Scale Questionnaire (GDS-15)** chez les adultes âgés (65+) présentant une **hypothyroïdie subclinique**.

(GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)



Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour le **nombre d'évènements cardiovasculaires fatals ou non-fatals chez les adultes âgés (65+) présentant une hypothyroïdie subclinique.**

(GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour la **survenue de fibrillation auriculaire de novo chez les adultes âgés (65+) présentant une hypothyroïdie subclinique.**

(GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour la **survenue d'insuffisance cardiaque de novo chez les adultes âgés (65+) présentant une hypothyroïdie subclinique.**

(GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

3.2.1.2.2. Lévothyroxine versus placebo pour les adultes âgés (80+) présentant une hypothyroïdie subclinique

T4 versus placebo for older adults (80+) with subclinical hypothyroidism

Bibliography: Mooijaart 2019

Mooijaart 2019 était une analyse planifiée de façon prospective des données d'une RCT incluant des personnes âgées (plus de 80 ans) présentant une hypothyroïdie subclinique, et un sous-groupe de participants âgés de 80 ans ou plus d'une seconde RCT (Stott 2017, voir ci-dessus), en vue d'évaluer l'effet de la lévothyroxine versus placebo.

Les deux RCT faisaient appel à la même définition de l'hypothyroïdie subclinique (taux élevés de thyrotropine (4,6 - 19,9 mU/L) et des taux de T4 libre dans la fourchette de référence de laboratoire).

La lévothyroxine était instaurée à la dose de 50 µg par jour (ou 25 µg si le poids corporel était inférieur à 50 kg ou si le patient présentait une maladie cardiaque coronarienne) et titrée pour obtenir une cible de TSH de 0,40 à 4,59 mU/L.

Plusieurs problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

- La population recrutée était très homogène pour la race (99% caucasienne), ce qui n'est peut-être pas le reflet fidèle de la population dans la vie réelle.

- 32% des participants ont interrompu le traitement (les nombres et les motifs étaient similaires entre les groupes traités), ce qui peut avoir créé un biais dans les résultats.

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et le placebo pour le changement du **score des symptômes de l'hypothyroïdie** (à partir du questionnaire ThyPRO spécifique à la thyroïde) chez les **adultes plus âgés (80+) souffrant d'hypothyroïdie subclinique.**

(GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et le placebo pour le changement du **score de fatigue** (du questionnaire ThyPRO spécifique à la thyroïde) chez les **adultes âgés (80+) atteints d'hypothyroïdie subclinique.**

(GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)



Chez les **adultes âgés (80+) atteints d'hypothyroïdie subclinique**, le traitement par lévothyroxine a entraîné des taux de **TSH plus faibles** que le placebo.

(GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et le placebo en ce qui concerne **les décès**, quelle qu'en soit la cause, chez les **adultes âgés (80+) atteints d'hypothyroïdie subclinique**.

(GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Les **preuves sont insuffisantes** pour évaluer les **décès cardiovasculaires** ou le nombre **d'événements indésirables graves** chez les **adultes âgés (80+) atteints d'hypothyroïdie subclinique**.

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et le placebo pour les **événements cardiovasculaires fatals et non fatals** chez les adultes plus **âgés (80+) atteints d'hypothyroïdie subclinique**.

(GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y a **pas eu de différence** entre la lévothyroxine et le placebo pour le nombre de participants présentant **au moins un effet indésirable grave** chez les **adultes âgés (80+) atteints d'hypothyroïdie subclinique**.

(GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et le placebo pour la **fibrillation auriculaire de novo** chez les **adultes âgés (80+) atteints d'hypothyroïdie subclinique**.

(GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et le placebo pour **l'insuffisance cardiaque** chez les **adultes âgés (80+) atteints d'hypothyroïdie subclinique**.

(GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et le placebo pour **les fractures** chez les **adultes âgés (80+) atteints d'hypothyroïdie subclinique**.

(GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

3.2.1.2.3. Lévothyroxine versus placebo pour les adultes âgés (65+) avec hypothyroïdie subclinique et des antécédents de maladie cardio-vasculaire

Levothyroxine versus placebo for older adults (65+) with a history of cardiovascular disease

Bibliography: Zijlstra 2021

Zijlstra 2021 était une sommation pré-spécifiée de résultats individuels de l'étude TRUST, avec les résultats de IEMO80+, une étude avec un protocole identique à TRUST, sauf l'inclusion exclusive de sujets âgés de 80 ans ou plus.



Zijlstra a effectué des analyses stratifiées pour des patients avec ou sans antécédents de maladie cardio-vasculaire lors de l'inclusion.

Plusieurs problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans les résultats :

- *La population recrutée était très homogène pour la race (98% caucasienne), ce qui n'est peut-être pas le reflet fidèle de la population dans la vie réelle.*
- *Les résultats montrent une grande imprécision pour tous les critères de jugement, ce qui suggère que l'étude manque de puissance pour détecter une différence.*

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour les **événements cardio-vasculaires fatals et non-fatals chez les adultes âgés (65+) avec une hypothyroïdie subclinique et des antécédents de maladie cardio-vasculaire.**

(GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour les **décès toutes causes confondues chez les adultes âgés (65+) avec une hypothyroïdie subclinique et des antécédents de maladie cardio-vasculaire.**

(GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour les **effets indésirables sévères chez les adultes âgés (65+) avec une hypothyroïdie subclinique et des antécédents de maladie cardio-vasculaire.**

(GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour la **survenue de fibrillation auriculaire de novo chez les adultes âgés (65+) avec une hypothyroïdie subclinique et des antécédents de maladie cardio-vasculaire.**

(GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour la **survenue d'insuffisance cardiaque de novo chez les adultes âgés (65+) avec une hypothyroïdie subclinique et des antécédents de maladie cardio-vasculaire.**

(GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

3.2.1.2.4. Lévothyroxine versus placebo pour les adultes âgés (65+) avec hypothyroïdie subclinique, sans antécédents de maladie cardio-vasculaire

Levothyroxine versus placebo for older adults (65+) without a history of cardiovascular disease
--

Bibliography: Zijlstra 2021

Zijlstra 2021 était une sommation pré-spécifiée de résultats individuels de l'étude TRUST, avec les résultats de IEMO80+, une étude avec un protocole identique à TRUST, sauf l'inclusion exclusive de sujets âgés de 80 ans ou plus.



Zijlstra a effectué des analyses stratifiées pour des patients avec ou sans antécédents de maladie cardio-vasculaire lors de l'inclusion.

Plusieurs problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans les résultats :

- *La population recrutée était très homogène pour la race (98% caucasienne), ce qui n'est peut-être pas le reflet fidèle de la population dans la vie réelle.*
- *Les résultats montrent une grande imprécision pour tous les critères de jugement, ce qui suggère que l'étude manque de puissance pour détecter une différence.*

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour les **événements cardio-vasculaires fatals et non-fatals chez les adultes âgés (65+) avec une hypothyroïdie subclinique et sans antécédents de maladie cardio-vasculaire.**

(GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour les **décès toutes causes confondues chez les adultes âgés (65+) avec une hypothyroïdie subclinique et sans antécédents de maladie cardio-vasculaire.**

(GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il avait **moins d'effets indésirables sévères** avec la lévothyroxine qu'avec placebo **chez les adultes âgés (65+) avec une hypothyroïdie subclinique et sans antécédents de maladie cardio-vasculaire.**

(GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour la **survenue de fibrillation auriculaire de novo chez les adultes âgés (65+) avec une hypothyroïdie subclinique et sans antécédents de maladie cardio-vasculaire.**

(GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour la **survenue d'insuffisance cardiaque de novo chez les adultes âgés (65+) avec une hypothyroïdie subclinique et sans antécédents de maladie cardio-vasculaire.**

(GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

3.2.2. Avis de l'expert (Boland 2022) (texte complet voir [Brochure orateurs](#))

3.2.2.1. Quand traiter les personnes âgées avec hypothyroïdie subclinique ? Quels sont les critères ?

=> « (presque) jamais »

- UpToDate 2018. D S Ross. Subclinical hypothyroidism in non-pregnant adults (Ross 2018)
 - ➔ « Surveiller et attendre » chez les personnes ≥ 65 ans avec une TSH < 10 mU/L
 - ➔ « Surveiller et attendre » chez les personnes ≥ 70 ans avec une TSH < 10 mU/L



- NICE Guidance 2019 on Thyroid disease assessment and management. Summary. (Vasileiou 2020)

➔ **Ne pas les traiter**, même si TSH > 10

- *Chez les adultes plus âgés (≥ 65 ans) atteints d'hypothyroïdie subclinique, la lévothyroxine (T4) n'est pas recommandée car le traitement est moins susceptible d'entraîner une amélioration des symptômes, et les inconvénients potentiels de la suppression de la TSH sont plus importants. »*
(sur la base de l'expérience et l'opinion du 'Guideline Committee')

- Clinical practice guideline (CPG) on thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism. (Bekkering 2019)

➔ **Forte recommandation contre** (le traitement de l'hypothyroïdie subclinique (n.d.l.r.))
(chez tous les adultes, sauf en cas de grossesse ou de TSH > 20)

Interventions compared

No thyroid hormones (marked with a blue X) **or** **Thyroid hormones (Levothyroxine)** (shown as blue tablets)

Recommendation

Strong Weak Weak Strong

We recommend against thyroid hormone therapy for patients with subclinical hypothyroidism

Key practical issues

No thyroid hormones	Thyroid hormones
Regular visits and blood samples to monitor progression or resolution	Long-term regular visits and blood samples to monitor hormone levels
	Daily oral medication, normally tablets, often long-term treatment
	Overdosage can lead to hyperthyroidism symptoms
	Should be taken 4 hours apart from any products containing calcium or iron

TSH levels and symptoms

TSH levels may vary with stress, transient disease or with age. Elevated levels thus often revert to normal without treatment

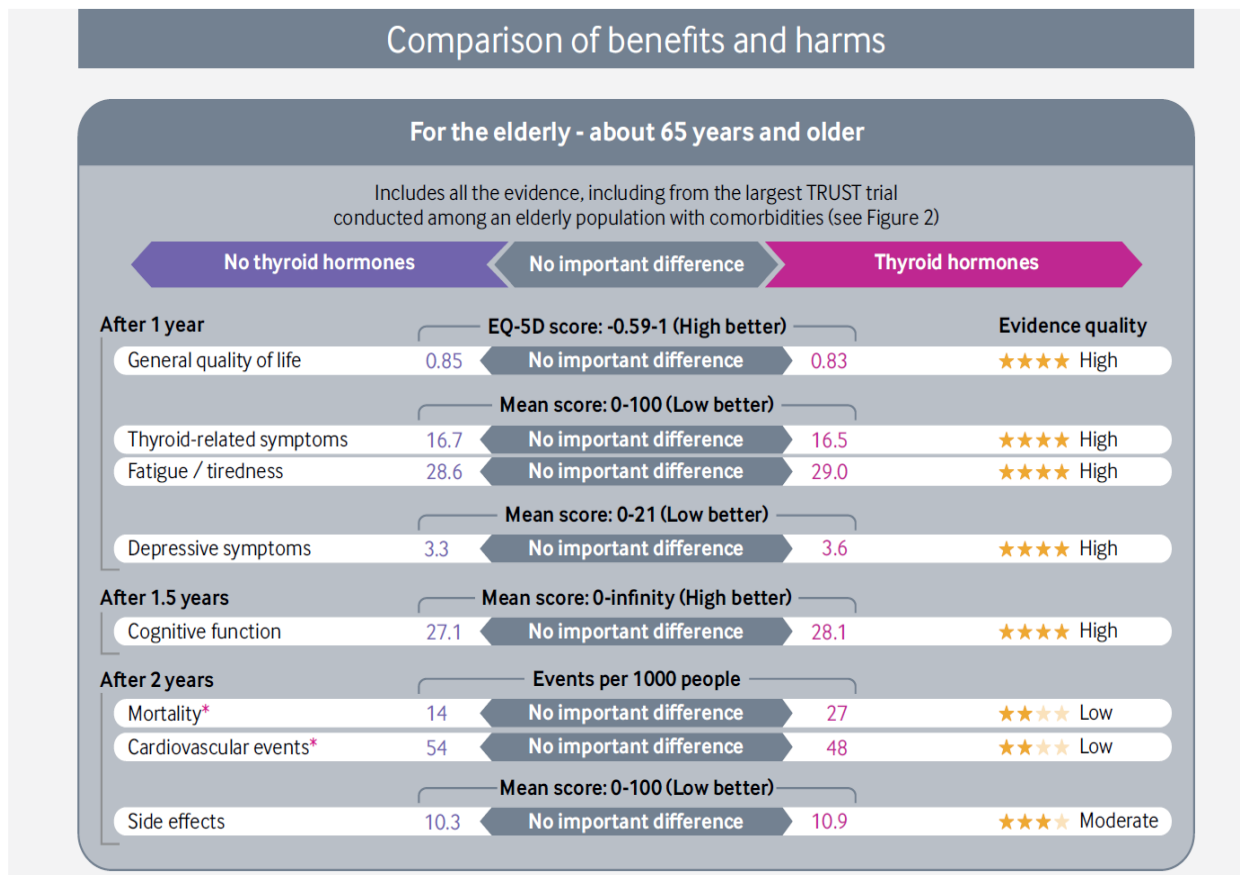
There is no clear evidence on how to reliably attribute symptoms to subclinical hypothyroidism

Values and preferences

The panel expects little variability in how patients weigh the lack of benefit against the possible harms

Potential harms, and in particular risk of dying, may be valued differently by patients depending on their age, quality of life and comorbidities

- *Chez les personnes âgées (≥ 65 ans), il y avait une forte certitude d'avoir peu ou pas de différence au niveau de la qualité de vie (quality of life (QoL)), des symptômes liés à la thyroïde, des symptômes dépressifs, de la fatigue, de la fonction cognitive, de la force musculaire et de l'IMC.*
- *Les résultats sont cohérents par rapport à ces critères de jugement, ce qui renforce notre conviction qu'il n'existe pas de bénéfice.*
- *En plus de l'absence de bénéfice, le groupe s'inquiète d'un signal de préjudice chez les personnes traitées.*



○ Revue systématique et méta-analyse

- Association of hypothyroidism and mortality in the elderly population. (Tsai 2020)
27 études de cohorte sur des patients ≥ 60 ans souffrant d’hypothyroïdie ou d’hypothyroïdie subclinique :
Pas de risque plus élevé de mortalité toutes causes confondues chez les patients atteints d’hypothyroïdie subclinique (RR : 1,14 ; IC à 95% 0,92-1,41)
- Effects (metabolic ones) of LT4 on older patients with subclinical hypothyroidism. (Zhao 2022)
13 RCT sur des patients présentant une hypothyroïdie subclinique ≥ 60 ans :
Aucun effet sur la fatigue, les symptômes de l’hypothyroïdie, la qualité de vie (QoL), la fonction cognitive, dépression, pression sanguine, indice de masse corporelle (IMC), la densité minérale osseuse (DMO), etc.

○ Revue narratives

- Subclinical hypothyroidism. (Biondi 2019)
 - *La TSH peut dépasser la limite supérieure de la valeur de référence traditionnelle de 4 à 5 mU/L chez les personnes âgées -> surestimation de la prévalence de l’hypothyroïdie subclinique dans la population âgée.*
 - *Il n’y a pas de preuve de l’utilité de la LT4 chez les personnes âgées atteintes d’hypothyroïdie subclinique.*
 - *Le traitement par LT4 peut être associé à une thyrotoxicose iatrogène, en particulier chez les personnes âgées.*



- Subclinical hypothyroidism in older individuals. (Biondi 2022)
 - *Au cours de la dernière décennie, de nouvelles données ont mis en évidence la difficulté de distinguer l'hypothyroïdie subclinique du vieillissement normal chez les personnes âgées (≥ 65 ans).*
 - *Les études n'ont pas montré d'augmentation significative de l'incidence des effets indésirables (cardiovasculaires, musculo-squelettiques, cognitifs) chez les personnes âgées (≥ 65 ans) lorsque la TSH était comprise entre 4,5 et 7,0 mU/L par rapport à un groupe euthyroïdien.*
 - *Chez les personnes âgées (≥ 65 ans) atteintes d'hypothyroïdie subclinique, les symptômes de l'hypothyroïdie ainsi que les paramètres cardiaques et osseux ne se sont pas améliorés après le traitement par LT4.*
- Randomized control trial (RCT) :
 - Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. (Stott 2017)

➔ **Aucune différence dans les résultats à 12 mois**

Question : La lévothyroxine apporte-t-elle des avantages cliniques chez les personnes âgées atteintes d'hypothyroïdie subclinique ?

Méthode : RCT : Suivi à 12 mois : ~ 90%

	placebo	versus	intervention
À la randomisation :	368	versus	369 personnes
Principal critère de jugement disponible :	320	versus	318 personnes

PICO

Personnes : ≥ 65 ans avec $4,6 < TSH < 19,99$ mU/L

Tableau 1	75 \pm 6 ans
	97% vivant à domicile
	nombre médian de médicaments par jour : 4 [IQR: 2 -6]
	médian de l'indice de Barthel : 20/20 [IQR: 14-20]
	médian de l'iADL : 14/14 [IQR: 7-14]
	MMSE médian : 29/30 [IQR: 28-30]

Intervention : 50 μ g (ou 25 μ g si poids < 50 kg ou si cardiopathie ischémique)
Titration jusqu'à normalisation de la TSH (0,4 – 4,59)

Contrôle : placebo

Principaux critères de jugement

(Plannifiés : CV events and QoLife spécifique à la thyroïde)

Modifiés : QoLife spécifique à la thyroïde

Score des symptômes, 4 items : 0 – 100 (le meilleur - le pire)

Score de fatigue, 7 items : 0 – 100 (le meilleur - le pire)

MCID de 9 points (différence minimale cliniquement pertinente)

Valeur de base : score des symptômes : 17 \pm 17

score de fatigue : 25 \pm 20

+ critères de jugement secondaires : événements cardiovasculaires, événements indésirables

Résultats :

	Placebo (n=320)	Lévothyroxine (n=318)	Différence (IC à 95%)	Valeur p
Symptômes thyroïdiens	16,7 ± 17,5	16,6 ± 16,9	0,0 (-2,0 à 2,1)	0,99
Score de fatigue	28,6 ± 19,5	28,7 ± 20,2	0,4 (-2,1 à 2,9)	0,77

○ Personnes ≥ 80 ans : pooling de 2 RCT

- Association between levothyroxine treatment and thyroid-related symptoms among adults aged 80 years and older with subclinical hypothyroidism (Mooijaart 2019)

➔ Aucune amélioration des symptômes de l'hypothyroïdie ou de la fatigue

Méthode : 2 RCT :

placebo versus intervention
 À la randomisation : 139 versus 112 personnes 80+
 Principal critère de jugement disponible : 122 versus 90 personnes 80+

P I C O

Personnes : ≥ 80 ans avec $4,6 < \text{TSH} < 19,99$ mU/L

Tableau 1 84,0 ± 3,3 ans

94% vivant à domicile

nombre médian de médicaments par jour: 5 [IQR: 3 - 7]

médian de l'indice de Barthel (0-20): 20 [IQR: 19 - 20]

médian de l'iADL (0-14) : 14 [IQR: 13 - 14]

MMSE médian (0-30) : 28 [IQR: 27-29]

Intervention : lévothyroxine, titrée jusqu'à normalisation de la TSH (0,4 – 4,59)

Contrôle : placebo

Principaux critères de jugement : QoLife spécifique à la thyroïde

Score des symptômes, 4 items : 0 – 100 (le meilleur - le pire)

Score de fatigue, 7 items : 0 – 100 (le meilleur - le pire)

MCID de 9 points (différence minimale cliniquement pertinente)

Valeur de base : Score des symptômes : 20 ± 19

Score de fatigue : 25 ± 21

Critères d'évaluation secondaires : événements CV, événements indésirables

Résultats :

	Placebo (n=122)	Lévothyroxine (n=90)	diff. ajustée (IC à 95%)	valeur p
Symptômes thyroïdiens	17,4 ± 18,1	19,3 ± 18,2	1,27 (-2,7 à 5,2)	0,53
Score de fatigue	28,7 ± 19,9	28,2 ± 20,0	- 0,10 (-4,5 à 4,3)	0,96



- Personnes ≥ 65 ans et critères de jugement cardiovasculaires : pooling de 2 RCT (TRUST.65+ & IEMO.80+)
 - Zijlstra 2021
 - ➔ Aucune différence au niveau de l'ensemble des événements CV, ni dans la fibrillation auriculaire ou l'insuffisance cardiaque
- Synthèse belge récente : Folia « Soins aux Personnes Agées »
 - Hypothyroïdie subclinique chez la personne âgée : pas de bénéfice clinique pertinent du traitement de substitution par hormones thyroïdiennes. (CBIP 2022)

Commentaires du CBIP

- Les données présentées ici confirment une **absence d'efficacité** (sur des critères cliniques) du traitement avec de la lévothyroxine chez des patients âgés présentant une hypothyroïdie subclinique persistante (TSH élevée et T4 normale).
- Les études ont inclus des patients avec des taux de TSH jusqu'à 19,99 mU/L. Les données avec des taux de TSH ≥ 10 mU/L sont les moins nombreuses, ce qui correspond à la répartition normale au sein de cette population (environ 5% des patients de 65 ans et plus qui présentent une hypothyroïdie subclinique ont un taux de TSH au-delà de 10 mU/L, 95% sont en dessous de ces valeurs⁶). Ainsi donc, chez les patients âgés, les données pour des valeurs de TSH ≥ 10 mU/L (qui est le seuil de traitement recommandé le plus souvent dans la population générale) sont limitées, et il n'y a pas de données pour des valeurs de TSH >20 mU/L.
- L'impact sur le quotidien du patient âgé d'un traitement avec des hormones thyroïdiennes est important. En effet, la **marge thérapeutique toxique** de la lévothyroxine est étroite (voir [RCM Intro 6.2](#)) et les interactions médicamenteuses potentielles sont nombreuses, avec impact de la polymédication, très fréquente dans cette population.
- Les valeurs de TSH augmentent progressivement avec l'âge, posant la **question du seuil de normalité pour cette valeur**, qui devrait être revue à la hausse chez les patients plus âgés, afin de réduire la pression à médicaliser un problème qui, en définitive, n'en serait pas un. Il n'y a pas de consensus actuel quant à une valeur précise pour ce seuil chez le patient âgé.

Conclusions pour la pratique

Étant donné l'absence de bénéfice clinique démontré, la charge que représente un traitement chronique avec de la lévothyroxine et les risques inhérents à ce traitement à marge thérapeutique-toxique étroite, chez des patients déjà souvent fragilisés et polymédiqués, **la balance bénéfice risque du traitement de substitution par hormones thyroïdiennes en cas d'hypothyroïdie subclinique persistante est défavorable chez la personne âgée (≥ 65 ans)**

3.2.2.2. Quand traiter les personnes âgées avec hypothyroïdie ? Quels sont les critères ?

➔ « **toujours** » (sauf si toute démence sévère ou/et fin de vie)
Aucun RCT « T4-thyroxine versus placebo » chez l'adulte

- NICE Guidance 2019 on Thyroid disease assessment and management. Summary. (Vasileiou 2020)
Pas de spécificités pour les 65+



3.2.3. Conclusion du jury

3.2.3.1. Hypothyroïdie subclinique

Le jury adhère à la conclusion du CBIP citée par l'expert :

Étant donné l'absence de bénéfice clinique démontré, la charge que représente un traitement chronique avec de la lévothyroxine et les risques inhérents à ce traitement à marge thérapeutique-toxique étroite, chez des patients déjà souvent fragilisés et polymédiqués, la balance bénéfice risque du traitement de substitution par hormones thyroïdiennes en cas d'hypothyroïdie subclinique persistante est défavorable chez la personne âgée (≥ 65 ans).

3.2.3.2. Hypothyroïdie

Le jury rejoint l'avis de l'expert : l'hypothyroïdie doit toujours être traitée chez les personnes âgées. *(Avis d'expert, recommandation forte)* Les exceptions possibles concernent les patients atteints de démence grave ou en phase terminale. *(Avis d'expert, recommandation forte)*

3.3.a. Comment traiter cette population : du point de vue pharmacologique ?

3.3.a.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.3.a.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Prise en charge de l'hypothyroïdie chez les personnes âgées

NICE 2019 recommande d'envisager l'instauration de la lévothyroxine à la dose de 25 à 50 μg par jour, avec une titration pour les adultes âgés de 65 ans et plus et les adultes avec des antécédents de maladie cardio-vasculaire.

Prise en charge de l'hypothyroïdie subclinique chez les personnes âgées

BMJ 2019 ainsi que NICE 2019 ne recommandent pas un traitement de routine avec la lévothyroxine pour l'hypothyroïdie subclinique chez les adultes âgés.

NICE 2019 pose que la lévothyroxine doit être prise en considération pour (tous) les adultes avec un taux de TSH de 10 mU/L ou plus, mais pas pour les adultes âgés de 65 ans et plus avec une TSH dépassant la fourchette de référence mais inférieure à 10 mU/L.

Le comité BMJ 2019 admet que la possibilité de nuire contribue à une forte recommandation contre le traitement de routine à la lévothyroxine. BMJ 2019 mentionne également qu'il existe une grande certitude qu'il n'y a guère de différence en qualité de vie en général, symptômes liés à la thyroïde, symptômes dépressifs, fatigue, fonction cognitive, force musculaire, et indice de masse corporelle.



BTA 2016 suggère que, chez les sujets âgés, des taux sériques plus élevés de TSH et réduits de T4 libre mais dans la fourchette euthyroïdienne sont associés à un risque réduit de nombreux effets indésirables, notamment la mortalité.

3.3.a.1.2. Que disent les études ?

Les études pertinentes de l'analyse de la littérature se retrouvent à la question [3.2.](#)

3.3.a.2. Avis de l'expert (Boland 2022) (texte complet voir [Brochure orateurs](#))

3.3.a.2.1. Comment traiter les personnes âgées avec hypothyroïdie subclinique ?

- Si pas de levothyroxine, ne pas la prescrire (to withhold)
 - A clinical practice guideline on thyroid hormones treatment for SCHypothyroidism (Bekkering 2019)
- Si le patient est sous levothyroxine, (envisager de) la déprescrire (to withdraw)
 - Successful withdrawal of thyroid hormone therapy in nursing home patients (Coll 2000)

Contexte. Chez de nombreux patients âgés, le traitement par hormones thyroïdiennes peut être prescrit de manière inappropriée. Nous avons voulu savoir si l'hormonothérapie thyroïdienne pouvait être interrompue sans effet indésirable chez certains patients en maisons de repos et de soins.

Méthodes. Tous les patients de 4 maisons de repos et de soins (Connecticut, USA) traités par LT4 (n=115/915) Exclusion de ceux qui avaient des antécédents de TSH > 10 (n=40), qui ont refusé de donner leur consentement (n=31), ou présentant d'autres critères d'exclusion, c'est-à-dire qui avaient un goitre/nodule, prenaient du lithium ou de l'amiodarone, ou avaient une TSH < 7 au départ (n=22). Vingt-deux résidents de MRS ont été inclus

Intervention.

- jour 1 : LT4 : réduction de 50% de la dose
- mois 1 : contrôle de la TSH. Si TSH < 7, LT4 retrait (arrêt)
- mois 2 : contrôle de la TSH. Si TSH < 7, mesure de T4 libre Si T4 libre dans la valeur de référence, pas de LT4
- mois 4 : contrôle de la TSH

Résultats. Retrait (withdrawal) réussi chez 11 des 22 résidents (50%).

Conclusions. Succès chez la moitié des résidents de ces MRS

Résultats similaires dans des études menées sur des personnes vivant en milieu communautaire De nombreux patients âgés ont commencé un traitement aux hormones thyroïdiennes quand ils étaient plus jeunes, soit pour une raison inappropriée, soit pour ce qui s'est révélé être une hypothyroïdie transitoire.

Si les résultats de cette étude peuvent être extrapolés à d'autres résidents de MRS, cela aura des conséquences importantes sur la santé et les coûts des soins de santé



3.3.a.2.2. Comment traiter les personnes âgées avec hypothyroïdie ?

NICE Guidance 2019 Thyroid disease assessment and management. (Vasileiou 2020)

Lévothyroxine (pas de preuve pour la liothyronine libre (LT3))

On ne dispose actuellement pas de stratégies de traitement standards pour les personnes atteintes d'hypothyroïdie.

Recommandation :

Pour les adultes plus âgés (≥ 65 ans), envisager de commencer la lévothyroxine à la dose de 25-50 μg par jour avec titration (selon l'expérience et l'avis du 'Guideline Committee').

Commencer lentement, avancer lentement (Start low, go slow)
Estomac vide (30 minutes avant le petit-déjeuner ou le coucher)

3.3.a.3. Conclusion du jury

Le jury suit l'avis de l'expert et recommande :

En cas d'**hypothyroïdie subclinique** ne pas traiter (watch and wait).

Si le patient ne prend pas de lévothyroxine, ne pas en prescrire (to withhold). (*GRADE A, recommandation forte*)

Si le patient concerné prend déjà de la lévothyroxine, commencer un processus d'interruption du traitement (withdraw, déprescription). (*Avis d'expert, recommandation forte*)

En cas d'**hypothyroïdie manifeste**, traiter avec de la lévothyroxine.

Comme pour tous les médicaments destinés aux personnes âgées, le principe "Start low, go slow" s'applique.

Le jury suit la recommandation de débiter la lévothyroxine à une dose de 25 à 50 μg /jour avec titration de TSH (NICE 2019). (*Avis d'expert, recommandation forte*)

La lévothyroxine se prend de préférence à jeun : 30 minutes – 1 heure avant le petit déjeuner ou au coucher / 4 heures après le dernier repas, selon les éventuelles interactions médicamenteuses et nutritionnelles et/ou les considérations pratiques pour le patient.

3.3.b. Comment traiter cette population : du point de vue non-pharmacologique ?

3.3.b.1. Que dit l'étude de la littérature ?

L'analyse de la littérature n'a révélé aucune étude à ce sujet.



3.3.b.2. Avis de l'expert (Boland 2022) (texte complet voir [Brochure orateurs](#))

Traitements non-pharmacologiques : ? (Macrogol, chaleur, ...)

3.3.b.3. Conclusion du jury

Il n'y a pas de place pour les traitements non pharmacologiques. (*Avis d'expert, recommandation forte*)

Les symptômes de l'hypothyroïdie peuvent éventuellement être pris en charge de manière non pharmacologique (par exemple une constipation, une sensation de froid, ...)

3.4. Comment assurer le suivi ?

3.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.4.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Aucun guide de pratique n'a formulé de recommandations spécifiques concernant le suivi de l'hypothyroïdie subclinique ou manifeste chez les personnes âgées.

3.4.1.2. Que disent les études ?

L'analyse de la littérature n'a révélé aucune étude à ce sujet.

3.4.2. Avis de l'expert (Boland 2022) (texte complet voir [Brochure orateurs](#))

3.4.2.1. Comment assurer le suivi des personnes âgées avec hypothyroïdie subclinique ?

- [A clinical practice guideline](#) on thyroid hormones treatment for SCHypothyroidism (Bekkering 2019). Questions pratiques (pour tous les âges adultes)



Figure 7. Problème pratique concernant l'utilisation ou non d'hormones thyroïdiennes pour l'hypothyroïdie subclinique







	No treatment	Treatment with levothyroxine
 MEDICATION ROUTINE		Daily oral medication, normally tablets, often long term treatment
 TEST & VISIT	Regular visits and blood samples to monitor progression or resolution	Long term regular visits and blood samples to monitor hormone levels
 ADVERSE EFFECTS, INTERACTIONS & ANTIDOTE		Overdosage can lead to hyperthyroidism symptoms (decrease in bone mineral density, atrial fibrillation and other symptoms of drug induced hyperthyroidism) Levothyroxine should be taken 4 hours apart from any supplements that contain calcium or iron
 EMOTIONAL WELL-BEING	Patients may be anxious about the occurrence of overt clinical hypothyroidism Anxiety of taking no treatment for a known condition	Anxiety of taking treatment long term for a known condition
 COSTS & ACCESS	Costs accumulate with regular testing	Costs accumulate with long term treatment and regular testing
 FOOD & DRINKS		Should be taken on empty stomach or 3-4 hours since last meal. Do not eat for 30-60 minutes after taking levothyroxine

Fig 3| Practical issues about the use or non-use of thyroid hormones for subclinical hypothyroidism (SCH)



3.4.2.2. Comment assurer le suivi des personnes âgées avec hypothyroïdie ?

- NICE Guidance 2019 on Thyroid disease assessment and management. (Vasileiou 2020)

Pas de recommandation spécifique pour les patients âgés. Recommandation générale :

- *Pour les adultes qui prennent de la LT4 pour une hypothyroïdie primaire, envisager de mesurer la TSH tous les 3 mois jusqu'à ce que le niveau soit stabilisé (2 mesures similaires dans la valeur de référence à trois mois d'intervalle), puis une fois par an. (Selon l'expérience et l'avis du 'Guideline Committee')*
- *Lors du traitement de l'hypothyroïdie par LT4, viser à maintenir les niveaux de TSH dans la valeur de référence*
- *Si les symptômes persistent, il faut envisager d'ajuster la dose de LT4 pour obtenir un bien-être optimal, mais sans utiliser des doses de LT4 qui entraînent une suppression de la TSH. (Selon l'expérience et l'avis du 'Guideline Committee')*

3.4.3. Conclusion du jury

Le jury suit les recommandations du BMJ 2019 :

Hypothyroïdie subclinique : pas de traitement, suivi clinique régulier et examens sanguins (TSH).

Hypothyroïdie : chez les adultes qui prennent de la lévothyroxine, doser la TSH tous les 3 mois jusqu'à ce que le taux reste stable ; ensuite 1 fois par an.

En cas de traitement de l'hypothyroïdie à la lévothyroxine, viser des taux de TSH compris dans l'intervalle de référence ajusté en fonction de l'âge.



Partie 4. Hypothyroïdie chez les femmes enceintes et les femmes ayant des problèmes de fertilité

Questions pour le jury :

1. Grossesse
 - i. 1) Quels sont les critères diagnostiques de « l'hypothyroïdie subclinique » chez la femme enceinte ?
2) Quels sont les critères diagnostiques de « l'hypothyroïdie » chez la femme enceinte ?
 - ii. Est-il recommandé d'effectuer un dépistage thyroïdien dans cette population particulière ?
 - iii. Comment traiter cette population ? L'alimentation et les compléments alimentaires ont-ils un rôle à jouer en la matière, et si oui, lequel ?
 - iv. Comment assurer le suivi ?

2. Problèmes de fertilité
 - i. 1) Comment établir un lien entre la fertilité et l'hypothyroïdie subclinique ? Quels tests/examens sont utiles et lesquels ne le sont pas ?
2) Comment établir un lien entre la fertilité et l'hypothyroïdie ? Quels tests/examens sont utiles et lesquels ne le sont pas ?
 - ii. Est-il recommandé d'effectuer un dépistage en cas d'infertilité ?
 - iii. Comment traiter cette population ? L'alimentation et les compléments alimentaires ont-ils un rôle à jouer dans ce cas, et si oui, lequel ?
 - iv. Comment assurer le suivi ?





4.1. Grossesse

4.1.1. Critères diagnostiques

4.1.1.1. Quels sont les critères diagnostiques de « l'hypothyroïdie subclinique » chez la femme enceinte ?

4.1.1.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.1.1.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Aucun commentaire spécifique ni recommandation n'a été formulée par les guides de pratique NICE 2019 ou BMJ 2019 concernant la grossesse, à l'exception de NICE 2019 qui formule une recommandation générale pour informer comment une maladie thyroïdienne et les médicaments peuvent affecter une grossesse et la fertilité.

Critères

BTA 2016, ATA 2017 et ETA 2014 recommandent la détermination de fourchettes de référence spécifiques trimestrielles basées sur la population pour le TSH sérique. La détermination des fourchettes de référence, par l'évaluation des données de la population locale représentatives de la pratique d'un prestataire de soins de santé, ne devrait inclure que les femmes enceintes sans troubles thyroïdiens connus, avec un apport optimal d'iode et un statut négatif pour les anticorps anti-TPO (ATA 2017).

Si des fourchettes de référence de la TSH internes ou transférables spécifiques pour la grossesse ne sont pas disponibles,

- BTA 2016 propose la fourchette de référence de la TSH sérique :
 - 0,4–2,5 mU/L au cours du premier trimestre
 - 0,4–3,0 mU/L au cours des deuxième et troisième trimestres
- ATA 2017 propose une limite supérieure de référence d'environ 4,0 mU/L
- ETA 2014 propose une limite supérieure de référence de :
 - 2,5 mU/L au premier trimestre ;
 - 3,0 mU/L au deuxième trimestre ;
 - 3,5 mU/L au troisième trimestre.

Les fourchettes de référence spécifiques pour les méthodes et les trimestres au cours de la grossesse doivent être appliquées à la mesure de la T4 libre sérique (ATA 2017, ETA 2014).

Diagnostic

ETA 2014 recommande de mesurer la TSH au début de la grossesse. Si la TSH est élevée, la T4 libre et les anticorps anti-TPO doivent être mesurés. Face à une TSH élevée et des anticorps anti-TPO négatifs, les anticorps anti-Tg doivent être mesurés. ATA 2017 recommande d'évaluer le statut d'anticorps anti-TPO chez les femmes enceintes lorsque le taux de TSH dépasse 2,5 mU/L.



Les dosages de la T4 totale et de la T4 libre conviennent tous deux comme test de la fonction thyroïdienne au cours de la grossesse (ETA 2014).

La mesure de la T4 totale (avec une fourchette de référence adaptée à la grossesse) est une façon très fiable d'estimer les taux d'hormone au cours de la dernière partie de la grossesse. Une estimation précise des taux de T4 libre est également possible en calculant un index T4 libre (ATA 2017).

4.1.1.1.1.2. Que disent les études ?

L'analyse de la littérature n'a révélé aucune étude à ce sujet.

4.1.1.1.2. Avis de l'expert (Unuane 2022) (*traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

En général, l'hypothyroïdie subclinique est définie par une TSH sérique élevée (supérieure à la valeur de référence) et une T4 libre dans la normale.

4.1.1.1.3. Conclusion du jury

Pour diagnostiquer une hypothyroïdie subclinique en période de grossesse, les critères appliqués sont les mêmes que ceux en dehors de la grossesse : une concentration plus élevée de TSH sérique et une concentration normale de T4 libre. Cependant, sous l'influence de la grossesse, d'importantes modifications surviennent dans les valeurs de référence pour les concentrations en TSH sérique et T4 libre. (Unuane 2022). L'idéal serait d'appliquer pour la TSH des valeurs de référence spécifiques à la population et au trimestre. (Unuane 2022). En l'absence de telles données, on peut appliquer comme valeur de référence de TSH sérique 2,5 mU/L au premier trimestre et 3,0 mU/L aux deuxième et troisième trimestres. (BTA 2016) (*Avis d'expert, faible recommandation*)

À l'instar des experts, le jury estime que la TSH doit de préférence être dosée en phase préconceptionnelle, en raison d'un plus grand nombre de valeurs de référence valides.

4.1.1.2. Quels sont les critères diagnostiques de « l'hypothyroïdie » chez la femme enceinte ?

4.1.1.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.1.1.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Les données relatives aux guides de pratique pertinents se retrouvent à la question [4.1.1.1.](#)

4.1.1.2.1.2. Que disent les études ?

L'analyse de la littérature n'a révélé aucune étude à ce sujet.



4.1.1.2.2. Avis de l'expert (Unuane 2022) (*traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

En général, l'hypothyroïdie est définie par une TSH sérique élevée (supérieure à la valeur de référence) et une T4 libre basse (inférieure à la valeur de référence).

La valeur de référence de la TSH spécifique à la grossesse doit être définie comme suit :

Si elles sont disponibles, les valeurs de référence spécifiques à la population et au trimestre pour la TSH sérique pendant la grossesse doivent être déterminées par l'institut/laboratoire d'un prestataire de soins, et doivent être représentatives de la population type à laquelle des soins sont dispensés. Les valeurs de référence doivent être définies chez les femmes enceintes en bonne santé, séronégatives pour les anticorps anti-TPO, avec un apport optimal en iode et sans troubles thyroïdiens.

Lorsque cela n'est pas réalisable, il est possible d'utiliser des valeurs de référence de TSH spécifiques à la grossesse, obtenues à partir d'une population de patientes similaire et effectuées avec des dosages de TSH similaires.

Si l'on ne dispose pas de valeurs de référence pour la TSH internes ou transmissibles spécifiques à la grossesse, on peut utiliser une limite supérieure de 4,0 mU/L. Pour la plupart des tests, cela signifie une diminution de 0,5 mU/L de la limite supérieure de référence de la TSH hors grossesse. Cette limite de référence doit généralement être appliquée à partir de la fin du premier trimestre (semaines 7 à 12), avec un retour progressif à la valeur de référence hors grossesse au cours des 2^e et 3^e trimestres (Alexander 2017).

La mesure de la concentration de T4 libre par des immunodosages automatisés entraîne une réduction significative et dépendante du test des concentrations sériques de T4 libre mesurées au cours du troisième trimestre. De plus, chez les femmes enceintes, cette mesure est compliquée par l'augmentation de la concentration de TBG et la diminution de la concentration d'albumine. L'utilisation de valeurs de référence pour la T4 libre basées sur la population et spécifiques au trimestre, déterminées par l'institut/laboratoire d'un prestataire de soins, reste le meilleur moyen de résoudre ce problème.

D'autres méthodes de mesure directe, telles que la mesure par dialyse à l'équilibre, ultrafiltration ou chromatographie liquide/spectrométrie de masse en tandem (LC/MS/MS), sont moins affectées par les modifications des protéines sériques liées à la grossesse, mais sont nettement plus coûteuses et donc peu utilisées (Alexander 2017).

