

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 \geq 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 âgés². 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 clair³. 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 TRUST⁴), qui n'a pas pu démontrer de bénéfice du traitement de substitution (avec de la lévothyroxine) sur des symptômes généralement attribués à l'hypothyroïdie.

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 thyroïdiennes tels que l'insuffisance cardiaque⁶ ou les symptômes dépressifs⁷?

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 ?*).

Une méta-analyse¹ 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.

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 persistante⁸. 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.

Que disent les recommandations ?

- Le guideline du NHG⁹ 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}, UK¹² et USA¹³) 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 2019¹², 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 recommendation* publiée en 2019¹⁴, 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 valeurs⁶). 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 bénéfique 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 Schildklierandoeningen (Gepubliceerd : juni 2013 Laatste aanpassing: juni 2013) <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/schildklierandoeningen>

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

11 Pearce 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.