Folia Pharmacotherapeutica juin 2022

Folia 'Soins aux Personnes Âgées'

Hypothyroïdie subclinique chez la personne âgée : pas de bénéfice clinique pertinent du traitement de substitution par hormones thyroïdiennes

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 de 65 ans et plus. La question a été bien évaluée chez la personne âgée jusqu'à des taux de TSH de 20 mUI/L, mais les données sont les plus nombreuses pour des taux de TSH < à 10 mUI/L.

L'hypothyroïdie subclinique est davantage une entité biologique que clinique. Elle est caractérisée par la présence d'une TSH sérique augmentée (> 4,5 mUI/l) alors que les valeurs de T3 et de T4 libres sont normales. La présence de symptômes évocateurs d'une carence chez ces patients est difficile à établir (voir Folia de mars 2019). Cette anomalie évolue spontanément vers une normalisation dans une proportion non négligeable de cas (dans 40 à 80 % des cas après 2 ans, selon les sources – voir Formulaire de soins aux personnes âgées).

On parle d'hypothyroïdie subclinique persistante lorsque le patient présente l'anomalie biologique à au moins 2 reprises sur une période de temps définie. En effet, les taux de TSH présentent une importante variabilité, selon les circonstances (variation circadienne, élévation transitoire en cas de stress ou de maladie temporaire, ...). Un test anormal doit donc toujours être confirmé dans un second dosage, en général après 2 à 3 mois. Ce sont généralement des patients avec une hypothyroïdie subclinique persistante qui sont inclus dans les études cliniques évaluant l'hypothyroïdie subclinique.

Le seuil de 10 mUI/L de TSH sépare les hypothyroïdies subcliniques de grade I (la TSH est supérieure à la norme mais en dessous de ce seuil) et les hypothyroïdies subcliniques de grade II (la TSH est ≥ 10 mUI/L) [1].

La nécessité de traiter l'hypothyroïdie subclinique fait l'objet de controverses, et c'est encore plus vrai chez les patients âgés. En effet, chez ces patients, une balance favorable entre la charge d'un traitement quotidien, souvent prescrit à jeun (qui plus est, avec un médicament dont la marge thérapeutique toxique est étroite ; voir RCM Intro 6.2), et le bénéfice attendu est d'autant plus importante à établir.

Sans compter que le vieillissement, en tant que tel, exerce un impact sur les valeurs de TSH (les valeurs de TSH augmentent progressivement avec l'âge), posant la question du seuil de normalité chez les patients âgés[2]. Il est généralement admis que ce seuil est plus élevé chez les patients âgés, sans qu'il n'y ait de consensus actuel quant à une valeur précise. Enfin, chez les patients très âgés (80 ans et plus), le lien entre l'anomalie biologique et un impact fonctionnel ou des événements cliniques n'est pas clair [3].

Plusieurs études ont été publiées récemment, explorant, dans la population âgée, les bénéfices et les risques d'un traitement de substitution avec la lévothyroxine en cas d'hypothyroïdie subclinique persistante.

Le traitement de substitution par hormones thyroïdiennes est-il efficace (càd bénéfice clinique pertinent) chez les patients âgés ?

Nous avons déjà parlé dans une précédente publication (voir Folia de Novembre 2017) d'une large étude randomisée contrôlée par placebo, publiée en 2017, menée spécifiquement chez des patients âgés de 65 ans et plus présentant une hypothyroïdie subclinique persistante (étude TRUST[4]), qui n'a pas pu démontrer de bénéfice du traitement de substitution (avec de la lévothyroxine) sur des symptômes généralement attribués à l'hypothyroïdie.

- Pour être inclus, les patients devaient présenter une élévation isolée du taux de TSH (entre 4,60 à
  19,99 mUI/L) à au moins 2 occasions, espacées de minimum 3 mois et maximum 3 ans. Le taux moyen de la TSH chez les patients inclus était de 6,4 mUI/L au moment de l'inclusion, très peu de patients ayant une TSH dépassant la valeur de 10 mUI/L, ce qui correspond à la répartition normale de cette anomalie dans la population où seulement 5 % des patients âgés présentant une hypothyroïdie subclinique ont des valeurs de TSH ≥ 10 mUI/L.
- Les symptômes d'hypothyroïdie (évalués par le *Hypothyroid Symptoms score*) et la fatigue (évaluée par le *Tiredness score*) étaient les critères d'évaluation primaires dans cette étude. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative après 1 an sur ces paramètres.

