

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

ARGUMENTAIRE

Prise en charge des dysthyroïdies chez l'adulte

Validé par le Collège le 15 décembre 2022

Descriptif de la publication

Titre	Prise en charge des dysthyroïdies chez l'adulte
Méthode de travail	Méthode d'élaboration des fiches mémo et des fiches pertinence avec groupe de lecture (HAS, 2016)
Objectif(s)	<ul style="list-style-type: none">– Améliorer la prise en charge des patients en termes de réduction des conséquences morbides des dysthyroïdies sous ou sur-traitées– Homogénéiser les pratiques médicales et biologiques sur le territoire national concernant le dépistage, le diagnostic, le traitement et le suivi des dysthyroïdies– Rationaliser l'usage des bilans thyroïdiens systématique– Poursuivre l'amélioration des pratiques, en particulier le recours aux chirurgies thyroïdiennes
Cibles concernées	<ul style="list-style-type: none">– Professionnels concernés : médecins généralistes, endocrinologues, médecins internistes, biologistes, pharmaciens, gériatres, cardiologues, gynécologues obstétriciens, sages-femmes, infirmières de pratiques avancées, radiologues.– Patients concernés : population générale adulte avec un focus, pour certaines questions dans le cadre de la prise en charge d'une hypothyroïdie, sur les femmes enceintes (y compris contexte infertilité avec ou sans recours à l'assistance médicale à la procréation), les personnes âgées de plus de 65 ans
Demandeur	Direction générale de la Santé (DGS)
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	<ul style="list-style-type: none">– Cheffe de projet : Sabine Benoliel– Assistante du projet : Jessica Layouni– Chef du service des bonnes pratiques : Pierre Gabach
Recherche documentaire	<ul style="list-style-type: none">– Réalisée par : Sophie Despeyroux (documentaliste), Juliette Chazareng (assistante-documentaliste)– Cheffe du service documentation - veille : Frédérique Pagès
Auteurs	<ul style="list-style-type: none">– Sabine Benoliel : cheffe de projet et chargée de projet– Camille Buffet : chargée de projet– Léa Demarquet : chargée de projet– Keitly Mensah : chargée de projet– Manuel Sanchez : chargé de projet
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 15 décembre 2022
Autres formats	<ul style="list-style-type: none">– Recommandations en population générale : hypothyroïdies et hyperthyroïdies– Recommandations pour des populations particulières : hypothyroïdie de la femme enceinte (y compris en cas d'infertilité), hypothyroïdie de la personne âgée de plus de 65 ans– Fiches de synthèse

Sommaire

1. Introduction	7
1.1. Contexte d'élaboration des recommandations	7
1.2. Données générales sur les dysthyroïdies	7
1.3. Données générales sur l'hypothyroïdie	8
1.4. Données générales sur l'hyperthyroïdie	8
1.5. Données générales sur la thyroïdectomie	9
2. État des lieux sur les pratiques et l'organisation de la prise en charge	10
2.1. Exposition à la lévothyroxine	10
2.2. Des explorations biologiques de la fonction thyroïdienne non conformes aux recommandations actuelles	10
2.3. Une hétérogénéité des pratiques dans la prise en charge initiale de l'hyperthyroïdie	11
2.4. Une amélioration des pratiques médicales à poursuivre	11
2.5. Cas particulier de la grossesse	12
2.6. Cas particulier de la personne âgée de plus de 65 ans	12
3. Enjeux, objectifs et champ des recommandations	13
3.1. Enjeux de santé publique	13
3.2. Enjeux de bonnes pratiques de laboratoire	13
3.3. Objectifs de ces recommandations	13
3.4. Cibles	13
3.5. Méthode de travail	13
3.6. Délimitation du thème	14
3.7. Questions à traiter	14
4. Hyperthyroïdie primaire en population générale : analyse et synthèse de la littérature	15
4.1. Démarche diagnostique	15
4.1.1. Quels sont les symptômes évocateurs d'une hyperthyroïdie ?	15
4.1.2. Place de l'interrogatoire médical et de l'examen clinique ?	19
4.2. Le bilan biologique hormonal	21
4.2.1. Quelles investigations de premier recours en cas de symptômes d'hyperthyroïdie ?	21
4.2.2. Quelles investigations spécialisées pour un diagnostic étiologique ?	35
4.3. Stratégie thérapeutique	43
4.3.1. Indications de traitement	43
4.4. Maladie de Basedow : choix du traitement dans le cadre d'une décision médicale partagée	47
4.4.1. Quel est le traitement d'un premier épisode d'une maladie de Basedow : antithyroïdiens de synthèse (ATS), irathérapie ou chirurgie ?	47
4.4.2. Quel ATS est recommandé en première intention pour un premier épisode de maladie de Basedow ?	53

4.4.3. Quelle est la durée de traitement préconisée en cas de traitement par antithyroïdiens de synthèse ?	55
4.4.4. Quel traitement proposer en cas de récidive d'une maladie de Basedow après traitement initial médical par ATS ?	56
4.4.5. Quelles modalités et précautions avant une irathérapie dans la maladie de Basedow ?	61
4.4.6. Quelles modalités avant une chirurgie dans la maladie de Basedow ?	69
4.5. Suivi d'une maladie de Basedow	73
4.5.1. Suivi sous ATS et à l'arrêt des ATS	73
4.5.2. Suivi d'une maladie de Basedow après irathérapie	80
4.5.3. Suivi d'une maladie de Basedow après chirurgie	82
4.6. Prise en charge de l'orbitopathie basedowienne (OB)	83
4.7. Choix du traitement dans le cadre d'une décision médicale partagée en cas de goitre multinodulaire toxique (GMNT) ou d'adénome toxique (AT)	88
4.7.1. Quelles options thérapeutiques retenir parmi irathérapie, thyroïdectomie ou ATS au long cours en cas de GMNT ou d'AT ?	88
4.7.2. Quelles modalités et précautions pour une irathérapie d'un GMNT ou d'un AT ?	91
4.7.3. Quelles modalités et précautions pour une chirurgie d'un GMNT ou d'un AT ?	94
4.7.4. Prise en charge des adénomes toxiques (AT) par radiologie interventionnelle	97
4.8. Suivi d'un goitre multinodulaire toxique ou d'un adénome toxique	100
4.9. Place du médecin généraliste, place du médecin spécialiste, importance de la décision médicale partagée	103

5. Hypothyroïdie primaire en population générale : analyse et synthèse de la littérature	105
5.1. Signes cliniques	105
5.1.1. Évocateurs d'une hypothyroïdie avérée	105
5.1.2. Évocateurs d'une hypothyroïdie fruste	108
5.2. Pertinence des dosages biologiques pour la démarche diagnostique et le suivi des patients	109
5.2.1. Quand évaluer la fonction thyroïdienne ?	109
5.2.2. Quand doser la TSH et la T4L ?	111
5.2.3. Place du dosage de la T3 libre (T3L)	115
5.2.4. Place du dosage des anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) ?	116
5.2.5. Surveillance des patients non traités présentant une hypothyroïdie fruste	118
5.2.6. Surveillance des patients sous amiodarone ?	119
5.2.7. Surveillance des patients sous lithium	120
5.3. Indication de traitement dans l'hypothyroïdie avérée	121
5.4. Choix du traitement dans l'hypothyroïdie avérée	123
5.4.1. Quel est le traitement de référence ?	123
5.4.2. Quelle est la cible thérapeutique à atteindre ? Quelle posologie recommander ?	124
5.4.3. Quelles alternatives possibles ?	127

5.4.4. Les traitements non recommandés	134
5.5. Suivi des patients traités pour une hypothyroïdie avérée	135
5.5.1. Quel suivi réaliser ?	135
5.5.2. À quelle fréquence réaliser le suivi des patients en phase d'équilibration ?	137
5.5.3. Quand considérer que le patient est équilibré ?	139
5.5.4. Quels suivi et conduite à tenir pour les patients dont la TSH reste instable et/ou en cas de persistance des signes cliniques ?	140
5.5.5. Quel est le suivi des patients équilibrés ?	142
5.6. Indications de traitement dans l'hypothyroïdie fruste	143
5.7. Choix du traitement dans l'hypothyroïdie fruste	147
5.7.1. Traitement de référence	147
5.7.2. Cible thérapeutique et dose	148
5.8. Suivi des patients traités pour une hypothyroïdie fruste	150
5.9. Place du médecin généraliste, place du médecin spécialiste, importance de la décision médicale partagée	151
6. Hypothyroïdie de la personne de plus de 65 ans	153
6.1. Les dosages biologiques thyroïdiens à visée diagnostique	153
6.2. Place et définition des valeurs de référence	157
6.2.1. Du fait des variations de concentrations de TSH liées à l'âge	157
6.2.2. Du fait du risque de survenue de dysthyroïdies d'origine iatrogène (patients traités ayant des comorbidités...)	161
6.3. Conduite à tenir pour ne pas sur ou sous-traiter les patients âgés	163
7. Hypothyroïdie en cas de grossesse/de désir de grossesse	173
7.1. Dépistage dans cette population	173
7.1.1. Dosage systématique ou ciblé de la TSH ?	173
7.1.2. Cas des femmes enceintes euthyroïdiennes ayant des anticorps anti-TPO positifs avant la grossesse	179
7.1.3. À quel moment dépister ?	180
7.1.4. Quel dosage réaliser ?	182
7.2. Quelles valeurs de référence de la TSH ?	190
7.3. Quelle est la conduite à tenir et quel est l'objectif de traitement ?	198
7.3.1. Chez les femmes ayant une hypothyroïdie supplémentée en préconceptionnel et durant le premier trimestre de la grossesse	198
7.3.2. En cas d'hypothyroïdie avérée découverte chez la femme enceinte	203
7.3.3. En cas d'hypothyroïdie fruste découverte chez la femme enceinte	205
7.4. Quel traitement substitutif durant la grossesse ?	220
7.5. Suivi de la femme enceinte substituée par lévothyroxine	221
7.6. Gestion du traitement substitutif lors du post-partum	223

8. Hypothyroïdie de la femme en cas de troubles de la fertilité, de fausses couches	225
8.1. Quel dépistage dans cette population ?	225
8.1.1. Dosage de la TSH	225
8.1.2. Dosage de la TSH en cas de procédure d'AMP	228
8.1.3. Dosage des anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO)	231
8.2. Quelles sont les valeurs de référence ?	239
8.3. Quelle est la conduite à tenir ?	245
9. Auditions d'expertes du 15 mars 2022	259
9.1. Audition du Pr Sophie Christin Maitre	259
9.2. Audition du Dr Léopoldine Bricaire	263
9.3. Audition du Dr Laetitia Jacquesson	269
Stratégie de recherche documentaire	275
Table des annexes	284
Références bibliographiques	314
Participants	326
Abréviations et acronymes	329

1. Introduction

1.1. Contexte d'élaboration des recommandations

La direction générale de la Santé (DGS) a saisi la Haute Autorité de santé (HAS) afin d'élaborer des recommandations de bonnes pratiques destinées aux professionnels devant les difficultés liées :

- à la surprescription de spécialités à base de lévothyroxine dans les hypothyroïdies ;
- à un fréquent recours aux thyroïdectomies à la suite d'une hyperthyroïdie ;
- à la prise en charge des hypothyroïdies résultant de ces ablations.

Par ailleurs, la DGS a également souhaité l'actualisation de la recommandation de bonne pratique « Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge » élaborée par la HAS et la SFE (Société française d'endocrinologie) en avril 2007.

Le programme de travail de la HAS, en réponse à cette saisine émise en 2018, s'est articulé de manière séquencée avec, dans un premier temps, l'élaboration, en mars 2019, d'une fiche « Pertinence des soins sur l'hypothyroïdie » sous forme de messages courts en partenariat avec la SFE.

Dans un second temps et faisant l'objet du présent travail, la HAS a élaboré des recommandations portant sur un périmètre large en termes de prise en charge des dysthyroïdies en population générale ainsi que des recommandations abordant des problématiques ciblées concernant la prise en charge de l'hypothyroïdie de la personne âgée et de la femme enceinte (y compris en cas de troubles de la fertilité).

1.2. Données générales sur les dysthyroïdies

L'incidence des perturbations thyroïdiennes est difficile à estimer dans la population générale adulte, les manifestations cliniques étant peu spécifiques.

Plusieurs études ont montré que les femmes, essentiellement à partir de 40 ans, sont généralement plus affectées par les maladies thyroïdiennes que les hommes, chez qui leur survenue est plus tardive ([1-3](#)). Entre 45 et 60 ans, le *sex ratio* F:H est de 1,45 ([3](#)).

Les données recueillies dans la cohorte SU.VI.MAX¹ entre 1994 et 2002 ont permis d'estimer de façon rétrospective l'incidence² des maladies thyroïdiennes chez les femmes de 35-60 ans et les hommes de 45-60 ans en France. Les maladies thyroïdiennes sont fréquentes dans la population générale ; elles représentent une fraction importante de la morbidité générale, en particulier dans la population féminine ([1, 3](#)).

Parmi les dysthyroïdies, les hypothyroïdies sont les plus fréquentes : l'incidence globale (suivi moyen de 7,5 ans) des hypothyroïdies était estimée à 1,3 %, celle des hyperthyroïdies à 0,34 % et de 0,3 % pour les thyroïdites, pour une incidence globale des dysthyroïdies estimée à 2,0 % à 7,5 années. ([1](#))

¹ L'étude SU.VI.MAX (supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants) est un essai randomisé en double aveugle vs placebo ayant testé l'efficacité d'une supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants sur la prévention primaire des cancers, des maladies cardiovasculaires et sur la mortalité entre 1994 et 2002. L'étude comportait 12 741 patients (femmes : 35-60 ans ; hommes : 45-60 ans).

Dans le cadre de cet essai, des dosages de T4L et de TSH ont été réalisés à l'inclusion puis au cours du suivi (une palpation du cou a été pratiquée). Une cohorte d'observation dans le cadre de cet essai a été constituée, avec pour objectif principal d'estimer de façon rétrospective l'incidence des maladies thyroïdiennes au cours du suivi de 7,5 années.

Au total, 5 166 patients (2 098 hommes et 3 068 femmes) ont été inclus dans la cohorte d'observation d'estimation de l'incidence des dysthyroïdies.

² Cas incident : toute dysthyroïdie probante et/ou confirmée signalée entre 1994-1995 (date d'inclusion dans l'étude) et la date de point de l'étude fixée à septembre 2002.

Les incidences annuelles moyennes des dysthyroïdies biologiques selon le sexe et l'âge des sujets inclus dans la cohorte SU.VI.MAX étaient de 267 cas pour 100 000 : 70/100 000 pour les hommes (45-60 ans) et 403/100 000 pour les femmes (35-60 ans) (1-3).

Les dysthyroïdies constituent par ailleurs un facteur de risque de cancers thyroïdiens (1, 2).

1.3. Données générales sur l'hypothyroïdie

L'hypothyroïdie touche principalement les femmes, avec une incidence qui augmente avec l'âge : l'incidence est de 2,4 % chez les femmes âgées de 45 à 60 ans alors qu'elle est de 1,4 % pour les femmes âgées de 35 à 44 ans. Pour les hommes âgés de 45 à 60 ans, l'incidence est de 0,3 % (1).

Les taux annuels d'incidence de l'hypothyroïdie chez les femmes de la cohorte SU.VI.MAX ont été estimés à 3,1/1 000 et inférieurs à 0,2/1 000 chez les hommes (1, 2).

Dans la cohorte féminine SU.VI.MAX âgée de 35 à 60 ans, le risque de survenue d'une hypothyroïdie apparaît comme largement prédominant par rapport au risque de survenue d'une hyperthyroïdie (2).

L'hypothyroïdie fruste, en général asymptomatique, évolue vers une hypothyroïdie avérée chez environ 3 % à 4 % des patients chaque année et ce d'autant plus que la TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*) initiale est élevée (4).

La lévothyroxine sodique, prescrite en cas de problèmes de la thyroïde comme l'hypothyroïdie ou en cas de thyroïdectomie, est une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite.

Selon les données du système national des données de santé, environ 3 millions de personnes utilisent un produit à base de lévothyroxine en France (5).

À partir de septembre 2017, l'offre de médicaments contenant de la lévothyroxine s'est élargie avec la mise à disposition progressive de plusieurs spécialités (6).

1.4. Données générales sur l'hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie est également une affection à nette prédominance féminine pouvant survenir à n'importe quel âge, mais plus particulièrement entre 40 et 60 ans, affectant des personnes plutôt jeunes dans le cas de l'hyperthyroïdie basedowienne ou, au contraire, des personnes plus âgées lorsqu'elle est associée à un goitre ou à des nodules toxiques. L'incidence annuelle a été estimée à 0,46/1 000 dans la population féminine de la cohorte SU.VI.MAX (1, 2) tandis que chez les hommes, elle était le plus souvent estimée à moins de 0,1/1 000 par an dans d'autres études d'incidence (2).

L'hyperthyroïdie constitue l'ensemble des troubles liés à un excès d'hormones thyroïdiennes (thyroxine T4 ou triiodothyronine T3) au niveau des tissus cibles. On parle de syndrome de thyrotoxicose, auquel s'associent des troubles variés selon l'étiologie (7).

La cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie est la maladie de Basedow (70 % des causes d'hyperthyroïdie), plus répandue chez les femmes que chez les hommes. Les autres causes d'hyperthyroïdie sont les nodules thyroïdiens hypersécrétants : goître multinodulaire toxique et adénome toxique (7-10).

Les causes de syndrome de thyrotoxicose (excès d'hormones thyroïdiennes au niveau des tissus cibles) incluent les thyrotoxicoses iatrogènes, les thyrotoxicoses gestationnelles transitoires, les thyroïdites silencieuses et subaiguës de De Quervain qui sont en lien avec une inflammation du tissu thyroïdien et un relargage d'hormones thyroïdiennes dans la circulation sanguine (7, 9, 10).

1.5. Données générales sur la thyroïdectomie

La thyroïdectomie consiste en une ablation totale ou partielle de la thyroïde. La mortalité opératoire au cours d'une thyroïdectomie est comprise entre 1 pour 10 000 et 5 pour 1 million. Les complications les plus fréquentes sont l'hypoparathyroïdie et la paralysie récurrentielle, transitoires ou définitives. Elles dépendent du type d'ablation (totale ou partielle) et de l'expérience de l'opérateur (8).

Le recours à la chirurgie est réalisé devant la découverte d'un cancer, d'un nodule de la thyroïde pour lequel les résultats de la ponction préalable à l'intervention sont douteux, devant certaines formes de goitre et d'hyperthyroïdie, notamment si le nodule provoque une compression trachéale en raison de son volume ou de sa localisation (11).

À l'issue d'une intervention chirurgicale, un traitement hormonal thyroïdien substitutif (lévothyroxine) systématique et immédiat est instauré à vie en cas de thyroïdectomie totale et éventuellement en cas de thyroïdectomie partielle. Une rééducation orthophonique peut s'avérer nécessaire.

2. État des lieux sur les pratiques et l'organisation de la prise en charge

2.1. Exposition à la lévothyroxine

Une analyse des données de remboursement de la population de sujets affiliés au régime général utilisateurs de lévothyroxine, pour la période du 1^{er} janvier 2006 au 31 décembre 2012, a permis de caractériser les pratiques de prescription de lévothyroxine en France (rapport de l'ANSM, « L'état des lieux de l'utilisation de la lévothyroxine en France », publié en 2013) (5).

Il s'avère que :

- la prévalence d'exposition à la lévothyroxine a régulièrement augmenté entre 2006 et 2012 selon une augmentation d'environ 35 % ;
- la proportion d'initiateurs est restée stable au cours de la période étudiée, ce qui est en faveur d'une prédominance de traitements de longue durée ;
- l'analyse de la distribution des utilisateurs par tranche d'âge montre une tendance au vieillissement de la population utilisatrice. 10,6 % des personnes de 65 ans et plus, affiliées au régime général, ont eu au moins une délivrance de lévothyroxine en 2012 ;
- chez les personnes de 65 ans et plus, le risque d'hypothyroïdie potentiellement iatrogène est plus élevé. En effet, chez les initiateurs de 65 ans et plus, l'amiodarone³ est, parmi les substances actives susceptibles d'induire une hypothyroïdie, celle qui a été la plus prescrite dans les 6 mois précédant l'initiation de traitement par lévothyroxine ;
- les données de l'état des lieux de l'utilisation de la lévothyroxine en France montrent que les utilisateurs de lévothyroxine sont essentiellement des femmes (86,2 % en 2012). Ce chiffre est compatible avec le *sex ratio* habituellement rapporté dans la littérature ;
- les primo-prescriptions sont principalement instaurées par les médecins généralistes avec 74 % de primo-prescriptions ; 85 % pour les personnes âgées de 65 ans et plus.

2.2. Des explorations biologiques de la fonction thyroïdienne non conformes aux recommandations actuelles

Selon le rapport de l'ANSM en 2013, environ 30 % des patients suivis en médecine de ville avaient débuté un traitement par lévothyroxine sans dosage préalable de TSH (5, 13).

Depuis 2017, le thème des dosages d'hormones thyroïdiennes fait l'objet d'un indicateur de la rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP) d'un médecin traitant adulte. L'indicateur retenu est la part de patients du médecin traitant ayant eu dans l'année un dosage isolé de TSH ; l'objectif cible est ≥ 99 %. Fin décembre 2019, la valeur atteinte par l'indicateur était de 91% versus 86,7% à fin décembre 2016 (12).⁴

³ L'amiodarone est une molécule riche en iode indiquée dans la prévention et le traitement de certains troubles du rythme cardiaque, qui peut entraîner des anomalies thyroïdiennes, particulièrement chez les patients ayant des antécédents de troubles thyroïdiens.

⁴ L'indicateur à fin décembre 2020 est de 91,1%. https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/rapport_charges_et_produits_-_propositions_de_l'assurance_maladie_pour_2022_juillet_2021.pdf

Entre 2014 et 2018, la part de dosages isolés de TSH, au regard de l'ensemble des dosages d'hormones thyroïdiennes, est passée de 75,1% à 79,4% (12). Les dosages de TSH + T3 libre + T4 libre semblent fréquents d'autant que le dosage de T3 libre doit rester exceptionnel. En 2018, près de 50 % des dosages multiples sont prescrits à des patients non traités par un médicament de la thyroïde ou par un médicament pouvant influencer le fonctionnement thyroïdien et sans réalisation préalable d'un dosage isolé de TSH (12).

2.3. Une hétérogénéité des pratiques dans la prise en charge initiale de l'hyperthyroïdie

Selon les données de l'enquête Thyrdel menée auprès d'un échantillon représentatif de 263 endocrinologues français et 1 214 patients vus entre avril 2010 et mars 2011, la prise en charge initiale des patients vus pour hyperthyroïdie fait l'objet d'une grande variabilité de pratiques en France, mais également d'écart entre les pratiques cliniques et les recommandations internationales (9, 10).

Cette hétérogénéité des pratiques constatée sur la base d'une enquête en vie réelle dans la prise en charge des patients présentant une hyperthyroïdie réside dans le fait que l'on dispose de peu d'études ayant comparé les trois options thérapeutiques disponibles⁵.

De même, certaines interventions chirurgicales, comme l'ablation de la thyroïde, sont source d'une grande variabilité régionale de pratiques médicales. Selon les régions, le rapport entre le nombre d'interventions pour cancer et le nombre d'interventions pour nodules bénins varie de 0,1 à 2,6 (14).

Cette variabilité se retrouve dans l'analyse du parcours de soins des patients thyroïdectomisés pour nodule(s) ou goître⁶ (11, 14, 15).

- Dans les 12 mois pré-thyroïdectomie :
 - 54 % des patients n'avaient pas eu recours à une consultation d'endocrinologie ;
 - 65 % des patients avaient eu des dosages de T4L (fréquence trop élevée pour un dosage qui présente un intérêt dans un nombre limité de cas) ;
 - 36 % des patients avaient eu des dosages de T3L (dosage rarement pertinent) ;
 - 17 % des patients n'avaient pas eu d'échographie ;
 - 21 % des patients avaient eu une scintigraphie (non pertinente dans la plupart des cas).
- Dans les 12 mois post-thyroïdectomie :
 - 63 % des patients n'avaient pas eu recours à une consultation d'endocrinologie ;
 - 66 % des patients avaient eu des dosages de T4L (fréquence trop élevée) et 27 % des dosages de T3L (non utiles).

Pour 23 % des nodules bénins, c'est une thyroïdectomie totale qui a été pratiquée avec pour conséquences un traitement hormonal substitutif à vie et des risques de dysphonie.

2.4. Une amélioration des pratiques médicales à poursuivre

L'action menée par l'assurance maladie depuis 2014 auprès des professionnels a permis d'accompagner une évolution des pratiques médicales.

⁵ Traitement avec des antithyroïdiens de synthèse, traitement avec de l'iode 131 ou intervention chirurgicale.

⁶ Analyse du parcours de soins de 35 367 patients thyroïdectomisés en 2010 et affiliés au régime général, réalisée à partir des données de remboursement de l'assurance maladie (SNIIRAM) et du PMSI.

En 2015, le nombre d'interventions pour la thyroïde a baissé de 6,7 % sur le territoire national, 60 % des patients ayant bénéficié d'un parcours pré-opératoire conforme aux recommandations alors que 2/3 des patients opérés en 2010 n'en avaient pas bénéficié (16).

La ROSP, concernant les endocrinologues, est entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2018. Parmi les indicateurs de la ROSP endocrinologie relatifs à la thyroïde, celui portant sur la part des patients ayant eu une cytoponction avant intervention parmi les patients opérés d'un nodule thyroïdien a évolué favorablement avec 50 % de patients ayant eu une cytoponction avant opération en décembre 2018 (*versus* 48,4 % en décembre 2017) (17).

2.5. Cas particulier de la grossesse

Le lien entre la fonction thyroïdienne, la conception et le bon déroulement de la grossesse est bien établi.

Chez les femmes en âge de procréer, un dysfonctionnement thyroïdien et une auto-immunité thyroïdienne sont fréquents et ont été séparément associés à des difficultés de procréation. L'hypothèse selon laquelle l'auto-immunité thyroïdienne, indépendamment d'un dysfonctionnement thyroïdien, puisse être associée à un risque accru d'infertilité est incertaine. Le mécanisme reliant auto-immunité thyroïdienne et hypofertilité idiopathique reste hypothétique (18-20).

L'équilibre thyroïdien de la femme enceinte est modifié par les changements métaboliques et hormonaux qui accompagnent la grossesse.

L'hypothyroïdie avérée, qui touche entre 2 et 4 % des femmes en âge de procréer, a un impact mato-fœtal délétère bien démontré. Chez la mère, l'hypothyroïdie avérée est notamment associée à un risque plus important d'infertilité, de fausse couche, d'hypertension artérielle gravidique. Concernant les complications fœtales de l'hypothyroïdie maternelle, les études mettent en évidence une augmentation du risque de prématurité, de faible poids de naissance et de troubles d'apprentissage. L'hypothyroïdie fruste est plus répandue chez les femmes en âge de procréer avec une prévalence pouvant atteindre 20 % selon le seuil utilisé. L'impact obstétrical et fœtal de l'hypothyroïdie fruste maternelle est moins bien établi (21, 22).

2.6. Cas particulier de la personne âgée de plus de 65 ans

Chez les personnes âgées, une élévation modérée de la TSH ne traduit pas toujours une hypothyroïdie car la TSH augmente naturellement au cours de la vie.

L'analyse de la distribution des utilisateurs par tranche d'âge a montré une tendance au vieillissement de la population utilisatrice de lévothyroxine. En effet, la proportion d'utilisateurs âgés de 65 ans et plus est passée de 36,4 % à 42,2 % entre 2006 et 2012.

10,6 % des personnes de 65 ans et plus, affiliées au régime général, ont eu au moins une délivrance de lévothyroxine en 2012 sachant que les personnes âgées de 65 ans et plus, traitées notamment avec de l'amiodarone, sont exposées à des risques accrus de survenue d'hypothyroïdies iatrogènes (5).

