

C. Petite
C. A. Meier

Prise en charge de l'hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est une situation fréquemment rencontrée, surtout dans sa forme subclinique, du fait de la forte prévalence de thyroïdite de Hashimoto à partir d'un certain âge. Elle provoque des symptômes et signes cliniques peu spécifiques. Alors que le traitement de l'hypothyroïdie franche ne se discute pas, l'utilité du dépistage et du traitement de l'hypothyroïdie subclinique est à l'origine d'une certaine controverse. Avec les données épidé-

miologiques actuelles, un tel dépistage ne se justifie qu'en présence de symptômes évocateurs d'hypothyroïdie. Le traitement d'une hypothyroïdie doit être individualisé et la posologie de la lévothyroxine dépendra de l'âge du patient, de ses comorbidités, ainsi que de la sévérité de l'hypothyroïdie. Sous traitement de lévothyroxine, un dosage de la TSH dans la norme permet de s'assurer d'une substitution adéquate.

Mots-clés :

- hypothyroïdie
- myxœdème
- lévothyroxine
- épidémiologie
- traitement

Introduction

L'hypothyroïdie est le reflet d'une diminution de la sécrétion des hormones thyroïdiennes, la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3). Elle résulte le plus fréquemment d'une insuffisance de la glande elle-même (hypothyroïdie primaire) et, dans ce cas, le diagnostic se pose par une élévation de la thyroïdostimuline (TSH). En effet, la diminution de la concentration de T4 et T3 exerce un rétro-contrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse, aboutissant à l'augmentation de la sécrétion de TSH. L'hypothyroïdie englobe différentes situations allant de l'hypothyroïdie légère dite subclinique (élévation modérée de la TSH avec T4 dans la norme), à l'hypothyroïdie franche (élévation franche de la TSH avec abaissement de la T4) pour aboutir, à l'extrémité du spectre, au coma myxœdémateux.

en iode et probablement certains gènes HLA. La présence d'autres maladies auto-immunes, chez la personne ou dans la famille, augmente également la susceptibilité à l'hypothyroïdie d'origine auto-immune.

Manifestation clinique

Les symptômes et signes cliniques d'hypothyroïdie, pris individuellement, sont remarquables par leur faible spécificité et sensibilité (tableau 1). Ils sont souvent attribués à tort à l'âge ou aux maladies associées et leur début est fréquemment insidieux. La recherche de leur changement et de leur aggravation avec le temps sera donc plus évocatrice d'une hypothyroïdie. Les manifestations cliniques sont d'autant plus bruyantes que l'hypothyroïdie est sévère, même si cela n'est pas toujours la règle. Les symptômes et signes cliniques décrits classiquement dans les livres de référence résultent d'anciennes observations datant de l'époque où le diagnostic d'hypothyroïdie reposait sur des arguments cliniques et anamnestiques, sans l'aide de la TSH. Avec les années, les manifestations cliniques initiales se sont modifiées du fait que l'on rencontre moins souvent d'hypothyroïdie sévère. En effet, de nos jours, avec les dosages hautement sensibles de TSH, on diagnostique plus fréquemment une hypothyroïdie subclinique et la difficulté sera alors d'attribuer à cette discrète hypothyroïdie des symptômes peu spécifiques qui sont également fréquents dans une population normale euthyroïdienne.²

Dans l'hypothyroïdie, le métabolisme de chaque organe est ralenti avec la diminution de la consommation d'oxygène et de substrat. Au niveau cardiaque par exemple, ceci se reflète par une baisse de la contractilité, de la fréquence cardiaque et du temps de relaxation diastolique, entraînant une diminution de la compliance du ventricule gauche, d'où la dyspnée et l'intolérance à l'effort, la bradycardie et la dysfonction ventriculaire gauche. L'hypothyroïdie entraîne également une contraction des cellules musculaires lisses des vaisseaux, augmentant la résis-