4.1.1.2.3. Conclusion du jury

Pour diagnostiquer une hypothyroïdie en période de grossesse, les critères appliqués sont les mêmes que ceux hors grossesse : une TSH plus élevée et une T4 libre abaissée. Cependant, sous l'influence de la grossesse, d'importantes modifications surviennent dans les valeurs de référence pour les concentrations en TSH-sérique et T4 libre. (Unuane 2022). L'idéal serait d'appliquer des valeurs de référence spécifiques à la population et au trimestre. (Unuane 2022). En l'absence de telles données, on peut appliquer comme valeur de référence de TSH sérique 2,5 mU/L au premier trimestre et 3,0 mU/L aux deuxième et troisième trimestres. (BTA 2016). Concernant la T4 libre, il est préférable de recourir à des valeurs de référence spécifiques à la méthode et au trimestre (guides de pratique clinique).

À l'instar des experts, le jury est d'avis que la TSH, et en cas de valeurs anormales également la T4 libre, seront de préférence dosées en phase préconceptionnelle en raison de davantage de valeurs de référence valides et de l'impact néfaste irréversible de l'hypothyroïdie maternelle sur le



développement neurologique fœtal durant la première moitié de la grossesse. (*Avis d'expert, recommandation forte*)

4.1.2. Est-il recommandé d'effectuer un dépistage thyroïdien dans cette population particulière ?

4.1.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.1.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

ATA 2017 ainsi que ETA 2014 mentionnent les effets bénéfiques du traitement par la lévothyroxine sur les critères de jugement obstétricaux mais font également état de preuves insuffisantes concernant le dépistage de taux anormaux de TSH au début de la grossesse, et donc :

- ATA 2017 manque de formuler quelque recommandation, ni pour ni contre mais recommande de doser la TSH sérique en présence d'un des facteurs de risque suivants :
 1. Antécédents d'hypothyroïdie/hyperthyroïdie ou présence de symptômes/signes de dysfonctionnement thyroïdien
 2. Positivité connue d'anticorps ou présence d'un goitre
 3. Antécédents d'irradiation de la tête et du cou ou de chirurgie thyroïdienne
 4. Age > 30 ans
 5. Diabète de type 1 ou autres troubles auto-immunitaires
 6. Antécédents de fausse couche, accouchement prématuré, infertilité
 7. Grossesses multiples précédentes (≥ 2)
 8. Antécédents familiaux de maladie auto-immunitaire thyroïdienne ou de dysfonction thyroïdienne
 9. Obésité morbide ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$)
 10. Prise d'amiodarone ou de lithium, ou administration récente de produits de contraste radiologiques iodés
 11. Résidence dans un territoire connu pour une carence modérée à sévère en iode
- ETA 2014 ne recommande pas de dépistage systématique pour l'hypothyroïdie subclinique, mais ajoute que la majorité des auteurs recommandent un dépistage systématique en raison des effets bénéfiques du traitement par la lévothyroxine sur une hypothyroïdie avérée méconnue, sur les critères de jugement obstétricaux et le fait qu'une approche ciblée passera à côté d'un important pourcentage de femmes avec une hypothyroïdie subclinique, en particulier les femmes légèrement carencées en iode.

ATA 2017 ne recommande pas un dépistage universel pour détecter des taux faibles de T4 libre chez les femmes enceintes. Les femmes enceintes devraient plutôt être dépistées verbalement lors de la visite prénatale initiale, à la recherche de tout antécédent de dysfonction thyroïdienne.

ASRM 2015 ne recommande pas de tester les anticorps anti-TPO en routine, mais admet que les tests peuvent être envisagés si des valeurs de TSH sont plusieurs fois $> 2,5 \text{ mU/L}$ ou lorsque des facteurs de risque de maladie thyroïdienne sont présents. Si des anticorps anti-TPO sont détectés, il importe de vérifier le taux de TSH et un traitement est à envisager si le taux de TSH dépasse $2,5 \text{ mU/L}$.



4.1.2.1.2. Que disent les études ?

L'étude de la littérature ne contient aucune donnée d'études à ce sujet.

4.1.2.2. Avis de l'expert (Unuane 2022) (*traduction* : *texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

L'hypothyroïdie (subclinique) est associée à des complications de la grossesse. Les tests thyroïdiens sont également largement disponibles et faciles à réaliser. En conséquence, l'utilité d'un dépistage généralisé des dysfonctionnements thyroïdiens chez les femmes enceintes asymptomatiques fait l'objet d'un débat général. Cependant, cette question reste controversée en raison de l'insuffisance des données montrant un bénéfice du remplacement des hormones thyroïdiennes. Dans la foulée, la plupart des guides de pratique (Alexander 2017) privilégient une approche ciblée du dépistage dans les groupes à haut risque :

Les femmes enceintes présentant une des affections suivantes sont éligibles au dépistage :

- Les femmes vivant dans une région où la carence en iode est modérée ou sévère
- Symptômes d'hypothyroïdie
- Antécédents familiaux ou personnels de maladie thyroïdienne
- Âge >30 ans
- Histoire personnelle de :
 - Anticorps anti-thyroperoxydase (TPO)
 - Goitre
 - Diabète de type 1
 - Radiothérapie tête-cou
 - Fausse couche à répétition ou naissance prématurée
 - Grossesses antérieures multiples (deux ou plus)
 - Obésité de classe 3 (indice de masse corporelle [IMC] ≥ 40 kg/m²)
 - Infertilité
 - Chirurgie thyroïdienne antérieure
 - Utilisation d'amiodarone, de lithium ou administration récente de produits de contraste iodés.

4.1.2.3. Conclusion du jury

Le jury rejoint l'avis de l'expert : les femmes enceintes présentant un des facteurs de risque suivants sont éligibles au dépistage (*Avis d'expert, recommandation faible*) :

- Les femmes vivant dans une région où la carence en iode est modérée ou sévère
- Symptômes d'hypothyroïdie
- Antécédents familiaux ou personnels de maladie thyroïdienne
- Âge >30 ans
- Histoire personnelle de :
 - Anticorps anti-thyroperoxydase (TPO)
 - Goitre
 - Diabète de type 1
 - Radiothérapie tête-cou



- Fausse couche à répétition ou naissance prématurée
- Grossesses antérieures multiples (deux ou plus)
- Obésité de classe 3 (indice de masse corporelle [IMC] ≥ 40 kg/m²)
- Infertilité
- Chirurgie thyroïdienne antérieure
- Utilisation d'amiodarone, de lithium ou administration récente de produits de contraste iodés.

Le jury fait remarquer que ces facteurs de risque correspondent à la majeure partie de la population belge enceinte, de sorte qu'en théorie, un dosage de la TSH au début de chaque grossesse semble pertinent. Une interprétation correcte de ces résultats est nécessaire pour éviter le surtraitement et une anxiété inutile.

À l'instar de l'ASRM 2015, le jury recommande, d'une part, de ne pas procéder à un dépistage en routine des anticorps anti-TPO et, d'autre part, de pouvoir envisager un dépistage chez les patients hypofertiles en cas de taux répétés de TSH > 2,5 mU/L ou en présence d'autres facteurs de risque. *(Avis d'expert, recommandation faible)*

4.1.3. Comment traiter cette population ? L'alimentation et les compléments alimentaires ont-ils un rôle à jouer en la matière, et si oui, lequel ?

4.1.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.1.3.1.1. Que disent les guides de pratique ?

4.1.3.1.1.1. Prise en charge de l'hypothyroïdie

Hypothyroïdie avérée

BTA 2016, ATA 2017 et ETA 2014 recommandent le traitement de l'hypothyroïdie avérée avant la conception et au cours de la grossesse à l'aide de T4, en vue d'atteindre la fourchette de référence. Il est judicieux de cibler un taux de TSH dans la moitié inférieure de la fourchette de référence spécifique du trimestre (ATA 2017) ou en-dessous de 2,5 mU/L (ATA 2017 et ETA 2014).

Femmes hypothyroïdiennes déjà traitées à l'aide de lévothyroxine avant la conception

L'augmentation de la lévothyroxine peut varier de 25 à 50%, selon l'étiologie de l'hypothyroïdie et les taux de TSH avant la grossesse (ETA 2014).

ATA 2017 recommande d'augmenter la dose de LT4 d'environ 20 à 30% (c'est-à-dire deux comprimés supplémentaires par semaine en plus de la dose actuelle du patient) et de le notifier d'urgence au soignant pour un dosage rapide et une évaluation par après.



Hypothyroïdie avérée après l'accouchement

ATA 2017 recommande de réduire la LT4 à la dose d'avant la conception. Un test supplémentaire de la fonction thyroïdienne doit être effectué environ 6 semaines après l'accouchement.

Les femmes chez qui la LT4 est instaurée au cours de la grossesse entrent en ligne de compte pour interrompre la LT4, en particulier lorsque la dose de LT4 est $\leq 50 \mu\text{g}/\text{jour}$. Si la LT4 est interrompue, la TSH sérique doit être évaluée dans les 6 semaines environ.

Hypothyroïdie subclinique

ETA 2014 recommande en général un traitement par la lévothyroxine de l'hypothyroïdie subclinique apparaissant avant la conception ou durant la grossesse.

- La LT4 doit assurer la normalisation des taux de TSH dans du sérum maternel dans la fourchette de référence spécifique du trimestre de la grossesse ou un taux de TSH $< 2,5 \text{ mU/L}$ pour les femmes désirant concevoir.
- Pour les patientes nouvellement diagnostiquées avec une hypothyroïdie subclinique au cours de la grossesse, une dose initiale de $1,20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ est recommandée (ETA 2014).

ARSM 2015 recommande de traiter lorsque la TSH est $> 2,5 \text{ mU/L}$ au cours du premier trimestre de la grossesse.

ATA 2017 formule des recommandations en fonction de la fourchette :

- Le traitement par LT4 est recommandé pour
 - Les femmes positives pour les anticorps anti-TPO avec une TSH supérieure à la fourchette spécifique de la grossesse.
 - Les femmes négatives pour les anticorps anti-TPO avec une TSH supérieure à $10,0 \text{ mU/L}$.
- Le traitement par LT4 peut être envisagé pour :
 - Les femmes positives pour les anticorps anti-TPO avec un taux de TSH $> 2,5 \text{ mU/L}$ et en-dessous de la limite supérieure de la fourchette de référence spécifique de la grossesse.
 - Les femmes négatives pour les anticorps anti-TPO et les femmes négatives pour les anticorps anti-TPO avec un taux de TSH supérieur à la fourchette spécifique de la grossesse et inférieur à $10,0 \text{ mU/L}$.
- Le traitement par LT4 n'est pas recommandé pour les femmes négatives aux anticorps anti-TPO avec une TSH normale (TSH dans la fourchette de référence spécifique de la grossesse ou $< 4,0 \text{ mU/L}$ si indisponible).

Hypothyroïdie subclinique après l'accouchement

ETA 2014 recommande de réduire la dose de LT4 à la dose d'avant la conception.

Les femmes diagnostiquées avec une hypothyroïdie subclinique au cours de la grossesse avec une TSH inférieure à 5 mU/L et négatives pour les anticorps anti-TPO pourraient arrêter la lévothyroxine après l'accouchement, avec un contrôle de la fonction thyroïdienne 6 semaines après l'accouchement.

Les femmes diagnostiquées avec une hypothyroïdie subclinique au cours de la grossesse doivent être réévaluées 6 mois et 1 an après l'accouchement afin d'établir les besoins persistants de lévothyroxine (ETA 2014).



Autres préparations d'hormone thyroïdienne

BTA 2016 émet des recommandations spécifiques contre le traitement par l'association LT4+LT3 au cours de la grossesse. ATA 2017 et ETA 2014 ne recommandent pas d'autres préparations thyroïdiennes que la T4, telles que la T3 ou la poudre de thyroïde.

4.1.3.1.1.2. Rôle des compléments alimentaires ?

Iode

ATA 2017 et ETA 2014 ainsi que l'OMS (comme mentionné dans ATA 2017) recommandent un apport quotidien d'iode de 250 µg durant la grossesse et la lactation. Cette dose ne peut dépasser 500 µg/jour. Tous deux remarquent que ceci est habituellement réalisé par une supplémentation avec une formule contenant 150 µg d'iode/jour, idéalement dès avant la conception.

ATA 2017 recommande de l'iodure de potassium comme forme iodée, 3 mois avant une grossesse envisagée, et constate que les stratégies peuvent exiger une adaptation selon le pays d'origine.

ATA 2017 met particulièrement en garde contre des compléments alimentaires comme des algues et certaines préparations d'iode qui peuvent contenir de très grandes quantités d'iode (plusieurs milliers de fois la limite quotidienne supérieure).

L'Institute of Medicine (comme mentionné dans ATA 2017) recommande comme cibles pour l'apport total individuel d'iode (alimentaire et complément) :

- 150 µg/jour pour les femmes planifiant une grossesse,
- 220 µg/jour pour les femmes enceintes,
- 290 µg/jour pour les femmes donnant le sein,
- la limite supérieure tolérable de l'apport quotidien en iode est de 1.100 µg/jour chez tous les adultes, y compris les femmes enceintes.

ATA 2017 remarque que de nombreux pays d'Europe, **y compris la Belgique**, la république Tchèque, le Danemark, la France, la Lettonie, la Norvège, l'Espagne et le Royaume-Uni ont enregistré une carence significative en iode dans leurs populations enceintes.

Dans des pays pauvres et des régions où l'incorporation d'iode dans le sel ni les compléments quotidiens d'iode ne sont réalisables, une dose annuelle unique d'environ 400 mg d'huile iodée peut être administrée aux femmes enceintes et aux femmes en âge de procréer comme mesure temporaire de protection des populations vulnérables. Ceci ne devrait pas être appliqué comme stratégie à long terme ou dans les régions où d'autres options sont disponibles (ATA 2017).

ATA 2017 pose qu'il n'est pas nécessaire d'instaurer une supplémentation en iode chez **les femmes enceintes traitées pour une hyperthyroïdie** ou prenant de la LT4.

ETA 2014 spécifie également que l'efficacité et les effets indésirables de la prophylaxie iodée avec ou sans traitement par la lévothyroxine restent à établir chez les femmes avec une **hypothyroïdie subclinique**.

Sélénium

ATA 2017 ne recommande pas la supplémentation en sélénium pour le traitement des femmes positives pour les anticorps anti-TPO durant la grossesse.



4.1.3.1.2. Que disent les études ?

4.1.3.1.2.1. Lévothyroxine versus placebo ou pas de traitement chez les femmes enceintes présentant une hypothyroïdie subclinique

Levothyroxine versus placebo or no treatment in pregnant women with subclinical hypothyroidism

Bibliography: Ding 2021 including Nazarpour 2018, Casey 2017, Nazarpour 2017

Additional RCT's: Mir 2022, Leng 2022 and Costantine 2020

SR Ding était une synthèse méthodique évaluant les critères de jugement en matière de grossesse et néonataux de la lévothyroxine versus placebo ou pas de traitement chez les femmes avec un diagnostic d'hypothyroïdie subclinique (définie comme un taux de TSH supérieur à 4,0 mU/L et inférieur à 10,0 mU/L) au cours de la grossesse.

Cette synthèse a inclus des RCT ou des études de cohortes. Seules les 3 RCT retrouvées sont considérées dans la présente synthèse.

Une étude incluse dans la revue portait sur des femmes enceintes négatives pour les anticorps anti-TPO avec une hypothyroïdie subclinique définie comme un taux de TSH entre 2,5 et 10 mU/L. Une étude portait à la fois sur des femmes enceintes euthyroïdiennes et des femmes avec hypothyroïdie subclinique, positives pour les anticorps anti-TPO. Pour ces deux études, les données des femmes avec un taux de TSH > 4,0 mU/L ont été extraites et incluses dans la méta-analyse. La troisième étude concernait des femmes enceintes avec une hypothyroïdie subclinique, définie par un taux de TSH > 4,0 mU/L, sans mention du statut d'anticorps anti-TPO de ces femmes. Mais il est supposé être représentatif pour l'ensemble de la population.

Des RCT supplémentaires ont été retrouvées :

La RCT Mir a évalué la lévothyroxine versus pas de traitement chez des femmes enceintes avec une hypothyroïdie subclinique, définie par un taux de TSH de 2,5 à 3,9 mU/L au cours du premier trimestre ou de 3 à 4,1 mU/L au cours des second et troisième trimestres dans un centre iranien. Cette étude a inclus des femmes ayant conçu naturellement, par FIV ou sous médication. Cette étude a inclus des patients sous traitement et des groupes témoins qui n'étaient pas équilibrés quant au taux de TSH et au pourcentage de grossesses après conception naturelle.

La RCT de Leng était une étude chinoise évaluant la lévothyroxine versus placebo chez des femmes enceintes, avec une hypothyroïdie subclinique, négatives pour les anticorps anti-TPO, ayant conçu naturellement. Les grossesses en cours au moment de la mesure des critères de jugement, susceptibles d'influencer d'autres critères de jugement, étaient statistiquement plus fréquentes dans le groupe témoin.

La RCT Costantine a évalué la lévothyroxine versus pas de traitement chez des femmes enceintes avec une hypothyroïdie subclinique. Aucune information n'a été donnée quant au statut anti-TPO. Les femmes qui rapportaient des diagnostics cliniques de dépression, d'autres troubles psychiatriques et de médicaments antidépresseurs lors de l'inclusion étaient exclues.

Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans l'évaluation des résultats :

- Les 3 études incluses dans la méta-analyse étaient de bonne qualité et ont été évaluées comme à faible risque de biais. Pour le critère de jugement d'accouchement prématuré, nous avons cependant dû rétrograder pour des hétérogénéités entre les études incluses dans la



méta-analyse. Il y avait également un risque de biais en raison du suivi incertain, de déséquilibre dans la population et de notification sélective des données dans deux RCT.

- L'analyse de la méta-analyse a également inclus des études de cohorte qui ne sont pas incluses selon notre méthodologie. C'est pourquoi nous avons uniquement rapporté l'analyse de sous-groupes ainsi que des données partielles provenant exclusivement de RCT.
- Le score GRADE était rétrogradé pour le caractère indirect à cause de la population incluse dans les RCT de Leng et de Mir.
- Le groupe bibliographique a rétrogradé la plupart des critères de jugement pour imprécision en raison des intervalles de confiance larges dans les données de la méta-analyse et du faible nombre d'évènements dans les RCT de Leng et de Mir.
- La taille des RCT incluses était généralement petite.
- Plusieurs valeurs confondantes susceptibles de créer un biais n'ont pas été systématiquement rapportées pour les groupes sous traitement et témoins, notamment le statut en iode, le statut en anticorps anti-TPO, l'ethnicité, l'IMC...
- Les études différaient du point de vue de la définition de la fourchette d'hypothyroïdie subclinique de la population incluse, de l'âge gestationnel et du diagnostic et de l'instauration du traitement par la lévothyroxine, du dosage et/ou de la posologie de la lévothyroxine.
- La RCT Costantine n'a atteint que 82% de l'échantillon planifié, ce qui pourrait empêcher la détection d'un effet.

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine, placebo et pas de traitement **pour les naissances en vie** chez **les femmes enceintes avec une hypothyroïdie subclinique**.

(GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine, placebo et pas de traitement pour les différents **critères de jugement gestationnels (accouchement prématuré, fausse couche, hypertension gestationnelle, prééclampsie, diabète gestationnel, décollement placentaire, rupture prématurée des membranes)** chez **les femmes enceintes avec une hypothyroïdie subclinique**.

(GRADE pour ces différents critères de jugement : GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine, placebo et pas de traitement pour les différents **critères de jugement néonataux (faible poids en fonction de l'âge gestationnel, macrosomie, asphyxie néonatale)** chez **les femmes enceintes avec une hypothyroïdie subclinique**.

(GRADE pour ces différents critères de jugement : GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine, placebo et pas de traitement pour les **symptômes de dépression maternels et pour le nombre de femme positives pour la dépression** chez **les femmes enceintes avec une hypothyroïdie subclinique**.

(GRADE pour ces différents critères de jugement : GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

4.1.3.1.2.2. Lévothyroxine versus placebo ou pas de traitement chez les femmes enceintes présentant une hypothyroïdie subclinique et des antécédents de fausses couches à répétition

Levothyroxine versus placebo or no treatment in pregnant women subclinical hypothyroidism and a history of recurrent pregnancy loss

Bibliography: RCT: Leng 2022



Dans cette étude, la RCT de Leng, la lévothyroxine versus pas de traitement a été évaluée chez des femmes enceintes avec des antécédents de fausses couches à répétition qui avaient conçu naturellement et présentaient une hypothyroïdie subclinique (définie comme un taux de TSH entre 2,5 et 10,0 mU/L) et négatives pour les anticorps anti-TPO.

Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans l'évaluation des résultats :

- *L'étude a été rétrogradée à cause du risque dû au manque de mise en aveugle, au secret de l'attribution incertain, à la possibilité de présence d'un groupe asymétrique en raison du critère de jugement non pré-spécifié de la grossesse en cours, du suivi incertain, et du risque incertain de notification sélective à cause d'informations manquantes au sujet du manque de femmes avec une hypothyroïdie subclinique positives pour les anticorps anti-TPO, absence d'intention de traiter.*
- *L'étude a été rétrogradée pour le caractère indirect parce que seuls deux centres en Chine ont participé et les femmes incluses avec une hypothyroïdie subclinique étaient toutes négatives pour les anticorps anti-TPO, ce qui n'est pas représentatif de la population de femmes avec une hypothyroïdie subclinique.*
- *Aucun intervalle de confiance n'est mentionné mais le nombre d'évènements était faible, entraînant une imprécision.*

Chez les **femmes avec une hypothyroïdie subclinique et des antécédents de fausses couches à répétition**, la lévothyroxine a entraîné **plus de naissances en vie** par rapport à pas de traitement.

(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez les **femmes avec une hypothyroïdie subclinique et des antécédents de fausses couches à répétition**, la lévothyroxine a entraîné **un risque réduit de fausse couche** par rapport à pas de traitement.

(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez les **femmes avec une hypothyroïdie subclinique et des antécédents de fausses couches à répétition**, la lévothyroxine a entraîné **un risque accru de diabète gestationnel** par rapport à pas de traitement.

(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et pas de traitement pour d'autres **critères de jugement obstétricaux (accouchement prématuré, hypertension gestationnelle, décollement placentaire)** chez les **femmes avec une hypothyroïdie subclinique et des antécédents de fausses couches à répétition**.

(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Nous ne disposons **pas de données suffisantes** pour comparer le risque de **prééclampsie** et de **rupture prématurée des membranes** chez les **femmes avec une hypothyroïdie subclinique et des antécédents de fausses couches à répétition**.

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et pas de traitement pour d'autres **critères de jugement néonataux (petite taille pour l'âge gestationnel, macrosomie, asphyxie néonatale)** chez les **femmes avec une hypothyroïdie subclinique et des antécédents de fausses couches à répétition**.

(GRADE pour ces différents critères de jugement : GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)



4.1.3.1.2.3. Lévothyroxine versus placebo ou pas de traitement chez les femmes enceintes euthyroïdiennes positives pour les anticorps anti-TPO

Levothyroxine versus placebo or no treatment in pregnant euthyroid TPO-Ab+ women

Bibliography: Wang 2020 including Negro 2005, Negro 2006, Negro 2016, Nazarpour 2017, Wang 2017, Dhillon-Smith 2019

Additional RCT: Leng 2022

Wang 2020 était une synthèse méthodique évaluant les critères de jugement en matière de grossesse et néonataux de la lévothyroxine versus placebo ou pas de traitement chez des femmes avec une auto-immunité anti-TPO. La synthèse inclut 6 études parmi lesquels 3 études ont été effectuées chez des femmes avec des problèmes de fertilité, bénéficiant d'une reproduction assistée. Une petite étude incluait à la fois des femmes euthyroïdiennes et avec une hypothyroïdie subclinique, 4 autres études ont enrôlé des femmes euthyroïdiennes sur base d'un seuil de TSH maximal supérieur à 2,5 mU/L. Selon les valeurs seuil considérées, les femmes avec un taux de TSH dépassant 2,5 mU/L pouvaient être considérées comme présentant une hypothyroïdie subclinique.

Une RCT supplémentaire a été retrouvée (Leng 2022) qui évaluait en Chine la lévothyroxine versus pas de traitement chez des femmes enceintes, positives pour les anticorps anti-TPO, avec un taux normal de TSH (inférieur à 2,5 mU/L) et après conception naturelle.

Certains problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans l'évaluation des résultats :

- *Dans trois études, l'utilisation de l'analyse en ITT était incertaine selon le critère de jugement (parfois analysé parmi des grossesses confirmées, ou naissances en vie), l'analyse de la méta-analyse a été effectuée en ITT pour tous les critères de jugement.*
- *Une grande étude avait un faible risque de biais, une petite étude avait un risque incertain, et quatre études avaient un risque élevé, surtout en raison du manque de mise en aveugle de l'intervention.*
- *Dans une étude de taille moyenne avec une analyse par protocole, la lévothyroxine était administrée à près de la moitié du groupe témoin au cours du suivi, ce qui pourrait indiquer une confusion du traitement.*
- *Une petite étude a été rétrogradée pour un risque dû au manque de mise en aveugle, un secret d'allocation incertain, un suivi incertain, un risque incertain de notification sélective à cause d'informations manquantes au sujet du manque de femmes avec une hypothyroïdie subclinique, positives pour les anticorps anti-TPO, absence d'intention de traiter.*
- *Des femmes infertiles bénéficiant d'une reproduction assistée ne correspondent pas à la population générale. Selon le seuil de TSH, certaines femmes incluses doivent être considérées comme présentant une hypothyroïdie subclinique.*

Il n'y avait pas de différence entre la **lévothyroxine** et le placebo ou pas de traitement pour les **naissances en vie** chez les **femmes enceintes euthyroïdiennes, positives pour les anticorps anti-TPO**.

(GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence entre la **lévothyroxine** et le placebo ou pas de traitement pour les **fausses couches** chez les **femmes enceintes euthyroïdiennes, positives pour les anticorps anti-TPO**.

(GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence entre la **lévothyroxine** et le placebo ou pas de traitement pour les **grossesses cliniquement extra-utérines** chez les **femmes enceintes euthyroïdiennes, positives pour les anticorps anti-TPO**.



(GRADE pour ces critères de jugement : GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence entre la **lévothyroxine** et le placebo ou pas de traitement pour les autres **critères de jugement obstétricaux (accouchement prématuré, grossesse extra-utérine, hypertension gestationnelle, diabète gestationnel, rupture prématurée des membranes)** chez les **femmes enceintes euthyroïdiennes, positives pour les anticorps anti-TPO.**

(GRADE pour ces critères de jugement : GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Nous ne disposons pas de **données suffisantes** pour comparer le risque de **prééclampsie** et de **décollement placentaire** chez les **femmes enceintes euthyroïdiennes, positives pour les anticorps anti-TPO.**

Il n'y avait pas de différence entre la **lévothyroxine** et le placebo ou pas de traitement pour les **critères de jugement néonataux (petite taille pour l'âge gestationnel, macrosomie, asphyxie néonatale, admission en néonatalogie)** chez les **femmes enceintes euthyroïdiennes, positives pour les anticorps anti-TPO.**

(GRADE pour ces critères de jugement : GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence entre la **lévothyroxine** et le placebo ou pas de traitement pour le **poids à la naissance** chez les **femmes enceintes euthyroïdiennes, positives pour les anticorps anti-TPO.**

(GRADE B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

4.1.3.1.2.4. Lévothyroxine versus placebo ou pas de traitement chez les femmes euthyroïdiennes, positives pour les anticorps anti-TPO avec des fausses couches à répétition

Levothyroxine versus placebo or no treatment in euthyroid TPO-Ab positive pregnant women with recurrent pregnancy loss

Bibliography: RCT's: Leng 2022 and Van Dijk 2022
--

L'étude de Leng 2022 a évalué la lévothyroxine versus pas de traitement chez des femmes enceintes, positives pour les anticorps anti-TPO, avec un taux normal de TSH (défini comme inférieur à 2,5 mU/L) et des fausses couches à répétition.

L'étude Van Dijk 2022 a évalué la lévothyroxine versus placebo chez des femmes enceintes, positives pour les anticorps anti-TPO avec un taux de TSH normal et des fausses couches à répétition. Les femmes tentant de concevoir avec ou sans technologie de reproduction assistée ont été incluses. Pour la TSH, l'intervalle de référence le plus courant était 0,5 – 5,0 mU/L. Selon les valeurs seuil considérées, les femmes avec un taux de TSH dépassant 2,5 mU/L pouvaient être considérées comme présentant une hypothyroïdie subclinique.

Les populations incluses dans les deux études étaient différentes selon les seuils de taux de TSH pour le statut d'euthyroïdie. Une des études a également inclus des femmes faisant appel à la reproduction assistée. Les deux études différaient au sujet de l'âge gestationnel lors de l'inclusion, et quant à l'instauration du traitement. La dose de lévothyroxine et la posologie était différente entre les deux études.

D'autres considérations méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans l'évaluation des résultats :

- 1 étude avait un secret d'allocation incertain et n'était pas mise en aveugle,



- 1 étude avait un suivi incertain et un risque de groupes d'intervention et témoin déséquilibrés, seul le critère de jugement primaire a été notifié sur base de l'intention de traiter,
- 2 études ont été évaluées comme ayant un risque de biais de notification.
- La taille des études est petite, ce qui pourrait signifier qu'elles manquent de puissance pour détecter un effet.

Chez les **femmes enceintes, euthyroïdiennes, positives pour les anticorps anti-TPO, avec des antécédents de fausses couches à répétition**, la **lévothyroxine** a entraîné **plus de naissances en vie** par rapport à pas de traitement dans une étude et n'a entraîné **aucune différence** par rapport à placebo dans une autre étude.

(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez les **femmes enceintes, euthyroïdiennes, positives pour les anticorps anti-TPO, avec des antécédents de fausses couches à répétition**, la **lévothyroxine** a entraîné **moins de fausses couches** par rapport à pas de traitement dans une étude et n'a entraîné **aucune différence** par rapport à placebo dans une autre étude.

(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** entre la **lévothyroxine** et le placebo ou pas de traitement pour d'autres **critères de jugement obstétricaux (accouchement prématuré, grossesse et grossesse en cours, grossesse extra-utérine et grossesse de localisation inconnue, hypertension gestationnelle, prééclampsie, diabète gestationnel, rupture prématurée des membranes)** chez les **femmes enceintes euthyroïdiennes, positives pour les anticorps anti-TPO, avec des antécédents de fausses couches à répétition**.

(GRADE pour ces critères de jugement : (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** entre la **lévothyroxine** et le placebo ou pas de traitement pour les **critères de jugement néonataux (petite taille pour l'âge gestationnel, macrosomie, survie à 28 jours d'âge néonatal)** chez les **femmes enceintes euthyroïdiennes, positives pour les anticorps anti-TPO, avec des antécédents de fausses couches à répétition**.

(GRADE pour ces critères de jugement : (GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Nous ne disposons pas de données suffisantes pour comparer le **risque de décollement placentaire et d'asphyxie du nouveau-né**, chez les **femmes enceintes euthyroïdiennes, positives pour les anticorps anti-TPO, avec des antécédents de fausses couches à répétition**.

Il n'y avait **pas de différence** entre la **lévothyroxine** et placebo ou pas de traitement pour **des effets indésirables sévères chez les femmes enceintes euthyroïdiennes, positives pour les anticorps anti-TPO, avec des antécédents de fausses couches à répétition**.

(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)



4.1.3.2. Avis de l'expert

4.1.3.2.1. Unuane (Unuane 2022) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

Compte tenu des effets indésirables possibles de l'**hypothyroïdie** maternelle sur le déroulement de la grossesse (voir supra), un traitement de substitution oral par lévothyroxine (LT4) est recommandé. En cas de **nouveau diagnostic d'hypothyroïdie**, une dose initiale de 1,2 -1,6 µg/kg/jour peut être utilisée (Alexander 2017).

Le traitement systématique **en cas d'hypothyroïdie subclinique** est recommandé lorsque le taux de TSH dépasse 10,0 mU/L, quel que soit le statut auto-immun.

Le traitement semble également recommandé à partir d'une valeur de TSH supérieure à la référence de TSH spécifique à la grossesse (ou à partir d'une valeur de TSH $\geq 4,0$ mU/L si la TSH de référence spécifique à la grossesse n'est pas disponible) chez les femmes présentant un risque accru de développer une hypothyroïdie pendant la grossesse (TAI+).

Ici, une dose initiale de 1,0 µg/kg/jour peut être utilisée (Alexander 2017).

Un objectif raisonnable est d'obtenir une concentration de TSH dans la moitié inférieure de la valeur de référence spécifique au trimestre. Si celle-ci n'est pas disponible, il est raisonnable de viser une concentration de TSH $\leq 2,5$ mU/L (Alexander 2017).

Chez les femmes **atteintes d'hypothyroïdie déjà traitées par lévothyroxine** et qui envisagent une grossesse, la TSH sérique doit être évaluée avant la conception et la dose de lévothyroxine ajustée pour obtenir une valeur de TSH comprise entre la limite inférieure de référence et 2,5 mU/L (Alexander 2017).

En cas de grossesse suspectée ou **avérée chez des patientes présentant une hypothyroïdie connue** sous traitement de substitution, la dose de lévothyroxine doit être augmentée de ~20-30% (par exemple en administrant 2 comprimés supplémentaires de la dose quotidienne actuelle de lévothyroxine de la patiente chaque semaine) (Alexander 2017).

Il n'existe pas de recommandations générales pour les compléments alimentaires autres que l'iode.

Toutes les femmes enceintes devraient prendre environ 250 µg d'iode par jour.

Les femmes qui souhaitent être enceintes ou qui le sont doivent compléter leur alimentation avec un complément oral quotidien contenant 150 µg d'iode sous forme d'iodure de potassium. Le traitement commencera idéalement 3 mois avant la grossesse prévue (Alexander 2017)

4.1.3.2.2. Kaufman (Kaufman 2022) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

Suivi du traitement de la fertilité et de la grossesse

Avant de commencer un traitement de fertilité chez une femme souffrant d'hypothyroïdie et traitée par lévothyroxine, il est recommandé de vérifier la TSH et d'ajuster la dose si nécessaire pour obtenir une TSH $< 2,5$ mU/L (mais $>$ limite inférieure de la gamme de référence). Le contrôle de la TSH avant le début du traitement est également recommandé chez les patientes non-traitées dont la présence d'une auto-immunité thyroïdienne est connue : le début de la lévothyroxine est recommandé à une TSH > 4 mU/L (ou $>$ valeur de référence supérieure) ; un traitement à faible dose de lévothyroxine (25-50 µg) peut être envisagé sur une base individuelle à une TSH $> 2,5$ mU/L et $< 4,0$ mU/L Les niveaux élevés d'œstrogènes pendant la stimulation ovarienne dans le cadre des traitements de fertilité entraînent une augmentation des concentrations sanguines de globuline liant la thyroxine



(TBG), ce qui se traduit par une augmentation de la fixation de T4 aux protéines et une diminution de la T4 libre. Cet effet peut persister jusqu'à 3 mois. Par conséquent, chez les femmes sous traitement de substitution par lévothyroxine, des contrôles sériels de la TSH sont recommandés après la stimulation ovarienne, avec des ajustements éventuels de la dose visant à obtenir une TSH <2,5 mU/L.

Les femmes traitées pour une hypothyroïdie et en âge de procréer doivent être informées de la nécessité probable de doses plus élevées de lévothyroxine pendant la grossesse, dès le début du premier trimestre. Chez les femmes traitées par lévothyroxine pour une hypothyroïdie et qui planifient une grossesse, il est recommandé de contrôler la TSH et éventuellement d'ajuster la dose de lévothyroxine pour obtenir une TSH cible comprise entre la limite inférieure de la valeur de référence et 2,5 mU/L. Une fois le test de grossesse positif connu, la patiente peut augmenter de manière autonome la dose de lévothyroxine de 20 à 30% ; cela peut se faire, par exemple, en prenant une double dose 2 jours par semaine. Les valeurs de référence pour la TSH pendant la grossesse sont plus basses qu'en dehors de la grossesse avec une réduction de la limite inférieure de 0,1 à 0,2 mU/L et de la limite supérieure de 0,5 à 1 mU/L. L'idéal est d'utiliser des valeurs de référence spécifiques à la grossesse et au laboratoire ; lorsque celles-ci ne sont pas disponibles, une limite supérieure de 4 mU/L peut être utilisée. Pour les patientes souffrant d'hypothyroïdie et traitées par lévothyroxine, on vise une TSH dans la moitié inférieure de la valeur de référence spécifique à la grossesse pendant la grossesse ou, à défaut, une TSH <2,5 mU/L (mais >0,4 mU/L). La TSH doit être contrôlée dès que possible après la confirmation de la grossesse, puis toutes les 4 semaines jusqu'au milieu de la grossesse, puis au moins une fois de plus vers la 30^e semaine de grossesse. Les femmes prenant un traitement par lévothyroxine ne doivent pas prendre de complément d'iode pendant la grossesse.

Chez les femmes euthyroïdiennes non traitées présentant des anticorps anti-TPO ou anti-thyroglobuline positifs, et chez les autres femmes euthyroïdiennes présentant un risque accru de développer une hypothyroïdie pendant la grossesse en raison d'une capacité de réserve thyroïdienne réduite (après une thyroïdectomie partielle ; après un traitement à l'iode radioactif), il est également recommandé de contrôler la TSH toutes les 4 semaines pendant la grossesse jusqu'au milieu de la grossesse et à nouveau vers la 30^e semaine de grossesse. L'instauration de la lévothyroxine est recommandée lorsque la TSH est supérieure aux valeurs de référence pour la grossesse (ou >4,0 mU/L) ; l'instauration de la lévothyroxine à faible dose peut également être envisagée sur une base individuelle pour une TSH >2,5 mU/L et <4,0 mU/L (Alexander 2017, Ly 2021).

Chez les femmes traitées pour une hypothyroïdie, au moment du post-partum, un retour à la dose de lévothyroxine utilisée avant la grossesse peut être effectué, suivi d'un contrôle de la TSH sérique après 6 semaines. Parfois, une augmentation de la dose est de toute façon nécessaire, par exemple en raison de la progression d'une thyroïdite auto-immune dans le post-partum. Lorsqu'on commence à administrer une faible dose de lévothyroxine pendant la grossesse, on peut essayer d'arrêter le traitement en effectuant un premier contrôle de la TSH après 6 semaines ; évidemment, pour le confort de la patiente, il n'est pas nécessaire de le faire au début du post-partum.

4.1.3.3. Conclusion du jury

Dans le cas d'une hypothyroïdie maternelle, un traitement de substitution à la lévothyroxine par voie orale est recommandé, compte tenu des répercussions négatives potentielles d'une hypothyroïdie maternelle non traitée sur le développement néonatal et l'évolution de la grossesse. (ATA 2017, ETA 2014, BTA 2016, Decallonne 2022) (*Avis d'expert, recommandation forte*)

Dans le cas d'un nouveau diagnostic d'hypothyroïdie, une dose de départ de 1,2 - 1,6 µg/kg/jour peut être utilisée (en tenant compte du contexte clinique). (*Avis d'expert, recommandation forte*)



En cas d'hypothyroïdie connue, l'ATA 2017 recommande de doser la TSH sérique en phase préconceptionnelle et d'adapter la dose de lévothyroxine pour atteindre une valeur de TSH située entre le seuil de référence inférieur et 2,5. (*Avis d'expert, recommandation forte*) Dès le début de la grossesse, la dose préconceptionnelle de lévothyroxine doit être augmentée de 20-30% (par exemple en ingérant 2 comprimés supplémentaires par semaine). (ATA 2017, Kaufman 2022) (*Avis d'expert, recommandation faible*)

Il est raisonnable de viser un niveau de TSH dans la moitié inférieure de l'intervalle de référence spécifique au trimestre ou inférieur à 2,5 mU/L. (ATA 2017, ETA 2014) (*Avis d'expert, recommandation faible*)

Pour le traitement de l'hypothyroïdie subclinique chez la femme enceinte, la littérature et les guides de pratique ne font état d'aucun consensus général en vigueur. La littérature est très hétérogène en ce qui concerne les populations étudiées (valeurs seuils de TSH, statut TPOAb, ...) et les critères de jugement des études (néonatal, obstétrique, complications graves, ...).

Le traitement à la lévothyroxine semble toujours indiqué chez les femmes enceintes souffrant d'hypothyroïdie subclinique en cas de TSH sérique >10 mU/L, indépendamment de l'état auto-immunitaire de la femme. (ATA 2017, Unuane 2022). (*Avis d'expert, recommandation forte*)

S'il y a la présence d'anticorps anti-TPO (TPOAb) ou s'il y a des antécédents de fausses couches ou naissances prématurées à répétition, le traitement à la lévothyroxine peut être envisagé, certainement si le TSH sérique > 4 mU/L. (ATA 2017, Unuane 2022). (*GRADE C, recommandation faible*)

Il est raisonnable de viser un niveau de TSH dans la moitié inférieure de l'intervalle de référence spécifique au trimestre ou inférieur à 2,5 mU/L (ATA 2017, ETA 2014). En cas de nouveau diagnostic en période de grossesse, on peut commencer par une dose de 1,2 µg/kg/jour, en fonction du contexte clinique (ETA 2014). (*Avis d'expert, recommandation forte*)

Le traitement à la lévothyroxine doit faire l'objet d'une évaluation pour toutes les femmes en post-partum. En cas d'hypothyroïdie connue, on revient à la dose de lévothyroxine en phase préconceptionnelle ou à une dose inférieure si c'est possible. Si le traitement à la lévothyroxine a été initié durant la grossesse, l'arrêt de ce traitement doit être envisagé, notamment en cas de dose < 50 µg/jour. (ATA 2017, Kaufman 2022). Le jury estime qu'un contrôle de la concentration en TSH sérique à 6 semaines de post-partum peut être envisagé, surtout si des symptômes apparaissent. (ETA 2014) (*Avis d'expert, recommandation faible*)

La carence iodée connaît une prévalence élevée en Belgique. Il est par conséquent recommandé de prendre un complément de 150 µg d'iodure de potassium sur une base quotidienne (le Kelp, qui contient une concentration en iode variable et parfois toxique, est obsolète), de manière optimale à partir de trois mois en phase préconceptionnelle, durant toute la grossesse et l'allaitement. Ne sont pas concernées les femmes jadis traitées pour hyperthyroïdie. Cette indication n'atteste d'aucune plus-value pour d'autres compléments alimentaires. (ATA 2017, Unuane 2022) (*Avis d'expert, recommandation forte*)



4.1.4. Comment assurer le suivi ?

4.1.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.1.4.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Suivi de l'hypofonction thyroïdienne chez les femmes enceintes

ATA 2017 recommande de suivre les **femmes avec une hypothyroïdie subclinique avérée** (traitée ou non) ou **celles à risque** d'hypothyroïdie (comme les patientes euthyroïdiennes mais positives pour les anticorps anti TPO ou anti-Tg, après une héli-thyroïdectomie, ou traitées à l'iode radioactif) avec :

- une mesure de la TSH sérique toutes les 4 semaines jusqu'à la mi-grossesse
- au moins une fois vers les 30 semaines de grossesse.