3. Enjeux, objectifs et champ des recommandations

3.1. Enjeux de santé publique

- Amélioration de la prise en charge des patients ; réduction des conséquences morbides des dysthyroïdies sous ou sur traitées ;
- homogénéisation des pratiques médicales et biologiques sur le territoire national concernant le dépistage, le diagnostic, le traitement et le suivi des dysthyroïdies ;
- rationalisation de l'usage des bilans thyroïdiens (réduction des bilans thyroïdiens systématiques) ;
- réduction des actes chirurgicaux non pertinents.

3.2. Enjeux de bonnes pratiques de laboratoire

Recommandations en termes d'explorations biologiques en population générale adulte et dans des populations particulières : personnes âgées de plus de 65 ans, femmes enceintes (y compris en cas d'infertilité).

3.3. Objectifs de ces recommandations

Elles visent à améliorer la prise en charge des patients, en termes de :

- prescription adaptée des bilans thyroïdiens ;
- prescription adaptée de lévothyroxine ;
- poursuite de l'amélioration des pratiques, en particulier le recours aux chirurgies thyroïdiennes ;
- modalités de prise en charge des nodules (contexte hyperthyroïdies) ;
- élaboration de recommandations ciblées pour le cas particulier des femmes enceintes (y compris en cas de troubles de la fertilité), des personnes âgées de plus de 65 ans.

3.4. Cibles

- Population générale adulte, présentant des signes de dysthyroïdie avec dans le cas de l'hypothyroïdie, un focus sur les femmes enceintes, (y compris en cas d'infertilité), les personnes âgées de plus de 65 ans.
- Professionnels : médecins généralistes, endocrinologues, biologistes, gynécologues obstétriciens, sages-femmes, gériatres, internistes, cardiologues, pharmaciens, infirmières de pratiques avancées, radiologues.

3.5. Méthode de travail

La méthode retenue pour l'élaboration des fiches mémo est adaptée de la méthode HAS « Méthode d'élaboration des fiches mémo et des fiches pertinence » (HAS, 2016)⁷.

L'existence de recommandations françaises et internationales récentes sur le thème permet l'utilisation de cette méthode. Elle comprend la mise en place d'un groupe de travail d'experts professionnels

⁷ https://www.has-sante.fr/jcms/c_1764530/fr/methode-d-elaboration-des-fiches-memo-et-des-fiches-pertinence

pluridisciplinaires et d'usagers, suivie d'une phase de lecture par un groupe de lecture dont la composition reprend celle du groupe de travail avec un plus grand nombre de relecteurs sollicités (comportant des cardiologues). Une phase d'analyse des commentaires des relecteurs par le groupe de travail est mise en place à l'issue de la phase de relecture externe.

Le présent rapport d'élaboration fait état :

- de l'analyse critique de la littérature ;
- du compte-rendu des auditions externes d'experts ;
- de la stratégie de recherche documentaire ;
- de la qualité méthodologique de la littérature analysée ;
- de la composition des groupes de travail et de lecture (liste des participants) ;
- des références bibliographiques.

Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS lors de la mise en place du groupe de travail. Il relève de leur responsabilité de s'assurer de l'exactitude et de l'exhaustivité des informations figurant dans leur déclaration.

Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts (CVDI) de la HAS et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. Les informations figurant dans la base Transparence-Santé ont également été analysées. Les déclarations des membres du groupe de travail ont été jugées compatibles avec leur participation à ce groupe de travail par le comité de validation des déclarations d'intérêts (CVDI) de la HAS.

Conformément au guide des déclarations d'intérêts, les déclarations doivent être actualisées au fur et à mesure d'éventuels changements de situation, « à l'initiative du déclarant » (article R. 1451-3). À titre de précaution, elles doivent être revues une fois par an.

Le guide et les déclarations d'intérêts des participants au projet sont consultables sur le site unique DPI-Santé⁸.

3.6. Délimitation du thème

Les recommandations n'abordent pas les dysthyroidies d'origine centrale mais les hypothyroïdies et hyperthyroïdies primaires dans leur forme fruste et avérée, dans les populations suivantes :

- Hypothyroïdies et hyperthyroïdies en population générale :
 - aspects relatifs aux signes cliniques, aux explorations biologiques, à l'imagerie, aux stratégies thérapeutiques et au suivi.
- Hypothyroïdies de populations particulières : femmes enceintes ou ayant un désir de grossesse (y compris en cas de troubles de la fertilité), personnes âgées de plus de 65 ans :
 - aspects relatifs au dépistage, aux valeurs de référence, à la conduite à tenir.

3.7. Questions à traiter

Elles sont détaillées ci-après dans les parties exposant l'analyse et la synthèse de la littérature.

⁸ <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>

4. Hyperthyroïdie primaire en population générale : analyse et synthèse de la littérature

4.1. Démarche diagnostique

4.1.1. Quels sont les symptômes évocateurs d'une hyperthyroïdie ?

Recommandations :

- *The diagnosis and management of hyperthyroidism in adults, Qatar, 2019* ([23](#))
- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder, Canada, 2018* ([24](#))
- *2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism* ([25](#))
- *2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis* ([26](#))
- *The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013* ([27](#))

Résultat des recommandations sur les symptômes évocateurs d'hyperthyroïdie

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
Ministry of Public Health, 2019, Qatar (23)	<p>Thyrotoxicose : état clinique résultant d'une action anormalement élevée des hormones thyroïdiennes dans les tissus, quelle que soit la source de l'excès d'hormones thyroïdiennes. La thyrotoxicose peut être induite par des médicaments, par exemple amiodarone.</p> <p>Hyperthyroïdie : se produit lorsqu'un excès d'hormones thyroïdiennes est produit par une glande thyroïde hyperactive. Peut être classée comme :</p> <ul style="list-style-type: none">– hyperthyroïdie primaire : thyrotoxicose causée par une anomalie de la glande thyroïde pouvant être soit avérée soit fruste ;– hyperthyroïdie secondaire : thyrotoxicose causée par une stimulation anormale d'une glande thyroïde normale, par exemple par une tumeur hypophysaire sécrétant de la TSH. <p>Symptômes de thyrotoxicose :</p> <ul style="list-style-type: none">– palpitations ;– hyperactivité, irritabilité, humeur altérée ;– fatigue, faiblesse ;– diarrhée, stéatorrhée ;– intolérance à la chaleur, transpiration accrue ;– perte de poids avec augmentation de l'appétit ;– infertilité, oligoménorrhée, aménorrhée ;– polyurie ;– baisse de la libido ;– diabétiques : détérioration du contrôle du diabète et hyperglycémie. <p>Signes de thyrotoxicose :</p> <ul style="list-style-type: none">– peau chaude et humide ; érythème palmaire ;– tremblement ;– manifestations oculaires (par exemple, exophthalmie, ophtalmoplégie, rétraction des paupières ou décalage des paupières) ;– hypertrophie de la thyroïde (bien que la thyroïde puisse être de taille normale) ;

	<ul style="list-style-type: none"> – tachycardie sinusale, fibrillation auriculaire ; – alopecie diffuse ; – atrophie et faiblesse musculaires, myopathie proximale, hyperréflexie ; – rarement : onycholyse, prurit, urticaire, pigmentation diffuse, gynécomastie chez l'homme, myxœdème prétribial, chorée, paralysie périodique, psychose, conscience altérée. <p>Note : les personnes âgées peuvent présenter peu de signes classiques.</p>
British Columbia Ministry of Health, 2018, Canada (24)	<p>Symptômes et signes d'hyperthyroïdie</p> <p>Neuropsychiatriques :</p> <ul style="list-style-type: none"> – anxiété, irritabilité, agitation ; – fatigue, sommeil agité ; – augmentation de l'appétit ; – diminution de la durée d'attention. <p>Neuromusculaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> – tremblements ; – faiblesse musculaire proximale ; – hyperréflexie. <p>Apparence physique : perte de poids, chute de cheveux.</p> <p>Cardiovasculaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> – palpitations, tachycardie ; – fibrillation auriculaire ; – hypertension systolique isolée. <p>Glande thyroïde : goitre.</p> <p>Thermorégulation : transpiration accrue, intolérance à la chaleur.</p> <p>Ophthalmodiagnoses : vision floue ou double, yeux secs, conjonctivite, exophthalmie ou regard dysconjugué.</p> <p>Gastro-intestinaux : augmentation de la fréquence des selles.</p> <p>Fonction hypophysaire : aménorrhée/oligoménorrhée.</p>
European Thyroid Association, Europe, 2018 (25)	<p>Complications d'une hyperthyroïdie non traitée :</p> <ul style="list-style-type: none"> – perte de poids ; – ostéoporose ; – fractures de fragilité ; – fibrillation auriculaire ; – évènements emboliques ; – dysfonctionnement cardiovasculaire.
American Thyroid Association, 2016, États-Unis (26)	<p>Thyrotoxicose : état clinique qui résulte d'une action anormalement élevée des hormones thyroïdiennes sur les tissus. La thyrotoxicose endogène est causée par une production et une libération excessives d'hormones thyroïdiennes ou par une inflammation et une libération d'hormones par la glande.</p> <p>Hyperthyroïdie : forme de thyrotoxicose due à une synthèse et à une sécrétion élevée d'hormones thyroïdiennes par la thyroïde. L'hyperthyroïdie est considérée soit fruste soit avérée en fonction de la sévérité de l'atteinte biochimique avec une notion de continuum entre l'hyperthyroïdie fruste et avérée.</p> <p>Étiologies d'hyperthyroïdie endogène : la maladie de Basedow (étiologie la plus fréquente), puis le goitre multinodulaire toxique, l'adénome toxique.</p> <p>Conséquences cliniques de la thyrotoxicose : les hormones thyroïdiennes influencent presque tous les tissus et organes, certains des effets les plus profonds de l'augmentation des niveaux d'hormones thyroïdiennes se produisent dans le système cardiovasculaire.</p> <p>Une thyrotoxicose non traitée ou partiellement traitée est associée à :</p> <ul style="list-style-type: none"> – une perte de poids ;

	<ul style="list-style-type: none"> – une ostéoporose ; – une fibrillation auriculaire ; – des événements emboliques ; – une faiblesse musculaire ; – des tremblements ; – des symptômes neuropsychiatriques ; – rarement un collapsus cardiovasculaire et la mort. <p>Il n'existe qu'une corrélation modérée entre le degré d'élévation des hormones thyroïdiennes et les signes et symptômes cliniques. Les symptômes et les signes qui résultent d'une stimulation adrénnergique accrue comprennent tachycardie et anxiété et peuvent être plus prononcés chez les patients plus jeunes et ceux avec des goitres plus volumineux.</p> <p>Les signes et les symptômes de la thyrotoxicose légère ou fruste sont similaires à ceux de la thyrotoxicose avérée mais diffèrent en ampleur.</p> <p>Des modifications du métabolisme de base, de l'hémodynamique cardiovasculaire et de la fonction psychiatrique et neuropsychologique peuvent être présentes dans la thyrotoxicose légère.</p>
Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, 2013, Brésil (27)	<p>Hyperthyroïdie : augmentation de synthèse et du relargage d'hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde. Une thyrotoxicose réfère à un syndrome clinique résultant d'un excès d'hormones thyroïdiennes circulantes (T4, T3) secondaire à une hyperthyroïdie ou à une autre cause.</p> <p>Manifestations cliniques couramment retrouvées dans l'hyperthyroïdie : nervosité (> 90 %), transpiration excessive (90 %), intolérance à la chaleur (89 %), palpitations (89 %), fatigue (> 80 %), perte de poids, dyspnée, faiblesse, augmentation de l'appétit, plaintes oculaires, œdème des membres, accélération du transit, diarrhée, troubles menstruels, anorexie, prise de poids...</p> <p>Les signes et symptômes secondaires à la stimulation adrénnergique, comme la tachycardie et l'anxiété, sont plus évidents chez les patients jeunes et chez les patients avec un goitre volumineux. Grade A.</p> <p>Bien que la perte de poids soit une constatation fréquente, certains patients, en particulier les plus jeunes, peuvent signaler une prise de poids due à une augmentation de l'appétit. Grade B.</p> <p>Chez les personnes âgées, les symptômes cardio-pulmonaires tels que la tachycardie (ou fibrillation auriculaire), la dyspnée et l'œdème sont typiques.</p> <p>Une tachycardie sinusale et une hypertension artérielle systolique sont des constatations fréquentes. Une fibrillation auriculaire peut également être présente, en particulier chez les personnes âgées.</p> <p>Des signes oculaires tels que rétraction des paupières, regard fixe ou effrayé, et le signe du <i>lid lag</i> dus à une hyperactivité adrénnergique peuvent être présents dans une thyrotoxicose de toute étiologie.</p> <p>À l'inverse, des signes tels qu'hyperémie conjonctivale et palpébrale, gonflement des paupières, chémosis, paralysie des muscles extraoculaires et exophthalmie sont caractéristiques de l'ophtalmopathie de la maladie de Basedow.</p> <p>En cas de thyrotoxicose, la peau est généralement chaude et humide, des tremblements fins et rapides des mains tendues, une faiblesse musculaire proximale et une hyperréflexie sont des signes fréquents.</p> <p>La dermopathie infiltrante (myxœdème prétribial) est une manifestation rare dans la maladie de Basedow.</p> <p>En général, les niveaux d'hormones thyroïdiennes sont en corrélation avec la présentation clinique.</p>

Synthèse de la littérature

Les hormones thyroïdiennes influent sur presque tous les tissus et organes. Une thyrotoxicose désigne un état clinique résultant d'une action anormalement élevée des hormones thyroïdiennes dans les tissus, quelle que soit la source de l'excès d'hormones thyroïdiennes (23, 26-27).

La différence entre thyrotoxicose et hyperthyroïdie est rappelée dans trois recommandations : toutes les thyrotoxicoses ne sont pas des hyperthyroïdies : une hyperthyroïdie est le fait d'une augmentation de production et de libération d'hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde (23, 26, 27).

L'ensemble des recommandations évoquent les manifestations associées à une circulation excessive d'hormones thyroïdiennes au niveau des tissus (23-27).

Parmi elles, trois recommandations ont listé les symptômes et les signes d'hyperthyroïdie :

- la recommandation canadienne, sans faire de distinction entre les symptômes et les signes (24) ;
- les recommandations du Qatar (23) qui différencie les symptômes des signes ;
- la recommandation brésiliennes (27) qui indique des fréquences en pourcentages pour les manifestations cliniques courantes.

Deux recommandations (26, 27) précisent les signes et les symptômes qui résultent d'une stimulation adrénnergique accrue :

- tachycardie et anxiété (plus prononcés chez les patients jeunes et chez les patients avec un goitre volumineux) ;
- signes oculaires tels que rétraction des paupières, regard fixe ou effrayé.

La recommandation américaine (26) signale que certains des effets les plus profonds de l'augmentation des concentrations en hormones thyroïdiennes se produisent dans le système cardiovasculaire. Selon la recommandation brésilienne (27), la tachycardie sinusale et l'hypertension artérielle systolique sont des constatations courantes.

La recommandation brésilienne (27) détaille les signes oculaires qui peuvent être présents dans une thyrotoxicose de toute étiologie (rétraction des paupières, regard fixe ou effrayé) de ceux caractéristiques de l'ophtalmopathie de la maladie de Basedow (hyperémie conjonctivale et palpébrale, gonflement des paupières, chémosis, paralysie des muscles extraoculaires et exophthalmie).

Les recommandations américaines et européennes (25, 26) mentionnent les complications d'une thyrotoxicose non traitée ou partiellement traitée :

- perte de poids ;
- ostéoporose, fractures de fragilité ;
- fibrillation auriculaire ;
- évènements emboliques ;
- faiblesse musculaire ;
- tremblements ;
- troubles neuropsychiatriques ;
- troubles cardiovasculaires et rarement un collapsus cardiovasculaire et la mort.

La recommandation brésilienne signale que bien que la perte de poids soit une constatation fréquente, certains patients, en particulier les plus jeunes, peuvent signaler une prise de poids due à une augmentation de l'appétit (27).

À noter que les signes et les symptômes de la thyrotoxicose légère ou fruste sont similaires à ceux de la thyrotoxicose avérée mais en ampleur moindre (26).

4.1.2. Place de l'interrogatoire médical et de l'examen clinique ?

Recommendations :

- *The diagnosis and management of hyperthyroidism in adults, Qatar, 2019* (23)
- *Diagnostic procedure in suspected Graves' disease, Consensus SFE, France, 2018* (28)
- *2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis* (26)
- *The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013* (27)

Résultats des recommandations sur l'interrogatoire médical et l'examen clinique

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
Ministry of Public Health, 2019, Qatar (23)	<p>Interrogatoire médical complet portant spécifiquement sur :</p> <ul style="list-style-type: none">– symptômes compressifs tels que gonflement, dysphagie, enrouement ;– grosses au niveau du cou ;– irradiation antérieure de la tête ou du cou ;– antécédents familiaux de maladie de la thyroïde, maladie auto-immune ;– prise de médicaments comme amiodarone, lithium, INF-α, IL-2, iodine, phytothérapies et compléments alimentaires riches en iode en vente libre, certains agents antirétroviraux ;– émigration d'une zone pauvre en iode. <p>Examen clinique approfondi comprenant :</p> <ul style="list-style-type: none">– signes vitaux : fréquence du pouls, pression artérielle, fréquence respiratoire, poids corporel. <p>Examen des yeux.</p> <p>Examen de la thyroïde y compris : taille, sensibilité, symétrie, nodularité.</p> <p>Examen physique général, comprenant notamment :</p> <ul style="list-style-type: none">– signes de la peau et des mains ;– signes d'insuffisance cardiaque ;– examen neuromusculaire ;– myxœdème prétribial.
Consensus SFE, 2018, France (28)	<p>Le diagnostic de la maladie de Basedow peut être suspecté et parfois confirmé à l'examen clinique (en cas d'ophtalmopathie clairement associée) mais des examens complémentaires peuvent être nécessaires pour distinguer une thyrotoxicose d'une hyperthyroïdie et en déterminer l'étiologie.</p> <p>Lorsque la thyrotoxicose est confirmée biologiquement, le diagnostic étiologique est nécessaire :</p> <ul style="list-style-type: none">– en cas de présentation typique (femme jeune, ophtalmopathie, goitre homogène) des examens complémentaires ne sont pas nécessaires pour le diagnostic étiologique bien que certains puissent cependant apporter des informations utiles pour le traitement (grade 1++).
American Thyroid Association, 2016, États-Unis (26)	<p>L'évaluation des manifestations thyrotoxiques, et surtout des complications cardiovasculaires et neuromusculaires potentielles, est essentielle pour mettre en place un traitement approprié.</p> <p>Tous les patients présentant une hyperthyroïdie connue ou suspectée doivent subir une anamnèse complète et un examen physique, y compris la mesure du pouls, de la pression artérielle, de la fréquence respiratoire et du poids.</p> <p>La taille de la thyroïde, sa sensibilité, la symétrie et la nodularité doivent également être évaluées avec la fonction pulmonaire, cardiaque et neuromusculaire et la présence ou l'absence d'œdème périphérique, de signes oculaires ou de myxoœdème prétribial.</p>

	<p>Remarque : même si on peut s'attendre à ce que la gravité des symptômes soit proportionnelle à l'élévation de la T4 libre et de la T3 libre, dans une petite étude de 25 patients atteints de maladie de Basedow, l'échelle des symptômes de l'hyperthyroïdie n'était pas fortement corrélée avec la T4 libre ou T3 libre et était inversement corrélée à l'âge.</p>
Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, 2013, Brésil (27)	<p>Interrogatoire médical en cas de suspicion de thyrotoxicose pour établir le diagnostic et l'étiologie afin de rechercher :</p> <ul style="list-style-type: none"> – le délai d'apparition des symptômes ; – la prise de médicaments ; – l'exposition à l'iode ; – une grossesse ; – les antécédents familiaux de maladie thyroïdienne auto-immune. <p>Examen physique : poids, pression artérielle et fréquence cardiaque.</p> <p>Tachycardie sinusale et hypertension artérielle systolique sont des constatations fréquentes. Une fibrillation auriculaire peut également être présente, en particulier chez les personnes âgées.</p> <p>En cas de thyrotoxicose, la peau est généralement chaude et humide, des tremblements fins et rapides des mains tendues, une faiblesse musculaire proximale et une hyperréflexie sont des signes fréquents.</p> <p>La palpation et l'auscultation de la glande thyroïde permettent d'évaluer : la taille, la consistance, la présence de nodules ou d'un souffle thyroïdien.</p> <p>Un goitre de taille variable est généralement observé dans le cas de la maladie de Basedow et en cas de goitre multinodulaire toxique.</p> <p>Une thyroïde douloureuse (lors ou en dehors de la palpation) est en faveur d'une thyroïdite subaiguë, alors que la présence d'un seul nodule indique un adénome folliculaire hyperfonctionnel.</p> <p>Le diagnostic de maladie de Basedow peut être établi avec une certaine certitude chez les patients présentant des symptômes modérés à sévères de thyrotoxicose, une ophtalmopathie récente et un goitre diffus. Dans ces cas, des examens supplémentaires ne sont pas nécessaires pour une recherche étiologique.</p>

Synthèse de la littérature

Pour les patients suspectés de thyrotoxicose, trois recommandations analysées (23, 26, 27) préconisent de procéder à un interrogatoire médical complet.

Les recommandations du Qatar et brésiliennes (23, 27) précisent les informations à rechercher :

- notion d'antécédents familiaux de maladie de la thyroïde, de maladie auto-immune ;
- prise de médicaments pouvant provoquer une thyrotoxicose (amiodarone, lithium, INF- α , IL-2, iodine, phytothérapies et compléments alimentaires riches en iode en vente libre, certains agents antirétroviraux) ;
- délai d'apparition des symptômes ;
- grossesse ;
- symptômes compressifs tels que gonflement, dysphagie, enrouement ;
- irradiation antérieure de la tête ou du cou, exposition à l'iode ;
- émigration d'une zone pauvre en iode ;
- grossesse au niveau du cou.

Ces recommandations (23, 26, 27) indiquent de procéder également à un examen clinique approfondi qui doit comprendre :

- les signes vitaux : fréquence cardiaque, pression artérielle, fréquence respiratoire, poids corporel ;

- un examen des yeux/signes oculaires ;
- un examen de la thyroïde (taille, sensibilité, symétrie, nodularité) :
 - la recommandation brésilienne (27) détaille l'intérêt de la palpation et de l'auscultation de la glande thyroïde qui permettent d'évaluer la taille, la consistance, la présence de nodules ou d'un souffle thyroïdien. Un goitre de taille variable est généralement observé dans le cas de la maladie de Basedow et en cas de goitre multinodulaire toxique. Une thyroïde douloureuse (lors ou en dehors de la palpation) est en faveur d'une thyroïdite subaiguë, alors que la présence d'un seul nodule indique un adénome folliculaire hyperfonctionnel ;
- un examen physique général comprenant notamment signes de la peau et des mains, signes d'insuffisance cardiaque, faiblesse musculaire, myxœdème prétilial, présence ou absence d'œdème périphérique.

4.2. Le bilan biologique hormonal

4.2.1. Quelles investigations de premier recours en cas de symptômes d'hyperthyroïdie ?

4.2.1.1. Quelles indications pour des explorations de la fonction thyroïdienne ?

Recommendations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* (29)
- *The diagnosis and management of hyperthyroidism in adults, Qatar, 2019* (23)
- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder, Canada, 2018* (24)
- *2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism* (25)
- *Diagnostic procedure in suspected Graves' disease, Consensus SFE, France, 2018* (28)
- *2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis* (26)
- *The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013* (27)
- *Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte, France, 2000* (30)

Résultats des recommandations sur les indications pour des explorations de la fonction thyroïdienne

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, 2019, Royaume-Uni (29)	<p>Les tests de la fonction thyroïdienne sont indiqués :</p> <ul style="list-style-type: none"> – en cas de suspicion clinique de pathologie thyroïdienne devant plusieurs symptômes évocateurs (un seul symptôme n'est pas une indication) ; – en cas de diabète type 1 ou en cas d'autres pathologies d'ordre auto-immun ; – en cas de fibrillation auriculaire d'apparition récente ; – en cas d'anxiété/dépression non expliquée. <p>Chez la femme ménopausée : les symptômes sont proches de ceux de la ménopause.</p>
Ministry of Public Health, 2019, Qatar	<p>Investigations en premier recours</p> <p>Patients symptomatiques :</p>

