

Camille Boland

Université Catholique de Louvain

Année académique 2020-2021

The logo of the University of Louvain (UCLouvain) is located in the top right corner. It consists of a blue square containing a white square with a blue square inside it, followed by the text "UCLouvain" in a bold, blue, sans-serif font.

Quelle est l'attitude des médecins généralistes du grand Charleroi face à une hypothyroïdie fruste chez l'adulte en dehors de la grossesse ?

REVUE NON SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE, ÉTUDE QUANTITATIVE ET APPROCHE RÉFLEXIVE

Travail de fin d'étude

Promotrice : Madame Lidvine Boland - Pharmacienne biologiste

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier tout particulièrement Lidvine pour sa patience, son écoute, ses précieux conseils et ses encouragements tout au long de mon parcours universitaire et bien évidemment de ce travail de fin d'étude.

Je souhaite également remercier mon compagnon, Sylvain pour son aide précieuse pour la partie statistique, pour simplement être présent à mes côtés dans les bons comme dans les moins bons moments.

Un tout grand merci à mes parents, ma sœur et mes frères pour leur soutien inconditionnel. Grâce à vous, j'ai réalisé mon rêve, celui d'aider les autres à travers la médecine.

Je souhaite remercier ma belle-famille pour leurs marques d'attention et leurs encouragements pour cette dernière ligne droite.

Je tiens également à remercier mes maitres de stage, Charlotte et Grégory, Catherine, Christophe pour m'avoir fait découvrir les différentes facettes de la médecine générale et permis de trouver ma voie.

Merci à mes collègues Alexia, Céline et Alisson pour ces années d'assistantat à vos côtés, et vos petites piques de rappel concernant le mémoire.

Un tout grand merci à mes amies et amis d'avoir été présents tout au long de ces années.

Je remercie également les médecins généralistes de la région de Charleroi qui ont accepté de participer à cette étude et sans qui ce travail n'aurait pu voir le jour.

Et enfin, les professeurs de l'UCL et de l'UMONS, d'avoir partagé leurs connaissances dans ce domaine qui me passionne tant.

Merci à vous.

ABSTRACT

Contexte : En tant que médecin généraliste, nous sommes fréquemment confrontés aux hypothyroïdies frustes. Nous jouons donc un rôle important dans leur prise en charge. Quelle attitude adopter face à cette entité particulière ? Quelle est la pratique des médecins généralistes?

Méthode : Pour évaluer la pratique des médecins généralistes de Charleroi face à une hypothyroïdie infraclinique chez l'adulte (en dehors de la grossesse), une étude quantitative a été réalisée. Une revue non systématique de la littérature a permis de comparer les résultats de cette étude avec les recommandations actuelles. Certains messages de bonne pratique sont rappelés. Une réflexion sur la réalité de la prise en charge de cette problématique et des perspectives sont également proposées.

Résultats : Cette étude a permis d'évaluer les pratiques de 65 médecins. Les résultats suggèrent une tendance à un sur-dépistage de troubles thyroïdiens. Une prescription en partie adéquate (TSH puis T4L et anti-TPO) et en partie excessive en examens complémentaires lors du bilan (T3, échographie...). Divers arguments jouent en faveur de la mise en place d'un traitement dont le plus important reste le taux d'élévation de TSH (>10 mUI/L). Souvent la présence de symptômes, d'un goitre, d'anticorps ou de facteurs de risques cardiovasculaires influencent l'instauration d'une hormonothérapie. Lorsqu'un traitement est débuté, le suivi est réalisé dans un délai de 6 à 8 semaines par un tiers des médecins interrogés. Même si une attitude attentiste (abstention thérapeutique) est retenue, les praticiens ont tendance à contrôler plus rapidement que les 6 mois préconisés.

Discussion : Le risque est de surdiagnostiquer une entité dont les avantages d'un traitement à long terme sont encore mal connus. La littérature actuelle ne montre pas de bénéfice significatif au niveau de la qualité de vie ou de la symptomatologie sous traitement. Les données manquent pour pouvoir conclure à une potentielle plus-value d'une hormonothérapie en terme de morbi-mortalité cardiovasculaire. La décision du traitement repose sur un équilibre fragile entre le potentiel bénéfice de la thérapie et le risque d'un surtraitement.

Conclusions : Cette étude montre une différence entre la pratique des médecins généralistes et les recommandations de bonne pratique. Il ne tient qu'à nous d'adapter notre prescription et d'améliorer la pertinence des soins concernant le dépistage des troubles thyroïdiens et la prise en charge des hypothyroïdies frustes.

Mots-clés: subclinical hypothyroidism, thyroid hormone therapy, quality of life, antibodies to thyroid peroxidase, levothyroxine.

Indexation: QC14; QC41; QD24; QD25; QD32; QD325; QD44; QD441; QD444; QD445; QD446; QR32; QS11; QS12; QT32; QT33; T86; T81

TABLE DES MATIERES

Remerciements	2
Abstract	3
Liste des abréviations	8
1. Introduction	9
1.1 Contexte et choix de la problématique	9
1.2 Démarche réflexive	9
1.3 Rappels théoriques	10
1.3.1 La thyroïde	10
1.3.2 Synthèse des hormones thyroïdiennes	10
1.3.3 Actions des hormones thyroïdiennes.....	11
1.3.4 Régulation – axe thyroïdienne hypothalamo-hypophysaire	12
1.4 Hypothyroïdie	13
1.4.1 Définition – diagnostic	13
1.4.2 Prévalence.....	14
1.4.3 Étiologies.....	14
1.4.4 Conséquences	15
1.4.5 Prise en charge.....	15
1.4.6 Traitement	16
1.4.7 Suivi	16
1.5 Hypothyroïdie fruste	16
1.5.1 Définition – Diagnostic	16
1.5.2 Prévalence.....	17
1.5.3 Étiologies.....	17
1.5.5 Évolution	17
1.5.6 Prise en charge.....	18
1.5.7 Traitement	18
1.5.8 Suivi	19
2. Matériel et méthode	19
2.1 Objectifs	19
2.2 Recherche littéraire	19

2.3	Critères d'inclusion et d'exclusion	21
2.4	Type d'étude.....	21
2.5	Construction du questionnaire	21
2.6	Récolte des données	22
2.7	Analyse des données.....	22
2.8	Précautions éthiques	23
3.	Résultats	23
3.1	Caractéristiques de l'échantillon	23
3.2	diagnostic	24
3.3	bilan	27
3.4	traitement	28
3.5	Suivi.....	29
4.	Discussion.....	31
4.1	Interprétation des résultats sur base de la littérature	31
4.1.1	Introduction - généralités	31
4.1.2	Bilan	33
4.1.3	Traitement	34
4.1.4	Suivi.....	36
4.2	Analyse	36
4.3	Forces et faiblesses de l'étude.....	41
4.4	Perspectives.....	41
5.	Conclusion	42
	Bibliographie	44
	Annexes	47
	Annexe 1 : structure biochimique des hormones thyroïdiennes.....	47
	Annexe 2 : traitements influençant les tests de la fonction thyroïdienne.....	47
	Annexe 3 : causes d'hypothyroïdie centrale	48
	Annexe 4 : axe hypothalamo-hypophysaire et ses organes cibles	48

Annexe 5 : algorithme de la prise en charge thérapeutique de l'hypothyroïdie fruste chez l'adulte en dehors de la grossesse selon les us et européennes guidelines.....	49
Annexe 6 : questionnaire.....	50

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AACE : American Association of Clinical Endocrinologists

ANTCD : antécédents

ANTI-TPO : anticorps anti-peroxydase

ANTI-TG : anticorps anti-thyroglobuline

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ATA : American Thyroid Association

CDLH : Cebam Digital Library Health

CPK : créatine phosphokinase

DIT : di-iodotyrosine

ETA : European Thyroid Association

FAGC : Fédération des Associations des médecins Généralistes de la région de Charleroi

HAS : Haute Autorité de Santé

LDL : lipoprotéine de faible densité (Low Density Lipoprotein)

MIT : mono-iodotyrosine

TG : thyroglobuline

TRH : Thyrotropin Releasing Hormone

TSH : thyroestimuline ou Thyroid Stimulating Hormone

TTR : transthyrétine

T3 : triiodothyronine

T4 : thyroxine

TRUST: Thyroid hormone Replacement For Untreated older adults with Subclinical hypothyroidism: a randomized placebo controlled Trial

1. INTRODUCTION

1.1 CONTEXTE ET CHOIX DE LA PROBLÉMATIQUE

Les plaintes comme la fatigue, la constipation et les troubles de l'humeur sont des motifs fréquents de consultation. Ces symptômes peu spécifiques évoquent une potentielle hypothyroïdie, pathologie non rare en médecine générale. Toutefois, nous sommes plus souvent confrontés à une hypothyroïdie fruste ou infraclinique. En effet, avec l'avancée technique des laboratoires et l'accessibilité des tests thyroïdiens en médecine de première ligne, nous découvrons des anomalies biologiques chez des patients présentant peu ou pas de symptômes. Lors de l'assistantat, je suis confrontée à plusieurs reprises à des taux sériques de thyrostimuline (TSH) anormaux, sans perturbation du taux circulant de la thyroxine (T4) libre. Quelle attitude adopter face à cette anomalie biologique ? Suivre l'évolution ou débiter un traitement ? Quelles conséquences peuvent en découler ? La littérature me permettra de répondre à ces questions. Mais qu'en est-il en pratique ? La pratique actuelle est-elle réellement le reflet des guidelines ? Sommes-nous suffisamment sensibilisés à cette entité particulière qu'est l'hypothyroïdie fruste ? Sommes-nous au goût du jour concernant les recommandations de bonne pratique ? Après une revue non systématique de la littérature concernant cette problématique, je me suis intéressée à la pratique de mes collègues travaillant dans le grand Charleroi.

1.2 DÉMARCHE RÉFLEXIVE

À l'aide de la méthode PICO (Patient, Intervention, Comparaison, Outcome), j'ai pu établir ma question d'étude et débiter la recherche dans la littérature.

- P : adultes présentant une hypothyroïdie fruste à l'exception des femmes enceintes ou désirant une grossesse
- I : données statistiques sur la prise en charge de l'hypothyroïdie fruste
- C : données obtenues via cette étude quantitative comparées aux recommandations actuelles
- O : réflexion sur la réelle pratique comparée aux recommandations concernant l'hypothyroïdie fruste et établir des pistes pour améliorer la pertinence des soins

1.3 RAPPELS THÉORIQUES

1.3.1 LA THYROÏDE

La thyroïde est une glande endocrine située au niveau cervical antérieur. Elle se compose d'un isthme et de deux lobes. Elle est constituée de follicules thyroïdiens. Comme l'illustre la figure 1, le follicule est une formation sphérique dont la paroi est composée essentiellement de thyrocytes et de cellules C sécrétant la calcitonine, hormone de régulation du métabolisme phosphocalcique. Les follicules thyroïdiens contiennent en leur centre la colloïde, un matériel riche en thyroglobuline (TG) [1-3].

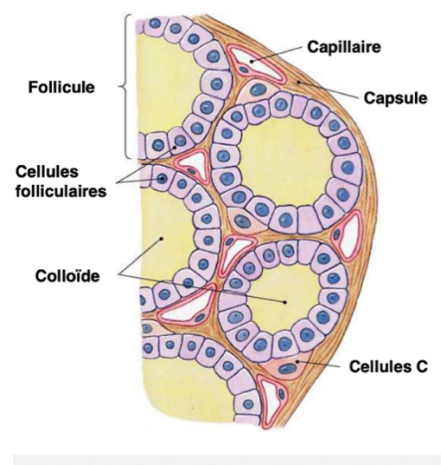


Figure 1 : Coupe anatomique transversale de follicules thyroïdiens [1]

1.3.2 SYNTHÈSE DES HORMONES THYROÏDIENNES

Les hormones thyroïdiennes sont :

- la thyroxine ou la T4 : pro-hormone peu active, uniquement synthétisée par la thyroïde
- la triiodothyronine ou la T3 : hormone biologiquement active synthétisée à partir de la T4 essentiellement dans les tissus périphériques dont le foie et les reins.