ETA 2014 recommande de suivre l'**hypothyroïdie subclinique** durant la grossesse en contrôlant les taux de TSH :

- toutes les 4 à 6 semaines au cours du premier trimestre
- une fois pendant le deuxième et troisième trimestre

Pour les femmes avec une hypothyroïdie traitée de façon adéquate, ATA 2017 ne recommande aucun autre test maternel ni fœtal (comme des échographies fœtales en série, tests anténatals et/ou prise de sang ombilical) au-delà de la mesure de la fonction thyroïdienne maternelle, sauf besoin en raison d'autres circonstances de la grossesse. Les femmes présentant une maladie de Graves' effectivement traitée par ablation à l'aide d'iode 131 ou chirurgie font exception. Elles exigent un suivi des anticorps des récepteurs de la TSH (anti-TR).

Pour les **femmes hypothyroïdiennes** traitées par LT4 qui **planifient une grossesse**, ATA 2017 recommande d'évaluer la TSH sérique avant la conception, et d'ajuster la dose de LT4 pour obtenir un taux de TSH entre la limite de référence inférieure et 2,5 mU/L.

4.1.4.1.2. Que disent les études ?

L'analyse de la littérature n'a révélé aucune étude à ce sujet.

4.1.4.2. Avis de l'expert

4.1.4.2.1. Unuane (Unuane 2022) (*traduction* : *texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

Pendant la grossesse, les tests thyroïdiens doivent être contrôlés toutes les 4 à 6 semaines.

Après l'accouchement, la LT4 doit être ramenée à la dose de la patiente avant la conception. Des tests supplémentaires de la fonction thyroïdienne doivent être effectués environ 6 semaines après l'accouchement (Alexander 2017).



4.1.4.2.1. Kaufman (Kaufman 2022) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

Suivi du traitement de la fertilité et de la grossesse

Avant de commencer un traitement de fertilité chez une femme souffrant d'hypothyroïdie et traitée par lévothyroxine, il est recommandé de vérifier la TSH et d'ajuster la dose si nécessaire pour obtenir une TSH <2,5 mU/L (mais > limite inférieure de la gamme de référence). Le contrôle de la TSH avant le début du traitement est également recommandé chez les patientes non-traitées dont la présence d'une auto-immunité thyroïdienne est connue : le début de la lévothyroxine est recommandé à une TSH >4 mU/L (ou > limite supérieure des valeurs de référence) ; un traitement à faible dose de lévothyroxine (25-50 µg) peut être envisagé sur une base individuelle à une TSH >2,5 mU/L et <4,0 mU/L. Les niveaux élevés d'œstrogènes pendant la stimulation ovarienne dans le cadre des traitements de fertilité entraînent une augmentation des concentrations sanguines de globuline liant la thyroxine (TBG), ce qui se traduit par une augmentation de la fixation de T4 aux protéines et une diminution de la T4 libre. Cet effet peut persister jusqu'à 3 mois. Par conséquent, chez les femmes sous traitement de substitution par lévothyroxine, des contrôles sériels de la TSH sont recommandés après la stimulation ovarienne, avec des ajustements éventuels de la dose visant à obtenir une TSH <2,5 mU/L.

Les femmes traitées pour une hypothyroïdie et en âge de procréer doivent être informées de la nécessité probable de doses plus élevées de lévothyroxine pendant la grossesse, dès le début du premier trimestre. Chez les femmes traitées par lévothyroxine pour une hypothyroïdie et qui planifient une grossesse, il est recommandé de contrôler la TSH et éventuellement d'ajuster la dose de lévothyroxine pour obtenir une TSH cible comprise entre la limite inférieure de la valeur de référence et 2,5 mU/L. Une fois le test de grossesse positif connu, la patiente peut augmenter de manière autonome la dose de lévothyroxine de 20 à 30% ; cela peut se faire, par exemple, en prenant une double dose 2 jours par semaine. Les valeurs de référence pour la TSH pendant la grossesse sont plus basses qu'en dehors de la grossesse avec une réduction de la limite inférieure de 0,1 à 0,2 mU/L et de la limite supérieure de 0,5 à 1 mU/L. L'idéal est d'utiliser des valeurs de référence spécifiques à la grossesse et au laboratoire ; lorsque celles-ci ne sont pas disponibles, une limite supérieure de 4 mU/L peut être utilisée. Pour les patientes souffrant d'hypothyroïdie et traitées par lévothyroxine, on vise une TSH dans la moitié inférieure de la valeur de référence spécifique à la grossesse pendant la grossesse ou, à défaut, une TSH <2,5 mU/L (mais >0,4 mU/L). La TSH doit être contrôlée dès que possible après la confirmation de la grossesse, puis toutes les 4 semaines jusqu'au milieu de la grossesse, puis au moins une fois de plus vers la 30^e semaine de grossesse. Les femmes prenant un traitement par lévothyroxine ne doivent pas prendre de complément d'iode pendant la grossesse.

Chez les femmes euthyroïdiennes non traitées présentant des anticorps anti-TPO ou anti-thyroglobuline positifs, et chez les autres femmes euthyroïdiennes présentant un risque accru de développer une hypothyroïdie pendant la grossesse en raison d'une capacité de réserve thyroïdienne réduite (après une thyroïdectomie partielle ; après un traitement à l'iode radioactif), il est également recommandé de contrôler la TSH toutes les 4 semaines pendant la grossesse jusqu'au milieu de la grossesse et à nouveau vers la 30^e semaine de grossesse. L'instauration de la lévothyroxine est recommandée lorsque la TSH est supérieure aux valeurs de référence pour la grossesse (ou >4,0 mU/L) ; l'instauration de la lévothyroxine à faible dose peut également être envisagée sur une base individuelle pour une TSH >2,5 mU/L et <4,0 mU/L (Alexander 2017, Ly 2021).

Chez les femmes traitées pour une hypothyroïdie, au moment du post-partum, un retour à la dose de lévothyroxine utilisée avant la grossesse peut être effectué, suivi d'un contrôle de la TSH sérique après 6 semaines. Parfois, une augmentation de la dose est de toute façon nécessaire, par exemple en raison de la progression d'une thyroïdite auto-immune dans le post-partum. Lorsqu'on commence à administrer une faible dose de lévothyroxine pendant la grossesse, on peut essayer d'arrêter le



traitement en effectuant un premier contrôle de la TSH après 6 semaines ; évidemment, pour le confort de la patiente, il n'est pas nécessaire de le faire au début du post-partum.

4.1.4.3. Conclusion du jury

L'hypothyroïdie et l'hypothyroïdie subclinique (traitée ou non) feront l'objet d'un suivi toutes les 4 semaines pendant la première moitié de la grossesse par des dosages de TSH sérique, ensuite à 30 semaines et à 4 à 6 semaines de post-partum. (ATA 2017) (*Avis d'expert, recommandation faible*)

La littérature recommande aussi de suivre de près les femmes euthyroïdiennes positives aux TPOAb durant la grossesse, indépendamment de leurs antécédents obstétricaux. (*GRADE C, recommandation faible*)

Le jury est d'avis que le contrôle de la concentration en TSH sérique à 6 semaines de post-partum peut être envisagé dans ce groupe, surtout en cas d'apparition de symptômes. (ETA 2014) (*Avis d'expert, recommandation faible*)

4.2. Problèmes de fertilité

4.2.1. Comment établir le lien ? Quels tests/examens ?

4.2.1.1. Comment établir un lien entre la fertilité et l'hypothyroïdie subclinique ? Quels tests/examens sont utiles et lesquels ne le sont pas ?

4.2.1.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.2.1.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Relation entre l'hypofonction thyroïdienne et les problèmes de fertilité

Hypothyroïdie avérée

ETA 2021 suggère que l'hypothyroïdie avérée est associée à un risque accru d'effets indésirables sur la fertilité ainsi que des complications précoces ou tardives au cours de la grossesse.

Hypothyroïdie subclinique

ASRM 2015 rapporte qu'il y a insuffisamment de preuves que l'hypothyroïdie subclinique (définie comme un taux de TSH > 2,5 mU/L avec une T4 libre normale) serait associée à une infertilité. C'est également suggéré par ETA 2021. Cependant, ETA 2021 remarque que l'association avec des critères de jugement défavorables en matière de fertilité semblent apparaître à des taux de TSH > 4,0 mU/L.



Auto-immunité

Selon ASRM 2015 il y a de bonnes preuves que l'auto-immunité thyroïdienne est associée avec des fausses couches et des preuves crédibles qu'elle est associée à une infertilité. ETA 2021 rapporte une prévalence accrue d'anticorps anti-thyroïdiens (TAI) (essentiellement anti-TPO) chez les femmes avec des fausses couches à répétition et une fertilité réduite et associée avec des taux réduits d'hormone anti-müllérienne (AMH).

4.2.1.1.1.2. Que disent les études ?

L'analyse de la littérature n'a révélé aucune étude à ce sujet.

4.2.1.1.2. Avis de l'expert (Unuane 2022) (*traduction* : *texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

Un statut TAI positif augmente le risque de développer une hypothyroïdie (sub)clinique, en particulier pendant la grossesse (voir supra).

Étant donné l'effet négatif potentiel d'un dysfonctionnement de la thyroïde sur la fertilité, il semble approprié de dépister une maladie thyroïdienne sous-jacente chez les patients confrontés à l'infertilité. L'évaluation initiale du laboratoire doit comprendre au moins des analyses de la TSH et des anticorps anti-TPO (Alexander 2017).

4.2.1.1.3. Conclusion du jury

Dans la littérature, on ne trouve aucune association cohérente entre l'hypofertilité et l'hypothyroïdie subclinique, notamment en cas de concentration en TSH sérique > 4,0 mU/L. (ETA 2021)

Il est établi de façon raisonnable que l'auto-immunité thyroïdienne est associée à l'infertilité. La prévalence de l'auto-immunité thyroïdienne a augmenté chez les femmes atteintes de SOPK et d'endométriose. (*Avis d'expert*)

On observe une prévalence accrue d'anticorps anti-TPO chez les femmes ayant subi des pertes de grossesse répétées et atteintes d'hypofertilité, en lien avec des taux d'AMH plus bas. (ETA 2021)

Compte tenu de l'effet néfaste potentiel de la dysfonction thyroïdienne sur la fertilité, il semblerait judicieux de dépister la présence de maladies thyroïdiennes sous-jacentes chez les patients confrontés à des problèmes de fertilité. L'évaluation initiale en laboratoire doit inclure au moins la TSH et les TPOAb. (*Avis d'expert, recommandation forte*)

4.2.1.2. Comment établir un lien entre la fertilité et l'hypothyroïdie ? Quels tests/examens sont utiles et lesquels ne le sont pas ?

4.2.1.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.2.1.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Les données relatives aux guides de pratique pertinents se retrouvent à la question [4.2.1.1](#). La plus



importante est la phrase suivante :

Hypothyroïdie avérée

ETA 2021 suggère que l'hypothyroïdie avérée est associée à un risque accru d'effets indésirables sur la fertilité ainsi que des complications précoces ou tardives au cours de la grossesse.

4.2.1.2.1.2. Que disent les études ?

L'analyse de la littérature n'a révélé aucune étude à ce sujet.

4.2.1.2.2. Avis de l'expert (Unuane 2022) (*traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

Le jury renvoie ici à la réponse à la question [4.2.1.1.](#)

4.2.1.2.3. Conclusion du jury

Le jury se réfère à l'ETA 2021 qui suggère que l'hypothyroïdie manifeste est associée à un risque accru d'effets indésirables sur la fertilité et de complications précoces et tardives de la grossesse.

On observe une prévalence accrue d'anticorps anti-TPO chez les femmes ayant subi des pertes de grossesse répétées et atteintes d'hypofertilité, en lien avec des taux d'AMH plus bas. (ETA 2021) (*Avis d'expert*)

Compte tenu de l'effet néfaste potentiel de la dysfonction thyroïdienne sur la fertilité, il semblerait judicieux de dépister la présence de maladies thyroïdiennes sous-jacentes chez les patients confrontés à des problèmes de fertilité. L'évaluation initiale en laboratoire doit inclure au moins la TSH et les TPOAb. (Unuane 2022) (*Avis d'expert, recommandation forte*)

4.2.2. Est-il recommandé d'effectuer un dépistage en cas d'infertilité ?

4.2.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.2.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Dépistage de l'hypofonction thyroïdienne chez les femmes avec des problèmes de fertilité

ATA 2017 pose qu'il n'y a pas de preuves suffisantes pour recommander pour ou contre un dépistage systématique de taux anormaux de TSH avant la conception, à l'exception de femmes envisageant une reproduction assistée ou celles présentant une positivité d'anticorps anti-TPO.

Tant ATA 2017 que ETA 2021 recommandent l'évaluation de la TSH sérique pour toutes les femmes cherchant de l'aide pour une infertilité. Le même point de vue est considéré comme raisonnable par ASRM 2015.



ETA 2021 recommande également le dépistage d'anticorps anti-TPO et mentionne que les anticorps anti-Tg peuvent être ajoutés systématiquement, selon les règles des autorités réglementaires locales. ETA 2021 suggère un dépistage des anticorps anti-Tg chez les femmes à fertilité réduite avec des taux de TSH > 2,5 mU/L et sans taux accru d'anticorps anti-TPO.

ETA 2021 recommande également le dépistage de la TSH sérique et de l'auto-immunité chez

- les femmes avec une insuffisance ovarienne primaire (POI) et une réserve ovarienne réduite (DOR),
- les femmes subfertiles avec une subfertilité inexplicée,
- les femmes subfertiles à la fin de leur âge de procréation (c'est-à-dire ≥ 35 ans).

ASRM 2015 ne recommande pas le dosage systématique des anticorps anti-TPO mais suggère de le considérer si les valeurs de la TSH sont plusieurs fois > 2,5 mU/L ou en présence d'autres facteurs de risque de maladie thyroïdienne.

ASRM estime également que, si des anticorps anti-TPO sont détectés, les taux de TSH doivent être vérifiés.

4.2.2.1.2. Que disent les études ?

L'analyse de la littérature n'a révélé aucune étude à ce sujet.

4.2.2.2. Avis de l'expert (Unuane 2022) (*traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

Étant donné l'effet négatif possible d'un dysfonctionnement de la thyroïde sur la fertilité, il semble approprié de dépister les troubles thyroïdiens sous-jacents chez les patients confrontés à l'infertilité. Le bilan biologique initial doit comprendre au moins la TSH et les anti-TPO. Actuellement, la valeur ajoutée du dosage des anticorps anti-Tg dans ce contexte n'est pas entièrement claire dans la littérature (Alexander 2017, Unuane 2013)

4.2.2.3. Conclusion du jury

Compte tenu de l'effet néfaste potentiel de la dysfonction thyroïdienne sur la fertilité, il semblerait judicieux de dépister la présence de maladies thyroïdiennes sous-jacentes chez les patients confrontés à des problèmes de fertilité. L'évaluation initiale en laboratoire doit inclure la TSH (ATA 2017, ETA 2021) et les TPOAb (ETA 2021). (*Avis d'expert, recommandation forte*)

Il n'y a pas de place pour un dosage de la T3 libre. (*Avis d'expert, recommandation forte*)

La prévalence des anticorps anti-Tg (TgAb) dans la population générale est très élevée, et la plus-value du dosage des TgAb dans un contexte clinique ne tient donc pas la route pour cette population spécifique présentant des problèmes de fertilité. (Decallonne 2022) (*Avis d'expert, recommandation forte*)



4.2.3. Comment traiter cette population ? L'alimentation et les compléments alimentaires ont-ils un rôle à jouer dans ce cas, et si oui, lequel ?

4.2.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.2.3.1.1. Que disent les guides de pratique ?

4.2.3.1.1.1. Prise en charge de l'hypofonction thyroïdienne

Hypothyroïdie avérée

ATA 2017 et ETA 2021 s'accordent à recommander le traitement par la LT4 pour les femmes infertiles avec une hypothyroïdie avérée et qui désirent une grossesse.

Hypothyroïdie subclinique

ATA 2017 pose qu'il n'y a pas de preuves suffisantes pour déterminer si le traitement par la LT4 améliore la fertilité chez les femmes présentant une hypothyroïdie subclinique, négatives pour les auto-anticorps thyroïdiens et qui tentent une conception naturelle (sans techniques de reproduction assistée). Elle reconnaît qu'il pourrait être envisagé en raison de sa capacité de prévenir la progression vers une hypothyroïdie plus significative une fois la grossesse obtenue et le risque minimum inhérent aux doses faibles (25 à 50 µg/jour).

Par contre, ETA 2021 et ARSM 2015 recommandent un traitement par LT4 lorsque les valeurs de la TSH dépassent 4,0 mU/L pour maintenir les taux en-dessous de 2,5 mU/L.

ASRM 2015 ajoute que si les taux de TSH avant la grossesse se situent entre 2,5 et 4 mU/L, les options de prise en charge comprennent soit le suivi des taux, et le traitement lorsque la TSH > 4 mU/L, ou le traitement à la lévothyroxine pour maintenir la TSH < 2,5 mU/L.

Auto-immunité

ATA 2017 manque de formuler quelque recommandation au sujet du traitement par LT4 pour les femmes **euthyroïdiennes** non enceintes, positives pour les auto-anticorps thyroïdiens qui tentent une conception naturelle (sans PMA) étant donné que les preuves sont insuffisantes pour déterminer s'il améliore la fertilité.

ETA 2021 :

- recommande le traitement par LT4 chez les femmes avec des anticorps thyroïdiens et des taux de TSH > 4,0 mU/L pour maintenir les taux de TSH < 2,5 mU/L.
- suggère le traitement au cas par cas par LT4 chez les femmes subfertiles avec des anticorps thyroïdiens et un taux sérique de TSH > 2,5 mU/L pour permettre une réserve ovarienne optimisée et un développement embryonnaire optimisé.

ARSM 2015 affirme considérer le traitement si des **anticorps anti-TPO** sont détectés **et le taux de TSH dépasse 2,5 mU/L**.



4.2.3.1.1.2. Rôle des compléments alimentaires

Aucun guide de pratique ne formule de recommandations spécifiques au sujet de l'emploi de compléments alimentaires pour une hypofonction thyroïdienne chez les femmes avec des problèmes de fertilité.

4.2.3.1.2. Que disent les études ?

4.2.3.1.2.1. Lévothyroxine versus placebo pour les femmes avec une fertilité réduite, une maladie thyroïdienne auto-immunitaire euthyroïdienne et une hypothyroïdie subclinique

Levothyroxine versus placebo for subfertile women with euthyroid autoimmune thyroid disease and subclinical hypothyroidism

Bibliography: Dhillon-Smith 2019

Une RCT (Dhillon-Smith 2019) a évalué la lévothyroxine versus placebo chez des femmes avec des antécédents de fausses couches ou d'infertilité, euthyroïdiennes et positives pour les anticorps anti-TPO, et qui tentaient de concevoir naturellement ou par conception assistée.

Dans cette RCT une sous-analyse pré-spécifiée de femmes avec un taux de TSH > 2,5 mU/L a été effectuée.

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour le **taux de naissances en vie après au moins 34 semaines** chez les **femmes avec des problèmes de fertilité, une maladie thyroïdienne auto-immunitaire euthyroïdienne et un taux de TSH > 2,5 mU/L**.

(GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

4.2.3.2. Avis de l'expert (Unuane 2022) (*traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

Compte tenu des effets indésirables possibles de l'**hypothyroïdie** maternelle sur la fertilité féminine (voir supra), un traitement de substitution oral par la lévothyroxine (LT4) est recommandé. Pour un **nouveau diagnostic d'hypothyroïdie**, une dose initiale de 1,2 - 1,6 µg/kg/jour peut être utilisée. (Alexander 2017)

Le traitement systématique **en cas d'hypothyroïdie subclinique** est recommandé lorsque la valeur de TSH dépasse 10,0 mU/L.

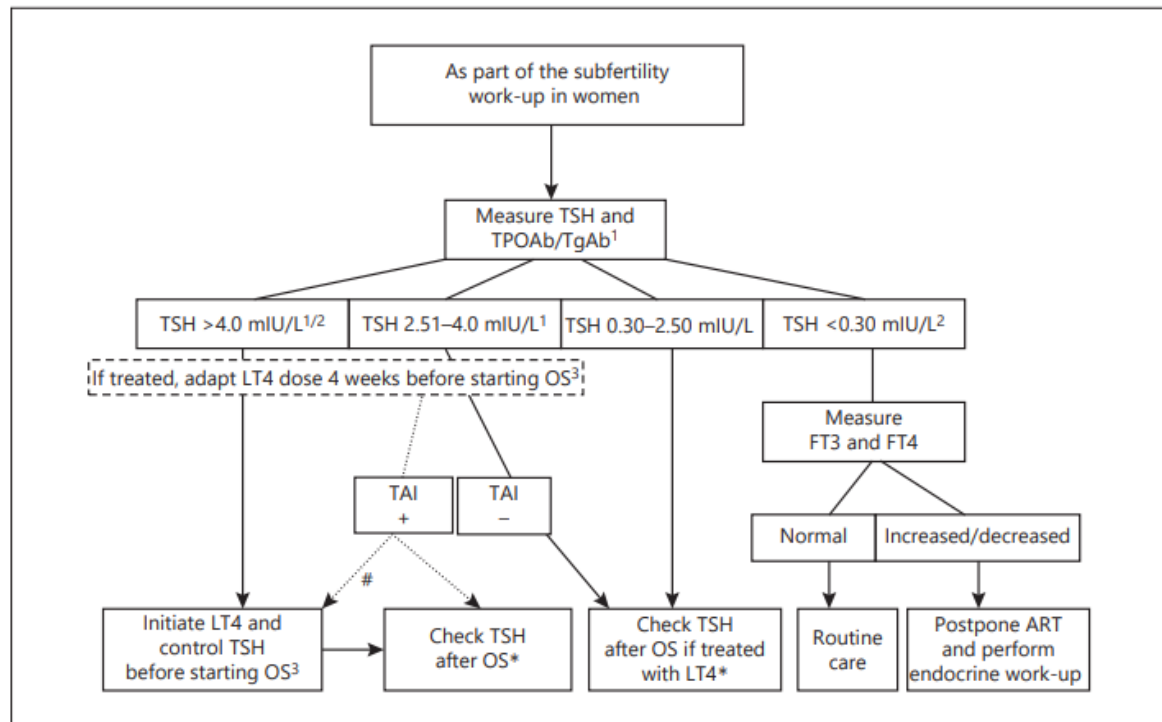
Le traitement semble également recommandé à partir d'une valeur de TSH supérieure à la référence de TSH spécifique à la grossesse (ou à partir d'une valeur de TSH ≥ 4,0 mU/L si la référence de TSH spécifique à la grossesse n'est pas disponible) chez les femmes présentant un risque accru de développer une hypothyroïdie pendant la grossesse (TAI+) (Alexander 2017).

Ici, une dose initiale de 1,0 µg/kg/jour peut être utilisée.



Un traitement peut être envisagé dans certains cas à partir d'une valeur de TSH $\geq 2,5$ mU/L chez les femmes positives au TAI en vue d'un traitement d'hyperstimulation dans le cadre d'une PMA ⁽³⁾. Ici, une dose de départ de 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ peut être utilisée (voir figure 6) (Poppe 2021).

Figure 6. Algorithme pour le bilan et la prise en charge des troubles thyroïdiens chez les femmes de couples hypofertiles commençant une procédure PMA (Procréation médicalement assistée - ART : Assisted reproductive technology) (d'après Poppe 2021)
(Voir aussi Gruson 2.2.2.2.)



Un objectif raisonnable est d'obtenir une concentration de TSH dans la moitié inférieure de la valeur de référence spécifique au trimestre. Si celle-ci n'est pas disponible, il est raisonnable de viser une concentration de TSH $\leq 2,5$ mU/L (Alexander 2017)

Chez les femmes **atteintes d'hypothyroïdie déjà traitées par lévothyroxine** et qui envisagent une grossesse, la TSH sérique doit être évaluée avant la conception et la dose de lévothyroxine ajustée pour obtenir une valeur de TSH comprise entre la limite inférieure des valeurs de référence et 2,5 mU/L (Alexander 2017)

En cas de **suspicion ou de confirmation d'une grossesse suspectée ou chez des patientes présentant une hypothyroïdie connue** sous traitement de substitution, la dose de lévothyroxine doit être augmentée de $\sim 20\text{-}30\%$ (par exemple en administrant 2 comprimés supplémentaires de la dose quotidienne actuelle de lévothyroxine de la patiente chaque semaine) (Alexander 2017).

³ La procréation médicalement assistée (Assisted reproductive technology = ART) avec hyperstimulation ovarienne (HSO) peut parfois entraîner des augmentations significatives des concentrations de TSH avant la grossesse, en particulier chez les femmes atteintes de TAI (Poppe 2004, Poppe 2008). Cela peut s'expliquer par l'augmentation significative des œstrogènes lors de l'hyperstimulation et l'effet sur la production de TBG dans le foie (voir supra). Les informations détaillées sur l'effet de l'hypothyroïdie sur l'hyperstimulation ovarienne contrôlée (HOC) et les résultats de la FIV sont limitées, car aucun essai contrôlé randomisé n'est disponible. Il est probable que nous n'aurons jamais ces données, car il semble contraire à l'éthique de ne pas traiter les patients souffrant d'hypothyroïdie.



Le traitement systématique chez les femmes euthyroïdiennes, positives aux anti-TPO/anticorps anti-Tg ne semble pas justifié. Dans ce cas, on pourrait plutôt recommander un suivi longitudinal attentif de la fonction thyroïdienne, en particulier pendant la grossesse (Unuane 2020, Wang 2017, Dhillon-Smith 2019).

Les compléments alimentaires et nutritionnels ont-ils un rôle à jouer dans ce domaine ? Dans l'affirmative, lequel ?

Les femmes qui souhaitent être enceintes ou qui le sont doivent compléter leur alimentation avec un complément oral quotidien contenant 150 µg d'iode sous forme d'iodure de potassium. Le traitement commence idéalement 3 mois avant la grossesse prévue (Alexander 2017).

4.2.3.3. Conclusion du jury

Le traitement à la lévothyroxine est recommandé pour les femmes hypofertiles avec hypothyroïdie subclinique et anticorps anti-thyroïdiens en cas de TSH > 4,0 mU/L. L'objectif est de maintenir la concentration en TSH sérique < 2,5 mU/L (ETA 2021) (*Avis d'expert, recommandation forte*). Si le taux de TSH sérique se situe entre 2,5 et 4 mU/L, le traitement à la lévothyroxine peut être envisagé sur une base individuelle afin de permettre une réserve ovarienne et un développement embryonnaire optimaux. (ETA 2021) (*Avis d'expert, recommandation faible*)

L'ATA 2017 et l'ETA 2021 sont d'accord de recommander le traitement à la lévothyroxine pour les femmes atteintes d'infertilité et d'hypothyroïdie manifeste qui veulent être enceintes. (*Avis d'expert, recommandation forte*)

Au vu de la prévalence élevée de carence iodée en Belgique, le jury conseille aux femmes désireuses d'être enceintes de compléter leur régime alimentaire par un complément de 150 µg d'iode par jour, par voie orale, sous la forme d'iodure de potassium. L'idéal est ici de commencer à 3 mois avant la grossesse prévue (Unuane 2022). (*Avis d'expert, recommandation forte*)

4.2.4. Comment assurer le suivi ?

4.2.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.2.4.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Suivi de l'hypofonction thyroïdienne chez les femmes ayant des problèmes de fertilité

Aucun guide de pratique ne formule de recommandations spécifiques concernant le suivi de la fonction thyroïdienne chez les femmes présentant des problèmes de fertilité.

4.2.4.1.2. Que disent les études ?

L'analyse de la littérature n'a révélé aucune étude à ce sujet.



4.2.4.2. Avis de l'expert

4.2.4.2.1. Unuane (Unuane 2022) (*traduction* : *texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

Sur la base des données disponibles, il semble qu'en cas de dysfonctionnement marqué de la thyroïde, un traitement approprié doit être mis en place immédiatement.

Il est préférable de traiter l'hypothyroïdie subclinique lorsque les valeurs de TSH dépassent la valeur normale supérieure définie par les valeurs spécifiques à la population non enceinte, ou en l'absence de cette valeur de références avec une valeur seuil fixe de 4 mU/L.

Un premier contrôle des tests thyroïdiens est recommandé après 4 à 6 semaines (Alexander 2017).

4.2.4.2.2. Kaufman (Kaufman 2022) (*traduction* : *texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

Suivi du traitement de la fertilité et de la grossesse

Avant de commencer un traitement de fertilité chez une femme souffrant d'hypothyroïdie et traitée par lévothyroxine, il est recommandé de vérifier la TSH et d'ajuster la dose si nécessaire pour obtenir une TSH <2,5 mU/L (mais > limite inférieure de la gamme de référence). Le contrôle de la TSH avant le début du traitement est également recommandé chez les patientes non-traitées dont la présence d'une auto-immunité thyroïdienne est connue : le début de la lévothyroxine est recommandé à une TSH >4 mU/L (ou > limite supérieure des valeurs de référence) ; un traitement à faible dose de lévothyroxine (25-50 µg) peut être envisagé sur une base individuelle à une TSH >2,5 mU/L et <4,0 mU/L. Les niveaux élevés d'œstrogènes pendant la stimulation ovarienne dans le cadre des traitements de fertilité entraînent une augmentation des concentrations sanguines de globuline liant la thyroxine (TBG), ce qui se traduit par une augmentation de la fixation de T4 aux protéines et une diminution de la T4 libre. Cet effet peut persister jusqu'à 3 mois. Par conséquent, chez les femmes sous traitement de substitution par lévothyroxine, des contrôles sériels de la TSH sont recommandés après la stimulation ovarienne, avec des ajustements éventuels de la dose visant à obtenir une TSH <2,5 mU/L.

Les femmes traitées pour une hypothyroïdie et en âge de procréer doivent être informées de la nécessité probable de doses plus élevées de lévothyroxine pendant la grossesse, dès le début du premier trimestre. Chez les femmes traitées par lévothyroxine pour une hypothyroïdie et qui planifient une grossesse, il est recommandé de contrôler la TSH et éventuellement d'ajuster la dose de lévothyroxine pour obtenir une TSH cible comprise entre la limite inférieure de la valeur de référence et 2,5 mU/L. Une fois le test de grossesse positif connu, la patiente peut augmenter de manière autonome la dose de lévothyroxine de 20 à 30% ; cela peut se faire, par exemple, en prenant une double dose 2 jours par semaine. Les valeurs de référence pour la TSH pendant la grossesse sont plus basses qu'en dehors de la grossesse avec une réduction de la limite inférieure de 0,1 à 0,2 mU/L et de la limite supérieure de 0,5 à 1 mU/L. L'idéal est d'utiliser des valeurs de référence spécifiques à la grossesse et au laboratoire ; lorsque celles-ci ne sont pas disponibles, une limite supérieure de 4 mU/L peut être utilisée. Pour les patientes souffrant d'hypothyroïdie et traitées par lévothyroxine, on vise une TSH dans la moitié inférieure de la valeur de référence spécifique à la grossesse pendant la grossesse ou, à défaut, une TSH <2,5 mU/L (mais >0,4 mU/L). La TSH doit être contrôlée dès que possible après la confirmation de la grossesse, puis toutes les 4 semaines jusqu'au milieu de la grossesse, puis au moins une fois de plus vers la 30^e semaine de grossesse. Les femmes prenant un traitement par lévothyroxine ne doivent pas prendre de complément d'iode pendant la grossesse.



Chez les femmes euthyroïdiennes non traitées présentant des anticorps anti-TPO ou anti-thyroglobuline positifs, et chez les autres femmes euthyroïdiennes présentant un risque accru de développer une hypothyroïdie pendant la grossesse en raison d'une capacité de réserve thyroïdienne réduite (après une thyroïdectomie partielle ; après un traitement à l'iode radioactif), il est également recommandé de contrôler la TSH toutes les 4 semaines pendant la grossesse jusqu'au milieu de la grossesse et à nouveau vers la 30^e semaine de grossesse. L'instauration de la lévothyroxine est recommandée lorsque la TSH est supérieure aux valeurs de référence pour la grossesse (ou >4,0 mU/L) ; l'instauration de la lévothyroxine à faible dose peut également être envisagée sur une base individuelle pour une TSH >2,5 mU/L et <4,0 mU/L (Alexander 2017, Ly 2021).

Chez les femmes traitées pour une hypothyroïdie, au moment du post-partum, un retour à la dose de lévothyroxine utilisée avant la grossesse peut être effectué, suivi d'un contrôle de la TSH sérique après 6 semaines. Parfois, une augmentation de la dose est de toute façon nécessaire, par exemple en raison de la progression d'une thyroïdite auto-immune dans le post-partum. Lorsqu'on commence à administrer une faible dose de lévothyroxine pendant la grossesse, on peut essayer d'arrêter le traitement en effectuant un premier contrôle de la TSH après 6 semaines ; évidemment, pour le confort de la patiente, il n'est pas nécessaire de le faire au début du post-partum.

4.2.4.3. Conclusion du jury

Une surveillance régulière de la concentration en TSH sérique est recommandée pour les femmes présentant une hypothyroïdie (subclinique) en cas de stimulation ovarienne. Au départ d'un traitement de l'infertilité, la valeur cible de la concentration en TSH sérique est <2,5 mU/L. Cette même valeur cible en phase préconceptionnelle est également <2,5 mU/L. (Kaufman 2022) (*Avis d'expert, recommandation forte*)

Chez la femme hypofertile, les TPOAb sont dosés une seule fois. Doser ce paramètre à plusieurs reprises serait totalement inutile. (Decallonne 2022) (*Avis d'expert, recommandation forte*)



Partie 5. Hypothyroïdie et poids corporel

Questions pour le jury :

1. Existe-t-il un lien (de causalité) entre le poids corporel et l'hypothyroïdie ?
2. Y a-t-il des modifications de la fonction thyroïdienne en cas d'obésité (IMC ≥ 30) ?
3. Quels sont les critères diagnostiques d'une hypothyroïdie traitable chez les patients obèses ?
4. Utilité/inutilité de l'administration d'hormones thyroïdiennes chez les patients obèses sans hypothyroïdie ?





5.1. Existe-t-il un lien (de causalité) entre le poids corporel et l'hypothyroïdie ?

5.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

5.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Relation entre l'hypothyroïdie et le poids corporel/modification de la fonction thyroïdienne dans l'obésité

NICE 2019 et BMJ 2019 ne formulent aucune recommandation spécifique ni commentaires.

ESE 2020 est un guide de pratique concernant le bilan endocrinien dans l'obésité qui a spécifiquement discuté le lien entre la fonction thyroïdienne et le poids corporel. D'autres guides de pratique étaient plus généralisés sur l'obésité et n'ont pas fait état de cette relation.

ESE 2020 recommande que la perte de poids dans l'obésité soit mise au premier plan comme la clef pour rétablir les perturbations hormonales.

- Prévalence accrue de l'hypothyroïdie subclinique, démontrée dans l'obésité
- L'obésité n'est pas provoquée par d'autres maladies endocriniennes ni troubles hormonaux
- Pour la plupart des hormones (TSH, cortisol, testostérone), l'équilibre correct est rétabli après la perte de poids.
- L'hypothyroïdie contribue à un profil lipidique défavorable, et augmente potentiellement le risque vasculaire.
- Le traitement de l'hypothyroïdie avérée ne produit qu'une perte de poids modeste (habituellement moins de 10%), ce qui indique que l'obésité sévère n'est généralement pas secondaire à l'hypothyroïdie.
- Des études longitudinales suggèrent que des changements des hormones thyroïdiennes sont un effet secondaire de l'augmentation de poids corporel plutôt que sa cause. Ce qui suggère que, dans l'obésité, l'augmentation de la TSH sérique (en absence d'auto-anticorps thyroïdiens) est probablement une réponse adaptative plutôt que l'effet primaire.

Dépistage

ESE 2020 recommande que tous les patients obèses soient testés pour la fonction thyroïdienne, tout en tenant compte de médicaments ou de compléments alimentaires interférant avec les mesures hormonales. Des avis similaires ont été formulés par VA/DoD 2020 et NHG 2020.

5.1.1.2. Que disent les études ?

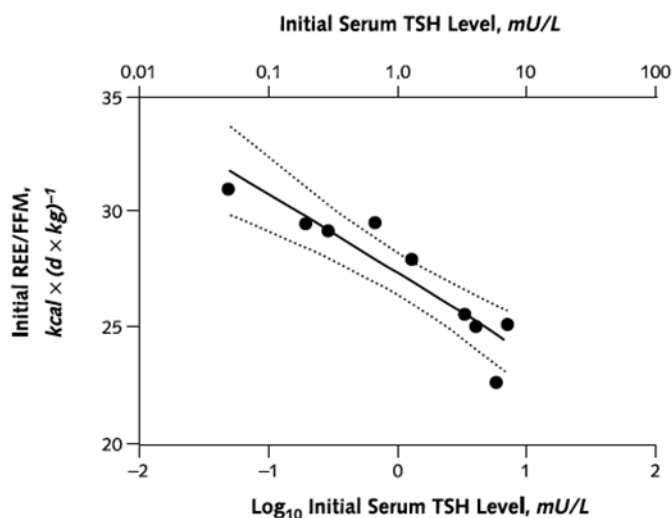
L'analyse de la littérature n'a révélé aucune étude à ce sujet.



5.1.2. Avis de l'expert (Lapauw 2022) (*traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

Une exposition adéquate à l'hormone thyroïdienne est cruciale pour l'homéostasie énergétique et la thermogénèse. Les effets anabolisants de l'hormone thyroïdienne liés à la synthèse des protéines contribuent à la croissance pendant l'enfance et l'adolescence et au maintien de tissus métaboliquement actifs à l'âge adulte. Une exposition trop forte ou trop faible aux hormones thyroïdiennes (ou des perturbations de la sensibilité des tissus ou du métabolisme des hormones thyroïdiennes) entraîne des modifications de la fréquence cardiaque basale, de la fréquence respiratoire, de la motilité gastro-intestinale et de la température corporelle (par le biais d'effets sur la thermogénèse tant basale que facultative). Au niveau moléculaire, l'exposition aux hormones thyroïdiennes provoque, entre autres, un découplage de la phosphorylation oxydative, une synthèse moins efficace de l'adénosine triphosphate (ATP) et, par conséquent, une utilisation moins efficace de l'énergie disponible avec une production accrue de chaleur. En outre, il a été démontré que les hormones thyroïdiennes affectent plusieurs processus intracellulaires du métabolisme intermédiaire, tels que le remodelage des protéines et le métabolisme des glucides et des lipides. L'importance de tous ces effets sur la consommation énergétique globale est démontrée, entre autres, par la relation inverse entre les niveaux de l'hormone thyroïdienne (TSH) et les mesures du métabolisme de base (RMR) démontrée dans de multiples études observationnelles et expérimentales (Silva 2003, Mullur 2014, Samuels 2018).

Figure 8. Corrélation entre le RMR et les niveaux de TSH chez les patients atteints d'hypothyroïdie sous traitement à la lévothyroxine (Silva 2003)



Dans ce cadre théorique, une hypothyroïdie à long terme et suffisamment prononcée devrait en effet entraîner une augmentation du poids corporel. Bien que l'on puisse s'attendre à une baisse de la consommation d'énergie principalement due à une augmentation de la masse grasse, cette hypothèse n'a pas été confirmée de manière univoque par des études portant sur les modifications de la composition corporelle chez des patients traités pour une hypothyroïdie franche. En effet, la substitution des hormones thyroïdiennes chez les patients souffrant d'hypothyroïdie franche a permis de réduire sensiblement la masse maigre (masse sans grasse), ce qui est largement attribué à la correction de la rétention d'eau accrue chez les individus souffrant d'hypothyroïdie. Enfin, l'hormone thyroïdienne a également un effet stimulant sur l'appétit et celui-ci est souvent diminué chez les patients souffrant d'hypothyroïdie franche, ce qui peut naturellement avoir un effet inhibiteur sur l'augmentation du poids corporel théoriquement attendue.



Des études observationnelles basées sur la population ont décrit des associations positives entre les niveaux de TSH et l'indice de masse corporelle (IMC) et ont trouvé des niveaux de TSH plus élevés chez les personnes obèses par rapport aux personnes de poids corporel normal (Rotondi 2009, Valdes 2017). Une méta-analyse récente (van Hulsteijn 2020) a recensé 27 études qui ont examiné la fréquence de l'hypothyroïdie (subclinique) chez les personnes obèses. Bien que les résultats obtenus varient largement entre les études incluses, une prévalence cumulée de 14,0% pour l'hyperthyroïdie (nouvellement diagnostiquée ou traitée) et de 14,6% pour l'hypothyroïdie subclinique a été obtenue, ce qui est supérieur à la prévalence rapportée dans la population générale. Toutefois, il convient de noter ici qu'un biais de recrutement est probable étant donné que certaines études, par exemple, ont porté exclusivement sur des patients candidats à la chirurgie bariatrique.