Epidémiologie

L'hypothyroïdie primaire est une maladie fréquente et est principalement causée par une thyroïdite chronique d'origine auto-immune (maladie de Hashimoto). Sa prévalence dans les études cliniques est variable et dépend des critères utilisés pour la définir, de la population étudiée, ainsi que de l'apport alimentaire en iode, différent selon les régions. Dans l'étude de Whickham en Angleterre, 2,8% des hommes et 7,5% des femmes avaient une TSH supérieure à 6 mU/l, atteignant même 24% des femmes de plus de 60 ans.¹ Dans l'étude américaine de Colorado, 9,5% de la population avait une TSH supérieure à 5,1 mU/l, la plupart avec une hypothyroïdie subclinique (9%), le reste avec une hypothyroïdie franche (0,5%).² Dans l'étude américaine NHANES III, une hypothyroïdie avec TSH supérieure à 4,5 mU/l était retrouvée dans 4,6% de la population (4,3% d'hypothyroïdie subclinique et 0,3 % d'hypothyroïdie franche).³ Les facteurs associés à un risque augmenté d'hypothyroïdie sur maladie de Hashimoto sont l'âge, le sexe féminin, l'apport alimentaire

Hypothyroidism update

Hypothyroidism has become a very frequent condition in our aging population, because of the high frequency of Hashimoto's thyroiditis. While the treatment of overt hypothyroidism is undisputed, controversy exists regarding the utility of population screening for subclinical hypothyroidism. In view of the currently available data, such an approach does not appear justified and thyroid function tests should remain reserved to patients presenting with clinical symptoms. Once the decision to treat a patient with thyroid hormone has been taken, various considerations influence the decision regarding the initial dose of L-thyroxine to avoid undesirable cardiac side effects. Even when the correct dose of T4 has been established, the yearly measurement of TSH is necessary to avoid under- or over-treatment.

Med Hyg 2004 ; 62 : 926-32

Symptômes	Signes
• Asthénie • Frilosité • Constipation • Diminution de l'entrain • Prise de poids • Ralentissement psychomoteur • Dépression • Faiblesse musculaire et myalgies • Paresthésies • Dyspnée d'effort • Trouble du cycle menstruel • Somnolence	• Mouvement et discours lents • Peau sèche, froide, jaune paille • Perte des cheveux et ongles cassants • Voix rauque et macroglossie • Ralentissement de la phase de relaxation des réflexes • Œdème péri-orbitaire et visage bouffi • Infiltration cutanéomuqueuse • Hypertension artérielle et bradycardie • Hypoacousie • Syndrome du tunnel carpien • Goitre occasionnel • Epanchement pleural et péricardique • Hypothermie

Tableau 1. Symptômes et signes évocateurs d'hypothyroïdie (liste non exhaustive).

tance vasculaire périphérique. Ceci explique l'hypertension artérielle, surtout diastolique, qui survient dans environ 20 à 40% des cas d'hypothyroïdie, même si le débit cardiaque est diminué.⁴

De nos jours, le coma myxoédémateux est une complication rare de l'hypothyroïdie. Il survient chez des personnes en général âgées, avec hypothyroïdie sévère méconnue. Le développement lent, insidieux et progressif d'une hypothyroïdie, parfois sur des mois, voire des années, entraîne une baisse de l'état général avec nombreux symptômes aspécifiques que l'on attribue alors à l'âge ou aux autres comorbidités. La survenue d'un stress supplémentaire, comme par exemple une infection, un infarctus du myocarde ou la prescription d'un médicament sédatif, peut alors entraîner le coma. En plus des manifestations cliniques classiques de l'hypothyroïdie, le tableau peut associer un trouble de l'état de conscience, une hypoventilation avec hypoxémie et hypercapnie, une hypothermie, une anémie, une hyponatrémie, une tendance à l'hypotension artérielle et à la bradycardie, ainsi que des épanchements pleuraux et péricardiques.

Etiologie

Il est important de déterminer la cause d'une hypothyroïdie car certaines formes sont réversibles (médicaments, produit de contraste iodé, certaines thyroïdites). La plupart des hypothyroïdies résultent d'une atteinte de la glande thyroïde elle-même (hypothyroïdie primaire), favorisée par une perte de parenchyme fonctionnel (thyroïdite, radio-iode, thyroïdectomie) ou par une perturbation de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes (médicaments, iode, aliments), voire par un défaut congénital. Dans notre pays, où l'apport alimentaire en iode est en moyenne adéquat, la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie primaire est la maladie de Hashimoto. Il s'agit d'une maladie entraînant la destruction lente et indolore du parenchyme thyroïdien par un mécanisme auto-immun, faisant intervenir l'immunité cellulaire et humorale. En pratique, il s'agit d'un diagnostic d'exclusion