<p>(23)</p>	<ul style="list-style-type: none"> – tester la fonction thyroïdienne : dosage TSH et T4L ; – si TSH basse et T4L normale, dosage de la T3L ; – envisager une échographie de la thyroïde si indication clinique ; – ECG en cas d'indication clinique. <p>Investigations ciblées d'hyperthyroïdie</p> <p>La TSH doit être vérifiée, à l'initial chez des patients présentant [Grade L2, RGA] :</p> <ul style="list-style-type: none"> – un goitre ; – une fibrillation auriculaire ; – une ostéoporose ; – une hypofertilité ; – chez les femmes enceintes ayant des antécédents de maladie thyroïdienne auto-immune en début de grossesse. <p>En cas de prise d'amiodarone :</p> <ul style="list-style-type: none"> – vérifier la TSH avant d'initier le traitement, les 1^{er} et 3^e mois après le début, puis tous les 3 à 6 mois pendant le traitement ; – surveiller la TSH jusqu'à 12 mois après l'arrêt du traitement. <p>En cas de traitement par du lithium :</p> <ul style="list-style-type: none"> – vérifier la TSH avant d'initier le traitement, puis tous les 6 à 12 mois pendant le traitement. <p>En cas de syndrome de Turner ou de Down :</p> <ul style="list-style-type: none"> – vérifier la TSH annuellement. <p>En cas d'hyperthyroïdie fruste :</p> <ul style="list-style-type: none"> – vérifier la TSH tous les 6 à 12 mois ; – si la TSH est basse, vérifier la T4L et T3L.
<p>British Columbia Ministry of Health, 2018, Canada (24)</p>	<p>Les tests sont indiqués pour les patients présentant un tableau clinique compatible avec une maladie thyroïdienne.</p> <p>Les tests peuvent être indiqués lorsque des symptômes ou des signes non spécifiques sont présents chez des patients présentant des facteurs de risque spécifiques pour les maladies thyroïdiennes, tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"> – hommes : âge \geq 60 ans ; femmes : âge \geq 50 ans ; – antécédents personnels ou antécédents familiaux importants de maladie thyroïdienne ; diagnostic d'autres maladies auto-immunes ; – antécédents d'irradiation du cou ; – thyroïdectomie antérieure ou ablation à l'iode radioactif ; – thérapies médicamenteuses telles que le lithium et l'amiodarone ; – facteurs alimentaires (excès d'iode et carence en iode) ; – certains troubles chromosomiques ou génétiques ; – femme enceinte ou ayant un désir de grossesse : le dosage de la TSH est recommandé en cas de facteurs de risque spécifiques.
<p>European Thyroid Association, Europe, 2018 (25)</p>	<p>Le dosage de la TSH est le test sanguin qui a la sensibilité et la spécificité la plus élevée. Il doit être utilisé comme test de dépistage initial.</p> <p>Cependant, lorsque l'hyperthyroïdie est fortement suspectée, la précision du diagnostic s'améliore lorsque la TSH et la T4 libre sont évaluées lors de l'évaluation initiale.</p> <p>Lorsque les valeurs de TSH sont normales (c'est-à-dire dans l'intervalle de référence du laboratoire), une hyperthyroïdie peut être exclue ; néanmoins, en cas de forte suspicion clinique de thyroïdotoxicose, un adénome hypophysaire thyroïdote (sécrétant de la TSH) ou une résistance aux hormones thyroïdiennes (mutation du récepteur aux hormones thyroïdiennes) doivent être recherchés.</p> <p>Une TSH inférieure à l'intervalle de référence suggère un hyperthyroïdisme mais le diagnostic doit être confirmé en excluant d'autres causes possibles de TSH basse comme :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> – un traitement médical : corticoïdes, dopamine, amiodarone, analogues de la somatostatine, médicaments sérotoninergiques, hormones thyroïdiennes ; – une maladie grave non thyroïdienne ; – un jeûne prolongé ; – premier trimestre de la grossesse ; – une insuffisance hypophysaire antérieure ; – une interférence analytique (anticorps anti-TSH endogènes ; anticorps hétérophiles ; anticorps anti-streptavidine; biotine comme complément alimentaire ou comme traitement). <p>Devant un tableau clinique suspect de thyrotoxicose, le paramètre biologique à prescrire en première intention est le dosage de la thyréostimuline (TSH). En cas de TSH dans l'intervalle de référence du laboratoire, il n'est pas nécessaire de poursuivre une recherche de pathologie thyroïdienne (hyperthyroïdie exclue). [Grade (1++)]</p>
American Thyroid Association, 2016 États-Unis (26)	<p>Dosage de la TSH sérique : test sanguin ayant la meilleure sensibilité et spécificité. À utiliser comme test d'évaluation initial en cas de suspicion de thyrotoxicose.</p> <p>En cas de forte suspicion de thyrotoxicose : la précision du diagnostic s'améliore quand la T4L et la T3 totale sont évaluées en plus de la TSH lors de l'évaluation initiale.</p> <p>Thyrotoxicose induite par l'amiodarone</p> <p>Nous suggérons de surveiller les tests de la fonction thyroïdienne avant et dans les 3 premiers mois suivant l'initiation du traitement par de l'amiodarone, et à des intervalles de 3 à 6 mois par la suite. Recommandation faible, preuves de faible qualité.</p> <p>La décision d'arrêter l'amiodarone dans le cadre d'une thyrotoxicose doit être prise au cas par cas lors d'une consultation avec le cardiologue traitant, selon les manifestations cliniques et la présence ou l'absence de thérapie antiarythmique alternative. Recommandation forte, preuves de faible qualité.</p> <p>Les patients prenant des médicaments connus pour provoquer une thyrotoxicose, y compris l'interféron alpha, l'interleukine-2, la tyrosine, les inhibiteurs de kinase et le lithium doivent être surveillés sur le plan clinique et biologique à 6 mois d'intervalle (risque de dysfonctionnement thyroïdien).</p> <p>Les patients qui développent une thyrotoxicose doivent être évalués pour déterminer l'étiologie et traités en conséquence. Recommandation forte, preuves de faible qualité.</p>
Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, 2013, Brésil (27)	<p>L'évaluation biologique initiale des patients avec une suspicion clinique de thyrotoxicose comprend la TSH et les hormones thyroïdiennes.</p> <p>Le dosage de la TSH au moyen de méthodes ultrasensibles est la méthode la plus sensible pour le diagnostic de la thyrotoxicose (sensibilité 95 %, spécificité 92 %). Grade B.</p> <p>Dosage de la T4L chaque fois que possible car des anomalies des protéines porteuses des hormones thyroïdiennes (secondaires à l'utilisation de médicaments) peuvent modifier la concentration totale de T4L ou de T3L. Grade D, B.</p> <p>Sauf pour les très rares cas d'hyperthyroïdie secondaire à un adénome hypophysaire sécrétant de la TSH (< 1 %) et en cas de syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes (une maladie autosomique dominante avec une incidence de 1/40 000 naissances), un excès de circulation en hormones thyroïdiennes, indépendamment de la cause, résulte de la suppression de la TSH (généralement < 0,1 mUI/L).</p> <p>Hyperthyroïdie avérée : les T4L et T3L sont augmentés, alors que la TSH est indétectable.</p> <p>Dans les premiers stades de la maladie de Basedow, ainsi que dans les adénomes fonctionnels, il est possible que la T3 soit augmentée de façon isolée : T3 thyrotoxicose.</p> <p>En cas de suspicion de thyrotoxicose factice (apport d'hormones thyroïdiennes), de faibles ou indétectables concentrations de thyroglobuline sérique peuvent aider à établir le diagnostic. Grade D.</p> <p>Recommandation : la suspicion clinique de thyrotoxicose doit être confirmée par la mesure concomitante des concentrations de TSH et d'hormones thyroïdiennes (grade B).</p>

		La TSH est faible ou indétectable chez la plupart des patients atteints de thyrotoxicose ; les concentrations élevées de T4 libre et/ou T3 libre confirment le diagnostic.
ANAES, France (30)	2000,	<p>Hyperthyroïdie et amiodarone :</p> <ul style="list-style-type: none"> – il est recommandé de réaliser de façon systématique un dosage de la TSH avant l'instauration d'un traitement par l'amiodarone ; – en cours de traitement, la TSH doit être dosée tous les 6 à 12 mois. <p>Hyperthyroïdie et grossesse :</p> <ul style="list-style-type: none"> – en cas de conviction clinique de thyrotoxicose, il est recommandé d'effectuer un dosage de la TSH et de la T4L (et de la T3L si la T4L est normale) ; – en cas d'antécédent d'hyperthyroïdie : surveillance mensuelle de la TSH et de la T4L pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse, période durant laquelle le risque de récidive est élevé. <p>Patients ayant une maladie générale sévère ou aiguë :</p> <ul style="list-style-type: none"> – dosages de la TSH et de la T4L si symptomatologie de thyrotoxicose ; – l'interprétation des résultats de ces dosages est difficile dans ce contexte car les valeurs mesurées ne sont pas forcément en relation directe avec l'état thyroïdien. <p>Hyperthyroïdie fruste non traitée :</p> <ul style="list-style-type: none"> – suivi à 3 mois et tous les 6 mois si nécessaire ; – dosage de la TSH complété ou pas par la T4L et la T3L.
NICE, Royaume-Uni (29)	2019,	Les tests de la fonction thyroïdienne ne sont pas indiqués en cas de : <ul style="list-style-type: none"> – diabète de type 2 ; – maladie en phase aiguë car cela peut perturber les résultats des dosages sauf si la maladie aiguë est due à un dysfonctionnement de la thyroïde.
British Columbia Ministry of Health, 2018, Canada (24)		<p>Les tests ne sont pas recommandés en routine chez des patients asymptomatiques.</p> <p>Si les tests initiaux sont normaux, des tests répétés sont inutiles, à moins qu'il n'y ait un changement dans l'état clinique.</p> <p>Le dépistage de l'hyperthyroïdie non diagnostiquée ne doit pas être effectué chez les patients hospitalisés ou pendant une maladie aiguë, sauf si l'hyperthyroïdie est la cause suspectée de la présentation clinique ou représente une comorbidité importante.</p>

Synthèse de la littérature

Pour l'ensemble des recommandations, les explorations de la fonction thyroïdienne sont indiquées en cas de suspicion clinique d'hyperthyroïdie chez des patients symptomatiques (23-29). La recommandation canadienne précise que les dosages ne sont pas recommandés en routine chez les patients asymptomatiques (24).

Plusieurs recommandations évoquent les situations/les facteurs de risque qui justifient d'effectuer des explorations de la fonction thyroïdienne en cas de symptômes ou de signes non spécifiques (23, 24, 26, 29, 30) :

- âge : hommes : ≥ 60 ans ; femmes : ≥ 50 ans ;
- antécédents personnels ou antécédents familiaux importants de maladie thyroïdienne ; maladie auto-immune ;
- diagnostic d'autres maladies auto-immunes, de diabète type 1 ;
- fibrillation auriculaire d'apparition récente ;
- anxiété/dépression non expliquée ;
- antécédents d'irradiation du cou ;

- thyroïdectomie antérieure ou ablation à l'iode radioactif ;
- facteurs alimentaires (excès et carence en iode) ;
- thérapies médicamenteuses telles que le lithium et l'amiodarone, dans ce cas :
 - dosage systématique de la TSH avant l'instauration du traitement puis surveillance de la TSH sous traitement à intervalles réguliers :
 - les 1^{er} et 3^e mois après le début, puis tous les 3 à 6 mois pour l'amiodarone,
 - tous les 6 à 12 mois pour le lithium (intervalle de 6 mois),
 - si TSH basse : prise en charge spécialisée ;
- certains troubles chromosomiques ou génétiques : syndrome de Turner, syndrome de Down et maladie mitochondriale, dans ce cas : dosage annuel de la TSH ;
- en cas d'hypofertilité, d'ostéoporose : vérification de la TSH ;
- en cas de grossesse ou de désir de grossesse : dosage de la TSH recommandé en cas de facteurs de risque spécifiques.

La recommandation du NICE précise que les symptômes de dysfonctionnement thyroïdien peuvent être confondus avec ceux de la ménopause ([29](#)).

Trois recommandations ([24](#), [29](#), [30](#)) précisent quand ne pas effectuer d'investigations de la fonction thyroïdienne :

- chez les patients hospitalisés, en cas de maladie en phase aiguë car cela peut fausser les résultats des dosages sauf si la maladie aiguë est due à un dysfonctionnement de la thyroïde ou représente une comorbidité importante ;
- en cas de diabète de type 2.

4.2.1.2. Quels dosages de la fonction thyroïdienne en premier recours ?

Recommendations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* ([29](#))
- *The diagnosis and management of hyperthyroidism in adults, Qatar, 2019* ([23](#))
- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder, Canada, 2018* ([24](#))
- *2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism* ([25](#))
- *Diagnostic procedure in suspected Graves' disease, Consensus SFE, France, 2018* ([28](#))
- *2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis* ([26](#))
- *The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013* ([27](#))
- *Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte, France, 2000* ([30](#))

Revue systématique :

- *Effectiveness of interventions to reduce ordering of thyroid function tests: a systematic review, Zhelev, 2016* ([31](#))

Résultats des recommandations sur les dosages de la fonction thyroïdienne en premier recours

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, 2019, Royaume-Uni (29)	<p>Les tests sont à effectuer en cas de suspicion de dysthyroïdie : dosage de TSH seule.</p> <p>Si la TSH < intervalle de référence : dosage de la T4L et de la T3L sur le même prélèvement (dosage en cascade).</p> <p>En cas de suspicion d'atteinte hypophysaire : dosage de TSH et de T4L.</p> <p>Les tests sont à renouveler si les symptômes s'aggravent ou en cas de nouveaux symptômes, mais pas avant 6 semaines d'intervalle suivant le dernier dosage.</p>
Ministry of Public Health, 2019, Qatar (23)	<p>Investigations en premier recours chez les patients symptomatiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - tester la fonction thyroïdienne : <ul style="list-style-type: none"> – dosage de la TSH et de la T4L, – si TSH basse et T4L normale, dosage de la T3L ; - envisager une échographie de la thyroïde si indication clinique ; - ECG en cas d'indication clinique.
British Columbia Ministry of Health, 2018, Canada (24)	<p>Le dosage de la TSH est le principal test d'évaluation de la fonction thyroïdienne que si l'axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien est intact (absence de preuve clinique ou historique suggérant une lésion ou une maladie de l'axe hypothalamo-hypophysaire).</p> <p>Lorsque l'hypophyse ou une maladie hypothalamique est suspectée, le dosage de la T4 libre est nécessaire pour poser le diagnostic ou évaluer l'adéquation d'une thérapie de remplacement de la thyroïde.</p> <p>Une valeur de TSH dans l'intervalle de référence exclut dans la majorité des cas un dysfonctionnement thyroïdien primaire.</p> <p>Si une « hyperthyroïdie est suspectée », le laboratoire effectuera d'abord un dosage de la TSH, puis automatiquement les dosages de la T4L et de la T3L si nécessaire.</p> <p>Si des hormones thyroïdiennes libres sont prescrites sans TSH, une indication clinique est requise.</p> <p>Le dosage de la T3L est rarement indiqué en cas de suspicion de maladie thyroïdienne. Il est réservé aux situations où une pathologie thyroïdienne est cliniquement suspectée avec TSH anormale mais T4L normale.</p> <p>Si le dosage initial de la TSH est normal, il n'est pas nécessaire de répéter le test, sauf en cas de changement de l'état clinique.</p>
European Thyroid Association, Europe, 2018 (25)	<p>Test de dépistage initial : TSH sérique. Il s'agit du test sanguin qui a la sensibilité et la spécificité la plus élevée en cas de suspicion d'hyperthyroïdie.</p> <p>En cas de forte suspicion d'hyperthyroïdie, la précision du diagnostic s'améliore lorsque la TSH et la T4 libre sont dosées lors de l'évaluation initiale.</p>
Consensus SFE, 2018, France (28)	<p>L'évaluation biologique d'une hyperthyroïdie est basée sur le dosage de la TSH.</p> <p>Recommandation : devant un tableau clinique suspect de thyrotoxicose, le paramètre biologique à prescrire en première intention est le dosage de la TSH. En cas de TSH dans l'intervalle de référence, il n'est pas nécessaire de poursuivre une recherche de pathologie thyroïdienne (hyperthyroïdie exclue). Grade 1/++.</p> <p>En cas de TSH basse, compléter par un dosage de la T4 libre pour évaluer la gravité de la thyrotoxicose.</p> <p>Si les concentrations de T4 libre sont normales, le bilan doit être complété par un dosage de T3 libre en cas (rare) d'hyperthyroïdie à T3.</p> <p>Le dosage systématique de la T3L n'est pas obligatoire car il ne fournit pas d'autres informations utiles pour le traitement de la maladie de Basedow ; il est cependant recommandé</p>

	<p>systématiquement lorsque les concentrations de T4 libre sont normales, pour distinguer l'hyperthyroïdie T3 de l'hyperthyroïdie fruste.</p> <p>Le dosage initial de T4L permet également le suivi de l'efficacité du traitement.</p> <p>Recommandation : en cas de thyrotoxicose cliniquement suspectée, si le dosage initial montre une faible concentration de TSH, le dosage de la T4 libre est indiqué. Le dosage de la T3 libre est requis si la T4 libre est normale. Grade (1++).</p>
American Thyroid Association, 2016, États-Unis (26)	<p>Le dosage de la TSH est le test sanguin ayant la meilleure sensibilité et spécificité ; il doit être utilisé comme test d'évaluation initial en cas de suspicion de thyrotoxicose.</p> <p>En cas de forte suspicion de thyrotoxicose : la précision du diagnostic s'améliore quand la T4L et la T3 totale sont évaluées en plus de la TSH lors de l'évaluation initiale.</p> <p>En l'absence d'adénome hypophysaire producteur de TSH ou de résistance aux hormones thyroïdiennes, ou en cas d'un résultat du dosage dû à la présence d'anticorps interférents, une TSH normale exclut le diagnostic de thyrotoxicose.</p>
Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, 2013, Brésil (27)	<p>Évaluation biologique initiale en cas de suspicion clinique de thyrotoxicose : dosage de TSH et d'hormones thyroïdiennes.</p> <p>Le dosage de la TSH au moyen de méthodes ultrasensibles est la méthode la plus sensible pour le diagnostic de la thyrotoxicose. Grade B.</p> <p>Dosage de la T4L chaque fois que possible car des anomalies des protéines porteuses des hormones thyroïdiennes peuvent modifier la concentration totale de T4 ou de T3. Grade D et B.</p> <p>Sauf pour les très rares cas d'hyperthyroïdie secondaire à un adénome hypophysaire sécrétant de la TSH (< 1%) et en cas de syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes, un excès de circulation en hormones thyroïdiennes, indépendamment de la cause, résulte de la suppression de la TSH (généralement < 0,1 mUI/L).</p> <p>Dans l'hyperthyroïdie avérée : les concentrations de T4L et de T3L sont augmentées, alors que la TSH est indétectable.</p> <p>Dans les premiers stades de la maladie de Basedow, ainsi que dans les adénomes fonctionnels, il est possible que la T3 soit augmentée de façon isolée : T3 thyrotoxicose.</p> <p>En cas de suspicion de thyrotoxicose factice (apport d'hormones thyroïdiennes), des concentrations faibles ou indétectables de thyroglobuline sérique peuvent aider à établir le diagnostic. Grade D.</p> <p>La suspicion clinique de thyrotoxicose doit être confirmée par le dosage concomitant de la TSH et des hormones thyroïdiennes (grade B). La TSH est faible ou indétectable chez la plupart des patients atteints de thyrotoxicose et les niveaux élevés de T4L et/ou les concentrations de T3 confirment le diagnostic.</p>
ANAES, 2000, France (30)	<p>Les examens utiles au diagnostic positif de l'hyperthyroïdie, sans préjuger de l'étiologie, sont la TSH, la T4L et exceptionnellement la T3L (hyperthyroïdie à T3).</p> <p>En première intention, le dosage de la TSH est nécessaire et suffisant. Les éventuels autres examens utiles au diagnostic sont réalisés en seconde intention en fonction du résultat de la TSH et du contexte clinique (pas de grade).</p> <p>TSH basse : il est recommandé de doser, en deuxième intention, la T4L pour confirmer le diagnostic (grade C) et préciser l'intensité de l'hyperthyroïdie avant l'instauration d'une thérapeutique. Avec une TSH basse, voire indétectable avec un dosage de la T4L normal ou limite, poursuivre impérativement le bilan par un dosage de la T3 libre.</p> <p>Cas particulier : lorsque la TSH est basse, mais voisine de l'intervalle de référence, il est recommandé, si la conviction clinique persiste, d'effectuer un nouveau dosage de la TSH avec une méthode de 3^e génération connue pour sa bonne spécificité et un dosage de la T4L.</p> <p>TSH normale : le diagnostic d'hyperthyroïdie est éliminé compte tenu de la spécificité de ce dosage (grade C), sauf s'il existe une conviction clinique très forte de thyrotoxicose. Dans ce</p>

cas, le dosage de la TSH est complété par un dosage de la T4 libre. Si la T4L est augmentée, une hyperthyroïdie d'origine hypothalamo-hypophysaire ou un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes sont à envisager.

TSH élevée : lorsque la TSH est élevée et si la conviction clinique d'hyperthyroïdie persiste, le dosage de la T4L doit être réalisé en seconde intention. Une T4L élevée évoquera une hyperthyroïdie d'origine hypothalamo-hypophysaire ou un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes.

Résultats de la revue systématique

1 ^{er} auteur, année, pays, référence	Revue systématique
Zhelev, 2016, Royaume-Uni (31)	<p>Le diagnostic des troubles thyroïdiens est compliqué : les symptômes sont fréquents et non spécifiques. Il est nécessaire d'aider les cliniciens pour éviter des demandes inappropriées de dosages de la fonction thyroïdienne.</p> <ul style="list-style-type: none"> – L'objectif de la revue systématique visait à évaluer l'efficacité de mesures prises pour modifier les pratiques de prescriptions afin de mieux cibler les dosages pour évaluer la fonction thyroïdienne. – 27 études incluses dont 4 essais cliniques randomisés (ECR) ; 5 études non contrôlées et des études de type avant/après. – Inclusion d'études évaluant l'efficacité de mesures prises (durée moyenne de 12 mois) pour un changement des pratiques afin de réduire le nombre de dosages de la fonction thyroïdienne soit à l'aide d'un seul mécanisme interventionnel, comme des programmes éducationnels, des recommandations, des outils d'aide à la décision, audits... ou à l'aide de plusieurs mécanismes combinés. – Les critères de jugement étaient notamment : le changement du nombre total de dosages de la fonction thyroïdienne, le nombre de dosages inappropriés, le nombre de dosages ou de traitements inutiles évités. – La plupart des études étaient de qualité moyenne à faible avec une description incomplète des interventions. – Aucune étude n'a évalué l'impact sur les patients. Seules 5 études ont observé l'effet des mesures prises sur les prescriptions de dosages au-delà de 12 mois, 3 études ont décrit un retour vers les pratiques initiales dans un délai d'un an. – Les études ont montré que des interventions peuvent conduire à une modification des pratiques, néanmoins le mauvais niveau de preuves, l'hétérogénéité dans la conception des études et la présence probable de biais de publication n'ont pas permis de tirer des conclusions solides et des recommandations spécifiques. <p>Un retour vers les pratiques initiales dans un délai d'un an a été constaté dans 3 études.</p>

Synthèse de la littérature

Les recommandations s'accordent dans leur ensemble pour positionner le dosage de la TSH comme le principal test d'évaluation de la fonction thyroïdienne du fait de sa sensibilité et de sa spécificité élevées (24-30). En fonction des recommandations, la conduite à tenir pour évaluer la fonction thyroïdienne diffère.

Soit :

- dosage de la TSH en première intention (24-26, 28-30) ;
- si la TSH est basse :
 - dosage de la T4L et de la T3L sur le même prélèvement (dosage en cascade) (29) ;
 - dosage de la T4 libre pour évaluer l'intensité de l'hyperthyroïdie (24, 28, 30) :
 - et, si les concentrations de T4 libre sont normales, compléter le bilan par la T3 libre pour distinguer une hyperthyroïdie à T3 d'une hyperthyroïdie fruste,
 - le dosage systématique de la T3L n'est pas obligatoire.

Soit :

- dosage de la TSH et de T4L en première intention (23) ou en cas de forte suspicion d'hyperthyroïdie (25) ;
- si la TSH est basse et la T4L normale :
 - dosage de la T3L (23),
 - la conduite à tenir pour la T3L n'est pas précisée dans la recommandation de ETA (25).

Soit :

- dosage de la TSH, de T4L et de T3 (totale ou libre) en première intention en cas de suspicion de thyrotoxicose (26, 27).

Le dosage de la T3L est rarement indiqué. Il est réservé aux situations où une pathologie thyroïdienne est cliniquement suspectée devant une TSH basse, une T4L normale dans les cas rares d'hyperthyroïdie à T3 (23, 24, 28, 30) ou dans les premiers stades de la maladie de Basedow (T3 thyrotoxicose) (27).

En cas de suspicion d'atteinte hypophysaire :

- soit dosage d'emblée de la TSH et de la T4L (29) ;
- soit dosage de T4L (avec ou sans TSH) (24).

Si la TSH est normale et qu'il existe une conviction clinique très forte de thyrotoxicose, le dosage de la T4 libre permet de rechercher une hyperthyroïdie d'origine hypothalamo-hypophysaire ou un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes (24, 30).

Compte tenu de la spécificité du dosage de la TSH : une valeur de TSH dans l'intervalle de référence (intervalle variable selon le laboratoire) exclut dans la majorité des cas un dysfonctionnement thyroïdien primaire (hyperthyroïdie), il n'est pas nécessaire de poursuivre une recherche de pathologie thyroïdienne (24, 26, 28, 30).

En cas de suspicion de thyrotoxicose factice (apport exogène d'hormones thyroïdiennes), des concentrations faibles ou indétectables de thyroglobuline sérique peuvent aider à établir le diagnostic (27).

Si le dosage initial de la TSH est normal, il n'est pas nécessaire de le renouveler, sauf si les symptômes s'aggravent ou en cas de symptômes nouveaux, mais pas avant 6 semaines intervalle (24) (29).

4.2.1.3. Comment interpréter les dosages de la fonction thyroïdienne : hyperthyroïdie fruste

Recommandations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* (29)
- *The diagnosis and management of hyperthyroidism in adults, Qatar, 2019* (23)
- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder, Canada, 2018* (24)
- *2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism* (25)
- *Diagnostic procedure in suspected Graves' disease, Consensus SFE, France, 2018* (28)
- *2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis* (26)
- *Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte, France, 2000* (30)
- *The 2015 European Thyroid Association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism* (32)

Résultats des recommandations sur l'interprétation des dosages de la fonction thyroïdienne

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, 2019, Royaume-Uni (29)	Le NICE signale dans la définition des termes utilisés : hyperthyroïdie fruste : concentrations de TSH inférieures à l'intervalle de référence avec des T4L et T3L dans l'intervalle de référence.
Ministry of Public Health, 2019, Qatar (23)	<p>Interprétation des tests de la fonction thyroïdienne – Grade [L2, RGA]</p> <p>Hyperthyroïdie fruste :</p> <ul style="list-style-type: none"> – concentrations de TSH basses (inférieures à l'intervalle de référence) ; – concentrations de T4L et T3L normales ; – absence de symptômes d'hyperthyroïdisme ou symptômes modérés, non spécifiques. <p>Exclure d'autres causes de TSH basse, par exemple – Grade [L2, RGA] :</p> <ul style="list-style-type: none"> – médicaments qui suppriment la TSH (dopamine, glucocorticoïdes) ; – maladie psychiatrique ; – maladie non thyroïdienne (par exemple, syndrome euthyroïdien) ; – troubles hypothalamo-hypophysaires. <p>De faibles concentrations de TSH et de T3L peuvent être causées par la présence d'une maladie non thyroïdienne. Le diagnostic peut être évident lors d'un nouveau test, une fois que l'autre morbidité est éliminée.</p> <p>Si les autres causes de TSH basse ont été exclues – Grade [L2, RGA] :</p> <ul style="list-style-type: none"> – déterminer si l'hyperthyroïdie fruste est persistante, en renouvelant les dosages de la fonction thyroïdienne dans les 2 à 3 mois ; – en cas d'hyperthyroïdie fruste persistante : prise en charge spécialisée. <p>De faibles concentrations de TSH associées à une douleur de la thyroïde peuvent être causées par une thyroïdite.</p>
British Columbia Ministry of Health, 2018, Canada (24)	<p>Définition : TSH est indétectable en présence de concentrations normales de T4L et de T3L.</p> <p>Autres causes de TSH basse :</p> <ul style="list-style-type: none"> – guérison d'hyperthyroïdie ; – en cas de grossesse ; – interférence analytique du test.
Consensus SFE, 2018, France (28)	<p>Des concentrations de TSH inférieures à l'intervalle de référence du laboratoire suggèrent une hyperthyroïdie ; le diagnostic doit être confirmé en excluant d'autres causes de TSH basse comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> – pathologie aiguë non thyroïdienne ; – traitement médical (amiodarone, corticoïdes, dopamine...) ; – jeûne prolongé ; – premier trimestre de grossesse ; – insuffisance hypophysaire ; – interférence analytique avec le test TSH...
European Thyroid Association, Europe, 2018 (25)	Hyperthyroïdie fruste : TSH basse ou indétectable en présence de concentrations normales de T4L et de T3L.
American Thyroid Association, 2016, États-Unis (26)	<p>Hyperthyroïdie fruste : TSH basse, voire indétectable avec des T4L et T3L (ou T3 totale) dans l'intervalle de référence.</p> <p>Évaluation biochimique : dosage de T4L et de T3L sur le prélèvement initial lorsque la TSH est basse.</p> <p>Remarques techniques : une TSH < 0,1 mUI/L sur des dosages répétés sur une période de 3 à 6 mois est considérée comme persistante excluant une thyroïdite transitoire.</p>

	<p>Une TSH entre 0,1 mUI/L et 0,4 mUI/L sur des dosages répétés sur une période de 3 à 6 mois est considérée comme persistante excluant une thyroïdite transitoire.</p> <p>Le dysfonctionnement thyroïdien sous-jacent à l'hyperthyroïdie fruste doit être diagnostiqué avant de mettre en place un traitement.</p> <p>La progression d'une hyperthyroïdie fruste à une hyperthyroïdie avérée semble plus probable si la TSH est indétectable ($< 0,01$ mU/L), plutôt que basse mais détectable (0,01-0,4 mU/L).</p>
European Thyroid Association, Europe, 2015 (32)	<p>L'hyperthyroïdie fruste est définie par une TSH inférieure à la normale avec des thyroxines libres (T4L) et des triiodothyronines totales et/ou libres (T3L) normales.</p> <p>Selon sa sévérité, on distingue deux catégories d'hyperthyroïdie fruste :</p> <p>Grade 1 : concentrations faibles mais détectables de TSH de 0,1 à 0,39 mUI/L</p> <p>Grade 2 : TSH $< 0,1$ mUI/L</p> <p>Une évaluation précise de la fonction thyroïdienne est nécessaire avant de poser le diagnostic d'hyperthyroïdie fruste.</p> <p>De potentiels facteurs de confusion, y compris des altérations de la physiologie normale (par exemple grossesse, âge avancé), maladie intercurrente, médicaments et artefacts des tests de laboratoire utilisés pour les dosages de la TSH ou des hormones thyroïdiennes, doivent être pris en considération.</p> <p>L'hyperthyroïdie fruste doit être différenciée des autres causes d'origine centrale entraînant de faibles concentrations de TSH telles que les médicaments qui suppriment la TSH (dopamine ou de fortes doses de glucocorticoïdes, analogues de la somatostatine, dobutamine, amphétamine, bexarotène, bromocriptine), les maladies psychiatriques, des maladies non thyroïdiennes (syndrome euthyroïdien) et les troubles hypothalamo-hypophysaires, qui provoquent un déficit en TRH ou en TSH.</p> <p>Dans ces situations, les valeurs de T4 libre et de T3 libre sont généralement dans l'intervalle, de référence voire légèrement inférieures.</p> <p>Les causes transitoires de baisse de la TSH, comme une thyroïdite subaiguë ou du post-partum, doivent être exclues.</p> <p>Nous recommandons de doser la TSH comme test de dépistage initial pour diagnostiquer une hyperthyroïdie fruste. Si la TSH est basse, les hormones thyroïdiennes, T4L et T3 totale ou T3 libre, doivent être dosées Grade (1/+++).</p> <p>Des dosages de TSH doivent être effectués pour évaluer la sévérité de l'hyperthyroïdie fruste et pour distinguer une hyperthyroïdie fruste de grade 1 (sérum TSH : 0,1-0,39 mUI/L) d'une hyperthyroïdie fruste de grade 2 (sérum TSH $< 0,1$ mUI/L) Grade (1/+++).</p> <p>Les causes de TSH transitoire inférieure à la normale qui ne sont pas associées à une hyperthyroïdie fruste, comme l'administration de médicaments, insuffisance hypophysaire ou hypothalamique, maladie non thyroïdienne, troubles psychiatriques, grossesse, devraient être évaluées. Grade (1/+ 00).</p> <p>Les patients avec une TSH initiale inférieure à la normale avec des concentrations d'hormones thyroïdiennes dans ou à la limite supérieure de l'intervalle de référence doivent être retestés dans les 2 à 3 mois parce que l'hyperthyroïdie fruste est définie comme une concentration de TSH subnormale persistante. Grade (1/+ 00).</p>
ANAES, France (30)	<p>2000,</p> <p>L'hyperthyroïdie fruste ou asymptomatique correspond aux cas où la symptomatologie est fruste et où la biologie est perturbée (TSH basse, les T4 et/ou T3 sont normales ou à la limite supérieure de la normale). L'hyperthyroïdie fruste est définie par une diminution isolée de la TSH.</p>

Synthèse de la littérature

L'hyperthyroïdie fruste est définie dans toutes les recommandations par une TSH inférieure à l'intervalle de référence du laboratoire et des T4L et T3L dans l'intervalle de référence du laboratoire.