L'iode est essentiel à la synthèse des hormones thyroïdiennes. A l'âge adulte et en dehors de la grossesse ou l'allaitement, l'apport quotidien recommandé est de 125 à 150 µg/jour [2]. L'iode provient de l'alimentation (sel iodé, poissons). Après avoir été ingéré, l'iodure circule dans le sang et est internalisé grâce à un co-transporteur (I⁻/Na⁺) au pôle basal du thyrocyte comme illustré sur la figure 2. Ensuite, l'iode diffuse vers la lumière du follicule (la colloïde) où il est oxydé par une peroxydase et ancré aux résidus tyrosines de la thyroglobuline. Cette dernière étape conduit à la formation de mono-iodotyrosines (MIT) et de di-iodotyrosines (DIT)(Annexe1). L'association de deux DIT mènera à la formation de T4 et celle d'une MIT et un

DIT à la T3. Ensuite, la thyroglobuline iodée est endocytée par le thyrocyte. Cette dernière fusionne avec un lysosome et forme un phagolysosome dans lequel les enzymes lysosomiales libèrent les T4 et les T3 des thyroglobulines. Une fois les hormones thyroïdiennes sécrétées dans la circulation sanguine, elles se lient aux protéines de transport : la thyroxine binding globuline (TGB), la transthyrétine (TTR) et l'albumine. Elles formeront les T3 et T4 totales ; la réserve sanguine. Une petite partie reste non liée : la T3 et la T4 libres. Seules les fractions libres pourront être utilisées directement par les tissus périphériques (foie, reins, cerveau, muscles) [3].

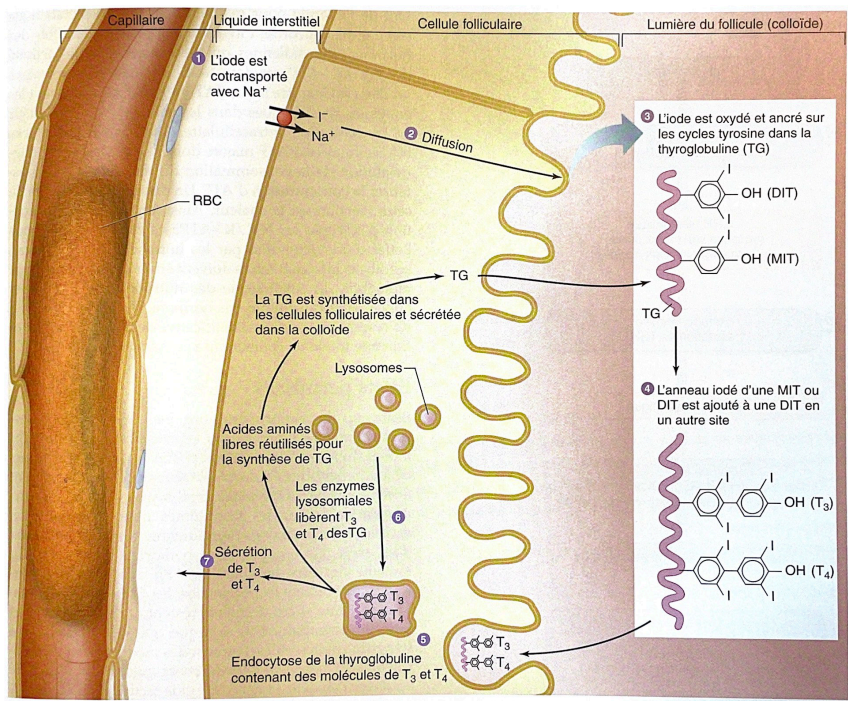


Figure 2 : Synthèse de hormones thyroïdiennes [3]

1.3.3 ACTIONS DES HORMONES THYROÏDIENNES

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important dans [3] :

- le développement du système nerveux central
- la croissance et développement fœtal (hormones nécessaires à la production d'hormones de croissance), l'ossification et la chondrogenèse,
- la potentialisation des effets du système nerveux sympathique (béta-adrénergique) notamment sur la fonction cardiaque (effet chronotrope et inotrope positif)

- le métabolisme : l'absorption des hydrates de carbone par l'intestin grêle, la libération des acides gras par les adipocytes (effet hypocholestérolémiant), le catabolisme des nutriments/protéines, l'effet calorigène et la glycogénolyse (hyperglycémiant)

1.3.4 RÉGULATION – AXE THYRÉOTROPE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

Le fonctionnement de la thyroïde est sous le contrôle de deux structures endocrines détaillées sur la figure 3 : l'hypothalamus et l'antéhypophyse. L'hypothalamus sécrète la Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) qui stimule la synthèse de la Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) par les cellules de l'antéhypophyse. La TSH incite la thyroïde à produire les hormones thyroïdiennes : la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3). Elle joue également un rôle dans la croissance du tissu thyroïdien [4].

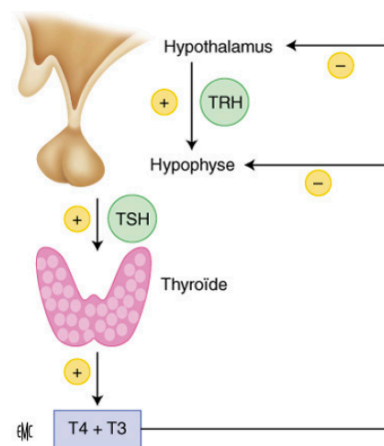


Figure 3 : axe thyroïdienne hypothalamo-hypophysaire [4]

La synthèse de TRH et de TSH est dépendante du taux d'hormones thyroïdiennes circulantes. Quand la T4 et la T3 sont produites en quantité suffisante, un rétrocontrôle négatif bloque la production de TRH et TSH. Inversement, lorsque la concentration d'hormones circulantes T4-T3 est insuffisante, une majoration de la libération de TRH et de TSH permet de stimuler la thyroïde à produire ses hormones. Un discret changement du taux sérique des hormones thyroïdiennes peut entraîner une large variation du taux circulant de TSH [2,3,5]. C'est pourquoi nous sommes confrontés aux dysthyroïdies infracliniques.

1.4 HYPOTHYROÏDIE

1.4.1 DÉFINITION – DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'une hypothyroïdie clinique repose essentiellement sur :

- des résultats biologiques : une diminution du taux sérique des hormones thyroïdiennes par rapport aux normes du laboratoire et une majoration du taux circulant de l'hormone stimulant la thyroïde (> 4,0 mUI/L) [6,7].
- des symptômes et signes cliniques peu spécifiques liés à un hypo-métabolisme (Tableau 1) [6,8,9]

TABLEAU 1 : LES SYMPTÔMES ET SIGNES CLINIQUES D'UNE HYPOTHYROÏDIE

• Fatigue	• Goitre	• Diminution des réflexes	• Macroglossie
• Intolérance au froid	• Constipation	• Faiblesse musculaire	• Paresthésie
• Ralentissement psychomoteur	• Troubles de la mémoire	• Myalgie	• Épanchements des séreuses
• Hypothermie	• Dépression	• Myxœdème généralisé	• Infertilité
• Bradycardie	• Peau sèche et dépilée	• Voix rauque	• Trouble des menstruations
• Insuffisance cardiaque	• Prise de poids	• Hypoacousie	• Galactorrhée
• Hypotension	• Syndrome d'apnées du sommeil	• Syndrome du canal carpien	

Des anomalies biologiques peuvent être présentes en cas d'hypothyroïdie prolongée [8,10] :

- une hypercholestérolémie
- une anémie macrocytaire ou normocytaire
- une hyponatrémie
- une élévation des créatines phosphokinases (CPK)
- une hyperprolactinémie

1.4.2 PRÉVALENCE

L'hypothyroïdie est l'affection thyroïdienne la plus fréquente. Sa prévalence varie entre 0,1% à 2% [6,8,9]. Elle présente une prédominance féminine. Plusieurs sources de la littérature révèlent une augmentation de la prévalence chez les caucasiens, au sud et à l'est de l'Europe, dans les lieux où l'apport iodé est fortement carencé [11,12]. Le risque d'hypothyroïdie est plus important chez les patients atteints de maladies auto-immunes telles que le diabète de type 1, l'arthrite rhumatoïde, le lupus, ... [11].

1.4.3 ÉTIOLOGIES

On distingue l'hypothyroïdie clinique :

- primaire lorsque l'affection est d'origine thyroïdienne. Elle correspond à 95% des causes d'hypothyroïdie [3] et peut être expliquée par :
 - o une thyroïdite d'Hashimoto : pathologie auto-immune caractérisée entre autres par la présence d'anticorps anti-peroxydase (anti-TPO) et un goitre volumineux ; première cause d'hypothyroïdie [10].
 - o une origine iatrogène : médicamenteuse (amiodarone, lithium, antithyroïdiens) (Annexe 2), chirurgie totale ou partielle, radiothérapie ou iode radioactif
 - o une carence en iode : principalement dans les pays en voie de développement
 - o une anomalie congénitale : agénésie de la glande

- secondaire lorsque l'affection est d'origine hypophysaire ou tertiaire lorsque l'origine est hypothalamique. Ces deux dernières catégories correspondent aux causes d'hypothyroïdie centrale, qui sont plus rares. Elles se définissent comme une insuffisance en hormones thyroïdiennes liée à un manque de stimulation par la TSH. L'élément déclencheur peut être une anomalie anatomique et/ou fonctionnelle située au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les différentes causes sont répertoriées dans un tableau annexé (Annexe 3). En cas de suspicion d'hypothyroïdie centrale, le taux sérique de TSH n'est pas un bon indicateur, le dosage de la T4 libre est indiqué pour établir ce diagnostic. Cette dernière doit être suspectée en présence de signes d'hypothyroïdie associés à une carence hormonale autre (Annexe 4)[8] ou en cas d'hyperprolactinémie, d'acromégalie, de diabète insipide [13].

1.4.4 CONSÉQUENCES

L'hypothyroïdie avérée sur un long terme représente un risque au niveau cardiovasculaire. Des complications comme l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie avec une augmentation des lipoprotéines de faible densité (LDL) et une insuffisance coronarienne sont décrites. Le coma myxœdémateux est une autre complication rare. Il est associé à une mortalité de l'ordre de 50% et nécessite une prise en charge en unité de soins intensifs [9].

1.4.5 PRISE EN CHARGE

Plusieurs experts préconisent un dosage de la TSH en cas de suspicion clinique et/ou de profil à risque [6] :

- femme enceinte ou désirant une grossesse
- antécédent personnel ou familial de maladie auto-immune (diabète type 1, polyarthrite rhumatoïde...)
- antécédent thyroïdien (anticorps anti-TPO)
- goitre
- antécédent de chirurgie ou irradiation cervicale
- selon la médication actuelle (amiodarone, lithium)

Un dosage peut être envisagé si la prise de sang révèle une hypercholestérolémie, une hyponatrémie, une anémie macrocytaire ou des CPK augmentées.

Le dosage du taux de TSH circulant est l'examen de première intention selon les recommandations [6,7,12]. Si cette dernière est en dehors des normes du laboratoire, la T4 libre est ajoutée. La thyroxine libre permet d'apprécier la profondeur de l'hypothyroïdie. Les anticorps anti-TPO peuvent orienter vers une étiologie auto-immune. En effet, la thyroïdite d'Hashimoto est accompagnée dans 90% des cas d'anticorps anti-TPO. Lorsqu'ils sont négatifs, un dosage d'anticorps anti-thyroglobuline peut être indiqué même si ces derniers ne sont positifs que dans 20% à 50% des cas [10].

L'échographie thyroïdienne n'est pas nécessaire au diagnostic. Elle est indiquée en cas d'anomalie à la palpation thyroïdienne, de goitre, de suspicion ou présence de nodules [7].

1.4.6 TRAITEMENT

Le traitement consiste en une substitution quotidienne par lévothyroxine (forme synthétique de la T4) per os. La dose recommandée journalière est de 1,6 µg/kg. En cas de cardiopathie ischémique ou d'âge avancé (> 60 ans), la lévothyroxine sera instaurée avec prudence. Une faible dose (25 à 50 µg/j) est conseillée. Cette dernière sera adaptée par palier de 25 µg. De préférence, pour optimiser l'absorption au niveau intestinal, la lévothyroxine doit être prise avec un estomac vide. En effet, ce médicament est connu pour interagir avec d'autres xénobiotiques. Ceux-ci sont détaillés dans le Tableau 2 ci-dessous [7,10].

TABLEAU 2 : ÉLÉMENTS INTERAGISSANT AVEC L'ABSORPTION DE LA LÉVOTHYROXINE

Aliments	Le lait, le café, le soja et la papaye
Médicaments	Le fer, le calcium, les antiacides, les inhibiteurs de la pompe à protons, la cholestyramine
Maladies	La gastrite atrophique, la maladie coeliaque
Intervention	La chirurgie bariatrique

1.4.7 SUIVI

Un contrôle est recommandé dans les 6 à 8 semaines après instauration de la lévothyroxine ou après chaque adaptation du dosage. La réponse clinique au traitement sera évaluée dans les 3 à 6 mois. Une fois le patient sous traitement bien équilibré (les taux sériques de TSH et T4L dans les normes du laboratoire), une surveillance semestrielle puis annuelle est recommandée. Elle consiste en une anamnèse, un examen clinique et un taux sérique de TSH [6,14].