que l'on retient après avoir écarté les autres causes d'hypothyroïdie primaire, ce qui peut se faire rapidement par une courte anamnèse (tableau 2). De ce fait, en cas d'élévation de la TSH signant une hypothyroïdie primaire, aucun examen complémentaire n'est indiqué. La carence en iode semble protéger de l'hypothyroïdie auto-immune. Par contre, le lithium, l'interleukine 2 et l'interféron (α , β et γ), semblent favoriser l'apparition d'anticorps antithyroïdiens et, par conséquent, une hypothyroïdie.

- **Hypothyroïdie primaire**
 - Thyroïdite chronique auto-immune (Hashimoto)
 - Thyroïdite (silencieuse, post-partum, De Quervain) *habituellement transitoire*
 - Carence alimentaire en iode
 - Iatrogène
 - après thyroïdectomie
 - après radio-iode (^{131}I)
 - après radiothérapie cervicale
 - médicaments (lithium, amiodarone, antithyroïdiens, interféron)
 - iode (produit de contraste)
 - Goitrigènes alimentaires (choux, manioc)
- **Hypothyroïdie congénitale**
- **Hypothyroïdie secondaire** (centrale)

Tableau 2. Causes d'hypothyroïdie.

Après un traitement de radio-iode en cas d'hyperthyroïdie ou après thyroïdectomie partielle, une hypothyroïdie permanente survient très fréquemment à long terme, parfois après plusieurs années, nécessitant un contrôle annuel de la TSH.⁵ Une surcharge iodée peut provoquer une hypothyroïdie transitoire en cas de maladie de Hashimoto car, pour une raison mal comprise, l'échappement au phénomène de Wolff-Chaikoff (inhibition de la synthèse des hormones thyroïdiennes si apport d'iode important) ne se fait pas. Ceci peut aussi se voir chez les patients avec une maladie de Basedow qui ont reçu du radio-iode, chez les patients avec une ancienne thyroïdectomie partielle et chez ceux avec un antécédent de thyroïdite silencieuse.⁶ Dans certaines régions du globe, l'hypothyroïdie peut être favorisée par des aliments consommés en abondance (crucifères, manioc).

Le défaut de sécrétion de TRH ou TSH, résultant d'une atteinte hypothalamique ou hypophysaire (hypothyroïdie secondaire ou centrale), est une cause beaucoup plus rare d'hypothyroïdie (1 à 5%) qui doit être suspectée en cas d'abaissement de la T4 et T3, associé à une TSH abaissée, normale ou même légèrement élevée.

Diagnostic

La variabilité intra-individuelle des valeurs hormonales est relativement étroite et le résultat des tests thyroïdiens peut être pathologique, pour un individu donné, même s'il est

inclus dans l'intervalle de normalité (variabilité interindividuelle): il existe en effet pour chaque individu une valeur individuelle servant de seuil pour la concentration plasmatique de T4 libre (*set-point*), laquelle est maintenue dans une fourchette étroite, beaucoup plus étroite que l'intervalle de normalité défini pour la population générale, par le biais de la modulation de sécrétion de TSH.

Le diagnostic d'une hypothyroïdie primaire se fonde sur des symptômes et des signes cliniques et se confirme par une élévation de la TSH. Le dosage de la T4 n'a de sens que si la TSH est élevée et il permettra de préciser s'il s'agit d'une hypothyroïdie franche (T4 diminuée) ou subclinique (T4 normale). Une élévation transitoire de la TSH peut aussi se voir dans différentes situations (tableau 3), notamment en cas de traitement antidopaminergique, d'injection de produit de contraste iodé ou lors de la phase de récupération d'une maladie grave (abaissement de la TSH, de la T4 et de la T3 lors de toute pathologie grave, avec remise à niveau du taux hormonal dès amélioration clinique, par augmentation transitoire de la TSH). Toute élévation de la TSH, surtout si elle est légère, n'est donc pas le reflet d'une hypothyroïdie définitive et mérite d'être confirmée après quelques mois, ce qui évite de traiter inutilement certaines personnes.

