



# Dysthyroïdies infra-cliniques

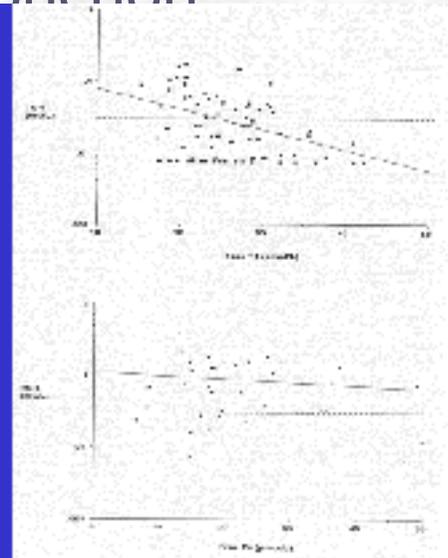
B. Goichot

Service de Médecine interne, Endocrinologie  
et Nutrition, Hôpitaux Universitaires de  
Strasbourg



# Introduction

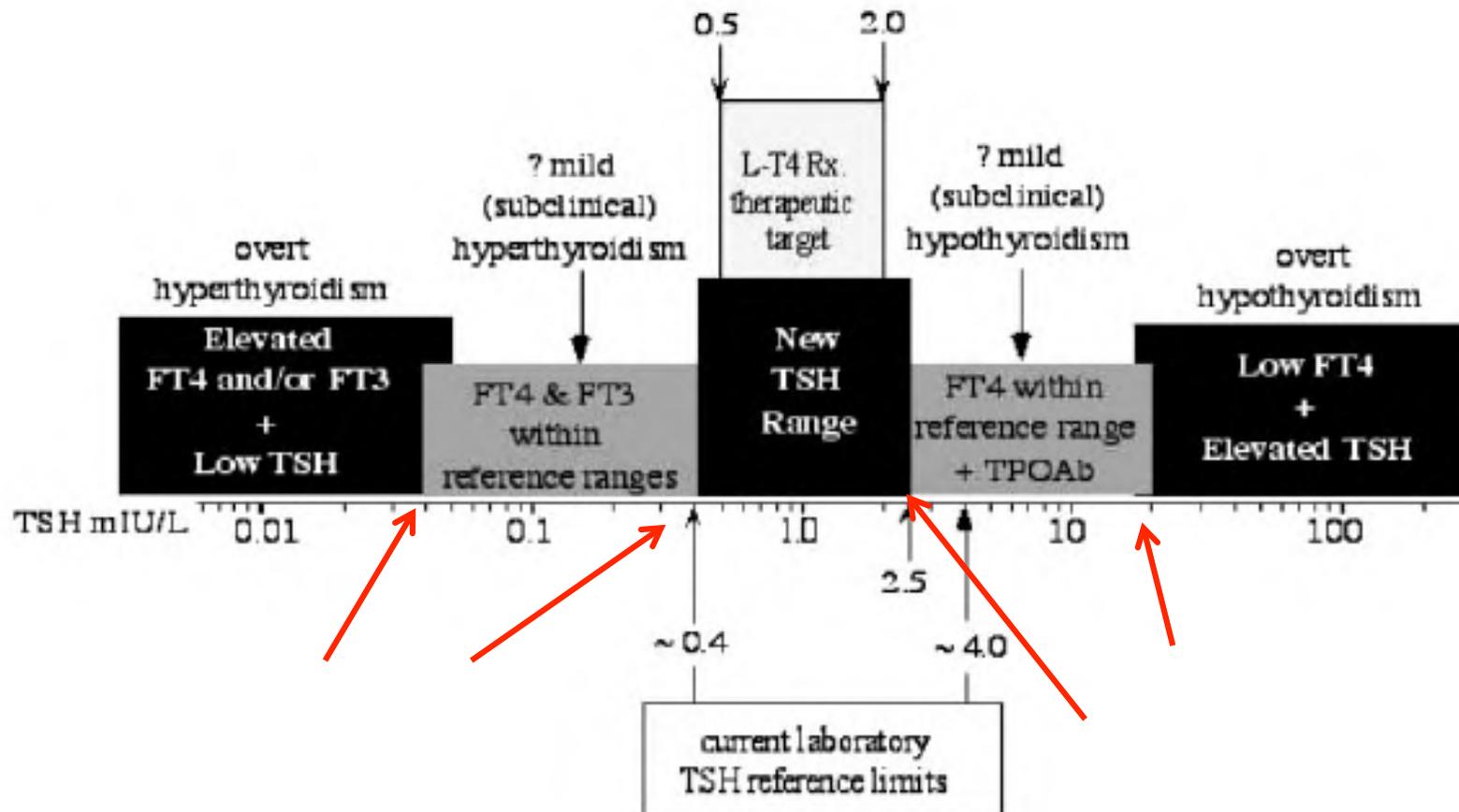
- Dysthyroïdies « frustes », compensées, infra-clinique (« subclinical »)
- Définition biologique:
  - TSH anormale ( $\nearrow$  or  $\searrow$ )
  - Hormones thyroïdiennes normales (T4L et T3L)
- Apparition du concept dans les années 85-90 avec avènement des dosages TSH « ultra-sensibles »
- TSH marqueur le plus sensible d'une dysfonction thyroïdienne
  - Relation log-linéaire avec T4



# Introduction

- Est-ce une maladie (« infra-clinique ») ?
- Est-ce une situation (facteur) à risque de complications ?
- Pourquoi faudrait-il (ou ne faudrait-il pas) traiter ?
- Restriction: TSH durablement  $\nearrow$  ou  $\searrow$
- Diagnostics différentiels (anomalies de la TSH sans dysfonction thyroïdienne)
- Grossesse exclue

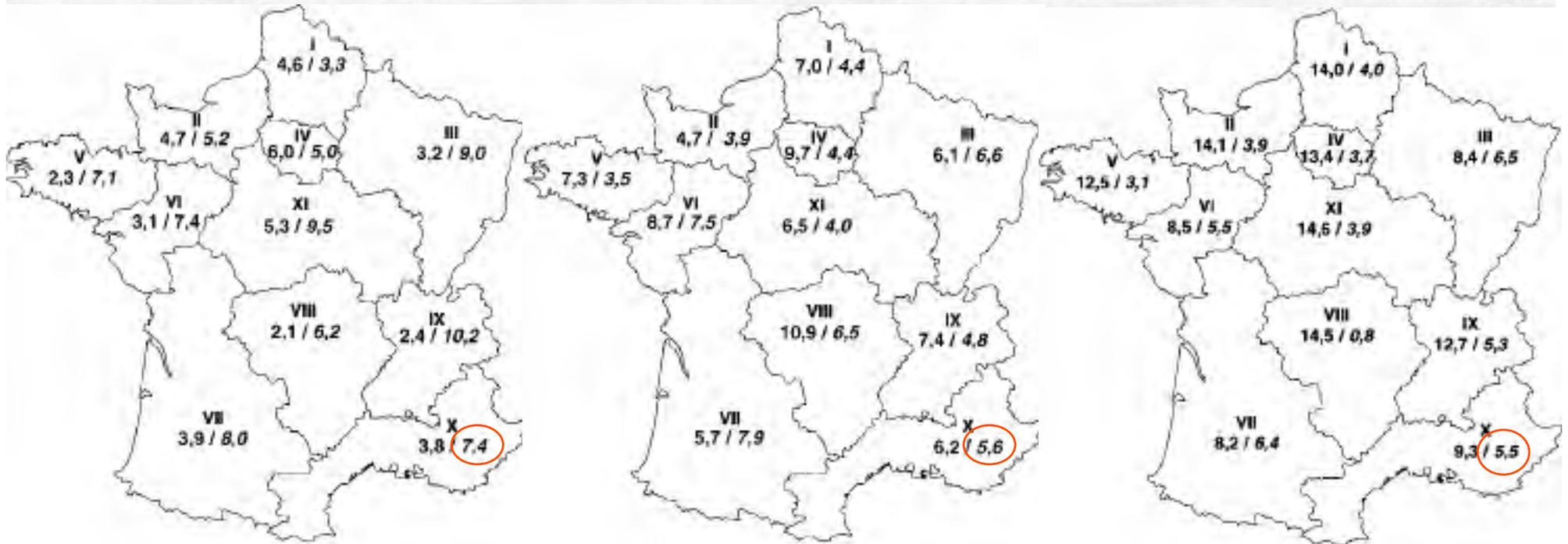
# Intervalles de référence



- Définition de la condition
- Question complexe de la « normalité » (« références »)
- Prévalence

- Seuil associé à la présence de complications
- Seuil associé à décision thérapeutique

# SU.VI.MAX



**Figure 1 :** (TSH  $\geq 4,0$  mU/l / TSH  $< 0,4$  mU/l) chez les hommes ( $n = 4\ 121$ ) entre 45-60 ans

**Figure 2 :** (TSH  $\geq 4,0$  mU/l / TSH  $< 0,4$  mU/l) chez les femmes ( $n = 2\ 641$ ) entre 35-44 ans

**Figure 3 :** (TSH  $\geq 4,0$  mU/l / TSH  $< 0,4$  mU/l) chez les femmes ( $n = 3\ 584$ ) entre 45-60 ans

# Hypothyroïdie infra-clinique

## ➤ Définition:

- TSH > 4 mU/L, T4L normale (T3L sans intérêt)
- « Grading »:
  - TSH > 10 mU/L
  - $4 < \text{TSH} < 10$  mU/L

## ➤ Prévalence: 2-10 % (dépend de l'âge, du seuil retenu, des apports iodés...)

## ➤ Quelle est la question clinique ?

- Ce patient a-t-il une maladie thyroïdienne ?
- Dois-je le traiter ? Pour quel(s) bénéfice(s) et quel(s) risque(s) éventuels ?

# Etiologies et diagnostic différentiel

TABLE 1. Causes of subclinical hypothyroidism

Chronic autoimmune thyroiditis (risk factors: family history of autoimmune thyroid disease, personal or family history of associated autoimmune disorders, Down syndrome, Turner's syndrome)
Persistent TSH increase in subacute thyroiditis, postpartum thyroiditis, painless thyroiditis
Thyroid injury: partial thyroidectomy or other neck surgery, radioactive iodine therapy, external radiotherapy of the head and neck
Drugs impairing thyroid function: iodine and iodine-containing medications (amiodarone, radiographic contrast agents), lithium carbonate, cytokines (especially interferon $\alpha$ ), aminoglutetimide, ethionamide, sulfonamides, and sulfonylureas
Inadequate replacement therapy for overt hypothyroidism [inadequate dosage, noncompliance, drug interactions (iron, calcium carbonate, cholestyramine, dietary soy, fiber, etc.), increased $T_4$ clearance (phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, etc.), malabsorption]
Thyroid infiltration (amyloidosis, sarcoidosis, hemochromatosis, Riedel's thyroiditis, cystinosis, AIDS, primary thyroid lymphoma)
Central hypothyroidism with impaired TSH bioactivity
Toxic substances, industrial and environmental agents
TSH receptor gene mutations; $G\alpha$ gene mutations

TABLE 2. Serum TSH increase not associated with persistent SHypo

Transient SHypo following subacute, painless, or postpartum thyroiditis
After withdrawal of thyroid hormone therapy in euthyroid patients
Laboratory analytical problem (assay variability, heterophile antibodies)
Impaired renal function
Recovery phase of euthyroid sick syndrome
Untreated adrenal insufficiency
TSH-secreting pituitary adenoma
Isolated pituitary resistance to thyroid hormone

Deux messages:

- Jamais d'urgence: recontrôler à au moins 2-3 mois d'intervalle
- En l'absence de cause évidente et d'auto-anticorps, il faut réfléchir...