Deux recommandations y associent les notions de « symptomatologie fruste », « d'absence de symptômes d'hyperthyroïdie » ou « de symptômes modérés, non spécifiques » (23, 30).

Trois recommandations précisent de renouveler les dosages de la fonction thyroïdienne soit dans les 2 à 3 mois (23, 32), soit sur une période de 3 à 6 mois (26) pour déterminer si l'hyperthyroïdie fruste est persistante afin d'exclure une thyroïdite transitoire.

Quatre recommandations précisent qu'il convient d'exclure les autres causes de TSH basse : à savoir les médicaments comme l'amiodarone, les glucocorticoïdes, les maladies psychiatriques, en cas de maladie non thyroïdienne, de troubles hypothalamo-hypophysaires, premier trimestre de grossesse, interférences analytiques avec le test (en particulier en cas de prise de biotine) (23, 24, 28, 32).

Selon la recommandation américaine, une hyperthyroïdie fruste est plus à risque d'évoluer vers une hyperthyroïdie avérée lorsque la TSH est indétectable plutôt que lorsque elle est basse (26).

La recommandation européenne indique d'évaluer la sévérité de l'hyperthyroïdie fruste en fonction des concentrations de TSH : grade 1 : TSH basse mais détectable et grade 2 : TSH indétectable (32).

De faibles concentrations de TSH associées à une douleur de la thyroïde peuvent être causées par une thyroïdite (23).

4.2.1.4. Comment interpréter les dosages de la fonction thyroïdienne : hyperthyroïdie avérée

Recommendations :

- *The diagnosis and management of hyperthyroidism in adults, Qatar, 2019* (23)
- *Diagnostic procedure in suspected Graves' disease, Consensus SFE, France, 2018* (28)
- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder, Canada, 2018* (24)
- *2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism* (25)
- *2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis* (26)
- *The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013* (27)
- *Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte, France, 2000* (30)

Résultats des recommandations pour l'interprétation des dosages de la fonction thyroïdienne

Promoteur, année, pays, référence	Recommendations
Ministry of Public Health, 2019, Qatar (23)	<p>Un hyperthyroïdisme est diagnostiqué sur la base des dosages de la fonction thyroïdienne et des symptômes selon (Grade L2, RGA) :</p> <p>Hyperthyroïdie avérée :</p> <ul style="list-style-type: none">– TSH basse (inférieure à l'intervalle de référence) ;– T4L et T3L élevées ;– symptômes d'hyperthyroïdie.

	<p>Thyrotoxicose :</p> <ul style="list-style-type: none"> – TSH basse (inférieure à l'intervalle de référence) ; – T4L normale et T3L élevée. <p>L'augmentation de la T4L et de la T3L donne une indication sur la sévérité de l'hyperthyroïdisme et doit être interprétée en fonction des symptômes et des signes cliniques pour orienter le traitement de première intention. Grade L2, RGA.</p> <p>Si la TSH n'est pas basse et que la T4L est élevée, envisager :</p> <ul style="list-style-type: none"> – une interférence avec le test (discuter avec le personnel de biochimie) ; – un adénome hypophysaire sécrétant de la TSH ; – un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes.
Consensus SFE, 2018, France (28)	<p>Les résultats de TSH basse doivent être complétés par un dosage de T4 libre pour évaluer la gravité de la thyrotoxicose et permettre également de suivre l'efficacité du traitement.</p> <p>L'augmentation de la T4 libre associée à de faibles concentrations de TSH confirme le diagnostic d'hyperthyroïdie.</p> <p>Si les concentrations de T4 libre sont normales, le bilan doit être complété par un dosage de T3 libre (rares cas d'hyperthyroïdie à T3).</p> <p>Le dosage systématique de la T3L n'est pas obligatoire car il ne fournit pas d'autres informations utiles pour le traitement de la maladie de Basedow ; il est systématiquement recommandé lorsque les concentrations de T4 libres sont normales, pour distinguer l'hyperthyroïdie à T3 de l'hyperthyroïdie fruste.</p> <p>En cas de thyrotoxicose cliniquement suspectée, si le dosage initial montre une TSH basse, le dosage de la T4 libre est indiqué. Le dosage de la T3L est requis si la T4 libre est normale. Grade (1/++) .</p>
British Columbia Ministry of Health, 2018, Canada (24)	<p>Hyperthyroïdie ou autre cause de thyrotoxicose :</p> <p>Maladie de Basedow, goitre multinodulaire toxique, excès de traitement substitutif par lévothyroxine, thyroïdite virale, du post-partum :</p> <ul style="list-style-type: none"> – TSH abaissée, T4L augmentée, T3L non indiquée. <p>T3 thyrotoxicose, excès de traitement substitutif par liothyronine :</p> <ul style="list-style-type: none"> – TSH abaissée, T4L normale ou basse, T3L augmentée.
European Thyroid Association, Europe, 2018 (25)	<p>Dans l'hyperthyroïdie avérée, les T4 et T3 libres sont élevées et la TSH est supprimée.</p> <p>Dans l'hyperthyroïdie modérée, les concentrations de T4 totale et de T4 libre peuvent être normales, seule la T3 libre peut être élevée, avec une concentration indéetectable de TSH.</p>
American Thyroid Association, 2016, États-Unis (26)	<p>En cas d'hyperthyroïdie avérée : la T4L, la T3L, voire les deux sont élevées alors que la TSH est indéetectable (généralement < 0,01 mUI/L).</p> <p>En cas d'hyperthyroïdie modérée : la T4 totale et la T4L peuvent être normales, seule la T3 totale peut être élevée avec des concentrations de TSH basses ou indéetectables = T3 toxicose, ce qui peut constituer une première phase d'une hyperthyroïdie causée par une maladie de Basedow ou par un nodule de fonctionnement autonome.</p> <p>Même si on peut s'attendre à ce que la gravité des symptômes soit proportionnelle à l'élévation de la T4 libre et de la T3 libre, dans une petite étude de 25 patients atteints de maladie de Basedow, l'échelle des symptômes de l'hyperthyroïdie n'était pas fortement corrélée avec la T4 libre ou T3 libre et était inversement corrélée à l'âge.</p>
Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, 2013, Brésil (27)	<p>Hyperthyroïdie avérée : les T4L et T3L sont augmentées, alors que la TSH est indéetectable.</p> <p>Dans les premiers stades de la maladie de Basedow, ainsi que dans les adénomes fonctionnels, il est possible que la T3 soit augmentée de façon isolée : T3 thyrotoxicose.</p> <p>En cas de suspicion de thyrotoxicose factice, des concentrations faibles ou indéetectables de thyroglobuline sérique peuvent aider à établir le diagnostic (Grade D).</p>

	<p>Sauf pour les très rares cas d'hyperthyroïdie secondaire à un adénome hypophysaire sécrétant de la TSH (< 1 %) et en cas de syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes, un excès de circulation en hormones thyroïdiennes, indépendamment de la cause, résulte de la suppression de la TSH (généralement < 0,1 mUI/L).</p> <p>La TSH est faible ou indétectable chez la plupart des patients atteints de thyrotoxicose ; les niveaux élevés de T4L et/ou T3 confirment le diagnostic.</p>
ANAES, France (30) 2000,	<p>Si la TSH est normale :</p> <ul style="list-style-type: none"> le diagnostic d'hyperthyroïdie est éliminé compte tenu de la spécificité de ce dosage (grade C), sauf s'il existe une conviction clinique très forte de thyrotoxicose. Dans ce cas, le dosage de la TSH est complété par un dosage de la T4 libre. Si la T4L est augmentée, une hyperthyroïdie d'origine hypothalamo-hypophysaire ou un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes sont à envisager. <p>Si la TSH est basse :</p> <ul style="list-style-type: none"> il est recommandé de doser, en deuxième intention, la T4L pour confirmer le diagnostic (grade C) et préciser l'intensité de l'hyperthyroïdie avant l'instauration d'une thérapeutique ; la TSH est basse, voire indétectable et la T4L élevée : hyperthyroïdie franche ; une TSH basse, voire indétectable avec un dosage de T4L normal ou limite, poursuivre impérativement le bilan par un dosage de T3 libre ; chez un patient symptomatique, T3L augmentée : hyperthyroïdie à T3. <p>Cas particulier : lorsque la TSH est basse, mais voisine de l'intervalle de référence, il est recommandé, si la conviction clinique persiste, d'effectuer un nouveau dosage de la TSH avec une méthode de 3^e génération connue pour sa bonne spécificité et un dosage de la T4L.</p> <p>Si la TSH est élevée :</p> <ul style="list-style-type: none"> lorsque la TSH est élevée et que la conviction clinique d'hyperthyroïdie persiste, le dosage de la T4L doit être réalisé en seconde intention. Une T4L élevée évoquera une hyperthyroïdie d'origine hypothalamo-hypophysaire ou un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes.

Synthèse de la littérature

Une hyperthyroïdie avérée se définit par une TSH basse (inférieure à l'intervalle de référence du laboratoire) et, selon les recommandations, associée à :

- des T4L élevées (24, 26, 28) ;
- des T4L élevées et des T3L élevées (25-27) ;
- des T4L et/ou des T3L élevées en présence de symptômes/signes cliniques d'hyperthyroïdie (23, 30).

L'ensemble des recommandations définissent une hyperthyroïdie à T3 ou encore T3 (thyro)toxicose par (23-28, 30) :

- une TSH basse (voire indétectable), un dosage de la T4L normal ou subnormal et une T3L augmentée, et la présence de symptômes.

Une T3 toxicose peut constituer une première phase d'une hyperthyroïdie causée par une maladie de Basedow ou par un nodule de fonctionnement autonome (26, 27).

D'autres étiologies, rares, sont à envisager en cas de suspicion de thyrotoxicose en présence d'une TSH normale (+/- T4L élevée) (23, 27, 30) :

- un adénome thyréotrope hypophysaire sécrétant de la TSH ;
- un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes ;

- une interférence analytique avec le test T4L.

Il semblerait que les concentrations d'hormones thyroïdiennes soient souvent, mais pas toujours, en corrélation avec la présentation clinique. Pour la recommandation du Qatar (23), le degré d'élévation de la T4L et de la T3L donne une indication sur la sévérité de l'hyperthyroïdie à interpréter en fonction des symptômes et des signes cliniques.

En revanche, pour l'ATA (26), même si l'on peut s'attendre à ce que la gravité des symptômes soit proportionnelle à l'élévation des concentrations de T4 et T3 libres, il n'existe qu'une corrélation modérée entre le degré d'élévation des hormones thyroïdiennes et les signes et symptômes cliniques.

4.2.2. Quelles investigations spécialisées pour un diagnostic étiologique ?

4.2.2.1. Place du dosage des auto-anticorps

Recommendations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* (29)
- *The diagnosis and management of hyperthyroidism in adults, Qatar, 2019* (23)
- *Hormone Testing – Indications and Appropriate Use, Canada, 2016* (33)
- *2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism* (25)
- *2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis* (26)
- *Diagnostic procedure in suspected Graves' disease, Consensus SFE, France, 2018* (28)
- *The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013* (27)
- *Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte, France, 2000* (30)

Résultats des recommandations sur la place du dosage des auto-anticorps

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, 2019, Royaume-Uni (29)	<p>La détermination de l'étiologie est importante afin d'orienter la prise en charge thérapeutique. Il convient de distinguer une thyrotoxicose avec hyperthyroïdie (exemple maladie de Basedow ou nodule toxique) d'une thyrotoxicose sans hyperthyroïdie (exemple thyroïdite transitoire). Effectuer un dosage des anticorps anti-récepteur de la TSH (TRAK) pour confirmer une maladie de Basedow.</p>
Ministry of Public Health, 2019, Qatar (23)	<p>Investigations spécialisées de 2^e recours :</p> <ul style="list-style-type: none"> – tests de la fonction thyroïdienne en cas d'indication clinique (Grade R – GDG) ; – NFS et bilan biochimique : (Grade R – GDG) ; – auto-anticorps : (Grade L2, RGA) ; <ul style="list-style-type: none"> – anticorps anti-TPO (anti-TPO) : un résultat positif est suggestif d'une thyroïdite auto-immune, peut être utile pour les patients sous amiodarone, lithium. La présence d'anti-TPO évoque un désordre auto-immun, mais n'est pas spécifique de la maladie de Basedow ; – TRAK : biomarqueur sensible et spécifique de la maladie de Basedow ; – ECG si indication clinique et si non réalisé en soins de premier recours.

<p>British Columbia Ministry of Health, 2016, Canada (33)</p>	<p>Dosage des TRAK :</p> <ul style="list-style-type: none"> – utilisé pour le diagnostic de la maladie de Basedow ; – dans certains contextes cliniques : peut être utilisé en première intention pour distinguer la maladie de Basedow des autres formes d'hyperthyroïdie ; – non indiqué pour l'investigation de l'auto-immunité thyroïdienne générale. <p>Note : bien que l'absorption d'iode radioactif reste le <i>gold standard</i> pour l'identification de l'hyperthyroïdie causée par la maladie de Basedow, le dosage des TRAK offre des avantages dans des contextes cliniques spécifiques : enquête sur l'exophthalmie unilatérale, l'ophtalmopathie de Basedow euthyroïdienne, le diagnostic de la maladie de Basedow lorsque l'exposition à l'iode radioactif est contre-indiquée (grossesse) ou lorsque le patient craint une exposition aux radiotraceurs.</p> <p>Le dosage des TRAK :</p> <ul style="list-style-type: none"> – sert également d'outil pronostique dans un certain nombre de contextes cliniques ; – est plus facile à organiser et les résultats sont généralement disponibles plus tôt que la capture et l'analyse de l'iode radioactif.
<p>European Thyroid Association, Europe, 2018 (25)</p>	<p>La mesure des TRAK est un outil sensible et spécifique pour un diagnostic rapide, précis et différentiel de l'hyperthyroïdie dans le cadre de la maladie de Basedow. Grade : 1, ØØØØ</p> <p>Lorsque techniquement disponible, la différenciation de la fonctionnalité des TRAK est utile et prédictive pour des patientes atteintes de maladie de Basedow pendant la grossesse/post-partum, ainsi que pour les manifestations extrathyroïdiennes. Grade 2, ØØØØ</p> <p>Patient suspecté d'hyperthyroïdie de Basedow :</p> <ul style="list-style-type: none"> – si les TRAK sont positifs : maladie de Basedow ; – si les TRAK sont négatifs : autre cause d'hyperthyroïdie : adénome toxique, goître multinodulaire toxique, thyroïdite subaiguë.
<p>Consensus SFE, 2018, France (28)</p>	<p>Lorsque la thyrotoxicose est confirmée biologiquement, un diagnostic étiologique est nécessaire. Deux situations sont à distinguer :</p> <ul style="list-style-type: none"> – dans une présentation typique (jeune femme, goître homogène, ophtalmopathie), des examens complémentaires ne sont pas nécessaires pour le diagnostic étiologique, bien que certains puissent être contributifs au traitement (1/++) ; – lorsque la présentation clinique est atypique, en fonction des possibilités locales, un dépistage des TRAK en première intention ou une scintigraphie ou une échographie sont recommandés. (1/+). <p>Le dosage des anti-TPO n'est indiqué qu'en cas de test négatif pour les TRAK (1 / ++).</p> <p>La sensibilité et la spécificité des dosages actuels des TRAK fournissent des valeurs prédictives positives proches de 100 %, rendant tout autre examen étiologique inutile. Les résultats sont rapides. En France, le dosage des TRAK est facile et rapide : le groupe de travail le recommande comme examen de première intention.</p> <p>Si les TRAK sont négatifs, un dosage des anti-TPO doit être effectué pour évaluer l'auto-immunité thyroïdienne et orienter le diagnostic vers une thyroïdite auto-immune.</p>
<p>American Thyroid Association, 2016, États-Unis (26)</p>	<p>L'étiologie de la thyrotoxicose doit être déterminée.</p> <p>Si le diagnostic n'est pas apparent sur la base de la présentation clinique et de l'évaluation biologique initiale, les tests diagnostiques sont indiqués et peuvent inclure, selon l'expertise disponible :</p> <ul style="list-style-type: none"> – dosage des TRAK ; – test de captation d'iode radioactif ; – mesure du flux sanguin thyroïdien par écho-doppler. <p>Scintigraphie à l'iode 123 ou au technétium 99m en cas de suspicion clinique de goître multinodulaire toxique (GMNT) ou d'adénome toxique (AT). Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p>

	<p>Chez un patient avec une hypertrophie symétrique de la thyroïde, une orbitopathie et une hyperthyroïdie modérée à sévère, le diagnostic de maladie de Basedow est probable et une évaluation plus poussée de l'étiologie de l'hyperthyroïdie n'est pas nécessaire. Chez un patient thyréotoxique avec une thyroïde non nodulaire et sans orbitopathie, le dosage des TRAK ou le test à l'iode radioactif peuvent être utilisés pour distinguer la maladie de Basedow d'autres étiologies.</p> <p>Si le dosage des TRAK est positif, cela confirme le diagnostic de maladie de Basedow (cause la plus fréquente) ; il peut cependant être négatif dans des formes modérées de maladie de Basedow ; s'il est négatif, ce dosage ne permet pas de distinguer parmi les autres étiologies.</p> <p>En cas de maladie de Basedow traitée par ATS, le dosage des TRAK donne une base de référence pour l'activité de la maladie avec l'objectif d'obtenir une rémission.</p> <p>Remarque technique : sensibilité de 96 à 97 % et spécificité de 99% pour les tests de 3eme génération pour le dosage des TRAK.</p>
Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, 2013, Brésil (27)	<p>La mesure des TRAK n'est généralement pas nécessaire pour diagnostiquer une hyperthyroïdie de Basedow et n'est indiquée que dans certains cas (femmes enceintes, diagnostic différentiel de thyrotoxicose gestationnelle, en cas d'exophthalmie chez des personnes euthyroïdiennes).</p> <p>Le diagnostic d'hyperthyroïdie de Basedow peut être établi avec une certaine assurance chez les patients présentant des symptômes modérés à sévères de thyrotoxicose, une ophtalmopathie récente et un goitre diffus. Dans ces cas, des tests supplémentaires ne sont pas nécessaires pour investiguer son étiologie.</p> <p>Le dosage des TRAK est indiqué pour les femmes enceintes ayant des antécédents de maladie de Basedow ou ayant une maladie de Basedow, pour évaluer le risque de thyrotoxicose néonatale due au transfert d'anticorps transplacentaire, dans le différentiel diagnostic de thyrotoxicose gestationnelle (premier trimestre), et chez les personnes euthyroïdiennes souffrant d'ophtalmopathie. Grade B.</p>
ANAES, 2000, France (30)	<p>Les examens de 2^e intention pour le diagnostic étiologique en cas de diagnostic positif de l'hyperthyroïdie :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Anti-TPO (hyperthyroïdie auto-immune) ; – TRAK (maladie de Basedow). <p>Surveillance de la maladie de Basedow :</p> <ul style="list-style-type: none"> – TRAK.

Synthèse de la littérature

Lorsque la thyrotoxicose est confirmée biologiquement, un diagnostic étiologique est nécessaire (26, 28, 29) pour orienter la prise en charge thérapeutique et distinguer une thyrotoxicose avec hyperthyroïdie d'une thyrotoxicose sans hyperthyroïdie (29).

Pour le consensus SFE, la recommandation brésilienne et la recommandation américaine (26-28) : le diagnostic de la maladie de Basedow peut être établi avec une certaine certitude après confirmation biologique de la thyrotoxicose chez les patients dont le tableau clinique est évocateur présentant des symptômes modérés à sévères de thyrotoxicose, une ophtalmopathie récente et un goitre diffus. Dans ces cas, des examens complémentaires à visée étiologique ne sont pas indispensables.

Anticorps antirécepteur de la TSH : TRAK

Pour sept recommandations : les TRAK sont utilisés pour confirmer/poser le diagnostic de maladie de Basedow (23, 25, 26, 28-30, 33).

Pour la recommandation brésilienne (27), le dosage des TRAK n'est généralement pas nécessaire pour diagnostiquer une hyperthyroïdie de Basedow et n'est indiquée que dans certains cas :

- chez les femmes enceintes ayant des antécédents ou ayant une maladie de Basedow, pour évaluer le risque de thyrotoxicose néonatale due au transfert d'anticorps transplacentaire, dans le diagnostic différentiel de thyrotoxicose gestationnelle (premier trimestre) et chez les personnes euthyroïdiennes souffrant d'ophtalmopathie.

La recommandation canadienne (33) signale dans une note :

- que l'absorption d'iode radioactif reste le *gold standard* pour l'identification de l'hyperthyroïdie causée par la maladie de Basedow, le dosage des TRAK offre des avantages dans des contextes cliniques spécifiques lorsque l'exposition à l'iode radioactif est contre-indiquée (grossesse) ou lorsque le patient craint une exposition aux radiotraceurs ;
- mais signale également que le dosage des TRAK est plus facile à organiser avec des résultats généralement disponibles plus tôt que la capture et l'analyse de l'iode radioactif.

Quatre recommandations soulignent que les TRAK sont des biomarqueurs sensibles et spécifiques de la maladie de Basedow (valeurs prédictives positives proches de 100 %) permettant un diagnostic rapide et précis de l'hyperthyroïdie dans le cadre de la maladie de Basedow (23, 25, 26, 28).

La recommandation de l'ETA (25) souligne l'intérêt d'évaluer la fonctionnalité des TRAK lorsque techniquement disponibles pour des patientes atteintes de maladie de Basedow pendant la grossesse et en post-partum, ainsi que pour les manifestations extrathyroïdiennes : il y a une notion d'anticorps bloquants et d'anticorps stimulant le récepteur de la TSH.

La recommandation américaine signale que le dosage des TRAK peut cependant être négatif dans des formes modérées de maladie de Basedow (26).

En cas de présentation clinique atypique :

- pour le consensus SFE (28) : le dépistage des TRAK est recommandé en première intention. Si les résultats ne peuvent être obtenus rapidement, une échographie ou une imagerie scintigraphique peuvent être utilisées ;
- pour l'ATA (26), les tests diagnostiques sont indiqués et peuvent inclure, selon l'expertise disponible :
 - dosage des TRAK,
 - test de captation d'iode radioactif,
 - mesure du flux sanguin thyroïdien par écho-doppler,
 - scintigraphie à l'iode 123 ou au technétium 99m en cas de suspicion clinique de GMNT ou d'AT.

Anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO)

La présence d'anticorps anti-TPO est évocatrice d'une auto-immunité thyroïdienne mais n'est pas spécifique de la maladie de Basedow (23, 28, 30).

Pour le consensus SFE (28), lorsqu'une maladie de Basedow est suspectée : le dosage des anticorps anti-TPO n'est indiqué qu'en cas de TRAK négatifs.

Les anticorps anti-TPO peuvent être utiles pour les patients sous amiodarone, lithium (23).

4.2.2.2. Place de l'imagerie

La place de l'imagerie dans la stratégie diagnostique d'une hyperthyroïdie est traitée en lien avec les travaux conduits par le Conseil national professionnel de radiologie et d'imagerie médicale (G4) et la HAS⁹. Les recommandations formulées dans le cadre de ces travaux sont insérées dans le texte des présentes recommandations. Une analyse de la littérature a été néanmoins conduite ; elle est exposée ci-dessous.