Figure 9. Prévalence de l'hypothyroïdie franche chez les patients obèses (van Hulsteijn 2020)

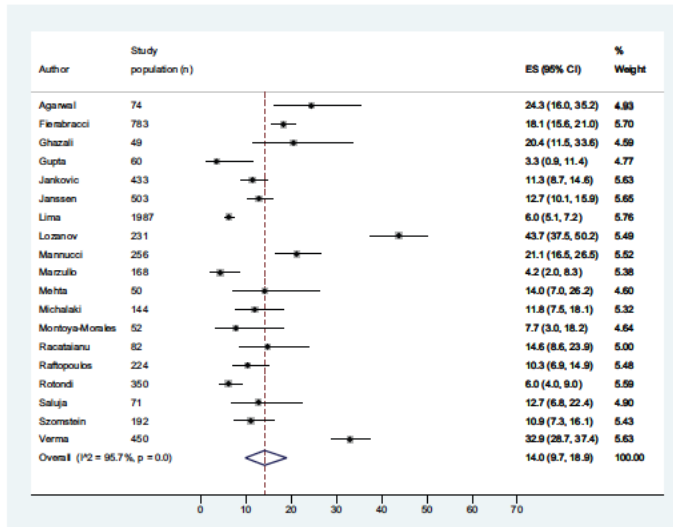
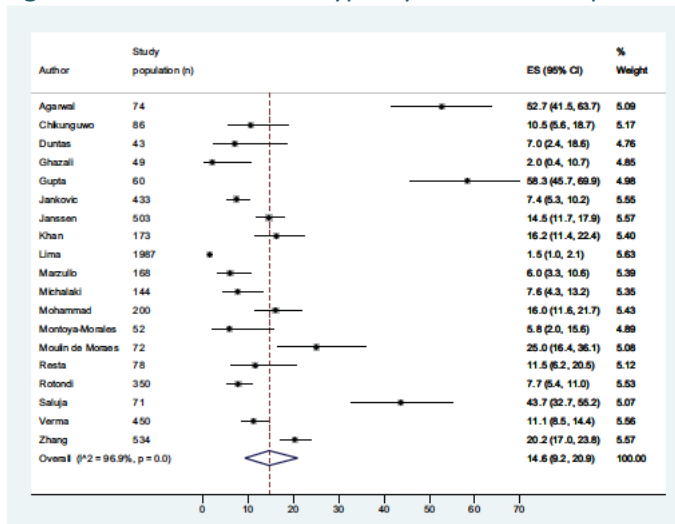


Figure 10. Prévalence de l'hypothyroïdie subclinique chez les patients obèses (van Hulsteijn 2020)



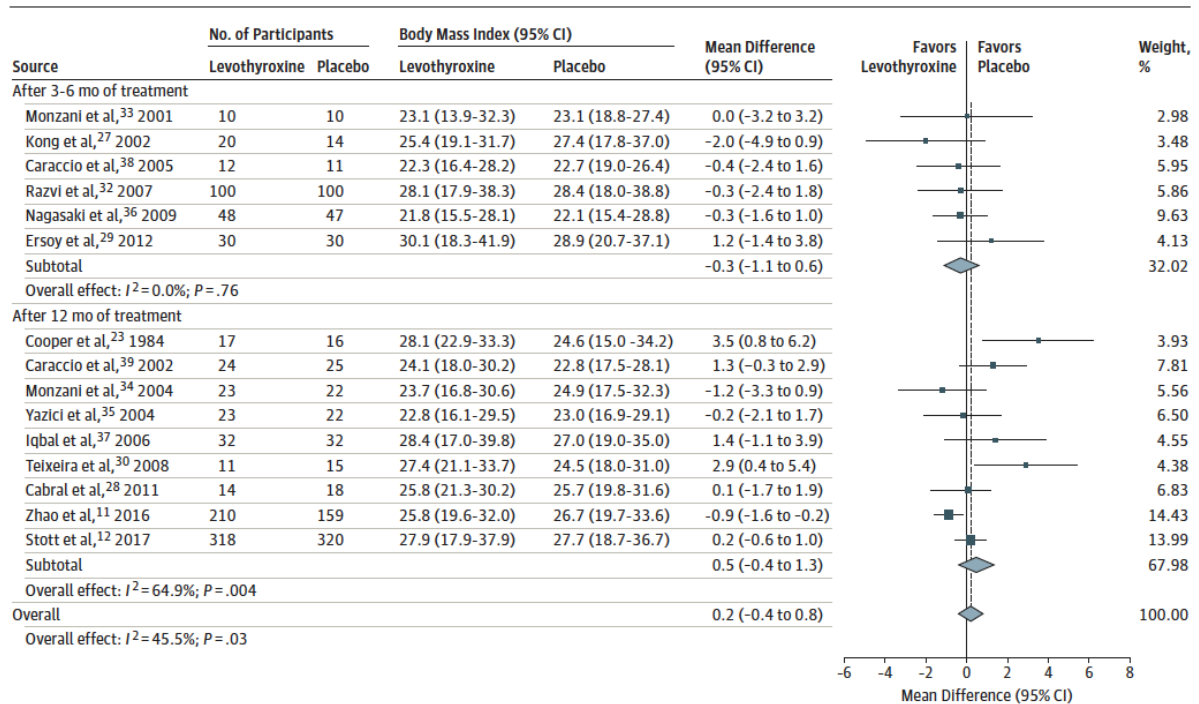
Ainsi, il semble y avoir une relation entre des niveaux élevés de TSH et le (sur)poids et une fréquence plus élevée d'hypothyroïdie (subclinique) chez les personnes obèses. D'autre part - comme le mentionne également le guide de pratique ESE2020 (Pasquali 2020) - il convient de noter que l'obésité, dans la grande majorité des cas, n'est pas due à un trouble hormonal spécifique, y compris l'hypothyroïdie. En outre, bien que l'obésité ait été signalée chez un peu plus de la moitié des patients atteints d'hypothyroïdie franche, la prise de poids observée en cas d'hypothyroïdie est généralement assez limitée (Salvini 2014). De même, les effets de la mise en route de l'hormone thyroïdienne chez les personnes souffrant d'hypothyroïdie ne sont généralement pas très prononcés.



(habituellement <10% du poids corporel) et ce n'est qu'en cas d'hypothyroïdie franche qu'une perte de poids de plusieurs kilogrammes est obtenue (ce qui, comme mentionné ci-dessus, peut s'expliquer au moins en partie par la correction de la rétention d'eau accrue). Une méta-analyse récente de 15 études qui ont comparé le traitement de substitution par la lévothyroxine par rapport au placebo chez des patients souffrant d'hypothyroïdie subclinique (mais pas nécessairement en surpoids ou obèses) a trouvé une différence non significative de l'IMC de 0,2 kg/m² (Feller 2018).

Figure 11. Méta-analyse des essais cliniques randomisés dans l'hypothyroïdie subclinique - résultats sur l'IMC (Feller 2018)

Figure 4. Randomized Clinical Trials of Levothyroxine Therapy in Subclinical Hypothyroidism Outcomes on Body Mass Index



Enfin, à ce jour, peu d'associations ont été démontrées entre l'hypothyroïdie subclinique et les pathologies incidentes liées à l'obésité, comme le diabète. Une analyse récente des données de participants individuels portant sur 1.782 personnes souffrant d'hypothyroïdie subclinique n'a pas permis d'identifier un risque accru de diabète sucré incident par rapport aux personnes ayant un statut euthyroïdien (Alwan 2022). Il convient de noter que cette analyse ne s'est pas limitée aux personnes obèses ; l'IMC moyen de l'ensemble de la population étudiée était de 26 kg/m².

Dans l'ensemble, s'il existe des raisons théoriques de supposer une relation entre l'hypothyroïdie et la prise de poids, l'ampleur de cet effet semble être modérée en moyenne et, de plus, ne s'explique pas uniquement par des changements dans la masse grasse. À l'inverse, les effets de la substitution des hormones thyroïdiennes sur le poids corporel ont tendance à être relativement limités.

5.1.3. Conclusion du jury

Le jury suit les conclusions de l'expert : on peut théoriquement supposer l'existence d'une relation entre l'hypothyroïdie et la prise de poids, mais l'ampleur d'effet de cette relation semble, en moyenne, être modeste et semble en outre s'expliquer non seulement par des changements dans la masse grasse, mais aussi par la rétention hydrosodée.

À l'inverse, les effets de la substitution par hormones thyroïdiennes sur le poids corporel restent le plus souvent assez limités.



5.2. Y a-t-il des modifications de la fonction thyroïdienne en cas d'obésité (IMC \geq 30) ?

5.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

5.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Les données de guides de pratique dans l'étude de la littérature sont évoquées au point [5.1.1.1.](#)

5.2.1.2. Que disent les études ?

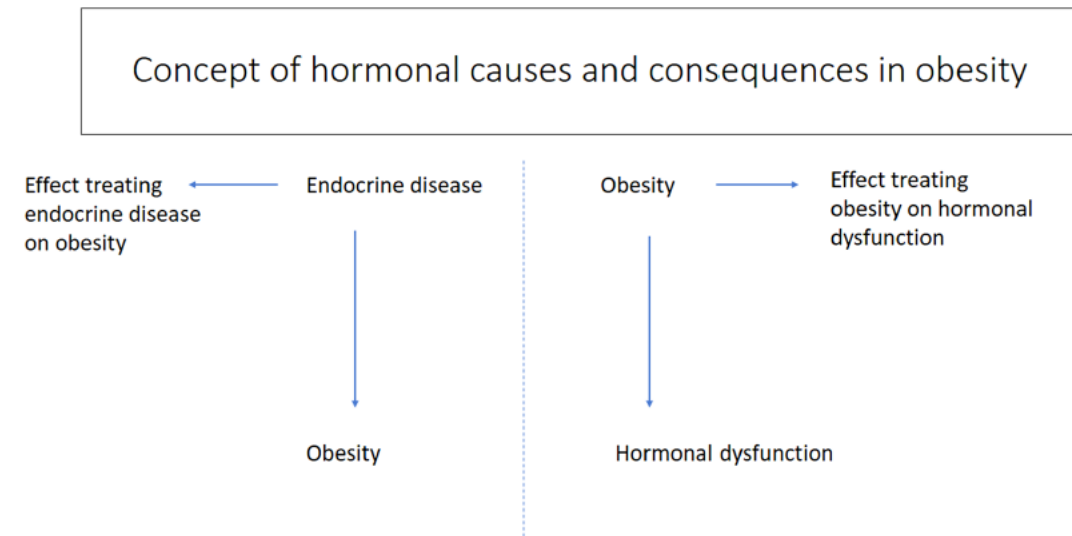
L'analyse de la littérature n'a révélé aucune étude à ce sujet.

5.2.2. Avis de l'expert (Lapauw 2022) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

La production, la sécrétion et le métabolisme des hormones sont strictement régulés à de multiples niveaux. La communication entre l'hypothalamus, l'hypophyse et les organes endocriniens tels que la glande thyroïde, par exemple, repose sur un système de rétroaction négative. Ici, les concentrations réduites d'hormones dans la circulation sont détectées par l'hypothalamus, qui stimule alors, par des signaux hormonaux, l'hypophyse puis l'organe endocrinien concerné dans le but de rétablir l'équilibre hormonal. Au niveau hypothalamique, il existe en outre une intégration d'autres signaux périphériques et centraux, y compris, par exemple, l'état nutritionnel, la température corporelle et ambiante, et le stress. Ainsi, des anomalies du métabolisme hormonal, et donc des concentrations hormonales, ont été décrites à la fois dans l'obésité et la malnutrition chronique. Faire la distinction entre une perturbation pathologique du bilan thyroïdien (ou d'autres axes hormonaux) avec une contribution possible au problème de poids d'une part, et les effets possibles de l'obésité sur l'équilibre hormonal d'autre part, représente souvent un défi clinique. C'est d'autant plus vrai pour l'obésité et l'hypothyroïdie vu que certains symptômes se chevauchent (diminution de la capacité d'exercice, léthargie, troubles du cycle).



Figure 12. Relation réciproque entre l'obésité et les troubles endocriniens, avec l'impact potentiel de la thérapie (Pasquali 2020)



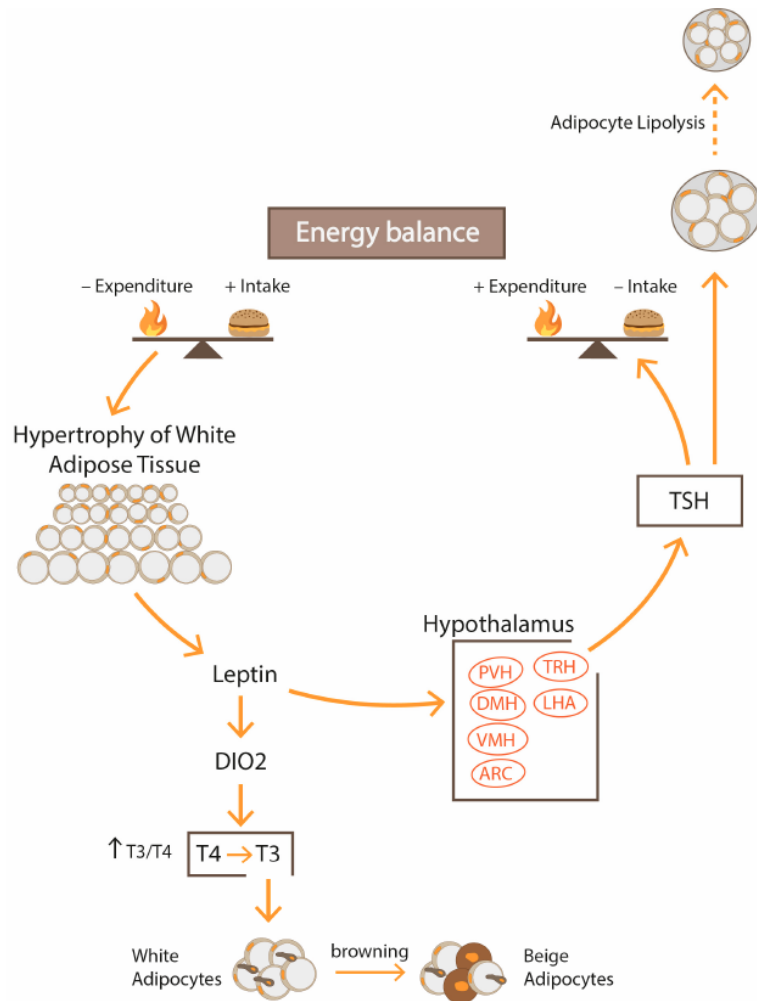
Plusieurs études observationnelles ont décrit la présence plus fréquente de niveaux élevés de TSH avec des niveaux de T4 libre et T3 libre souvent encore normaux chez les personnes obèses. On ne sait toujours pas si cela présente un intérêt clinique et s'il s'agit effectivement d'une hypothyroïdie subclinique ou si nous devons la considérer comme une manifestation de résistance aux hormones thyroïdiennes.

Il n'est pas, non plus, clairement établi quels sont les mécanismes sous-jacents de cette altération du bilan thyroïdien dans l'obésité. Par exemple, il ne ressort pas clairement de la littérature s'il existe une différence dans l'occurrence de l'auto-immunité antithyroïdienne entre les personnes avec ou sans obésité (Rotondi 2009 ; Salvini 2014). Il est également supposé que la lipotoxicité, la modification du schéma de sécrétion des adipokines et l'inflammation liée à l'obésité affectent le métabolisme des hormones thyroïdiennes. Il est intéressant de noter que, chez les personnes obèses présentant des taux élevés de TSH, on observe souvent aussi des taux de T4 libre dans la partie inférieure des valeurs normales, des taux de T3 libre élevés et un rapport T4 libre/T3 libre réduit (Valdes 2017). Cela peut être dû à une augmentation de l'activité de la désiodase de type 2 (DIO2) dans les tissus périphériques (élimination accrue de la T4) ou à une sécrétion préférentielle de T3 par la glande thyroïde. L'observation de doses plus élevées d'hormones thyroïdiennes de substitution chez les personnes obèses, qui doivent souvent être réduites progressivement en réponse à la perte de poids, plaide également en faveur de la première solution (Fierrabraci 2018, Azran 2021).

Il a été démontré expérimentalement que la leptine, une adipokine généralement élevée dans l'obésité, peut affecter l'activité de la DIO2 à la fois au niveau des tissus périphériques et au niveau central. De plus, la leptine stimulerait la sécrétion hypothalamique du facteur de libération de la thyrotropine qui stimule ensuite l'adénohypophyse pour une libération accrue de TSH dans la circulation. Il est important de noter qu'en cas de perte de poids, on observe souvent une récupération spontanée de ces tests de la fonction thyroïdienne légèrement anormaux (Sergio Neves 2018 ; Juiz-Valina 2019 ; Azran 2021), ce qui suggère qu'il s'agit d'anomalies fonctionnelles plutôt que pathologiques du métabolisme des hormones thyroïdiennes, tout comme cela a été décrit pour les anomalies du métabolisme du cortisol et de la testostérone. Il s'ensuit que les anomalies biochimiques du bilan thyroïdien décrites chez les personnes obèses (TSH élevée, T4 libre dans la normale inférieure avec ou sans T3 libre dans la normale supérieure) sont la conséquence plutôt que la cause de l'obésité (Duntas 2013).



Figure 13. Représentation schématique des effets d'un apport excessif en nutriments sur le métabolisme des hormones thyroïdiennes (Walczak 2021)



5.2.3. Conclusion du jury

Le jury suit le raisonnement de l'expert selon lequel les anomalies biochimiques dans le bilan thyroïdien de personnes obèses sont plus une conséquence qu'une cause (Duntas 2013), bien que les mécanismes sous-jacents restent flous. Le jury se base ici aussi sur la littérature fournie par l'expert, à savoir que lors d'une perte de poids, un rétablissement spontané s'observe souvent dans des tests de la fonction thyroïdienne modérément anormaux (Sergio Neves 2018, Juiz-Valina 2019, Azran 2021). *(Avis d'expert)*



5.3. Quels sont les critères diagnostiques d'une hypothyroïdie traitable chez les patients obèses ?

5.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

5.3.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Prise en charge de l'hypothyroïdie chez les patients obèses

ESE 2020 recommande qu'une hypothyroïdie avérée (TSH élevée et T4 libre réduite) soit traitée en cas d'obésité, quel que soit le statut d'anticorps.

ESE 2020 : les mêmes valeurs normales des taux d'hormones valent pour les patients obèses que pour les sujets de poids normal.

VA/DoD 2020 : la normalisation de l'état d'hypothyroïdie est associée à une faible perte de poids (typiquement moins d'1 kg), qui ne persiste pas au-delà de 12 à 24 mois.

BTA 2016 (d'après l'ATA) considère que les preuves des avantages sont insuffisantes pour recommander que le traitement par LT4 soit ciblé **pour atteindre un taux sérique de TSH dans le bas de la normale et un taux sérique de T3 dans le haut de la normale** chez les patients avec une hypothyroïdie, y compris ceux en excès pondéral.

NICE 2019 et BMJ 2019 ne formulent aucune recommandation spécifique ni commentaires.

5.3.1.2. Que disent les études ?

L'analyse de la littérature n'a révélé aucune étude à ce sujet.

5.3.2. Avis de l'expert (Lapauw 2022) (*traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

Bien qu'il n'existe pas de consensus concernant la détection des troubles de la fonction thyroïdienne dans la population générale (dépistage universel), la plupart des guides de pratique considèrent qu'il est approprié de dépister l'hypothyroïdie chez les personnes obèses. Il s'agit non seulement d'un dépistage d'une cause mutuelle potentielle pour le problème de poids, mais aussi du raisonnement selon lequel un état hypothyroïdien pour les raisons décrites ci-dessus pourrait atténuer les effets des efforts de style de vie, ainsi que contribuer potentiellement à un risque cardiovasculaire accru. Comme dans la population générale, ce dépistage peut se faire par un seul dosage de la TSH sérique, à reconfirmer en cas d'anomalie, complété par un dosage de la T4 libre. Si l'hypothyroïdie est identifiée et confirmée, un dosage supplémentaire des anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) peut fournir des indications sur l'éventuel diagnostic. Le guide de pratique ESE2020 plaide formellement contre la détermination systématique de la T3 libre dans le cadre du suivi endocrinien



des individus obèses et il n'y a pas de preuve plaçant pour la détermination systématique des anticorps anti-thyroglobuline (Pasquali 2020).

Bien que, comme décrit ci-dessus, des arguments plaident en faveur d'un bilan thyroïdien altéré (en particulier des niveaux élevés de TSH) chez les personnes obèses, on ne dispose pas, actuellement, de preuves suffisantes pour utiliser des valeurs de référence différentes pour les patients obèses. Par conséquent, il convient d'appliquer les mêmes règles de décision pour le diagnostic de l'hypothyroïdie (subclinique) que pour la population générale. Il existe un consensus pour recommander la mise en route d'une substitution des hormones thyroïdiennes en cas d'hypothyroïdie franche (c'est-à-dire une TSH élevée associée à des valeurs réduites d'hormones thyroïdiennes libres (T4 libre et/ou T3 libre)). En cas d'hypothyroïdie subclinique, des symptômes potentiellement associés doivent être présents avant d'initier un traitement d'essai. Les recommandations ESE2020 préconisent de ne pas instaurer de substitution des hormones thyroïdiennes en cas d'hyperthyrotropinémie isolée (TSH élevée avec des taux de T4 libre dans la normale et absence de symptômes d'hypothyroïdie).

Les principes à la base de la prise d'hormones thyroïdiennes de substitution chez les personnes obèses sont également les mêmes que dans la population générale en utilisant la lévothyroxine dont la dose d'entretien doit être titrée pour obtenir un taux de TSH compris dans les valeurs de référence (0,45 - 4,12 mU/L en l'absence de valeurs de référence spécifiques au laboratoire) (Pasquali 2020).

Il n'existe pas de recommandations concernant le suivi périodique des tests thyroïdiens anormaux chez les personnes obèses. En extrapolant à partir des observations faites dans les populations générales, on distingue la séropositivité pour l'anti-TPO (surtout si les titres sont supérieurs à 500 UI/L) et les niveaux de TSH >10 mU/L comme facteurs de risque de progression vers une hypothyroïdie franche. Ainsi, chez ces personnes, une surveillance périodique du bilan thyroïdien (tous les 6 à 12 mois) peut être indiquée.

5.3.3. Conclusion du jury

Si une hypothyroïdie (subclinique) est constatée dans cette population, les guides de pratique en vigueur sont les mêmes que dans la population générale. (*GRADE B, recommandation forte*)

Le jury rejoint le raisonnement de l'expert : S'il existe des arguments en faveur d'une altération du bilan thyroïdien (en particulier des niveaux élevés de TSH) chez les personnes obèses, les preuves sont toutefois insuffisantes à ce jour pour utiliser des valeurs de référence différentes pour les patients obèses. Il convient par conséquent d'appliquer les mêmes règles de décision pour le diagnostic de l'hypothyroïdie (subclinique) que pour la population générale. (*Avis d'expert, recommandation forte*) Il existe à cet égard un consensus pour recommander la mise en route d'une substitution par hormones thyroïdiennes en cas d'hypothyroïdie ouverte. (*Avis d'expert, recommandation faible*)



5.4. Utilité/inutilité de l'administration d'hormones thyroïdiennes chez les patients obèses sans hypothyroïdie ?

5.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

5.4.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Hormones thyroïdiennes pour les patients obèses sans hypothyroïdie

BTA 2016 (d'après l'ATA) et ESE 2020 recommandent de ne pas traiter l'obésité à l'aide de LT4 ou de LT3 chez les sujets euthyroïdiens.

Va/DoD 2020, bien que ne faisant pas de recommandation formelle, met en garde contre les risques (en particulier cardiaques, oculaires, osseux et neuropsychiatriques) associés à une hyperthyroïdie et mentionne que la création intentionnelle d'un état d'hyperthyroïdie est fortement déconseillée pour une perte de poids.

NICE 2019 et BMJ 2019 ne formulent aucune recommandation spécifique ni commentaires.

5.4.1.2. Que disent les études ?

Lévothyroxine versus placebo pour l'obésité

Une synthèse méthodique (Kaptein 2009) a recherché des RCT ou des études observationnelles prospectives évaluant la T4 ou la T3 versus placebo chez des sujets adultes, obèses.

Aucune RCT correspondant aux critères d'inclusion du groupe bibliographique n'a été retrouvée.

Nous n'avons pas identifié de RCT supplémentaires correspondant aux critères d'inclusion du groupe bibliographique.

5.4.2. Avis de l'expert (Lapauw 2022) (*traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

À l'heure actuelle, les preuves sont insuffisantes pour adopter des stratégies de traitement différentes pour les patients obèses. La mise en place d'une substitution des hormones thyroïdiennes doit donc suivre les mêmes critères que dans la population générale pour les hypothyroïdies subcliniques et franches. En outre, le guide de pratique ESE2020 préconise formellement de ne pas substituer les hormones thyroïdiennes chez les patients obèses euthyroïdiens, et de ne pas administrer de manière excessive des hormones thyroïdiennes aux patients obèses (c'est-à-dire en ciblant des taux de TSH bas, qu'ils soient ou non encore dans la normale) étant donné qu'ils présentent déjà un risque cardiovasculaire accru (Pasquali 2020). De plus, l'effet attendu sur le poids corporel est plutôt limité et en partie médié par la réduction de la rétention hydrosodée, et il existe



des arguments selon lesquels la substitution des hormones thyroïdiennes chez les individus euthyroïdiens stimule également le catabolisme de la masse maigre.

5.4.3. Conclusion du jury

Compte tenu de l'absence de preuves suffisantes d'un bénéfice et du risque d'effets indésirables liés à l'utilisation d'hormones thyroïdiennes, le jury suit les avis rendus dans les guides de pratique BTA 2016 (de l'ATA) et ESE 2020 : pas de substitution par hormones thyroïdiennes chez les patients obèses sans hypothyroïdie (*Recommandation forte*). Créer délibérément un état d'hyperthyroïdie pour perdre du poids est fortement déconseillé et inutile car il y a principalement une diminution de la rétention de liquide et aucune réduction significative de la masse grasseuse (VA/DoD 2020). (*Avis d'expert, recommandation forte*)

Le jury souscrit à l'avis rendu dans le guide de pratique ESE 2020 : la perte de poids chez la personne obèse est présentée comme le moyen de rétablir les déséquilibres hormonaux modérés. (*Avis d'expert, recommandation forte*)



Partie 6. Approche basée sur la symptomatologie versus les paramètres biochimiques

Questions pour le jury :

1. Qu'est ce qui prédomine dans l'ajustement du traitement de l'hypothyroïdie : la symptomatologie ou les paramètres biochimiques ? Y a-t-il une place pour le dosage T3 libre versus T4 libre ?
2. Hormis une hypothyroïdie avérée, quel est l'intérêt d'un traitement par hormones thyroïdiennes pour les entités cliniques suivantes :
 - i. Lutte contre la « fatigue » ?
 - ii. Stratégie anti-âge ?
 - iii. Traitement suppressif en cas de goitre multinodulaire euthyroïdien ?
3. Y a-t-il dans le traitement une place pour la T3 (Triiodothyronine) versus T4 (Thyroxine) ? Y a-t-il une place pour un traitement combiné T4 et T3 ?





6.1. Qu'est ce qui prédomine dans l'ajustement du traitement de l'hypothyroïdie : la symptomatologie ou les paramètres biochimiques ? Y a-t-il une place pour le dosage T3 libre versus T4 libre ?

6.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

6.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Hypothyroïdie

NICE 2019 et BTA 2016 : le but est de maintenir les taux de TSH dans la fourchette de référence lors du traitement de l'hypothyroïdie primaire. Les deux guides recommandent de considérer un bien-être optimal (en ajustant la dose de lévothyroxine si les symptômes persistent (NICE 2019) et pour éviter un surtraitement (thyrotoxicose iatrogène).

NICE 2019 : le retour du taux de TSH à la fourchette de référence peut prendre 6 mois.

BTA 2016 (d'après l'ATA) :

- Les symptômes seuls manquent de sensibilité et de spécificité et ne sont dès lors pas recommandés pour juger du caractère adéquat du remplacement en l'absence d'une évaluation biochimique. Les symptômes doivent être suivis, mais considérés dans le contexte des valeurs de la TSH sérique, des comorbidités pertinentes et d'autres causes potentielles.
- Les données font défaut sur les instruments établis utilisés pour la mesure des symptômes de l'hypothyroïdie, pour leur sensibilité et leur spécificité dans le contexte clinique quotidien pour recommander leur utilisation en clinique de routine.

BTA 2016 (d'après l'ATA) recommande de prendre en compte les symptômes des patients et d'évaluer d'autres causes si les patients traités pour une hypothyroïdie mais avec un taux sérique de TSH normal continuent de percevoir un état de santé suboptimal.

Ils suggèrent (d'après l'ETA) la vigilance envers une maladie chronique, la présence de maladies auto-immunitaires associées, d'une auto-immunité thyroïdienne en soi (indépendamment de la fonction thyroïdienne), et l'inadéquation du traitement par LT4 pour la restauration des taux physiologiques de T4 et de T3 dans le sérum et les tissus comme explication de la persistance des symptômes.

Selon BTA 2016 (d'après l'ATA), les preuves de bénéfices sont insuffisantes pour recommander qu'un traitement par LT4 soit ciblé pour atteindre des taux sériques de TSH dans le bas de la normale ou un taux sérique de T3 dans le haut de la normale chez les patients avec une hypothyroïdie.



BTA 2016 (d'après l'ATA) ne recommande pas le taux sérique de T3 comme cible thérapeutique dans la prise en charge de l'hypothyroïdie. La signification des perturbations des taux sériques de T3 au sein de la fourchette de référence, ou d'un taux sérique de T3 légèrement réduit, n'est pas connue.

BTA 2016 (d'après l'ATA) ne recommande pas les biomarqueurs tissulaires de l'action de l'hormone thyroïdienne pour l'utilisation en clinique de routine, hors du contexte de la recherche.

Hypothyroïdie subclinique

NICE 2019 recommande de surveiller les symptômes et "Si les symptômes ne s'améliorent pas après avoir commencé la lévothyroxine, mesurer à nouveau la TSH et si le taux reste élevé, ajuster la dose. Si les symptômes persistent alors que la TSH sérique est dans la valeur de référence, envisager d'arrêter la lévothyroxine et suivre les recommandations sur la surveillance de l'hypothyroïdie subclinique non traitée et la surveillance après l'arrêt du traitement."

BMJ 2019 recommande de ne pas traiter l'hypothyroïdie subclinique et ne formule dès lors aucune recommandation ni commentaire au sujet de l'évaluation du traitement.

6.1.1.2. Que disent les études ?

L'analyse de la littérature n'a révélé aucune étude à ce sujet.

6.1.2. Avis de l'expert (Burlacu 2022) (texte complet voir [Brochure orateurs](#))

6.1.2.1. Les symptômes et le diagnostic de l'hypothyroïdie

L'hypothyroïdie (Hypo) est la conséquence de l'action insuffisante des hormones thyroïdiennes au niveau des tissus cibles. Cinq à dix pourcents de la population européenne souffrent d'une forme plus ou moins marquée d'hypothyroïdie et aucun âge n'est épargné. En Belgique en 2012, plus de 500.000 personnes étaient traitées par hormones thyroïdiennes (*Infospot INAMI 2013*), et la tendance était à la hausse, similaire à d'autres pays européens. Une étude britannique d'une cohorte rétrospective de plus de 50.000 patients traités par hormones thyroïdiennes entre 2001 et 2009 a montré qu'au fur et à mesure que le nombre de ces prescriptions augmentait, le seuil de TSH à partir duquel le traitement était initié diminuait de 8,7 à 7,9 mU/L (Taylor 2014). De plus, 5 à 8% des patients recevaient un traitement alors que leurs tests thyroïdiens initiaux étaient dans les limites normales. Cette proportion atteignait 30% dans une étude plus récente réalisée en 2018 aux Etats-Unis (Brito 2021). Une des raisons pour l'initiation de plus en plus précoce (et souvent injustifiée) du traitement par hormones thyroïdiennes est l'attribution à l'hypothyroïdie de symptômes non spécifiques et très divers.

Les hormones thyroïdiennes interviennent dans la croissance et le contrôle métabolique de quasi tous les organes et systèmes, et sont essentielles pour le développement fœtal. Malgré ce rôle physiologique majeur, nous ne disposons toujours pas dans la pratique clinique d'une mesure adéquate de l'action des hormones thyroïdiennes et il est compréhensible de vouloir définir l'hypothyroïdie à l'aide des symptômes cliniques. Avec l'avènement des dosages sanguins de plus en plus performants de la TSH et des hormones thyroïdiennes, l'utilité et la pertinence d'un score de diagnostic clinique de l'hypothyroïdie ont été remises en question. En 1997, Zulewski et al, après avoir revu pour la première fois le score de Billewicz, développé dans les années soixante, ont conclu



que la variabilité de la présentation clinique limite l'utilité d'un score clinique par rapport aux tests thyroïdiens dans le diagnostic de l'hypothyroïdie (Zulewski 1997). Dans l'opinion des auteurs, la sévérité des symptômes reflèterait plutôt la sévérité de l'hypothyroïdie tissulaire et leur quantification pourrait être plus utile pour mesurer la réponse au traitement.

En effet, au début de l'hypothyroïdie, dans la phase dite d'hypothyroïdie subclinique, le patient peut être asymptomatique ou, en tout cas, ses plaintes ne diffèrent pas des plaintes d'un patient euthyroïdien (Carle 2021). Il existe une certaine corrélation entre le niveau de TSH et la présence des symptômes, surtout quand ces derniers sont multiples et d'installation récente (Canaris 2000), ou quand le patient est en hypothyroïdie franche (Zulewski 1997, Carle 2021). Néanmoins, la sensibilité et la spécificité individuelle de chaque symptôme reste très faible et être asymptomatique n'exclut pas la présence de l'hypothyroïdie comme être symptomatique ne confirme pas le diagnostic.

En conséquence, la moindre suspicion clinique doit conduire au contrôle biologique des tests thyroïdiens. Aussi bien les guidelines européennes (ETA 2013) que américaines (ATA 2014) soulignent que l'indication du traitement par hormones thyroïdiennes dépend de l'âge, du contexte clinique et de la TSH initiale, la présence de symptômes pouvant conforter l'indication thérapeutique chez des patients avec anomalies persistantes des tests thyroïdiens liés à une pathologie thyroïdienne avérée.

6.1.2.2. Les symptômes lors du traitement de l'hypothyroïdie - considérations générales

Selon les guidelines de l'ATA 2014, l'amélioration des symptômes devrait être un des objectifs du traitement de l'hypothyroïdie. Pourtant, en pratique, à cause de la nature non-spécifique des symptômes de l'hypothyroïdie, l'euthyroïdie est définie biologiquement, par la normalisation de la TSH et des hormones libres thyroïdiennes. La normalisation de la TSH n'était cependant pas synonyme de « bien-être » chez plus de 10% des patients traité par lévothyroxine (LT4) dans une étude réalisée il y a 20 ans déjà en Grande-Bretagne (Saravanan 2002).

La cause de la persistance des symptômes malgré l'obtention de l'euthyroïdie biologique fait toujours l'objet de débats, mais plusieurs hypothèses sont privilégiées : l'impact de l'auto-immunité per se (la thyroïdite auto-immune étant la cause la plus fréquente de l'hypothyroïdie), la présence des comorbidités et l'hypothèse de la T3 tissulaire basse. Une étude transversale danoise réalisée entre 1997 et 2005 sur 376 patients avec hypothyroïdie subclinique comparés à 7.619 individus euthyroïdiens a montré que les symptômes des patients étaient plutôt liés à la présence de comorbidités, ces dernières étant plus fréquentes en cas d'hypothyroïdie subclinique (Carle 2021). Être hypothyroïdien a été associé à un plus grand risque d'être diagnostiqué avec des maladies cardio-vasculaires, pulmonaires, diabète et cancer, peut-être par le biais d'une plus grande prise de conscience vis-à-vis de l'état de santé qui entraîne le diagnostic de l'hypothyroïdie.

Dans la médecine clinique en général, la qualité de vie (QoL) est devenue un paramètre majeur d'évaluation de la réponse aux traitements, dans une approche de plus en plus centrée sur le patient. La QoL peut être mesurée à l'aide des PROs (patient-reported outcomes). Selon la FDA (US Food and Drug Administration), un PRO est une mesure des différents aspects de la santé d'un patient, réalisée par lui-même. Les symptômes, le fonctionnement et la perception qu'un patient a par rapport à une pathologie spécifique peuvent être mesurés à l'aide de « disease-specific PROs » qui, à la différence de PROs génériques, sont plus sensibles pour mettre en évidence des changements cliniques minimes ou des différences entre divers groupes de patients. L'hypothyroïdie, par sa nature chronique, l'impact des hormones thyroïdiennes sur potentiellement tous les organes et systèmes et la diminution de la QoL dans une proportion significative des patients, est un sujet particulièrement propice à l'utilisation de PROs. Une revue systématique réalisée en 2016 suggérait le questionnaire



« Thyroid-Related Patient-Reported Outcome » (ThyPRO), un outil développé en Danemark, comme les PROs le plus approprié et le mieux validé dans les études cliniques de la pathologie thyroïdienne bénigne, y compris l'hypothyroïdie (Wong 2016). Pourtant, à la différence d'autres pathologies, l'utilisation des PROs dans la pratique clinique en thyroïdologie n'a pas encore été proposée, faute d'études de faisabilité. L'implémentation dans la routine clinique dans tel outil pourrait augmenter les connaissances sur l'impact du traitement sur la QoL, identifier les besoins insatisfaits des patients, améliorer la communication entre le médecin et le patient (Cramon 2022).

6.1.2.2.1. Les symptômes lors du traitement de l'hypothyroïdie franche

Les rares études réalisées chez les patients avec hypothyroïdie franche montrent une réponse favorable au traitement des symptômes ou de la QoL, en général plus marquée par rapport aux patients avec hypothyroïdie subclinique (Dutta 2019, Hegedüs 2022). L'arrêt du traitement par hormones thyroïdiennes, par exemple lors des tests de suivi d'un cancer thyroïdien, est associé à une détérioration de la QoL (Hegedüs 2022), constituant une preuve indirecte du bénéfice du traitement par hormones thyroïdiennes. Il n'existe pourtant pas d'essais randomisés (RCT) hormones thyroïdiennes versus placebo dans l'hypothyroïdie franche car il est communément accepté que le traitement par hormones thyroïdiennes de cette forme d'hypothyroïdie est nécessaire et efficace.

6.1.2.2.2. Les symptômes lors du traitement de l'hypothyroïdie subclinique

Plusieurs méta-analyses des RCT, dont la dernière a été publiée en 2018, n'ont pas montré d'association entre le traitement par hormones thyroïdiennes de l'hypothyroïdie subclinique et les symptômes des patients ou la QoL (Feller 2018). Il s'agissait de 21 études incluant 2.192 patients, utilisant LT4, LT3 ou les deux versus placebo ou pas de traitement pour une durée de minimum 1 mois et un suivi de minimum 3 mois. Ceci a conduit certains auteurs à ne pas recommander un traitement par hormones thyroïdiennes chez les patients asymptomatiques ou avec des symptômes non-spécifiques et non-sévères et des valeurs de TSH < 20 mU/L (Bekkering 2019). Plusieurs représentants des sociétés scientifiques d'études de la thyroïde ont immédiatement pris position contre cette proposition, en soulignant que les études analysées étaient de trop courte durée (3-12 mois) et ont inclus des patients avec des élévations modestes de la TSH (entre 4,4-12,8 mU/L), seulement deux études ayant inclus des patients avec TSH > 10 mU/L. Ces limitations ne permettent pas de généraliser les résultats à cette dernière catégorie des patients, les plus susceptibles de présenter des conséquences de l'hypothyroïdie (Sawka 2019). De plus, seulement 7 des 21 études avaient évalué les symptômes au début du traitement, en les classant légers à modérés. Par ailleurs, 75-80% de l'effet sur la QoL et les symptômes était dû à l'étude TRUST qui a inclus des patients de plus de 65 ans, a- ou très peu symptomatiques et avec une hypothyroïdie minime (TSH médiane de 5,7 mU/L) (Stott 2017). D'ailleurs, dû au manque de puissance lié à la normalisation spontanée de la TSH initiale chez 1.645/2.647 patients initialement inclus, l'objectif primaire cardio-vasculaire de l'étude TRUST a été converti dans l'effet sur la fatigue et la QoL (mesurée par ThyPRO). Des résultats similaires dans d'autres études réalisées dans la population de plus de 65 ans expliquent pourquoi les guidelines actuelles ne sont pas en faveur d'un traitement dans cette population avant que la TSH ne dépasse 10 mU/L et en l'absence de symptômes.

Les preuves sont quelques peu différentes dans la population plus jeune. Plusieurs études randomisées, revues par Hegedüs et al (Hegedüs 2022) et incluant des patients avec hypothyroïdie subclinique et un âge moyen entre 34 et 58 ans, ont montré un effet bénéfique du traitement par LT4, notamment sur la fatigue. Une seule de ces études montrait pourtant une augmentation de



l'anxiété chez les patients traités. Bien que les recommandations actuelles soient plutôt en faveur d'un traitement de l'hypothyroïdie subclinique chez le patient jeune symptomatique, il faut souligner le manque d'étude large et de longue durée.

6.1.2.3. Comment ajuster le traitement de l'hypothyroïdie ?

Une étude randomisée en double aveugle de 138 patients euthyroïdiens sous LT4 a montré que des modifications de la dose substitutive pour obtenir une TSH soit entre 0,34 – 2,50, ou 2,51 – 5,60, ou 5,61 – 12,0 mU/L, n'étaient pas associées à des modifications de la QoL (mesurée par SF-36 et Underactive Thyroid-Dependent Quality of Life Questionnaire), de l'humeur ou de la fonction cognitive, malgré des modifications significatives des taux de T4 libre (Samuels 2018). Néanmoins, les patients préféraient la dose de LT4 qu'ils percevaient comme la plus élevée, indépendamment de la dose reçue réellement. Dans un autre RCT, des variations encore plus subtiles (à l'intérieur de l'intervalle de référence) de la fonction thyroïdienne, liés à des modifications de 20% de la dose de LT4, ne changeaient pas les symptômes ou la QoL (mesurée par GHQ-28 and Thyroid Symptom Questionnaire (TSQ)), alors qu'elles suffisaient à modifier le niveau de LDL cholestérol, un des marqueurs de l'action périphérique des hormones thyroïdiennes (Walsh 2006). Les auteurs de ces deux études ont conclu que l'ajustement des doses de LT4 sur base de symptômes pour des TSH à l'intérieur ou dans l'immédiate proximité de l'intervalle de référence est peu susceptible d'entraîner des améliorations cliniques significatives.