# « Infra-cliniques » ?

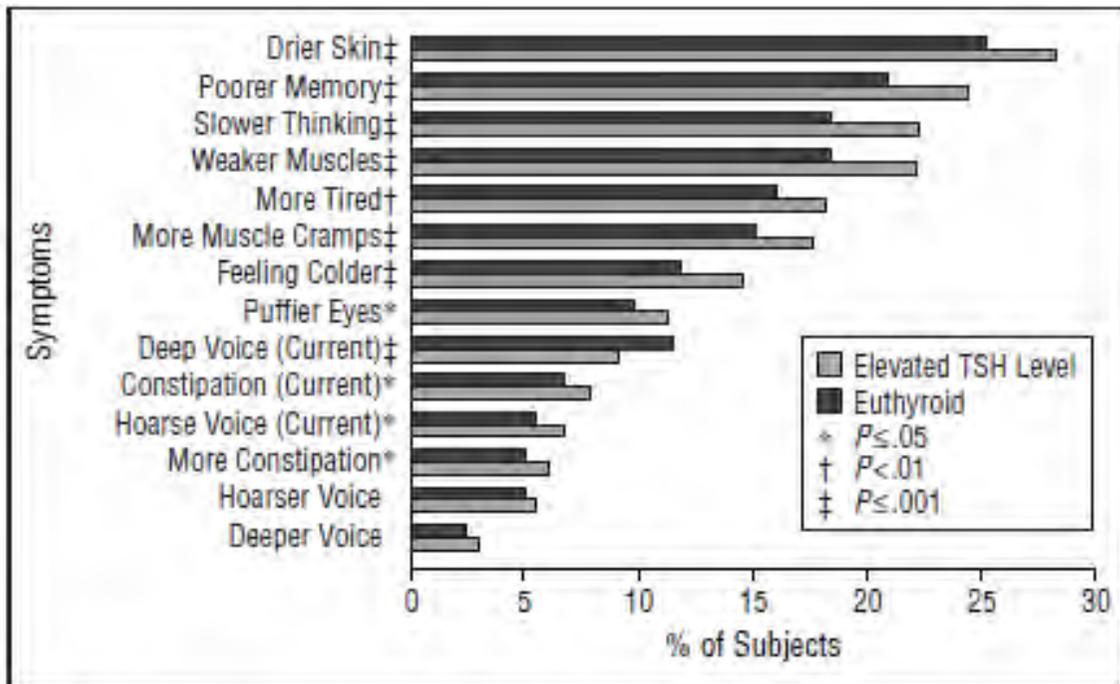


Figure 4. The percentage of euthyroid subjects compared with those with an elevated thyrotropin (thyroid-stimulating hormone [TSH]) level who reported each symptom.

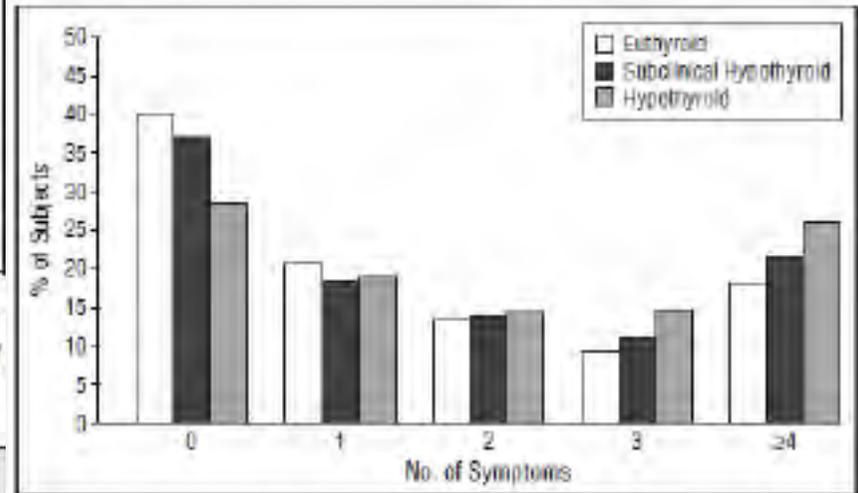


Figure 5. The percentage of euthyroid, subclinical hypothyroid, and hypothyroid subjects who reported no, 1, 2, 3, or 4 or more symptoms. Euthyroid subjects were more likely to have no symptoms, whereas hypothyroid subjects were more likely to have 3 or more symptoms.

Table 5. Reported Symptoms by Disease State

Disease State	Current Symptoms, Mean % (Range)	Changed Symptoms, Mean % (Range)	Total Symptoms, Mean % (Range)
Hypothyroid (n = 114)	12.0 (0-3)	17.9 (0-8)	16.6 (0-8)*
Subclinical hypothyroid (n = 2336)	7.4 (0-3)	15.4 (0-11)*	13.7 (0-13)*
Euthyroid (n = 22 842)	7.7 (0-3)	13.4 (0-11)	12.1 (0-14)

\*Significant difference from euthyroid group (P<.05).

# Altération de la qualité de vie ?

- Résultats contradictoires:
  - Kong WM & al, Am J Med 2002;112:348-54
  - Jorde R & al JCEM 2006;91:145-53...
- Effet bénéfique du traitement non clairement démontré

**TABLE 4.** The effect of treatment with L-thyroxine vs. placebo on QoL<sup>a</sup>

Questionnaire (ThyDQoL)	All patients (n = 100)					Discordant TFTs excluded (n = 71)				
	L-thyroxine (SD)	Placebo (SD)	Adjusted difference (95% CI) <sup>b</sup>	P value	Corrected P value <sup>c</sup>	L-thyroxine (SD)	Placebo (SD)	Adjusted difference (95% CI) <sup>b</sup>	P value	Corrected P value <sup>c</sup>
T-QoL	-1.1 (1)	-1.2 (0.9)	0.2 (0.02 to 0.36)	0.04	0.24	-1 (0.9)	-1.2 (1)	0.3 (0.08 to 0.52)	0.01	0.06
Sex life	-2.3 (2.7)	-2.7 (2.8)	0.3 (0.02 to 0.7)	0.03	0.18	-1.9 (2.6)	-2.4 (2.9)	0.3 (0.05 to 0.7)	0.01	0.06
Motivation	-3.6 (2.7)	-3.7 (2.7)	0.4 (-0.4 to 0.9)	0.16		-3.1 (2.8)	-3.8 (2.8)	0.9 (0.1 to 1.7)	0.009	0.05
Worries about future	-2.5 (3)	-2.8 (2.9)	0.2 (-0.2 to 0.7)	0.23		-2 (2.9)	-2.6 (3)	0.4 (-0.2 to 1.1)	0.07	
AWI-18	-2.7 (2.4)	-2.8 (2.3)	0.1 (-0.3 to 0.5)	0.45		-2.3 (2.3)	-2.7 (2.3)	0.3 (0.01 to 0.6)	0.01	0.06