Échographie thyroïdienne

Recommendations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* ([29](#))
- *The diagnosis and management of hyperthyroidism in adults, Qatar, 2019* ([23](#))
- *2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism* ([25](#))
- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder, Canada, 2018* ([24](#))
- *Diagnostic procedure in suspected Graves' disease, Consensus SFE, France, 2018* ([28](#))
- *2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis* ([26](#))
- *The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013* ([27](#))

Résultats des recommandations sur la place de l'échographie

Promoteur, année, pays, référence	Recommendations
NICE, 2019, Royaume-Uni (29)	Envisager seulement une échographie en cas de nodule palpable.
Ministry of Public Health 2019, Qatar (23)	Échographie recommandée : <ul style="list-style-type: none">– en cas de nodules de la thyroïde palpables ou de goître multinodulaire ;– lors de la distinction entre les sous-types de thyrotoxicose induite par l'amiodarone.
European Thyroid Association, Europe, 2018 (25)	Des variations interrégionales et intrarégionales considérables dans les pratiques pour le diagnostic ont été rapportées pour la maladie de Basedow. La plupart des cliniciens demanderaient une échographie thyroïdienne et moins souvent la scintigraphie en plus de l'évaluation de la fonction thyroïdienne et de la détermination des TRAK. L'échographie thyroïdienne est un outil pratique, non invasif, rapide et précis dans le bilan initial des patients avec une maladie de Basedow. Cela aide dans le diagnostic, sans exposer le patient à des irradiations et aide à déterminer l'étiologie sous-jacente de la thyrotoxicose et la détection de nodules de la thyroïde. La maladie de Basedow est souvent, mais pas toujours, caractérisée par une thyroïde diffuse hypertrophiée et par une hypo-échogénicité, évaluées par échographie et analyse conventionnelle en échelle de niveaux de gris. Un examen échographique, comprenant une analyse conventionnelle en échelle de niveaux de gris et un examen doppler couleur, est recommandé comme procédure d'imagerie pour confirmer le diagnostic de maladie de Basedow. 1, ØØØØ

⁹ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3288393/fr/exploration-des-pathologies-thyroidiennes chez-l-adulte-pertinence-et-criteres-de-qualite-de-l-echographie-pertinence-de-la-cytoponction-echoguidee

British Columbia Ministry of Health, 2018, Canada (24)	L'échographie thyroïdienne n'est pas systématiquement recommandée chez les patients présentant des tests de la fonction thyroïdienne anormaux, sauf si une anomalie de la glande thyroïde est palpable.
Consensus SFE, 2018, France (28)	<p>En cas de présentation typique de maladie de Basedow (femme jeune, ophtalmopathie, goitre homogène) : l'échographie n'est pas considérée comme indispensable lorsque les TRAK sont positifs. Cela confirme le diagnostic mais n'apporte rien de plus. Son intérêt pour le suivi et le pronostic de rémission est un sujet de débat, nécessitant des études complémentaires. Le risque de surdiagnostiquer des nodules thyroïdiens lors d'une échographie inutile doit également être évalué.</p> <p>L'échographie n'est pas obligatoire. La scintigraphie n'est pas contributive quand les TRAK sont positifs.</p> <p>En cas de thyrotoxicose sans étiologie évidente : le jugement et l'expérience du clinicien sont des facteurs déterminants. Cela dépend clairement du contexte clinique : âge, sexe et présence de goitre et/ou de nodules. Chez une jeune femme exempte d'ophtalmopathie ou de goitre, la distribution étiologique suggère, si disponible rapidement, un dosage des TRAK en première intention.</p> <p>Sinon, et en cas de test négatif, la scintigraphie thyroïdienne est indispensable pour déterminer l'étiologie, mais la stratégie de diagnostic doit être adaptée à la disponibilité des examens.</p> <p>L'échographie-doppler est non invasive et largement disponible en France et fournit des informations rapides sur l'étiologie, le mécanisme de l'hyperthyroïdie, les options de traitement et le pronostic.</p> <p>L'échographie est utile lorsque la scintigraphie est contre-indiquée (grossesse) ou en complément de cas d'interprétation difficile.</p>
American Thyroid Association, 2016, États-Unis (26)	<p>L'étiologie de la thyrotoxicose doit être déterminée.</p> <p>Si le diagnostic n'est pas apparent sur la base de la présentation clinique et de l'évaluation biochimique initiale, les tests diagnostiques sont indiqués et peuvent inclure, selon l'expertise disponible :</p> <ul style="list-style-type: none"> – dosage des TRAK ; – test de captation d'iode radioactif ; – mesure du flux sanguin thyroïdien par échographie-doppler ; – scintigraphie à l'iode 123 ou au technétium 99m en cas de suspicion clinique de GMNT ou AT. Recommandation forte, niveau de preuve modéré. <p>Quand l'expertise est disponible, la mesure du flux sanguin thyroïdien par échographie-doppler peut différencier une thyroïde hyperactive (flux augmenté) d'une thyroïdite destructrice.</p>
Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, 2013, Brésil (27)	<p>L'échographie thyroïdienne n'est pas systématiquement indiquée pour l'évaluation de l'hyperthyroïdie et généralement limitée aux cas de découverte d'un nodule par palpation.</p> <p>Néanmoins, lorsqu'un test d'absorption d'iode ne peut être pratiqué, est contre-indiqué (grossesse, allaitement) ou ne permet pas de diagnostic (exposition récente à l'iode), l'écho-doppler thyroïdien peut aider à établir le diagnostic étiologique.</p> <p>L'échographie-doppler peut contribuer au diagnostic différentiel entre les sous-types de thyrotoxicose induite par l'amiodarone (types 1 et 2) ainsi qu'entre une maladie de Basedow et une thyroïdite destructrice.</p> <p>L'échographie thyroïdienne n'est pas systématiquement indiquée pour l'évaluation de la thyrotoxicose. Grade B. L'écho-doppler peut être utile dans le diagnostic différentiel de thyrotoxicose induite par l'amiodarone. Grade B.</p>

Synthèse de la littérature

L'échographie thyroïdienne n'est pas systématiquement recommandée chez les patients présentant des tests de la fonction thyroïdienne anormaux.

L'échographie est indiquée :

- En cas d'anomalie palpable de la glande thyroïde/de nodule thyroïdien (23, 24, 27, 29), de goitre multinodulaire (23) ;
- pour le diagnostic différentiel des thyropathies iatrogènes liées à l'amiodarone (23, 27, 28) ;
- pour différencier une thyroïde hyperactive d'une thyroïdite destructrice, par la mesure du flux sanguin thyroïdien par écho-doppler (26, 27).

La place de l'échographie thyroïdienne n'est pas similaire selon les recommandations :

Pour l'ETA (25) :

- un examen échographique, comprenant une analyse conventionnelle en échelle de niveaux de gris et un examen doppler couleur, est recommandé comme procédure d'imagerie pour confirmer le diagnostic de maladie de Basedow ;
- l'échographie thyroïdienne est un outil pratique, non invasif, rapide et précis dans le bilan initial des patients ayant une maladie de Basedow apportant une aide dans le diagnostic et la détermination de l'étiologie sous-jacente de la thyrotoxicose et permettant la détection de nodules ;

Pour le consensus SFE (28) :

- l'échographie n'est pas indispensable en cas de présentation typique d'une maladie de Basedow (femme jeune, ophtalmopathie, goitre homogène), quand les TRAK sont positifs. Cela confirme juste le diagnostic sans informations supplémentaires avec un risque de surdiagnostiquer des nodules thyroïdiens ;
- en cas de présentation atypique sans étiologie claire (jeune femme exempte d'ophtalmopathie ou de goitre), si le dosage des TRAK est négatif, la stratégie diagnostique est à adapter selon la disponibilité des examens, le contexte clinique : scintigraphie thyroïdienne, échographie-doppler. L'échographie est utile lorsque la scintigraphie est contre-indiquée (grossesse, allaitement) ou en complément en cas d'interprétations difficiles.

Pour la recommandation brésilienne (27) :

- L'échographie thyroïdienne n'est pas systématiquement indiquée pour l'évaluation de l'hyperthyroïdie et généralement limitée aux cas de découverte d'un nodule par palpation. L'échographie-doppler peut contribuer au diagnostic différentiel entre les sous-types de thyrotoxicose induite par l'amiodarone (types 1 et 2).

Scintigraphie thyroïdienne

Recommendations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* (29)
- *The diagnosis and management of hyperthyroidism in adults, Qatar, 2019* (23)
- *2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism* (25)
- *Diagnostic procedure in suspected Graves' disease, Consensus SFE, France, 2018* (28)
- *2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis* (26)

- *The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013* (27)

Résultats des recommandations sur la place de la scintigraphie

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, 2019, Royaume-Uni (29)	Envisager une scintigraphie de la glande thyroïde si les TRAK sont négatifs.
Ministry of Public Health, 2019, Qatar (23)	<p>Scintigraphie thyroïdienne :</p> <ul style="list-style-type: none"> – indiquée quand la présentation clinique de la thyrotoxicose n'est pas un diagnostic de maladie de Basedow Grade L2, RGA ; – indiquée pour un nodule de la thyroïde ou un goitre multinodulaire toxique dans les situations suivantes : <ul style="list-style-type: none"> – nodule de la thyroïde isolé et TSH basse, – goitre multinodulaire et TSH basse, – dans l'hyperthyroïdie fruste pour identifier les tissus hyperfonctionnels occultes, – pour déterminer l'éligibilité à un traitement par l'iode radioactif, – distinguer une thyrotoxicose à faible absorption d'une thyrotoxicose à haute absorption ; – contre-indiquée en cas de grossesse L2, RGC.
European Thyroid Association, Europe, 2018 (25)	<p>La scintigraphie thyroïdienne peut être utile dans l'évaluation des patients avant le traitement à l'iode radioactif, en particulier face à un goitre multinodulaire coexistant.</p> <p>La scintigraphie de la thyroïde est suggérée lorsque la nodularité thyroïdienne coexiste avec l'hyperthyroïdie et avant le traitement à l'iode radioactif. 2, ØØØ</p>
Consensus SFE, 2018, France (28)	<ul style="list-style-type: none"> – Contexte présentation typique de maladie de Basedow : femme jeune, ophtalmopathie, goitre homogène <p>La scintigraphie thyroïdienne est considérée comme non contributive lorsque les TRAK sont positifs, ne fournissant aucune information supplémentaire utile pour le traitement, avec une irradiation et un coût supplémentaires injustifiés.</p> <ul style="list-style-type: none"> – En cas de thyrotoxicose sans étiologie évidente <p>Chez une jeune femme exempte d'ophtalmopathie ou de goitre, la distribution étiologique suggère un dosage des TRAK en première intention, s'il est rapidement disponible. Sinon, et en cas de test négatif, la scintigraphie thyroïdienne est indispensable pour déterminer l'étiologie, mais la stratégie de diagnostic doit être adaptée à la disponibilité des examens.</p> <p>La scintigraphie est l'examen le plus contributif pour déterminer le mécanisme de l'hyperthyroïdie en cas de diagnostic difficile.</p> <p>Au niveau thérapeutique, la scintigraphie est indispensable en cas de traitement radical à l'iode radioactif, calculant la fixation et évitant une surcharge qui rendrait le traitement inefficace.</p> <p>La seule contre-indication formelle à la scintigraphie est la grossesse. L'allaitement est par conséquent également une contre-indication.</p> <p>La répétition de la scintigraphie pendant le suivi de la maladie de Basedow n'est indiquée que pour le traitement à l'iode radioactif et n'est pas nécessaire pour diagnostiquer une récidive.</p>
American Thyroid Association, 2016, États-Unis (26)	<p>L'étiologie de la thyrotoxicose doit être déterminée.</p> <p>Si le diagnostic n'est pas apparent sur la base de la présentation clinique et de l'évaluation biochimique initiale, les tests diagnostiques sont indiqués et peuvent inclure, selon l'expertise disponible :</p> <ul style="list-style-type: none"> – dosage des TRAK ; – test de captation d'iode radioactif (RAIU) ; – mesure du flux sanguin thyroïdien par écho-doppler ;

	<ul style="list-style-type: none"> scintigraphie à l'iode 123 ou au technétium 99m si suspicion clinique de GMNT ou AT. <p>Selon les recommandations ATA 2016, la scintigraphie thyroïdienne doit être réalisée au stade diagnostique si :</p> <ul style="list-style-type: none"> présentation clinique de la thyrotoxicose n'est pas en faveur d'une maladie de Basedow ; présence de nodules thyroïdiens (taille non précisée) ; présentation clinique qui suggère un adénome toxique ou un goître multinodulaire toxique.
Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, 2013, Brésil (27)	<p>La scintigraphie thyroïdienne montre la distribution du marqueur radioactif à travers la glande et a des indications limitées dans l'évaluation de la thyrotoxicose.</p> <p>L'indication principale de la scintigraphie est la suspicion d'adénome folliculaire hyperfonctionnel (nodule chaud).</p>

Synthèse de la littérature

La scintigraphie est indiquée :

- si les TRAK sont négatifs pour déterminer l'étiologie de la thyrotoxicose quand la présentation clinique n'est pas en faveur d'une maladie de Basedow ; pour déterminer l'étiologie de l'hyperthyroïdie en cas de diagnostic difficile (23, 28, 29) ;
- en cas de thyroïde nodulaire, de présentation clinique qui suggère un adénome toxique (nodule chaud) ou un goître multinodulaire toxique, avec une TSH basse (23, 25-28) ;
- pour le traitement à l'iode radioactif (23, 25, 28), la scintigraphie permet de déterminer la dose d'iode et de calculer la fixation, elle est indiquée pendant le suivi de la maladie de Basedow traitée à l'iode mais n'est pas nécessaire pour diagnostiquer une récidive.

La scintigraphie thyroïdienne n'est pas contributive (28) :

- lorsque les TRAK sont positifs, ne fournissant aucune information supplémentaire utile pour le traitement, avec une irradiation et un coût supplémentaires injustifiés ;
- au diagnostic dans les présentations classiques associant goître et exophthalmie, mais peut néanmoins aider à orienter le traitement.

La scintigraphie est contre-indiquée (23, 28) :

- en cas de grossesse : il s'agit d'une contre-indication formelle ; un examen est donc effectué dans la première partie du cycle ou après vérification des concentrations plasmatiques en hCG ;
- l'allaitement est par conséquent également une contre-indication.

4.3. Stratégie thérapeutique

4.3.1. Indications de traitement

4.3.1.1. Indication de traitement en cas d'hyperthyroïdie fruste

Nous traiterons ici des indications à la mise en route d'un traitement en cas d'hyperthyroïdie, étant entendu que l'hyperthyroïdie avérée doit toujours conduire à la mise en route d'un traitement. Nous ne reviendrons pas ici sur les modalités thérapeutiques en cas d'hyperthyroïdie avérée, traitées dans des sous-chapitres en fonction de l'étiologie de l'hyperthyroïdie. En revanche, la mise en route d'un traitement en cas d'hyperthyroïdie fruste n'est pas systématique. Nous détaillerons ici les indications de traitement d'une hyperthyroïdie fruste, quelle que soit son étiologie.

Recommandations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* ([29](#))
- *2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism* ([25](#))
- *2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis* ([26](#))
- *The diagnosis and management of hyperthyroidism in adults, Qatar, 2019* ([23](#))
- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder, Canada, 2018* ([24](#))
- *The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism* ([32](#))

Résultats des recommandations sur les indications de traitement en cas d'hyperthyroïdie fruste

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, 2019, Royaume-Uni (29)	<p>Une thyrotoxicose transitoire sans hyperthyroïdie ne nécessite généralement qu'un traitement symptomatique par exemple, des bêta-bloquants.</p> <p>Envisager un avis spécialisé pour la prise en charge d'une hyperthyroïdie fruste pour les patients ayant $TSH < 0,1 \text{ mUI/L}$ à au moins 3 mois d'intervalle et des signes d'une maladie thyroïdienne (par exemple, un goitre ou des anticorps antithyroïdiens positifs) ou des symptômes de thyrotoxicose.</p>
European Thyroid Association, Europe, 2018 (25)	<p>Dans les formes frustes de maladie de Basedow, un traitement n'est pas recommandé chez les patients de moins de 65 ans qui ont une $TSH < 0,1 \text{ mUI/L}$ de façon persistante.</p> <p>À noter que cette recommandation est déduite de la phrase apparaissant dans la recommandation : dans les formes frustes de maladie de Basedow, un traitement est recommandé chez les patients de plus de 65 ans qui ont une $TSH < 0,1 \text{ mUI/L}$ de façon persistante.</p>
British Columbia Ministry of Health, 2018, Canada (24)	<p>En population générale, il n'y a pas lieu d'envisager un traitement d'une hyperthyroïdie fruste.</p> <p>À noter que cette recommandation est déduite de la phrase apparaissant dans la recommandation : « le traitement de l'hyperthyroïdie fruste doit être envisagé chez les personnes âgées ».</p> <p>Une hyperthyroïdie fruste due à un goitre multinodulaire ou à un adénome toxique est peu susceptible de se normaliser et les patients sont donc plus susceptibles de bénéficier d'un traitement.</p>
American Thyroid Association, 2016, États-Unis (26)	<p>Quand la TSH est de façon persistante $< 0,1 \text{ mUI/L}$, il est recommandé de traiter une hyperthyroïdie fruste chez les patients de moins de 65 ans ayant des facteurs de risque cardiovasculaire, une maladie cardiaque ou une ostéoporose, chez les femmes ménopausées sans œstrogènes ou bisphosphonates ou chez les patients ayant des symptômes d'hyperthyroïdie.</p> <p>Quand la TSH est de façon persistante $< 0,1 \text{ mUI/L}$, le traitement d'une hyperthyroïdie fruste peut être envisagé chez les patients symptomatiques de moins 65 ans, sans aucune des comorbidités listées ci-dessus.</p> <p>Quand la TSH est de façon persistante inférieure à l'intervalle de référence mais $\geq 0,1 \text{ mU/L}$, le traitement d'une hyperthyroïdie fruste peut être envisagé chez les patients symptomatiques de moins de 65 ans avec une maladie cardiaque ou une ostéoporose ou ayant des symptômes d'hyperthyroïdie.</p> <p>Quand la TSH est de façon persistante à l'intervalle de référence mais $\geq 0,1 \text{ mU/L}$, les patients asymptomatiques de moins de 65 ans sans maladie cardiaque ou ostéoporose peuvent être suivis sans exploration de l'étiologie de la TSH basse et sans traitement.</p>
European Thyroid Association, Europe, 2015 (32)	<p>Ces recommandations distinguent 2 grades d'hyperthyroïdie fruste :</p> <ul style="list-style-type: none"> – grade 1 : TSH entre 0,1 et 0,39 mUI/L ; – grade 2 : $TSH < 0,1 \text{ mUI/L}$.

L'hyperthyroïdie fruste peut progresser vers l'hyperthyroïdie avérée et être associée à une augmentation du risque cardiovasculaire et osseux. Le degré de suppression de la TSH, l'étiologie de l'hyperthyroïdie fruste et sa durée peuvent influer sur les conséquences de l'hyperthyroïdie.

Pour évaluer le risque associé à une hyperthyroïdie fruste et le traitement approprié :

- ECG, holter ECG et échographie cardiaque sont recommandés pour évaluer le rythme cardiaque, la morphologie et la fonction cardiaque chez des patients sélectionnés ayant une hyperthyroïdie fruste de grade 2 (par exemple chez des patients avec une arythmie atriale, une maladie cardiaque congénitale ou une insuffisance cardiaque) ;
- une densitométrie osseuse et possiblement un dosage des marqueurs du remodelage osseux devraient être réalisés chez des patients sélectionnés ayant une hyperthyroïdie fruste de grade 2 (par exemple femme ménopausée, patients avec facteur de risque d'ostéoporose, patients âgés).

Nous suggérons de traiter les patients de moins de 65 ans ayant une hyperthyroïdie fruste de grade 2 en cas de maladie persistante et/ou de symptômes en lien avec l'excès d'hormones thyroïdiennes, en particulier en cas de positivité persistante des TRAK et/ou de captage augmenté de l'iode sur une scintigraphie thyroïdienne (recommandation faible).

Le traitement d'une hyperthyroïdie fruste peut améliorer la qualité de vie et atténuer le risque élevé de progression vers une hyperthyroïdie avérée chez ces patients. Les patients symptomatiques peuvent être traités par bêta-bloquants cardiosélectifs et/ou un traitement étiologique de la dysfonction thyroïdienne (recommandation faible).

Nous recommandons le traitement des patients ayant une hyperthyroïdie fruste de grade 2 en cas de facteurs de risque cardiovasculaire ou de comorbidités (recommandation forte).

Il n'est pas recommandé de traiter les patients jeunes asymptomatiques avec une TSH basse mais détectable (recommandation faible).

European Thyroid Association, Europe, 2015 (32)

Ces patients doivent être simplement suivis sans traitement compte tenu du faible risque de progression vers une hyperthyroïdie avérée, de la possibilité de rémission spontanée et du faible niveau de preuve en termes d'atteinte cardiaque ou osseuse secondaire.

Une simple surveillance est recommandée chez les patients avec une hyperthyroïdie fruste de grade 1, sans anomalie à l'échographie thyroïdienne, une scintigraphie thyroïdienne normale, une fréquence cardiaque normale (avec ECG normal), une ostéodensitométrie osseuse normale et l'absence de facteurs de risque cardiovasculaire ou de perte de masse osseuse.

- Recommandations thérapeutiques en fonction de l'étiologie de l'hyperthyroïdie fruste

Ce sont les mêmes principes thérapeutiques qu'en cas d'hyperthyroïdie avérée. Les antithyroïdiens de synthèse (ATS) et l'irathérapie normalisent la fonction thyroïdienne et peuvent améliorer les paramètres osseux et cardiovasculaires.

Les ATS sont le traitement de choix chez les jeunes patients avec une maladie de Basedow et une hyperthyroïdie de grade 2 par analogie avec l'hyperthyroïdie avérée où la rémission peut être obtenue chez 40-50 % des patients après 12-18 mois d'ATS (recommandation forte).

L'irathérapie doit être envisagée si les ATS sont mal tolérés, en cas de récidive et chez les patients avec des antécédents cardiaques (recommandation forte).

La chirurgie est recommandée chez les patients avec une hyperthyroïdie fruste en cas de goitre volumineux, de symptômes compressifs, d'hyperparathyroïdie concomitante ou de suspicion de malignité thyroïdienne (recommandation forte). La thyroïdectomie totale est la procédure de choix.

Un traitement par ATS ou irathérapie est recommandé chez les patients avec une maladie de Basedow et une hyperthyroïdie de grade 2, en cas de maladie cardiaque car ces patients sont à haut risque d'évènement cardiaque (recommandation forte).

- Recommandations pour éviter les effets secondaires du traitement de l'hyperthyroïdie fruste

De faibles doses de méthimazole (5-10 mg/jour) doivent être utilisées pour restaurer l'euthyroïdie chez les patients ayant une hyperthyroïdie fruste (recommandation forte). Une numération formule sanguine (NFS) et un bilan hépatique complet doivent être réalisés avant d'instaurer le traitement par méthimazole (recommandation forte). L'objectif est de restaurer l'euthyroïdie (avec ou sans LT4) (recommandation forte).

	Une préparation par méthimazole doit être envisagée avant une chirurgie ou une irathérapie chez les patients à risque accru de complications en rapport avec l'aggravation de l'hyperthyroïdie bien qu'il n'y ait pas de données soutenant cette attitude (recommandation faible).
Ministry of Public Health, 2019, Qatar (23)	<p>Le traitement de l'hyperthyroïdie fruste n'est généralement pas recommandé pour les patients jeunes asymptomatiques avec une TSH basse mais détectable [grade L2 ; RGB]. Toutefois, ces patients doivent être surveillés [grade L2 ; RGB].</p> <p>Le traitement de l'hyperthyroïdie fruste avec une $TSH < 0,1 \text{ mUI/L}$ de façon persistante doit être envisagé dans une des situations suivantes [grade L2, RGB] :</p> <ul style="list-style-type: none"> – femme post-ménopausique ne prenant pas d'œstrogènes ou de bisphosphonates ; – comorbidités comme : cardiopathie, facteurs de risque cardiovasculaire, ostéoporose ; – symptômes d'hyperthyroïdie (y compris avant 65 ans). <p>En cas de TSH entre 0,1 et 0,5 mUI/L, le traitement est envisagé avant 65 ans en cas de pathologie cardiaque ou de symptômes d'hyperthyroïdie grade [grade L2, RGB] et chez les femmes en péri-ménopause.</p> <p>Si le traitement est indiqué : les ATS sont le traitement de choix en cas d'hyperthyroïdie fruste liée à une maladie de Basedow [grade L1, RGA].</p> <p>Les options thérapeutiques dépendent de l'étiologie et suivent les mêmes principes qu'en cas d'hyperthyroïdie avérée [grade L2, RGA].</p>

Synthèse de la littérature

L'ensemble des recommandations (23-26, 32) qui abordent explicitement la question, s'accordent sur le fait qu'il n'est pas recommandé de traiter en population générale des patients asymptomatiques de moins de 65 ans avec une TSH basse mais détectable ($TSH \geq 0,1 \text{ mUI/L}$).

Trois recommandations sur quatre (23, 26, 32) préconisent de traiter ou d'envisager le traitement d'une hyperthyroïdie fruste avec une TSH basse mais détectable ($TSH \geq 0,1 \text{ mUI/L}$) ou avec une $TSH < 0,1 \text{ mUI/L}$, chez les personnes de moins de 65 ans, dans les situations suivantes :

- pathologies cardiaques ou facteurs de risque cardiovasculaire ;
- symptômes en lien avec l'excès d'hormones thyroïdiennes ;
- ostéoporose ;
- chez les femmes en péri-ménopause ne prenant ni œstrogènes, ni bisphosphonates.

Les recommandations européennes sont les seules à ne pas recommander de traitement dans les formes frustes d'une maladie de Basedow chez les patients de moins de 65 ans avec une $TSH < 0,1 \text{ mUI/L}$, sans préciser de conduite à tenir en cas de comorbidités ou de symptômes (25).

Les recommandations canadiennes (24) précisent que les patients ayant une hyperthyroïdie fruste due à un goître multinodulaire ou à un adénome toxique sont plus susceptibles de bénéficier d'un traitement car l'hyperthyroïdie est peu susceptible de se normaliser.

Seules deux recommandations abordent spécifiquement le traitement symptomatique d'une hyperthyroïdie fruste (29, 32) et recommandent la prescription de bêta-bloquants chez des patients avec une forme fruste symptomatique.

4.3.1.2. Surveillance des patients ayant une hyperthyroïdie fruste non traitée

Recommendations :

- National Institute for Health and Care Excellence, Royaume-Uni, 2019 (29)
- The diagnosis and management of hyperthyroidism in adults, Qatar, 2019 (23)
- 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis (26)

- *The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism* (32)

Résultats des recommandations sur la surveillance en cas d'hyperthyroïdie fruste non traitée

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, 2019, Royaume-Uni (29)	<p>Pour les patients ayant une hyperthyroïdie fruste non traitée, envisager de doser la TSH tous les 6 mois.</p> <p>Si la TSH est en dehors de l'intervalle de référence, envisager un dosage de T4L et de T3L sur le même prélèvement.</p> <p>Envisager d'arrêter le dosage de TSH chez les patients ayant une hyperthyroïdie fruste non traitée si les concentrations de TSH se stabilisent : 2 concentrations identiques dans l'intervalle de référence à 3-6 mois d'intervalle.</p>
Ministry of Public Health, 2019, Qatar (23)	Chez les patients non traités, la fonction thyroïdienne doit être évaluée tous les 6 à 12 mois ou en cas d'éléments cliniques nouveaux [grade L2, RGA].
American Thyroid Association, 2016, États-Unis (26)	Cette recommandation mentionne seulement la nécessité de surveillance en l'absence de traitement d'une hyperthyroïdie fruste mais sans en préciser les modalités.
European Thyroid Association, Europe, 2015 (32)	Les TSH, T4L, T3L (ou T3 totale) devraient être évaluées tous les 6-12 mois en cas d'hyperthyroïdie fruste non traitée avec TSH subnormale persistante ou en cas d'éléments cliniques nouveaux.

Synthèse de la littérature

Les trois recommandations (23, 29, 32) qui abordent précisément la surveillance des patients ayant une hyperthyroïdie fruste non traitée s'accordent globalement sur la nécessité d'une surveillance tous les 6 à 12 mois (6 mois pour le NICE et 6-12 mois pour ETA et Qatar).

Le Qatar (23) ne précise pas les dosages à réaliser. Le NICE (29) recommande un dosage en cascade, c'est-à-dire si TSH basse, T4L et ensuite T3L. L'ETA (32) propose une surveillance de la TSH, la T4L et T3L.

4.4. Maladie de Basedow : choix du traitement dans le cadre d'une décision médicale partagée

4.4.1. Quel est le traitement d'un premier épisode d'une maladie de Basedow : antithyroïdiens de synthèse (ATS), irathérapie ou chirurgie ?