- Hypothyroïdie subclinique
- Élévation transitoire de la TSH
 - phase de récupération d'une maladie aiguë
 - thyroïdite silencieuse, du post-partum, de De Quervain
 - médicaments antidopaminergiques
 - rythme circadien de la sécrétion de TSH
- Substitution insuffisante en lëvothyroxine (ou mauvaise compliance)
- Adénome hypophysaire à TSH (rare)

Tableau 3. Diagnostic différentiel d'une élévation discrète de la TSH.

Dépistage

Le dépistage d'une hypothyroïdie se fait par le dosage de la TSH en rajoutant celui de la T4 dans certaines situations (suspicion d'hypothyroïdie centrale). Ce dosage séquentiel (TSH puis, si nécessaire, T4) a le rapport coût-bénéfice le plus intéressant.⁷ Le dosage de la TSH est le seul test capable de déceler les dysthyroïdies subcliniques particulièrement fréquentes.

Vu la forte prévalence de l'hypothyroïdie et ses graves conséquences dans certaines situations (grossesse), l'utilité d'un dépistage systématique est couramment discutée. Pour l'instant, plusieurs recommandations contradictoires ont été émises,⁸ mais nous favorisons une approche où le dosage de la TSH est motivé par une suspicion clinique d'hypothyroïdie (symptômes et signes cliniques évocateurs),⁹ surtout chez les

femmes de plus de 50 ans où la prévalence d'hypothyroïdie est particulièrement élevée. Le dépistage systématique de toutes les femmes enceintes au premier trimestre est encore en discussion. En effet, des travaux épidémiologiques ont montré que le bon développement neurologique du fœtus nécessitait des concentrations optimales en hormones thyroïdiennes et qu'une hypothyroïdie chez la mère, même légère, pourrait entraîner des séquelles neuropsychologiques définitives chez le futur enfant.^{10,11,12} Pour l'instant, lors de grossesse, on se contente de doser la TSH en cas de symptômes évocateurs et d'anamnèse personnelle ou familiale de maladie thyroïdienne.

Il convient d'éviter le dépistage de l'hypothyroïdie en milieu hospitalier car toute maladie sévère perturbe le bilan thyroïdien et altère la sensibilité et la spécificité du dosage de la TSH. En effet, chez les patients hospitalisés notamment aux soins intensifs, la TSH est fréquemment abaissée, de même que la T4 et la T3, évoquant, par cette constellation, une hypothyroïdie centrale transitoire (*euthyroid sick syndrome*). De plus, chez certains patients hospitalisés, on trouve également fréquemment une discrète élévation de la TSH qui se normalise dans la majorité des cas après guérison.¹³ Il convient donc d'effectuer des tests thyroïdiens en milieu hospitalier seulement en présence d'arguments cliniques ou anamnestiques convaincants.

Anticorps antithyroïdiens

Il existe de nombreux anticorps antithyroïdiens, mais seuls les anticorps antithyroperoxydases (anti-TPO) ont parfois une utilité clinique en cas d'hypothyroïdie. Les thyroïdites auto-immunes sont les causes les plus fréquentes d'hypothyroïdie. Elles se caractérisent par l'infiltration lympho-plasmocytaire de la glande, associée à la présence d'anticorps antithyroïdiens. Elles comprennent la maladie de Hashimoto, entraînant en général une atrophie de la glande mais aussi parfois un goitre et les thyroïdites transitoires liées au post-partum ou sans relation avec l'accouchement (silencieuse). Dans l'étude de Whickham,¹ on a relevé la présence d'anticorps anti-TPO et/ou antithyroglobuline (anti-Tg) chez 26% des femmes et 9% des hommes et leur prévalence augmentait avec l'âge, particulièrement chez les femmes de plus de 40 ans. La présence d'anticorps était associée à un risque augmenté de développer une hypothyroïdie dans les vingt ans. Dans l'étude NHANES III, on a découvert des anticorps anti-TPO chez 11% de la population et leur prévalence augmente également avec l'âge.³ La plupart de ces patients sont euthyroïdiens, mais leur risque de développer une hypothyroïdie est estimé à 2-4% par an.