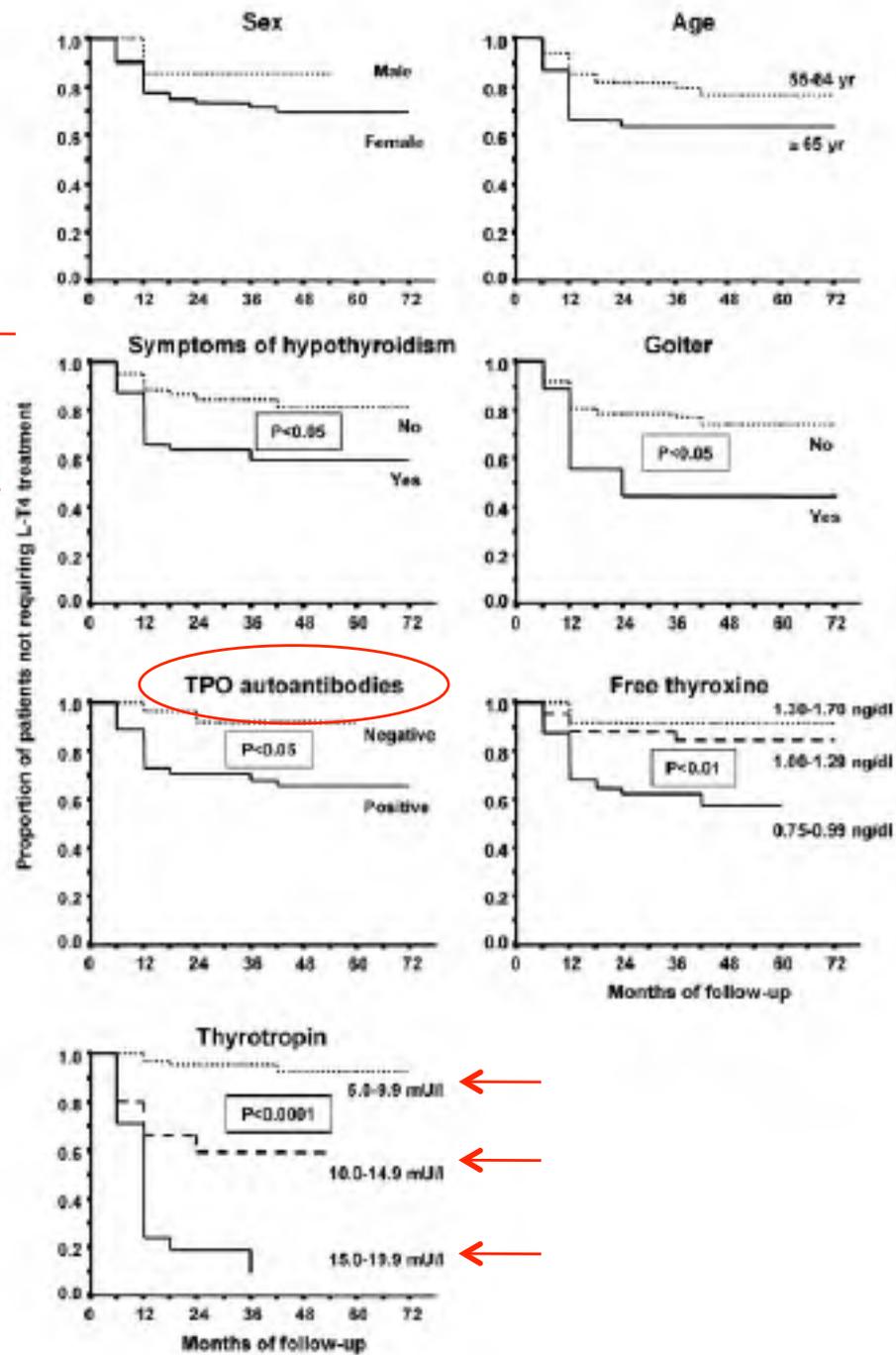
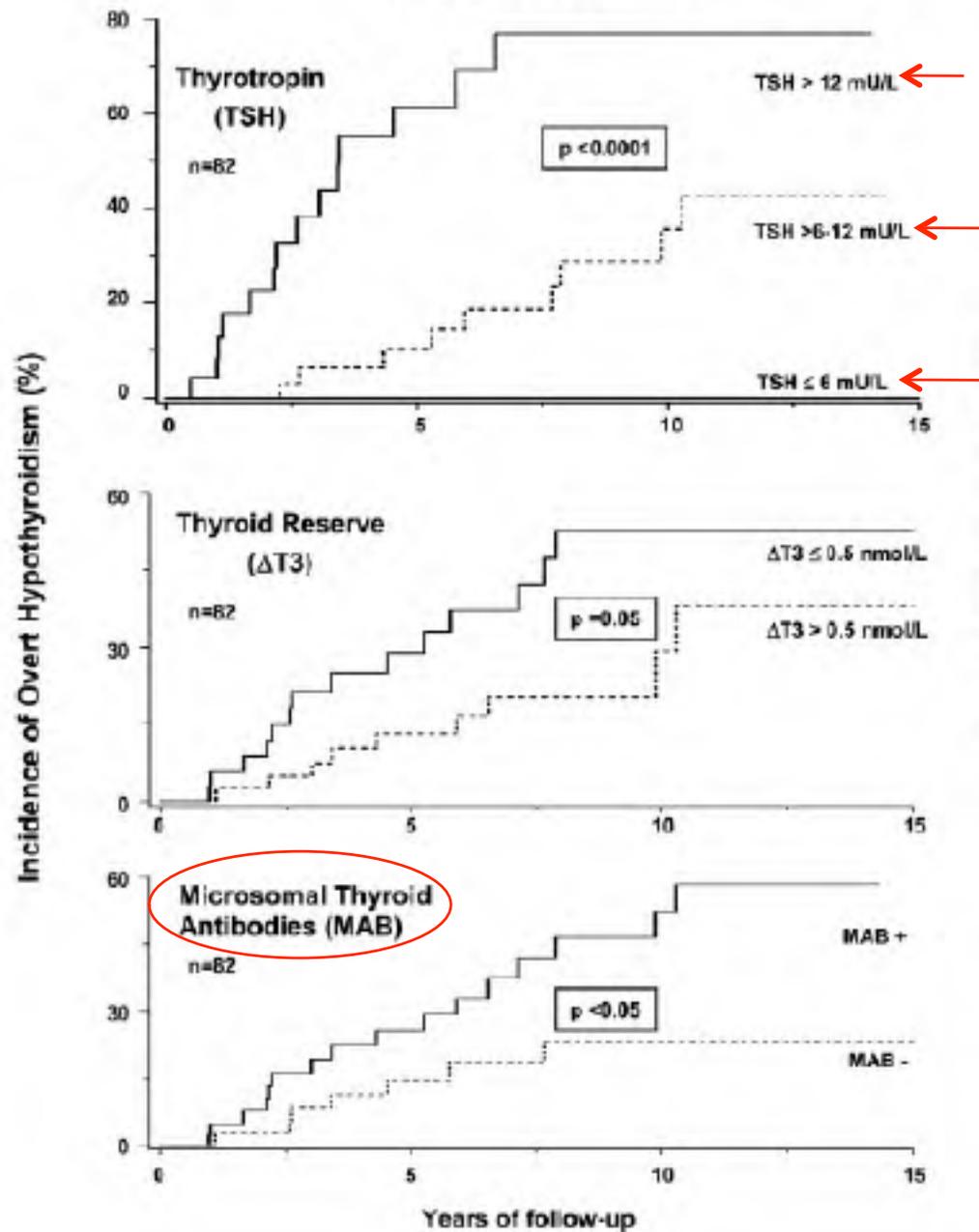
# Histoire naturelle

**Table 1** Follow-up studies with more than two serum samples from each patient with SCH. In the studies, SCH was typically defined as serum TSH above upper reference limit and with a normal serum level of an estimate of thyroxine.

Authors (references)	Publication year	Patient types	Number of patients	Follow-up time (years)	Follow-up intervals (months)	Risk of developing HYPO <sup>a</sup> /year (%)
Nystrom <i>et al.</i> (10)	1981	TSH < 14 mU/l	16	4	12	18
Tunbridge <i>et al.</i> (11)	1981	TSH > 6.0 mU/l or +TPO-Ab	163	4	24	1.2
Gray <i>et al.</i> (12)	1983	TSH 5.6–46.3 mU/l, diabetes pt.	59	4.2	12–36	3.6
Rosenthal <i>et al.</i> (13)	1987	TSH > 4 mU/l, elderly pt.	23	4	12	7.5
Parlè <i>et al.</i> (14)	1991	TSH > 5 mU/l, age > 60 years	73	1	3	18
Kabadi (15)	1993	TSH > 5.0 mU/l	30	8.2	3–6	6.5
Huber <i>et al.</i> (16)	2002	TSH > 4 mU/l	82	0.5–26.3	12	3.0
Diez <i>et al.</i> (17)	2004	TSH > 5.0 mU/l, age > 55 years	107	0.5–6	6	9.8
Rosario <i>et al.</i> (18)	2009	TSH < 10 mU/l, women	117	3	6	9.1

Risque d'évolution vers hypothyroïdie avérée: 2-3 % /an  
 Risque x 2 si présence d'Ac antiTPO

### Incidence of Overt Hypothyroidism According to Different Risk Factors

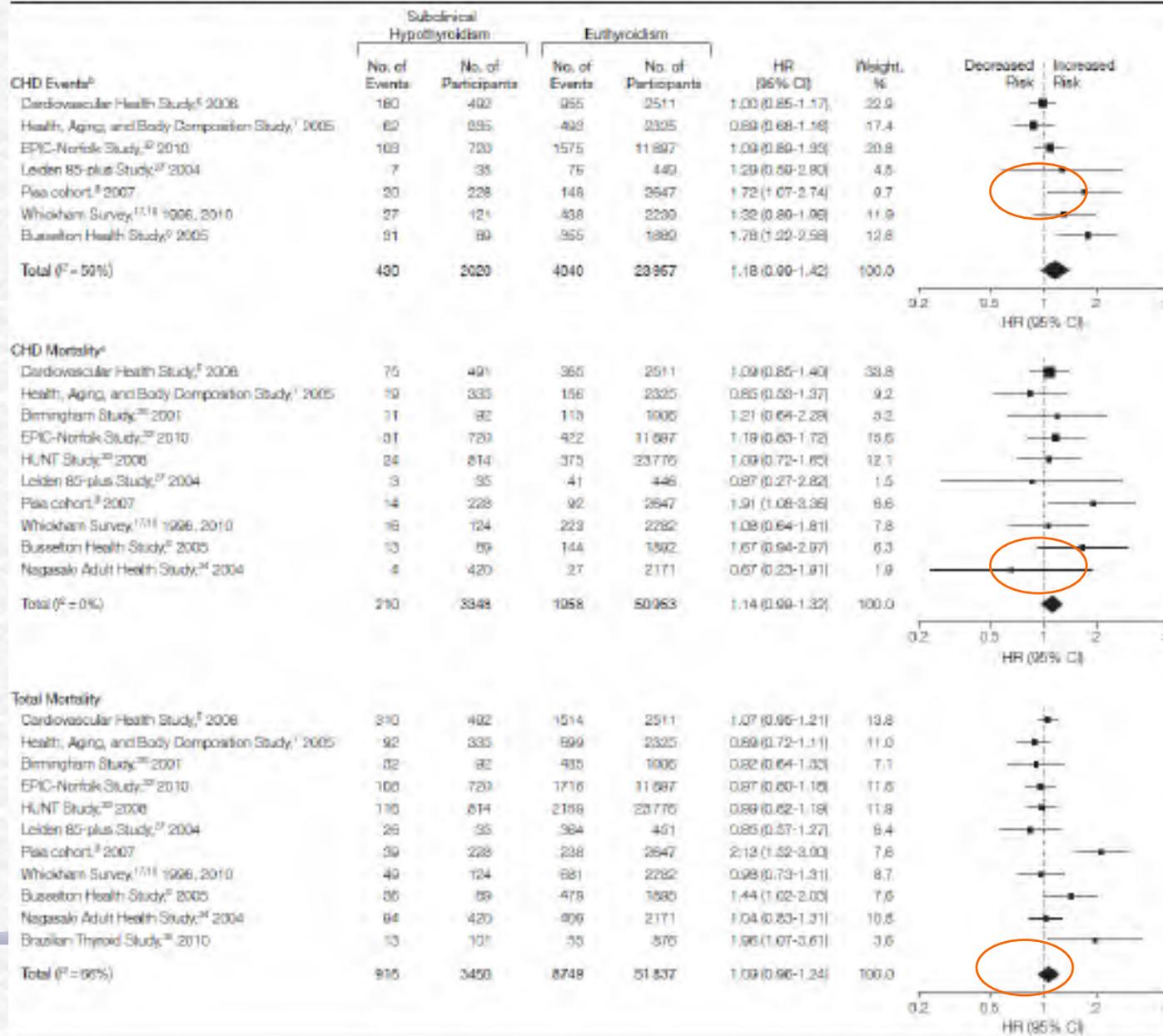


# Risques et complications

- Augmentation du risque cardiovasculaire ?
  - Par effet cardiaque direct
  - Par effet de pression artérielle
  - Par effet sur lipides
  - Par effet sur facteurs de la coagulation
- Troubles cognitifs ?
  - Etudes peu concluantes
  - Essais thérapeutiques négatifs
- Fonction neuromusculaire ?
  - Pas de conséquence clinique démontrée