Recommandations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* (29)
- *2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism* (25)
- *Treatment of adult Graves' disease, Consensus SFE, France, 2018* (35)
- *Graves' orbitopathy: diagnosis and treatment, Consensus SFE, France, 2018* (36)

- *2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis* ([26](#))
- *The diagnosis and management of hyperthyroidism in adults, Qatar, 2019* ([23](#))
- *The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013* ([27](#))

Revue Cochrane

- *Radioiodine therapy versus antithyroid medications for Graves' disease, Ma et al., Cochrane, 2016* ([34](#))

Résultats des recommandations pour le traitement d'un premier épisode de maladie de Basedow

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, 2019, Royaume-Uni (29)	<p>Le NICE précise l'importance de discuter le rapport bénéfices/risques des options thérapeutiques (ATS, radio-iode, chirurgie) avec les patients et la probabilité de bonne réponse pour chaque option thérapeutique.</p> <p>En cas de maladie de Basedow :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'irathérapie est indiquée en première intention pour les patients adultes sauf si les ATS ont une bonne probabilité de rémission (par exemple, maladie de Basedow modérée et non compliquée) ou si l'irathérapie n'est pas adaptée (par exemple, goitre compressif ou suspicion de malignité ou femme enceinte ou avec projet de grossesse ou de paternité à court terme c'est-à-dire < 4-6 mois ou ophtalmopathie basedowienne active) ; – ATS en première intention si irathérapie et chirurgie non adaptées ; – thyroïdectomie totale en première intention en cas de goitre compressif ou de suspicion de malignité ou irathérapie ou ATS inadaptés ; – en cas de persistance de l'hyperthyroïdie sous ATS, discuter irathérapie ou chirurgie. <p>Rationnel : l'irathérapie est supérieure aux ATS en termes de devenir à long terme mais avec un plus grand risque ophtalmologique.</p> <p>Pas de preuve convaincante de différence significative entre irathérapie et chirurgie. Bien que l'exposition aux radiations ionisantes puisse toujours augmenter un peu le risque relatif de cancer, les données de la littérature montrent que cela n'entraîne pas un effet absolu cliniquement important.</p>
European Thyroid Association, Europe, 2018 (25)	<p>Lors d'un premier épisode de maladie de Basedow, un traitement par ATS doit être proposé en première intention. L'irathérapie ou la chirurgie peuvent être envisagées chez les patients préférant ces approches. Recommandation forte.</p> <p>Il n'y a pas d'indication absolue à l'irathérapie mais elle est souvent recommandée pour les patients ayant eu des effets indésirables aux ATS ou ayant récidivé après une première cure d'ATS. Recommandation forte.</p> <p>En cas d'orbitopathie basedowienne (OB), l'hyperthyroïdie doit être contrôlée rapidement et l'euthyroïdie maintenue de façon stable. Recommandation forte.</p> <p>Il convient de tenir compte de l'état ophtalmologique en cas d'OB pour le choix du traitement.</p> <p>Les patients traités par irathérapie doivent recevoir une corticothérapie prophylactique en cas d'OB légère et active préexistante ou s'il y a des facteurs de risque de survenue ou de progression d'une OB après irathérapie. Recommandation forte.</p> <p>Chez les patients avec OB modérée à sévère et active, le traitement de l'OB doit être la priorité. L'euthyroïdie doit être restaurée rapidement et de façon stable avec des ATS. Recommandation forte.</p> <p>Les patients avec OB menaçante doivent être traités par ATS. Recommandation forte.</p> <p>Le traitement de l'hyperthyroïdie chez des patients avec OB inactive peut être choisi indépendamment de l'OB. Recommandation forte.</p>

<p>Société française d'endocrinologie, France, 2018 (35)</p>	<p>Le choix du traitement d'une maladie de Basedow doit se faire en accord avec le patient, après explication des avantages et inconvénients des 3 options thérapeutiques : ATS, irathérapie et chirurgie.</p> <p>Un avis spécialisé est nécessaire pour choisir le traitement approprié et déterminer la prise en charge. Recommandation forte.</p> <p>Quelle que soit l'option thérapeutique choisie, un traitement par dose adaptée d'ATS doit être prescrit pour rétablir l'euthyroïdie. Recommandation forte.</p> <p>La chirurgie n'est pas un traitement de première intention en cas de maladie de Basedow. Recommandation forte.</p> <p>Elle est indiquée après échec des traitements médicaux ou en cas de complications. Recommandation faible.</p>
<p>Société française d'endocrinologie, France, 2018 (36)</p>	<p>Les médecins généralistes doivent être sensibilisés à la prise en charge de l'OB.</p> <p>Restauration rapide de l'euthyroïdie en cas d'OB, en évitant les épisodes d'hyperthyroïdie et d'hypothyroïdie. Recommandation forte.</p> <p>L'irathérapie implique un risque d'aggravation d'une OB préexistante ou de déclenchement d'une OB. Une orbitopathie ne contre-indique pas formellement l'irathérapie. Cependant, les indications sont restreintes aux OB légères à modérées relativement inactives, avec certaines précautions : information des patients, encouragement fort au sevrage tabagique, avis ophtalmologique spécialisé, corticothérapie orale et suivi rapproché pour prévenir l'apparition d'une hypothyroïdie. Recommandation forte.</p> <p>Les patients à haut risque traités par irathérapie doivent être informés des complications possibles d'une OB. Recommandation forte.</p>
<p>American Thyroid Association, États-Unis, 2016 (26)</p>	<p>Les patients avec une hyperthyroïdie avérée liée à une maladie de Basedow doivent être traités par une des modalités suivantes : irathérapie, ATS ou thyroïdectomie. Recommandation forte, preuve de qualité modérée.</p> <p>Tenir compte des situations cliniques qui favorisent ou font contre-indiquer une voire des modalité(s) de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> – en cas de fortes probabilités de rémission (en particulier femme, avec hyperthyroïdie modérée, petit goitre, et TRAK négatifs ou faible titre) : privilégier ATS, chirurgie et irathérapie possibles ; – en cas de comorbidités avec risque chirurgical accru et/ou d'espérance de vie limitée : privilégier l'irathérapie, ATS possible, chirurgie contre-indiquée ; – en cas de maladie hépatique : privilégier l'irathérapie, chirurgie possible, ATS avec précaution ; – en cas d'effets indésirables majeurs aux ATS : privilégier l'irathérapie, chirurgie possible, ATS contre-indiqué ; – en l'absence d'accès à un chirurgien expérimenté : privilégier l'irathérapie, ATS possible, chirurgie avec précaution ; – en cas d'un ou plusieurs gros nodules thyroïdiens : privilégier chirurgie, ATS possible, irathérapie possible pas en première ligne mais acceptable en fonction du contexte clinique. <p>Si un nodule thyroïdien est découvert chez un patient avec une maladie de Basedow, le nodule doit être évalué et pris en charge selon les recommandations habituelles sur la prise en charge des nodules thyroïdiens. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p> <p>De l'iodure de potassium peut être utilisé chez des patients sélectionnés ayant une hyperthyroïdie secondaire à une maladie de Basedow : ceux ayant des effets indésirables aux ATS, ceux ayant une contre-indication ou ne souhaitant pas d'irathérapie ou de chirurgie. Le traitement est plus adapté pour les patients ayant une hyperthyroïdie modérée ou un antécédent d'irathérapie. Pas de recommandation. Niveau de preuve insuffisant pour évaluer les bénéfices ou les risques.</p>

	<p>Pas d'irathérapie chez les patients avec une OB active et modérée. Chirurgie ou ATS sont les traitements à préférer chez ces patients.</p> <p>Chez les patients non fumeurs sans OB apparente, l'irathérapie, les ATS ou la thyroïdectomie doivent être considérés comme des options thérapeutiques acceptables en ce qui concerne le risque ophtalmologique. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p> <p>Chez les patients fumeurs sans OB apparente, l'irathérapie, les ATS ou la thyroïdectomie doivent être considérés comme des options thérapeutiques acceptables en ce qui concerne le risque ophtalmologique. Recommandation faible.</p> <p>Absence de preuve suffisante pour ou contre une corticothérapie prophylactique chez les fumeurs qui vont être traités par irathérapie en l'absence d'OB. Pas de recommandation, preuves insuffisantes.</p> <p>Si ophtalmopathie légère et active et pas de facteur de risque de détérioration de la maladie ophtalmologique, l'irathérapie, les ATS ou la thyroïdectomie sont des options thérapeutiques acceptables. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p> <p>En l'absence de contre-indication forte, suggestion d'une couverture par corticothérapie en cas d'OB légère active pour les patients traités par irathérapie, y compris en l'absence de facteurs de risque de détérioration de l'ophtalmopathie. Recommandation faible, niveau de preuve faible.</p> <p>Recommandation de traitement par corticothérapie en cas d'OB légère en présence de facteurs de risque concomitant de détérioration de l'ophtalmopathie. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p> <p>En cas d'OB inactive, nous suggérons que l'irathérapie puisse être administrée sans couverture corticoïde. Néanmoins, en cas de risque élevé de réactivation : TRAK élevés, score d'activité clinique ≥ 1 et fumeurs, cette approche pourrait être considérée. Recommandation faible, niveau de preuve faible.</p>
<p>Ministry of Public Health, 2019, Qatar (23)</p>	<p>Les options suivantes sont possibles : ATS, irathérapie, thyroïdectomie.</p> <p>NB : l'euthyroïdie doit être restaurée dès que possible chez les patients chez lesquels est diagnostiquée une OB et dont le bilan thyroïdien révèle une hyperthyroïdie. (grade L2, RGA).</p> <p>Une thyroïdectomie totale ou subtotale peut être indiquée dans les situations suivantes L1.</p> <p>Une hyperthyroïdie sur maladie de Basedow et un critère parmi :</p> <ul style="list-style-type: none"> – intolérance ou réponse inadéquate aux ATS ou à l'irathérapie ; – contre-indication à l'irathérapie ; – si une rémission rapide est nécessaire ; – le patient préfère la chirurgie ; – en cas de maladie ophtalmologique sévère. <p>Patients avec orbitopathie inactive (grade L2, RGB) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – ATS (carbimazole) ; – irathérapie sans couverture corticoïde ; – thyroïdectomie sans couverture corticoïde ; – la prophylaxie par corticoïdes peut être évitée s'il n'y a pas d'autres facteurs de risque de progression d'OB (grade L1, RGB). <p>Patients avec orbitopathie légère et active (grade L1, RGA) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – ATS ; – couverture corticoïde si une irathérapie est prévue ; – un traitement temporaire avec de la toxine botulique de type 1 par voie transconjonctivale peut être envisagé (grade L1, RGB). <p>Patients avec orbitopathie modérée à sévère et active (grade L1, RGA) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – ATS ; – thyroïdectomie ; – un traitement par corticothérapie IV est recommandé.

	<p>Patients avec orbitopathie menaçante :</p> <ul style="list-style-type: none"> – ATS ; – traitement multimodal de l'orbitopathie ; – irathérapie en traitement de 2^e ligne. <p>NB : les patients dont la clinique est dominée par la maladie ophtalmologique doivent être adressés directement dans un service d'ophtalmologie.</p> <p>Les patients avec orbitopathie menaçante doivent être adressés dans un service d'urgences dédié si nécessaire.</p> <p>Les recommandations du Qatar mettent tout particulièrement en avant la nécessité d'une décision partagée pour la prise en charge d'une hyperthyroïdie (maladie de Basedow ou autre cause) : les professionnels de santé doivent prendre en considération la manière unique dont chaque personne peut vivre une pathologie et son impact sur sa vie et considérer le patient en tant qu'individu.</p> <p><i>« Respecter les patients, maintenir la confidentialité, clarifier l'implication de tiers, obtenir un consentement éclairé, encourager la prise de décision partagée, divulguer des erreurs médicales, assurer une communication efficace, assurer la continuité des soins. »</i></p>
<p>Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, 2013, Brésil (27)</p>	<p>Le choix des modalités thérapeutiques doit être fondé sur des éléments cliniques et socio-économiques ainsi que sur la préférence du médecin et du patient.</p> <p>Le traitement par ATS est efficace pour restaurer l'euthyroïdie en cas de maladie de Basedow et peut être utilisé en première intention pour obtenir la rémission. Le taux de rémission après 12-24 mois de traitement est compris entre 30 à 50 %. (Grade B).</p> <p>L'irathérapie est efficace pour contrôler l'hyperthyroïdie de la maladie de Basedow et peut être utilisée en première intention en particulier chez les patients ayant une faible probabilité de rémission avec les ATS, quand un contrôle rapide et définitif de la thyrotoxicose est requis ou quand les ATS et/ou la chirurgie sont contre-indiqués. (Grade A).</p> <p>Contre-indication : femme enceinte, allaitante ou suspicion de cancer thyroïdien et déconseillée si projet de grossesse à court terme (< 4 à 6 mois).</p> <p>Un traitement chirurgical (thyroïdectomie totale) est indiqué pour les patients avec maladie de Basedow ayant un goitre volumineux avec symptômes compressifs, malignité thyroïdienne suspectée ou confirmée, patiente enceinte avec une maladie non contrôlée avec les ATS et les patients intolérants aux ATS refusant l'irathérapie. (Grade B).</p> <p>Les patients avec OB peuvent être traités par ATS. Cependant, cette stratégie a l'inconvénient d'être associée à un fort taux de récidive, pouvant avoir un impact négatif sur la progression de l'OB. (Grade B).</p> <p>Les modalités de traitement de l'hyperthyroïdie en cas d'ophtalmopathie doivent tenir compte de la situation ophtalmologique.</p> <p>OB légère inactive :</p> <p>La modalité de traitement choisie apparaît ne pas avoir d'influence sur la situation ophtalmologique. Si une irathérapie est l'option retenue, une prophylaxie par corticothérapie orale n'est pas indiquée habituellement, sauf en cas de facteur de risque de progression de l'ophtalmopathie. (Grade B).</p> <p>OB modérée à sévère, active :</p> <p>Le traitement de choix dans ce cas est controversé. Les ATS seuls permettent de restaurer l'euthyroïdie, ce qui améliore l'OB. Toutefois, en plus de l'absence de preuves dans la littérature, le risque accru de récidive et le maintien d'une activité de la glande associée à des variations de concentrations d'hormones thyroïdiennes peuvent exercer un effet négatif sur la progression de l'OB. Compte tenu de ces données, un traitement radical est recommandé après restauration de l'euthyroïdie par les ATS. (Grade D à B).</p> <p>OB modérée à sévère et inactive :</p> <p>Le choix du traitement de l'hyperthyroïdie est moins critique. Une prophylaxie par corticoïdes oraux peut être évitée en l'absence de facteurs de risque de progression de l'OB. (Grade D).</p>

OB menaçante :

ATS pour traiter l'hyperthyroïdie. Le traitement par irathérapie ou chirurgie doit être différé après amélioration de la situation ophtalmologique. (Grade D).

Résultats de la revue Cochrane pour le traitement d'un premier épisode de maladie de Basedow

1 ^{er} auteur, année, pays, référence	Revue Cochrane
Ma et al., 2016, Chine (34)	<p>L'article suivant est la seule revue pertinente pour la question « irathérapie versus ATS » :</p> <ul style="list-style-type: none">les données de cette analyse Cochrane suggèrent un certain bénéfice de l'irathérapie en matière de récidive de l'hyperthyroïdie mais avec une incertitude sur l'amplitude de l'effet ;l'hypothyroïdie après irathérapie a été vue principalement si le traitement par lévothyroxine n'était pas donné tôt ;les effets indésirables du traitement par méthimazole/thiamazole étaient rapportés chez 23 patients sur 215 (11 %). Cependant, les autres ATS n'ont pas été étudiés dans cette analyse Cochrane ;les critères de jugement « toute cause de mortalité » et « densité minérale osseuse » n'étaient pas rapportés dans les études incluses dans l'analyse ;le principal problème clinique des ATS est le taux de récidive de l'hyperthyroïdie compris entre 20 et 70 % après arrêt des ATS ;les résultats de 2 études contrôlées randomisées suggèrent que l'irathérapie est associée à un risque accru d'OB.

Synthèse de la littérature

Les recommandations britanniques (29), françaises (35), américaines (26), du Qatar (23) et brésiliennes (27) mentionnent que le choix du traitement doit se faire avec l'accord du patient et/ou en tenant compte des préférences du patient.

Les recommandations européennes (25) et brésiliennes (27) proposent les ATS en première intention, de même que les recommandations américaines (26) mais sous réserve qu'ils aient une bonne probabilité de permettre la rémission.

Les recommandations du Royaume-Uni (29) préconisent l'irathérapie en première intention sauf s'il y a une bonne probabilité de rémission sous ATS.

Au total, quatre recommandations sur six proposent les ATS en première intention en cas de bonne probabilité de rémission sous ATS.

Les recommandations françaises (35) précisent que, quelle que soit l'option thérapeutique choisie, un traitement par ATS est nécessaire pour restaurer l'euthyroïdie (sous-entendu en plus d'un traitement éventuel par irathérapie ou chirurgie).

Les recommandations françaises (35) et du Qatar (23) précisent que les trois options sont possibles (ATS, irathérapie et chirurgie). Toutefois, les recommandations françaises précisent que la chirurgie n'est pas un traitement de première intention de la maladie de Basedow. Elles recommandent un avis spécialisé pour choisir le traitement approprié et déterminer le programme de prise en charge. De même, les recommandations du Qatar ne retiennent l'indication chirurgicale que dans certaines situations de maladie de Basedow.

L'ensemble des recommandations s'accordent sur le fait que le traitement chirurgical de la maladie de Basedow n'est pas un traitement de première intention.

L'ensemble des recommandations proposent de privilégier une option thérapeutique donnée (ATS ou irathérapie ou chirurgie) en tenant compte de certaines situations cliniques. Les différentes situations possibles sont plus ou moins détaillées selon les recommandations.

Les recommandations européennes (25), américaines (26), du Qatar (23) et brésiliennes (27) précisent de tenir compte de la présence d'une OB, de son activité et de sa sévérité pour le choix du traitement.

Les recommandations françaises (35), européennes (25) et du Qatar (23) préconisent de restaurer rapidement l'euthyroïdie en cas d'OB.

4.4.2. Quel ATS est recommandé en première intention pour un premier épisode de maladie de Basedow ?

Recommandations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* (29)
- *2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism* (25)
- *Treatment of adult Graves' disease, Consensus SFE, France, 2018* (35)
- *2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis* (26)
- *The diagnosis and management of hyperthyroidism in adults, Qatar, 2019* (23)
- *The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013* (27)

Résultats des recommandations sur l'ATS recommandé lors d'un 1^{er} épisode de maladie de Basedow

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, Royaume-Uni, 2019 (29)	<p>Carbimazole en première intention (Royaume-Uni : méthimazole non commercialisé) en <i>block and replace</i> ou en titration. Recommandation forte.</p> <p>Envisager le propylthiouracile pour les patients ayant eu des effets secondaires au carbimazole, les patientes enceintes ou ayant un projet de grossesse à court terme (< 6 mois) ou ayant un antécédent de pancréatite. Pas de recommandation sur la posologie.</p> <p>L'utilisation du carbimazole est soumise aux conseils de l'Agence anglaise du médicament sur la contraception et le risque de pancréatite aiguë.</p>
European Thyroid Association, Europe, 2018 (25)	<p>En première intention, méthimazole ou carbimazole doivent être proposés à tout patient (à l'exception des femmes enceintes) éligible à un traitement par ATS pour une maladie de Basedow. Recommandation forte.</p>
Société française d'endocrinologie, France, 2018 (35)	<p>Thiamazole et carbimazole à préférer au propylthiouracile (étant donné le risque d'hépatite sévère) à l'exception du 1^{er} trimestre de la grossesse ou en cas de projet de grossesse ou encore en cas d'allergie mineure au thiamazole ou dans certaines situations de surcharge iodée. Recommandation forte.</p> <p>La posologie initiale doit être ajustée à la sévérité de l'hyperthyroïdie. Les doses recommandées initialement sont de 40 mg par jour pour le carbimazole et 30 mg par jour pour le thiamazole si la concentration de T4L > 3-4 la limite supérieure de la normale. À des concentrations plus faibles, des doses quotidiennes de 20-30 mg de carbimazole et 15-20 mg de thiamazole sont recommandées. Recommandation forte.</p> <p>Titration (traitement adapté) ou <i>block and replace</i> sont équivalents. Le choix doit tenir compte du clinicien et de la préférence du patient. Recommandation forte.</p>

American Thyroid Association, États-Unis, 2016 (26)	Le méthimazole doit être utilisé presque chez tous les patients optant pour un traitement par ATS, à l'exception du 1 ^{er} trimestre de la grossesse où le propylthiouracile est privilégié, pour le traitement des crises de thyrotoxicose et chez les patients ayant des effets secondaires mineurs au méthimazole et qui refusent l'irathérapie ou la chirurgie. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.
Ministry of Public Health, 2019, Qatar (23)	<p>En première intention, thionamide tel que le carbimazole à la dose initiale de 15-40 mg par jour. La dose maximale est de 40 mg par jour. (Grade L2, RGA).</p> <p>De plus faibles doses peuvent être prescrites pour le traitement d'une hyperthyroïdie fruste, en cas d'indication à traiter.</p> <p>Le propylthiouracile apporte un bénéfice en cas de thyrotoxicose sévère.</p> <p>Il doit être utilisé seulement :</p> <ul style="list-style-type: none"> – dans des circonstances exceptionnelles ; – pour une courte période ; – avec un suivi rapproché des signes de dysfonctions hépatiques ; – avant traitement radical ; – chez des patients ayant eu des effets indésirables sévères sous carbimazole. <p>La posologie est de 100 mg toutes les 8 h. La posologie d'entretien en cas de titration est de 50 à 100 mg par jour.</p>
Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013 (27)	<p>ATS recommandé en 1^{re} intention : méthimazole.</p> <p>En raison d'une hépatotoxicité potentielle du propylthiouracyle, son utilisation en première intention doit être restreinte aux cas d'hyperthyroïdie sévère, de crise aiguë thyrotoxique et au 1^{er} trimestre de la grossesse. (Grade B et D).</p> <p>Dose initiale de méthimazole pour les thyrotoxicoses légères à modérées : 10-30 mg en une seule prise par jour. Dans les formes sévères d'hyperthyroïdie, les doses journalières peuvent varier de 40 à 60 mg. (Grade B).</p> <p>L'euthyroïdie est restaurée en 6 à 8 semaines chez la plupart des patients. À ce stade, la dose peut être progressivement diminuée avec maintien d'une dose de méthimazole de 5-10 mg par jour et 50-100 mg par jour pour le propylthiouracyle.</p>

Synthèse de la littérature

Deux recommandations (États-Unis, Brésil) (26, 27) sont en faveur du méthimazole en première intention.

Deux recommandations (Europe, France) (25, 35) sont en faveur du méthimazole ou du carbimazole en première intention.

Deux recommandations (Qatar, Royaume-Uni) (23, 29) sont en faveur du carbimazole en première intention (méthimazole non commercialisé au Royaume-Uni, la disponibilité du méthimazole au Qatar n'est pas précisée).

Les recommandations britanniques et françaises (29, 35) précisent que le traitement en titration ou celui en *block and replace* (traitement combiné avec la LT4) sont équivalents.

Toutes les recommandations, sauf celles du Qatar, précisent que le propylthiouracyle est à prescrire chez la femme enceinte.

Le propylthiouracyle est recommandé en cas d'effets indésirables au carbimazole par trois recommandations (Etats-Unis, Royaume-Uni et France) (26, 29, 35), les recommandations françaises précisent en cas d'effets indésirables mineurs.

Seules deux recommandations (Brésil, France) (27, 35) se prononcent sur la posologie d'ATS indiquée.

4.4.3. Quelle est la durée de traitement préconisée en cas de traitement par antithyroïdiens de synthèse ?

Recommandations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* ([29](#))
- *2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism* ([25](#))
- *Treatment of adult Graves' disease, Consensus SFE, France, 2018* ([35](#))
- *2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis* ([26](#))
- *The diagnosis and management of hyperthyroidism in adults, Qatar, 2019* ([23](#))
- *The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013* ([27](#))

Résultats des recommandations sur la durée de traitement par ATS

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, 2019, Royaume-Uni (29)	12-18 mois en première intention et réévaluer au-delà le besoin de poursuivre le traitement.
European Thyroid Association, Europe, 2018 (25)	<p>12-18 mois et arrêt si TSH normale et TRAK négatifs. Recommandation forte, niveau de preuve élevé.</p> <p>Le dosage des TRAK est recommandée avant d'arrêter le traitement par ATS, car cela peut aider dans la décision d'arrêt du traitement et dans la prédition de rémission à l'arrêt du traitement. Recommandation forte, niveau de preuve élevé.</p> <p>Les patients ayant une concentration élevée persistante de TRAK à 12-18 mois du début du traitement par ATS peuvent poursuivre le traitement et répéter le dosage des TRAK 12 mois plus tard ou opter d'emblée pour l'irithérapie ou la thyroïdectomie. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p>
Société française d'endocrinologie, France, 2018 (35)	<p>12-18 mois. Recommandation forte.</p> <p>Un dosage des TRAK est recommandé à la fin du traitement médical pour évaluer le risque de récidive à l'arrêt du traitement. Recommandation, niveau de preuve modéré</p> <p>Remarque : la persistance de facteurs de risque de récidive ne signifie pas que le traitement ne doit pas être interrompu. Si toutefois le patient le souhaite pour des raisons personnelles, les médicaments antithyroïdiens peuvent être poursuivis pendant quelques mois. En cas de risque élevé de récidive, les options de traitement en cas de récidive doivent être discutées avec le patient.</p>
American Thyroid Association, États-Unis, 2016 (26)	<p>Approximativement 12-18 mois, et arrêt si TSH et TRAK normalisés. Recommandation forte, haut niveau de preuve.</p> <p>Le dosage des TRAK est suggéré avant l'arrêt des ATS pour prédire les chances de rémission. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p> <p>Remarque : en cas de persistance de TRAK élevés, il est possible de poursuivre le traitement par ATS et de redoser les TRAK après 12-18 mois d'ATS ou d'opter pour un traitement radical par irithérapie ou chirurgie.</p>
Ministry of Public Health, 2019, Qatar (23)	Lors de l'utilisation d'ATS comme traitement principal de la maladie de Basedow, continuer le carbimazole pendant 12 à 18 mois, puis arrêter si la TSH est normale. (Grade L1, RGA).

	<p>Un traitement au long cours (> 18 mois) peut être adapté chez des patients pour lesquels un traitement radical est contre-indiqué, lorsqu'une surveillance régulière est possible et chez les patients préférant cette option.</p> <p>Le traitement optimal par ATS est de 12-18 mois avec un taux maximal de rémission de 50-55 %. L'euthyroïdie doit être obtenue pour une proportion importante des patients après 3-4 semaines de traitement.</p> <p>Le dosage des TRAK avant l'arrêt des ATS est recommandée, car elle permet de prédire quels patients peuvent être « sevrés » du traitement, une concentration normale indiquant une chance plus élevée de rémission. (Grade R-GDG).</p> <p>Les patients avec des TRAK positifs à 12-18 mois du début du traitement peuvent continuer l'ATS et répéter le dosage 12 mois plus tard ou opter pour l'irathérapie ou la thyroïdectomie. (Grade R-GDG).</p>
Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013 (27)	<p>Les ATS doivent être arrêtés après 12-24 mois de traitement.</p> <p>Taux de rémission de 30 à 50 %.</p>

Synthèse de la littérature

Toutes les recommandations sauf les brésiliennes (27) se prononcent pour un traitement de 12-18 mois en première intention. Les recommandations brésiliennes préconisent 12-24 mois.

Deux recommandations précisent clairement que le traitement peut être arrêté au bout de 12-18 mois si la TSH est normale et les TRAK négatifs (25, 26).

Les recommandations du Qatar (23) vont aussi dans ce sens, en précisant que le traitement peut être arrêté ou diminué au bout de 12-18 mois, si la TSH est normale.

Plusieurs recommandations (23) (25) (26) évoquent la conduite à tenir en l'absence de négativation des TRAK au bout de 12-18 mois de traitement par ATS : poursuivre l'ATS 12 mois et renouveler le dosage 12 mois plus tard ou opter d'emblée pour de irathérapie ou une chirurgie.

Un dosage des TRAK est préconisé avant l'arrêt du traitement par ATS pour évaluer le risque de récidive (23) (25) (26) (35).