Plusieurs études annexes à cette étude TRUST ont depuis lors été publiées[5, 6, 7], explorant quelques questions supplémentaires dans cette population âgée de 65 ans et plus :

- Le bénéfice du traitement ne serait-il pas plus marqué chez les patients chez qui la charge des symptômes est la plus importante ? (et donc la différence ne serait-elle pas statistiquement significativement en faveur du traitement dans ce sous-groupe de patients ?)[5]
- Observe-t-on un bénéfice (statistiquement significatif) sur d'autres symptômes souvent attribués à une carence en hormones thyroïdienne tels que l'insuffisance cardiaque[6] ou les symptômes dépressifs[7]?

Aucune de ces hypothèses n'a pu être confirmée dans ces études, mais des réserves méthodologiques justifient des investigations supplémentaires avant de pouvoir tirer des conclusions à partir de ces informations.
La majorité des patients évalués présentaient une fonction cardiaque normale et étaient exempts de symptômes dépressifs. Par ailleurs, s'agissant des mêmes patients (étude TRUST), la même remarque subsiste à propos de la faible proportion de patients ayant une TSH au-delà de 10 mUI/L (voir Folia de Novembre 2017), qui est le seuil au-delà duquel on recommande en général de traiter, chez les patients plus jeunes (voir plus loin Que disent les recommandations ?).

- La première question a été évaluée dans une analyse secondaire (post-hoc) des résultats de l'étude TRUST, où les patients ont été séparés en 2 sous-groupes, en fonction de la charge de symptômes potentiellement attribuables à une hypothyroïdie subclinique[5]. Celle-ci a été déterminée selon les scores de symptômes d'hypothyroïdie et de fatigue au début de l'étude ; une charge de symptôme étant considérée comme élevée (high burden) pour des scores > 30 et > 40 respectivement. Il n'y a pas de bénéfice statistiquement significatif de la lévothyroxine, en comparaison au placebo, sur la fatigue et les symptômes d'hypothyroïdie dans aucun des 2 sous-groupes évalués. En effet, au sein du sous-groupe de patients avec charge de symptôme élevée, la différence entre la lévothyroxine et le placebo n'est pas statistiquement significative, tant pour le score de symptômes d'hypothyroïdie (adjusted mean difference = -2,0 avec IC à 95 % de -5,5 à 1,5 ; p = 0,27) que pour le score de fatigue (adjusted mean difference = 0,0 avec IC à 95 % de -4,1 à 4,0 ;
  p = 0,99). Au sein du sous-groupe de patients avec charge de symptôme faible, la différence entre la lévothyroxine et le placebo n'est pas statistiquement significative, tant pour le score de symptômes d'hypothyroïdie (adjusted mean difference = 0,6 avec IC à 95 % de -1,6 à 2,7 ;p = 0,62) que pour le score de fatigue (adjusted mean difference = 0,5 avec IC à 95 % de -2,0 à 3,0 ;p = 0,69). Néanmoins, s'agissant d'une étude post-hoc, cette analyse n'a pas été pré-spécifiée dans l'étude initiale, ce qui constitue une limite à l'interprétation de ce résultat.
- La seconde question a été évaluée dans une étude nichée (*nested study*) au sein de l'étude multicentrique TRUST, menée uniquement au sein de la population suisse de l'étude initiale (n = 185), chez qui une échographie cardiaque a été réalisée lors de la visite de sortie de l'étude[6]. La fonction cardiaque était similaire dans les 2 groupes. La mesure n'ayant été réalisée qu'à la sortie de l'étude, il n'y a pas de point de comparaison par rapport au départ de l'étude, ce qui ne permet pas d'explorer correctement l'impact éventuel du traitement sur ce paramètre. Les auteurs, dans leur discussion, soulignent que la majorité des patients présentaient une fonction cardiaque normale (93,7% dans le groupe lévothyroxine et 97,8 % dans le groupe placebo) et que cela ne permet pas de savoir quel serait l'effet du traitement chez des patients avec insuffisance cardiaque (au moment de l'inclusion).
- La troisième question a été évaluée dans une étude annexe de l'étude TRUST (*ancillary study*) menée également dans une partie seulement des centres d'investigation (en Suisse, aux Pays-Bas et en Irlande)[7]. Un score de dépression était calculé chez ces patients au moment de l'inclusion et après un suivi de 12 mois. Il n'y a pas eu d'impact statistiquement significatif du traitement avec la lévothyroxine sur ce score, en comparaison au placebo. Le score moyen des patients était faible au moment de l'inclusion (GDS-15 scores moyens de l'ordre de 1,26 dans le groupe lévothyroxine et de 0,96 dans le groupe placebo, au moment de l'inclusion) signifiant qu'une majorité des patients inclus ne présentaient pas de symptômes dépressifs (un score de 0 à 2 signifie l'absence de symptômes dépressifs).