1.5 HYPOTHYROÏDIE FRUSTE

1.5.1 DÉFINITION – DIAGNOSTIC

Entre l'état euthyroïdien et l'hypothyroïdie avérée, il existe une entité à part entière : l'hypothyroïdie fruste ou infraclinique. Le diagnostic d'une hypothyroïdie fruste repose sur des résultats biologiques : un taux de TSH supérieur aux valeurs normales du laboratoire (> 4mUI/L), sans anomalie du taux sérique de T4 libre [7,15]. Ce diagnostic doit être confirmé par un second test sérique (TSH et T4L) réalisé dans un intervalle de 1 à 3 mois. Les symptômes d'une hypothyroïdie avérée peuvent parfois être présents à minima [14,15].

L'European Thyroid Association (ETA) distingue les patients atteints d'une hypothyroïdie infraclinique en deux catégories selon l'élévation du taux sérique de TSH [7] :

- taux sérique TSH > 10,0mUI/L
- taux sérique TSH entre 4,0 mUI/L et 10,0 mUI/L.

1.5.2 PRÉVALENCE

La prévalence de l'hypothyroïdie infraclinique oscille entre 4% à 10% [7]. Chez les plus de 65 ans, elle est estimée entre 8 à 18% [15,16].

1.5.3 ÉTIOLOGIES

Les causes d'une hypothyroïdie fruste sont les mêmes que celles de l'hypothyroïdie avérée. La principale étiologie est la thyroïdite d'Hashimoto. Un dosage des anticorps anti-peroxydase (anti-TPO) est donc généralement recommandé dans le bilan étiologique. La positivité de ces anticorps représente un facteur de risque d'une évolution vers une hypothyroïdie avérée [7,10,14].

1.5.4 DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Il existe plusieurs causes d'élévation sérique de la TSH [6,15]:

- période de convalescence d'une maladie non thyroïdienne
- après une thyroïdite de De Quervain ou une thyroïdite du post-partum
- interférence dans le dosage (anticorps hétérophiles, facteur rhumatoïde, macro-TSH)
- insuffisance surrénalienne non traitée
- adénomes hypophysaires sécrétant la TSH, hypothyroïdie centrale
- résistance aux hormones thyroïdiennes ou mutation du récepteur de la TSH

1.5.5 ÉVOLUTION

Approximativement un tiers des hypothyroïdies frustes évolueront vers une hypothyroïdie patente. Le taux annuel de progression est estimé entre 2 à 5%. Ce risque est d'autant plus important chez les femmes, en présence d'anticorps anti-TPO positifs et d'un taux sérique de TSH élevé [15]. Selon US Preventive Service Task Force, « environ 37% des personnes retrouvaient un état euthyroïdien spontanément, au bout de quelques années » [6]. D'autres

experts ont observé que le taux sérique de TSH se normalisait dans 46% des cas, 2 ans après le diagnostic, si la TSH était inférieure à 7 mUI/L [14,17].

1.5.6 PRISE EN CHARGE

Les experts estiment nécessaire de traiter les patients avec une TSH > 10 mUI/L pour prévenir une progression vers une hypothyroïdie clinique (TSH élevée et T4 libre basse) [7,14,15].

Pour les patients présentant une TSH entre 4,0 et 10,0 mUI/L, la prise en charge reste controversée vu les données limitées sur les risques et bénéfices du traitement [12,15,18].

Différents éléments doivent être pris en compte : l'âge, le taux sérique de TSH, la présence d'anti-TPO, l'antécédent de maladie thyroïdienne, la présence d'un goitre ou de symptômes potentiellement évocateurs d'une hypothyroïdie et les antécédents cardiovasculaires.

Selon l'European Thyroid Association (ETA), l'American Thyroid Association (ATA) et American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) [7,14,15] :

- si le taux de TSH est compris entre 4,5 mUI/L et 6,9 mUI/L, le traitement n'est pas recommandé. Un suivi par un dosage de TSH à 6 mois est proposé. Chez les octogénaires, un taux de TSH jusque 7 mUI/L peut être observé de manière physiologique [15]. Néanmoins, un traitement peut être envisagé en présence de symptômes. Dans ce cas, un contrôle de la symptomatologie doit être réalisé dans un intervalle de 3 à 6 mois après instauration. En cas de non amélioration de celle-ci, la lévothyroxine devra être arrêtée.
- si le taux de TSH est compris entre 7 mUI/L et 9,9 mUI/L, la prise en charge diffère en fonction de l'âge :
 - o < 65-70 ans : le traitement peut être considéré en cas de symptômes ou d'anticorps anti-TPO positifs ou de facteurs de risque cardiovasculaire
 - o > 65-70 ans : le traitement n'est pas recommandé généralement. Une attitude attentiste est préférée. Néanmoins, un traitement peut être discuté en cas de symptômes, goitre ou anti-TPO positifs. De nouveau, la pertinence du traitement est à réévaluer dans les 3 à 6 mois après sa mise en route.

1.5.7 TRAITEMENT

Si un traitement est recommandé, celui-ci consiste en une thérapie par lévothyroxine. La dose initiale se situe entre 25 et 50 µg/j chez les personnes âgées ou les personnes avec des

antécédents cardiovasculaires. Les précautions sont identiques à celles de l'hypothyroïdie patente [7].

1.5.8 SUIVI

Un contrôle par dosage sanguin de TSH (+/-T4L) devra être réalisé 6 à 8 semaines après la mise en route d'un traitement ou une adaptation du dosage. L'objectif est d'atteindre la fenêtre de référence du laboratoire de la TSH (0,5 – 2,5 mUI/L). Chez les personnes âgées, cet objectif peut atteindre jusque 6 mUI/L [15]. Une fois sous traitement bien équilibré, un suivi semestriel et ensuite annuel est recommandé.

Lorsqu'un traitement est instauré en vue d'améliorer les symptômes, celui-ci doit être réévalué dans un intervalle de 3 à 6 mois. En cas de non amélioration de la symptomatologie, la lévothyroxine doit être arrêtée [14].

2. MATÉRIEL ET MÉTHODE

2.1 OBJECTIFS

L'objectif de cette étude est d'évaluer la pratique et l'attitude des médecins généralistes du grand Charleroi face à une hypothyroïdie infraclinique chez l'adulte en dehors de la grossesse. Les résultats de cette étude sont ensuite comparés aux recommandations actuelles via une revue non systématique de la littérature. Par cette étude, j'aimerais rappeler certains messages de bonne pratique et amorcer une réflexion sur la réalité de la prise en charge de cette problématique en médecine générale.

2.2 RECHERCHE LITTÉRAIRE

Pour cette étude, j'ai réalisé une recherche non systématique dans la littérature scientifique. Je me suis intéressée aux ressources mises à disposition via le « proxyUCL » et via d'autres sites tels que le Cebam Digital Library Health (CDLH). Les bases de données principalement sollicitées sont PubMed, the Cochrane Library, Uptodate et JAMA. La littérature grise a été consultée via « Google ». Certains ouvrages de référence ont permis d'étayer mes recherches comme le livre de physiologie générale, la checklist de médecine interne et le Mikbook. Les

articles jugés pertinents pour l'écriture de ce travail de fin d'études ont été repris dans la bibliographie créée à l'aide du logiciel Mendeley.

Les articles sélectionnés ont été édités entre 2000 et 2019. Un de ces articles consistait en partie à une revue systématique de la littérature entre 1970 et 2013 [7].

Les mots clés utilisés sont : subclinical hypothyroidism, thyroid hormone therapy, quality of life, antibodies to thyroid peroxidase, levothyroxine.

Les codes d'indexation sont les suivants :

TABLEAU 3 : RÉPERTOIRE DES CODES D'INDEXATION

Q-Codes Version 2.5	International Classification of Primary Care
- QC14 : adulte ;	- T86 : goitre
- QC41 : dépendant d'un médicament sous prescription ;	- T81 : hypothyroïdie
- QD24 : compétence clinique ;	
- QD25 : continuité des soins ;	
- QD32 : gestion des problèmes de santé ;	
- QD325 : comportement de prescription ;	
- QD44 : prévention quaternaire ;	
- QD441 : surmédicalisation ;	
- QD444 : sur-dépistage ;	
- QD445 : sur-diagnostic ;	
- QD446 : sur-traitement ;	
- QR32 : étude quantitative ;	
- QS11 : gestion de la pratique ;	
- QS12 : économie de la pratique ;	
- QT32 : recommandation de bonne pratique ;	
- QT33 : lecture critique de littérature	

2.3 CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Critères d'inclusion :

- médecins généralistes ou assistants en médecine générale
- être membre de la Fédération des Associations des médecins Généralistes de la région de Charleroi (FAGC)

Critères d'exclusion :

- questionnaire incomplet
- médecins spécialistes

2.4 TYPE D'ÉTUDE

La méthode mise en œuvre pour répondre à la question de recherche est un questionnaire anonyme envoyé par courrier électronique aux assistants et aux médecins généralistes de Charleroi (FAGC). Les adresses e-mail ont été obtenues grâce à la base de données de la FAGC.

2.5 CONSTRUCTION DU QUESTIONNAIRE

Le questionnaire se compose de dix-huit questions : à choix unique, à choix multiples et deux questions ouvertes à réponse courte. Le temps pour y répondre est évalué entre 15-20 minutes.

Il est divisé en plusieurs parties distinctes :

- la première partie est une mise en bouche. En quelques lignes, le sujet et le but de l'étude réalisée sont établis. Elle reprend également les caractéristiques sociodémographiques des médecins volontaires : l'âge, le sexe, les années de pratique et le milieu d'exercice. Dans cette introduction, l'aisance face à une hypothyroïdie sera également investiguée.
- la deuxième partie renseigne l'exploration des troubles thyroïdiens et plus particulièrement de l'hypothyroïdie. Quels motifs incitent les médecins généralistes à doser la thyroïdostimuline ? Que demander dans une prise de sang lors d'une suspicion d'hypothyroïdie ? Dans ce chapitre, trois questions évaluent la fréquence de l'hypothyroïdie avérée et fruste ainsi que le pourcentage de patients sous lévothyroxine. De plus, l'attitude des médecins généralistes face à une découverte d'une TSH supérieure à 4 mUI/L est abordée.

- La troisième partie offre une vision sur le bilan envisagé par les participants pour explorer une hypothyroïdie infraclinique. Les motifs pour référer en médecine spécialisée sont également définis.
- La quatrième partie met à l'honneur les éléments influençant favorablement l'introduction d'un traitement.
- La cinquième partie concerne le suivi. Que faire et quand ? Quelle attitude face à une normalisation des tests biologiques concordant ou non avec l'amélioration des symptômes ?
- Enfin un commentaire peut être laissé selon l'appréciation de chacun.

2.6 RÉCOLTE DES DONNÉES

Le questionnaire de cette étude a été envoyé le 01/03/2021. Il est resté accessible jusqu'au 17/04/2021. La dernière participation à cette étude est enregistrée le 04/04/2021.

2.7 ANALYSE DES DONNÉES

Les réponses sont traitées sous forme d'un tableau EXCEL. Elles sont ensuite analysées au regard de la littérature actuelle, notamment les recommandations de bonnes pratiques.

Les résultats en pourcentage ont été associés à un intervalle de confiance de 95%. La formule utilisée est

$$IC = [p - 1,96\sqrt{(pq/N)} ; p + 1,96\sqrt{(pq/N)}]$$

où p est le résultat en pourcentage, q est l'inverse de p (égal à 1-p) et N est la taille de l'échantillon donné (nombre total de réponses).

Lors de ce travail, deux groupes ont été déterminés pour comparer de manière statistique la pratique des médecins interrogés. Pour ce faire, le test exact de Fisher a été utilisé puisque le nombre d'effectifs était inférieur à 5, ne permettant donc pas d'utiliser le test statistique d'indépendance khi-carré. Le premier groupe correspond au nombre de médecins ayant demandé la TSH seule lors de la 1^{ère} exploration, puis un dosage T4 libre et anticorps anti-TPO comme décrit dans les guidelines. Le second groupe correspond aux autres médecins (le nombre de médecins du groupe 1 est soustrait du nombre total de l'échantillon). Le calcul de ces p-valeurs a été réalisé grâce au site BiostaTGV (logiciel R).

2.8 PRÉCAUTIONS ÉTHIQUES

La confidentialité est assurée par le caractère anonyme du questionnaire. Les médecins généralistes du grand Charleroi ont été contactés par courrier électronique en tant que copies cachées (« Cci ») de telle sorte que les adresses e-mail ne soient pas visibles par les autres destinataires.

3. RÉSULTATS

3.1 CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉCHANTILLON

Sur 453 médecins sollicités dans la région du grand Charleroi, 65 ont répondu à cette étude. Le taux de participation s'élève à 14,35% dont 55,4% de femmes. 47,7% des participants étaient âgés entre 25 et 35 ans et 38,5% avaient moins de 5 ans de pratique. La majorité (61,5%) exerçait en milieu semi-urbain. Le Tableau 4 reprend les caractéristiques de l'échantillon.