Bibliographie

- 1 Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: The Whickham survey. *Clin Endocrinol* 1977; 7: 481-93.
- 2 Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-34.
- 3 Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endoc Metab* 2002; 87: 489-99.
- 4 Streeten DHP, Anderson GH, Howland T, et al. Effects of thyroid function on

- blood pressure: Recognition of hypothyroid hypertension. *Hypertension* 1988; 11: 78.
- 5 Franklyn JA. The management of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1994; 330: 1731-9.
 - 6 Roti E, Colzani R, Brawerman LE. Adverse effects of iodine on the thyroid. *The Endocrinologist* 1997; 7: 245-54.
 - 7 Nordyke RA, Reppun TS, Madanay LD, et al. Alternative sequences of thyrotropin and free thyroxine assays for routine thyroid function testing. *Quality and Cost. Arch Intern Med* 1998; 158: 266-72.
 - 8 Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345: 260-5.
 - 9 Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in non-pregnant adults: A summary of the evidence for the U.S. Preventive Service Task Force. *Ann Intern Med* 2004; 140: 128-41.
 - 10 Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549-55.
 - 11 Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 140-55.
 - 12 Pop VJ, van Baar AL, Vulsma T. Should all pregnant women be screened for hypothyroidism? *Lancet* 1999; 354: 1224-5.
 - 13 Attia J, Margetts P, Guyatt G. Diagnosis of thyroid disease in hospitalized patients. A systematic review. *Arch Intern Med* 1999; 159: 658-65.
 - 14 McDermott MT, Ridgway CE. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4585-90.
 - 15 Chu JW, Crapo LM. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4591-9.
 - 16 Brenta G, Mutti LA, Schnitman M, et al. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1327-30.
 - 17 Huber G, Staub JJ, Meier C, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism.

Les anticorps anti-TPO sont présents chez 90-95% des personnes avec la maladie de Hashimoto, mais aussi chez 15-20% des sujets sans maladie thyroïdienne. Les anticorps anti-Tg ne sont retrouvés que dans 70-80% des patients avec la maladie de Hashimoto. Vu leur meilleure sensibilité, le dosage des anti-TPO est donc préféré et il est inutile de doser les anti-Tg. La mesure de ces anticorps ne doit pas être faite de routine car très souvent, le résultat ne change pas l'attitude thérapeutique et le coût pour le dosage de chaque anticorps s'élève à Fr. 50.

Hypothyroïdie subclinique

L'hypothyroïdie subclinique est une situation fréquente, avec une prévalence variant de 1 à 15% selon la population étudiée. Elle se définit par une élévation de la TSH (au dessus de 5 mU/l), avec une T4 libre qui reste dans la norme. Il existe une controverse quant à la nécessité du traitement de l'hypothyroïdie subclinique car, si certaines études ont montré un bénéfice de la substitution, d'autres n'ont pas montré d'effet.^{14,15}

En instaurant une substitution, on pourrait obtenir un effet favorable sur certains symptômes compatibles avec une hypothyroïdie ou sur l'amélioration du taux lipidique. On pourrait également améliorer la fonction cardiaque qui semble altérée en cas d'hypothyroïdie subclinique.¹⁶ En pratique, on retient comme indications indiscutables au traitement de lévothyroxine la grossesse, étant donné le risque de séquelles neuropsychologiques permanentes chez le fœtus,¹⁰ et la persistance d'une valeur de TSH au-dessus de 10 mU/l. Une autre raison d'envisager un traitement est le risque de progression en hypothyroïdie franche qui est estimé à 3-18% par an: autant débiter un traitement précoce que de contrôler les tests thyroïdiens régulièrement en se posant chaque fois la question de l'utilité d'une substitution qui viendra

tôt ou tard. Cependant, un certain nombre de personnes auront une TSH qui restera stable sur plusieurs années. Dans une étude prospective de dix ans faite en Suisse, la présence d'anticorps anti-TPO permet de prédire le risque de développer une hypothyroïdie franche.¹⁷ Finalement, le traitement de l'hypothyroïdie subclinique pourrait apporter un bénéfice cardiovasculaire. En effet, l'étude épidémiologique de Rotterdam suggère un risque cardiovasculaire augmenté en cas d'hypothyroïdie subclinique.¹⁸ Cette association n'a pas été remarquée dans l'étude anglaise prospective de Wickham.¹⁹ Une augmentation du risque cardiovasculaire à long terme serait toutefois plausible, étant donné la tendance, en cas d'hypothyroïdie subclinique, à l'élévation du cholestérol, de l'homocystéine, de la CRP, voire de la tension artérielle diastolique.²⁰ On attend cependant des études d'intervention prospectives pour valider cette hypothèse.