Une méta-analyse[1] a évalué l'effet du traitement de l'hypothyroïdie subclinique (avec la lévothyroxine) sur la mortalité, avec une analyse pré spécifiée en sous-groupes en fonction de l'âge. La méta-analyse a inclus des études observationnelles et des études interventionnelles. La mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire n'étaient pas différentes dans le groupe traité avec de la lévothyroxine comparativement au groupe ayant reçu le placebo. Dans l'analyse en sous-groupe en fonction de l'âge, on constate un bénéfice de la lévothyroxine (en comparaison au placebo) tant sur la mortalité totale que sur la mortalité cardiovasculaire, chez les patients plus jeunes (moins de 65-70 ans), mais pas dans le sous-groupe de patients plus âgés. Ces informations sont issues de deux études rétrospectives de registres nationaux (sujettes à de nombreux biais). L'analyse en sous-groupe en fonction de l'intensité de l'hypothyroïdie subclinique (grade I versus grade II) ne montre pas de différence de résultat.

- Cette méta-analyse (n = 21 055) a inclus 5 études observationnelles (4 études rétrospectives de cohorte et une étude cas-témoin) et 2 RCTs.
- L'âge moyen des patients inclus varie selon les études (entre 50 et 85 ans)
- Les 2 RCTs sont l'étude TRUST (n = 737) , qui a spécifiquement évalué les 65 ans et plus, et l'étude IEMO
  (n = 105) qui a spécifiquement inclus les 80 ans et plus. L'âge moyen des patients inclus dans ces études était de 74,4 et de 85,2 ans respectivement.
- Seules les 2 RCTs ont dans leurs critères d'inclusion des taux de TSH jusqu'à 19,99 mUI/L. Dans certaines études observationnelles, on décrit 2 grades d'hypothyroïdies selon l'intensité du déficit (grade I pour des taux de TSH entre 5 et 10 mUI/L et grade II pour des taux de TSH au-delà de 10 mUI/L). Les patients avec des taux de TSH entre 5 et 10 sont majoritaires, les données pour des valeurs de TSH au-delà de 10 sont donc rares.
- Le Risque Relatif poolé pour la mortalité totale est de 0,95 (avec ICà95 % de 0,75 à 1,22 ; p = 0,704), et le Risque Relatif poolé pour la mortalité totale est de 0,99 (avec ICà95 % de 0,82 à 1,20 ; p = 0,946).
- L'analyse dans deux études observationnelles de registre, en sous-groupe en fonction de l'âge, montre que les patients plus jeunes (càd âgés de <65-70 ans) sous traitement par lévothyroxine ont eu une moindre mortalité totale et mortalité cardiovasculaire (*pooled* RR = 0,50 avec IC à 95 % de 0,29 à 0,85 ; P = 0,011 et *pooled* RR = 0,54 avec IC à 95 % de 0,37 à 0,80 ; P = 0,002 - respectivement), mais ce ne fut pas le cas des patients plus âgés. La raison de ce *cut-off* élargi (65-70 ans) pour séparer les patients plus âgés des patients plus jeunes provient du fait qu'une des études incluses (RAZVI 2012 - n= 4 735 - âge moyen 64 ans – registre UK) proposait un *cut-off* à 70 ans, alors que l'autre publication proposait un*cut-off* à 65 ans (ANDERSEN 2015 – registre danois). À noter que l'intervalle de confiance pour le RR poolé dans le sous-groupe des patients âgés de moins de 65-70 ans est très large, en lien avec le faible nombre d'événements (seule 2 études sur les 7 étudiées dans cette méta-analyse ont fourni des données de mortalité pour des patients âgés de moins de 65-70 ans).
- L'analyse en sous-groupe en fonction du taux de TSH (taux entre 5 et 10 mUI/L versus taux > 10 mUI/L) ne montre pas de différence. La lévothyroxine n'apporte pas de bénéfice (en comparaison au placebo) sur la mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire, tant chez les patients avec une hypothyroïdie subclinique de grade I que de grade II.