Une étude longitudinale britannique qui a suivi 160.439 patients hypothyroïdiens à partir du diagnostic pendant une durée médiane de 6 ans n'a pas montré des conséquences significatives en termes de mortalité, maladies cardio-vasculaires ou fractures tant que la TSH était maintenue dans l'intervalle de référence (Thayakaran 2019). Toutes les recommandations actuelles proposent de viser la normalisation de la TSH lors du traitement de l'hypothyroïdie. La signification des variations de la TSH à l'intérieur de l'intervalle de référence doit encore être élucidée.

6.1.2.3.1. Y a-t-il une place pour le dosage T3 libre versus T4 libre ?

Les patients traités par LT4 et qui atteignent une TSH normale ont un profil des hormones thyroïdiennes qui est différent de celui des patients euthyroïdiens, notamment une T4 libre plus élevée, une T3 ou T3 libre plus basse/abaissée et un ratio T4 libre/T3 libre élevé. Les patients traités et euthyroïdiens différaient des patients contrôles dans 12/52 paramètres subjectifs et objectifs évalués dans la cohorte US National Health and Nutrition Examination Survey (2001 – 2012), mais ces différences n'ont pas pu être attribuées aux différences dans le ratio T4 libre/T3 libre, le taux de T4 libre ou de T3 libre (Peterson 2016). Malgré le fait que les patients sous LT4 et TSH plus basse que la moyenne de la population traitée avaient des T4 libre plus élevées et un profil lipidique différent des patients traités avec TSH supérieure à la moyenne, la T3 libre n'était pas différente entre les deux groupes. Malgré les biais inhérents à une étude transversale comme celle-ci, ces observations ne justifient pas, selon les auteurs, l'obtention d'une T4 libre et/ou T3 libre normale chez les patients avec TSH normale sous LT4 (Peterson 2016). Il n'y avait pas non plus de corrélation entre la T3 plasmatique et les effets de l'administration de LT4 seule ou en association avec LT3 versus des extraits thyroïdiens dans une étude récente randomisée en double aveugle et croisée, suggérant l'influence de la T3 intracellulaire produite localement et qui n'est pas reflétée par les taux plasmatiques (Shakir 2021). La proposition de monitorer l'évolution sous traitement des taux plasmatiques de T3 libre et de viser l'obtention d'un ratio T4 libre/T3 libre physiologique a rencontré



seulement 50% et 67% d'accord entre les experts, respectivement, lors d'un récent consensus sur les modalités d'étude du traitement combiné LT4+LT3 (Jonklaas 2021), en sachant que la T3 libre fluctue beaucoup plus avec ce type de thérapie qu'avec la monothérapie LT4.

Au-delà des aspects physiopathologiques, l'utilité du dosage de la T3 libre est limitée par la moins bonne performance et le manque de standardisation des immuno-essais, et influencée par l'âge du patient, les comorbidités et l'apport nutritionnel en carbohydrates.

6.1.3. Conclusion du jury

Selon les recommandations NICE 2019 et BTA 2016, le but est de maintenir le taux de TSH à l'intérieur des valeurs de référence du laboratoire.

Selon le BTA 2016, en cas de persistance des symptômes malgré un taux de TSH normalisé, il faut envisager d'autres diagnostics que l'hypothyroïdie, comme une autre affection chronique ou une autre maladie auto-immune. Rappelons que les recommandations du BMJ 2019 étaient de ne pas traiter du tout l'hypothyroïdie subclinique (sauf situations spécifiques), cet organisme n'émet logiquement aucune recommandation sur ce point.

Rappelons enfin qu'en cas de persistance d'un taux de TSH supérieur aux valeurs de référence malgré la prise d'une dose supérieure à 1,6 µg/kg, d'autres explications peuvent être envisagées (autre pathologie, problème de compliance).

Concernant le dosage de la T4 libre et de la T3 libre, les guides de pratique internationaux ne recommandent pas de se baser sur ces valeurs pour ajuster le traitement.

Le jury note au passage que les symptômes de l'hypothyroïdie sont peu spécifiques et potentiellement dépendants de l'effet placebo du traitement.

Le jury propose donc de viser un taux de TSH dans les valeurs de référence du laboratoire. La persistance de symptômes en cas de TSH normale doit plutôt orienter un diagnostic alternatif. *(Avis d'expert, recommandation forte)*



6.2. Hormis une hypothyroïdie avérée, quel est l'intérêt d'un traitement par hormones thyroïdiennes pour les entités cliniques suivantes : lutte contre la « fatigue », stratégie anti-âge, traitement suppressif en cas de goitre multinodulaire euthyroïdien ?

6.2.1. Hormis une hypothyroïdie avérée, quel est l'intérêt d'un traitement par hormones thyroïdiennes pour la lutte contre la « fatigue » ?

6.2.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

6.2.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

BTA 2016 (d'après l'ATA) recommande de ne pas traiter par LT4 chez les patients présentant des symptômes non spécifiques et des marqueurs biochimiques normaux de la fonction thyroïdienne, comme la LT4 n'a pas de rôle à jouer dans une telle situation. NICE fatigue recommande également de ne pas donner quelque médicament ou complément pour corriger un syndrome de fatigue chronique.

Tant NICE fatigue que DEGAM 2017 recommandent d'effectuer un test de laboratoire, y compris le dosage de la TSH si la fatigue chronique est de premier abord inexplicée.

NICE 2019 et BMJ 2019 ne formulent aucune recommandation spécifique ni commentaires.

6.2.1.1.2. Que disent les études ?

Lévothyroxine versus placebo pour le syndrome de fatigue chronique

Le groupe bibliographique n'a pas identifié de RCT correspondant aux critères d'inclusion.



6.2.1.2. Avis de l'expert (Burlacu 2022) (texte complet voir [Brochure orateurs](#))

Le traitement de la fatigue par hormones thyroïdiennes

La fatigue est le symptôme le plus fréquent de l'hypothyroïdie et celui dont la persistance sous traitement est le plus souvent évoquée par les patients. La fatigue décrite par les patients hypothyroïdiens a plusieurs aspects (générale, physique, mentale) et est possiblement différente de celle ressentie dans d'autres pathologies (ex. cancer), ce qui explique que les questionnaires de QoL génériques souvent ne mesurent pas l'effet du traitement par hormones thyroïdiennes. ThyPRO mesure la fatigue en utilisant 7 items, chacun évalué sur une échelle de 5 points, qui sont ensuite intégrés dans l'échelle de la fatigue. En utilisant cet outil plus spécifique pour la pathologie thyroïdienne, une étude prospective danoise a montré que la fatigue est un des symptômes qui répond le mieux après 6 mois de traitement par LT4 d'un groupe de patients avec hypothyroïdie franche et subclinique d'origine auto-immune (Winther 2016).

L'effet des hormones thyroïdiennes sur la fatigue a été beaucoup moins étudié dans la population sans pathologie thyroïdienne. Dans le seul RCT croisé placebo-contrôle réalisé chez des sujets euthyroïdiens présentant des symptômes suggestifs d'hypothyroïdie (dont la fatigue), l'administration de 100 µg LT4/jour n'a pas montré de bénéfices physiques, psychologiques ou cognitifs, mais elle n'a pas induit de thyrotoxicose non plus (Pollock 2001).

Une situation particulière est celle de l'utilisation de doses thyrotoxicques de LT3 en psychiatrie, comme traitement adjuvant de la dépression sévère, avec un certain succès en ce qui concerne l'humeur. Cela rappelle qu'une minorité de patients exposés à des taux supranormaux d'hormones thyroïdiennes peuvent ressentir une sensation de « bien-être ». Qu'il s'agisse de patients en hyperthyroïdie endogène, ou de patients euthyroïdiens qui reçoivent des hormones thyroïdiennes, ou de patients hypothyroïdiens surdosés, de rares études, en général de petite taille et de type observationnel, ont rapporté des expériences positives sur le plan somatique, cognitif ou de l'humeur de ces patients par rapport à l'état euthyroïdien (Perros 2022). Les mécanismes qui peuvent expliquer cette réalité clinique sont loin d'être compris et les hypothèses actuelles comprennent la restauration d'un niveau tissulaire adéquat d'hormones thyroïdiennes, l'effet placebo, le sentiment du patient de recevoir des soins « spéciaux » ainsi que l'effet per se de la thyrotoxicose.

6.2.1.3. Conclusion du jury

BTA 2016 recommande de ne pas traiter les symptômes de fatigue par la lévothyroxine chez les patients présentant une valeur normale de TSH.

NICE Fatigue recommande par ailleurs de ne prescrire aucun médicament ou complément pour traiter le syndrome de fatigue chronique

Au stade actuel des connaissances, le jury propose donc de ne pas prescrire ce traitement dans cette indication. (*GRADE C, recommandation forte*)



6.2.2. Hormis une hypothyroïdie avérée, quel est l'intérêt d'un traitement par hormones thyroïdiennes comme stratégie anti-âge ?

6.2.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

6.2.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

BTA 2016 (d'après l'ATA) se prononce contre l'utilisation du traitement par la LT4 chez les patients présentant des symptômes non spécifiques et des marqueurs biochimiques normaux de la fonction thyroïdienne, étant donné qu'il n'existe aucun rôle pour la LT4 dans cette situation.

NICE 2019 et BMJ 2019 ne formulent aucune recommandation spécifique ni commentaires concernant une stratégie anti-âge.

6.2.2.1.2. Que disent les études ?

Lévothyroxine versus placebo pour l'anti-âge

Le groupe bibliographique n'a pas identifié de RCT correspondant aux critères d'inclusion.

6.2.2.2. Avis de l'expert (Burlacu 2022) (texte complet voir [Brochure orateurs](#))

Les hormones thyroïdiennes comme traitement anti-âge

Chez les individus âgés de plus de 80 ans, une TSH plus élevée, dans le rang de l'hypothyroïdie infraclinique, a été associée à une diminution de la mortalité générale, alors que chez les hommes euthyroïdiens âgés entre 70-89 ans, les taux plus élevés de T4 libre étaient associés à une augmentation de la mortalité, indépendamment de facteurs de risque cardiovasculaires et de comorbidités. Des valeurs plus élevées de la TSH ont été rapportées dans les populations de centenaires et chez leurs descendants, associées chez ces derniers à des polymorphismes du récepteur à la TSH. Il semblerait qu'il existe donc un phénotype de la longévité caractérisé par une TSH plus haute mais sans modification de la T4 libre, signifiant une modification du set-point hypophysaire (Diamanti-Kandarakis 2017). Les conséquences physiologiques de ces modifications ne sont pas connues, mais il a été suggéré que les hormones thyroïdiennes pourraient intervenir dans les processus de réparation tissulaire, qui sont une des clés de la longévité. Les voies métaboliques des hormones thyroïdiennes, notamment les DIO, sont modifiées dans les modèles de régénération hépatique et du muscle strié. La pertinence clinique de ces observations n'est pas encore établie.

D'autres changements dans la fonction thyroïdienne, notamment la diminution de la T3 observée dans des études plus anciennes de la population âgée, seraient en réalité liées à l'inclusion des patients institutionnalisés et/ou avec maladie non-thyroïdienne (« nonthyroidal illness ») et ne confirmeraient pas l'apparition avec l'âge d'un « low T3 syndrome ».



6.2.2.3. Conclusion du jury

BTA 2016 recommande de ne pas traiter par lévothyroxine les patients présentant des symptômes non-spécifiques et des marqueurs biochimiques normaux.

En l'absence de preuve de l'efficacité et des risques avérés, le jury propose de ne pas administrer ce traitement dans cette indication. (*Avis d'expert, recommandation forte*)

6.2.3. Hormis une hypothyroïdie avérée, quel est l'intérêt d'un traitement par hormones thyroïdiennes pour le traitement suppressif en cas de goitre multinodulaire euthyroïdien ?

6.2.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

6.2.3.1.1. Que disent les guides de pratique ?

NICE 2019 ne recommande pas de traitement pour les adultes avec un agrandissement non malin de la thyroïde, une fonction thyroïdienne normale et des symptômes légers ou absents, sauf en cas de difficultés respiratoires ou d'inquiétude clinique, par exemple, en raison d'un rétrécissement marqué des voies respiratoires (NICE 2019).

AACE/ACE/AME 2016 ne recommande pas le traitement supprimeur pour des nodules bénins mais **recommande un remplacement non supprimeur de LT4** pour les jeunes patients avec une hypothyroïdie subclinique et des nodules bénins. Le traitement non supprimeur par LT4 ou la supplémentation en iode peut être envisagée pour les jeunes patients avec un petit goitre nodulaire et des taux de TSH en haut de la normale.

Un traitement non supprimeur par LT4 n'est pas recommandé pour prévenir une rechute après une lobectomie lorsque la TSH sérique reste dans la fourchette normale.

NICE 2019 et BTA 2016 ne formulent aucune recommandation spécifique ni commentaires.

6.2.3.1.2. Que disent les études ?

Lévothyroxine versus placebo ou pas de traitement pour le goitre multinodulaire euthyroïdien

Levothyroxine versus placebo or no treatment for euthyroid multinodular goiter

Bibliography: Bandeira-Echtler 2014

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse Cochrane de Bandeira-Echtler a recherché toutes les RCT avec la lévothyroxine, la sclérothérapie par injection percutanée (PEI), la photo-coagulation interstitielle au laser (LP), le traitement d'ablation par radiofréquence guidé par ultrasons (RF), le traitement d'ablation par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) ou le traitement d'ablation par micro-ondes guidé par ultrasons (MW) chez des participants avec un diagnostic établi de nodules thyroïdiens bénins.



Un certain nombre de problèmes méthodologiques limitent la confiance du groupe bibliographique dans l'évaluation des résultats : de nombreuses études incluses étaient de petite taille (< 40 participants par groupe étudié), ce qui peut signifier qu'elles manquaient de puissance pour détecter des effets indésirables ; un risque élevé de biais pour des critères de jugement subjectifs (comme les évaluateurs n'étaient mis en aveugle que pour les ultrasons), et un risque incertain à élevé d'avoir des données de critères de jugement incomplètes ou des notifications sélectives dans les études plus importantes.

Une incertitude supplémentaire est le diagnostic du goitre multinodulaire euthyroïdien. Les RCT dans cette synthèse méthodique ont généralement inclus des participants avec un nodule bénin solitaire. La plupart a spécifié que les participants doivent également être euthyroïdiens. Aucune ne spécifie le diagnostic de " goitre multinodulaire euthyroïdien". Cependant, nous avons choisi de signaler cette synthèse méthodique parce que l'introduction déclare :

Citation : "Un nodule thyroïdien cliniquement solitaire est un gonflement discret au sein d'une glande thyroïde par ailleurs normale à la palpation. La très grande majorité de ces nodules se compose de follicules irrégulièrement agrandis, contenant du colloïde en abondance (nodules adénomateux bénins). Lors de la chirurgie, on constate un goitre multinodulaire chez près de la moitié des individus avec des nodules apparemment solitaires à l'examen clinique."

Chez les **patients avec un goitre multinodulaire euthyroïdien**, la lévothyroxine a entraîné **une réduction de volume nodulaire plus importante** par rapport au placebo.

(GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Chez les **patients avec un goitre multinodulaire euthyroïdien**, le risque de **symptômes d'hyperthyroïdie** avec la **lévothyroxine** versus placebo est **incertain et contradictoire**.

(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour les **participants sans augmentation de volume de plus de 50%** chez les **patients avec un goitre multinodulaire euthyroïdien**.

(GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

6.2.3.2. Avis de l'expert (Burlacu 2022) *(texte complet voir [Brochure orateurs](#))*

Le traitement suppressif du goitre multinodulaire euthyroïdien

Une récente enquête réalisée parmi les spécialistes belges au sujet du traitement par hormones thyroïdiennes a montré que 50% d'entre eux recommandent ce type de traitement pour le goitre euthyroïdien (Burlacu 2022b). Cette habitude de prescription semblait liée à l'adhérence de longue date à des pratiques qui ne sont plus encouragées par le niveau de preuve actuel, et peut-être aussi à la conviction (erronée) que les hormones thyroïdiennes sont une source d'iode. En effet, le goitre est plus fréquent dans les populations avec un apport iodé insuffisant, dont la Belgique fait toujours partie, et évolue du stade de goitre diffus et homogène à l'âge jeune au stade de goitre multinodulaire, souvent à tendance hyperfonctionnel, chez la personne âgée. Un certain nombre d'études, revues dans la méta-analyse de Bandeira-Echtler E et al (Bandeira-Echtler 2014), ont montré un effet minime de réduction de la taille du goitre sous traitement par hormones thyroïdiennes. Pour exemple, dans l'étude la plus récente et la plus grande réalisée en 2011 en Allemagne par Grussendorf et al, une diminution de volume de plus de 50% a été rapportée chez seulement 7,6% des patients qui ont reçu LT4, au prix d'une diminution de la TSH au seuil de



l'hyperthyroïdie. Dans la méta-analyse, 25% des patients traités par LT4 pour goitre ont rapporté des symptômes d'hyperthyroïdie. Il est bien connu dans la littérature qu'une diminution de la TSH est associée à l'ostéoporose, à la morbidité cardiovasculaire et la mortalité en général et que ce risque est dose-dépendant (Lillevang-Johansen 2017). La chirurgie ou le traitement par radio-iode sont plus efficace que le traitement suppressif dans la réduction du volume du goitre (Hegedüs 2003). Néanmoins, dans des pays comme la Belgique qui ont adopté assez récemment des politiques nationales de supplémentation iodée, il est nécessaire d'utiliser des activités plus élevées de radio-iode, à cause d'une captation souvent réduite du goitre. La limitation de l'activité de radio-iode qui peut être administrée en ambulatoire en Belgique à 15 mCi, l'absence de remboursement de la TSH recombinante pour augmenter la captation du goitre ainsi que la peur des effets secondaires liés au radio-iode (ex. orbitopathie thyroïdienne) expliquent peut-être le pourcentage élevé des spécialistes belges qui utilisent encore le traitement suppressif, malgré le faible niveau de preuve quant à son efficacité.

6.2.3.3. Conclusion du jury

NICE 2019 ne recommande pas de traitement supprimeur par lévothyroxine pour des adultes présentant un goitre bénin euthyroïdien, en l'absence de symptômes sévères notamment sur les voies respiratoires.

AACE/ACE/AME 2016 ne recommande pas non plus de traitement supprimeur dans cette indication, mais recommande un traitement substitutif chez les patients présentant un goitre bénin et une hypothyroïdie subclinique.

L'expert pointe le fait que la prescription d'un traitement suppressif impose au patient une situation d'hyperthyroïdie permanent, qu'il s'agit d'un traitement à vie, et qu'il existe des alternatives moins dangereuses et plus efficaces, comme le radio-iode, la chirurgie et la thermo-ablation. Le jury propose donc de ne pas prescrire de traitement supprimeur chez les patients présentant un goitre bénin euthyroïdien. (*GRADE C, recommandation forte*)

Concernant le traitement substitutif par lévothyroxine chez les patients présentant à la fois un goitre bénin et une hypothyroïdie subclinique, le jury ne prend pas position et reste en attente d'études portant sur des critères d'appréciation cliniques. (*Avis d'expert, recommandation faible*)



6.3. Y a-t-il dans le traitement une place pour la T3 (Triiodothyronine) versus T4 (Thyroxine) ? Y a-t-il une place pour un traitement combiné T4 et T3 ?

6.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

6.3.1.1. Que disent les guides de pratique ?

NICE 2019 et BTA 2016 (d'après l'ATA et l'ETA) recommandent tous deux la LT4 comme traitement de première ligne de l'hypothyroïdie.

Autres préparations d'hormones thyroïdiennes

NICE 2019 recommande de ne pas proposer la liothyronine (seule ou en association) ou un extrait naturel de thyroïde pour l'hypothyroïdie primaire, en raison du manque de preuves qu'il apporte des avantages sur la monothérapie par lévothyroxine, et parce que les effets indésirables à long terme sont incertains.

Tout en ne formulant pas de recommandations formelles, BTA 2016 signale (d'après l'ATA) qu'il existe des preuves non convaincantes pour appuyer l'emploi en routine de LT3 ou d'extraits thyroïdiens et qu'il existe des inquiétudes potentielles quant à leur sécurité. BTA 2016 ajoute (d'après l'ATA) que des essais cliniques contrôlés, à long terme, utilisant une forme à action plus prolongée de la LT3 s'imposent, avant d'envisager l'approbation du traitement par LT3 synthétique en routine clinique.

Traitement combiné par LT4+LT3

Tant BTA 2016 que NICE 2019 recommandent de ne pas utiliser l'association LT4+LT3 chez les patients avec une hypothyroïdie. LT4+LT3 n'est pas recommandée durant la grossesse ni chez les patients présentant des arythmies cardiaques (BTA 2016, d'après l'ATA).

BTA 2016 ajoute :

- En cas de suspicion d'allergie à un excipient d'une préparation standard d'hormone thyroïdienne impossible à éviter, il peut être judicieux d'utiliser des produits combinés (d'après l'ATA).
- LT4+LT3 devrait être considérée comme une approche expérimentale chez les patients hypothyroïdiens compliants, traités par LT4 présentant des plaintes persistantes malgré des valeurs sériques de la TSH dans la fourchette de référence (d'après l'ETA). Aucun essai ne doit être entrepris hors des études formelles (d'après l'ATA).
- Si un essai est administré,
 - Les patients doivent, sans ambiguïté, ne pas avoir bénéficié de la LT4,
 - Il doit être entrepris après discussion ouverte sur les avantages incertains, les risques probables de sur-remplacement et le manque de données de sécurité à long terme, et le consentement du patient doit être documenté,
 - Il doit être supervisé par des endocrinologistes accrédités.



- Les recherches futures visant à déterminer s'il existe des sous-groupes de population traités pour une hypothyroïdie et qui pourraient bénéficier d'un traitement combiné sont encouragées (d'après l'ATA).
- Il se peut que de nombreux cliniciens ne pensent pas qu'un essai de traitement avec l'association LT4/LT3 soit justifié. Leur jugement clinique doit être considéré comme valide.
- La préférence pour le traitement combiné par LT4+LT3 peut être influencée par des polymorphismes des gènes de voies de synthèse de l'hormone thyroïdienne, spécifiquement les transporteurs et désiodases de l'hormone thyroïdienne (d'après l'ETA). Cependant, une détermination génétique n'est pas recommandée (d'après l'ATA) comme guide de sélection du traitement.

BTA 2016 donne également des recommandations (d'après l'ETA) pour l'administration et le suivi du traitement combiné par LT4+LT3 :

- Instaurer LT4+LT3 au rapport pondéral entre 13 :1 et 20 :1 de LT4/LT3.
- La LT4 peut être administrée en une dose quotidienne, et la dose quotidienne de LT3 doit (si possible) être répartie en deux doses, une avant le petit-déjeuner, et la plus importante avant le coucher.
- Les préparations combinées disponibles contiennent un rapport LT4/LT3 inférieur à 13:1. Il est donc recommandé d'utiliser des comprimés séparés de LT4 et de LT3.
- LT4+LT3 doit être suivi par des tests de fonction thyroïdienne T4 libre et T3 libre dans des échantillons de sang prélevés avant la dose matinale, et ciblant une fourchette normale.
- Si un ajustement de la dose du traitement combiné LT4+LT3 est nécessaire pour atteindre des taux sériques dans la fourchette normale, il est préférable de modifier la dose de LT3.
- Interrompre le traitement après 3 mois en l'absence d'amélioration.

6.3.1.2. Que disent les études ?

L'analyse de la littérature n'a révélé aucune étude à ce sujet.

6.3.2. Avis de l'expert (Burlacu 2022) (texte complet voir [Brochure orateurs](#))

La place du traitement par T3 (Triiodothyronine) en monothérapie ou associée à la T4 versus T4 (Thyroxine).

Comme déjà discuté ci-dessus, une proportion significative des patients traités par LT4 ont une QoL diminuée, une moins bonne fonction cognitive et des scores d'anxiété et dépression moins bons que les patients non-traités (Hegedüs 2022). Deux grandes enquêtes publiées en 2018 (USA) et en 2021 (UK) ont montré que le pourcentage des patients insatisfaits avec leur traitement de l'hypothyroïdie pouvait atteindre 60% et que les différences étaient minimes entre les types de traitements administrés (LT4 seul, LT3 seul, traitement combiné ou extraits thyroïdiens (DTE)), avec une petite préférence pour les DTE (commenté par Hegedüs et al (Hegedüs 2022).

Il est évident que les informations liées à la satisfaction avec le traitement ont été obtenues de manière transversale et sont sujettes à de nombreux facteurs confondants, en particulier la participation préférentielle des patients symptomatiques qui sont plus enclin à répondre à ce type d'enquête. Néanmoins, l'enjeu de la satisfaction avec le traitement est lié à la prévalence importante de l'hypothyroïdie (subclinique) qui entraîne un nombre considérable de prescriptions d'hormones thyroïdiennes. Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour expliquer le mécontentement des patients traités pour hypothyroïdie, parmi lesquelles l'incapacité de la monothérapie avec LT4 d'aboutir à des taux tissulaires adéquats de T3 (Jonklaas 2021).



LT4 est le « standard of care » du traitement de l'hypothyroïdie depuis les années 70s à cause de sa longue demi-vie qui permet l'administration une fois par jour, sa bonne biodisponibilité et l'obtention des taux stables d'hormones thyroïdiennes au long du nyctémère. T4 est une pro-hormone sécrétée par la glande thyroïde et qui est convertie dans l'hormone active T3 au niveau des tissus cibles grâce aux enzymes appelées les désiodases (DIO). Environ 80% de la T3 plasmatique est produite via la DIO2, mais cette enzyme peut être dégradée sous l'action de la LT4, particulièrement au niveau périphérique. La DIO2 serait moins exposée à ce processus au niveau hypothalamo/hypophysaire et expliquerait la conservation d'un feed-back central normal des hormones thyroïdiennes, à la différence des (certains) tissus périphériques qui présenteraient un état d'hypothyroïdie sous traitement par LT4 (Bianco 2019). Chez l'animal, cette « hypothyroïdie » périphérique est corrigée par l'administration de T3. Chez l'homme, l'importance des mécanismes extra-thyroïdiens qui interviennent dans la métabolisation des hormones thyroïdiennes pourrait être particulièrement pertinente chez les patients qui n'ont plus de réserve thyroïdienne (par ex. patients thyroïdectomisés) et qui dépendent entièrement de l'administration exogène d'hormones thyroïdiennes. Dans une étude italienne de 140 patients thyroïdectomisés et ayant sous traitement par LT4 des TSH similaires aux valeurs préopératoires, la présence du polymorphisme Thr92Ala de la DIO2, connu pour réduire l'activité enzymatique d'environ 20%, était associée à une réduction postopératoire significative des taux de T3 libre (Castagna 2017). Dans une étude randomisée danoise, la présence de polymorphismes des DIO2 ou du transporteur transmembranaire d'hormones thyroïdiennes MCT10 était associée à la préférence des patients avec hypothyroïdie auto-immune franche pour le traitement combiné LT4+LT3 (Carlé 2017). Cette préférence n'était pourtant pas reflétée par des différences dans les taux de T3 libre. La signification des résultats de ces études et d'autres sur l'impact clinique du polymorphisme des DIO2 dans le traitement combiné reste à clarifier.

La préférence des patients pour les traitements qui contiennent de la T3 ainsi que la capacité de ces traitements à restituer, dans une certaine mesure, les taux plasmatiques de T3 libre, ont amené les guidelines à proposer, à titre d'essai, chez les patients qui demeurent symptomatiques malgré l'obtention d'une TSH normale sous LT4 et chez qui on a exclu d'autres causes pour leurs symptômes, un traitement combiné LT4+LT3. Ce traitement devrait être administré selon certaines règles, en tenant compte de la demi-vie de la T3 (plus courte) et de la proportion dans laquelle les deux hormones sont normalement sécrétées par la thyroïde. Pourtant, l'analyse des résultats de la méta-analyse la plus récente des RCT comparant le traitement combiné versus la monothérapie LT4 a montré que ces règles ont rarement été respectées (Jonklaas 2021). Cette méta-analyse, qui n'a montré aucune différence en termes de status clinique, QoL, détresse psychologique, fatigue ou symptômes dépressifs entre les deux types de traitements, a inclus des études trop courtes, de puissance insuffisante, administrant la T3 selon un rythme ou à une posologie inadéquate et, surtout, qui ont rarement inclus des patients symptomatiques sous LT4 ou des groupes à risque, comme les porteurs de polymorphismes DIO2 (Millan-Alanis 2021).

Les patients traités par T3 n'étaient pas plus à risque de maladies cardiovasculaires, fibrillation auriculaire ou fractures par rapport aux patients traités uniquement par T4 dans une étude observationnelle d'une durée moyenne de 9,3 ans réalisée dans la région de Tayside en Ecosse (TEARS study) (Leese 2016). Les patients traités par T3 ont reçu néanmoins plus de prescriptions pour des antipsychotiques et il y avait une tendance à l'augmentation du cancer du sein. Ce dernier risque n'a pas été confirmé dans une très grande étude de registre suédois d'une durée médiane de 8,1 ans, qui montrait par ailleurs qu'il n'y avait pas d'augmentation du risque de cancer en général, de la mortalité par cancer, et il y avait même une diminution de la mortalité générale chez les patients traités par T3 (Planck 2021).



La question de la place de la T3 dans le traitement de l'hypothyroïdie reste donc actuellement ouverte, faute d'un niveau de preuve suffisant pour confirmer ou infirmer sa supériorité par rapport à la T4 et surtout, son innocuité.

6.3.3. Conclusion du jury

LT4 versus LT3

NICE 2019 et BTA 2016 recommandent tous deux la LT4 comme traitement de l'hypothyroïdie.

BTA 2016 signale qu'il n'existe pas de preuve de l'efficacité de la LT3 et qu'il existe des doutes quant à son innocuité.

Traitement combiné

BTA 2016 et NICE 2019 recommandent de ne pas utiliser l'association LT4+LT3 en dehors de certaines situations spécifiques (allergie à l'excipient des formes standard, thérapie expérimentale).

Le jury estime qu'en l'état actuel des connaissances, il n'existe pas d'éléments permettant d'affirmer l'efficacité ni l'innocuité de la LT3 seule ou en association. Il propose donc de ne pas avoir recours à ce traitement. (*GRADE C, recommandation forte*)



Partie 7. Surveillance du traitement médicamenteux, des effets indésirables et des éventuelles interactions médicamenteuses

Questions pour le jury :

1. Comment suivre - de façon concrète – le traitement médicamenteux d'un patient souffrant d'hypothyroïdie ?
(L'accent est mis ici sur le suivi en 1^{re} ligne)
2. Quels sont les effets indésirables de la médication ? Comment les gérer ?
3. Peut-on passer d'une préparation d'hormones thyroïdiennes à une autre sans problème ? Cela requiert-t-il un suivi spécifique ?
4. Quelles sont les éventuelles interactions médicamenteuses à prendre en compte ?
 - i. Quels sont les médicaments qui modifient l'absorption des hormones thyroïdiennes ?
 - ii. Quels sont les médicaments qui modifient la clearance hépatique des hormones thyroïdiennes ?
 - iii. Quels sont les médicaments qui vont entraîner une éventuelle hypothyroïdie ?





7.1. Comment suivre - de façon concrète – le traitement médicamenteux d'un patient souffrant d'hypothyroïdie ? (L'accent est mis ici sur le suivi en 1^{re} ligne)

7.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

7.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

NICE 2019 procure une liste d'informations qu'ils recommandent de donner aux patients avec une maladie thyroïdienne, et leur famille et leurs soignants au sujet de leur affection et de leur médication (lévothyroxine).

Tant NICE 2019 que BTA 2016 recommandent le suivi de la TSH après instauration de la LT4 pour une hypothyroïdie primaire, jusqu'à un taux stable.

- NICE 2019 recommande tous les 3 mois (un taux stable signifie deux mesures similaires dans la fourchette de référence, à 3 mois de distance).
- BTA 2016 recommande des intervalles de 6 à 8 semaines jusqu'à stabilisation et ensuite tous les 4 à 6 mois sans autres spécifications supplémentaires.

Tous deux recommandent un dosage annuel de la TSH après stabilisation.

Pour les adultes chez qui les symptômes d'hypothyroïdie persistent après l'instauration de la lévothyroxine, NICE 2019 recommande également de considérer la mesure de la T4 libre et de la TSH.

Hypothyroïdie subclinique

BMJ 2019 propose des visites régulières à long terme et des prises de sang pour le suivi des taux d'hormones, sans spécifier les intervalles.

7.1.1.2. Que disent les études ?

L'analyse de la littérature n'a révélé aucune étude à ce sujet.

7.1.2. Avis de l'expert (Kaufman 2022) (*traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

7.1.2.1. Objectifs et contexte général

La lévothyroxine administrée quotidiennement par voie orale est le traitement de choix de l'hypothyroïdie en raison de la longue expérience existante des effets bénéfiques et du soulagement efficace des symptômes de l'hypothyroïdie avec la lévothyroxine, du profil favorable des effets



secondaires, de la bonne absorption intestinale, de la longue demi-vie plasmatique, de l'obtention de taux sanguins stables de T3 et du faible coût (Jonklaas 2014, Jonklaas 2022).

Le traitement par l'évothyroxine vise :

- 1) l'élimination des symptômes et des signes cliniques de l'hypothyroïdie, y compris les marqueurs physiologiques et biochimiques de l'hypothyroïdie;
- 2) l'obtention d'une normalisation des taux sanguins de l'hormone thyroïdienne (« Thyroid Stimulating Hormone » ou TSH) avec amélioration des taux sanguins de l'hormone thyroïdienne;
- 3) à éviter ainsi le sous-traitement et surtout le surtraitement (thyrotoxicose iatrogène) (Jonklaas 2014, Jonklaas 2022).

L'hypothyroïdie est une maladie chronique ; une fois commencé, le traitement doit être poursuivi à vie chez la majorité des patients. Inévitablement, un certain nombre de changements surviennent au cours de la vie (comorbidité, nouveaux médicaments, changements de poids, etc.) avec des implications possibles pour le traitement. Comme pour tous les traitements médicamenteux chroniques, la mauvaise observance thérapeutique n'est pas exceptionnelle.

Deux aspects de la physiologie de la thyroïde sont particulièrement importants pour la suite de la discussion. La fonction thyroïdienne est sous le contrôle de la TSH hypophysaire dont la sécrétion est elle-même stimulée par la « Thyropropin-Releasing Hormone » (TRH) hypothalamique. Il existe une régulation par rétroaction négative (« negative feed-back ») de la sécrétion de TSH par les concentrations sanguines d'hormones thyroïdiennes, une diminution de la thyroxine libre (T4 libre) entraînant une augmentation du taux de TSH et vice versa. Il est important de noter qu'une variation de la T4 libre entraîne une variation exponentielle de la TSH, ce qui fait des variations de la TSH un marqueur très sensible des modifications du statut hormonal de la thyroïde. Un autre fait physiologique important est que la T4 agit comme une pro-hormone pour la 3,5,3'- trijodothyronine (liothyronine ou T3) biologiquement active. Dans des conditions normales, la sécrétion d'hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde se compose principalement de T4 et seulement d'une petite proportion de T3 (rapport d'environ 14:1). La sécrétion quotidienne de T4 est d'environ 85 à 100 µg et celle de T3 de 5 à 6,5 µg. La production totale de T3 quotidienne est d'environ 33µg, dont seulement 20% proviennent directement de la glande thyroïde et les 80% restants proviennent de la déiodation de la T4 dans les tissus par l'action des enzymes désiodases de type 1 (D1) et de type 2 (D2) (Jonklaas 2014, Jonklaas 2022).

Ce texte aborde le traitement de suivi de l'hypothyroïdie et certaines questions connexes, mais pas le diagnostic ni l'indication du traitement. Les principes généraux du suivi sont les mêmes pour tous les patients atteints d'hypothyroïdie primaire, mais il peut y avoir des nuances et/ou des préoccupations moins nombreuses ou plus importantes pour des groupes de patients spécifiques : patients présentant une perte partielle ou totale de la fonction thyroïdienne ; enfants ; patients âgés ; présence de comorbidités spécifiques (par exemple, cardiaques) ; pendant le traitement de la fertilité et la grossesse ; patient traité pour un carcinome thyroïdien ; patient traité présentant des symptômes persistants. Le suivi du patient atteint d'une hypothyroïdie secondaire d'origine hypothalamo-hypophysaire est plus différent.

7.1.2.2. Suivi du traitement de l'hypothyroïdie primaire par l'évothyroxine

7.1.2.2.1. Quels paramètres pour le suivi ?

Le suivi de la substitution par l'évothyroxine doit être basé sur la détermination des taux sériques de TSH. La relation inverse entre la T4 libre et la TSH est log-linéaire, de sorte que de petites variations



du statut des hormones thyroïdiennes entraînent des variations relativement importantes du taux de TSH. Cela fait de la TSH le marqueur le plus sensible d'un état anormal de la thyroïde. Dans le suivi de routine, la détermination de la TSH suffit comme seul test (Jonklaas 2014, Jonklaas 2022, Okosieme 2016, NICE 2019, Alexander 2017, Poppe 2021). La condition préalable est que le patient ne présente pas de pathologie hypothalamo-hypophysaire ayant un impact sur la sécrétion de TSH.

En cas de valeur fortement anormale de la TSH, un dosage supplémentaire de la T4 libre peut parfois aider à estimer l'ajustement nécessaire de la dose, mais le dosage de la T4 libre ne doit pas être demandé systématiquement et pas comme test initial. La détermination de la T3 totale ou libre dans le suivi de l'hypothyroïdie primaire n'est utile que dans des situations exceptionnelles (par exemple dans le suivi du traitement de suppression après une thyroïdectomie pour un carcinome thyroïdien) et n'a pas sa place dans les soins primaires.

Le suivi des symptômes et des signes cliniques de l'hypothyroïdie est bien sûr toujours utile et souhaitable, mais il ne peut être utilisé en soi pour le suivi du traitement par lévothyroxine en raison de sa faible sensibilité et de sa spécificité insuffisante. Les symptômes doivent toujours être interprétés dans le contexte des niveaux de TSH (Jonklaas 2014).

7.1.2.2.2. Quels paramètres n'ont pas (ou peu) de place dans le suivi ?

La **T4 libre** ne peut être utilisée comme test initial dans le suivi du traitement de l'hypothyroïdie primaire par lévothyroxine. En effet, la TSH est un test plus sensible, elle n'est pas affectée de manière significative par le moment de la dernière dose quotidienne de lévothyroxine, et l'interprétation du taux de TSH sanguin est simple. Ce dernier point est moins vrai pour la T4 libre. En cas de traitement de substitution de l'hypothyroïdie par lévothyroxine, la T4 libre est en moyenne un peu plus élevée et la T3 (libre) est en moyenne égale ou inférieure à celle des témoins sains (Jonklaas 2014). Principalement dans le cas d'une substitution complète après une défaillance totale de la production d'hormones thyroïdiennes endogènes (par exemple après une thyroïdectomie totale), lorsque la TSH est dans la norme, il n'est pas rare que la T4 libre soit dans la normale supérieure ou modérément élevée. Un taux élevé de T4 libre peut résulter d'une prise de sang dans les premières heures suivant la prise de la dernière dose de lévothyroxine, mais il est également dû à la suppression de la contribution directe de la thyroïde à la T3 circulante (20% de la production quotidienne de T3), toute la T3 circulante provenant désormais de la désiodation de la T4 par les enzymes D1 et D2 dans les tissus. Les ajustements de dose basés sur une augmentation de la T4 libre lorsque la TSH se situe dans les valeurs de référence peuvent entraîner un sous-traitement.

La détermination de la **T3 totale ou libre** n'est pas adaptée au suivi du traitement par lévothyroxine. La signification clinique des modifications des concentrations sériques de la T3 (libre) dans l'intervalle de référence ou d'une légère diminution de la T3 (libre) n'est pas connue. Les patients atteints d'hypothyroïdie avec une TSH normalisée sous traitement par lévothyroxine peuvent présenter une T3 (libre) basse ou légèrement diminuée par rapport aux valeurs de référence. La signification clinique de ce phénomène est inconnue (Jonklaas 2014).

La détermination ponctuelle des anticorps **anti-thyropéroxydase** (anti-TPO), et en cas d'anti-TPO négatif également des anticorps anti-thyroglobuline, est utile dans l'élaboration du diagnostic pour la mise en évidence d'une pathologie auto-immune avec ses implications pronostiques associées. Occasionnellement, le test peut être répété, par exemple lors du passage du suivi pédiatrique au suivi adulte ou à l'occasion d'un traitement de fertilité. Cependant, ces déterminations n'ont aucune utilité et aucune place dans le suivi du traitement par lévothyroxine (Jonklaas 2014, Jonklaas 2022).



Le dosage de la **T3 inverse** (3,3',5'- trijodothyronine), produit inactif de la désiodation de la T4 par l'enzyme désiodase de type 3 (D3), a été proposé pour mettre en évidence un dysfonctionnement de la thyroïde chez certains patients atteints de maladies non thyroïdiennes, et n'a pas sa place dans le suivi du traitement de l'hypothyroïdie primaire par lévothyroxine.

Dans presque tous les tissus, on observe l'expression de gènes sensibles à la T3 et il existe toute une série de paramètres **biochimiques, marqueurs tissulaires** potentiels de l'action des hormones thyroïdiennes, dont les valeurs sanguines changent en fonction du statut en hormones thyroïdiennes. Des exemples bien connus sont le cholestérol et la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG), mais aussi, par exemple, la lipoprotéine(a), la ferritine, la créatine kinase, la myoglobine, le plasminogène tissulaire, l'enzyme ACE, la glucose 6-phosphate déshydrogénase. S'y ajoutent des **paramètres physiologiques**, notamment le métabolisme basal et les marqueurs physiologiques cardiovasculaires et neurologiques. Aucun de ces marqueurs n'a sa place dans le suivi de routine du traitement de l'hypothyroïdie primaire par lévothyroxine en raison d'une sensibilité et d'une spécificité insuffisantes et, pour certains, d'une accessibilité limitée et/ou d'une normalisation insuffisante (Jonklaas 2014, Jonklaas 2022).