# Morbi-mortalité cardiovasculaire

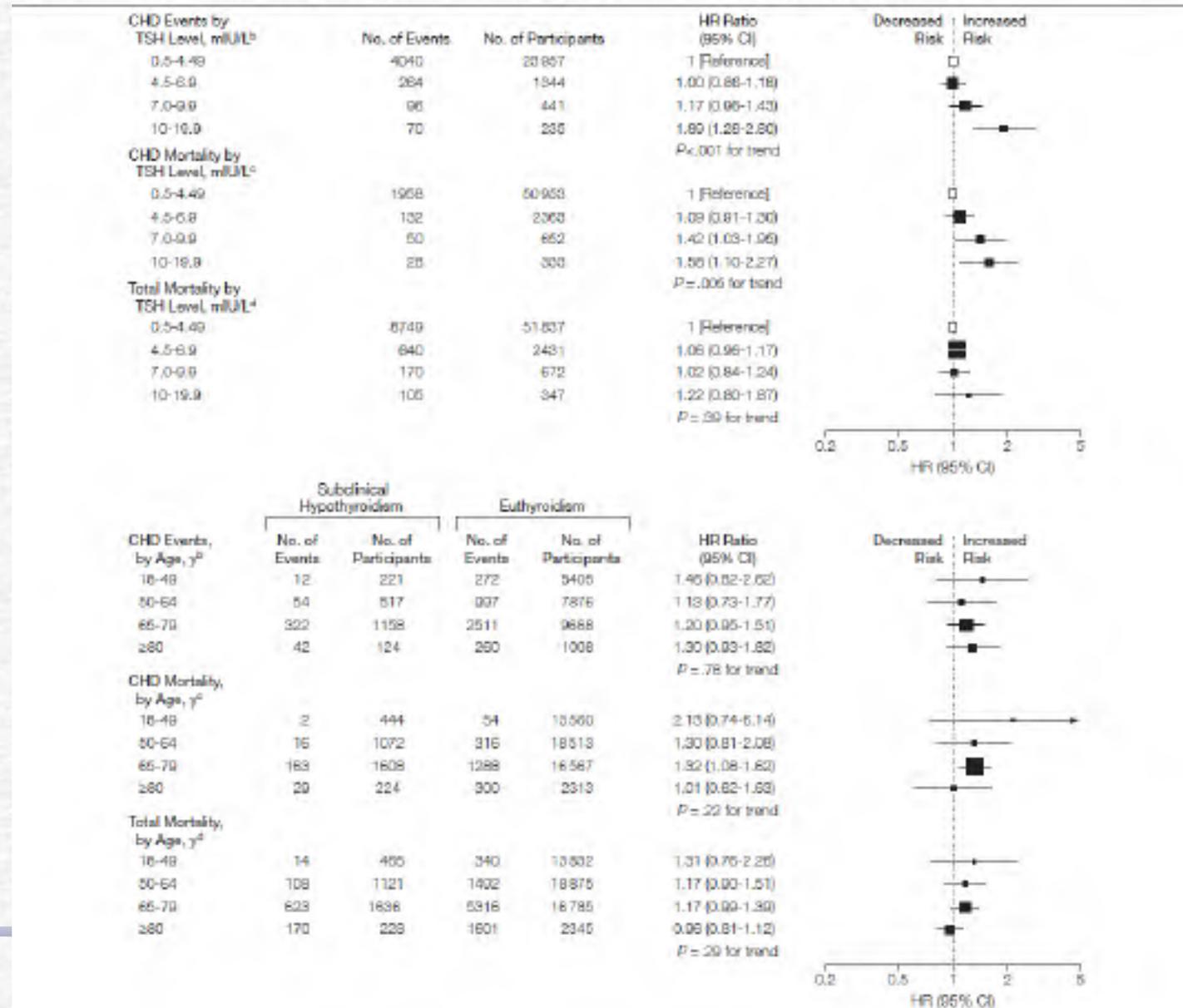
**Figure 1.** Subclinical Hypothyroidism vs Euthyroidism for Coronary Heart Disease (CHD) Events, CHD Mortality, and Total Mortality<sup>3</sup>



Rodondi N & al,  
JAMA  
2010;22:1365-74

# Morbi-mortalité cardiovasculaire

**Figure 2.** Hazard Ratios (HRs) for Coronary Heart Disease (CHD) Events, CHD Mortality, and Total Mortality According to Elevated Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) Categories and Subclinical Hypothyroidism Stratified by Age vs Euthyroidism<sup>a</sup>

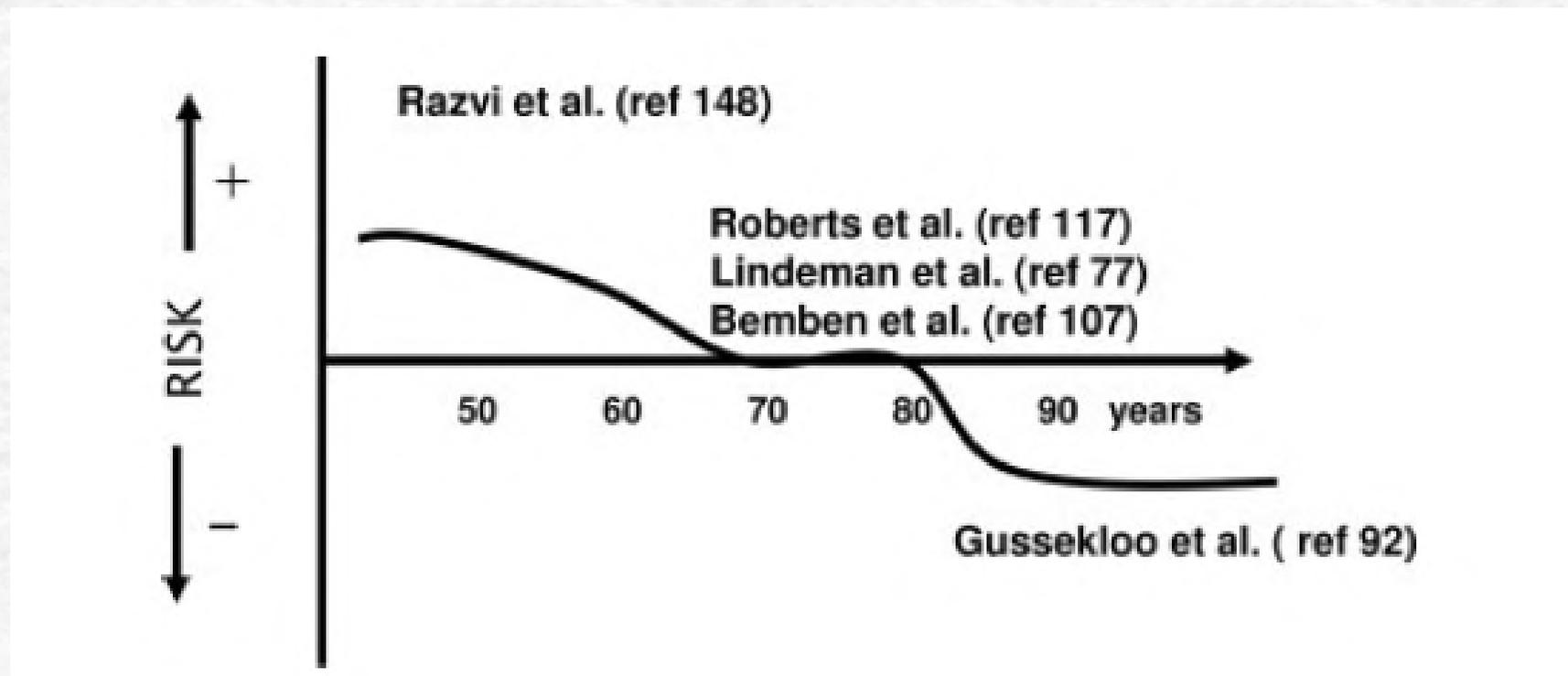


En fonction  
de TSH

En fonction  
de l'âge

Rodondi N& al,  
JAMA  
2010;22:1365-74

# Hypothyroïdie infra-clinique et risque cardio-vasculaire: rôle de l'âge



- Effet « protecteur » chez sujet âgé ?
  - Association longévité-TSH élevée
  - Valeurs de référence chez sujet âgé

# Faut-il traiter l'hypothyroïdie infra-clinique ? (pourquoi ?)

- Aucun essai clinique de bonne qualité avec critère de jugement pertinent
- Symptômes: bonne raison mais... difficulté de corréler symptômes et anomalie biologique thyroïdienne
  - Envisageable si arrêt du traitement en cas d'inefficacité...effet placebo ?
- Prévenir installation d'une hypothyroïdie avérée ?  
Pas d'effet du traitement sur évolution naturelle
- Prévenir complications cardio-vasculaires:
  - Nécessite essais cliniques

# Décision thérapeutique

- Nécessite au moins deux contrôles espacés d'un minimum de 2-3 mois
- Aucun consensus
- Positivité des Ac = bon argument pour
  - Existence d'une pathologie thyroïdienne
  - Evolution probable vers une hypothyroïdie avérée
- Prudence chez sujet âgé (risque > bénéfice ?)
- Réflexion et explications nécessaires chez sujet jeune: traitement en général définitif

**Subclinical hypothyroidism serum TSH <10 mIU/L**

**Clinical stratification**

**High background cardiovascular risk**  
Documented diastolic dysfunction  
Diastolic hypertension  
Atherosclerotic risk factors  
Dyslipidemia  
Diabetes mellitus  
Smoker

**Low background cardiovascular risk**  
Normal cardiac function  
Normal arterial pressure  
No atherosclerotic risk factors  
Normal lipid profile  
Normal glucose metabolism  
Non-smoker

**OR**

**AND**

Symptoms  
Goiter  
Positive antithyroid peroxidase antibodies  
or evidence of autoimmune thyroiditis by US  
Pregnancy  
Infertility

No symptoms  
No goiter  
No positive antithyroid peroxidase antibodies  
No evidence of thyroid disease by US  
No pregnancy  
No infertility  
Very elderly patient

L-T<sub>4</sub> replacement  
should be considered,  
with regular monitoring  
of thyroid function and  
cardiovascular risk

No evidence of benefit for L-T<sub>4</sub> replacement.  
Regular monitoring of thyroid function and  
cardiovascular risk if L-T<sub>4</sub> therapy is not prescribed

# Comment traiter?

## • L-thyroxine:

- Pas de démonstration de l'intérêt des associations T4+T3
- Posologies initiales 50-75 µg/j
- Contrôle de TSH à intervalles d'au moins 8 semaines (6-12 mois quand stabilisée)
- Objectifs: doivent probablement être adaptés à l'âge (Biondi 2008):
  - < 60 : TSH = 1-2.5 mU/L
  - 60-75: TSH = 3-4
  - >75: TSH = 4-6
- Eviter surtraitement
- Education sur CAT en cas de grossesse

# Hyperthyroïdie infra-clinique

- Affection fréquente
- Asymptomatique ou pauci-symptomatique
- Histoire naturelle:
  - Évolution vers hyperthyroïdie avérée
  - normalisation
  - Persistance
- Conséquences propres de l'hyperthyroïdie infra-clinique
- Faut-il traiter ?