TABLEAU 4 : CARACTÉRISTIQUES SOCIODÉMOGRAPHIQUES DES MÉDECINS INTERROGÉS.

<u>Variables</u>	<u>Nombres</u>	<u>Pourcentages</u>
Age :		
Entre 25 et 35 ans	31	47,7%
Entre 35 et 45 ans	8	12,3%
Entre 45 et 60 ans	8	12,3%
Plus de 60 ans	18	27,7%
Sexe :		
Femme	36	55,4%
Homme	29	44,6%
Années de pratique :		
Moins de 5 ans	25	38,5%

Entre 5 et 10 ans	7	10,8%
Entre 10 et 20 ans	7	10,8%
Entre 20 et 40 ans	17	26,2%
Plus de 40 ans	9	13,8%
Milieu de profession :		
Rural	8	12,3%
Semi-urbain	40	61,5%
Urbain	17	26,2%

La moitié des médecins se sentent à l'aise et un tiers se disent moyennement à l'aise concernant la prise en charge d'une hypothyroïdie. La Figure 4 illustre ce degré d'aisance.

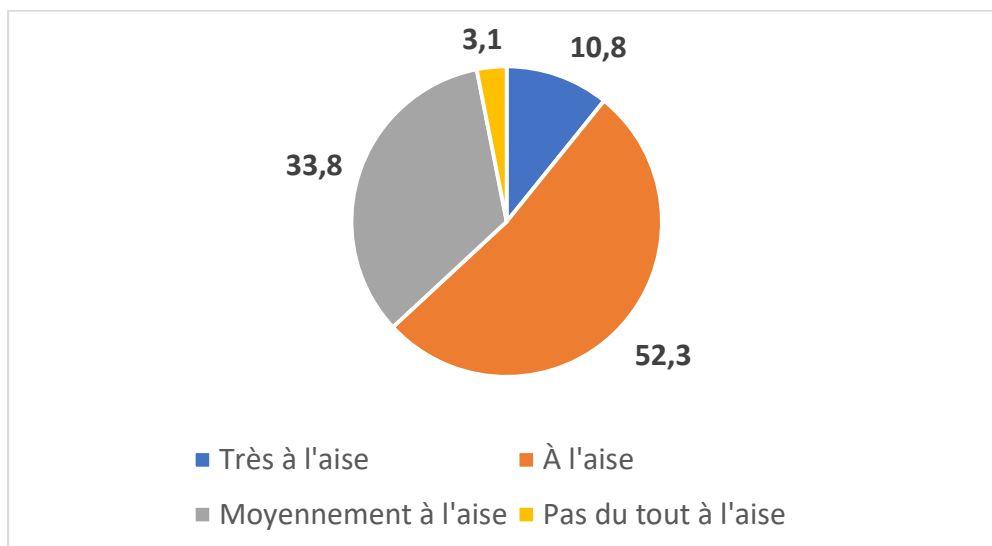


FIGURE 4 : DEGRÉ D'AISSANCE FACE À UNE HYPOTHYROÏDIE

3.2 DIAGNOSTIC

Comment diagnostiquer une hypothyroïdie avérée ou fruste ? Cette partie offre une idée (chiffrée) des différents motifs pour lesquels un dosage de la thyroïdostimuline est préconisé.

Respectivement 86,2% et 83,1% des participants estiment les plaintes et les signes cliniques comme étant une indication d'exploration des troubles thyroïdiens. La médication actuelle motive le dosage de la TSH selon 67,7% des médecins. Dans la moitié des cas, le dosage de la thyrostimuline est recommandé sur base des antécédents personnels et familiaux. Jusqu'à 83,1% des médecins jugent adéquat de réaliser ce dosage lors d'un bilan annuel.

Après avoir évalué les indications du dosage de la TSH, une nouvelle question apparaît : quel(s) test(s) demander en cas de suspicion d'hypothyroïdie ? Trois possibilités sont proposées et énoncées dans le Tableau 5. Une majorité (66,2%) de la population étudiée dose en première intention la TSH et T4 libre. 15,4% y ajoutent la T3 libre. Seulement 18,5% demandent uniquement le taux circulant de TSH.

TABLEAU 5 : DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE EN SUSPICION D'UNE HYPOTHYROÏDIE.

<u>Variables</u>	<u>Nombres</u>	<u>Pourcentages</u>	<u>IC</u>
TSH	12	18,5	[9,0 – 27,9]
TSH et T4 libre	43	66,2	[54,6 – 77,7]
TSH, T4 libre et T3 libre	10	15,4	[6,6 – 24,2]

Dans cette partie, les fréquences de l'hypothyroïdie avérée et infraclinique sont abordées. En moyenne, les médecins interrogés sont confrontés une fois tous les deux mois à une hypothyroïdie. Selon 87,7 % des participants, l'hypothyroïdie fruste est plus répandue que l'avérée.

La Figure 5 donne la proportion de patients adultes sous lévothyroxine. L'intervalle moyen pondéré de ces résultats est situé entre 10% et 30%.

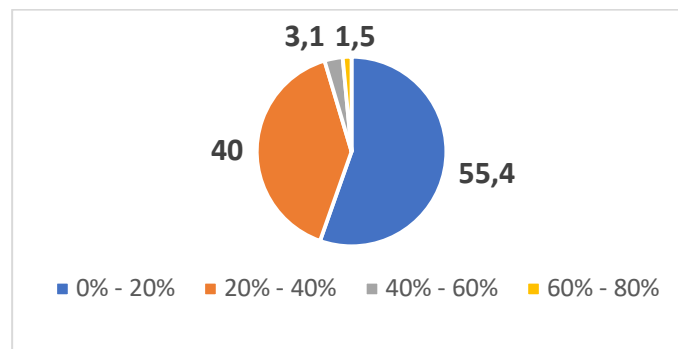


FIGURE 5 : PROPORTION DE LA PATIENTÈLE ADULTE SOUS LÉVOETHYROXINE.

Suite à une prise de sang, un premier taux de TSH élevé est mis en évidence. Trois prises en charge sont proposées selon l'élévation de thyroïdostimuline comme illustré dans la Figure 6. Lorsque la TSH est entre 4,0 mUI/L et 10 mUI/L, on remarque une tendance à contrôler le taux circulant à distance (82,81%). Les avis semblent plus partagés si le taux de TSH est supérieur à 10 mUI/L. En effet, deux tendances sont observées : l'introduction d'un traitement (60,66%) et le recours à un avis spécialisé (31,15%).

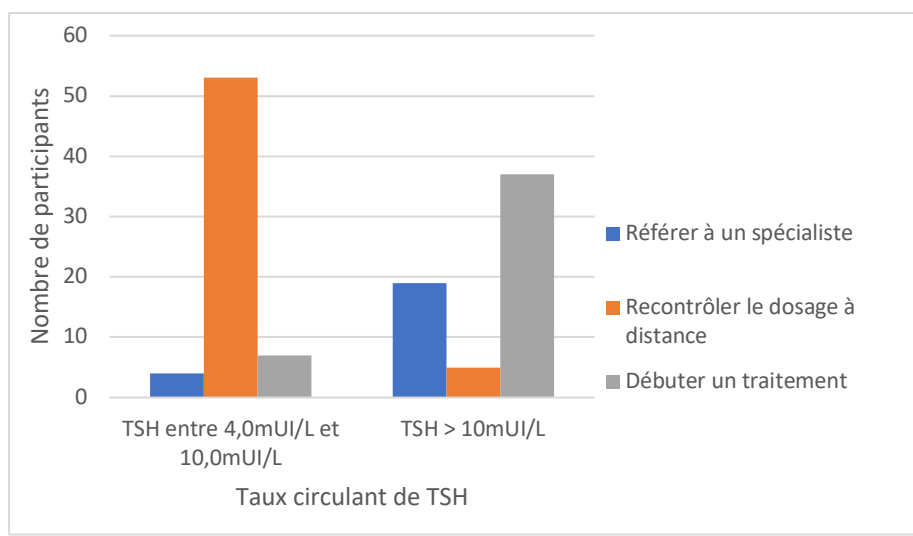


FIGURE 6 : PRISE EN CHARGE DES MÉDECINS INTERROGÉS SELON L'ÉLEVATION DU TAUX SÉRIQUE DE TSH.

Quand réaliser ce contrôle à distance? Sur 53 médecins ayant choisi cette option, 47 le réalisent entre 1 à 3 mois. Les 6 autres participants ne se sont pas prononcés ou le réalisent entre 3 et 6 mois ou en deçà du premier mois (Tableau 6).

TABLEAU 6 : LES DÉLAIS DE CONTRÔLE APRÈS UN PREMIER RÉSULTAT DE TSH ÉLEVÉ.

<u>Délais du contrôle</u>	<u>Nombre</u>	<u>Pourcentage</u>	<u>IC</u>
< 1 mois	1	1,9	[0 – 5,5]
1 à 3 mois	47	88,7	[80,1 – 97,2]
3 à 6 mois	2	3,8	[0 – 8,9]
Abstention	3	5,7	[0 – 11,9]

3.3 BILAN

Pour réaliser un bilan d'hypothyroïdie fruste, une majorité de médecins demandent au minimum la TSH, la T4 libre et les anticorps anti-TPO. Ils représentent 86,44% (IC [77,70 – 95,18]) de la population étudiée. Pour 49,2% des praticiens interrogés, le dosage de la T3 semble nécessaire pour explorer une hypothyroïdie fruste. A l'inverse, 46,15% n'en tiennent pas compte. Les anticorps anti-thyroglobuline (anti-Tg) sont demandés dans 60% des cas et 12,3% ne préfèrent pas statuer sur cet élément biologique. 60% des médecins se renseignent sur le profil lipidique des patients. L'échographie thyroïdienne est utilisée comme un examen complémentaire dans 73,85%. 24,62% des médecins n'y ont pas recouru. Les résultats sont détaillés dans le Tableau 7.

TABLEAU 7 : LES ÉLÉMENTS BIOLOGIQUES ET EXAMENS COMPLÉMENTAIRES NÉCESSAIRES LORS D'UN BILAN D'UNE HYPOTHYROÏDIE FRUSTE

<u>Éléments</u>	<u>OUI</u>	<u>NON</u>	<u>Sans avis</u>
TSH	64	1	0
T4 libre	63	2	0
T3 libre	32	30	3
Anticorps anti-peroxydase (Ac anti-TPO)	52	7	6
Anticorps anti-thyroglobuline (Ac anti-Tg)	39	18	8
Anticorps anti-récepteur de la TSH (TSI)	28	29	8
Thyroglobuline	25	30	10
Hémogramme (NFS)	33	21	11
Glycémie à jeun	38	18	9
Bilan lipidique	39	14	12
Fonction rénale (urée et créatinine)	33	16	16
Ionogramme	29	21	15
Échographie thyroïdienne	48	16	1
Scintigraphie thyroïdienne	16	42	7
Iodurie 24h	7	48	10

70,8% des participants réfèrent uniquement les cas qui leur semblent complexes. Après un bilan et pour mesurer la nécessité d'un traitement, 20 % des praticiens font appel à un endocrinologue. Le reste des participants demandent un avis chez le spécialiste face à une anomalie du taux de thyroïdostimuline.

3.4 TRAITEMENT

Pour quelles raisons initier un traitement ? Quels éléments nous incitent à passer le pas ? Ce chapitre permet de mesurer l'importance de différents déterminants selon un échantillon des médecins généralistes du grand Charleroi.

A première vue, trois éléments jouent principalement sur la mise en route d'un traitement. Par ordre d'importance : une TSH > 10 mUI/L, la présence d'un goitre et l'asthénie. En deuxième position, nous retrouvons une TSH entre 4,0 et 10,0 mUI/L, les anticorps anti-TPO, des symptômes tels que l'asthénie, la dépression et la constipation. Dans la moitié de la population étudiée, les antécédents et/ou les facteurs de risques cardiovasculaires influencent favorablement la mise en route d'un traitement. Pour la majorité des médecins interrogés, le sexe, l'hypercholestérolémie, l'obésité, l'âge et le traitement n'ont pas d'impact sur la balance « pour ou contre » l'introduction d'une hormonothérapie. Selon 20% des participants, l'âge et le sexe n'influencent pas la décision d'un traitement (Tableau 8).

TABLEAU 8 : IMPORTANCE DE DIFFÉRENTS ARGUMENTS INFLUENÇANT LA MISE EN PLACE D'UNE THÉRAPIE MÉDICAMENTEUSE.