Et chez les patients très âgés ?

La question du bénéfice du traitement (lévothyroxine versus placebo) a spécifiquement été évaluée dans une population âgée de 80 ans et plus présentant une hypothyroïdie subclinique persistante[8]. On a analysé ensemble les patients inclus dans l'étude TRUST qui étaient âgés de 80 ans et plus (n = 146) et les patients de l'étude IEMO 80+ trial (n = 105). Les symptômes d'hypothyroïdie (évalués par le *Hypothyroid Symptoms score*) et la fatigue (évaluée par le *Tiredness score*) étaient les critères d'évaluation primaires dans cette étude, comme dans les études sources. Il n'y a pas non plus eu de différence entre les groupes sur ces deux critères.

La différence ajustée après 1 an, entre les groupes lévothyroxine versus placebo, est de 1,3 (avec IC à 95 % de -2,7 à 5,2 ; p = 0,53) pour le score de symptômes d'hypothyroïdie et de -0,1 (avec IC à 95 % de -4,5 à 4,3 ;
p = 0,96) pour le score de fatigue.

Que disent les recommandations ?

- Le guideline du NHG[9] datant de 2013 ne propose généralement pas de traitement en cas d'hypothyroïdie subclinique, et ce quel que soit l'âge du patient. Selon les auteurs, les preuves font défaut pour assurer, d'une part que cette situation clinique constitue un risque et d'autre part qu'un traitement améliore la situation de façon cliniquement pertinente.

- La plupart des recommandations (Europe[10, 11], UK[12] et USA[13]) proposent de prescrire un traitement substitutif lorsque le patient adulte présente une hypothyroïdie subclinique persistante de grade II (TSH persistante ≥ 10 mUI/L), sur base d'un risque accru d'insuffisance cardiaque et de mortalité cardiovasculaire associé à ces taux (données épidémiologiques). Le niveau de preuve pour ces recommandations est généralement faible à modéré, et ces recommandations ne concernent généralement pas les patients plus âgés (>65-70 ans) souffrant d'hypothyroïdie subclinique persistante, chez qui la nécessité de traitement est moins claire. Dans le guideline issu de *l'European Thyroid Association*[11] (à noter que ce guideline n'a plus été mis à jour depuis 2013), on propose de ne traiter au-delà de 65-70 ans, que les patients dont le taux de TSH est ≥ 10 mUI/l et qui présentent des plaintes évoquant un déséquilibre thyroïdien ou un risque cardiovasculaire accru. Le guideline du NICE (UK), publié en 2019[12], précise que leur recommandation ne s'applique pas aux personnes de 65 ans et plus parce que les bénéfices d'un traitement sont moins clairs dans cette catégorie d'âge alors que les risques (du traitement) sont plus marqués (niveau expert opinion).
- Une *BMJ rapid recommandation* publiée en 2019[14], propose d'éviter de traiter l'hypothyroïdie subclinique, chez la plupart des patients (Nota Bene : les patients <30 ans et les femmes susceptibles de souhaiter une grossesse ne sont pas concernés par cette recommandation). Après une analyse soigneuse des données disponibles, ils concluent à l'absence d'avantage démontré du traitement, alors que ce dernier a un impact non négligeable sur le quotidien du patient et que, les risques associés au traitement existent. Ils mentionnent que l'étude TRUST, qui est l'étude randomisée contrôlée la plus importante évaluant la lévothyroxine dans l'hypothyroïdie subclinique, et réalisée dans une population de patients âgés de 65 ans et plus, rapporte quelques décès. Les auteurs précisent que cette recommandation ne concerne pas les situations où la TSH est ≥ 20 mUI/l, valeur au-delà de laquelle nous ne disposons pas de données, et qui est rarement associée à une valeur normale de T4.