# Diagnostic différentiel

- Toute TSH abaissée ne correspond pas à une hyperthyroïdie fruste (diagnostic différentiel)
  - Maladies générales sévères (syndromes de « basse T3 »)
  - Insuffisance hypothalamo-hypophysaire
  - Médicaments:
    - T4, T3
    - Bromocriptine
    - dopamine
    - corticoïdes
    - opiacés...
  - Phase post-thérapeutique d'une hyperthyroïdie
  - Indéterminées

→ Une TSH abaissée doit être recontrôlée

# Diagnostic étiologique des hyperthyroïdie infra-clinique

## ➤ Causes endogènes:

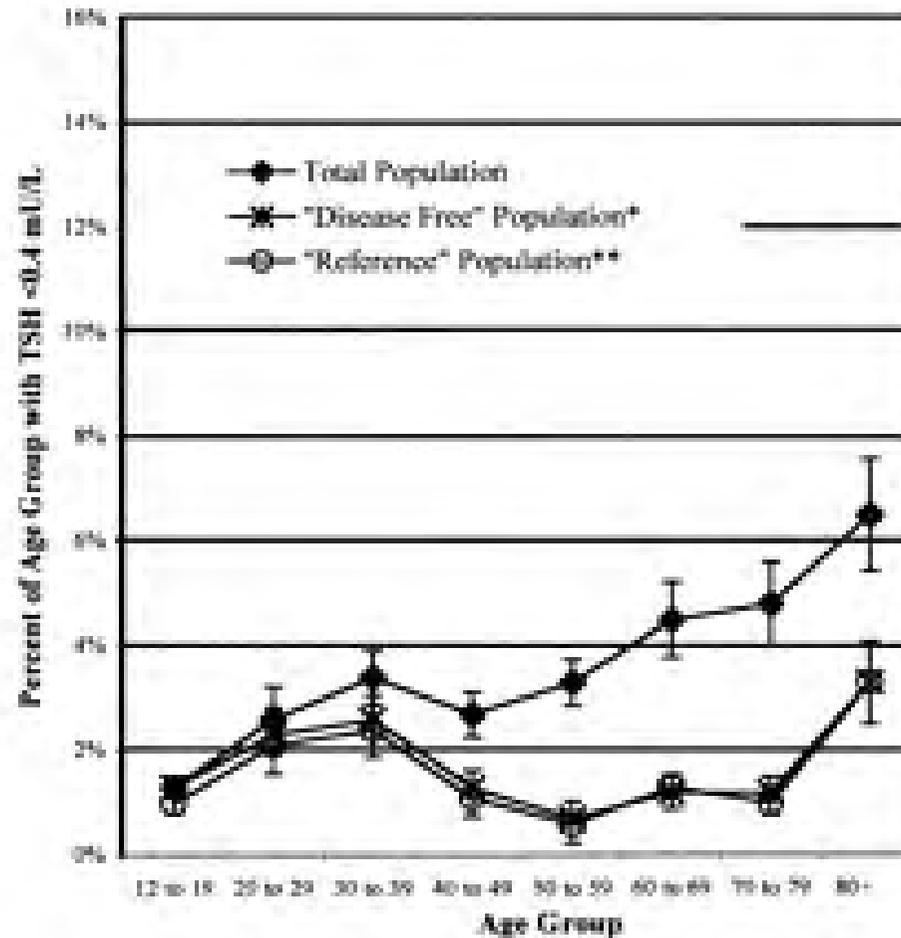
- Maladie de Basedow
- adénome toxique
- goitre multinodulaire

## ➤ Causes exogènes:

- Traitement freinateur
- Surdosage d'un traitement substitutif

# Epidémiologie: NHANES III

B. Percentage with Low Serum TSH (< 0.4 mU/L)



N=17353

Hollowell 2002

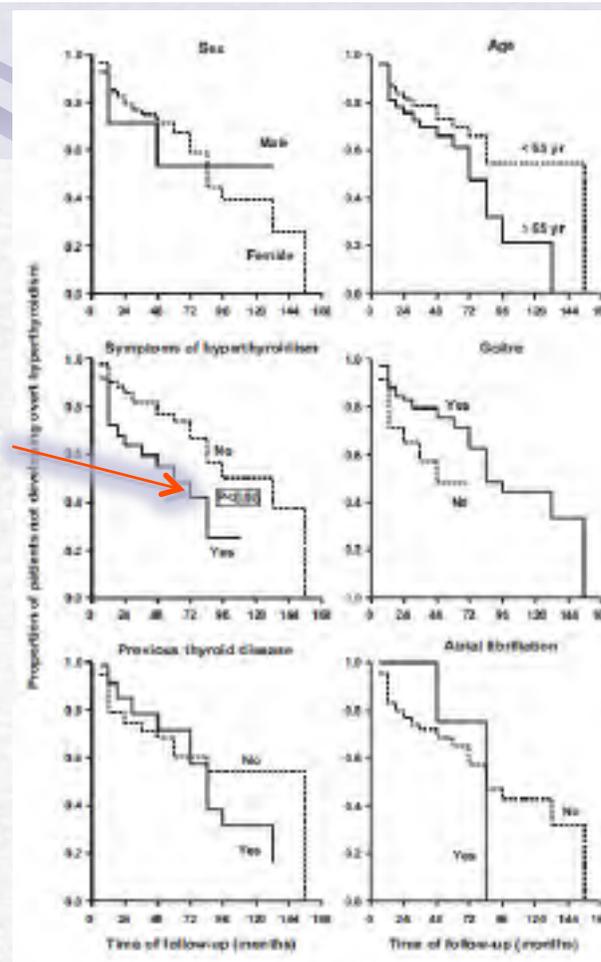
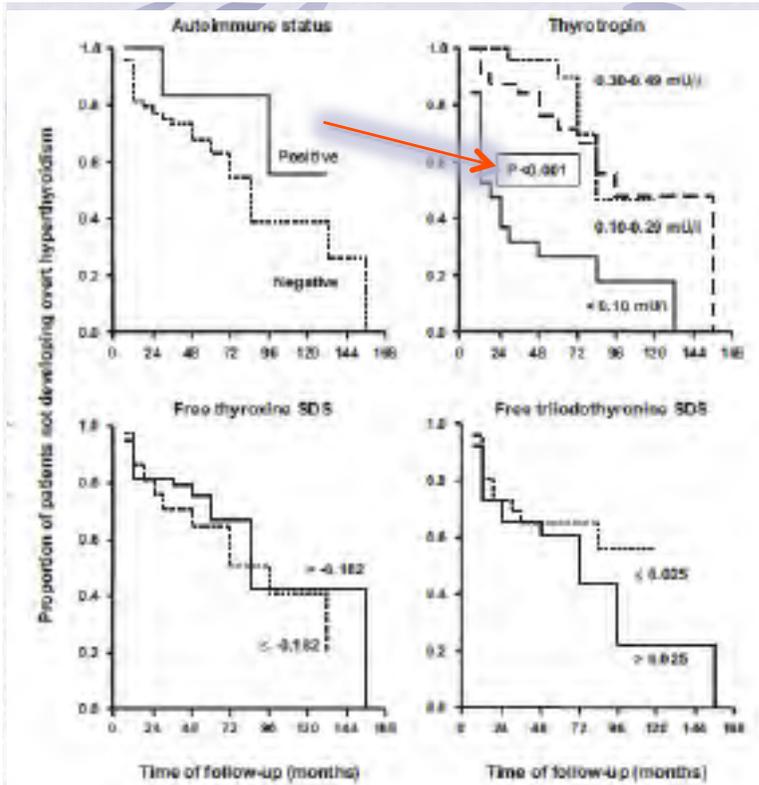
# Histoire naturelle de l'hyperthyroïdie infra-clinique

L'évolution vers une hyperthyroïdie avérée n'est pas la règle. Elle semble dépendre:

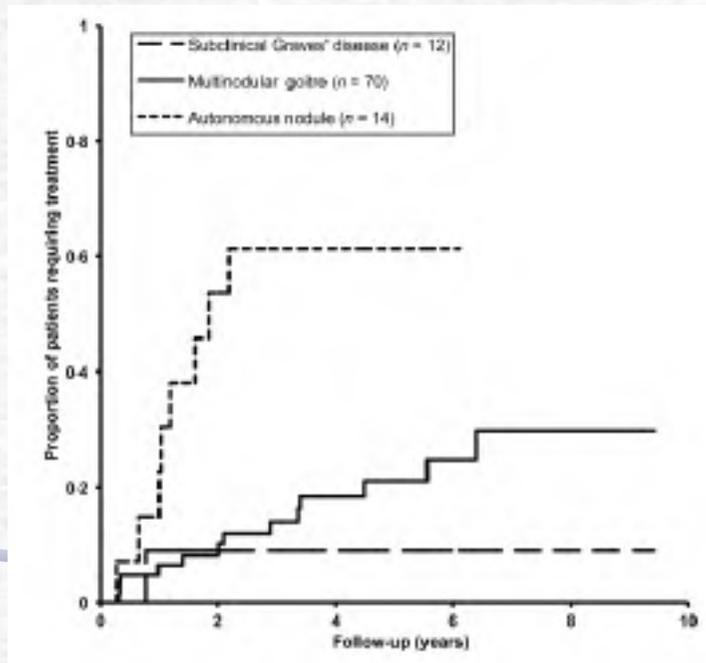
- de la valeur de la TSH
- De l'étiologie de l'hyperthyroïdie

**TABLE 5.** Clinical outcomes and transition of subclinical cases that were excluded after 1 yr

n (%)	SH (TSH 0.1–0.4)	SH (TSH < 0.1)	Normal	Hyperthyroid
SH (TSH 0.1–0.4)	1929 (70.0)	536 (19.4)	105 (3.8)	130 (4.7)
SH (TSH < 0.1)	302 (15.9)	1261 (66.2)	89 (4.7)	194 (10.2)



Diez JJ & al, Am J Med Sci 2009;337:225-232 (n=75)