<u>Arguments</u>	<u>=</u>	<u>0</u>	<u>±</u>	<u>++</u>
TSH entre 4mUI/L et 10mUI/L	11%	22%	51%	17%
TSH > 10mUI/L	0%	0%	6%	94%
Anticorps anti-TPO positifs	11%	22%	35%	32%
Hypercholestérolémie	15%	51%	17%	17%
Age	20%	46%	25%	9%
Sexe	20%	58%	15%	6%
BMI > 25	12%	51%	31%	6%
Antcd d'une maladie CV ou FR	12%	38%	35%	15%
Traitement	12%	43%	34%	11%

Présence d'un goitre	11%	9%	29%	51%
Asthénie	8%	9%	42%	42%
Constipation	9%	28%	40%	23%
Dépression	8%	23%	42%	28%

3.5 SUIVI

Après avoir posé le diagnostic et exploré l'hypothyroïdie infraclinique, une troisième question se pose : quel suivi adopter ? Selon l'échantillon interrogé, 98,5% contrôlent la TSH et 9,2% la dosent seule. 83,1% des médecins la contrôlent en association avec la T4 libre. Les anticorps anti-TPO sont demandés dans 23,1% des cas et la T3 libre par 20% des participants. 46,2% des médecins réévaluent les symptômes dans le cadre du suivi.

En l'absence d'indication de traitement, 38,6% réalisent un contrôle dans les 2 à 3 mois et 21,1% dans les 6 à 8 semaines. Selon 19,3% de la population interrogée, le suivi doit être réalisé à 6 mois.

Lorsqu'un traitement est débuté, 35,4% de l'échantillon surveille la fonction thyroïdienne entre 6 et 8 semaines. Tandis que 43,1% le fait entre 2 et 3 mois. Dans l'échantillon, 9 médecins surveillent la biologie entre 2 et 4 semaines, 4 participants à 6 mois et 1 à un an (Tableau 9).

TABLEAU 9 : REPRÉSENTATION DES DÉLAIS DE CONTRÔLE APRÈS BILAN SANS THÉRAPIE ET APRÈS INSTAURATION D'UN TRAITEMENT

<u>Variables</u>	<u>Nombre</u>	<u>Pourcentage</u>	<u>IC</u>
Contrôle sans instauration de traitement			
2 à 4 semaines	10	17,54	[7,7 – 27,4]
6 à 8 semaines	12	21,10	[10,5 – 31,6]
2 à 3 mois	22	38,60	[26 – 51,2]
6 mois	11	19,30	[9 – 29,5]
1 an	2	3,51	[0 – 8,3]

Contrôle après instauration d'un traitement			
2 à 4 semaines	9	13,85	[5,5 – 22,2]
6 à 8 semaines	23	35,38	[23,8 – 47]
2 à 3 mois	28	43,08	[31 – 55,1]
6 mois	4	6,15	[0,3 – 12]
1 an	1	1,54	[0 – 4,5]

Lors du contrôle sous traitement, le taux sérique de TSH se normalise (Figure 7). Deux possibilités sont proposées :

- dans la première situation, on remarque une amélioration des symptômes. 98,46% des médecins interrogés poursuivent le traitement instauré à dose identique.
- Dans la seconde situation, il n'y a pas amélioration de la symptomatologie malgré le traitement. Dans 15,38% des cas, le traitement est poursuivi tel quel. 73,85% des participants adaptent la dose de lévothyroxine. Tandis que 10,77% des médecins mettent fin au traitement.

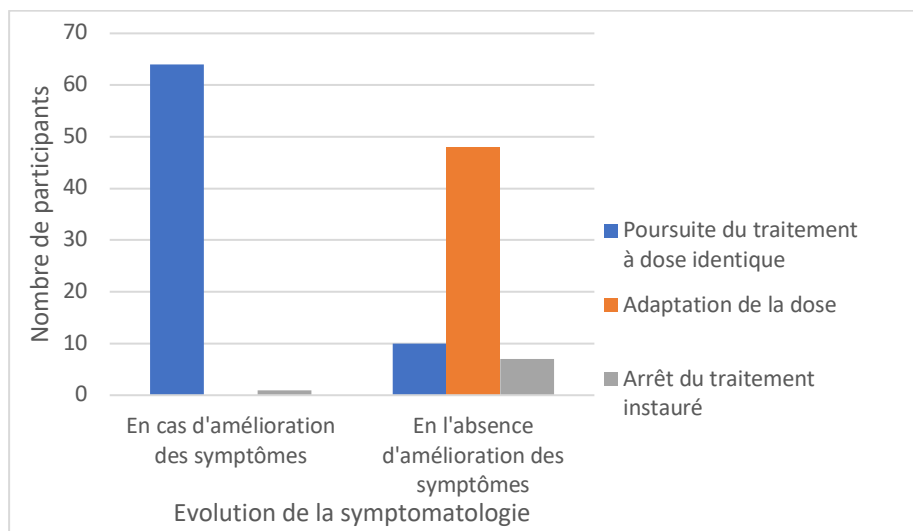


FIGURE 7 : ÉVALUATION DE LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE SELON L'ÉVOLUTION DE LA SYMPTOMATOLOGIE

Dans cette étude, la satisfaction du patient sous traitement était abordée. Pour les trois quarts des médecins interrogés, c'est le cas. 20% des participants affirment que leurs patients semblent indifférents à la thérapie. Aucun retour n'est précisé dans 6% des cas. Sur l'échantillon de médecins questionnés, un éventuel mécontentement n'a pas été recensé.

4. DISCUSSION

4.1 INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS SUR BASE DE LA LITTÉRATURE

4.1.1 INTRODUCTION - GÉNÉRALITÉS

Selon la Haute Autorité de Santé¹ (HAS), les médecins généralistes sont les principaux initiateurs de lévothyroxine. En 2013, Ils représentaient jusqu'à 74% des primo-prescripteurs selon l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament Française (ANSM)[6].

En moyenne, les médecins interrogés estiment que 10 à 30% de leur patientèle est sous lévothyroxine. Les résultats de cette étude laissent entendre que les hypothyroïdies avérées et frustes sont fréquentes en médecine générale. Ces chiffres interpellent si on les compare aux prévalences de ces deux entités (respectivement 1% et entre 4% et 10%)[6,7]. Sommes-nous pour autant à l'aise face à une hypothyroïdie ? Pour une majorité, oui. Cependant, cette pathologie peut être déstabilisante selon 36,9% des participants.

Pourquoi une telle différence entre la prévalence et la proportion de patientèle sous thérapie de substitution? Peut-être est-ce lié à l'accessibilité des tests sérologiques ou à un dépistage trop intensif ? Dans cette étude, 83,1% des médecins ont réalisé un dosage de la thyrostimuline dans le cadre d'un bilan annuel, sans symptômes évocateurs. Pourtant, selon l'US Preventive Task Force, *les données sont insuffisantes pour évaluer la balance risque bénéfice du dépistage de dysthyroïdie chez l'adulte, en l'absence de symptômes* [6]. Si on compare les résultats de cette étude aux guidelines, seuls 7,7% (IC [1,2 – 14,2]) de l'échantillon suit les recommandations de bonne pratique, c'est à dire doser la TSH en cas de suspicion

¹ La Haute autorité de santé (HAS) est une autorité publique française indépendante à caractère scientifique visant à renforcer la qualité et la pérennité de notre système de santé.

clinique et/ou de profil à risque (cfr 1.5.5 Prise en charge de l'hypothyroïdie) [6,7]. D'autres raisons peuvent expliquer un dépistage trop intensif. En effet, les plaintes comme la fatigue, la constipation et les troubles de l'humeur sont des motifs fréquents de consultation. Elles représentent le principal motif de dosage du taux de TSH selon l'échantillon étudié (86,2%). La fréquence, le manque de spécificité et l'inconstance de ces plaintes poussent certainement les médecins généralistes à recourir à ce test biologique. Ces dépistages et bilans peuvent mener à la découverte d'anomalies biologiques, associées à peu ou pas de symptômes : les hypothyroïdies infracliniques.

Lors d'une suspicion d'hypothyroïdie, on remarque une différence entre l'attitude attendue (littérature) et l'attitude réelle de l'échantillon de médecins généralistes volontaires. Dans ce contexte, la TSH et la T4 libre sont demandées en première intention dans 66,2% des cas. Seulement 18,5% des participants demandent la TSH seule, comme recommandé dans la littérature, pour dépister une hypothyroïdie primaire [6,8]. Nous recourons trop rapidement au dosage de T4 libre. Peut-être est-ce pour gagner du temps ? Selon les guidelines de bonne pratique, la T4 libre doit être demandée en seconde intention, lorsque la TSH est élevée. En effet, la T4 libre permet alors d'apprécier la sévérité de l'hypothyroïdie primaire avérée, ou de soupçonner une hypothyroïdie fruste ou d'écarter une hypothyroïdie centrale [8].

Qu'en est-il du taux sérique de la T3 libre ? Cette étude révèle que 15,4% (IC [6,6 – 24,2]) des médecins interrogés cochent ce test biochimique dans le cadre du diagnostic et 49,2% y recourent lors de la mise au point de l'hypothyroïdie infraclinique. Pourtant, l'intérêt du dosage de la T3 libre dans ce contexte n'a pas été démontré jusqu'à présent [6]. Les experts préconisent ce dosage dans des situations particulières comme la prise d'amiodarone, en présence d'un nodule chaud ou d'une hyperthyroïdie [4].

Aurions-nous une tendance à dépister trop intensément les troubles thyroïdiens ? Ces résultats le suggèrent. Quelles conséquences peuvent en découler ? Une découverte d'anomalies biologiques avec peu ou pas de symptômes ? Un sur-diagnostic ? Quel coût financier cela représente-t-il ?

Face à la découverte d'une anomalie du taux de thyroïdostimuline, la prise en charge diffère selon le taux d'élévation de celle-ci. Lorsque le taux de TSH se situe entre 4,0 et 10 mUI/l, la majorité des médecins contrôlent le dosage dans un intervalle de 1 à 3 mois (88,7% avec IC [80,1 – 97,2]). Tandis que, lorsque le taux est supérieur à 10,0 mUI/l la majorité des participants initient un traitement (60,66%) ou réfèrent le patient à un spécialiste (31,15%). Dans l'ensemble, la prise en charge a l'air conforme aux guidelines. Pourtant, une subtilité apparaît : la notion de contrôle pour établir le diagnostic d'une hypothyroïdie fruste. En réalité, plusieurs causes peuvent expliquer une augmentation transitoire de la TSH (thyroïdite de De Quervain, traitements médicamenteux...). Deux dosages de TSH pathologiques (élevés) sont donc nécessaires. Pourquoi une telle précaution ? Certainement, pour éviter d'instaurer un traitement substitutif pour des anomalies biologiques (avec peu de symptômes) qui peuvent dans un tiers des cas se normaliser spontanément [6,7,12,14,15].

4.1.2 BILAN

En ce qui concerne l'exploration de l'hypothyroïdie fruste, les avis sont partagés à propos des examens complémentaires (biologie et imagerie). Mais 86,44% (IC [77,70 – 95,18]) réalisent au minimum le dosage de la TSH, T4 libre et les anticorps anti-TPO. Ces dosages correspondent au bilan initial d'une hypothyroïdie fruste [6,10]. La T4 libre permet d'affirmer le caractère infraclinique. Tandis que les anticorps renseignent sur l'éventuelle étiologie auto-immune. Le bilan lipidique est demandé par 60% des médecins. Celui-ci peut intervenir dans la décision d'un traitement. Même si l'hypercholestérolémie seule motive peu les médecins interrogés (34%) à débiter un traitement.

73,85% de la population demande une échographie thyroïdienne dans le bilan. Selon certains auteurs [7,14], l'échographie peut appuyer une étiologie auto-immune par visualisation d'une hypo-échogénéité ou une thyroïde inhomogène. Mais elle n'est pas recommandée pour l'exploration d'une hypothyroïdie infraclinique. Les indications de l'échographie sont l'anomalie à la palpation thyroïdienne, la présence d'un goitre, la suspicion ou le suivi de nodule [19].

4.1.3 TRAITEMENT

Selon la population de médecins interrogés, certains arguments jouent plus que d'autres dans la décision d'un traitement hormonal de substitution : l'importance de l'élévation de TSH (> 10 mUI/L, 100% des médecins interrogés), certains symptômes comme l'asthénie, la présence d'une goitre ou d'anticorps anti-TPO et en moindre mesure les antécédents et/ou les facteurs de risque cardiovasculaire. D'autres ne semblent pas influencer cette décision : l'âge (34%) et le sexe (22%).