Commentaires du CBIP

- Par rapport à notre article Folia de novembre 2017, 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 mUI/l. Les données avec des taux de TSH ≥ 10 mUI/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 mUI/L, 95 % sont en dessous de ces valeurs[6]). Ainsi donc, chez les patients âgés, les données pour des valeurs de TSH ≥ 10 mUI/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 > 20mUI/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.
- Par ailleurs, 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 de 65 ans et plus.

Sources

1 Chiung-Hui Peng C, Huang HK, Bo-Chang B, et al. Association of Thyroid Hormone Therapy with Mortality in Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2021, Vol. 106, No. 1, 292–303. doi:10.1210/clinem/dgaa777

2 Cappola AR. The Thyrotropin Reference Range Should Be Changed in Older Patients. JAMA 2019, Nov 26;322(20):1961-1962. doi: 10.1001/jama.2019.14728.

3 Du Puy RS, Poortvliet RKE, Mooijaart SP, et al. Outcomes of Thyroid Dysfunction in People Aged Eighty Years and Older: An Individual Patient Data Meta-Analysis of Four Prospective Studies (Towards Understanding Longitudinal International Older People Studies Consortium). Thyroid 2021;31(4):552-562. doi: 10.1089/thy.2020.0567. Epub 2020 Nov 2.

4 Stott DJ, Rodondi N, PM Kearney PM, et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. N Engl J Med 2017, Jun 29;376(26):2534-2544. doi: 10.1056/NEJMoa1603825.

5 de Montmollin M, Feller M, Beglinger S, et al. L-Thyroxine Therapy for Older Adults With Subclinical Hypothyroidism and Hypothyroid Symptoms - Secondary Analysis of a Randomized Trial. Ann Intern Med. 2020 Jun 2;172(11):709-716. doi: 10.7326/M19-3193.

6 Gencer B, Moutzouri E, Blum MR, et al. The Impact of Levothyroxine on Cardiac Function in Older Adults With Mild Subclinical Hypothyroidism: A Randomized Clinical Trial. Am J Med 2020 Jul;133(7):848-856.e5. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.01.018.

7 Wildisen L, Feller M, Del Giovane C, 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(2):e2036645. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.36645.

8 Mooijaart SP, Du Puy RS, Stott DJ, et al. Association Between Levothyroxine Treatment and Thyroid-Related Symptoms Among Adults Aged 80 Years and Older With Subclinical Hypothyroidism. JAMA 2019 Nov 26;322(20):1977-1986. doi: 10.1001/jama.2019.17274.

9 NHG-werkgroep: Van Lieshout J, Felix-Schollaart B, Bolsius EJM, et al. NHG-STANDAARD Schildklieraandoeningen (Gepubliceerd : juni 2013 Laatste aanpassing: juni 2013) https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/schildklieraandoeningen

10 Haute Autorité de Santé. Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge Avril 2007https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/hypothyroidie_fruste_-_synthese_vf.pdf

11Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline : Management of Subclinical Hypothyroidism. Eur Thyroid J 2013;2:215–228. DOI: 10.1159/000356507.

12 Vasileiou M, Gilbert J, Fishburn S et al. Thyroid disease assessment and management - summary of NICE guidance. BMJ 2020;368:m41 doi: 10.1136/bmj.m41 (Published 29 January 2020).

13 Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults : cosponsored by the american association of clinical endocrinologists and the american thyroid association (ATA-AACE 2012).

14 Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. BMJ 2019 May 14;365:l2006. doi: 10.1136/bmj.l2006.

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.