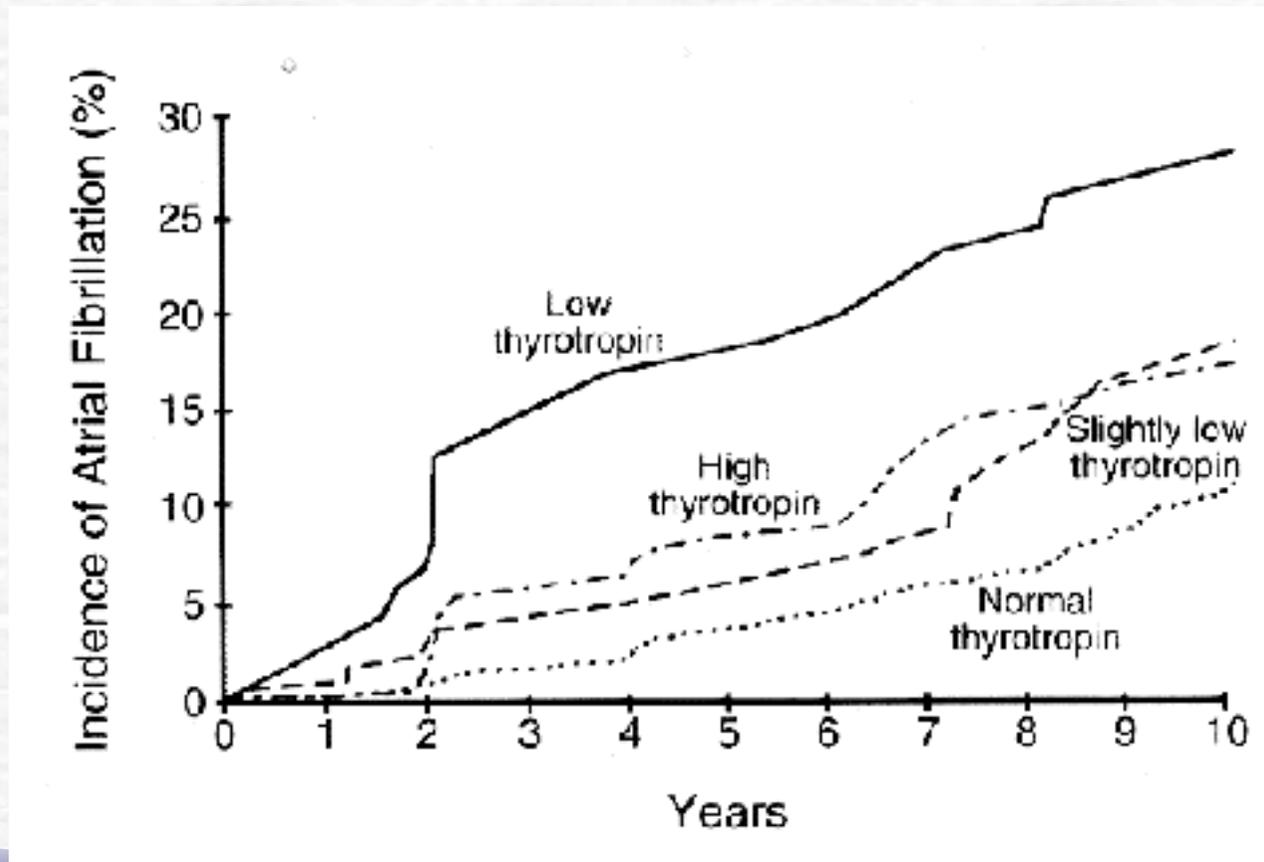
Schouten BJ & al, Clin Endo 2011;74:257-61

# Manifestations et complications de l'hyperthyroïdie infra-clinique

- Symptômes ?
- Qualité de vie ?
- Ostéoporose ?
- Troubles cognitifs ?
- Anomalies cardio-vasculaires:
  - ↗ Fréquence cardiaque
  - ↘ Variabilité cardiaque
  - ↗ Masse ventriculaire gauche
  - Dysfonction systolique VG
  - Dysfonction diastolique VG
  - **↗ Risque d'ACFA +++**

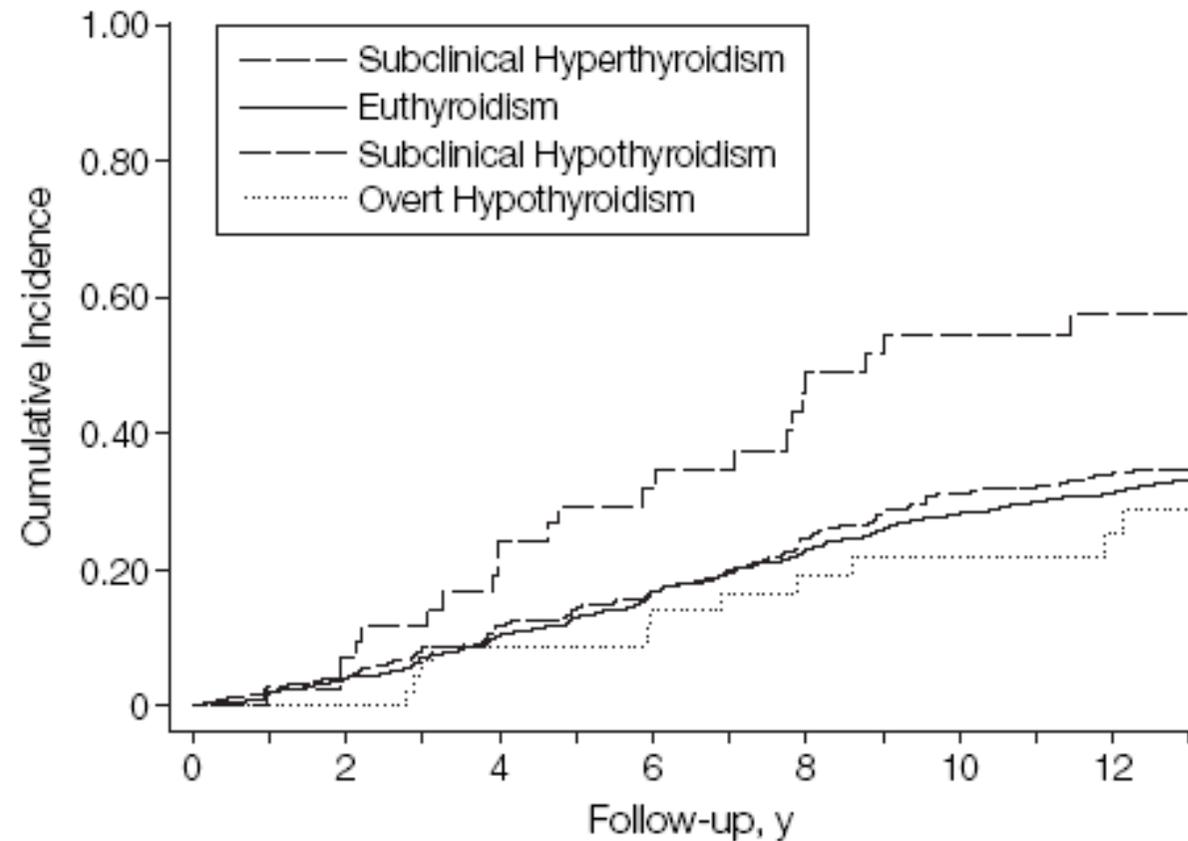
# Hyperthyroïdie infra-clinique et arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA)

Etude de cohorte, Framingham, sujets > 60 ans, suivis 10 ans



(Sawin 1994)

## Atrial Fibrillation



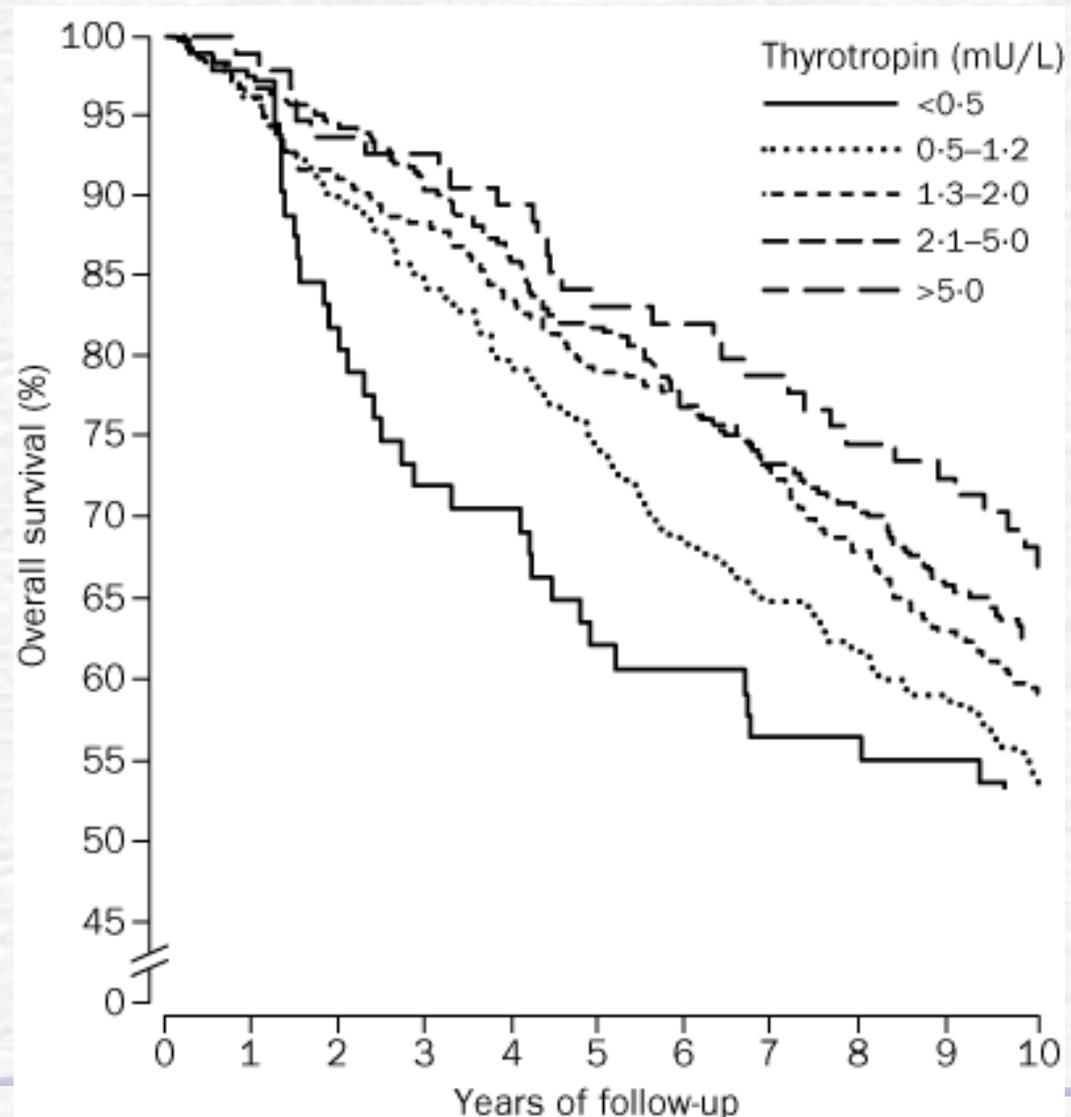
### No. at Risk

Subclinical Hyperthyroidism	47	41	31	27	19	17	14
Euthyroidism	2502	2336	2093	1823	1576	1342	1150
Subclinical Hypothyroidism	472	440	393	348	293	243	208
Overt Hypothyroidism	49	47	40	35	32	29	22