4.4.4. Quel traitement proposer en cas de récidive d'une maladie de Basedow après traitement initial médical par ATS ?

Recommendations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019 (29)*
- *2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism (25)*
- *Treatment of adult Graves' disease, Consensus SFE, France, 2018 (35)*
- *2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis (26)*
- *The diagnosis and management of hyperthyroidism in adults, Qatar, 2019 (23)*

Revue Cochrane :

- *Radioiodine therapy versus antithyroid medications for Graves' disease, Ma et al., Cochrane, 2016 (34)*

Résultats des recommandations en cas de récidive après traitement initial par ATS

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, 2019, Royaume-Uni (29)	Discuter l'irathérapie ou la chirurgie en cas de récidive de l'hyperthyroïdie chez des patients ayant eu des ATS.
European Thyroid Association, Europe, 2018 (25)	En cas de récidive après un traitement médical d'une maladie de Basedow pendant 12-18 mois, un traitement radical est recommandé soit par radio-iode, soit par thyroïdectomie. Un traitement au long cours par méthimazole peut être envisagé chez les patients qui préfèrent cette approche. Recommandation forte.
Société française d'endocrinologie, France, 2018 (35)	En cas de récidive après un traitement médical par ATS, les options thérapeutiques (deuxième traitement médical, irathérapie, chirurgie) doivent être discutées avec le patient à la lumière des données cliniques ; dans certains cas particuliers, un traitement au long cours par de faibles doses d'ATS est une option. Recommandation faible/suggestion.
American Thyroid Association, États-Unis, 2016 (26)	Envisager un traitement par irathérapie ou chirurgie. De faibles doses de méthimazole pour une durée supérieure à 12-18 mois peuvent être envisagées chez les patients qui préfèrent cette approche. Recommandation faible, faible niveau de preuve.
Ministry of Public Health, 2019, Qatar (23)	Un traitement par ATS s'accompagne d'un fort taux de récidive (environ 50 %), dans 2/3 des cas dans la première année après l'arrêt du traitement. Les facteurs prédictifs de la récidive sont : – un jeune âge ; – une concentration élevée de TRAK et de T4L ; – un goitre volumineux lors du diagnostic. En cas de récidive après traitement par ATS, envisager (L2, RGB) : – une irathérapie ; – une thyroïdectomie ; – un traitement au long cours par ATS avec une faible dose de carbimazole chez les patients préférant cette approche.

Résultats de la revue Cochrane

1 ^{er} auteur, année, pays, référence	Cochrane
Ma et al., Chine, 2016 (34)	L'article suivant est une revue Cochrane qui est la seule revue pertinente pour la question « irathérapie versus ATS » : Les données suggèrent un certain bénéfice du traitement par irathérapie pour le traitement des récidives d'hyperthyroïdie mais avec une incertitude sur l'ampleur de l'effet.

Synthèse de la littérature

Seules les recommandations européennes (25) précisent qu'un traitement radical est indiqué en cas de récidive après un traitement médical par ATS de 12-18 mois.

Deux recommandations sont en faveur d'une irathérapie ou d'une chirurgie en cas de récidive d'une maladie de Basedow (25, 29).

Les recommandations françaises (35) précisent de discuter avec le patient des options possibles :

- second traitement médical (la durée n'est toutefois pas précisée, c'est la seule recommandation qui propose cette possibilité), ou irathérapie ou chirurgie.

Ces recommandations indiquent, comme alternative, la possibilité d'un traitement au long cours par ATS à faible dose, dans certains cas particuliers.

La possibilité d'un traitement au long cours par ATS est aussi indiquée dans les recommandations européennes (25) (selon la préférence du patient) et du Qatar (23) (qui précise néanmoins si le traitement radical est contre-indiqué et en cas de préférence du patient) donc au total dans trois des cinq recommandations.

Tableau 1. Résumé des recommandations sur la prise en charge thérapeutique de la maladie de Basedow

Recommandation	Traitements de 1 ^{re} intention	Choix et posologie de l'ATS	Durée d'ATS	Prise en charge des récidives
NICE, 2019 (29)	Irathérapie sauf si bonne probabilité de rémission sous ATS ou si irathérapie inadaptée (goitre compressif ou suspicion de malignité ou femme enceinte ou avec projet de grossesse ou de paternité à 4-6 mois ou OB active).	Carbimazole en première intention (Royaume-Uni : méthimazole non commercialisé). <i>Block and replace</i> ou titration. Posologie : non abordée. Propylthiouracile si femme enceinte, projet de grossesse < 6 mois, antécédent de pancréatite ou effet indésirable au carbimazole.	12-18 mois en première intention et réévaluer au-delà le besoin de poursuivre le traitement.	Irathérapie ou chirurgie en cas de récidive chez des patients ayant eu des ATS.
ETA, 2018 (25)	ATS en 1 ^{re} intention. Chirurgie ou irathérapie si les patients préfèrent cette approche.	En première intention, méthimazole (ou carbimazole) sauf femme enceinte. Posologie : non abordée.	12-18 mois et arrêt si TSH normale et TRAK-négatifs.	Radioiode ou thyroïdectomie après traitement par ATS de 12-18 mois. Alternative : traitement au long cours par méthimazole selon la préférence du patient.
SFE, 2018 (35)	Pas d'option préférentielle. Discussion avec le patient et avis spécialisé nécessaire.	Thiamazole et carbimazole en première intention. Propylthiouracile si 1 ^{er} trimestre de la grossesse ou projet de grossesse ou allergie mineure au thiamazole ou dans certaines situations de surcharge iodée. Posologie initiale : 40 mg de carbimazole et 30 mg de thiamazole si T4L > 3-4 LSN ; sinon 20-30 mg carbimazole et 15-20 mg thiamazole. <i>Titration ou block and replace.</i>	12-18 mois.	Deuxième traitement médical ou irathérapie ou chirurgie : 3 options à discuter avec le patient. Faibles doses d'ATS au long cours dans certains cas particuliers.

Recommandation	Traitements de 1 ^{ère} intention	Choix et posologie de l'ATS	Durée d'ATS	Prise en charge des récidives
ATA, 2016 (26)	Irathérapie, ATS ou thyroïdectomie. ATS à privilégier si forte probabilité de rémission. Tenir compte des situations cliniques qui peuvent favoriser une modalité de traitement.	Méthimazole/thiamazole sauf 1 ^{er} trimestre de la grossesse ou si effet indésirable au méthimazole/thiamazole et refus d'irathérapie et chirurgie (dans ces cas propylthiouracile). Posologie : non abordée.	Approximativement 12-18 mois, et arrêt si TSH et TRAK normalisés.	Irathérapie ou chirurgie. Alternative : faibles doses de méthimazole pendant plus de 12-18 mois, selon la préférence du patient.
Brésil, 2013 (27)	Tenir compte des situations cliniques qui peuvent favoriser une modalité de traitement, de la préférence du médecin, du patient et de paramètres socio-économiques. ATS ou irathérapie (surtout si faible probabilité de rémission sous ATS, nécessité de contrôle rapide et définitif de la thyrotoxicose, ATS et/ou chirurgie contre-indiquée). Chirurgie si goitre volumineux avec symptômes compressifs, malignité thyroïdienne suspectée ou confirmée, patiente enceinte n'obtenant pas le contrôle de la maladie avec les ATS et les patients intolérants aux ATS refusant l'irathérapie.	Méthimazole. Posologie initiale : formes légères à modérées : 10-30 mg en une seule prise par jour. Formes sévères : 40-60 mg par jour. Propylthiouracile au 1 ^{er} trimestre de grossesse ou en cas d'hyperthyroïdie sévère.	12-24 mois.	Non précisé.
Qatar, 2019 (23)	ATS ou irathérapie ou thyroïdectomie. Tenir compte de l'atteinte ophtalmologique. Importance d'une décision partagée.	Carbimazole.	12-18 mois puis diminuer ou arrêter si TSH normale. Ou au long cours > 18 mois si traitement radical contre-indiqué, surveillance possible et si préférence du patient.	Irathérapie ou chirurgie ou faibles doses de carbimazole au long cours selon la préférence du patient.

4.4.5. Quelles modalités et précautions avant une irathérapie dans la maladie de Basedow ?

Recommendations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* ([29](#))
- *2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism* ([25](#))
- *Treatment of adult Graves' disease, Consensus SFE, France, 2018* ([35](#))
- *Graves' orbitopathy: diagnosis and treatment, Consensus SFE, France, 2018* ([36](#))
- *2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis* ([26](#))
- *The diagnosis and management of hyperthyroidism in adults, Qatar, 2019* ([23](#))
- *The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013* ([27](#))

Revue Cochrane :

- *Radioiodine therapy versus antithyroid medications for Graves' disease, Ma et al., Cochrane, 2016* ([34](#))

Résultats des recommandations sur les modalités en cas d'irathérapie dans la maladie de Basedow

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, 2019, Royaume-Uni (29)	<p>Absence de preuve identifiée sur la manière la plus appropriée de suivre l'hyperthyroïdie après irathérapie, donc recommandation basée sur l'expérience.</p> <ul style="list-style-type: none">– Envisager un dosage de TSH, T4L, T3L toutes les 6 semaines pendant les 6 premiers mois après irathérapie, jusqu'à normalisation de la TSH.– Pour les adultes développant une hypothyroïdie après irathérapie et qui ne sont pas sous ATS, prescrire un traitement substitutif par lévothyroxine et suivre les recommandations habituelles de prise en charge de l'hypothyroïdie.– Pour les adultes avec une TSH normale 6 mois après irathérapie, envisager un dosage de la TSH « en cascade » (cascade c'est-à-dire si TSH élevée dosage sur le même tube de T4L) à 9 mois et à 12 mois de l'irathérapie.– Pour les adultes avec TSH normale 12 mois après irathérapie, envisager un dosage de TSH « en cascade » tous les 6 mois ou jusqu'à l'apparition d'une hypothyroïdie.– En cas de persistance de l'hyperthyroïdie après irathérapie, envisager la prescription d'ATS jusqu'au 6^e mois. Si l'hyperthyroïdie persiste au-delà de 6 mois après irathérapie, envisager un traitement supplémentaire.
European Thyroid Association, Europe, 2018 (25)	<p>Une information orale et écrite concernant l'efficacité et les potentiels effets secondaires de l'irathérapie doit être donnée. Recommandation forte.</p> <p>Si des ATS sont prescrits avant l'irathérapie :</p> <ul style="list-style-type: none">– ils doivent être interrompus une semaine avant irathérapie pour ne pas en diminuer son efficacité. Recommandation forte ;– dose fixe ou dose calculée sont acceptables. Recommandation forte. <p>La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications absolues de l'irathérapie. Recommandation forte.</p>

	<p>Un projet de grossesse doit être décalé de 6 mois au moins après irathérapie aussi bien chez la femme que chez l'homme. Recommandation forte.</p>
<p>Société française d'endocrinologie, France, 2018 (35) (36)</p>	<p>Avant irathérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Prescription systématique de bêta-bloquants chez les patients symptomatiques avant irathérapie en raison du risque d'aggravation transitoire de l'hyperthyroïdie après radioiode ou quand les ATS sont contre-indiqués ou mal tolérés. Recommandation forte. – Une préparation médicale par ATS est utile, en l'absence de contre-indication ou de mauvaise tolérance, en particulier chez les sujets fragiles (sujets franchement symptomatiques, en cas d'élévation des hormones thyroïdiennes ou d'antécédent cardiovasculaire). S'ils sont prescrits, ils sont à arrêter 3-7 jours avant le traitement par radioiode, bien qu'il n'y ait pas de consensus sur la durée optimale d'interruption. Recommandation faible ou suggestion. – Une stratégie <i>block and replace</i> (c'est-à-dire maintien d'une forte dose d'ATS entraînant une hypothyroïdie et substitution par LT4 appelée en français « traitement combiné ») est plus appropriée dans la maladie de Basedow qu'une stratégie « dose ajustée ». La dose d'iode administrée doit permettre d'obtenir l'hypothyroïdie. Recommandation forte. – Il n'y a pas de méthode préférable pour déterminer la dose de radioiode : les méthodes de dose fixe ou ajustée peuvent être utilisées. Toutefois une dose fixe ou semi-fixe a l'avantage de la simplicité. Pas de recommandation, pas de grade. – Quelle que soit la méthode retenue, la réalisation d'une échographie et scintigraphie thyroïdienne doit être systématique. L'échographie permet de préciser les caractéristiques d'éventuels nodules et le volume thyroïdien. La scintigraphie à l'iode 123 ou au Tc99 permet d'évaluer la fixation dans les mêmes conditions que le traitement en cours (avec interruption de l'ATS au préalable). Recommandation forte. – Test de grossesse systématique au plus 72 h avant l'administration de radioiode chez les femmes en âge de procréer. Recommandation forte. – Sevrage de l'allaitement au moins 4 semaines avant le traitement. Recommandation forte. – Contraception efficace jusqu'à 6 mois après irathérapie. Recommandation forte. <p>Après irathérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Information orale et écrite par le médecin administrant l'iode des précautions à prendre après irathérapie. Recommandation forte. – Dosage de TSH et de T4L à 4 semaines puis toutes les 4 à 6 semaines pendant 6 mois. Prévoir une consultation spécialisée : pour l'adaptation de l'hormonothérapie substitutive afin d'éviter les complications liées à une hypothyroïdie sévère et pour évaluer le statut orbitaire. Recommandation forte. – Une fois l'équilibre hormonal obtenu, dosage annuel de la TSH à vie. Recommandation forte. – L'échec du traitement est défini par une hyperthyroïdie persistante à 6-12 mois de l'irathérapie. Recommandation forte. – En cas d'échec, un second traitement peut être administré, en évitant les faibles doses d'iode (< 5-10 mCi, 185-370 MBq). Recommandation faible ou suggestion. <p>L'irathérapie implique un risque d'aggravation d'une orbitopathie préexistante ou de déclenchement d'une orbitopathie. Une orbitopathie ne contre-indique pas formellement l'irathérapie.</p> <p>Les indications sont restreintes aux orbitopathies légères à modérées relativement inactives, avec certaines précautions : information de la patiente, encouragement fort au sevrage tabagique, avis ophtalmologique spécialisé, corticothérapie orale et suivi rapproché pour prévenir l'apparition d'une hypothyroïdie.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les patients à haut risque traités par irathérapie doivent être informés des complications possibles d'une OB. Recommandation forte. – Faire une évaluation ophtalmologique avant irathérapie. Recommandation forte. – Il n'y a pas de preuve suffisante pour la prescription de lévothyroxine après irathérapie chez les patients à haut facteur de risque (tabagisme actif, concentrations très élevées des TRAK) mais sans orbitopathie. Recommandation non gradée. – Chez les patients à haut risque d'orbitopathie ou avec une orbitopathie légère ou inactive : dosage de T4L et TSH dans les 2 semaines après irathérapie. Recommandation forte.

	<ul style="list-style-type: none"> – Avant irathérapie, une ponction cytologique à l'aiguille fine doit être faite pour tout nodule > 1 cm et suspect à l'échographie. Recommandation forte. – L'irathérapie peut être faite en cas de nodule cytologiquement bénin. Recommandation forte. – Le suivi est similaire aux nodules thyroïdiens hors maladie de Basedow. Recommandation forte.
American Thyroid Association, États-Unis, 2016 (26)	<p>Comme l'irathérapie peut entraîner une aggravation transitoire de l'hyperthyroïdie :</p> <ul style="list-style-type: none"> – un blocage bêta adrénnergique doit être envisagé même chez des patients asymptomatiques à risque de complications d'une exacerbation de l'hyperthyroïdie (patients avec comorbidités). Recommandation faible, faible niveau de preuve ; – un prétraitement par méthimazole/thiamazole avant irathérapie devra être envisagé en plus du blocage adrénnergique, chez les patients à risque de complications d'une exacerbation de l'hyperthyroïdie. Arrêt du méthimazole 2-3 jours avant irathérapie. Recommandation faible, niveau de preuve modéré ; – pour les patients à risque de complications d'une exacerbation de l'hyperthyroïdie, une reprise du méthimazole doit être envisagée 3-7 jours après irathérapie. Recommandation faible, faible niveau de preuve. – une prise en charge médicale de toute comorbidité doit être optimisée avant irathérapie. Recommandation forte, faible niveau de preuve. – une activité suffisante doit être administrée en un seul traitement, typiquement 10-15 mCi (370-555 MBq) pour obtenir un passage en hypothyroïdie. Recommandation forte, niveau de preuve modéré. – test de grossesse 48 h avant irathérapie chez les femmes en âge de procréer. Le médecin administrant le radioiode doit vérifier que le test est négatif avant de donner le traitement. Recommandation forte, faible niveau de preuve. – le médecin administrant le radioiode doit donner des consignes écrites de radioprotection après irathérapie. Si les précautions ne peuvent pas être respectées, un traitement alternatif doit être envisagé. Recommandation forte, faible niveau de preuve. <p>Suivi hormonal :</p> <ul style="list-style-type: none"> – dosage de TSH, de T4L et de T3L 1-2 mois après irathérapie, puis le suivi hormonal doit être poursuivi toutes les 4 à 6 semaines pendant 6 mois ou jusqu'à ce que le patient passe en hypothyroïdie et obtienne un équilibre hormonal stable. Recommandation forte, faible niveau de preuve. <p>Si l'hyperthyroïdie persiste 6 mois après irathérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> – un nouveau traitement par radioiode est suggéré. Chez des patients sélectionnés avec une réponse minimale 3 mois après irathérapie, un nouveau traitement par radioiode peut être envisagé. Recommandation faible, faible niveau de preuve. <p>Corticothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> – en l'absence de contre-indication forte, suggestion d'une couverture par corticothérapie en cas d'OB légère active pour les patients traités par irathérapie, y compris en l'absence de facteurs de risque de détérioration de l'ophtalmopathie. Recommandation faible, faible niveau de preuve ; – recommandation de traitement par corticothérapie en cas d'OB légère en présence de facteurs de risque concomitant de détérioration de l'ophtalmopathie. Recommandation forte, niveau de preuve modéré ; – en cas d'OB inactive, nous suggérons que l'irathérapie soit administrée sans couverture corticoïdes. Néanmoins, en cas de risque élevé de réactivation : TRAK élevés, score d'activité clinique ≥ 1 et fumeurs, cette approche pourrait être considérée. Recommandation faible, faible niveau de preuve.
Ministry of Public Health, 2019, Qatar (23).	<p>Avant administration du radioiode, vérifier les points suivants (grade L2, RGA) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – optimiser la prise en charge de toute comorbidité ; – test de grossesse ≤ 72 heures avant irathérapie chez la femme en âge de procréer ; vérification par le clinicien de la négativité du test de grossesse ; – sevrage définitif de l'allaitement au moins 4 semaines avant ; – conseils écrits et oraux sur les règles de radioprotection à suivre après traitement. Si les règles ne peuvent pas être appliquées, un autre traitement devrait être utilisé ;

- pour les patients avec maladie de Basedow à risque de complications lors de l'aggravation de l'hyperthyroïdie (comme une thyrotoxicose très symptomatique et ceux avec T4L estimée à 2-3 fois la limite supérieure de la normale) :
 - prescrire un bêta-bloquant avant l'irathérapie (grade L2, RGA),
 - envisager une préparation par ATS (grade L2, RGB).

Une information orale et écrite doit être donnée au patient sur tous les aspects de l'irathérapie. Le patient doit être informé qu'un seul traitement par radioiode peut ne pas suffire.

Administration du radioiode :

- le dosage optimal n'est pas consensuel. Toutefois, une irradiation suffisante pour permettre un passage en hypothyroïdie avec une seule dose d'iode doit être administrée. (grade L2, RGA).

Après irathérapie :

- l'irathérapie a été associée à l'exacerbation d'une maladie ophtalmologique préexistante ;
- le risque apparaît réduit si une cure de corticothérapie est donnée avec et après l'irathérapie et est indiquée pour les patients avec une maladie ophtalmologique légère, active et qui sont fumeurs ou qui ont d'autres facteurs de risque d'aggravation d'une OB ;
- en cas de préparation par ATS, ceux-ci doivent être repris une semaine après traitement et être diminués sur 4 à 6 semaines à mesure que la fonction thyroïdienne se normalise ;
- si les hormones thyroïdiennes s'élèvent lors du sevrage, répéter l'irathérapie 6 mois après le traitement initial.

Contre-indications de l'irathérapie :

- grossesse et allaitement ;
- homme ou femme ayant un projet de grossesse dans les 6 mois.
- suspicion associée de cancer thyroïdien ;
- patients ne pouvant respecter les règles de radioprotection.

Suivi juste après l'irathérapie :

La majorité des patients normalisent leur fonction thyroïdienne dans les 3-12 mois après irathérapie. L'irathérapie peut être associée à des douleurs thyroïdiennes, un gonflement et une sialadénite :

- traiter ces effets secondaires si nécessaire.

Une crise aiguë thyrotoxique après irathérapie est extrêmement rare.

Évaluer la fonction thyroïdienne 1 à 2 mois après l'irathérapie (grade L2, RGA) :

- l'évaluation doit inclure une mesure des concentrations de T4L, T3L, TSH (grade L2, RGA) ;
- évaluer la fonction thyroïdienne 6 semaines après l'irathérapie et tous les 3 mois pendant la première année et ensuite annuellement au-delà (grade L2, RGA) ;
- si le patient reste en thyrotoxicose, répéter les dosages toutes les 4 à 6 semaines jusqu'à stabilisation (grade L2, RGA).

Suivi à distance de l'irathérapie :

Si le patient reste en euthyroïdie après 1 an de suivi, envisager de poursuivre le suivi en milieu non spécialisé avec des instructions claires sur la nécessité de surveiller l'apparition de symptômes d'hypothyroïdie.

L'hypothyroïdie suivant l'irathérapie :

- peut survenir dès la 4^e semaine post-irathérapie mais le plus souvent survient entre le 2^e et le 6^e mois ;
- occasionnellement une hypothyroïdie transitoire se développe, suivie soit d'un retour à l'euthyroïdie, soit d'une récidive de l'hyperthyroïdie.

NB : les fumeurs ont plus souvent une progression ou une apparition *de novo* d'une OB suivant l'irathérapie.

En cas d'hyperthyroïdie persistante (grade L2, RGB) :

- à 6 mois de l'irathérapie ou à 3 mois si la réponse est minime, un nouveau traitement par radioiode est suggéré.

Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013 (27)	<p>L'irathérapie est contre-indiquée pendant la grossesse, l'allaitement, en cas de suspicion de malignité thyroïdienne ou de malignité confirmée et pour les femmes ayant un projet de grossesse à un terme inférieur à 4-6 mois. (Grade D).</p> <p>Test de grossesse à faire chez toute femme en âge de procréer avant administration d'iode 131.</p> <p>Un traitement par bêta-bloquants et ATS, avant irathérapie, doit être envisagé chez les patients très symptomatiques et/ou avec un risque accru de complications si la thyrotoxicose s'aggrave. (Grade B).</p> <p>L'irathérapie est administrée oralement selon une dose fixe ou calculée.</p> <p>En cas de préparation par ATS, celui-ci doit être arrêté 4 à 7 jours avant l'irathérapie.</p> <p>La réponse à l'irathérapie doit être évaluée par un suivi clinique et biologique. Si la thyrotoxicose persiste, un dosage de T3 totale et de T4L doit être fait tous les 4 à 6 mois. Si l'hyperthyroïdie persiste 6 mois après irathérapie, l'administration d'une nouvelle dose d'iode doit être envisagée. Une TSH freinée avec T3 totale et T4L normales doit conduire à un suivi pour diagnostiquer une possible rechute. (Grade D).</p> <p>Les patients avec maladie de Basedow et nodules thyroïdiens de plus de 1 cm devraient être évalués comme tout patient avec nodules thyroïdiens avant l'irathérapie. (Grade B).</p> <p>Recommandation pour les femmes d'éviter toute grossesse dans les 4-6 mois qui suivent l'irathérapie pour s'assurer de l'obtention d'une euthyroïdie stable et 3 à 4 mois pour les hommes. (Grade D).</p> <p>L'allaitement devrait être évité au moins 6 semaines après irathérapie. (Grade D).</p>
--	--

Résultats de la revue Cochrane sur irathérapie et maladie de Basedow

1 ^{er} auteur, année, pays, référence	Cochrane
Ma et al., Chine, 2016 (34)	<p>Les résultats de 2 études randomisées contrôlées suggèrent que l'irathérapie est associée à un risque accru d'OB.</p> <p>Il était planifié dans l'étude Cochrane d'analyser le développement et l'aggravation de l'OB chez les patients avec ou sans OB préexistante causée par l'irathérapie ou l'usage des corticoïdes, mais aucune étude n'a rapporté de données exploitables.</p> <p>Dans les 2 études incluses dans l'analyse Cochrane, avec un suivi d'au moins deux ans, aucun cas de cancer n'était rapporté dans les 2 groupes (radioiode vs ATS). L'incidence du cancer de la thyroïde dans une série de patients traités à l'iode radioactif (150 sur 100 000 sur une période de 27 ans) ne différait pas sensiblement de l'incidence dans la population générale.</p>

Synthèse de la littérature

Précautions/informations avant irathérapie

Deux recommandations (Qatar et Europe) (23, 25) précisent la nécessité d'informer le patient sur l'efficacité de l'irathérapie. Seule la recommandation européenne mentionne la nécessité d'avertir le patient des effets secondaires de l'irathérapie (25).

Trois recommandations (23, 26, 35) précisent la nécessité d'informer le patient sur les consignes de radioprotection.

Toutes les recommandations mentionnant la nécessité d'informer les patients s'accordent sur le fait que l'information doit être écrite (23, 25, 26, 35). Toutes ces recommandations sauf les américaines (26) précisent que l'information doit être aussi orale.

Quatre recommandations (Qatar, États-Unis, Brésil, France) ([23](#), [26](#), [27](#), [35](#)) s'accordent sur la nécessité de prescrire des bêta-bloquants en cas de thyrotoxicose très symptomatique.

Deux recommandations proposent les bêta-bloquants systématiques en cas de thyrotoxicose symptomatique ([26](#), [35](#)). Deux recommandations n'abordent pas ce point ([25](#), [29](#)).

Trois recommandations précisent que les bêta-bloquants doivent être envisagés même en l'absence de thyrotoxicose symptomatique en cas de risque d'aggravation liée à l'exacerbation post-irathérapie (en particulier pour les sujets avec des comorbidités) ([23](#), [26](#), [27](#)).

Toutes les recommandations ([23](#), [25-27](#), [29](#), [35](#)) s'accordent sur le fait que la grossesse est une contre-indication absolue de l'irathérapie. Toutes les recommandations sauf les recommandations américaines ([26](#)) précisent que l'allaitement est une contre-indication également. Seules les recommandations françaises précisent que le sevrage de l'allaitement doit être obtenu 4 semaines avant.

Quatre recommandations ([23](#), [26](#), [27](#), [35](#)) précisent qu'un test de grossesse doit être obtenu avant irathérapie pour les femmes en âge de procréer (selon certains 48-72 h avant).

Les recommandations s'accordent sur le fait qu'une grossesse doit être décalée de 6 mois après irathérapie ([23](#), [25](#), [27](#), [29](#), [35](#)). Les recommandations américaines n'apportent pas de précision sur ce point. Les recommandations brésiliennes mentionnent que la grossesse doit être décalée 4 à 6 mois après irathérapie.

Seules deux recommandations (Qatar, Europe) ([23](#), [25](#)) mentionnent qu'un projet de paternité doit aussi être décalé de 6 mois après irathérapie. Les recommandations brésiliennes proposent de décaler le projet de paternité 3 à 4 mois après irathérapie.

Gestion des ATS avant irathérapie

Quatre recommandations ([23](#), [26](#), [27](#), [35](#)) s'accordent sur la nécessité de prescrire une préparation par ATS dans certains cas.

Trois recommandations précisent que les ATS sont indiqués en cas de thyrotoxicose très symptomatique ([23](#), [27](#), [35](#)). Trois recommandations ([23](#), [26](#), [27](#)) précisent que les ATS sont indiqués en cas de risque d'aggravation liée à l'exacerbation post-irathérapie.

Les recommandations s'accordent sur le fait qu'en cas de préparation par ATS, ceux-ci doivent être arrêtés avant l'irathérapie ([25-27](#), [35](#)). Deux recommandations n'abordent pas ce point ([23](#), [29](#)).