7.1.2.2.3. Suivi pratique du traitement de l'hypothyroïdie primaire

La surveillance de l'adéquation du traitement à la lévothyroxine se fait par le dosage périodique de la TSH sérique, en visant une TSH dans la valeur de référence spécifique au laboratoire (généralement autour de 0,4 - 4,5 mU/L) ; une valeur trop élevée indique un sous-traitement et une valeur trop faible un surtraitement. Des recommandations sur la fréquence des déterminations de la TSH sont rares et reposent sur l'expérience plutôt que sur des études systématiques ; à l'exception de quelques variations, les recommandations sont similaires (Jonklaas 2014, Jonklaas 2022, Okosieme 2016, NICE 2019).

Pendant la période initiale qui suit l'instauration du traitement, la TSH est déterminée toutes les 6 à 8 semaines jusqu'à l'obtention de valeurs stables de TSH, par exemple jusqu'à ce que la TSH se situe dans les valeurs cibles, deux fois à intervalles de 3 mois. Ensuite, on peut passer à une détermination semestrielle de la TSH, et si cette dernière montre un état stable, on peut encore se limiter à une détermination annuelle de la TSH après 1 ou 2 ans. Des contrôles plus fréquents, tous les quatre à six mois, sont recommandés chez les enfants (Jonklaas 2014, Jonklaas 2022, Okosieme 2016, NICE 2019).

Il n'y a aucun avantage prouvé lié au fait de viser une TSH dans la moitié inférieure de la valeur de référence. En revanche, pour les patients plus âgés, il est préférable de viser une TSH dans la moitié supérieure de la valeur de référence, voire une TSH légèrement élevée. En effet, aux âges élevés (65+ ans et surtout 80+ ans), les valeurs de référence sont un peu plus élevées que chez les jeunes adultes. Pour ces patients plus âgés, l'accent doit être mis sur la prévention de la substitution excessive (thyrotoxicose iatrogène) car ils présentent un risque plus élevé de complications. C'est également le cas chez les patients présentant une maladie cardiaque (coronaropathie ; arythmies cardiaques, notamment fibrillation auriculaire), en visant plutôt une TSH dans la normale supérieure pour réduire le risque de substitution excessive (Jonklaas 2014, Jonklaas 2022). Pour les patients âgés et les patients présentant des comorbidités (cardiaques), il est également recommandé d'instaurer la substitution par lévothyroxine lentement et progressivement, en commençant par une dose ne dépassant pas 25-50 µg par jour.



Quelques aspects pratiques avec des implications pour le suivi de la TSH :

- Il existe un rythme nyctéméral de la TSH, mais son amplitude est limitée de sorte que la TSH peut être déterminée à n'importe quelle heure de la journée ; il n'est pas non plus nécessaire de tenir compte du moment de la dernière dose de lévothyroxine (Jonklaas 2022).
- La régulation de la sécrétion de TSH est très sensible et précise, mais le système réagit avec un retard (parfois considérable). Lors d'un ajustement de la dose, il est donc préférable d'attendre six semaines, le temps qu'un nouvel équilibre s'établisse, avant de contrôler la TSH. En cas de TSH antérieure très élevée ou d'hypothyroïdie non traitée depuis longtemps, il faut parfois jusqu'à 6 mois pour atteindre une TSH dans la normale (Jonklaas 2014, Jonklaas 2022, Okosieme 2016, NICE 2019).
- Lorsqu'elle est prise à jeun, l'absorption de la lévothyroxine est de 75 à 80%. L'absorption se fait principalement au niveau du jéjunum et de l'iléon, mais elle est renforcée par les processus de dissolution dans l'environnement acide de l'estomac. L'absorption est variablement réduite par l'ingestion de boissons et d'aliments (y compris le café, le lait, les fibres, le soja, le pamplemousse) ou par l'ingestion insuffisamment séparée de médicaments qui interfèrent avec l'absorption de la lévothyroxine par interaction physique (par exemple, les préparations à base de calcium et de fer ; mieux vaut les prendre à ≥ 4 h d'intervalle de la lévothyroxine). La substitution la plus cohérente liée à la variation la plus faible de la TSH est assurée en prenant la dose quotidienne de lévothyroxine à jeun, 60 minutes avant le petit-déjeuner. Une alternative possible est la prise au coucher, au moins 3 heures après le dernier repas. Lorsqu'il est pris pendant ou autour des repas, une dose plus élevée est généralement nécessaire et la variation des taux de TSH est plus importante (Jonklaas 2022, Bach-Huynh 2009).
- Une fois le traitement par lévothyroxine instauré, les ajustements de dose nécessaires sont généralement mineurs. Une augmentation ou une diminution de la dose de 12,5 μg correspond à une moitié du comprimé le moins dosé actuellement disponible, soit 25 μg ; compte tenu de la longue demi-vie plasmatique de la T4 (environ 7 jours), des paliers intermédiaires plus petits sont possibles en alternant deux doses tous les deux jours ou même en prenant une dose plus faible ou plus élevée un ou deux jours par semaine. Dans ce cas, cependant, le schéma prescrit doit être suffisamment clair pour le patient, et un calendrier compliqué peut nuire à l'adhésion. Une autre implication pratique de la longue demi-vie plasmatique de la lévothyroxine est qu'une dose manquée peut être rattrapée les jours suivants.
- De petites différences peuvent exister entre les préparations de lévothyroxine, avec, par exemple, de petites différences d'absorption dues à une différence de formulation. Il est donc recommandé aux patients de s'en tenir autant que possible à la même préparation, mais même cela n'offre aucune garantie. Ces dernières années, les spécialités pharmaceutiques à base de lévothyroxine ont subi des modifications de fabrication qui affectent les taux de T4 obtenus et nécessitent une adaptation des doses. Lors d'un changement de préparation, notamment en cas d'apparition de symptômes, un contrôle supplémentaire de la TSH après au moins 6 semaines est recommandé (Jonklaas 2022).
- Bien qu'il ne soit pas essentiellement différent, le suivi est plus facile chez les patients présentant une insuffisance partielle de la fonction thyroïdienne (thyroïdectomie partielle, thyroïdite auto-immune avec insuffisance partielle, insuffisance incomplète après traitement à l'iode radioactif) par rapport aux patients sans fonction thyroïdienne endogène résiduelle. Dans le premier cas, une dose standard de 50-75 μg de lévothyroxine est souvent suffisante pour combler la carence, mais inférieure aux besoins quotidiens, de sorte que la T4 libre sérique reste régulée par la rétroaction négative T4 libre-TSH physiologique. Dans cette situation, dans certaines limites, des variations de l'absorption de la lévothyroxine, un changement de préparation de lévothyroxine ou des oublis occasionnels de doses n'ont généralement pas d'effet notable sur la TSH.

Le traitement de l'hypothyroïdie primaire par lévothyroxine doit être poursuivi à vie chez la plupart des patients et doit donc être suivi à vie. Des ajustements de dose peuvent être nécessaires chez les personnes âgées, et chez ces patients, les risques associés à un dosage incorrect de la lévothyroxine



sont également plus importants. De plus, un certain nombre de situations se présentent inévitablement au cours de la vie qui peuvent potentiellement nécessiter une adaptation de la dose. Le Tableau 8 montre un certain nombre de situations dans lesquelles des contrôles supplémentaires de la TSH sérique sont souhaitables.

Tableau 8. Quelques situations dans lesquelles un contrôle supplémentaire de la TSH est souhaitable ou nécessaire chez les patients atteints d'hypothyroïdie primaire sous traitement par lévothyroxine

Début d'un traitement à long terme avec un médicament qui modifie les taux de T4 libre : par exemple, inhibiteur de la pompe à protons, œstrogène, inhibiteur de la tyrosine kinase (voir 7.4.2.)
Changement de préparation de lévothyroxine
Pathologie gastrique avec absorption réduite de la lévothyroxine : infection à <i>Helicobacter Pylori</i> ; gastrite atrophique ; gastroparésie
Affection intestinale avec réduction de l'absorption de la lévothyroxine : maladie cœliaque, intolérance au lactose, maladie inflammatoire chronique de l'intestin
Chirurgie bariatrique (réduction de l'absorption de T4 <i>versus</i> une réduction significative du poids)
Changements significatifs du poids corporel
Début du traitement de la fertilité chez les femmes
Avant la conception ; pendant la grossesse ; dans le post-partum
En cas d'arythmie cardiaque, notamment de fibrillation auriculaire

7.1.2.2.4. Que faire si les symptômes persistent ?

Une minorité de patients atteints d'hypothyroïdie dont la TSH se situe dans les valeurs de référence et qui sont traités par lévothyroxine présentent des symptômes persistants et une perception de qualité de vie réduite. Les symptômes ont tendance à être non spécifiques, tels que la fatigue, le manque d'énergie, les troubles de l'humeur, les troubles de la mémoire, l'obésité. Il est important de ne pas ignorer les symptômes du patient. Les autres causes possibles des symptômes doivent être écartées autant que possible. Les explications possibles sont nombreuses et comprennent, entre autres, une autre maladie auto-immune, une autre comorbidité, des carences en fer et en vitamines, des médicaments (par exemple, des opiacés, des statines), des facteurs liés au mode de vie (alcool, troubles du sommeil, stress), le syndrome d'apnée du sommeil, des symptômes liés à la ménopause, ... D'autres explications possibles suggérées comprennent le fait d'être conscient de souffrir d'une maladie chronique et l'attribution erronée des symptômes à la lévothyroxine qui, en tant que seul médicament utilisé, est l'explication la plus évidente des symptômes pour le patient. Parmi les explications hypothétiques, citons un éventuel effet direct de la présence d'anticorps anti-TPO en soi et la possibilité d'une « hypothyroïdie tissulaire » due à un taux de T3 trop faible dans les tissus, par exemple en raison d'une variante génétique des protéines de transport nécessaires au transport actif de l'hormone thyroïdienne vers les cellules cibles (Jonklaas 2022, Okosieme 2016).

Les études contrôlées n'ont pas montré que le fait de titrer la dose de lévothyroxine en fonction d'une TSH dans la normale inférieure faisait une différence significative sur les symptômes. Néanmoins, il est parfois suggéré (NICE 2019) et on peut considérer que chez un patient présentant des symptômes persistants et une TSH dans la valeur de référence, à titre d'essai, un ajustement de la dose pour abaisser davantage la TSH devrait tout de même être effectué. C'est dans la mesure où il y a encore de la place pour cela sans entraîner un surtraitement (éviter TSH <0,4mU/L et définitivement TSH <0,1 mU/L). Les preuves sont insuffisantes en ce qui concerne le traitement combiné par lévothyroxine et la liothyronine (T3) et il est nécessaire de mener d'autres études à ce sujet. Ce traitement n'est donc pas recommandé en dehors du contexte d'un essai clinique. La



thérapie avec des extraits thyroïdiens et la monothérapie avec la liothyronine ne sont pas recommandées (Jonklaas 2014, Jonklaas 2022).

7.1.2.2.5. Suivi après traitement d'un carcinome thyroïdien

Pour le suivi du traitement par lévothyroxine après une thyroïdectomie totale, suivie ou non d'un traitement par ¹³¹I, pour un carcinome thyroïdien papillaire ou folliculaire différencié, des recommandations spécifiques s'appliquent en ce qui concerne les valeurs cibles de la TSH (College of Oncology 2021). Ici, en fonction du risque estimé de récurrence ou de progression de la maladie, une simple substitution jusqu'à l'euthyroïdie ou également une suppression de la TSH sécrétoire est envisagée. Pour les patients présentant une excellente réponse initiale au traitement du cancer (thyroglobuline indétectable), une valeur cible comprise entre 0,5 et 2 mU/L est suggérée, pour un patient présentant une réponse biochimique indéterminée (thyroglobuline mesurable faible), une valeur cible comprise entre 0,1 et 0,5 mU/L, et pour un patient présentant une réponse biochimique ou structurelle incomplète, une TSH <0,1 mU/L. Ces recommandations, et principalement l'opportunité d'une valeur cible <0,1 mU/L, doivent être évaluées en fonction de la situation spécifique de chaque patient, pour lequel un traitement suppressif peut potentiellement entraîner un risque accru de complications (par exemple, chez un patient très âgé, en cas de pathologie cardiaque). Pour détecter un surtraitement avec induction d'une thyrotoxicose manifeste lorsqu'on vise une TSH <0,1 mU/L, la T4 libre et la T3 totale ou libre doivent être contrôlées lors du suivi en plus de la TSH. Après le traitement du carcinome médullaire, quel que soit le résultat du traitement, l'euthyroïdie (TSH dans la valeur de référence) est simplement visée.

7.1.2.2.6. Suivi du traitement de la fertilité et de la grossesse

Avant de commencer un traitement de fertilité chez une femme souffrant d'hypothyroïdie et traitée par lévothyroxine, il est recommandé de vérifier la TSH et d'ajuster la dose si nécessaire pour obtenir une TSH <2,5 mU/L (mais > limite inférieure de la gamme de référence). Le contrôle de la TSH avant le début du traitement est également recommandé chez les patientes non-traitées dont la présence d'une auto-immunité thyroïdienne est connue : le début de la lévothyroxine est recommandé à une TSH >4 mU/L (ou > limite supérieure des valeurs de référence) ; un traitement à faible dose de lévothyroxine (25-50 µg) peut être envisagé sur une base individuelle à une TSH >2,5 mU/L et <4,0 mU/L. Les niveaux élevés d'œstrogènes pendant la stimulation ovarienne dans le cadre des traitements de fertilité entraînent une augmentation des concentrations sanguines de globuline liant la thyroxine (TBG), ce qui se traduit par une augmentation de la fixation de T4 aux protéines et une diminution de la T4 libre. Cet effet peut persister jusqu'à 3 mois. Par conséquent, chez les femmes sous traitement de substitution par lévothyroxine, des contrôles sériels de la TSH sont recommandés après la stimulation ovarienne, avec des ajustements éventuels de la dose visant à obtenir une TSH <2,5 mU/L.

Les femmes traitées pour une hypothyroïdie et en âge de procréer doivent être informées de la nécessité probable de doses plus élevées de lévothyroxine pendant la grossesse, dès le début du premier trimestre. Chez les femmes traitées par lévothyroxine pour une hypothyroïdie et qui planifient une grossesse, il est recommandé de contrôler la TSH et éventuellement d'ajuster la dose de lévothyroxine pour obtenir une TSH cible comprise entre la limite inférieure de la valeur de référence et 2,5 mU/L. Une fois le test de grossesse positif connu, la patiente peut augmenter de manière autonome la dose de lévothyroxine de 20 à 30% ; cela peut se faire, par exemple, en prenant une double dose 2 jours par semaine. Les valeurs de référence pour la TSH pendant la grossesse sont plus basses qu'en dehors de la grossesse avec une réduction de la limite inférieure de 0,1 à 0,2 mU/L et de la limite supérieure de 0,5 à 1 mU/L. L'idéal est d'utiliser des valeurs de référence spécifiques à la grossesse et au laboratoire ; lorsque celles-ci ne sont pas disponibles, une limite supérieure de 4 mU/L peut être utilisée. Pour les patientes souffrant d'hypothyroïdie et



traitées par l'évothyroxine, on vise une TSH dans la moitié inférieure de la valeur de référence spécifique à la grossesse pendant la grossesse ou, à défaut, une TSH $<2,5$ mU/L (mais $>0,4$ mU/L). La TSH doit être contrôlée dès que possible après la confirmation de la grossesse, puis toutes les 4 semaines jusqu'au milieu de la grossesse, puis au moins une fois de plus vers la 30^e semaine de grossesse. Les femmes prenant un traitement par l'évothyroxine ne doivent pas prendre de complément d'iode pendant la grossesse.

Chez les femmes euthyroïdiennes non traitées présentant des anticorps anti-TPO ou anti-thyroglobuline positifs, et chez les autres femmes euthyroïdiennes présentant un risque accru de développer une hypothyroïdie pendant la grossesse en raison d'une capacité de réserve thyroïdienne réduite (après une thyroïdectomie partielle ; après un traitement à l'iode radioactif), il est également recommandé de contrôler la TSH toutes les 4 semaines pendant la grossesse jusqu'au milieu de la grossesse et à nouveau vers la 30^e semaine de grossesse. L'instauration de la l'évothyroxine est recommandée lorsque la TSH est supérieure aux valeurs de référence pour la grossesse (ou $>4,0$ mU/L) ; l'instauration de la l'évothyroxine à faible dose peut également être envisagée sur une base individuelle pour une TSH $>2,5$ mU/L et $<4,0$ mU/L (Alexander 2017, Ly 2021).

Chez les femmes traitées pour une hypothyroïdie, au moment du post-partum, un retour à la dose de l'évothyroxine utilisée avant la grossesse peut être effectué, suivi d'un contrôle de la TSH sérique après 6 semaines. Parfois, une augmentation de la dose est de toute façon nécessaire, par exemple en raison de la progression d'une thyroïdite auto-immune dans le post-partum. Lorsqu'on commence à administrer une faible dose de l'évothyroxine pendant la grossesse, on peut essayer d'arrêter le traitement en effectuant un premier contrôle de la TSH après 6 semaines ; évidemment, pour le confort de la patiente, il n'est pas nécessaire de le faire au début du post-partum.

7.1.2.2.7. Suivi du patient souffrant d'hypothyroïdie et de mauvaise observance thérapeutique

Si l'on prend régulièrement la dose quotidienne de l'évothyroxine prescrite, on peut s'attendre à une TSH sérique stable dans une valeur relativement étroite. Si des variations inattendues de la TSH sérique se produisent ou si la TSH reste trop élevée malgré des doses élevées de l'évothyroxine, cela peut être dû à une observance thérapeutique variable ou à un manque d'observance thérapeutique plus systématique, mais d'autres explications possibles doivent être écartées. Il s'agit notamment d'une éventuelle réduction de l'absorption intestinale due à une pathologie gastrique ou intestinale ou à l'ingestion de médicaments interférant (par exemple carbonate de calcium, sulfate de fer, orlistat, ...), d'une augmentation du métabolisme de la l'évothyroxine et de sa désactivation sous l'influence de médicaments (par exemple phénytoïne, inhibiteur de la tyrosine kinase), de problèmes de formulation ou de stockage de la l'évothyroxine. Une mauvaise absorption de la l'évothyroxine comme explication des problèmes peut éventuellement être écartée par un test d'absorption de la l'évothyroxine. Si une TSH élevée avec une T4 libre dans la normale ou élevée est détectée, il se peut que le patient ait récemment repris la prise de l'évothyroxine ; dans de rares cas, il peut s'agir d'une résistance aux hormones thyroïdiennes, de la présence d'une macro-TSH ou d'un adénome hypophysaire sécrétant de la TSH (Jonklaas 2014, Jonklaas 2022).

En cas de problèmes d'observance thérapeutique, les causes possibles et les solutions doivent être discutées avec le patient. Il est préférable d'éviter un schéma posologique compliqué. Il convient de rechercher avec le patient un moment de prise qui lui convienne, même s'il ne s'agit pas d'un moment optimal. Des outils tels que l'utilisation d'un « pilulier de sept jours » peuvent être utiles ; le patient doit également être informé de la possibilité et de l'importance de rattraper les doses de l'évothyroxine manquées. Parfois, le problème est basé sur une question psychosociale ou psychiatrique pour laquelle un conseil spécifique peut être nécessaire. Si une observance thérapeutique suffisante n'est finalement pas obtenue, on peut envisager d'administrer les 7 doses



quotidiennes en une seule dose hebdomadaire, ou divisées en deux doses par semaine, administrées sous surveillance si nécessaire (Jonklaas 2014, Jonklaas 2022).

7.1.2.3. Suivi du traitement de l'hypothyroïdie secondaire par lévothyroxine

Dans le traitement de l'hypothyroïdie secondaire due à une pathologie hypothalamo-hypophysaire avec une sécrétion déficiente de TSH, le dosage de la TSH sérique n'est pas utile pour le suivi du traitement par lévothyroxine. Chez ces patients, le traitement est suivi par le biais de la T4 libre et l'objectif est de garder une T4 libre dans la moitié supérieure de la valeur de référence. La cible de la T4 libre peut être modulée à la baisse pour les patients âgés et les patients présentant des comorbidités à risque accru de complications liées à l'exposition à des concentrations élevées d'hormones thyroïdiennes (Jonklaas 2014). Une des limites du suivi du traitement de substitution par la LT4 est que l'on ne connaît pas la concentration sérique idéale de T4 libre pour chaque patient. Un dosage supplémentaire de la T3 (libre) peut être utile, principalement pour aider à détecter un surtraitement. Les paramètres cliniques ont une faible sensibilité et spécificité, et ne sont utiles qu'à titre d'information complémentaire. Les marqueurs tissulaires de la fonction des hormones thyroïdiennes, tels que le cholestérol et la SHBG, peuvent parfois constituer une information complémentaire (Jonklaas 2014).

7.1.3. Conclusion du jury

Le jury est d'accord avec les propositions formulées par l'expert dans les différentes situations (*Avis d'expert, recommandation faible*) :

Surveillance du traitement médicamenteux de l'hypothyroïdie primaire

- Surveillance TSH après initiation du traitement par lévothyroxine pour hypothyroïdie primaire jusqu'à obtention d'un niveau stable
 - o BTA 2016 : toutes les 6-8 semaines jusqu'à stabilisation, ensuite tous les 4-6 mois
- Une fois par an après stabilisation

Une surveillance des symptômes et signes cliniques de l'hypothyroïdie est toujours pertinente.

Aspects pratiques du dosage TSH :

- peut se faire à toute heure de la journée (de préférence toujours au même moment en raison du rythme circadien)
- attendre six semaines après ajustement de la dose
- le suivi doit être à vie



Tableau 8. Quelques situations dans lesquelles un contrôle supplémentaire de la TSH est souhaitable ou nécessaire chez les patients atteints d'hypothyroïdie primaire sous traitement par lévothyroxine (Kaufman 2022)

Début d'un traitement à long terme avec un médicament qui modifie les taux de T4 libre : par exemple, inhibiteur de la pompe à protons, œstrogène, inhibiteur de la tyrosine kinase (voir 7.4.2.)
Changement de préparation de lévothyroxine
Pathologie gastrique avec absorption réduite de la lévothyroxine : infection à <i>Helicobacter Pylori</i> ; gastrite atrophique ; gastroparésie
Affection intestinale avec réduction de l'absorption de la lévothyroxine : maladie cœliaque, intolérance au lactose, maladie inflammatoire chronique de l'intestin
Chirurgie bariatrique (réduction de l'absorption de T4 <i>versus</i> une réduction significative du poids)
Changements significatifs du poids corporel
Début du traitement de la fertilité chez les femmes
Avant la conception ; pendant la grossesse ; dans le post-partum
En cas d'arythmie cardiaque, notamment de fibrillation auriculaire

Surveillance du traitement médicamenteux **après traitement d'un cancer différencié de la thyroïde**

Outre la TSH, il faut également surveiller la T4 libre et la T3 totale ou libre.

Il s'agira plutôt d'un suivi de deuxième ligne. Les personnes intéressées peuvent retrouver la proposition de l'expert au point [7.1.2.2.5.](#)

Surveillance du traitement de l'**hypothyroïdie secondaire**

Un dosage de la TSH sérique n'est pas adéquat. Chez ces patients, la surveillance du traitement passe par la T4 libre (valeur cible dans la moitié supérieure de l'intervalle de référence).

Un dosage supplémentaire de T3 libre peut être utile.

Ici aussi, la surveillance s'effectuera de façon concertée avec la deuxième ligne.

7.2. Quels sont les effets indésirables de la médication ? Comment les gérer ?

7.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

7.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

BTA 2016 prend position contre la suppression intentionnelle de la TSH sérique à l'aide de traitement de substitution de l'hormone thyroïdienne à forte dose (TSH sérique < 0,1 mU/L) étant donné que ceci comporte un risque d'effets indésirables comme des arythmies cardiaques, y compris fibrillation auriculaire, accidents vasculaires cérébraux, ostéoporose et fractures. Ceci est particulièrement vrai pour les personnes âgées et les femmes ménopausées.



Dans le contexte de l'**hypothyroïdie subclinique**, pour les sujets jeunes, BMJ 2019 s'inquiète au sujet d'effets indésirables cardio-vasculaires à long terme et du risque d'un retard de diagnostic d'une autre affection comme des troubles de l'humeur. Pour les personnes plus âgées, BMJ 2019 s'inquiète au sujet d'un signal d'effet indésirable (mortalité). BMJ 2019 fait état d'un risque de surdosage et de symptômes d'hyperthyroïdie.

7.2.1.2. Que disent les études ?

L'analyse de la littérature n'a révélé aucune étude à ce sujet.

7.2.1.3. Informations de sécurité supplémentaires provenant d'autres sources (Répertoire Commenté des Médicaments (BCFI 2022a), Folia Pharmacotheapeutica, Martindale : The complete drug reference, 40th edition (Brayfield 2020))

Concernant les hormones thyroïdiennes, en Belgique seules des spécialités à base de lévothyroxine sont sur le marché. Il est toutefois possible de réaliser une prescription de liothyronine ou d'une association liothyronie+lévothyroxine. Ces spécialités sont disponibles à l'étranger et peuvent être facilement importées par les pharmaciens au moyen d'une demande écrite. Le terme générique « hormones thyroïdiennes » a été utilisé sauf si autrement précisé dans nos documents sources. En ce qui concerne l'iode et le sélénium, il n'y a pas de spécialité sur le marché belge, mais il existe de nombreux compléments alimentaires permettant une supplémentation en iode ou en sélénium. C'est pourquoi les informations supplémentaires de sécurité pour la liothyronine, l'iode et le sélénium ont tout de même été ajoutées dans ce document.

7.2.1.3.1. Hormones thyroïdiennes

7.2.1.3.1.1. Contre-indications de la lévothyroxine

- Hyperthyroïdie non traitée (BCFI 2022a)

7.2.1.3.1.2. Effets indésirables de la lévothyroxine

La lévothyroxine est un médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite (BCFI 2022b).

- Symptômes d'hyperthyroïdie, surtout en cas de doses trop élevées ou d'augmentation trop rapide de la dose: agitation, anxiété, insomnie, perte de poids (BCFI 2022b), tremblements (BCFI 2018), hypertension, palpitations et arythmies cardiaques (BCFI 2022b), tachycardie, douleur angineuse, maux de tête, faiblesse et crampes musculaires, intolérance à la chaleur, transpiration, bouffées vasomotrices (Brayfield 2020), coup de chaleur (BCFI 2022b), fièvre, irrégularités menstruelles, diarrhée et vomissements (Brayfield 2020). Ces effets indésirables disparaissent généralement après une réduction de la posologie ou un arrêt temporaire du traitement (Brayfield 2020).
- Rarement : diminution de la densité osseuse en cas de traitement prolongé chez la femme ménopausée. (BCFI 2022b)



L'hyperthyroïdie est un facteur de risque connu d'ostéoporose et, théoriquement, l'hormonothérapie thyroïdienne peut également être un facteur de risque. Une analyse de plus de 3000 patients issus de 63 études a permis de résumer les données disponibles : il a été souligné que les résultats actuels étaient complexes et confus et que la mauvaise qualité méthodologique rendait difficile la comparaison des résultats. Il a été conclu que ni la dose de lévothyroxine ni la durée du traitement n'avaient de relation avec la densité minérale osseuse. (Brayfield 2020)

Pour les femmes ménopausées, en particulier celles qui ont des antécédents d'hyperthyroïdie, l'étude recommande de surveiller les taux d'hormones thyroïdiennes afin d'éviter l'hyperthyroïdie clinique et de dépister les facteurs de risque d'ostéoporose. Une étude cas-témoins rétrospective² a révélé une association significative entre l'utilisation actuelle de lévothyroxine et l'augmentation du risque de fracture chez les personnes âgées de plus de 70 ans, avec une forte relation dose-réponse. Un risque accru subsistait chez les personnes qui avaient arrêté leur traitement à la lévothyroxine au cours des 6 mois précédents. (Brayfield 2020)

- Des élévations des tests de la fonction hépatique ont été signalées (Brayfield 2020).
- Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir (Brayfield 2020).
- Une crise thyroïdienne a parfois été signalée après une intoxication massive ou chronique (Brayfield 2020).
- Convulsions, arythmies cardiaques, insuffisance cardiaque, coma et décès sont survenus (Brayfield 2020).
- Les hormones thyroïdiennes peuvent occasionnellement précipiter ou exacerber un syndrome myasthénique préexistant (Brayfield 2020).

7.2.1.3.1.3. Effet indésirable de la liothyronie

Voir lévothyroxine (selon Martindale (Brayfield 2020)).

7.2.1.3.1.4. Précautions particulières pour les hormones thyroïdiennes

- Les hormones thyroïdiennes doivent être utilisées avec une extrême prudence chez les patients souffrant de troubles cardiovasculaires, notamment angine de poitrine, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde et hypertension (Brayfield 2020) : les hormones thyroïdiennes accélèrent le rythme cardiaque et augmentent la consommation d'oxygène du myocarde (BCFI 2022b). Des doses initiales plus faibles, des augmentations plus petites et des intervalles plus longs entre les augmentations doivent être utilisés si nécessaire. Un ECG effectué avant de commencer le traitement par la lévothyroxine peut aider à distinguer l'ischémie myocardique sous-jacente des changements induits par l'hypothyroïdie (Brayfield 2020).
- La lévothyroxine doit être introduite très progressivement chez les patients âgés et ceux souffrant d'hypothyroïdie de longue date (BCFI 2022a, Brayfield 2020), afin d'éviter toute augmentation soudaine de la demande métabolique (Brayfield 2020).
- La lévothyroxine ne doit pas être administrée aux patients présentant une insuffisance surrénalienne sans couverture corticoïde adéquate, sinon la thérapie de remplacement thyroïdien pourrait précipiter une crise surrénalienne aiguë. Un diagnostic et un remplacement rapide des corticostéroïdes peuvent empêcher le développement d'une crise



potentiellement mortelle. Il a été souligné qu'une augmentation de la concentration d'hormones stimulant la thyroïde seule n'implique pas nécessairement une hypothyroïdie chez les patients souffrant d'insuffisance corticosurrénale chronique. Même l'hypothyroïdie confirmée chez ces patients peut ne pas être permanente. (Brayfield 2020)

- Des précautions sont également nécessaires lorsque la lévothyroxine est administrée à des patients atteints de diabète sucré ou de diabète insipide (Brayfield 2020).
- Les hormones thyroïdiennes peuvent affecter le seuil de crise et des précautions sont nécessaires lorsque la lévothyroxine est administrée à des patients épileptiques (Brayfield 2020).

7.2.1.3.1.5. Hormones thyroïdiennes durant la grossesse et l'allaitement

- Dès le début de la grossesse, une augmentation de la dose de lévothyroxine est recommandée chez les femmes présentant une hypothyroïdie (besoin accru d'hormones thyroïdiennes pendant la grossesse ; risque pour la mère et l'enfant en cas de sous-dosage). Il est recommandé de surveiller régulièrement la fonction thyroïdienne. (BCFI 2022b)
- La plupart des autorités considèrent que les hormones thyroïdiennes ne traversent pas facilement la barrière placentaire. Un transfert placentaire a été signalé, mais en quantité si limitée qu'une mère ayant des concentrations physiologiques de thyroxine et de tri-iodothyronine ne fournirait pas des concentrations d'hormones thyroïdiennes normales à un fœtus souffrant d'hypothyroïdie congénitale. (Brayfield 2020)
- Une revue systématique et une méta-analyse ont indiqué que la présence d'auto-anticorps thyroïdiens chez des femmes ayant une fonction thyroïdienne normale était fortement associée à un risque accru de fausse couche et de naissance prématurée. Certaines données suggèrent qu'un traitement par lévothyroxine à faible dose pendant la grossesse peut réduire ces risques, mais d'autres études sont nécessaires. (Brayfield 2020)
- Des quantités minimales d'hormones thyroïdiennes sont distribuées dans le lait maternel. Les dernières directives disponibles de l'American Academy of Pediatrics ont noté qu'aucun effet n'avait été observé chez les nourrissons allaités dont les mères prenaient de la lévothyroxine et, à ce titre, considèrent son utilisation comme généralement compatible avec l'allaitement. (Brayfield 2020)
- Bien que la lévothyroxine présente dans le lait maternel soit insuffisante pour traiter une hypothyroïdie chez le nouveau-né qui tète, il a été suggéré qu'elle pouvait masquer la détection d'une hypothyroïdie chez ce nouveau-né. Cependant, le BNF considère que les quantités impliquées sont trop faibles pour affecter les tests d'hypothyroïdie néonatale. (Brayfield 2020)

7.2.1.3.1.6. Surdosage d'hormones thyroïdiennes

- Les symptômes de thyrotoxicose peuvent survenir dans les 6 premières heures suivant l'ingestion de liothyronine, mais peuvent être retardés de 2 à 5 jours après l'ingestion de lévothyroxine, en raison du temps nécessaire à la conversion métabolique en liothyronine.
- Les symptômes de thyrotoxicose signalés comprennent : fièvre, arythmies, tachycardie, augmentation de la pression artérielle, confusion, agitation, complications neurologiques et coma. (Brayfield 2020)
- Le surdosage de lévothyroxine nécessite une période de suivi prolongée car les symptômes peuvent être retardés jusqu'à 6 jours en raison de la conversion périphérique progressive de la lévothyroxine en tri-iodothyronine; des glucocorticoïdes peuvent être administrés pour inhiber cette conversion. (Brayfield 2020)
- Traitement du surdosage :
 - est généralement symptomatique et favorable.



- Le propranolol peut être utile pour contrôler les symptômes d'une hyperactivité sympathique.
- Le National Poisons Information Service du Royaume-Uni déclare que les avantages de la décontamination gastrique en cas de surdosage aigu de lévothyroxine sont incertains. Le charbon actif par voie orale peut être envisagé pour un adulte ou un enfant se présentant dans l'heure suivant l'ingestion de doses supérieures à 100 µg/kg.
- La diurèse et l'hémodialyse n'améliorent pas l'élimination car les hormones thyroïdiennes sont fortement liées aux protéines. Il a également été conclu que la plasmaphérèse et l'hémo-perfusion n'apportent aucun avantage clinique significatif. (Brayfield 2020)

7.2.1.3.1.7. Abus d'hormones thyroïdiennes

- Les médicaments thyroïdiens ont été essayés dans le traitement de l'obésité chez les patients euthyroïdiens, mais ils ne produisent qu'une perte de poids temporaire, principalement de masse maigre, et peuvent produire des effets indésirables graves, en particulier des complications cardiaques. Une hypothyroïdie a également été signalée lorsque ces médicaments ont été supprimés chez des patients précédemment euthyroïdiens traités pour une obésité simple.
- La lévothyroxine semble avoir été abusée par certains athlètes pour favoriser la perte de poids ; la liothyronine a été abusée de la même manière. (Brayfield 2020)

7.2.1.3.1.8. Administration des hormones thyroïdiennes

- L'effet thérapeutique maximal de la lévothyroxine orale régulière peut ne pas être atteint avant plusieurs semaines et la réponse aux modifications de la posologie est lente. De même, les effets peuvent persister pendant plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.
- La lévothyroxine est administrée sous forme de sel de sodium en une seule dose quotidienne. Son absorption peut être irrégulière et il est probablement préférable de la prendre à jeun, généralement avant le petit-déjeuner.
- En cas d'hypothyroïdie, une dose orale initiale de 50 à 100 µg de lévothyroxine sodique par jour peut être augmentée de 25 à 50 µg à des intervalles d'environ 3 à 4 semaines jusqu'à ce que le déficit thyroïdien soit corrigé et qu'une dose d'entretien soit établie. La dose d'entretien se situe habituellement entre 100 et 200 µg par jour.
- Chez les patients âgés de plus de 50 ans, chez ceux qui souffrent d'une maladie cardiaque ou chez ceux qui présentent une hypothyroïdie sévère de longue date, le traitement doit être introduit plus progressivement : une dose initiale de 12,5 à 50 µg par jour, augmentée par paliers de 12,5 à 25 µg à des intervalles allant de 2 à 8 semaines environ, peut être appropriée, pour aboutir à des doses d'entretien habituelles comprises entre 50 et 200 µg par jour.
- Bien que la lévothyroxine soit habituellement prise le matin à jeun pour traiter l'hypothyroïdie, une étude contrôlée a révélé une amélioration des concentrations d'hormones thyroïdiennes lorsque la dose était administrée le soir. Aucun changement significatif des concentrations de lipides plasmatiques ou de la qualité de vie des patients n'a été observé.
- La recommandation selon laquelle la lévothyroxine doit être prise à jeun a également été remise en question, notamment parce qu'elle pourrait entraîner des problèmes d'observance chez les nourrissons et les enfants. Les organismes experts américains ont suggéré que l'administration cohérente en ce qui concerne le moment et les repas est plus importante que la présence ou l'absence d'aliments (bien que l'administration avec du fer ou du calcium doive être évitée). En outre, les préparations pour nourrissons à base de soja peuvent altérer



l'absorption de la lévothyroxine, et des tests fréquents peuvent être nécessaires, en particulier en cas de changement de préparation.

- La lévothyroxine sodique peut être administrée par injection intraveineuse. Elle a également été administrée par voie intramusculaire. Dans le coma myxœdémateux (hypothyroïdien), une dose de 300 à 500 microgrammes par injection intraveineuse peut être administrée initialement. D'autres doses de 50 à 100 µg peuvent être administrées quotidiennement jusqu'à ce que le patient soit cliniquement stable et puisse tolérer des doses orales. (Brayfield 2020)

7.2.1.3.2. Iode et iodures

7.2.1.3.2.1. Effets indésirables

- Les effets indésirables comprennent un goût métallique, une salivation accrue, une bouche brûlante ou douloureuse. Il peut y avoir des symptômes de type coryza, ainsi qu'un gonflement et une inflammation de la gorge et des glandes salivaires. Les yeux peuvent être irrités et gonflés et il peut y avoir une augmentation du larmoiement. Un œdème pulmonaire, une dyspnée et un bronchospasme peuvent se développer. Les réactions cutanées comprennent des éruptions acnéiformes légères ou, plus rarement, des éruptions sévères (iododermie).
- D'autres effets signalés comprennent la dépression, l'insomnie, l'impuissance, les maux de tête et les troubles gastro-intestinaux. Des effets corrosifs sur le tractus gastro-intestinal, des vomissements, des douleurs abdominales et des diarrhées sanglantes peuvent survenir.
- L'iode et les iodures ont des effets variables sur la thyroïde et peuvent produire une hyperthyroïdie (le phénomène Iod-Basedow ou Jod-Basedow) ainsi qu'un goitre et une hypothyroïdie. Ces derniers sont également apparus chez des enfants nés de mères ayant pris des iodures pendant leur grossesse. L'organisme peut isoler l'iode à partir de diverses sources, notamment une alimentation riche en iode, ou certains désinfectants et médicaments contenant de l'iode (amiodarone).
- Bien que l'iode soit nécessaire à la production des hormones thyroïdiennes, des quantités excessives peuvent provoquer une hyperthyroïdie, voire un goitre paradoxal et une hypothyroïdie.
- Les réactions d'hypersensibilité aux iodures peuvent inclure urticaire, angioedème, hémorragie cutanée ou purpuras, fièvre, arthralgie, lymphadénopathie et éosinophilie.
- De fortes doses ou une utilisation prolongée d'iodures peuvent entraîner une série d'effets indésirables, souvent appelés "iodisme", dont certains ressemblent à des réactions d'hypersensibilité.
- La toxicité systémique peut entraîner une hypotension, une tachycardie, une fièvre, des céphalées, un délire, une acidose métabolique et une insuffisance rénale. Une insuffisance circulatoire due à un choc, un œdème pulmonaire, une pneumonie d'aspiration ou une asphyxie peut survenir. Des cas de décès ont été signalés. La sténose œsophagienne est une complication possible si le patient survit au stade aigu.
- Une toxicité rétinienne a été observée en cas de surdosage d'iodate de potassium.
- Les besoins quotidiens normaux sont de 100 à 300 microgrammes. Des quantités de 500 microgrammes à 1 mg par jour n'ont probablement aucun effet indésirable sur la fonction thyroïdienne dans la plupart des cas. (Brayfield 2020)

7.2.1.3.2.2. Précautions particulières

- La prudence s'impose si l'on prend des préparations contenant de l'iode ou des iodures pendant de longues périodes, et ces préparations ne devraient pas être prises régulièrement pendant la grossesse, sauf si une supplémentation en iode est nécessaire.