Derrière cette question s'en cache une autre : pourquoi voulons nous traiter ? Quels sont les bénéfices espérés ? Plusieurs articles présentent trois arguments pour instaurer un traitement [7,14,15,20] :

- éviter la progression vers une hypothyroïdie avérée
- soulager la symptomatologie
- éviter les complications associées à l'hypothyroïdie infraclinique

Le premier but est d'éviter l'évolution vers une hypothyroïdie patente dont les complications nous sont bien connues (cfr définition et conséquences). Quels éléments nous permettent de suspecter une progression ? Selon plusieurs études, l'importance du taux de TSH (> 10 mUI/L) et la positivité des anticorps anti-TPO représentent des facteurs de risque d'évolution. En effet, le taux de progression vers une hypothyroïdie manifeste s'élève à 4,3% par an lorsque les anticorps anti-TPO sont positifs. Tandis que ce taux de progression est de 2,6% par an en leur absence [7,20]. Malgré la prédominance féminine et la majoration de la prévalence avec l'âge dans le cadre de l'hypothyroïdie, les médecins interrogés ne semblent pas en tenir compte dans la décision d'un traitement.

Le second argument est de soulager les symptômes du patient. L'asthénie, la constipation et les troubles de l'humeur sont déterminants pour instaurer un traitement hormonal selon l'étude réalisée. Dans la littérature, si le taux de TSH se situe entre 4 et 10 mUI/l, un traitement par lévothyroxine peut être discuté en présence de symptômes. Si cette décision est retenue, il faudra alors s'assurer d'obtenir un taux de TSH dans les normes du laboratoire et de l'amélioration de la symptomatologie dans les 3 à 6 mois. Dans le cas contraire, l'indication de maintenir le traitement prend fin [7]. Néanmoins, une étude de grande envergure vient

remettre cet argument en doute chez les personnes de plus de 65 ans. Cet essai clinique multicentrique européen randomisé en double aveugle (TRUST) a comparé l'administration de lévothyroxine versus placebo chez les personnes âgées atteintes d'hypothyroïdie fruste. Les résultats de cette étude n'ont pas montré de bénéfice significatif d'un traitement par lévothyroxine en terme de qualité de vie chez les plus de 65 ans [16,21]. Une autre étude va également dans ce sens : l'instauration de la L-thyroxine® n'est pas associée à une amélioration significative de la qualité de vie, ou des symptômes dans un contexte d'hypothyroïdie fruste chez l'adulte en dehors de toute grossesse [18].

Un troisième argument est d'éviter les complications. Même si celles-ci sont moins bien établies. L'hypothyroïdie fruste peut être associée à un risque majoré de maladies cardiovasculaires : une insuffisance cardiaque, une maladie coronarienne, une dysfonction diastolique et une augmentation des résistances vasculaires périphériques. Elle peut être également associée à une majoration du cholestérol total et des LDL oxydés. Ces complications sont présentes si la TSH est supérieure à 10 mUI/L. Cependant, le bénéfice d'un traitement par lévothyroxine reste controversé. Certains voient une amélioration du profil lipidique, mais la plupart pas de manière significative. Deux études observationnelles au Royaume-Uni et au Danemark décrivent une plus-value au niveau cardiovasculaire chez les moins de 70 ans [15]. Les autres études ne montrent pas ce bénéfice, quel que soit l'âge [15,20]. Le manque de données ne permet pas de conclure à une réduction de la morbidité ou mortalité cardiovasculaire sous traitement en cas d'hypothyroïdie fruste [14,15].

D'autres éléments doivent être pris en considération avant d'instaurer un traitement. Premièrement, tout traitement n'est pas sans conséquence. Selon une étude menée au Royaume-Uni, plus de 10% des patients gardent une TSH supérieure à 10 mUI/L et 6% obtiennent une TSH en dessous de 0,1 mUI/L cinq ans après l'instauration d'un traitement par lévothyroxine [22]. Le risque d'effets secondaires liés à l'hormonothérapie est important en cas de sur-traitement (fibrillation auriculaire, angor). Ces chiffres montrent la nécessité d'un suivi. Deuxièmement, tout traitement représente un investissement personnel pour le patient (prise quotidienne d'un médicament à long terme) et un coût pour le patient, ainsi qu'à la société (médicaments, monitoring sanguin...).

4.1.4 SUIVI

Les avis semblent diverger concernant la surveillance biologique. La grande majorité des participants dosent la TSH avec la T4 libre. 9,2% se limitent à demander la TSH seule, comme recommandé selon l'ETA. Un trop grand nombre de médecins contrôlent la T3 libre (20%) et les anticorps anti-péroxydases (23,1%). Les anticorps ont une place uniquement dans le bilan étiologique d'une hypothyroïdie fruste ou avérée [10].

La surveillance de l'amélioration des symptômes est réalisée dans la moitié des cas lors de cette étude. Ce chiffre étonnant soulève une question : est-ce une incompréhension ou une ambiguïté liée à la question posée ? La surveillance de la symptomatologie a toute sa place dans le suivi. D'autant plus si la symptomatologie est la raison pour laquelle un essai thérapeutique a été débuté. Comme cité plus haut, en l'absence d'amélioration ou face à l'apparition d'effets secondaires dans les 3 à 6 mois, le traitement doit être interrompu [6,7,14,15].

De manière générale, les résultats concernant le délai de contrôle sont partagés également. En l'absence de traitement, on remarque une tendance à faire un contrôle trop précoce par rapports aux recommandations (6 mois). Peut-être par peur d'une évolution vers une hypothyroïdie franche ? Si un traitement a été instauré, la surveillance est réalisée par un tiers des praticiens entre 6 et 8 semaines, comme attendu sur base de la littérature[14].

Un dernier point était abordé : la satisfaction des patients sous traitement. Cette étude révèle que la majorité des médecins généralistes interrogés ont un retour positif de l'hormonothérapie. Surprise est de constater qu'aucun des participants n'a décrit de mécontentement.

4.2 ANALYSE

Pour compléter cette première partie d'interprétation. Une dimension statistique est apportée au travers de la p-valeur calculée à partir du test exact de Fisher. Sur base des recommandations de bonne pratique, on distingue deux groupes :

- Groupe 1 : médecins prescripteurs d'un dosage de TSH lors du premier bilan, puis de la T4 libre et des anticorps anti-TPO dans un second temps (n = 9). Ce groupe correspond aux médecins qui suivent les guidelines.
- Groupe 2 : médecins restants. Le nombre de l'échantillon dont on soustrait le nombre de médecins comptabilisés dans le groupe 1 (n = 56).

Le Tableau 10 reprend les différentes caractéristiques de l'échantillon étudié. L'analyse réalisée montre une différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant l'expérience entre 10 et 20 ans (p-valeur = 0,53%). Ce résultat suggère que les guidelines sont mieux respectées par les médecins avec ce niveau d'expérience. On peut aussi observer que la p-valeur des âges entre 35-45 ans est proche de 5% (p-valeur = 7,35%). Les praticiens dans cette tranche d'âge tendent à mieux suivre les guidelines. Cette tranche d'âge correspond à une expérience de 10 et 20 ans. Une autre thèse met en évidence une significativité liée à l'âge et suggère que les médecins plus âgés suivent mieux les recommandations de bonne pratique [5].

TABLEAU 10 : COMPARAISON DES CARACTÉRISTIQUES SOCIODÉMOGRAPHIQUES DES 2 GROUPES.

	Gr1 (n=9)	Gr2 (n=56)	p-valeur
Sexe :			
Femme	4	32	49,73%
Homme	5	24	49,73%
Age :			
Entre 25 et 35 ans	2	29	15,27%
Entre 35 et 45 ans	3	5	7,35%
Entre 45 et 60 ans	1	7	100,00%
Plus de 60 ans	3	15	69,90%
Expérience :			
Moins de 5 ans	2	23	46,34%
Entre 5 et 10 ans	0	7	58,03%
Entre 10 et 20 ans	4	3	0,53%
Entre 20 et 40 ans	0	17	9,75%
Plus de 40 ans	3	6	10,19%

Lieu d'exercice :			
Milieu semi-urbain	3	37	7,64%
Milieu urbain	4	13	22,50%
Milieu rural	2	6	30,50%

Si on regarde les données significatives, les médecins suivant les guidelines ne prescrivent pas d'ionogramme (p-valeur = 0,33%) en comparaison aux autres. Lorsqu'on s'intéresse aux arguments en faveur de la mise en route d'un traitement, ces mêmes médecins instaurent moins vite un traitement si le taux de TSH se situe entre 4,0 mUI/L et 10,0 mUI/L (p-valeur = 4,84%).

TABLEAU 11 : COMPARAISON DES PRESCRIPTIONS ENTRE LES 2 GROUPES :

Proportion sous L-thyroxine			
Entre 0 - 20%	6	30	71,99%
Entre 20 et 40%	3	23	73,07%
Entre 40 et 60%	0	2	100,00%
Entre 60 et 80%	0	1	100,00%
1er bilan :			
<i>-TSH entre 4mUI/L et 10mUI/L</i>			
Référer à un spécialiste	0	4	100,00%
Contrôler à distance	8	45	100,00%
Débuter un traitement	0	7	58,03%
<i>-TSH > 10mUI/L</i>			
Référer à un spécialiste	2	17	100,00%
Contrôler à distance	1	4	53,75%
Débuter un traitement	6	31	72,08%
Examens complémentaires			
TSH	9	55	100,00%
T4	9	54	100,00%
T3	2	30	14,87%
Ac anti-TPO	9	43	18,54%

Ac anti-TG	6	33	73,07%
TSI	3	25	72,08%
Thyroglobuline	5	20	28,85%
Hémogramme NFS	4	29	73,30%
Glycémie à jeun	4	34	47,18%
Bilan Lipidique	6	33	73,07%
Fonction rénale (urée et créatinine)	2	31	8,24%
Ionogramme	0	29	0,33%
Échographie thyroïdienne	6	42	68,68%
Scintigraphie	2	14	100,00%
Iodurie 24h	0	7	58,03%
Facteur d'instauration d'un traitement			
TSH entre 4mUI/L et 10mUI/L	3	41	4,84%
TSH > 10mUI/L	9	56	100,00%
Anticorps anti-TPO positifs	5	39	45,46%
Hypercholestérolémie	3	19	100,00%
Age	2	20	70,63%
Sexe	1	13	67,04%
BMI > 25	2	22	46,62%
Antcd cardio et FR	4	28	100,00%
Traitement	5	24	49,73%
Goitre	7	45	100,00%
Asthénie	7	47	64,20%
Constipation	4	37	27,21%
Dépression	5	40	43,98%

Comme illustré dans le Tableau 12, les médecins suivant les guidelines demandent moins la T4 libre dans le cadre du suivi, par rapport aux autres (p-valeur = 3,76%).

TABLEAU 12 : COMPARAISON DE LA PRESCRIPTION CONCERNANT LE SUIVI ENTRE LES 2 GROUPES.

Suivi hypothyroïdie fruste			
TSH	9	55	100,00%
T4 libre	5	49	3,76%
T3 libre	0	13	18,54%
Anticorps anti-péroxydase	1	14	67,19%
Symptômes	4	26	100,00%
Délai de contrôle si traitement			
2 à 4 semaines	2	7	60,01%
6 à 8 semaines	4	19	70,94%
2 à 3 mois	3	25	72,08%
6 mois	0	4	100,00%
1 an	0	1	100,00%
Délai de contrôle si pas de traitement			
2 à 4 semaines	1	9	100,00%
6 à 8 semaines	2	10	66,73%
2 à 3 mois	3	19	100,00%
6 mois	1	10	100,00%
1 an	0	2	100,00%
Amélioration des symptômes et taux sérique normal			
Poursuite du traitement	9	55	100,00%
Adaptation de la dose	0	0	100,00%
Arrêt du traitement	0	1	100,00%
Absence amélioration des symptômes et taux sérique normal			
Poursuite du traitement	1	9	100,00%
Adaptation de la dose	6	42	68,68%
Arrêt du traitement	2	5	24,71%

4.3 FORCES ET FAIBLESSES DE L'ÉTUDE

Une des forces de cette étude est de montrer la nécessité de garder une formation continue. Même si cette problématique est fréquemment rencontrée en médecine générale, elle semble peu aisée. Savoir que nous pouvons adapter notre prescription, améliorer la qualité et la pertinence des soins à notre échelle, me séduit particulièrement dans le cadre du dépistage de troubles thyroïdiens et de l'hypothyroïdie fruste.

La première limite de cette étude est le faible taux de participation. Peut-être est-ce lié à la courte période d'accessibilité au questionnaire? Un manque de temps des médecins généralistes dans ce contexte de pandémie? Une plus grande participation renforcerait la pertinence et la crédibilité de cette étude. En effet, la petitesse de l'échantillon influence péjorativement la pertinence des p-valeurs et des intervalles de confiance calculés.

De plus, le questionnaire réalisé soulève quelques ambiguïtés à posteriori. Faire valider scientifiquement ce questionnaire aurait permis d'éviter des problèmes de compréhension ou d'interprétation de certaines questions.

Ce travail comprend plusieurs biais. Premièrement, une revue non systématique de la littérature fait naître un biais de sélection. Deuxièmement, il existe un biais de recrutement et d'échantillonnage. Le questionnaire a été envoyé aux médecins généralistes du grand Charleroi. Ceux dont le courriel dans les fichiers de la FAGC n'était pas correcte n'ont pu participer à cette enquête. Enfin, les collègues proches, les amis et les connaissances sont plus enclins à répondre au questionnaire.