Traitement

La lévothyroxine est une substance synthétique identique à la T4 endogène. Sa demi-vie plasmatique est de six à sept jours, ce qui explique l'absence de symptômes d'hypothyroïdie en cas d'oubli du médicament pendant quelques jours. Lors d'administration par voie orale, l'absorption digestive est d'environ 80% mais peut diminuer en cas de prise concomitante de nourriture (prise théorique trente minutes avant le petit-déjeuner). Il existe deux préparations de lévothyroxine sur le marché en Suisse (Eltroxine® et Euthyrox®), considérées bioéquivalentes même si de petites différences d'absorption ne peuvent être écartées. L'Eltroxine® (lévothyroxine sodique) coûte Fr. 17,20 pour 100 comprimés (à 50 ou 100 µg), et l'Euthyrox® Fr. 26,45 pour 100 comprimés, disponibles à huit dosages différents (25 à 200 µg). Au niveau intestinal, la lévothyroxine peut former des complexes avec le calcium, le fer, l'aluminium et la cholestyramine, diminuant l'absorption digestive du médicament et expliquant parfois une élévation inattendue de la TSH. La prise d'un contraceptif oral peut nécessiter l'augmentation des doses de lévothyroxine par stimulation de la synthèse de *thyroxine binding globulin*.²¹ Les effets indésirables sont rares et, quand ils surviennent, résultent d'une posologie trop élevée (insomnies, palpitations); ils répondent rapidement à une baisse de la posologie.

Le traitement de l'hypothyroïdie doit être individualisé (tableau 4). Le choix de la dose initiale dépend des caractéristiques du patient, à savoir de son âge, de son poids, de l'état cardiaque et de la sévérité ainsi que de la durée de l'hypothyroïdie. On débute par exemple avec de très faibles doses de lévothyroxine (12,5-25 µg/j) en cas d'hypothyroïdie sévère chez une

• Hypothyroïdie subclinique

- TSH 4-6 mU/l contrôler à 3-6 mois
- TSH 6-10 mU/l si confirmé à 2-3 mois, envisager une substitution* si arguments cliniques**
- TSH > 10 mU/l si confirmé, introduire une substitution*

• Hypothyroïdie franche

- jeûne: lévothyroxine 50-100 µg/j dix jours puis dose complète (1,6 µg/kg/j)
- âgé ou cardiopathie: lévothyroxine 12,5-25 µg/j, à augmenter prudemment toutes les 3-4 semaines

• Coma myxoœdémateux

- Lévothyroxine 200-300 µg i.v. 1 dose puis 50 à 100 µg/j i.v. ou per os (± liothyronine 2 x 10 µg/j)

Tableau 4. Suggestion de traitement de l'hypothyroïdie.

(Plusieurs approches différentes sont possibles et ce tableau illustre nos propositions).

*Lévothyroxine généralement à 1,6 µg/kg/j ou 1,2 µg/kg/j (âgé ou cardiopathie).

**En cas de persistance d'une élévation discrète de la TSH sans symptomatologie clinique convaincante, la positivité des anticorps anti-TPO peut servir comme argument supplémentaire pour initier une substitution.

- thyroidism: Prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3221-6.
- 18 Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor of atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-8.
- 19 Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, et al. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. *Thyroid* 1996; 6: 155-60.
- 20 Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2438-44.
- 21 Arafah AM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1743-9.
- 22 Saravanan P, Chau W-F, Roberts N, 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: 577-85.
- 23 Walsh JP, Shiels L, Lim EM, et al. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: A randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4543-50.
- 24 Sawka AM, Gerstein HC, Marriott MJ, et al. Does a combination regimen of thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine improve depressive symptoms better than T4 alone in patients with hypothyroidism? Results of a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4551-5.
- 25 Clyde PW, Harari AE, Getka EJ, et al. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism, a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2952-8.
- 26 Kaplan MM, Same DH, Schneider AB. In search of the impossible dream? Thyroid hormone replacement therapy that treats all symptoms in all hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4540-2.