- La prudence est également de mise lorsqu'on administre de l'iode ou des iodures à des enfants.
- Les patients âgés de plus de 45 ans ou présentant des goitres nodulaires sont particulièrement sensibles à l'hyperthyroïdie lorsqu'ils reçoivent une supplémentation en iode. Des doses réduites doivent donc être utilisées et la supplémentation en huile iodée peut ne pas être appropriée. (Brayfield 2020)

7.2.1.3.2.3. Grossesse et allaitement

- L'iode est concentré par la glande mammaire dans le lait maternel pour assurer un apport suffisant au nourrisson allaité. Comme cela dépend de l'apport alimentaire maternel, l'OMS recommande un apport quotidien en iode de 200 µg pour les femmes qui allaitent.
- Le BNFC considère que le traitement par l'iode ou les iodures est une contre-indication à l'allaitement. Cependant, les dernières directives disponibles de l'Académie américaine de pédiatrie considéraient qu'un tel traitement était généralement compatible avec l'allaitement maternel, tout en notant que des cas de goitre ou d'effets sur la fonction thyroïdienne avaient été signalés. (Brayfield 2020)

7.2.1.3.2.4. Administration

- Pour la prophylaxie et le traitement de la carence en iode, il peut être administré sous forme d'iodure de potassium, d'iodate de potassium ou d'huile iodée. L'iodure de sodium a également été utilisé.
- Au Royaume-Uni, l'apport nutritionnel de référence (RNI) pour les adultes est de 140 µg (1,1 micromoles) d'iode par jour et aux États-Unis, l'apport nutritionnel recommandé (RDA) est de 150 µg par jour.
- Le Conseil international pour le contrôle des troubles dus à la carence en iode, l'UNICEF et l'OMS recommandent les apports journaliers en iode suivants :
 - 90 µg pour les nourrissons et les enfants jusqu'à l'âge de 59 mois.
 - 120 µg pour les enfants de 6 à 12 ans
 - 150 µg pour les adolescents et les adultes
 - 200 à 250 µg pour les femmes enceintes et allaitantes.
- L'iode ou les iodures peuvent supprimer la fonction thyroïdienne néonatale et il est généralement recommandé d'éviter les composés iodés pendant la grossesse. Cependant, lorsqu'il est essentiel de prévenir le goitre néonatal et le crétinisme, la supplémentation en iode ne doit pas être refusée aux femmes enceintes.
- La supplémentation en iode s'est avérée efficace pour prévenir les lésions cérébrales chez le fœtus, à condition qu'elle soit administrée à la mère au cours du premier ou du deuxième trimestre ; un traitement plus tardif au cours de la grossesse n'a pas permis d'améliorer l'état neurologique, bien qu'une certaine amélioration du développement ait été observée et que l'hypothyroïdie soit corrigée.
- L'OMS a déclaré que dans les régions où les troubles dus à la carence en iode sont modérés à graves, l'huile iodée administrée avant ou à n'importe quel stade de la gestation est bénéfique. Les doses suivantes sont recommandées pendant la grossesse et pendant un an après l'accouchement :
 - 480 mg par voie intramusculaire une fois par an, ou
 - 300 à 480 mg par voie orale une fois par an, ou
 - 100 à 300 mg par voie orale tous les 6 mois
- Les femmes fertiles non enceintes peuvent recevoir :
 - 480 mg par voie intramusculaire une fois par an, ou
 - 400 à 960 mg par voie orale une fois par an, ou
 - 200 à 480 mg par voie orale tous les 6 mois (Brayfield 2020)



7.2.1.3.3. Sélénium

7.2.1.3.3.1. Effets indésirables

- Surdosage aigu : troubles gastro-intestinaux, spasmes musculaires. (BCFI 2022b) Les symptômes caractéristiques de la toxicité du sélénium sont une odeur d'ail ou une haleine aigre, des vomissements et des troubles gastro-intestinaux, une agitation, une hypersalivation, des spasmes musculaires, une hémolyse, une nécrose hépatique, un œdème cérébral et pulmonaire, un coma et la mort. (Brayfield 2020)
- Surdosage chronique : atteinte de la peau et des phanères (BCFI 2022b) tels que perte d'ongles et de cheveux et dermatite (Brayfield 2020), neuropathie périphérique (BCFI 2022b), effets toxiques sur la fonction endocrinienne, hépatotoxicité, troubles gastro-intestinaux, et effets dermatologiques (Brayfield 2020). On a également suggéré une neurotoxicité et un risque accru de sclérose latérale amyotrophique (Brayfield 2020).

7.2.1.3.3.2. Précautions particulières

- Les taux sériques de sélénium doivent être régulièrement contrôlés (BCFI 2022b).

7.2.1.3.4. Vitamine D

7.2.1.3.4.1. Contre-indications

- Hypercalcémie, calcification métastatique (BCFI 2022b).

7.2.1.3.4.2. Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, constipation, sensation de soif, polyurie, stupeur et calcifications tissulaires en cas d'intoxication (BCFI 2022b).

7.2.1.3.4.3. Précautions particulières

- La vitamine D doit être utilisée avec prudence chez les nourrissons, qui peuvent être plus sensibles à l'hypercalcémie, et chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou de calculs, ou de maladie cardiaque, qui pourraient présenter un risque accru de lésions organiques en cas d'hypercalcémie. (Brayfield 2020).
- Un contrôle de la calcémie est recommandé en cas de traitement à des doses supérieures à 800 UI de vitamine D par jour, ou en cas d'utilisation de calcitriol, de calcifédiol ou d'alfacalcidol. Aux doses prophylactiques classiques, un tel contrôle n'est pas nécessaire (BCFI 2022b).
- Une surveillance similaire est recommandée chez les nourrissons s'ils sont allaités par des mères recevant des doses pharmacologiques de vitamine D (Brayfield 2020).
- Les concentrations plasmatiques de phosphate doivent être contrôlées pendant le traitement par la vitamine D afin de réduire le risque de calcification ectopique (Brayfield 2020).

7.2.1.3.4.4. Surdosage

- Un apport excessif en vitamine D entraîne le développement d'une hyperphosphatémie ou d'une hypercalcémie (Brayfield 2020) accompagnée de faiblesse musculaire, d'apathie, de



maux de tête, d'anorexie, de nausées et de vomissements, de douleurs osseuses, de calcifications ectopiques, de protéinurie, d'hypertension et d'arythmies cardiaques (RCM et Martindale). Les effets associés de l'hypercalcémie comprennent l'hypercalciurie, la calcification ectopique et les lésions rénales et cardiovasculaires. L'hypercalcémie chronique peut entraîner une calcification vasculaire généralisée, une néphrocalcinose et une détérioration rapide de la fonction rénale (BCFI 2022a, Brayfield 2020).

- Les symptômes de surdosage comprennent : anorexie, lassitude, nausées, vomissements, constipation ou diarrhée, polyurie, nycturie, transpiration, maux de tête, soif, somnolence et vertige. La tolérance interindividuelle à la vitamine D varie considérablement ; les nourrissons et les enfants sont généralement plus sensibles à ses effets toxiques. La vitamine doit être retirée en cas de toxicité. Il a été affirmé que la supplémentation alimentaire en vitamine D peut être préjudiciable aux personnes recevant déjà un apport adéquat par l'alimentation et l'exposition au soleil, puisque la différence entre les concentrations thérapeutiques et toxiques est relativement faible (Brayfield 2020).
- Les formes les plus puissantes de la vitamine D, telles que l'alfacalcidol et le calcitriol, pourraient raisonnablement présenter un plus grand risque de toxicité ; cependant, leurs effets s'inversent rapidement lors de l'arrêt du traitement (Brayfield 2020).

7.2.1.3.4.5. Grossesse et allaitement

- Des rapports ont noté une augmentation des besoins en préparations de vitamine D pendant la grossesse pour le traitement de l'hypoparathyroïdie. La dose nécessaire a tendance à augmenter pendant la deuxième moitié de la grossesse.
- L'hypercalcémie pendant la grossesse peut entraîner des troubles congénitaux chez la progéniture et une hypoparathyroïdie néonatale. Cependant, les risques pour le fœtus d'une hypoparathyroïdie maternelle non traitée sont considérés comme plus importants que les risques d'hypercalcémie dus au traitement par la vitamine D.
- L'American Academy of Pediatrics considère que l'utilisation de la vitamine D est généralement compatible avec l'allaitement, bien qu'elle recommande, comme d'autres, que le nourrisson soit étroitement surveillé pour détecter une hypercalcémie ou des manifestations cliniques de toxicité de la vitamine D si la mère prend des doses pharmacologiques de vitamine D. (Brayfield 2020)

7.2.1.3.5. Fer

7.2.1.3.5.1. Contre-indications

- Hémochromatose, surcharge en fer, transfusions sanguines répétées (BCFI 2022b).
- Fer dextran (i.v.) : insuffisance hépatique sévère, hépatite (BCFI 2022b).

7.2.1.3.5.2. Effets indésirables

Administration orale

- Troubles digestifs (BCFI 2022b), irritations gastro-intestinales et douleurs abdominales avec nausées et vomissements. Ces effets indésirables irritants sont généralement liés à la quantité de fer élémentaire prise plutôt qu'au type de préparation. (Brayfield 2020)
- Diarrhée ou constipation, noircissement des selles (BCFI 2022b).
- Préparations orales liquides et comprimés effervescents : aussi coloration réversible des dents (il est préférable de les boire avec une paille) (BCFI 2022b).

Administration intraveineuse



- Surtout avec le complexe fer-dextran : hypotension (surtout en cas d'administration intraveineuse rapide) pouvant aller jusqu'au choc ; réactions d'hypersensibilité généralisées allant jusqu'à l'anaphylaxie sévère, avec un risque accru chez les patients souffrant d'affections allergiques telles l'asthme ou l'eczéma, et chez les patients atteints d'affections immunitaires ou inflammatoires (BCFI 2022b).
- Administration intramusculaire : douleur et coloration brunâtre, parfois irréversible, de la peau au niveau du site d'injection (BCFI 2022b).
- Un surdosage peut entraîner une intoxication grave, surtout chez les enfants (BCFI 2022b).

7.2.1.3.5.3. Précautions particulières

- Il est déconseillé d'administrer du fer sans connaître la cause de la carence en fer.
- L'administration du fer pendant ou après le repas diminue les troubles gastro-intestinaux mais en diminue aussi l'absorption.
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.
- Les préparations orales peuvent aggraver les troubles digestifs chez les personnes présentant une maladie inflammatoire intestinale.
- Administration intraveineuse : l'administration d'une dose-test ne permet pas de prédire une réaction anaphylactique. Pendant l'administration intraveineuse et après celle-ci, il convient de surveiller le patient et d'avoir du matériel de réanimation sous la main. (BCFI 2022b)
- Les produits à base de fer ne doivent pas être administrés aux patients recevant des transfusions sanguines répétées (Brayfield 2020).
- Les traitements ferriques oraux et parentéraux ne doivent pas être utilisés ensemble (Brayfield 2020).

7.2.1.3.5.4. Surdosage

Le surdosage aigu en fer peut être divisé en quatre phases.

- première phase, jusqu'à 6 heures après l'ingestion orale : toxicité gastro-intestinale, notamment vomissements et diarrhée. Les autres effets peuvent inclure des troubles cardiovasculaires tels que l'hypotension, des modifications métaboliques, notamment l'acidose et l'hyperglycémie, et une dépression du SNC allant de la léthargie au coma. Les patients ne présentant qu'une intoxication légère ou modérée ne dépassent généralement pas cette première phase.
- deuxième phase, qui n'est pas toujours observée, 6 à 24 heures après l'ingestion : elle se caractérise par une rémission temporaire ou une stabilisation clinique.
- troisième phase, 12 à 48 heures après l'ingestion : la toxicité gastro-intestinale réapparaît, accompagnée d'un choc, d'une acidose métabolique, d'une léthargie sévère ou d'un coma, d'une nécrose hépatique et d'un ictère, d'une hypoglycémie, de troubles de la coagulation, d'une oligurie ou d'une insuffisance rénale, et d'une possible dysfonction myocardique.
- quatrième phase : peut se produire plusieurs semaines après l'ingestion et se caractérise par une obstruction gastro-intestinale et éventuellement des lésions hépatiques tardives.

Des quantités relativement faibles de fer peuvent produire des symptômes de toxicité. Il a été déclaré que plus de l'équivalent de 20 mg/kg de fer pouvait entraîner certains symptômes de toxicité et que la toxicité est probable avec des doses contenant plus de l'équivalent d'environ 60 mg/kg de fer ; l'équivalent de 200 à 250 mg/kg de fer est considéré comme potentiellement fatal. Les concentrations sériques de fer ont également été utilisées comme indication de la gravité du surdosage. (Brayfield 2020)



Surdosage pendant la grossesse : Des données limitées sur le traitement du surdosage en fer pendant la grossesse provenant du UK National Teratology Information Service, suggèrent que le traitement par la desferrioxamine ne doit pas être interrompu s'il est cliniquement indiqué. La plupart des grossesses ont eu une issue normale. Une revue de la littérature sur le surdosage en fer chez les femmes enceintes a révélé que les femmes présentant des concentrations maximales de fer sérique supérieures ou égales à 4 microgrammes/ml étaient plus fréquemment symptomatiques, mais qu'il n'y avait pas de relation entre le niveau maximal de fer et la fréquence des avortements spontanés, des accouchements prématurés, des anomalies congénitales ou des décès périnataux ou maternels. Cependant, les femmes présentant une toxicité ferrique de stade 3, c'est-à-dire se manifestant par une insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, étaient plus susceptibles d'avorter spontanément, d'accoucher prématurément ou de mourir. (Brayfield 2020)

7.2.1.3.6. Acide gras oméga 3

7.2.1.3.6.1. Effets indésirables

- Dyspepsie et autres troubles gastro-intestinaux (BCFI 2022b) notamment des nausées, des éructations, des vomissements, une distension abdominale, une diarrhée et une constipation (Brayfield 2020)
- Elévation modérée des enzymes hépatiques (BCFI 2022b).
- Rare : éruption cutanée, urticaire, saignements (BCFI 2022b).

7.2.1.3.6.2. Précautions particulières

- Les préparations varient considérablement en termes de concentration et de pureté. Certaines préparations contiennent des quantités importantes de vitamines A et D et leur utilisation à long terme pourrait entraîner une toxicité.
- Il existe une possibilité théorique de carence en vitamine E en cas d'utilisation prolongée, bien que de nombreuses préparations contiennent de la vitamine E en tant qu'antioxydant.
- La valeur calorifique élevée et la teneur en cholestérol de certaines préparations ont suscité des inquiétudes.
- Les acides gras oméga-3 ont une activité antithrombotique et doivent être administrés avec prudence aux patients souffrant de troubles hémorragiques ou à ceux qui reçoivent des anticoagulants ou d'autres médicaments affectant la coagulation.
- La fonction hépatique doit être surveillée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, en particulier s'ils reçoivent des doses élevées.
- La prudence peut également être requise chez les patients asthmatiques sensibles à l'aspirine car les acides gras oméga-3 peuvent affecter la synthèse des prostaglandines. (Brayfield 2020)

7.2.2. Avis de l'expert (Kaufman 2022) (*traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

Effets indésirables possibles du traitement par lévothyroxine

Les effets indésirables du traitement par lévothyroxine résultent d'un surdosage et sont donc les symptômes de thyrotoxicose tels que palpitations, nervosité, troubles du sommeil, émaciation, sueurs. Les complications les plus redoutées sont les arythmies cardiaques, en particulier la fibrillation auriculaire. Chez les patients à haut risque présentant une souffrance coronarienne préexistante, une angine de poitrine peut survenir. Un surdosage prolongé est un facteur de risque d'ostéoporose et de fractures. Il existe un risque accru de mortalité. Ces effets indésirables peuvent



survenir en cas de surdosage de lévothyroxine avec une TSH réduite, en particulier à une TSH <0,1 mU/L. En pratique, le surdosage semble être fréquent. Des symptômes peuvent également apparaître lorsque la dose est augmentée trop rapidement lors de l'instauration du traitement, principalement en cas d'hypothyroïdie sévère ou de longue durée. Ici, l'augmentation lente et progressive de la dose de lévothyroxine, en commençant par un maximum de 25-50µg par jour, est particulièrement importante chez les patients présentant un risque plus élevé de complications, à savoir les patients âgés et les patients présentant une comorbidité (cardiaque) (Jonklaas 2014).

Un traitement à la lévothyroxine chez un patient présentant une insuffisance du cortex surrénalien insuffisamment traitée peut déclencher une crise d'Addison (Jonklaas 2014).

La survenue d'une allergie à un excipient contenu dans le comprimé de lévothyroxine est anecdotique. Certains patients éprouvent un sentiment d'allergie ou d'intolérance à la lévothyroxine et présentent un certain nombre de symptômes, le plus souvent non spécifiques (maux de tête, palpitations, anxiété, ...), parfois déjà présents lorsque la TSH est encore élevée et la T4 libre basse. Une allergie ou une intolérance à la lévothyroxine n'est pas attendue car la lévothyroxine administrée est identique à la thyroxine de l'organisme. Il s'agit peut-être d'un problème d'attribution erronée des symptômes aux effets du traitement. On pourrait tenter de passer à une autre préparation de lévothyroxine et augmenter la dose très lentement (Jonklaas 2014).

7.2.3. Conclusion du jury

Effets indésirables de la lévothyroxine (et de la liothyronine) :

- Thyrotoxicose, surtout en cas de doses trop élevées ou d'élévation trop rapide de la dose : agitation, anxiété, insomnie, perte de poids, tremblements, hypertension, palpitations et arythmies, douleurs angineuses, céphalées, faiblesse musculaire et crampes, intolérance à la chaleur, transpiration, rougeurs, coup de chaleur, fièvre, règles irrégulières, diarrhée et vomissements. Ces effets indésirables disparaissent en général après réduction du dosage ou arrêt momentané du traitement.
- Effet rare : diminution de la densité osseuse en cas d'utilisation prolongée de doses élevées chez la femme ménopausée. (BCFI 2022b)
- Élévation des enzymes hépatiques
- Réactions d'hypersensibilité
- Une crise thyrotoxicque est parfois signalée à la suite d'une intoxication massive ou chronique
- Convulsions, troubles du rythme cardiaque, insuffisance cardiaque, coma et mort
- Déclenchement ou aggravation d'un syndrome myasthénique préexistant

Ces effets indésirables disparaissent en général après réduction de la dose ou arrêt momentané du traitement.

Afin de prévenir au maximum les effets indésirables, le principe du « start low, go slow » est d'application, en particulier en cas d'hypothyroïdie de longue durée ou chez les patients présentant un risque plus élevé de complications (comme les personnes âgées et les patients avec des comorbidités (cardiaques)).

Étant donné que le traitement par T3 reste encore plutôt expérimental, on doit se montrer encore plus attentif aux effets indésirables potentiels.



7.3. Peut-on passer d'une préparation d'hormones thyroïdiennes à une autre sans problème ? Cela requiert-t-il un suivi spécifique ?

7.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

7.3.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Selon BTA 2016 la prescription de la marque ou du fournisseur ne sont pas considérées comme nécessaires vu que la grande majorité des patients reçoivent de la LT4. Ceci était justifié par la recommandation issue de The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency assurant la qualité et la concordance des comprimés de LT4 **sur le marché du Royaume-Uni**.

7.3.1.2. Que disent les études ?

L'analyse de la littérature n'a révélé aucune étude à ce sujet.

7.3.2. Avis de l'expert (Kaufman 2022) (*traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

De petites différences peuvent exister entre les préparations de lévothyroxine, avec, par exemple, de petites différences d'absorption dues à une différence de formulation. Il est donc recommandé aux patients de s'en tenir autant que possible à la même préparation, mais même cela n'offre aucune garantie. Ces dernières années, les spécialités pharmaceutiques à base de lévothyroxine ont subi des modifications de fabrication qui affectent les taux de T4 obtenus et nécessitent une adaptation des doses. Lors d'un changement de préparation, notamment en cas d'apparition de symptômes, un contrôle supplémentaire de la TSH après au moins 6 semaines est recommandé (Jonklaas 2022).

7.3.3. Conclusion du jury

Selon la littérature, on doit pouvoir passer sans problème d'une préparation à l'autre.

Il peut cependant exister des différences au niveau de l'absorption pour cause de formulation différente. (*Avis d'expert*)

La conclusion du jury est qu'en cas de modification de la préparation, surtout si des symptômes apparaissent, un contrôle supplémentaire de la TSH est recommandé après minimum 6 semaines. (*Avis d'expert, recommandation forte*)



7.4. Quelles sont les éventuelles interactions médicamenteuses à prendre en compte ? - Quels sont les médicaments qui modifient l'absorption des hormones thyroïdiennes ? - Quels sont les médicaments qui modifient la clearance hépatique des hormones thyroïdiennes ? - Quels sont les médicaments qui vont entraîner une éventuelle hypothyroïdie ?

7.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

7.4.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Les guides de pratique ne formulent aucune recommandation spécifique ni commentaires concernant les interactions.

7.4.1.2. Que disent les études ?

L'analyse de la littérature n'a révélé aucune étude à ce sujet.

7.4.1.3. Informations de sécurité supplémentaires provenant d'autres sources (Répertoire Commenté des Médicaments (BCFI 2022a), Folia Pharmacotherapeutica, Martindale : The complete drug reference, 40th edition (Brayfield 2020))

7.4.1.3.1. Interactions des hormones thyroïdiennes

- Diminution de l'absorption de la T₄ en cas d'association au fer, au calcium, aux antiacides, aux produits à base de soja et aux résines échangeuses d'anions ; un intervalle de 3 à 4 heures entre les prises est indiqué (BCFI 2022b).
- Diminution de l'absorption de la T₄ (en lien avec la modification du pH gastrique) en cas de traitement chronique par IPP (BCFI 2022b).



- Les hormones thyroïdiennes renforcent les effets des anticoagulants oraux (Brayfield 2020). Effet accru des antagonistes de la vitamine K par dégradation accélérée des facteurs de coagulation (BCFI 2022b).
- Diminution des concentrations plasmatiques de T₄ en cas de traitement par des barbituriques, la carbamazépine, la phénytoïne, les estrogènes (par voie orale), la rifampicine ou les inhibiteurs de la protéase virale (BCFI 2022b). Une induction enzymatique augmente le métabolisme des hormones thyroïdiennes, ce qui entraîne une réduction des concentrations sériques d'hormones thyroïdiennes (Brayfield 2020).
- Les androgènes réduisent la concentration de la globuline de liaison, ce qui peut entraîner une hyperthyroïdie clinique lorsqu'ils sont administrés à des femmes ménopausées sous traitement substitutif par lévothyroxine (Brayfield 2020).
- L'amiodarone peut inhiber la désiodation de la thyroxine en tri-iodothyronine, entraînant une diminution de la concentration de tri-iodothyronine avec une augmentation de la concentration de tri-iodothyronine inverse inactive (Brayfield 2020).
- Certains médicaments comme le lithium agissent directement sur la glande thyroïde et inhibent la libération d'hormones thyroïdiennes entraînant une hypothyroïdie clinique (Brayfield 2020).
- Les effets de la lévothyroxine chez les patients hypothyroïdiens peuvent être diminués par l'utilisation de sertraline, pouvant nécessiter une augmentation de la dose de lévothyroxine (Brayfield 2020).
- Le propranolol peut inhiber la désiodation de la thyroxine en tri-iodothyronine, entraînant une diminution de la concentration de tri-iodothyronine et une augmentation de la concentration de tri-iodothyronine inverse inactive (Brayfield 2020).
- Des cas d'hypothyroïdie et de moins bons contrôles d'hypothyroïdie ont été rapportés lors de la prise concomitante d'orlistat et de lévothyroxine. Ceci pourrait être dû à une diminution de l'absorption des sels iodés et/ou de la lévothyroxine. Il peut être nécessaire d'adapter la dose de lévothyroxine ou de prendre les deux médicaments à des moments différents de la journée (BCFI 2010). Les informations sur les produits sous licence aux États-Unis recommandent de surveiller les patients pour des changements dans la fonction thyroïdienne s'ils prennent à la fois de la lévothyroxine et de l'orlistat ; au moins 4 heures d'intervalle est indiqué entre l'administration des deux médicaments (Brayfield 2020).

7.4.1.3.2. Interactions de l'iode et des iodures

- Les effets de l'iode et des iodures sur la thyroïde peuvent être modifiés par d'autres composés, notamment l'amiodarone et le lithium (Brayfield 2020).
- Des cas d'hypothyroïdie et de moins bon contrôle d'une hypothyroïdie ont été rapportés lors de la prise concomitante d'orlistat et de lévothyroxine. Ceci pourrait être dû à une diminution de l'absorption des sels iodés et/ou de la lévothyroxine. Il peut être nécessaire d'adapter la dose de lévothyroxine ou de prendre les deux médicaments à des moments différents de la journée (BCFI 2010).

7.4.1.3.3. Interactions de la vitamine D

- Risque accru d'hypercalcémie en cas d'association de la vitamine D au calcium (BCFI 2022a, Brayfield 2020), diurétiques thiazides ou phosphate (Brayfield 2020).
- L'utilisation de certains antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, et primidone (Brayfield 2020)) augmente les besoins en vitamine D, dont ils accélèrent la dégradation (BCFI 2022b).
- La rifampicine et l'isoniazide peuvent réduire l'efficacité de la vitamine D (Brayfield 2020).
- Les corticostéroïdes peuvent contrecarrer l'effet de la vitamine D (Brayfield 2020).



- Le kétoconazole peut inhiber le métabolisme du paricalcitol et ces médicaments et ces médicaments devraient être utilisés prudemment en association. Il convient d'être prudent lors de l'utilisation du paricalcitol avec d'autres inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 (Brayfield 2020).

7.4.1.3.4. Interactions du fer

- Les sels de fer ne sont pas bien absorbés par voie orale, et les aliments peuvent nuire davantage à leur absorption (Brayfield 2020).
- Diminution de l'absorption entre autres des bisphosphonates, de la lévodopa, de la lévothyroxine, des quinolones et des tétracyclines en cas d'utilisation concomitante de fer (BCFI 2022b).
- Diminution de l'absorption du fer en cas d'utilisation concomitante entre autres d'antiacides, de sels de calcium (BCFI 2022b), de magnésium, de suppléments minéraux (Brayfield 2020), de tétracyclines, de quinolones, de produits laitiers, de café ou de thé (BCFI 2022b).
- Les sels de zinc peuvent également diminuer l'absorption du fer (Brayfield 2020).
- Un intervalle d'au moins 2 à 3 heures est recommandé entre la prise de fer et celle d'autres médicaments (BCFI 2022b).
- La réponse au fer peut être retardée chez les patients recevant du chloramphénicol par voie systémique (Brayfield 2020).
- Certains agents, comme l'acide ascorbique et l'acide citrique, peuvent en fait augmenter l'absorption du fer (Brayfield 2020).

7.4.1.3.5. Interactions des acides gras oméga-3

- Potentialisation de l'effet des antagonistes de la vitamine K lorsqu'ils sont utilisés simultanément avec des doses élevées d'acides gras oméga-3 (BCFI 2022b).

7.4.2. Avis de l'expert (Kaufman 2022) (*traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

Interactions médicamenteuses dans le traitement de l'hypothyroïdie par lévothyroxine

Les médicaments qui peuvent interférer avec le traitement par lévothyroxine sont assez nombreux. Selon le mécanisme d'interférence, on peut distinguer :

- 1) les médicaments qui réduisent l'absorption intestinale de la lévothyroxine, soit par interaction physique avec la lévothyroxine, soit par diminution de l'acidité gastrique, importante pour la dissolution des comprimés ;
- 2) les médicaments qui modifient la liaison protéique de la lévothyroxine dans le plasma en modifiant la concentration de TBG ou en entrant en compétition avec la liaison protéique de la lévothyroxine ;
- 3) les médicaments qui modifient le métabolisme de la lévothyroxine soit par le cytochrome P450 et l'augmentation du métabolisme hépatique, soit par la désactivation accélérée de la T4 et de la T3 par désiodation accélérée de type 3, soit par l'activation réduite de la T4 en T3 par inhibition de la désiodase D2 ;
- 4) les médicaments qui agissent de façon centrale sur la sécrétion de TSH ;
- 5) les médicaments qui peuvent réduire la capacité sécrétoire résiduelle de la glande thyroïde, par exemple par auto-immunité ou par inhibition de la synthèse de la lévothyroxine (Jonklaas 2022,



Benvenega 2020). Les principaux exemples sont présentés dans les Tableaux 9 à 13. Lors de l'initiation d'un traitement à long terme avec ces médicaments chez des patients atteints d'hypothyroïdie traitée par lévothyroxine, un contrôle supplémentaire de la TSH est souhaitable et peut nécessiter une adaptation de la dose. Il faut garder à l'esprit qu'en cas d'altération de l'état, que ce soit en raison d'une interférence médicamenteuse ou après un ajustement de la dose, plusieurs semaines peuvent être nécessaires pour atteindre un nouvel équilibre de la TSH.

Tableau 9. Médicaments pouvant interférer avec l'absorption intestinale de la lévothyroxine

Réduction de l'absorption intestinale en raison de l'interaction physique avec la lévothyroxine
Sels de calcium
Préparations à base de fer
Antiacides contenant de l'aluminium
Liants de phosphate
Cholestyramine ; colesevelam
Raloxifène
Orlistat*
Réduction de l'absorption intestinale en raison de l'augmentation du pH gastrique
Cimétidine
Inhibiteurs de la pompe à protons

*mécanisme encore incertain

Tableau 10. Médicaments affectant la liaison de la thyroxine aux protéines plasmatiques

Augmentation de la liaison aux protéines dans le plasma (= baisse de la T4 libre ; réduction de la disponibilité tissulaire)
Œstrogènes
Tamoxifène
Raloxifène
Clofibrate
Fluorouracil ; capécitabine
Mitotane
Réduction de la liaison aux protéines dans le plasma (=T4 libre plus élevée ; biodisponibilité tissulaire accrue)
Androgènes ; anabolisants
Glucocorticoïdes
Furosémide
Héparine
AINS ; salicylates
Acide nicotinique
Phénytoïne ; carbamazépine



Tableau 11. Médicaments affectant le métabolisme de la thyroxine

Augmentation du métabolisme hépatique par le cytochrome P450
Phénytoïne
Carbamazépine
Phénobarbital
Valproate
Rifampicine
Bexarotène
Mitotane
Médicaments antirétroviraux (par exemple, l'étravirine)
Désactivation accrue par la désiodation accélérée de type 3
Inhibiteurs de la tyrosine-kinase : imatinib, motesanib, sorafenib, sunitinib, vandetanib.
Réduction de l'activation de T4 en T3 par l'inhibition de la désiodase D2
Propranolol*
Amiodarone**
Agent de contraste radiologique iodé
Augmentation du métabolisme d'activation de T4 à T3
Hormone de croissance

*Ne nécessite généralement pas d'ajustement de la dose

**Ne nécessite généralement pas d'ajustement de la dose à moins que d'autres effets, notamment ceux dus à une thyroïdite.

Tableau 12. Médicaments affectant la sécrétion de la TSH hypophysaire

Peut réduire la TSH
Corticostéroïdes
Dopamine ($\geq 0,4$ mcg/kg/min) ; agonistes de la dopamine.
Antidépresseurs tricycliques
Bexarotène
Metformine
Octréotide (≥ 100 mcg/jour) ; analogues de la somatostatine.
Anticorps monoclonaux anti-PD-1 (nivolumab ; pembrolizumab)*.
Anticorps monoclonaux anti-CTLA-4 (ipilumab ; tremelimumab)*.
Peut augmenter la TSH
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

*cfr. hypophysite



Tableau 13. Médicaments pouvant diminuer la production de thyroxine (résiduelle)

Médicaments pouvant induire une thyroïdite
Inhibiteurs de la tyrosine kinase
Anticorps monoclonaux anti-PD-1 (nivolumab ; pembrolizumab)
Anticorps monoclonaux anti-CTLA-4 (ipilumab ; tremelimumab)
Anticorps monoclonaux anti-CD52 (alemtuzumab)
Interférons
Thalidomide ; lénalidomide ; pomalidomide
Amiodarone
Médicaments qui inhibent la synthèse et/ou la sécrétion de la thyroxine
Thiamazol
Propylthiouracile
Lithium
Aminoglutéthimide
Agent de contraste radiologique iodé*

* Effet temporaire

7.4.3. Conclusion du jury

Le jury constate que l'expert fournit des informations sur des interférences médicamenteuses qui vont au-delà des questions formulées. Les questions se limitaient à des types d'interactions spécifiques, excluant ainsi d'autres types. Le jury décide d'intégrer également ces informations dans le présent rapport, de donner une réponse qui va plus loin que les questions posées et de traiter tous les différents sous-types d'interactions médicamenteuses.

Tableau 9. Médicaments pouvant interférer avec l'absorption intestinale de la lévothyroxine

Réduction de l'absorption intestinale en raison de l'interaction physique avec la lévothyroxine**
Sels de calcium
Préparations à base de fer
Antiacides contenant de l'aluminium
Liants de phosphate
Cholestyramine ; colesevelam
Raloxifène
Orlistat*
Réduction de l'absorption intestinale en raison de l'augmentation du pH gastrique
Cimétidine
Inhibiteurs de la pompe à protons

*mécanisme encore incertain

** un intervalle de 4 heures entre la prise des deux médicaments est recommandé. (BMJ 2019)



Tableau 10. Médicaments affectant la liaison de la thyroxine aux protéines plasmatiques

Augmentation de la liaison aux protéines dans le plasma (= baisse de la T4 libre ; réduction de la disponibilité tissulaire)
Œstrogènes
Tamoxifène
Raloxifène
Clofibrate
Fluorouracil ; capécitabine
Mitotane
Réduction de la liaison aux protéines dans le plasma (=T4 libre plus élevée ; biodisponibilité tissulaire accrue)
Androgènes ; anabolisants
Glucocorticoïdes
Furosémide
Héparine
AINS ; salicylates
Acide nicotinique
Phénytoïne ; carbamazépine

Tableau 11. Médicaments affectant le métabolisme de la thyroxine

Augmentation du métabolisme hépatique par le cytochrome P450
Phénytoïne
Carbamazépine
Phénobarbital
Valproate
Rifampicine
Bexarotène
Mitotane
Médicaments antirétroviraux (par exemple, l'étravirine)
Désactivation accrue par la désiodation accélérée de type 3
Inhibiteurs de la tyrosine-kinase : imatinib, motesanib, sorafenib, sunitinib, vandetanib.
Réduction de l'activation de T4 en T3 par l'inhibition de la désiodase D2
Propranolol*
Amiodarone**
Agent de contraste radiologique iodé
Augmentation du métabolisme d'activation de T4 à T3
Hormone de croissance

*Ne nécessite généralement pas d'ajustement de la dose

**Ne nécessite généralement pas d'ajustement de la dose à moins que d'autres effets, notamment ceux dus à une thyroïdite.



Tableau 12. Médicaments affectant la sécrétion de la TSH hypophysaire

Peut réduire la TSH
Corticostéroïdes
Dopamine ($\geq 0,4$ mcg/kg/min) ; agonistes de la dopamine.
Antidépresseurs tricycliques
Bexarotène
Metformine
Octréotide (≥ 100 mcg/jour) ; analogues de la somatostatine.
Anticorps monoclonaux anti-PD-1 (nivolumab ; pembrolizumab)*.
Anticorps monoclonaux anti-CTLA-4 (ipilumab ; tremelimumab)*.
Peut augmenter la TSH
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

*cfr. hypophysite

Tableau 13. Médicaments pouvant diminuer la production de thyroxine (résiduelle)

Médicaments pouvant induire une thyroïdite
Inhibiteurs de la tyrosine kinase
Anticorps monoclonaux anti-PD-1 (nivolumab ; pembrolizumab)
Anticorps monoclonaux anti-CTLA-4 (ipilumab ; tremelimumab)
Anticorps monoclonaux anti-CD52 (alemtuzumab)
Interférons
Thalidomide ; lénalidomide ; pomalidomide
Amiodarone
Médicaments qui inhibent la synthèse et/ou la sécrétion de la thyroxine
Thiamazol
Propylthiouracile
Lithium
Aminoglutéthimide
Agent de contraste radiologique iodé*

* Effet temporaire

Conclusion générale

Les symptômes de l'hypothyroïdie peuvent varier en fonction du groupe d'âge, de l'importance et de leur vitesse d'apparition, ainsi que d'une personne à l'autre : fatigue chronique, prise de poids, peau sèche, constipation. Ils peuvent également être absents. La présence de symptômes d'hypothyroïdie a une faible sensibilité et une faible spécificité. Une hypothyroïdie profonde, elle, peut entraîner des troubles de la concentration, des apnées du sommeil, une dépression voire à une atteinte (extrêmement rare) multiviscérale appelée état myxœdémateux (avec une mortalité de 60%). Chez la personne âgée, l'hypothyroïdie peut être pauci-symptomatique. Chez l'enfant et l'adolescent, en fonction de l'âge et de l'importance de l'hypothyroïdie, on peut également observer des troubles de la croissance et du développement mental. L'hypothyroïdie (en particulier un taux réduit de T3 libre) maternelle et/ou fœtale pendant la grossesse peut entraîner des conséquences graves pour l'enfant, avec risque de fausse couche, mortinatalité et de malformations congénitales.

Le diagnostic de l'hypothyroïdie est basé sur la biologie, et repose sur la coexistence d'un taux de TSH élevé et d'un taux de T4 libre bas (selon les normes du laboratoire). L'association de ces deux éléments est une condition nécessaire et suffisante pour poser le diagnostic (*Avis d'expert, recommandation forte*).

Il est recommandé d'effectuer d'abord un dosage du taux de TSH seul, puis, en cas d'anomalie, d'y ajouter un dosage du taux de T4 libre dans le même prélèvement (*Avis d'expert, recommandation forte*). Le dosage de la T3 libre n'est par ailleurs qu'utile en cas de taux de TSH abaissé (avis d'expert-forte recommandation). Le rôle du dosage des anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) n'est pas formellement démontré en tant que facteur influençant le pronostic et la prise en charge de la maladie. Une IRM de l'hypophyse est utile en cas de suspicion d'une hypothyroïdie d'origine centrale (hypothyroïdie secondaire). Aucun autre examen complémentaire n'a d'utilité démontrée dans l'hypothyroïdie (*Avis d'expert, recommandation forte*).

Les causes de l'hypothyroïdie peuvent être une destruction du parenchyme thyroïdien par une maladie auto-immune (thyroïdite), une chirurgie ou l'exposition aux radiations ionisantes, un déficit chronique en iode, une phase de récupération d'une thyroïdite subaigüe, l'administration aigüe d'iode (effet Wolff-Chaikoff), les atteintes hypothalamo-hypophysaires, les médicaments (antithyroïdiens de synthèse, amiodarone, lithium, inhibiteurs de la tyrosine kinase, immunomodulateurs, anti-CTLA4). Certaines causes plus rares peuvent être impliquées : congénitale, maladie génétique, résistance aux hormones thyroïdiennes, infiltration de la thyroïde par une maladie inflammatoire (sarcoïdose, tuberculose, maladie à IgG4) ou une hémochromatose.

Le traitement de l'hypothyroïdie peut être l'abstention thérapeutique lorsqu'elle est bien tolérée et transitoire, causal lorsque la cause est identifiée, ou pharmacologique. Le traitement pharmacologique repose sur l'administration de lévothyroxine (LT4) seule. La dose nécessaire est évaluée à 1,6 µg/kg/jour. Chez la personne de plus de 65 ans et celle présentant des antécédents de maladie cardiovasculaires, la dose de départ recommandée est de 25 à 50 µg/jour au début, à titrer lentement (*Avis d'expert, recommandation forte*). Les compléments alimentaires n'ont pas d'effet démontré dans cette indication (*GRADE C, recommandation forte*).

Le diagnostic de l'hypothyroïdie subclinique se base également sur la biologie. Il correspond à un taux de TSH élevé mais avec un taux de T4 libre normal (*Avis d'expert, recommandation forte*). L'approche diagnostique est semblable à celle de l'hypothyroïdie (*Avis d'expert, recommandation forte*).



Il n'est pas recommandé de traiter par LT4 un patient présentant une hypothyroïdie subclinique (*GRADE A, recommandation forte*), à l'exception des femmes enceintes (voir plus bas) et les patients présentant un taux de TSH supérieur à 20 mU/L (*Avis d'expert, recommandation faible*). Par ailleurs, il est possible que cette recommandation ne concerne pas les patients de moins de trente ans présentant un taux de TSH supérieur à 10 mU/L et ceux ayant des symptômes considérés comme sévères (*Avis d'expert, recommandation faible*). Les compléments alimentaires n'ont pas non plus d'effet démontré dans cette indication.

Chez la personne âgée de plus de 65 ans, les critères diagnostiques de l'hypothyroïdie sont les mêmes que chez la personne jeune (*Avis d'expert, recommandation forte*). Pour l'hypothyroïdie subclinique, il faut tenir compte de l'élévation physiologique du taux de TSH liée à l'âge (*Avis d'expert, recommandation faible*).

Le traitement de l'hypothyroïdie chez la personne âgée est l'administration de LT4, avec une dose de départ de 25 à 50 µg/jour, à titrer lentement (voir plus haut). Le traitement de l'hypothyroïdie subclinique chez la personne âgée a un rapport risque-bénéfice défavorable. Il ne doit pas être instauré (*GRADE A, recommandation forte*) et doit être interrompu lorsque c'est possible (*Avis d'expert, recommandation forte*).

Chez la femme enceinte, les critères diagnostiques de l'hypothyroïdie sont les mêmes que dans la population générale : une hypothyroïdie correspond à une TSH élevée et une T4 libre diminuée, et une hypothyroïdie subclinique correspond à une TSH élevée et une T4 libre normale. Idéalement, des valeurs de référence spécifiques à la population et au trimestre sont utilisées. En l'absence de cela, une valeur de référence de TSH sérique de 2,5 mU/L peut être utilisée au premier trimestre et de 3,0 mU/L aux deuxième et troisième trimestres. (BTA 2016) Pour la T4, l'utilisation de valeurs de référence spécifiques à la méthode et au trimestre est préférable (*Avis d'expert, recommandation forte*). Il est préférable d'effectuer le diagnostic avant la conception.

En cas d'hypothyroïdie chez la femme enceinte, un traitement par LT4 est indiqué, à la dose de 1,2 à 1,6 µg/kg par jour (*Avis d'expert, recommandation forte*). Après l'accouchement, il est recommandé d'interrompre le traitement par LT4 lorsque la dose prise est inférieure à 50 µg/jour (*Avis d'expert, recommandation faible*). Chez les patientes présentant une hypothyroïdie traitée par lévothyroxine, il est recommandé de doser la TSH avant la grossesse et d'ajuster la dose de LT4 pour obtenir un taux de TSH entre la limite inférieure des valeurs de référence et 2,5 mU/L (*Avis d'expert, recommandation forte*). En cas de grossesse suspectée ou confirmée chez une patiente traitée pour une hypothyroïdie, il est recommandé d'augmenter la dose de LT4 de 20 à 30% (*Avis d'expert, recommandation forte*). Après l'accouchement, la dose de LT4 peut être réduite à la dose de départ, avec un contrôle du taux de TSH après 6 semaines (*Avis d'expert, recommandation faible*).

Un traitement par T4 est recommandé chez une femme enceinte présentant un taux de TSH supérieur à 10 mU/L (*Avis d'expert, recommandation forte*), en cas d'un taux de TSH supérieur à 4 mU/L ou supérieur aux valeurs de référence pour le trimestre (*Avis d'expert, recommandation faible*) ou enfin de taux de TSH supérieur à 2,5 mU/L chez les femmes présentant un antécédent d'accouchement prématuré ou de fausses couches à répétition (*GRADE C, recommandation faible*). Une fois le traitement commencé, un objectif raisonnable est un taux de TSH entre la limite inférieure des valeurs de référence et 2,5 mU/L (*Avis d'expert, recommandation faible*). La dose de départ est de 1 µg/kg par jour (*Avis d'expert, recommandation faible*). Après l'accouchement, le traitement peut être interrompu (*Avis d'expert, recommandation faible*). Par ailleurs, en cas de programmée ou en cours, un traitement par 150 µg par jour d'iodure de potassium est conseillé (*Avis d'expert, recommandation forte*).