4.4 PERSPECTIVES

Cette étude offre l'occasion d'apporter un regard critique sur la pratique réelle face aux guidelines. Cette problématique montre toute l'importance de la formation continue qui permet de se tenir au goût du jour dans notre métier.

En tant que médecin généraliste et primo-prescripteur de lévothyroxine, nous pouvons adapter notre prescription et améliorer la qualité et la pertinence des soins dans le cadre du dépistage de troubles thyroïdiens et de l'hypothyroïdie fruste en :

- diminuant ce dépistage trop intensif, et donc la possibilité d'un sur-diagnostic,
- améliorant la réflexion sur la décision d'un traitement et le suivi,
- limitant les risques d'effets secondaires lié à un éventuel surtraitement,
- diminuant le coût en investissement personnel et financier pour le patient et la société.

Comment sensibiliser davantage les médecins généralistes face à cette problématique ? Des formations interactives, des rappels sur les protocoles de prise de sang, des aides à la consultations (site SSMG) peuvent être envisagés (Annexe 5).

5. CONCLUSION

Les médecins généralistes sont fréquemment confrontés aux hypothyroïdies frustes dans leur pratique. Ils jouent donc un rôle important dans le diagnostic, le bilan et la prise en charge de ces dysthyroïdies.

L'étude a permis d'évaluer les différentes pratiques de 65 médecins généralistes de Charleroi face à une hypothyroïdie fruste chez l'adulte. A la lumière de la littérature, cette étude met en évidence une différence entre la pratique des médecins et les recommandations de bonne pratique. Cette enquête révèle une tendance des médecins à dépister de manière trop intensive (bilan annuel en l'absence de symptômes). Le risque de sur-diagnostic ne peut donc être écarté. Concernant l'exploration de l'hypothyroïdie fruste, les avis sont partagés. Dans l'ensemble, les praticiens interrogés ont demandé au minimum la TSH, la T4 libre et les anticorps anti-TPO comme proposé dans la littérature. D'autres explorations non recommandées restent trop souvent réalisées : T3 libre, échographie, ...

En ce qui concerne le traitement, l'ensemble des médecins estiment qu'un taux de TSH supérieur à 10 mUI/L est un argument en faveur d'une hormonothérapie. Ceci semble conforme aux guidelines, en particulier si ce taux est obtenu lors d'un deuxième contrôle

biologique. Mais d'autres éléments influencent également la mise en place d'un traitement : les symptômes, la présence d'un goitre ou d'anticorps...

Concernant la surveillance biologique et le délai de contrôle, les avis divergent. Lorsqu'un traitement est instauré, un tiers des médecins réalisent le contrôle biologique entre 6 et 8 semaines, comme recommandé. Si l'abstention thérapeutique est retenue, le contrôle des médecins généralistes est réalisé plus rapidement que le délai de 6 mois préconisé par les guidelines.

Une des difficultés de la prise en charge de l'hypothyroïdie infraclinique est liée aux incertitudes quant au bénéfice d'un traitement et au risque d'un sur-traitement lorsque la TSH se situe entre 4 et 10 mUI/L. Les guidelines nous proposent des conduites possibles dans cette situation et des arguments pour instaurer un traitement. Néanmoins, certaines études (dont l'étude TRUST [16,21]) remettent en question ces arguments. Celles-ci n'ont pas montré d'amélioration significative de la symptomatologie ou de la qualité de vie sous L-thyroxine®. De façon similaire le manque de données ne permet pas de statuer en faveur d'un traitement pour limiter la mortalité cardiovasculaire.

En tant que primo-prescripteurs de lévothyroxine, nous pouvons toujours adapter notre pratique et améliorer la pertinence de nos soins.

BIBLIOGRAPHIE

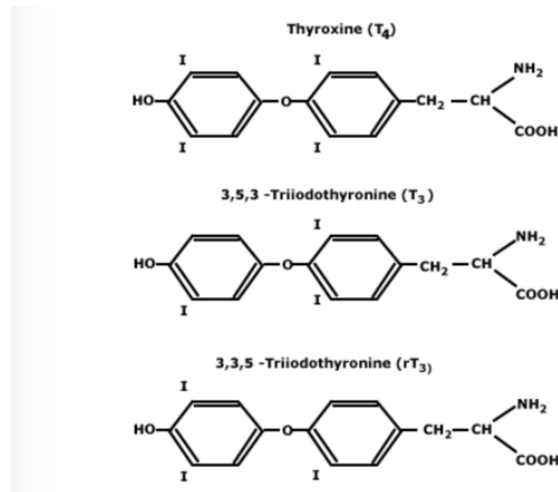
1. Caumont C. **Histologie de la thyroïde et des parathyroïdes** [Web page].2014. Available from: <https://docplayer.fr/18197531-Histologie-de-la-thyroide-et-des-parathyroides.html> (consulté le 29/03/2021)
2. Douglas S Ross. **Thyroid hormone synthesis and physiology**. UpToDate [Web page].2021. Available from: https://www.uptodate-com.proxy.bib.ucl.ac.be:2443/contents/thyroid-hormone-synthesis-and-physiology/print?search=thyroid%20function%20in%20nonthyroidal%20illness&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2 (consulté le 09/04/2021)
3. Widmaier E, Raff H, Strang K. **Physiologie Humaine, les mécanismes du fonctionnement de l'organisme**. Edition Maloine,2009:379-385.
4. Gauchez AS. **[Thyroxine (totale et libre) et tri-iodothyronine (totale et libre)]**. EMC - Biologie médicale 2004, 0:1-6.
5. Hébert J. **Hypothyroïdie fruste : quelles sont les pratiques des médecins généralistes de Normandie ?**.2018. Faculté de Médecine et Pharmacie de Rouen.
6. Ertel-Pau V, Lindecker-Cournil V. **« Pertinence des soins Hypothyroïdie, Rapport d'élaboration »**. France, Haute Autorité de Santé, 2019.
7. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, et al. **[2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism]**.European Thyroid Journal 2013, 2:215-228.
8. Douglas S Ross. 2019. **Diagnosis of and screening for hypothyroidism in nonpregnant adults**. UpToDate [Web page].2021. Available from: https://www.uptodate-com.proxy.bib.ucl.ac.be:2443/contents/diagnosis-of-and-screening-for-hypothyroidism-in-nonpregnant-adults?topicRef=7883&source=related_link (consulté le 16/03/2021)
9. Hahn J-M. **Médecine interne. Checklists de médecine**. Tübingen: les éditions Maloine, 2013:527-529.
10. Guillevin L. **Le livre de l'interne. Médecine Interne**. Paris: Les éditions Lavoisier, 2014:281-285.
11. Mendes D, Alves C, Silverio N, Marques FB. **[Prevalence of Undiagnosed**

- Hypothyroidism in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis**]. European Thyroid Journal 2019, 8(3):130-143.
12. Surks M, Ortiz E, Daniels G, et al. [**Subclinical Thyroid disease. Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management**]. JAMA 2004, 291(2):228-238.
 13. Persani L, Brabant G, Dattani M, et al. [**2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the diagnosis and management of central hypothyroidism**]. European Thyroid Journal 2018, 7:225-237.
 14. Peeters R. [**Subclinical hypothyroidism. Clinical practice**]. New England Journal of Medicine 2017, 376:2556-2565.
 15. Douglas S Ross. **Subclinical hypothyroidism in nonpregnant adults**. UpToDate. [Web page]. 2021. Available from: https://www.uptodate-com.proxy.bib.ucl.ac.be:2443/contents/subclinical-hypothyroidism-in-nonpregnant-adults?search=subclinical%20hypothyroidism%20in%20non%20pregnant%20adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (consulté le 16/03/2021)
 16. Stott D, Gussekloo J, Kearney P, et al. [**Study protocol; Thyroid hormone Replacement for Untreated older adults with Subclinical hypothyroidism – a randomised placebo controlled Trial (TRUST)**]. BMC Endocrine Disorders 2017, 17(6):1-17.
 17. Mendes D, Alves C, Silverio N, Marques FB. [**Prevalence of Undiagnosed Hypothyroidism in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis**]. European Thyroid Journal 2019, 8(3):130-143.
 18. Feller M, Snel M, Moutzouri E, et al. [**Association of Thyroid Hormone Therapy with Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients with Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis**]. JAMA 2018, 320(13):1349-1359.
 19. Société Belge de Radiologie. **Recommandations en matière de prescription de l'imagerie médicale** [Web page]. 2010. Available from: https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/recommandations_en_matiere_de_prescription_de_limagerie_medicale_pc.pdf (consulté le 27/04/2021)
 20. Villar H, Saconato H, Valente O, et al. [**Thyroid hormone replacement for subclinical**

- hypothyroidism. Review**]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, 1-10.
21. Stott DJ, Rodondi N, Kearny PM, et al. [**Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism**]. The New England Journal of Medicine 2017, 376(26):2534-2544.
 22. Taylor P, Iqbal A, Minassian C, et al. [**Falling threshold for treatment of borderline elevated thyrotropin levels – Balancing benefits and risks. Evidence from a large community-based Study**]. JAMA Internal Medicine 2014, 174(1):32-39.
 23. Douglas S Ross. **Laboratory assessment of thyroid function**. UpToDate [Web page]. 2019. Available from: https://www-uptodate-com.proxy.bib.ucl.ac.be:2443/contents/laboratory-assessment-of-thyroid-function?search=laboratory%20assessment%20of%20thyroid%20function&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#references (consulté le 16/03/2021)
 24. Morley J. **Revue générale du système endocrinien**. [Web page]. 2019. Available from: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-metaboliques/principes-endocrinologie/revue-generale-du-systeme-endocrinien?query=hypophyse> (consulté le 27/03/2021)

ANNEXES

ANNEXE 1 : STRUCTURE BIOCHIMIQUE DES HORMONES THYROÏDIENNES.



Annexe 1 : Structure biochimique des hormones thyroïdiennes [2].

ANNEXE 2 : TRAITEMENTS INFLUENÇANT LES TESTS DE LA FONCTION THYROÏDIENNE.

Drugs causing hypothyroidism
Inhibition of thyroid hormone synthesis and/or release – thionamides, lithium, perchlorate, aminoglutethimide, thalidomide, and iodine and iodine-containing drugs including amiodarone, radiographic agents, expectorants (eg, guaifenesin), kelp tablets, potassium iodine solutions (SSKI), Betadine douches, topical antiseptics
Decreased absorption of T ₄ – cholestyramine, colestipol, colessevelam, aluminum hydroxide, calcium carbonate, sucralfate, iron sulfate, ralexifene, omeprazole, lansoprazole, and possibly other medications that impair acid secretion, sevelemer, lanthanum carbonate, and chromium; malabsorption syndromes can also diminish T ₄ absorption
Immune dysregulation – interferon alfa, interleukin-2, ipilimumab, alemtuzumab, pembrolizumab, nivolumab
Suppression of TSH – dopamine
Destructive thyroiditis – TKIs (eg, sunitinib, sorafenib); checkpoint inhibitors (eg, nivolumab, pembrolizumab, and ipilimumab)
Increased type 3 deiodination – TKIs (eg, sorafenib)
Increased T ₄ clearance and suppression of TSH – bexarotene
Drugs causing hyperthyroidism
Stimulation of thyroid hormone synthesis and/or release – iodine, amiodarone
Immune dysregulation – interferon alfa, interleukin-2, ipilimumab, alemtuzumab, pembrolizumab
Drugs causing abnormal thyroid function tests without thyroid dysfunction
Low serum TBG – androgens, danazol, glucocorticoids, slow-release niacin (nicotinic acid), L-asparaginase
High serum TBG – estrogens, tamoxifen, raloxifene, methadone, 5-fluorouracil, clofibrate, heroin, mitotane
Decreased T ₄ binding to TBG – salicylates, salsalate, furosemide, heparin (via free fatty acids), certain NSAIDs
Increased T ₄ clearance – phenytoin, carbamazepine, rifampin, phenobarbital
Suppression of TSH secretion – dobutamine, glucocorticoids, octreotide
Impaired conversion of T ₄ to T ₃ – amiodarone, glucocorticoids, contrast agents for oral cholecystography (eg, iopanoic acid), propylthiouracil, propranolol, nadolol

SSKI: saturated solution of potassium iodide; T₄: thyroxine; TSH: thyroid-stimulating hormone; TKIs: tyrosine kinase inhibitors; TBG: thyroxine-binding globulin; NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; T₃: triiodothyronine.