# Hyperthyroïdie fruste et mortalité

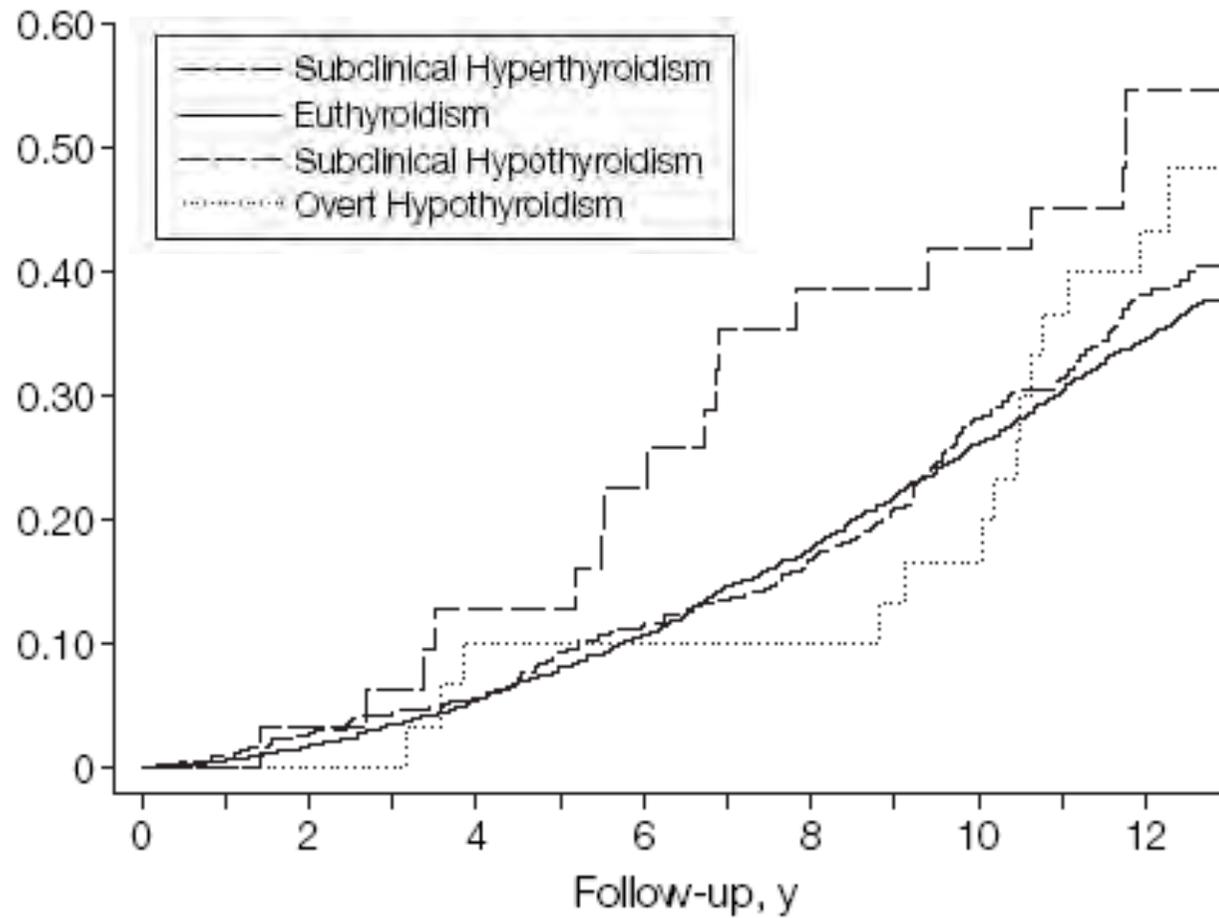
Etude de cohorte, Birmingham, 1191 sujets  $\geq 60$  ans, suivis 10 ans

Mortalité globale, cardiovasculaire et cérébrovasculaire significativement supérieure entre 2 et 5 ans



(Parle 2001)

### All-Cause Mortality



31	31	28	25	20	19	15
1838	1807	1739	1641	1514	1358	1202
347	339	328	307	290	250	215
30	30	28	28	28	26	18

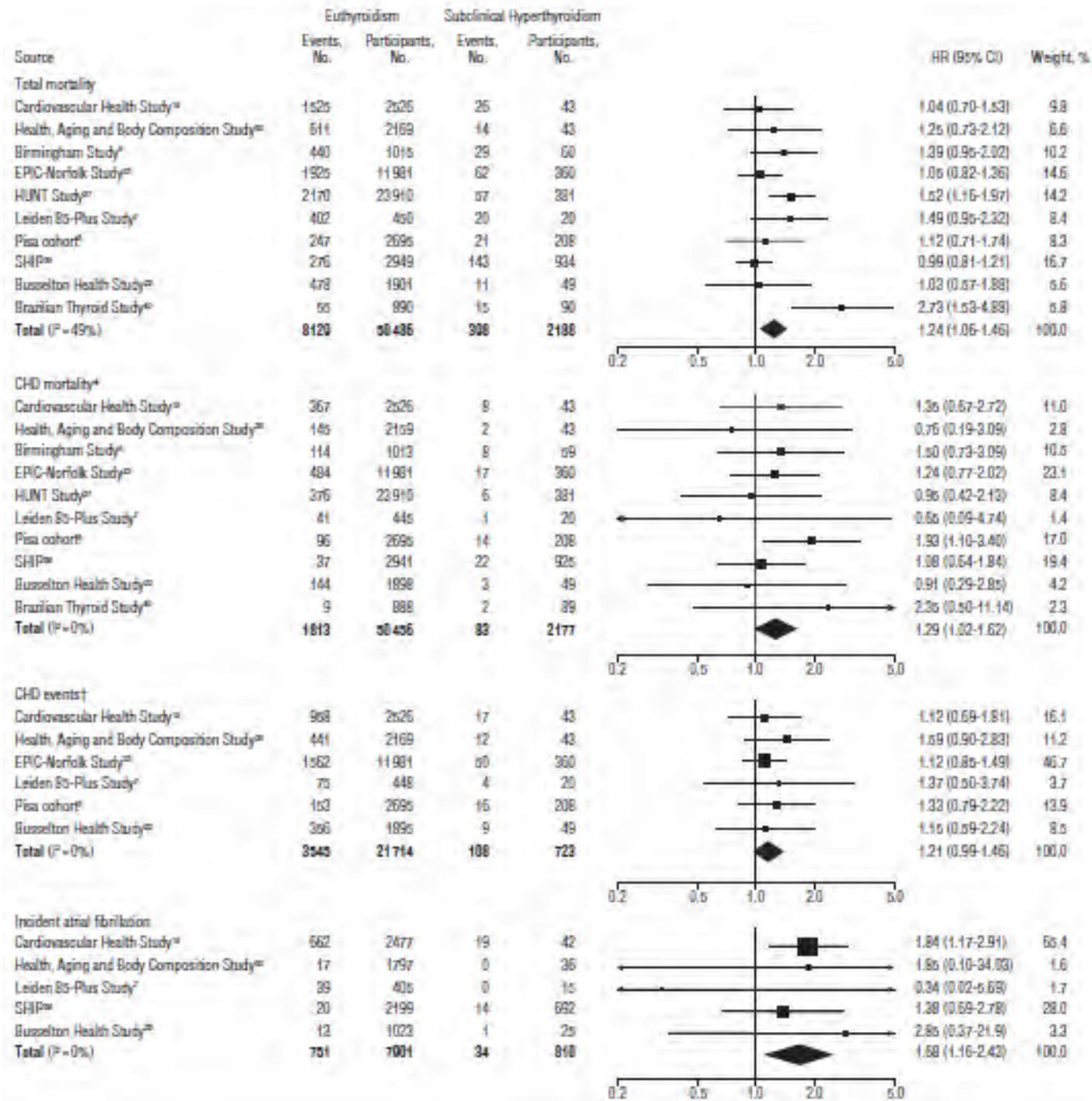
# Méta-analyses

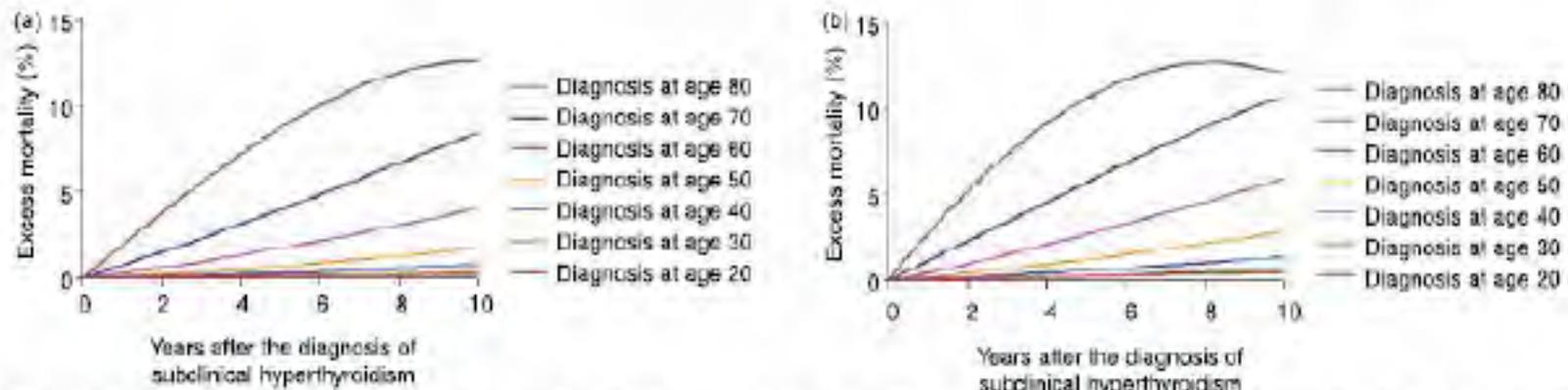
- Singh S & al. Int J Cardiol 2008;125:41-48
- Völzke H & al. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:2421-29
- Ochs N & al. Ann Intern Med 2008;148:832-45
- Haentjens P & al. Eur J Endocrinol 2008;159:329-41

EDITORIAL |

Annals of Internal Medicine

**Cardiovascular Consequences of Subclinical Thyroid Dysfunction: More Smoke but No Fire**





**Figure 4** (a) Excess mortality from all causes after the diagnosis of subclinical hyperthyroidism for US women and (b) US men with subclinical hyperthyroidism. These data are based on a hypothetical approach using mathematical modeling, i.e., these data are not based on individual patient data, but derive from aggregated data reported in original cohort studies and life-tables.

## En résumé...

- L'hyperthyroïdie infra-clinique s'accompagne d'un risque accru d'ACFA (RR  $\approx$  3)
- L'augmentation du risque de mortalité est plus incertaine...
- ...mais son implication pourrait être considérable, notamment chez le sujet âgé

# Le traitement de l'hyperthyroïdie infra-clinique diminue t-il le risque de ces complications ?

- Pas d'étude spécifique sur la réduction du risque de troubles du rythme ou mortalité à long terme
- Études sur petits effectifs à court terme sur paramètres cardiovasculaires

## Des raisons d'en douter...

- Surmortalité cardiovasculaire persistante chez malades traités par iode radioactif (Franklyn 1998 & 2005)
- Persistances des anomalies cardiovasculaires après traitement d'une hyperthyroïdie avérée (Osman, 2007)
- Persistance des perturbations du système autonome à distance du retour à l'euthyroïdie (Eustatia-Rutten 2008)

# Qui (quand) traiter ?

- Aucune étude d'intervention avec effectif important, durée suffisante, critère pertinent (ACFA et/ou mortalité)
- Avis d'experts, consensus, recommandations...