En cas d'hypothyroïdie chez une patiente présentant une hypofertilité, un traitement par LT4 est indiqué (*avis d'expert, recommandation forte*). En cas d'hypothyroïdie subclinique (TSH supérieure à 4 mU/L) chez une patiente souffrant d'hypofertilité, il n'est pas démontré que le traitement par LT4 améliore la fertilité, mais il diminue probablement le risque d'évolution vers une hypothyroïdie en cas de grossesse (*GRADE C, recommandation faible*). En cas de valeur de TSH entre 2,5 et 4 mU/L et en présence d'anticorps anti-TPO, l'intérêt d'un traitement par LT4 n'est pas démontré et se fera sur base individuelle (*GRADE C, recommandation faible*). Toutes les femmes enceintes devraient prendre environ 250 µg d'iode par jour. Les femmes qui envisagent de devenir enceintes ou qui sont actuellement enceintes doivent compléter leur alimentation avec un supplément oral quotidien contenant 150 µg d'iode sous forme d'iodure de potassium. Débuter 3 mois avant la grossesse planifiée est l'idéal.

L'obésité est associée à des perturbations de la fonction thyroïdienne, mais il n'existe pas actuellement d'élément permettant de suspecter un rôle causal de l'hypothyroïdie dans la prise de poids : les perturbations thyroïdiennes semblent plutôt être une conséquence de l'obésité ; elles sont réversibles lors de la perte pondérale.

Les critères diagnostiques d'une hypothyroïdie et d'une hypothyroïdie subclinique sont les mêmes chez les personnes obèses que chez les personnes non-obèses. (*Avis d'expert*) L'utilisation de LT4 à visée de réduction pondérale chez une personne obèse euthyroïdienne est fortement déconseillée (*Avis d'expert, recommandation forte*).

Lors du traitement d'une hypothyroïdie par LT4, il faut viser la normalisation du taux de TSH. L'adaptation de la dose de LT4 ne doit pas se faire sur base des symptômes, ceux-ci étant peu spécifiques et soumis à l'effet placebo (*Avis d'expert, recommandation forte*). La persistance de symptômes en cas de TSH normalisée doit plutôt faire rechercher un autre diagnostic que l'hypothyroïdie : maladie chronique ou autre affection auto-immunitaire (*Avis d'expert, recommandation forte*).

Il n'est pas recommandé d'utiliser la LT4 dans le traitement de la fatigue, notamment dans le syndrome de fatigue chronique, ni dans le traitement de symptômes non-spécifiques (anti-âge) (*GRADE C, recommandation forte*).

L'utilisation de la LT4 comme traitement freinateur d'un goitre euthyroïdien est déconseillée, car il s'agit d'un traitement peu efficace, dont l'effet est réversible à l'arrêt du traitement et qu'il impose au patient une hyperthyroïdie permanente (*GRADE B, recommandation forte*). Il existe en outre des alternatives plus efficaces, comme la chirurgie, l'iode radioactif et la thermoablation (*Avis d'expert, recommandation forte*).

L'utilisation de triiodothyronine (LT3) seul ou en combinaison est déconseillée quelle que soit l'indication, en dehors d'essais cliniques (*Avis d'expert, recommandation forte*).

La lévothyroxine se prend de préférence à jeun : (30 minutes – 1 heure avant le petit déjeuner ou au coucher / 4 heures après le dernier repas, selon les éventuelles interactions médicamenteuses et nutritionnelles et/ou les considérations pratiques pour le patient) et doit avoir lieu tous les jours à la même heure. Après l'initiation d'un traitement par T4, il convient de contrôler le taux de TSH toutes les 6 semaines jusqu'à l'obtention d'un taux dans la cible. Le contrôle du taux de TSH se fera ensuite une fois par an. Un contrôle de ce taux doit avoir lieu dans les situations suivantes : au début d'un traitement médicamenteux qui interfère avec le métabolisme thyroïdien ou la pharmacocinétique de la LT4 (voir liste ci-dessous), apparition d'une pathologie digestive (gastrite atrophique, infection par *Helicobacter pylori*, gastroparésie, intolérance au lactose, entéropathie par intolérance au gluten, maladie inflammatoire du tube digestif, chirurgie bariatrique, importante modification du poids



corporel, changement de formule de la préparation à base de LT4, en période pré-conceptionnelle, problème d'infertilité, arythmie cardiaque (*Avis d'expert, recommandation forte*).

Le type de suivi et les objectifs peuvent être différents en cas de grossesse (voir plus haut), en cas de carcinome thyroïdien ou en cas d'hypothyroïdie secondaire (voir le texte de l'expert (7.1.2.) pour plus de détails).

Les effets indésirables de la LT4 et de la LT3 sont les suivants :

- Thyrotoxicose, surtout à doses excessives ou à augmentation trop rapide des doses, agitation, anxiété, insomnie, amaigrissement, tremblements, hypertension, palpitations et arythmies, douleurs angoreuses, céphalées, faiblesse et crampes musculaires, intolérance à la chaleur, transpiration, bouffées vasomotrices, coup de chaleur, fièvre, règles irrégulières, diarrhée et vomissements. Ces effets indésirables disparaissent généralement après réduction de la dose ou l'interruption du traitement.
- Plus rarement, on observe une réduction de la masse osseuse en cas d'utilisation de longue durée chez la femme ménopausée.
- Altération des tests hépatiques
- Réaction d'hypersensibilité
- Une crise thyrotoxicque a parfois été rapportée suite à une intoxication aigüe ou chronique
- On peut également observer des convulsions, arythmies cardiaques, insuffisance cardiaque, coma et décès

Les symptômes disparaissent généralement après une réduction de la posologie ou un arrêt temporaire du traitement.

Pour prévenir les effets secondaires, la mesure la plus efficace est de commencer par de faibles doses, qui seront ensuite augmentées progressivement, dans les groupes à risque (*Avis d'expert, recommandation forte* - voir plus haut).

Un traitement par T3 reste expérimental et doit à ce titre bénéficier d'une surveillance particulière, définie par le protocole de l'étude clinique.

Un changement de traitement d'une préparation à l'autre ne pose pas de problème, moyennant un contrôle du taux de TSH après six semaines, en particulier si de nouveaux symptômes apparaissent.

Certains médicaments peuvent interférer avec le traitement de l'hypothyroïdie, soit en interférant avec l'absorption intestinale de la T4 (sels préparations à base de fer, sels de calcium, aluminium, anti-acides, chélateurs du phosphate), d'autres en interférant avec la liaison protéique (œstrogènes, tamoxifène, fluorouracile, mitotane, androgènes, corticostéroïdes, héparine, AINS, phénytoïne, carbamazépine, furosémide) soit en augmentant sa métabolisation via l'induction de la cytochrome P450 (phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, mitotane, anti-rétroviraux). Certains peuvent interférer avec la conversion de T4 en T3 (propranolol, amiodarone, produit de contraste iodé, corticostéroïdes, inhibiteurs de la tyrosine kinase, hormone de croissance). Certains peuvent être à l'origine d'une diminution du taux de TSH (corticostéroïdes, bexarotène, antidépresseurs tricycliques, agonistes dopaminergiques, octréotide, metformine, anticorps anti-PD1 et anti-CTLA4) ou d'une augmentation de ce taux (ISRS). Certains médicaments peuvent également être à l'origine d'une thyroïdite (amiodarone, dérivés de la thalidomide, inhibiteurs de la tyrosine kinase, anticorps anti-PDL1, anti-CTLA4, anti-CD52, interféron).

Enfin, certains peuvent interférer avec la synthèse des hormones thyroïdiennes (thiamazol, propylthiouracile, lithium, produits de contraste iodés).



Le jury met l'accent sur le fait que les patients et la population doivent être correctement informés respectivement par les prestataires de soins concernés et par les autorités.

En premier lieu, tous ont pour responsabilité d'informer au mieux la population sur les éventuels symptômes d'alerte de maladies thyroïdiennes, ainsi que sur l'importance d'une bonne hygiène de vie avec une activité physique suffisante et une alimentation équilibrée pour prévenir les maladies.

Le jury apprécierait qu'une brochure destinée aux patients et contenant des informations concrètes résulte du présent rapport de consensus, pour ensuite être diffusée le plus largement possible. Cette diffusion pourrait se faire par l'intermédiaire des médecins, des pharmaciens et de leurs associations (scientifiques), des mutualités, des organisations de patients, tant sur support papier que sur les sites web et les réseaux sociaux.

Un dialogue sincère entre le patient et le prestataire de soins (médecin, pharmacien, infirmier, ...) doit permettre de garantir que

- les médicaments sont pris au bon moment (en temps voulu, avant ou après les repas),
- en rapport avec une interaction possible, pas en même temps que certains aliments et/ou d'autres médicaments.
- en cas de déprescription éventuelle, le patient et/ou ses aidants proches sont informés et accompagnés de manière optimale
- l'observance thérapeutique s'améliore
- il s'ensuit un effet favorable sur le devenir du patient

Les associations scientifiques et les autorités peuvent inciter les médecins à utiliser de manière rationnelle aussi bien les médicaments que les examens sanguins et autres examens techniques.

Le jury voit aussi la possibilité d'adapter les critères de remboursement. En effet, le jury constate qu'en termes de remboursement des tests de la thyroïde, les règles suivantes sont aujourd'hui d'application :

- 546173 546184 Dosage de l'hormone thyroïdienne (TSH) B 250 (Maximum 1) (Règle de cumul 218, 311, 322)
- 546276 546280 Dosage de T4 libre B 250 (Maximum 1) (Règle de cumul 218, 219)
- 546291 546302 Dosage de T3 libre B 250 (Maximum 1) (Règle de cumul 218, 220)
- 546070 546081 Dosage de la thyroxine totale (T4) et de la Thyroxine binding globuline (TBG) ou de la capacité de saturation de la Thyroxine binding globuline (TBG) B 200 (Maximum 1) (Règle de cumul 218, 219)
- 559252 559263 Dosage de triiodothyronine totale (T3) et de la thyroxine binding globuline (TBG) ou de la capacité de saturation de la thyroxine binding globulin (TBG) B 200 (Maximum 1) (Règle de cumul 218, 220)

Règles de cumul :

218 Au maximum deux des prestations 546070-546081, 546173-546184, 546276-546280, 546291-546302 et 559252-559263 peuvent être portées en compte à l'AMI. Si au moins une des analyses effectuées donne un résultat en dehors des valeurs de référence, une troisième analyse de la liste des prestations 546070-546081, 546276-546280, 546291-546302, 546173-546184 et 559252-559263 peut être portée en compte en supplément

219 Les prestations 546070-546081 et 546276-546280 ne sont pas cumulables entre elles.

220 Les prestations 559252-559263 et 546291-546302 ne sont pas cumulables entre elles.



Le jury se demande s'il ne serait pas souhaitable d'adapter les critères de remboursement au consensus scientifique actuel et

- de rembourser, dans un premier temps, uniquement un dosage de la TSH
- une T4 libre (sur le même échantillon) uniquement en cas d'élévation de la TSH ; et dans ce cas, pas de T3
- une T3 libre (sur le même échantillon) uniquement en cas de diminution de la TSH
- des anticorps anti-TPO mais une seule fois et en cas de problèmes de fertilité
-

Le remboursement de la lévothyroxine pourrait lui aussi, moyennant de préférence une procédure simple, être limité au consensus scientifique actuel. Concrètement : hypothyroïdie manifeste, certains cas d'hypothyroïdie subclinique chez la femme enceinte, hypothyroïdie subclinique avec TSH > 20 mU/L, hypothyroïdie subclinique chez les moins de 30 ans et avec TSH > 10 mU/L.

Le jury s'en remet bien évidemment à la sagesse des autorités compétentes.

La recherche scientifique doit être encouragée et financée là où c'est nécessaire. Le jury songe à des points concrets pour lesquels on dispose à ce jour de données probantes insuffisantes, comme l'hypothyroïdie subclinique chez les femmes enceintes et les personnes âgées.

Bibliographie

Guides de pratique sélectionnés

Hypothyroïdie et hypothyroïdie subclinique

Abbreviation	Guideline
NICE 2019	Thyroid disease: assessment and management; NICE guideline NG145; 2019.
BMJ 2019 (Bekkering 2019)	Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, et al.; Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline; 2019.
BTA 2016 (Okosieme 2016)	Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, et al.; Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee; 2016.

Hypothyroïdie et femmes enceintes, femmes présentant des problèmes de fertilité

Abbreviation	Guideline
ATA 2017 (Alexander 2017)	Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al.; Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum; 2017
ETA 2014 (Lazarus 2014)	John Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, et al.; European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children; 2014
ETA 2021 (Poppe 2021)	Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L et al., European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction, 2021
ASRM 2015 (Medicine PCotASfR 2015)	Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; 2015

Hypothyroïdie et obésité

Abbreviation	Guideline
ESE 2020 (Pasquali 2020)	Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, et al. ; European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity; 2020
NHG 2020 (Van Binsbergen 2020)	NHG-werkgroep: Van Binsbergen JJ, Langens FNM, Dapper ALM, et al.; NHG-Standaard, Obesitas (M95) ; 2020.
VA/DoD 2020 (Group TMOAOaOW 2020)	Department of Veterans Affairs, Department of Defense ; VA/DoD Clinical practice guideline for the management of adult overweight and obesity ; U.S. 2020.

Symptomatologie : fatigue chronique

Abbreviation	Guideline
NICE Fatigue (NICE 2021)	Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management; NICE guideline; NG206; 2021
DEGAM 2017	Müdigkeit; S3-Leitlinie; DEGAM, AWMF 053-002; 2017.

Symptomatologie : traitement suppressif dans le goitre multinodulaire euthyroïdien

Abbreviation	Guideline
AACE/ACE/AME 2016 (Gharib 2016)	Gharib H, Papini E, Garber JR, et al.; American association of clinical endocrinologist, American college of endocrinology, and associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnostic and the management of thyroid nodules; 2016 update

Références

(A Quick Reference Guide for Use of Thyroid Function Tests in Primary Care)

(Abraham 2019) Abraham P et al. Validation of the clinical frailty score (CFS) in French language. *BMC Geriatrics* 2019 ; 19: 322

(Alexander 2017) Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017;27: 315-89.

(Alwan 2022) Alwan et al. Subclinical thyroid dysfunction and incident diabetes: a systematic review and an individual participant data analysis of prospective cohort studies. *European Journal of Endocrinology* (2022) 187, S35-S46

(Andersen 2022) Andersen S, Karmisholt J, Bruun NH, Riis J, Noahsen P, Westergaard L, et al. Interpretation of TSH and T4 for diagnosing minor alterations in thyroid function: a comparative analysis of two separate longitudinal cohorts. *Thyroid Res* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2022 Nov 5];15(1):1–8. Available from: <https://thyroidresearchjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13044-022-00137-1>

(Azran 2021) Azran et al. Hypothyroidism and levothyroxine therapy following bariatric surgery: a systematic review, meta-analysis, network meta-analysis, and meta-regression. *Surg Obes Relat Dis* (2021) 17, 1206-1217

(Bach-Huynh 2009) Bach-Huynh TG, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J Clin Endocrinol Metab.*2009;94(10):3905-3912.

(Bandeira-Echtler 2014) Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Richter B. Levothyroxine or minimally invasive therapies for benign thyroid nodules. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;2014: Cd004098.

(BCFI 2010) BCFI. Geneesmiddelenbewaking: ongewenste effecten van orlistat. *Folia Pharmacotherapeutica* 2010.

(BCFI 2018) BCFI. Tremor van medicamenteuze oorsprong. *Folia Pharmacotherapeutica* 2018.

(BCFI 2022a) BCFI. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. <https://www.bcfibe.nl/chapters> [last accessed: 01/06/2022].

(BCFI 2022b) BCFI. Hitteslag en maligne hyperthermie door geneesmiddelen. *Folia Pharmacotherapeutica* 2022.

(Bekkering 2019) Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, Heen AF, Feller M, Moutzouri E, et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ* 2019;365: l2006.

(Benvenga 2020) Benvenga S L-T4 Therapy in the Presence of Pharmacological Interferents. *Front. Endocrinol.* 2020;11:607446. doi:10.3389/fendo.2020.607446

(Bianco 2019) Bianco AC, Dumitrescu A, Gereben B et al. Paradigms of Dynamic Control of Thyroid Hormone Signaling. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1000-1047.

- (Biondi 2019) Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. JAMA [Internet]. 2019 Jul 9 [cited 2022 Nov 5];322(2):153–60. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2737687>
- (Biondi 2022) B Biondi, A R Coppola. Subclinical hypothyroidism in older individuals (narrative review). Lancet Diabetes Endocrinology 2022, 10 ; 129-141
- (Boland 2022) Boland B. Prise en charge de l’hypothyroïdie et usage rationnel des hormones thyroïdiennes: Hypothyroïdie et personnes âgées. Réunion de consensus INAMI 24 novembre 2022
- (Bosma 2022) Bosma M, du Puy RS, Ballieux BEPB. Screening for thyroid dysfunction with free T4 instead of thyroid stimulating hormone (TSH) improves efficiency in older adults in primary care. Age Ageing [Internet]. 2022 Sep 2 [cited 2022 Nov 5];51(9):1–5. Available from: <https://academic.oup.com/ageing/article/51/9/afac215/6730560>
- (Boucai 2011) Boucai L. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific TSH reference limits. Thyroid 2011, 21 : 5-11
- (Brayfield 2020) Brayfield A. Martindale: The Complete Drug Reference (40th ed.). London: Pharmaceutical Press; 2020.
- (Brito 2021) Brito JP, Ross JS, El Kawkgi OM et al. Levothyroxine Use in the United States, 2008-2018. JAMA Intern Med. 2021;181(10):1402-1405.
- (Burlacu 2022a) Burlacu MC. Prise en charge de l’hypothyroïdie et l’usage rationnel des hormones thyroïdiennes : Approche basée sur la symptomatologie versus les paramètres biochimiques. Réunion de consensus INAMI 24 novembre 2022
- (Burlacu 2022b) Burlacu MC, Attanasio R, Hegedüs L et al. Use of thyroid hormones in hypothyroid and euthyroid patients: a THESIS* survey of Belgian specialists *THESIS: treatment of hypothyroidism in Europe by specialists: an international survey. Thyroid Res. 2022 Mar 5;15(1):3.
- (Canaris 2000) Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med. 2000;160(4):526-34.
- (Cappola 2019) Anne R. Cappola. Thyrotropin (TSH) reference range should be changed in older patients. JAMA 2019, 322: 1961-62 (Editorial)
- (Carlé 2017) Carlé A, Faber J, Steffensen R et al. Hypothyroid Patients Encoding Combined MCT10 and DIO2 Gene Polymorphisms May Prefer L-T3 + L-T4 Combination Treatment - Data Using a Blind, Randomized, Clinical Study. Eur Thyroid J. 2017 Jul;6(3):143-151.
- (Carle 2021) Carle A, Karmisholt JS, Knudsen N et al. Does subclinical hypothyroidism add on any symptoms? Evidence from a Danish population-based study. Am J Med. 2021;S0002-9343(21):00222–9.
- (Casey 2017) Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. The New England journal of medicine 2017;376: 815-25.
- (Castagna 2017) Castagna MG, Dentice M, Cantara S et al. DIO2 Thr92Ala Reduces Deiodinase-2 Activity and Serum-T3 Levels in Thyroid-Deficient Patients. J Clin Endocrinol Metab. 2017 May 1;102(5):1623-1630.
- (CBIP 2022) Hypothyroïdie subclinique chez la personne âgée : pas de bénéfice clinique pertinent du traitement de substitution par hormones thyroïdiennes. Folia Pharmacotherapeutica 2022, 49 (06) www.cbip.be/fr/foalias/3830

- (Chaker 2022) Chaker L, Razvi S, Bensenor IM, et al. Hypothyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 May 19;8(1):30. doi: 10.1038/s41572-022-00357-7. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Jun 10;8(1):39.
- (Coll 2000) P P Coll and N N Abourizk. Successful withdrawal of thyroid hormone therapy in nursing home patients. *J Am Board Family Practice* 2000, 13 :403-407
- (College of Oncology 2021) College of Oncology (Belgium). National Expert-based practice guidelines differentiated thyroid cancer. Guidelines V1.2021
- (Costantine 2020) Costantine MM, Smith K, Thom EA, Casey BM, Peaceman AM, Varner MW, et al. Effect of Thyroxine Therapy on Depressive Symptoms Among Women With Subclinical Hypothyroidism. *Obstetrics and gynecology* 2020;135: 812-20.
- (Cramon 2022) Cramon PK, Bjorner JB, Groenvold M et al. Implementation of thyroid-related patient-reported outcomes in routine clinical practice. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Sep 28;13:1000682.
- (De Grande 2017) De Grande LAC, (C-STFT) on behalf of the IC for S of TFT, van Uytvanghe K, (C-STFT) on behalf of the IC for S of TFT, Reynders D, (C-STFT) on behalf of the IC for S of TFT, et al. Standardization of Free Thyroxine Measurements Allows the Adoption of a More Uniform Reference Interval. *Clin Chem [Internet]*. 2017 Oct 1 [cited 2022 Nov 1];63(10):1642–52. Available from: <https://academic.oup.com/clinchem/article/63/10/1642/5612700>
- (Decallonne 2022) Decallonne B. 1. Algemene inleiding: algemeen concept van hypothyroïdie. Réunion de consensus INAMI 24 novembre 2022
- (DEGAM 2017) DEGAM. Müdigkeit. AWMF online 2017.
- (Dhillon-Smith 2019) Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, Cheed V, Baker K, Farrell-Carver S, et al. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *The New England journal of medicine* 2019;380: 1316-25.
- (Diamanti-Kandarakis 2017) Diamanti-Kandarakis E, Dattilo M, Macut D et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Aging and anti-aging: a Combo-Endocrinology overview. *Eur J Endocrinol*. 2017 Jun;176(6):R283-R308.
- (Ding 2021) Ding Z, Liu Y, Maraka S, Abdelouahab N, Huang HF, Fraser WD, et al. Pregnancy and Neonatal Outcomes With Levothyroxine Treatment in Women With Subclinical Hypothyroidism Based on New Diagnostic Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in endocrinology* 2021;12: 797423.
- (Duntas 2013) Duntas & Biondi. The Interconnections Between Obesity, Thyroid Function, and Autoimmunity: The Multifold Role of Leptin. *Thyroid* (2013) 23, 646-653
- (Dutta 2019) Dutta D, Garg A, Khandelwal D et al. Thyroid Symptomatology across the Spectrum of Hypothyroidism and Impact of Levothyroxine Supplementation in Patients with Severe Primary Hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019 May-Jun;23(3):373-378.
- (EFLM 2022) EFLM Biological Variation [Internet]. [cited 2022 Nov 5]. Available from: <https://biologicalvariation.eu/background>
- (Fatourechi 2009) Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: An update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc [Internet]*. 2009 Jan 1 [cited 2022 Nov 5];84(1):65–71. Available from: <http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025619611608094/fulltext>
- (Favresse 2018) Favresse J, Burlacu MC, Maiter D et al. Interferences With Thyroid Function Immunoassays: Clinical Implications and Detection Algorithm. *Endocr Rev*. 2018 Oct 1;39(5):830-850.

- (Feller 2018) Feller M, Snel M, Moutzouri E et al. Association of thyroid hormone therapy with quality of life and thyroid-related symptoms in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and metaanalysis. *JAMA*. 2018; 320 1349–1359.
- (Fierrabraci 2018) Fierrabraci et al. Weight Loss and Variation of Levothyroxine Requirements in Hypothyroid Obese Patients After Bariatric Surgery. *Thyroid* (2018) 26, 499-503
- (Furnica 2015) Furnica RM, Lazarus JH, Gruson D, Daumerie C. Update on a new controversy in endocrinology: Isolated maternal hypothyroxinemia. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(2).
- (Furnica 2017) Furnica RM, Gruson D, Lazarus JH, Maiter D, Bernard P, Daumerie C. First trimester isolated maternal hypothyroxinaemia: adverse maternal metabolic profile and impact on the obstetrical outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(4).
- (Garmendia Madariaga 2014) Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F et al. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Mar;99(3):923-31.
- (Gencer 2020) Gencer B, Moutzouri E, Blum MR, Feller M, Collet TH, Delgiovane C, et al. The Impact of Levothyroxine on Cardiac Function in Older Adults With Mild Subclinical Hypothyroidism: A Randomized Clinical Trial. *The American journal of medicine* 2020;133: 848-56.e5.
- (Gharib 2016) Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedus L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules - 2016 Update Appendix. *Endocrine Practice* 2016;22: 1-60.
- (Gonzalez 2020) Gonzalez Rodriguez E, Stuber M, Del Giovane C, Feller M, Collet TH, Löwe AL, et al. Skeletal Effects of Levothyroxine for Subclinical Hypothyroidism in Older Adults: A TRUST Randomized Trial Nested Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2020;105.
- (Group TMOAOaOW 2020) Group TMOAOaOW. VA/DoD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF ADULT OVERWEIGHT AND OBESITY. Department of Veterans Affairs, Department of Defense 2020.
- (Gruson 2022) Gruson D. Subclinical hypothyroidism. Réunion de consensus INAMI 24 novembre 2022
- (Hashimoto 2022) Hashimoto K. Update on subclinical thyroid dysfunction. *Endocr J*. 2022;69(7):725–38.
- (Hegedüs 2003) Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev*. 2003;24(1):102–32.
- (Hegedüs 2022) Hegedüs L, Bianco AC, Jonklaas J et al. Primary hypothyroidism and quality of life. *Nat Rev Endocrinol*. 2022 Apr;18(4):230-242.
- (IFCC 2022) Standardization of Thyroid Function Tests (C-STFT) - IFCC [Internet]. [cited 2022 Nov 5]. Available from: <https://www.ifcc.org/ifcc-scientific-division/sd-committees/c-stft/>
- (Jonklaas 2014) Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al; American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670-1751.

- (Jonklaas 2021) Jonklaas J, Bianco AC, Cappola AR et al. Evidence-Based Use of Levothyroxine/Liothyronine Combinations in Treating Hypothyroidism: A Consensus Document. *Eur Thyroid J*. 2021 Mar;10(1):10-38.
- (Jonklaas 2022) Jonklaas J. Optimal thyroid hormone replacement. *Endocrine reviews* 2022;43(2):366-404. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab031>
- (Juiz-Valina 2019) Juiz-Valina et al. Effect of Weight Loss after Bariatric Surgery on Thyroid-Stimulating Hormone Levels in Euthyroid Patients with Morbid Obesity. *Nutrients* (2019) 11, 1121; doi:10.3390/nu11051121
- (Kaptein 2009) Kaptein EM, Beale E, Chan LS. Thyroid hormone therapy for obesity and nonthyroidal illnesses: a systematic review. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009;94: 3663-75.
- (Kaufman 2022) Kaufman JM. Aanpak van hypothyreoïdie en rationeel gebruik van schildklierhormonen: Opvolging van medicamenteuze behandeling, ongewenste effecten en drug-drug interacties. Réunion de consensus INAMI 24 novembre 2022
- (Kratzsch 2021) Kratzsch J, Baumann NA, Ceriotti F, Lu ZX, Schott M, van Herwaarden AE, et al. Global FT4 immunoassay standardization: an expert opinion review. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2021 May 26 [cited 2021 Jul 20];59(6):1013–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33554525>
- (Lapauw 2022) Lapauw B. Hypothyroïdie en lichaamsgewicht. Réunion de consensus INAMI 24 novembre 2022
- (Lazarus 2014) Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *European thyroid journal* 2014;3: 76-94.
- (Leese 2016) Leese GP, Soto-Pedre E, Donnelly LA. Liothyronine use in a 17 year observational population-based study - the tears study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Dec;85(6):918-925.
- (Leng 2022) Leng T, Li X, Zhang H. Levothyroxine treatment for subclinical hypothyroidism improves the rate of live births in pregnant women with recurrent pregnancy loss: a randomized clinical trial. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2022;38: 488-94.
- (Lillevang-Johansen 2017) Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jørgensen HL et al. Excess mortality in treated and untreated hyperthyroidism is related to cumulative periods of low serum TSH. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2301–9.
- (Ly 2021) Ly SY, Pearce EN. Testing, monitoring and treatment of thyroid dysfunction in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(3):883-892.
- (Mairesse 2021) Mairesse A, Wauthier L, Courcelles L, Luyten U, Burlacu MC, Maisin D, et al. Biological variation and analytical goals of four thyroid function biomarkers in healthy European volunteers. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 Dec 30];94(5):845–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33107075/>
- (Medicine PCotASfR 2015) Medicine PCotASfR. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertility and sterility* 2015;104: 545-53.



- (Millan-Alanis 2021) Millan-Alanis JM, González-González JG, Flores-Rodríguez A et al. Benefits and Harms of Levothyroxine/L-Triiodothyronine Versus Levothyroxine Monotherapy for Adult Patients with Hypothyroidism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2021 Nov;31(11):1613-1625.
- (Mir 2022) Mir F, Chiti H, Mazloomzadeh S. Short-Term Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Subclinical Hypothyroidism: A Comparative Approach of Iranian and American Guidelines. *Journal of thyroid research* 2022;2022: 9315250.
- (Mirjanic-Azaric 2020) Mirjanic-Azaric B, Jerin A, Radic Z. Thyroid stimulating hormone values of clinical decisions of hypothyroidism measurement by three different automated immunoassays. *Scand J Clin Lab Invest [Internet]*. 2020 Feb 17 [cited 2022 Nov 5];80(2):151–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31841041/>
- (Mooijaart 2019) Mooijaart SP, Du Puy RS, Stott DJ, Kearney PM, Rodondi N, Westendorp RGJ, et al. Association Between Levothyroxine Treatment and Thyroid-Related Symptoms Among Adults Aged 80 Years and Older With Subclinical Hypothyroidism. *Jama* 2019;322: 1977-86.
- (Mullur 2014) Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev*. (2014) 94, 355-382. doi:10.1152/physrev.00030.2013
- (Nazarpour 2017) Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Alavi Majd H, Azizi F. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *European journal of endocrinology* 2017;176: 253-65.
- (Nazarpour 2018) Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Minooe S, Rahmati M, et al. Effects of Levothyroxine on Pregnant Women With Subclinical Hypothyroidism, Negative for Thyroid Peroxidase Antibodies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2018;103: 926-35.
- (Negro 2005) Negro R, Mangieri T, Coppola L, Presicce G, Casavola EC, Gismondi R, et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Human reproduction (Oxford, England)* 2005;20: 1529-33.
- (Negro 2006) Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006;91: 2587-91.
- (Negro 2016) Negro R, Schwartz A, Stagnaro-Green A. Impact of Levothyroxine in Miscarriage and Preterm Delivery Rates in First Trimester Thyroid Antibody-Positive Women With TSH Less Than 2.5 mIU/L. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2016;101: 3685-90.
- (NICE 2019) NICE. Thyroid disease: assessment and management. NICE Guideline 2019.
- (NICE 2021) NICE. Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management. NICE Guideline 2021.
- (Okosieme 2016) Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, Boelaert K, Dayan C, Gurnell M, et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clinical endocrinology* 2016;84: 799-808.
- (Pasquali 2020) Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, van Hulsteijn L, Ledoux S, Monteiro MP, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *European journal of endocrinology* 2020;182: G1-g32.



- (Pearce 2013) Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2022 Nov 5];2(4):215–28. Available from: <https://etj.bioscientifica.com/view/journals/etj/2/4/ETJ356507.xml>
- (Perros 2022) Perros P, Hegedus L. Enhanced Well-Being Associated with Thyrotoxicosis: A Neglected Effect of Thyroid Hormones? *Int J Endocrinol Metab*. 2022 May 29;20(2):e127230.
- (Persani 2018) Persani L, Brabant G, Dattani M et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018 Oct;7(5):225-237.
- (Peterson 2016) Peterson SJ, McAninch EA, Bianco AC. Is a Normal TSH Synonymous With "Euthyroidism" in Levothyroxine Monotherapy? *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12):4964-4973.
- (Pirola 2016) Pirola I, Gandossi E, Agosti B, Delbarba A, Cappelli C. Selenium supplementation could restore euthyroidism in subclinical hypothyroid patients with autoimmune thyroiditis. *Endokrynologia Polska* 2016;67: 567-71.
- (Planck 2021) Planck T, Hedberg F, Calissendorff J. Liothyronine Use in Hypothyroidism and its Effects on Cancer and Mortality. *Thyroid*. 2021 May;31(5):732-739.
- (Pollock 2001) Pollock MA, Sturrock A, Marshall K et al. Thyroxine treatment in patients with symptoms of hypothyroidism but thyroid function tests within the reference range: randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ*. 2001 Oct 20;323(7318):891-5.
- (Poppe 2004) Poppe K, Glinoe D, Tournaye H et al. Impact of ovarian hyperstimulation on thyroid function in women with – and without thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3808-3812.
- (Poppe 2008) Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, et I. Impact of the ovarian hyperstimulation syndrome on thyroid function. *Thyroid* 2008; 18:801-802.
- (Poppe 2021) Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. *European thyroid journal* 2021;9: 281-95.
- (Raverot 2020) Raverot V, Bonjour M, du Payrat JA, Perrin P, Roucher-Boulez F, Lasolle H, et al. Age- and Sex-Specific TSH Upper-Limit Reference Intervals in the General French Population: There Is a Need to Adjust Our Actual Practices. *Journal of Clinical Medicine* 2020, Vol 9, Page 792 [Internet]. 2020 Mar 14 [cited 2022 Nov 1];9(3):792. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/3/792/htm>
- (Rockwood 2005) Rockwood K et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005;173(5): 489-95
- (Ross 2018) D S Ross. Subclinical hypothyroidism in non-pregnant adults. *UpToDate* 2018
- (Rotondi 2009) Rotondi et al. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? *European Journal of Endocrinology* (2009) 160, 403–408
- (Rotondi 2018) Rotondi M, Chiovato L, Pacini F, Bartalena L, Vitti P. Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Comment from the Italian Society of Endocrinology and the Italian Thyroid Association to the 2017 American Thyroid Association Guidelines—"The Italian Way." <https://home.liebertpub.com/thy> [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 Nov 5];28(5):551–5. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2017.0424>

- (Sackett 1996) Sackett DL et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-72
- (Salvini 2014) Salvini et al. The crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. *European Journal of Endocrinology* (2014) 171, R137-R152
- (Samuels 2018) Samuels et al. Effects of Altering Levothyroxine Dose on Energy Expenditure and Body Composition in Subjects Treated With LT4. *JCEM* (2018) 103: 4163–4175
- (Samuels 2018) Samuels MH, Kolobova I, Niederhausen M, Janowsky JS, Schuff KG. Effects of Altering Levothyroxine (L-T4) Doses on Quality of Life, Mood, and Cognition in L-T4 Treated Subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 May 1;103(5):1997-2008.
- (Saravanan 2002) Saravanan P et al. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin. Endocrinol.* 2002; 57, 577–585.
- (Sawka 2019) Sawka AM, Cappola AR, Peeters RP, Kopp PA, Bianco AC, Jonklaas J. Patient Context and Thyrotropin Levels Are Important When Considering Treatment of Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid.* 2019;29(10):1359-1363.
- (Sergio Neves 2018) Sergio Neves et al. Effect of Weight Loss after Bariatric Surgery on Thyroid-Stimulating Hormone Levels in Patients with Morbid Obesity and Normal Thyroid Function. *Obes Surg* (2018) 28, 97-103
- (Shakir 2021) Shakir MKM et al. Comparative effectiveness of levothyroxine, desiccated thyroid extract, and levothyroxine+liothyronine in hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2021 ; 106, e4400–e4413.
- (Silva 2003) Silva. The thermogenic effects of thyroid hormone and its clinical implications. *Ann Intern Med* (2003) 139, 205-213
- (Stott 2017) Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijaart SP, et al. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *The New England journal of medicine* 2017;376: 2534-44.
- (Stuber 2020) Stuber MJ, Moutzouri E, Feller M, Del Giovane C, Bauer DC, Blum MR, et al. Effect of Thyroid Hormone Therapy on Fatigability in Older Adults With Subclinical Hypothyroidism: A Nested Study Within a Randomized Placebo-Controlled Trial. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2020;75: e89-e94.
- (Surks 2007) Surks MI, Hollowell JG. Age-Specific Distribution of Serum Thyrotropin and Antithyroid Antibodies in the U.S. Population: Implications for the Prevalence of Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007 Dec 1 [cited 2022 Nov 1];92(12):4575–82. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/92/12/4575/2596923>
- (Talaie 2018) Talaie A, Ghorbani F, Asemi Z. The Effects of Vitamin D Supplementation on Thyroid Function in Hypothyroid Patients: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Indian journal of endocrinology and metabolism* 2018;22: 584-8.
- (Taylor 2014) Taylor PN, Iqbal A, Minassian C et al. Falling threshold for treatment of borderline elevated thyrotropin levels balancing benefits and risks: evidence from a large community-based study. *JAMA Intern Med.* 2014;174:32–9.

(Thayakaran 2019) Thayakaran R, Adderley NJ, Sainsbury C et al. Thyroid replacement therapy, thyroid stimulating hormone concentrations, and long term health outcomes in patients with hypothyroidism: longitudinal study. *BMJ*. 2019 Sep 3;366:l4892.

(Thienpont 2017) Thienpont LM, van Uytfanghe K, de Grande LAC, Reynders D, Das B, Faix JD, et al. Harmonization of Serum Thyroid-Stimulating Hormone Measurements Paves the Way for the Adoption of a More Uniform Reference Interval. *Clin Chem [Internet]*. 2017 Jul 1 [cited 2022 Sep 10];63(7):1248–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28522444/>

(Tsai 2020) Tsai T-Y. Association of hypothyroidism and mortality in the elderly population. *J Clin Endocrinol Metab* 2020, 105: 2068-80

(Unuane 2013) Unuane D, Velkeniers B, Anckaert E et al. Thyroglobulin autoantibodies: is there any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women consulting for fertility treatment? *Thyroid* 2013. 23: 1022-1028

(Unuane 2020) Unuane D, Velkeniers B. Impact of thyroid disease on fertility and assisted conception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020

(Unuane 2022) Unuane D. Hypothyroidie bij zwangerschap en vrouwen met fertiliteitsproblemen. Réunion de consensus INAMI 24 novembre 2022

(Valdes 2017) Valdes et al. Reference values for TSH may be inadequate to define hypothyroidism in persons with morbid obesity: Di@bet.es study. *Obesity (2017)* 25, 788-793

(Van Binsbergen 2020) Van Binsbergen JJ, Langens FNM, Dapper ALM, al e. *Obesitas (M95)*. NHG 2020.

(Van de Castele 2022) Van de Castele M. Cijfers over verbruik van schildklierhormonen en aantallen testen uitgevoerd voor biochemische parameters. Réunion de consensus INAMI 24 novembre 2022

(van der Spoel 2021) van der Spoel E, Roelfsema F, van Heemst D. Within-Person Variation in Serum Thyrotropin Concentrations: Main Sources, Potential Underlying Biological Mechanisms, and Clinical Implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Feb 24;12:32.

(Van Dijk 2022) van Dijk MM, Vissenberg R, Fliers E, van der Post JAM, van der Hoorn MP, de Weerd S, et al. Levothyroxine in euthyroid thyroid peroxidase antibody positive women with recurrent pregnancy loss (T4LIFE trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2022;10: 322-9.

(van Hulsteijn 2020) van Hulsteijn et al., Prevalence of endocrine disorders in obese patients: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology (2020)* 182, 11-21

(van Vliet 2021) van Vliet NA, Bos MM, Thesing CS, Chaker L, Pietzner M, Houtman E, et al. Higher thyrotropin leads to unfavorable lipid profile and somewhat higher cardiovascular disease risk: evidence from multi-cohort Mendelian randomization and metabolomic profiling. *BMC Med [Internet]*. 2021 Dec 1 [cited 2022 Nov 5];19(1):1–13. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-021-02130-1>

(Vasileiou 2020) Vasileiou M. Thyroid disease assessment and management : summary of the NICE Guidance (2019). *BMJ* 2020, 368 : m41

(Walczak 2021) Walczak & Sieminska. Obesity and Thyroid Axis. *Int. J. Environ. Res. Public Health (2021)* 18, 9434. <https://doi.org/10.3390/ijerph18189434>

(Walsh 2006) Walsh JP, Ward LC, Burke V, Bhagat CI, Shiels L, Henley D, Gillett MJ, Gilbert R, Tanner M, Stuckey BG. Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jul;91(7):2624-30.

(Wang 2017) Wang H, Gao H, Chi H, Zeng L, Xiao W, Wang Y, et al. Effect of Levothyroxine on Miscarriage Among Women With Normal Thyroid Function and Thyroid Autoimmunity Undergoing In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2017;318: 2190-8.

(Wang 2020) Wang X, Zhang Y, Tan H, Bai Y, Zhou L, Fang F, et al. Effect of levothyroxine on pregnancy outcomes in women with thyroid autoimmunity: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and sterility* 2020;114: 1306-14.

(Wildisen 2021) Wildisen L, Feller M, Del Giovane C, Moutzouri E, Du Puy RS, Mooijaart SP, et al. Effect of Levothyroxine Therapy on the Development of Depressive Symptoms in Older Adults With Subclinical Hypothyroidism: An Ancillary Study of a Randomized Clinical Trial. *JAMA network open* 2021;4: e2036645.

(Winther 2016) Winther KH, Cramon P, Watt T et al. Disease-Specific as Well as Generic Quality of Life Is Widely Impacted in Autoimmune Hypothyroidism and Improves during the First Six Months of Levothyroxine Therapy. *PLoS One.* 2016; 11(6):e0156925.

(Wong 2016) Wong CKH, Lang BHH, Lam CLK et al. A systematic review of quality of thyroid-specific health-related quality-of-life instruments recommends ThyPRO for patients with benign thyroid diseases. *J Clin Epidemiol.* 2016; 78:63–72.

(Zhao 2022) Zhao C. Effects of levothyroxine on older patients with SCH : a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology* 2022, 13 : 913749

(Zijlstra 2021) Zijlstra LE, Jukema JW, Westendorp RGJ, Du Puy RS, Poortvliet RKE, Kearney PM, et al. Levothyroxine Treatment and Cardiovascular Outcomes in Older People With Subclinical Hypothyroidism: Pooled Individual Results of Two Randomised Controlled Trials. *Frontiers in endocrinology* 2021;12: 674841.

(Zulewski 1997) Zulewski H, Müller B, Exer P et al. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 ;82(3):771-6.