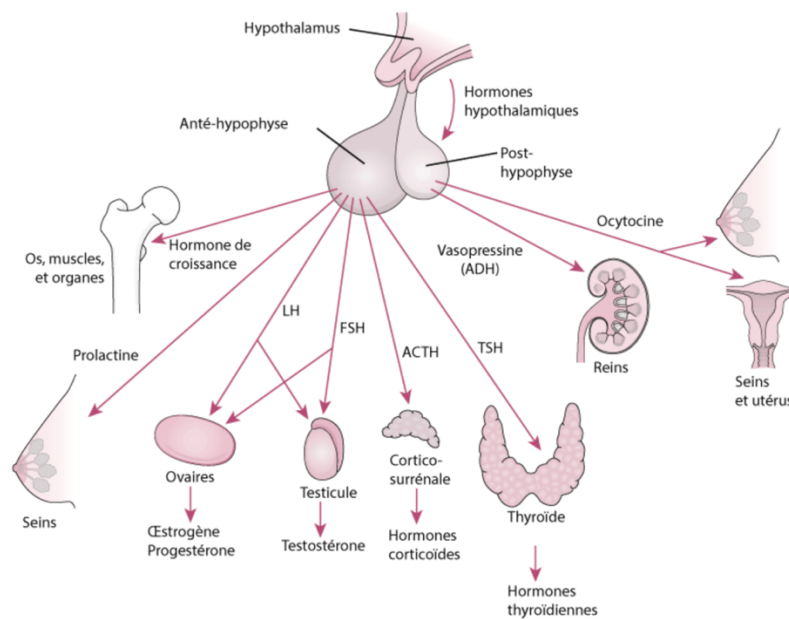
Annexe 2 : traitement influençant les tests de la fonction thyroïdienne [23].

ANNEXE 3 : CAUSES D'HYPOTHYROIDIE CENTRALE

Invasive and/or compressive lesions of the pituitary sella region	Pituitary macroadenomas Craniopharyngiomas Meningiomas or gliomas Rathke cleft cysts Metastatic seeding Carotid aneurysm
Iatrogenic causes	Cranial surgery or irradiation Drugs (e.g., rexinoids, mitotane)
Injuries	Head traumas Traumatic delivery
Vascular accidents	Pituitary infarction Sheehan syndrome Subarachnoid hemorrhage
Autoimmune diseases	Postpartum hypophysitis Lymphocytic hypophysitis
Infiltrative lesions	Iron overload Sarcoidosis Histiocytosis X
Inheritable defects	MPHDs or isolated CeH
Infective diseases	Tuberculosis Mycoses Syphilis

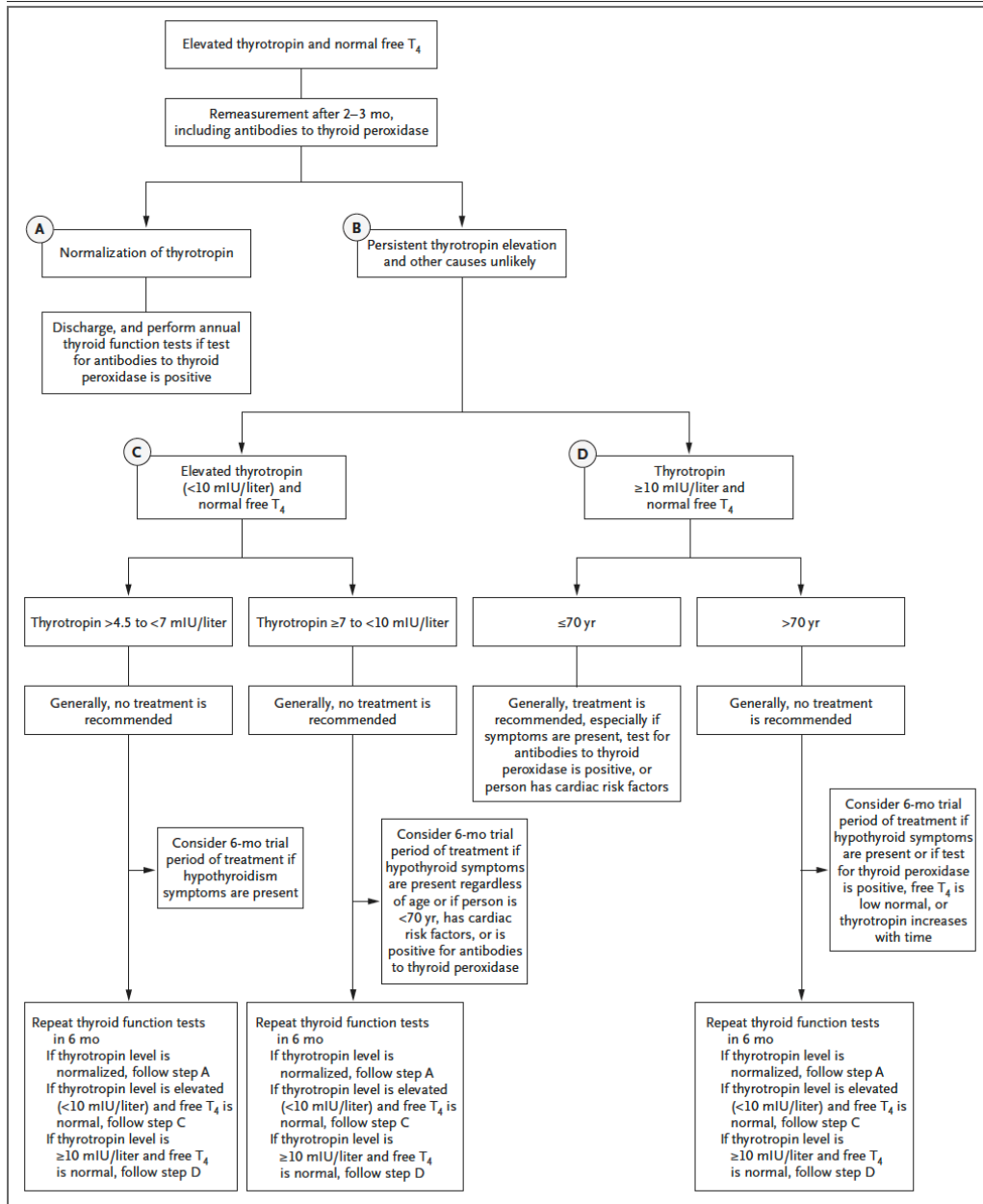
Annexe 3 : causes d'hypothyroïdie centrale [13].

ANNEXE 4 : AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSIAIRE ET SES ORGANES CIBLES



Annexe 4 : axe hypothalamo-hypophysaire et ses organes cibles [24].

ANNEXE 5 : ALGORITHME DE LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE L'HYPOTHYROÏDIE FRUSTE CHEZ L'ADULTE EN DEHORS DE LA GROSSESSE SELON LES US ET EUROPÉENNES GUIDELINES.



Annexe 5 : algorithme de la prise en charge thérapeutique de l'hypothyroïdie fruste chez l'adulte en dehors de la grossesse selon US et European guidelines [14].

Questionnaire : Hypothyroïdie fruste

Bonjour,

Je suis étudiante en troisième année de médecine générale et travaille actuellement sur Charleroi. Dans le cadre du TFE, je me concentre sur la pratique, la prise en charge des hypothyroïdies infra-cliniques chez l'adulte en médecine générale (excepté les femmes enceintes).

Le but est d'évaluer la pratique des médecins généralistes dans le grand Charleroi.
Ce questionnaire est anonyme et ne vous prendra pas plus de 15 min.
Il se compose essentiellement de questions binaires ou de questions à choix multiples.

Pour toute information complémentaire : camille.boland@hotmail.fr

Merci pour votre participation !

Camille Boland

***Obligatoire**

Introduction

1. 1. Quel âge avez-vous ? *

Une seule réponse possible.

- Entre 25 et 35 ans
- Entre 35 et 45 ans
- Entre 45 et 60 ans
- Plus de 60 ans

2. 2. Êtes-vous ? *

Une seule réponse possible.

- Une femme
- Un homme

3. 3. Depuis combien d'années pratiquez-vous la médecine générale ? *

Une seule réponse possible.

- Moins de 5 ans
- Entre 5 et 10 ans
- Entre 10 et 20 ans
- Entre 20 et 40 ans
- Plus de 40 ans

4. 4. Dans quel milieu professez-vous ? *

Une seule réponse possible.

- Milieu rural (<2000 habitants)
- Milieu semi-urbain
- Milieu urbain (>50000 habitants)

5. 5. Face à une hypothyroïdie, comment vous sentez-vous ? *

Une seule réponse possible.

- Très à l'aise
- A l'aise
- Moyennement à l'aise
- Pas du tout à l'aise

6. 6. Quand dosez-vous la TSH ? Plusieurs réponses sont possibles *

Plusieurs réponses possibles.

- Pour un bilan annuel
- Selon les plaintes du patient
- Selon les signes cliniques
- Selon la médication actuelle
- Selon les antécédents personnels et familiaux

7. 7. Vous suspectez une hypothyroïdie, que dosez-vous dans la prise de sang ? *

Une seule réponse possible.

- TSH seule
- TSH et T4 libre
- TSH, T4 libre et T3 libre

8. 8. A quelle fréquence êtes-vous confronté à une hypothyroïdie *

Une seule réponse possible.

- 1 fois par semaine
- 1 fois par mois
- 1 fois tous les 3 mois
- Autre : _____

9. 9. Selon vous, vous êtes plus fréquemment confronté *

Une seule réponse possible.

- à une hypothyroïdie avérée
- à une hypothyroïdie fruste

10. 10. Approximativement, quelle proportion de votre patientelle adulte est actuellement sous L-thyroxine ? Cette question ne concerne pas les enfants, les femmes enceintes ni les femmes désireuses d'une grossesse. *

Une seule réponse possible.

- Entre 0 - 20%
- Entre 20 et 40%
- Entre 40 et 60%
- Entre 60 et 80%
- Plus de 80%

11. 11. Vous découvrez une élévation du taux sérique de TSH (>4mUI/L), que faites-vous ?

Plusieurs réponses possibles.

	TSH entre 4mUI/L et 10mUI/L	TSH > 10mUI/L
Référer à un spécialiste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Contrôler à distance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Débuter un traitement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. 11'. Si vous avez choisi le contrôle à distance. Dans quel délais reconstrôlez-vous ?

13. 12. Quels examens complémentaires vous semblent utiles pour bilanter une hypothyroïdie frustrée chez l'adulte ? *

Une seule réponse possible par ligne.

	Oui	Non	Sans avis
TSH	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T4 libre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
T3 libre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anticorps anti-péroxydase (Ac anti-TPO)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anticorps anti-thyroglobuline (Ac anti-Tg)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anticorps anti-récepteur de la TSH (TSI)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Thyroglobuline	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hémogramme (NFS)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Glycémie à jeun	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bilan lipidique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fonction rénale (urée et créatinine)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ionogramme	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Echographie thyroïdienne	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Scintigraphie thyroïdienne	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Iodurie 24h	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

14. 13. Quand référez-vous au spécialiste ? *

Une seule réponse possible.

- Suite à la découverte d'un taux TSH élevé (>4mUI/L)
- Après bilan complémentaire, pour évaluer la nécessité d'un traitement
- Pour débiter un traitement
- Uniquement pour les cas qui me semblent complexes
- Autre : _____

15. 14. Quels éléments vous incitent à instaurer un traitement ? *

++ : incite fortement ; + : incite ; 0 : neutre ; - : n'incite pas

Une seule réponse possible par ligne.

	++	+	0	-
TSH entre 4mUI/L et 10mUI/L	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
TSH > 10mUI/L	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anticorps anti-TPO positifs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hypercholestérolémie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Age	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sexe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
BMI > 25	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Antécédents d'une maladie cardiovasculaire ou de facteurs de risque	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Traitement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Présence d'un goitre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Asthénie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Constipation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dépression	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

16. 15. Que contrôlez-vous pour le suivi d'une hypothyroïdie fruste chez l'adulte ? *

Plusieurs réponses possibles.

- TSH
- T4 libre
- T3 libre
- Anticorps anti-peroxydase
- Symptômes

Autre : _____

17. 16. Dans quel délais, re-contrôlez-vous ?

Plusieurs réponses possibles.

	Si un traitement est instauré	Si aucun traitement n'est instauré
2 à 4 semaines	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 à 8 semaines	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 à 3 mois	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 mois	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 an	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

18. 17. Suite au traitement par L-thyroxine, le taux sérique de TSH se normalise, quelle attitude adoptez-vous ? *

Une seule réponse possible par ligne.

	Poursuite du traitement à dose identique	Adaptation de la dose	Arrêt du traitement instauré
En cas d'amélioration des symptômes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
En l'absence d'amélioration des symptômes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

19. 18. En règle générale, quel retour avez-vous de vos patients sous L-thyroxine ? *

Une seule réponse possible.

- Satisfaction
- Indifférence
- Mécontentement
- Aucun retour

20. Commentaires :