Adresse des auteurs:

Drs Christophe Petite et
Christoph A. Meier
Unité d'endocrinologie
Service d'endocrinologie,
de diabétologie et nutrition
HUG
1211 Genève 14

personne âgée connue pour une cardiopathie ischémique, ceci afin d'éviter de révéler ou d'aggraver une angine de poitrine, une insuffisance cardiaque ou une arythmie. Dans cette situation, la dose sera progressivement augmentée selon la tolérance clinique. En cas de modification de la dose de lévothyroxine, la TSH sera contrôlée quatre à six semaines plus tard car, vu la demi-vie de la T4, c'est à ce moment seulement que sera établi le nouvel état d'équilibre. Dès qu'une TSH est dans la norme, un contrôle annuel est suffisant.

La mauvaise compliance est la cause principale de TSH fluctuante. Comme dans toute maladie chronique nécessitant la prise d'un médicament au long cours, il convient de bien expliquer le but du traitement et d'impliquer le patient dans son traitement pour améliorer la compliance. L'étude de Colorado a montré que seulement 60% des personnes avec hypothyroïdie substituée par lévothyroxine avaient une TSH dans la norme.² Le surdosage, avec TSH abaissée, expose notamment le patient au risque de fibrillation auriculaire et d'ostéoporose.

Certaines personnes, traitées par lévothyroxine pour une hypothyroïdie, continuent de ressentir quelques symptômes tels que fatigue ou malaise, ceci malgré la normalisation de la TSH.²² Si la TSH est normale, il nous est souvent difficile de bien entendre ces plaintes et l'on a tendance à mettre ces symptômes peu spécifiques sur le compte des comorbidités (dépression) ou à conclure que les symptômes avant traitement n'étaient pas dus à l'hypothyroïdie. **Dans ces conditions, nous proposons d'augmenter la dose de lévothyroxine pour obtenir une TSH dans la norme inférieure (en tout cas inférieure à 2 mU/l).** La combinaison de T3 et de T4 dans le traitement de l'hypothyroïdie n'a pas montré de supériorité par rap-

port au traitement de T4 seul quant à l'amélioration de ces symptômes peu spécifiques.²³⁻²⁶

Etant donné la rareté du coma myxoédémateux, aucune étude prospective et contrôlée n'a pu être effectuée pour optimiser sa prise en charge. Le traitement repose donc sur des observations isolées de cas et sur l'expérience de spécialistes. La mortalité du coma myxoédémateux étant élevée, le traitement doit être rapide et consiste en l'administration intraveineuse de lévothyroxine (T4), éventuellement combinée à de la T3, en association avec un soutien des fonctions vitales (ventilation mécanique si nécessaire, correction de l'hypothermie) et à la prise en charge des comorbidités (infection, hyponatrémie). Si une maladie de Hashimoto est suspectée comme étant à l'origine du coma myxoédémateux, il faut toujours penser à la possibilité d'une insuffisance surrénalienne auto-immune associée et prescrire des doses de stress de corticoïdes (Solu-Cortef® 3 x 100 mg/j i.v.), jusqu'à ce que ce diagnostic ait pu être exclu.

Conclusion

L'hypothyroïdie est une maladie fréquente que l'on diagnostique souvent, de nos jours, à un stade précoce. Une substitution par lévothyroxine aura comme objectif principal d'améliorer la qualité de vie. La simplicité du dépistage en cas de symptomatologie évocatrice et la facilité du traitement substitutif ne doivent pas occulter les incertitudes concernant, notamment, l'utilité d'une substitution dans les formes subcliniques. Des études prospectives randomisées de longue durée seront nécessaires afin de justifier un dépistage à plus large échelle des dysthyroïdies subcliniques. ■

Implications pratiques

- L'hypothyroïdie est une maladie fréquente, surtout dans sa forme légère dite subclinique (élévation de la TSH mais T4 encore normale)
- Aucun examen complémentaire n'est généralement nécessaire dans le bilan d'une hypothyroïdie; le dosage des anticorps antithyroïdiens ne modifie que rarement la prise en charge
- Un dépistage, par dosage de la TSH, se justifie en cas de symptômes compatibles avec une hypothyroïdie
- Toute élévation de la TSH, surtout si elle est discrète, mérite d'être confirmée avant d'envisager une substitution en lévothyroxine si elle est supérieure à 10 mU/l. Pour des valeurs inférieures à 10 mU/l, un traitement se discute selon les symptômes