TABLE 1. Review of guidelines promulgated by various professional groups

Organization	Guideline
American Thyroid Association (ATA) (48)	No opinion
American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) (49)	Periodic assessment to determine individual therapeutic options
Royal College of Physicians (50)	No agreement on benefits of detecting/treating SH
American College of Physicians (51)	No agreement on benefits of detecting/treating SH
ATA, AACE, Endocrine Society Consensus Conference (6)	Treat older individuals or patients with risks (cardiac, postmenopausal if TSH < 0.1 (Category B) <sup>a</sup> (Category E for TSH > 0.1) <sup>b</sup>

SH, Subclinical hyperthyroidism.

<sup>a</sup> Category B: Recommend. The recommendation is based on fair evidence that the service or intervention can improve important health outcomes.

<sup>b</sup> Category E: Recommend against. The recommendation is based on fair evidence that the service or intervention does not improve important health outcomes or that harms outweigh benefits.

# Qui (quand) traiter ?

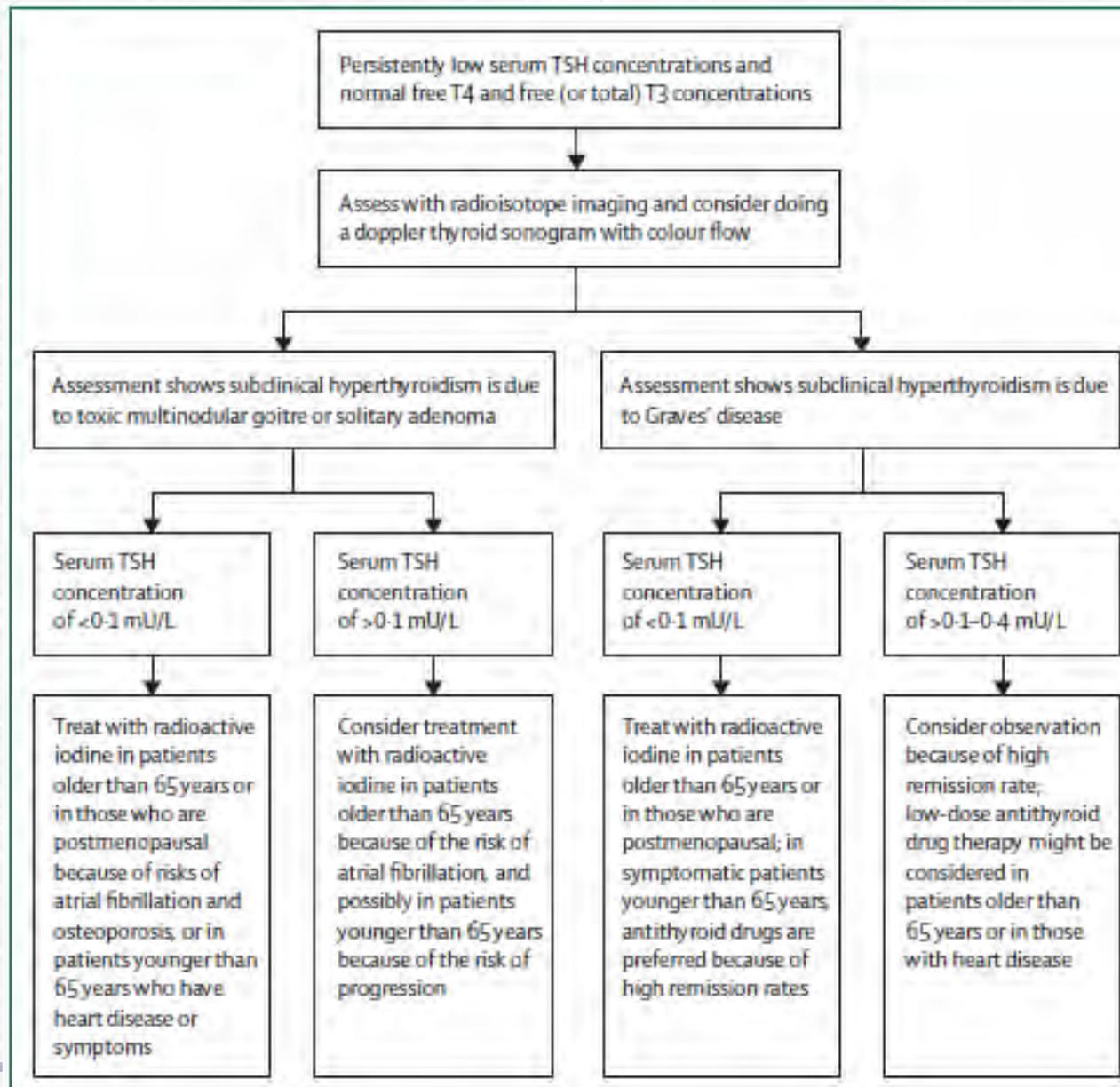
## ATA 2011

TABLE 8. SUBCLINICAL HYPERTHYROIDISM: WHEN TO TREAT

Factor	TSH (<0.1 mU/L)	TSH (0.1–0.5 mU/L) <sup>a</sup>
Age > 65	Yes	Consider treating
Age < 65 with comorbidities		
Heart disease	Yes	Consider treating
Osteoporosis	Yes	No
Menopausal	Consider treating	Consider treating
Hyperthyroid symptoms	Yes	Consider treating
Age < 65, asymptomatic	Consider treating	No

<sup>a</sup>Where 0.5 mU/L is the lower limit of the normal range.

# Qui (quand) traiter ?



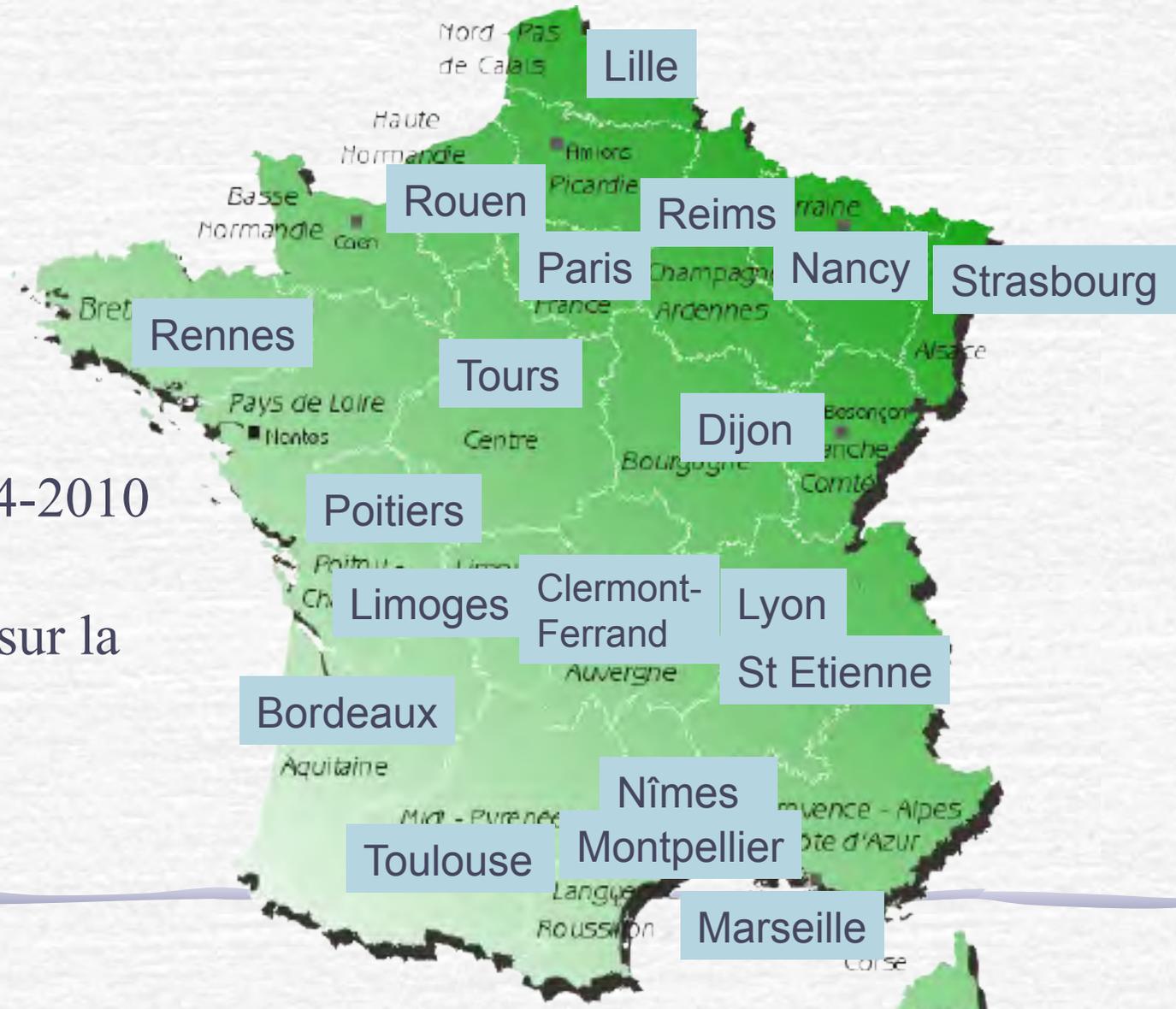
# Bénéfice potentiel du traitement de l'hyperthyroïdie fruste

- Sawin 1994: risque d'ACFA = 32 % à 10 ans si TSH abaissée
- Si traitement de l'hyperthyroïdie efficace à 100 %, il faut traiter 4,2 personnes pour prévenir une ACFA en 10 ans (*ACP*, 1998)
- Il faut des essais thérapeutiques !

# Place de l'Iode Radio-Actif dans l'HyperThyroïdiE Sub-clinique

## PIRAHTES

### Évaluation de l'intérêt du traitement des hyperthyroïdies frustes



PHRC 2004-2010  
Groupe de  
Recherche sur la  
Thyroïde

21 centres  
220 patients

# Conclusions

- Les dysthyroïdies infra-cliniques doivent probablement plus être considérées comme des facteurs de risque que comme des « maladies »
  - Fibrillation auriculaire pour l'hyper
  - Maladie coronarienne pour l'hypo
- Des essais cliniques sont indispensables compte tenu de la fréquence de ces situations et de l'impact potentiel en termes de santé publique
  - Mais longs, complexes et problème de financement
- Hyperthyroïdie: traiter les sujets âgés
- Hypothyroïdie: prudence chez sujet âgé, bénéfique possible chez sujet jeune