Le délai d'arrêt des ATS diffère d'une recommandation à l'autre. Les recommandations s'accordent sur le fait que l'ATS doit être arrêté au minimum 2 à 3 jours avant l'irathérapie et certaines proposent un délai allant jusqu'à une semaine ([25](#), [27](#), [35](#)).

Seules deux recommandations ([23](#), [26](#)) mentionnent la reprise des ATS après irathérapie.

Tableau 2. Résumé des recommandations sur les modalités et précautions en cas d'irathérapie dans la maladie de Basedow

Référence	Précautions/informations avant irathérapie	Gestion des ATS avant irathérapie
ETA, 2018 (25)	Information orale et écrite sur efficacité et effets secondaires de l'irathérapie. Grossesse et allaitement sont des contre-indications absolues. Décaler grossesse ou projet de paternité 6 mois après irathérapie.	Arrêt d'un éventuel traitement par ATS 1 semaine avant iode.
SFE, 2018 (35) (36)	Bêta-bloquants systématiques avant irathérapie si thyrotoxicose symptomatique ou quand les ATS contre-indiqués ou mal tolérés. Échographie et scintigraphie à l'iode 123 ou au Tc99 systématique avant irathérapie. Test de grossesse négatif ≤ 72 h avant irathérapie chez la femme en âge de procréer. Sevrage de l'allaitement au moins 4 semaines avant. Contraception 6 mois après irathérapie. Information orale et écrite sur les précautions à prendre après irathérapie. Évaluation ophtalmologique pour dépister une OB avant irathérapie. Une OB n'est pas une contre-indication formelle. Si OB légère à modérée relativement inactive, prendre les précautions suivantes : information patient, sevrage tabagique à encourager, avis ophtalmologique spécialisé, corticothérapie orale et suivi rapproché pour prévenir l'hypothyroïdie. Recommandations spécifiques si contexte d'OB (<i>cf paragraphe dédié à la prise en charge de l'OB</i>).	Préparation par ATS si pas de contre-indication en particulier chez les sujets fragiles (élévation des hormones thyroïdiennes, franchement symptomatiques ou antécédents cardiovasculaires). À arrêter 3-7 jours avant irathérapie.
Qatar, 2019 (23)	Optimiser la prise en charge de toute comorbidité. Test de grossesse négatif ≤ 72 heures avant irathérapie chez la femme en âge de procréer. Sevrage définitif de l'allaitement au moins 4 semaines avant. Conseils écrits et oraux sur les règles de radioprotection à suivre après traitement. Si les règles ne peuvent pas être appliquées, un autre traitement devrait être utilisé. Pour les patients avec une maladie de Basedow à risque de complications lors de l'aggravation de l'hyperthyroïdie (thyrotoxicose très symptomatique et T4L estimée à 2-3 fois la limite supérieure de la normale) : prescrire un bêta-bloquant avant l'irathérapie ; envisager une préparation par ATS. Information orale et écrite sur tous les aspects de l'irathérapie. Le patient doit être informé qu'un seul traitement par radioiode peut ne pas suffire. L'irathérapie a été associée à l'exacerbation d'une maladie ophtalmologique préexistante, plus fréquemment chez les fumeurs. Recommandation spécifique si OB (<i>cf paragraphe dédié à la prise en charge de l'OB</i>). Contre-indications de l'irathérapie : grossesse et allaitement, homme ou femme avec un projet de grossesse dans les 6 mois après irathérapie, suspicion associée de cancer thyroïdien, patients ne pouvant respecter les règles de radioprotection.	Si préparation par ATS, reprise 1 semaine après traitement et diminution sur 4 à 6 semaines à mesure que la fonction thyroïdienne se normalise.

Référence	Précautions/informations avant irathérapie dans la maladie de Basedow	Gestion des ATS avant irathérapie
ATA, 2016 <u>(26)</u>	<p>Bêta-bloquant à envisager même chez les patients asymptomatiques si risque de complications liées à une exacerbation de l'hyperthyroïdie (comorbidités) ou si thyrotoxicose symptomatique, en particulier si FC > 90/min ou comorbidité cardiovasculaire.</p> <p>Optimiser la prise en charge de toute comorbidité avant irathérapie.</p> <p>Test de grossesse négatif ≤ 48 h avant irathérapie chez la femme en âge de procréer.</p> <p>Consignes écrites de radioprotection. Si les règles ne peuvent être suivies, un autre traitement doit être envisagé.</p> <p>Recommandations spécifiques si contexte d'OB (<i>cf paragraphe dédié à la prise en charge de l'OB</i>).</p>	<p>Préparation par méthimazole si risque de complications liées à une exacerbation de l'hyperthyroïdie.</p> <p>Arrêt du méthimazole 2-3 jours avant irathérapie.</p> <p>Si risque de complications liées à une exacerbation de l'hyperthyroïdie, envisager de reprendre le méthimazole/thiamazole 3-7 jours après irathérapie.</p>
Brésil, 2013 <u>(27)</u>	<p>Contre-indications : grossesse, allaitement, suspicion de malignité thyroïdienne ou de malignité confirmée, pour les femmes ayant un projet de grossesse à court terme (inférieur à 4-6 mois).</p> <p>Test de grossesse à faire avant irathérapie chez la femme en âge de procréer.</p> <p>Bêta-bloquants et ATS, avant irathérapie, à envisager si thyrotoxicose très symptomatique et/ou en cas de risque accru de complications si la thyrotoxicose s'aggrave.</p> <p>Allaitement à éviter au moins 6 mois après irathérapie.</p> <p>Recommandation pour les femmes d'éviter toute grossesse dans les 4-6 mois qui suivent l'irathérapie pour s'assurer de l'obtention d'une euthyroïdie stable et dans les 3 à 4 mois pour les hommes.</p>	<p>Si préparation par ATS, arrêt 4 à 7 jours avant irathérapie.</p>

4.4.6. Quelles modalités avant une chirurgie dans la maladie de Basedow ?

Recommendations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* ([29](#))
- *The diagnosis and management of hyperthyroidism in adults, Qatar, 2019* ([23](#))
- *2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism* ([25](#))
- *Treatment of adult Graves' disease, Consensus SFE, France, 2018* ([35](#))
- *2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis* ([26](#))
- *The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013* ([27](#))
- *Ambulatory thyroidectomy: recommendations from the Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne, France, 2013* ([38](#))
- *American Thyroid Association statement on outpatient thyroidectomy, Etats-Unis, 2013* ([39](#))

Revue Cochrane :

- *Thyroid surgery for Graves' disease and Graves' ophthalmopathy. Cochrane Database of Systematic Reviews, Liu et al., Royaume-Uni, 2015* ([37](#))

Revue systématique/méta-analyse :

- *Total versus near-total thyroidectomy in Graves' disease: a systematic review and meta-analysis of comparative studies, Mu et al., Chine, 2021* ([40](#))

Résultats des recommandations en cas de chirurgie dans la maladie de Basedow

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, 2019, Royaume-Uni (29)	Prescrire de la lévothyroxine après thyroïdectomie totale et suivre les recommandations générales de la prise en charge de l'hypothyroïdie. Envisager de doser la TSH et la T4L à 2 et 6 mois de la chirurgie puis dosage de la TSH « en cascade » une fois par an pour les patients ayant eu une hémithyroïdectomie.
European Thyroid Association, Europe, 2018 (25)	Si une chirurgie est retenue, la procédure de choix est la thyroïdectomie totale. Elle doit être réalisée par un chirurgien expérimenté pratiquant un fort volume annuel de thyroïdectomies. Recommandation forte. L'euthyroïdie doit être restaurée avant chirurgie pour éviter une exacerbation péri ou post-opératoire de la thyrotoxicose. Recommandation forte. Une déficience en vitamine D doit être corrigée pour réduire le risque post-opératoire d'hypocalcémie. Recommandation forte. Une solution contenant de l'iode de potassium peut être donnée pendant les 10 jours précédent l'intervention pour diminuer la vascularisation thyroïdienne et les pertes sanguines pendant l'intervention. Recommandation faible ou suggestion.
Société française d'endocrinologie, France, 2018 (35)	La chirurgie n'est pas un traitement de 1 ^{re} intention en cas de maladie de Basedow. Recommandation forte.

	<p>Elle est indiquée après échec des traitements médicaux ou en cas de complications. Recommandation faible.</p> <p>La chirurgie doit être réalisée en euthyroïdie et en centre expert ou en centre avec un volume important de chirurgies thyroïdiennes. Recommandation forte.</p> <p>La thyroïdectomie totale est la procédure de 1^{re} intention. Recommandation forte.</p> <p>Alternativement, en cas de dissection difficile, une thyroïdectomie subtotale peut être réalisée en espérant réduire le risque d'atteinte récurrentielle et parathyroïdienne. Recommandation faible ou suggestion.</p> <p>Absence d'indication au Lugol en préopératoire pour réduire les taux de complications. L'utilisation du Lugol peut se faire à la discrétion du chirurgien. Recommandation faible ou suggestion.</p>
American Thyroid Association, États-Unis, 2016 (26)	<p>Obtention de l'euthyroïdie avant chirurgie par un prétraitement par ATS, avec ou sans blocage bêta-adrénergique. Une préparation à base d'iodure de potassium devrait être donnée dans la période préopératoire immédiate. Recommandation forte, niveau de preuve faible.</p> <p>Dosage de calcium et 25-hydroxy vitamine D avant la chirurgie et substitution en préopératoire si nécessaire ou de façon prophylactique. Une supplémentation par calcitriol doit être envisagée chez les patients à risque d'hypoparathyroïdie transitoire ou permanente. Recommandation forte, niveau de preuve faible.</p> <p>De façon exceptionnelle, quand il n'est pas possible d'obtenir l'euthyroïdie en préopératoire, quand la chirurgie est urgente ou quand le patient est allergique aux ATS, le patient doit être traité de façon adéquate par bêta-bloquant, préparation à base d'iodure de potassium, glucocorticoïdes et potentiellement cholestyramine en préopératoire immédiat. Le chirurgien et l'anesthésiste doivent être habitués à ce type de situation. Recommandation forte, niveau de preuve faible.</p> <p>La thyroïdectomie totale ou subtotale est la procédure de choix. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p> <p>Le patient doit être adressé en centre ayant une grande activité de chirurgies thyroïdiennes. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p> <p>Après thyroïdectomie :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Gestion des concentrations de calcium : <ul style="list-style-type: none"> – dosage de la calcémie avec ou sans parathormone ; – et supplémentation orale en calcium et en calcitriol prescrite selon les résultats ou supplémentation orale en calcium prophylactique avec ou sans calcitriol de façon empirique. Recommandation faible, niveau de preuve faible. – Les ATS doivent être arrêtés lors de la chirurgie et les bêta-bloquants arrêtés progressivement après chirurgie. Recommandation forte, niveau de preuve faible. – Un traitement par L-thyroxine doit être commencé à une dose journalière adaptée au poids du patient (1,6 µg/kg). Dosage de TSH 6-8 semaines après la chirurgie. Recommandation forte, niveau de preuve faible.
Ministry of Public Health, 2019, Qatar (23)	<p>Une thyroïdectomie totale ou subtotale peut être indiquée dans les situations suivantes (grade L1) :</p> <p>une hyperthyroïdie sur maladie de Basedow et un critère parmi :</p> <ul style="list-style-type: none"> – intolérance ou réponse inadéquate aux ATS ou à l'irathérapie ; – contre-indication à l'irathérapie ; – si une rémission rapide est nécessaire ; – le patient préfère la chirurgie ; – en cas de maladie ophtalmologique sévère. <p>La thyroïdectomie totale ou la thyroïdectomie subtotale bilatérale sont les procédures de choix. Le taux de complications est le même mais le taux de récidive d'hyperthyroïdie après thyroïdectomie totale est plus faible.</p> <p>Le chirurgien pratiquant cette procédure doit être parfaitement formé et avoir une pratique active en chirurgie thyroïdienne. (grade L1, RGA).</p>

Contre-indications à la thyroïdectomie : comorbidités substantielles.

Prise en charge préopératoire :

- supplémentation adéquate en calcium et vitamine D avant la chirurgie ;
- restaurer l'euthyroïdie avant la chirurgie ;
- préparation par ATS pour les maladies de Basedow (grade L2, RGA) ;
- envisager la prescription d'iodure de potassium 10 jours avant la chirurgie (grade L1, RGA) ;
- les bêta-bloquants et l'iodure de potassium peuvent être utilisés sans les thionamides dans des circonstances exceptionnelles où il n'est pas possible de restaurer l'euthyroïdie en préopératoire, si le patient a une contre-indication ou une allergie aux ATS ou en cas de besoin urgent de thyroïdectomie. (grade L2, RGB).

Les complications potentielles de la chirurgie incluent :

- l'hypoparathyroïdie ;
- l'hypocalcémie ;
- l'atteinte du nerf récurrent ou laryngé supérieur ;
- hématome post-opératoire ;
- infection de la cicatrice.

Après chirurgie pour maladie de Basedow (grade L2, RGA) :

- arrêt des ATS ;
- sevrage en bêta-bloquants ;
- dosage de calcium ou parathormone et prescription de supplémentation orale en calcium et en calctriol, si nécessaire ;
- débuter la lévothyroxine en tenant compte de l'âge et du poids du patient ;
- TSH à 6-8 semaines après puis tous les 1-2 mois jusqu'à stabilisation puis annuellement.

NB : surveillance à vie de la fonction thyroïdienne en cas de chirurgie pour hyperthyroïdie.

Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013 (27)	<p>Une thyroïdectomie totale est indiquée pour les patients ayant une maladie de Basedow avec un goitre volumineux et des symptômes compressifs, si malignité thyroïdienne suspectée ou confirmée, patiente enceinte n'obtenant pas le contrôle de la maladie avec les ATS et les patients intolérants aux ATS refusant l'irathérapie. (Grade B).</p> <p>La procédure de choix si la chirurgie est indiquée est la thyroïdectomie totale, pratiquée par un chirurgien entraîné (> 100 thyroïdectomies/an) si possible. (Grade B).</p> <p>Les recommandations précisent que les indications de la chirurgie ne sont pas bien établies dans la littérature.</p> <p>Le traitement chirurgical n'a pas d'impact significatif sur l'OB.</p>
--	---

Les deux recommandations suivantes précisent les situations pour lesquelles une chirurgie thyroïdienne ne peut pas être proposée en ambulatoire.

- Ambulatory thyroidectomy: recommendations from the Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne, France, 2013 (38)*
- American Thyroid Association statement on outpatient thyroidectomy, Etats-Unis, 2013 (39)*

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
AFCE, 2013, France (38)	Les patients ayant une maladie de Basedow ne sont pas de bons candidats pour la chirurgie ambulatoire.
American Thyroid Association, 2013, États-Unis (39)	Contre-indication relative pour la chirurgie ambulatoire : hyperthyroïdie (maladie de Basedow). L'hyperthyroïdie notamment a été identifiée comme facteur de risque, de complications post-opératoires, toutefois ceci est encore débattu car non retrouvé systématiquement.

Les recommandations de l'AFCE (38) précisent que pour l'ATA (39) certains antécédents, incluant l'hyperthyroïdie, contre-indiquent une thyroïdectomie ambulatoire, même si leur rôle dans la survenue des complications n'est pas formellement prouvé.

Résultats de la revue Cochrane et de la méta-analyse sur la chirurgie dans la maladie de Basedow

1er auteur, année, pays, référence	Revue <i>Cochrane</i> , Méta-analyse.
Liu et al., Royaume-Uni, 2015 (37)	<p>Cette revue <i>Cochrane</i> compare les différentes techniques chirurgicales pour la maladie de Basedow et leur impact sur l'OB.</p> <p>Techniques de chirurgie de la thyroïde pour la maladie de Basedow :</p> <ul style="list-style-type: none"> – thyroïdectomie totale (TT) ; – thyroïdectomie subtotal bilatérale ; – thyroïdectomie subtotal unilatérale totale et controlatérale, ou procédure de Dunhill. <p>La TT était plus efficace que les 2 techniques de thyroïdectomie subtotal (subtotal bilatérale ou procédure de Dunhill, c'est-à-dire thyroïdectomie totale unilatérale et subtotal controlatérale) dans la prévention de la récidive de l'hyperthyroïdie (0/150 patients vs 11/200 ; OR 0,14 ; 95 % CI = 0,04 à 0,46) ; P = 0,001 ; 2 essais ; niveau de preuve modéré).</p> <p>La TT était plus efficace que la thyroïdectomie subtotal bilatérale dans la prévention de la récidive de l'hyperthyroïdie (0/150 vs 10/150 patients ; OR à 0,13 ; 95 % CI = 0,04 à 0,44 ; P = 0,001 ; 2 essais ; niveau de preuve modéré).</p> <p>La procédure de Dunhill en comparaison à la thyroïdectomie subtotal bilatérale avait plus de chance de prévenir la récidive de l'hyperthyroïdie (8/309 vs 20/283 patients ; OR 2,73 ; 95 % CI 1,28 à 5,85 ; P = 0,01 ; 3 essais ; faible niveau de preuve).</p> <p>La TT comparée à la thyroïdectomie subtotal était associée à un risque plus élevé d'hypocalcémie/hypoparathyroïdie définitive chez 8/172 vs 3/221 participants (OR 4,79 (95 % CI 1,36 à 16,83) ; P = 0,01 ; 3 essais ; niveau de preuve modéré).</p> <p>Les effets des différentes techniques chirurgicales sur les paralysies récurrentielles définitives et sur la régression de l'OB étaient neutres.</p> <p>Un décès a été rapporté dans une étude au cours de la 3^e année de suivi. Aucune étude n'a analysé la qualité de vie ou l'impact socio-économique.</p> <p>Conclusion des auteurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> – la TT est plus efficace que les procédures de thyroïdectomie subtotal (aussi bien subtotal bilatérale que procédure de Dunhill) pour prévenir la récidive de l'hyperthyroïdie dans la maladie de Basedow ; – le type de procédure chirurgicale n'a pas d'impact sur la régression de l'OB ; – certaines données montrent que la TT comparée à la thyroïdectomie subtotal est associée à un risque plus élevé d'hypocalcémie/hypoparathyroïdie définitive, ce qui cependant n'était pas retrouvé en comparaison à la thyroïdectomie subtotal bilatérale. <p>Les paralysies récurrentielles définitives ne semblent pas affectées par le type de thyroïdectomie.</p>
Mu et al., 2021, Chine (40)	<p>Cette méta-analyse et revue systématique de la littérature a comparé la thyroïdectomie totale avec une procédure proche : la thyroïdectomie « presque totale ». La thyroïdectomie « presque totale » consiste à laisser < 1 g de reliquat thyroïdien de chaque côté et diffère donc de la thyroïdectomie totale qui a pour objectif de ne laisser aucun reliquat macroscopiquement visible, de la thyroïdectomie subtotal bilatérale qui consiste à laisser 2 à 4 g de tissu thyroïdien et de la thyroïdectomie unilatérale associée à une thyroïdectomie subtotal controlatérale (procédure de Dunhill) qui consiste à laisser < 7 g de tissu thyroïdien.</p> <p>Les auteurs ont montré que la thyroïdectomie « presque totale » était aussi efficace que la thyroïdectomie totale en termes de récidive de l'hyperthyroïdie (OR = 0,33 ; IC 95 % : 0,01-8,1 ; P = 0,5) mais avait l'avantage d'entraîner moins d'hypoparathyroïdies permanentes post-opératoires (OR = 0,2 ; IC 95 % : 0,06-0,8 ; P = 0,02).</p>

Synthèse de la littérature

Trois recommandations sur cinq proposent qu'en cas de traitement chirurgical, la procédure de choix soit la thyroïdectomie totale (25, 27, 35).

Les recommandations françaises (35) précisent que la thyroïdectomie subtotale est une alternative en cas de dissection difficile pour espérer faire diminuer le taux de complications.

Deux recommandations conseillent la thyroïdectomie totale ou thyroïdectomie subtotale (23, 26).

La revue Cochrane de Liu *et al.* (37) conclut que la thyroïdectomie totale est plus efficace que les procédures de thyroïdectomie subtotales (aussi bien subtotale bilatérale que procédure de Dunhill) pour prévenir la récidive de l'hyperthyroïdie dans la maladie de Basedow.

La méta-analyse de Mu *et al.* (40) conclut que la thyroïdectomie totale est aussi efficace qu'une procédure proche de la thyroïdectomie presque totale pour prévenir la récidive de l'hyperthyroïdie dans la maladie de Basedow. Cette dernière procédure est associée à un risque moindre d'hypoparathyroïdie définitive dans cette méta-analyse.

Toutes les recommandations (23, 25-27, 35) s'accordent sur la nécessité de restaurer l'euthyroïdie avant une chirurgie et sur la nécessité de faire la chirurgie dans un centre expert.

Il n'y a pas de consensus sur la place de l'iodure de potassium en préopératoire. Une recommandation se prononce sur l'absence d'indication avec une utilisation possible à la discréption du chirurgien (35), deux autres recommandations précisent que l'iodure de potassium peut être utilisé 10 jours avant l'intervention (23, 25).

Seules les recommandations du Royaume-Uni (29) n'abordent aucun de ces points (procédure de choix, restauration de l'euthyroïdie, centre expert, iodure de potassium).

Les recommandations traitant spécifiquement du sujet (38, 39) s'accordent sur le fait que la maladie de Basedow n'est pas une bonne indication pour une chirurgie ambulatoire.

4.5. Suivi d'une maladie de Basedow

4.5.1. Suivi sous ATS et à l'arrêt des ATS

Recommandations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* (29)
- *2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism* (25)
- *Treatment of adult Graves' disease, Consensus SFE, France, 2018* (35)
- *2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis* (26)
- *The diagnosis and management of hyperthyroidism in adults, Qatar, 2019* (23)
- *The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013* (27)

Résultats des recommandations pour le suivi d'une maladie de Basedow sous ATS

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, 2019, Royaume-Uni (29)	<p>Avant de commencer un traitement par ATS chez un adulte en hyperthyroïdie, faire une NFS et une évaluation de la fonction hépatique.</p> <p>Arrêter définitivement et n'introduire aucun autre ATS chez un patient ayant eu une agranulocytose sous ATS. Adresser le patient au spécialiste pour discuter des options thérapeutiques.</p> <p>Pour les patients sous ATS :</p> <ul style="list-style-type: none"> – envisager de doser la TSH, T4L, T3L toutes les 6 semaines jusqu'à normalisation de la TSH puis un dosage de TSH « en cascade » tous les 3 mois jusqu'à la fin du traitement ; – ne pas faire de surveillance systématique de la NFS ou de la fonction hépatique à moins qu'il n'y ait une suspicion clinique d'agranulocytose ou de dysfonction hépatique. <p>Pour les patients ayant arrêté un ATS :</p> <ul style="list-style-type: none"> – envisager de doser la TSH « en cascade » dans les 8 semaines après l'arrêt et ensuite tous les 3 mois pendant 1 an puis 1 fois par an. Pas de durée dans le temps précisée.
European Thyroid Association, Europe, 2018 (25)	<p>Les patients doivent être informés des effets secondaires potentiels des ATS et d'informer leur médecin rapidement en cas de survenue d'un ictère, selles décolorées, urines foncées, fièvre, angine ou cystite. Recommandation forte.</p> <p>Chez les patients sous ATS :</p> <ul style="list-style-type: none"> – une numération des globules blancs doit être faite en cas de fièvre et/ou d'angine ainsi qu'une évaluation de la fonction hépatique en cas d'ictère, de selles décolorées ou d'urines foncées. Recommandation forte. <p>Le dosage des TRAK est recommandée avant d'arrêter le traitement par ATS, car cela peut aider dans la décision d'arrêt du traitement et dans la prédition de rémission à l'arrêt du traitement. Recommandation forte, niveau de preuve élevé.</p>
Société française d'endocrinologie, France, 2018 (35)	<p>Il n'y a pas de preuve forte pour ou contre une surveillance systématique de la NFS pendant un traitement par ATS. Si ce suivi est mis en place, une NFS préthérapeutique doit être faite. Recommandation faible ou suggestion.</p> <p>NFS en urgence en cas d'infection ou de début d'angine sous ATS. Des PNN < 800/mm³ imposent l'arrêt du traitement et contre-indiquent définitivement la réintroduction d'ATS appartenant à la classe des thionamides. Recommandation forte.</p> <p>Il n'y a pas de preuve forte pour ou contre une surveillance systématique des transaminases. Des symptômes cliniques et/ou une hépatite sévère (transaminases > 3N) imposent l'arrêt du traitement par ATS. Recommandation forte.</p> <p>Le patient doit être informé, idéalement par écrit, des effets secondaires possibles mineurs et majeurs des ATS, des signes inauguraux et de la procédure en cas de survenue de ces signes. Recommandation forte.</p> <p>Dosage mensuel de T4L ± T3L jusqu'à restauration de l'euthyroïdie définie par la normalisation de T4L ± T3L. La TSH peut rester en dessous de la normale pendant 1 mois ou plus après normalisation des hormones thyroïdiennes et ne doit servir que secondairement pour évaluer le statut thyroïdien. Recommandation forte.</p> <p>Après restauration de l'euthyroïdie : surveillance de TSH et T4L à intervalles appropriés : au moins tous les 2 mois si ATS seuls (« titration ») ou tous les 4 mois en cas de traitement combiné. Ces intervalles peuvent être rapprochés en cas de changement de dose ou de résultats instables. Recommandation forte.</p> <p>Un dosage des TRAK est recommandé à la fin du traitement médical pour évaluer le risque de récidive à l'arrêt du traitement. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p>

American Thyroid Association, États-Unis, 2016 (26)	<p>Les patients doivent être informés des effets indésirables des ATS et de la nécessité d'informer rapidement leur médecin en cas de rash prurigineux, d'ictère, selles décolorées, urines foncées, arthralgies, douleurs abdominales, nausée, asthénie, fièvre ou angine. Information préféablement écrite.</p> <p>Avant de commencer les ATS et à chaque visite, le patient doit être informé d'arrêter immédiatement son traitement et d'appeler immédiatement son médecin en cas de symptômes évocateurs d'agranulocytose ou de dysfonction hépatique. Recommandation forte, faible niveau de preuve.</p> <p>Avant l'initiation d'un ATS, évaluation basale de la NFS avec numération des globules blancs et évaluation de la fonction hépatique incluant bilirubine et transaminases. Recommandation faible, faible niveau de preuve.</p> <p>Une numération des globules blancs doit être prescrite en cas d'épisode fébrile ou de survenue d'une angine chez tous les patients sous ATS. Recommandation forte, faible niveau de preuve.</p> <p>Pas de preuve suffisante pour ou contre une surveillance systématique de la numération des globules blancs sous ATS. Pas de recommandation, preuves insuffisantes.</p> <p>La fonction hépatique et l'intégrité hépatocellulaire doivent être évaluées chez les patients sous méthimazole ou PTU et qui présentent un rash prurigineux, un ictère, des selles décolorées, des urines foncées, des douleurs articulaires, des douleurs abdominales ou des ballonnements, une anorexie, des nausées ou une asthénie. Recommandation forte, faible niveau de preuve.</p> <p>Pas de preuve suffisante pour ou contre une surveillance systématique de la fonction hépatique sous ATS. Pas de recommandation, preuves insuffisantes.</p> <p>Dosage des TRAK suggéré avant l'arrêt des ATS pour prédire les chances de rémission. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p>
Ministry of Public Health, 2019, Qatar (23)	<p>Avant d'initier un traitement par ATS, faire (grade L2, RGB) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – une NFS incluant une numération différentielle des globules blancs : le nombre absolu de neutrophiles doit être supérieur à $1\ 000/\text{mm}^3$; – évaluation de la fonction hépatique y compris bilirubine et transaminases : les concentrations d'enzymes hépatiques ne doivent pas dépasser trois fois la limite supérieure normale ; – envisager la prescription de bêta-bloquants au début de la prise en charge avant que les ATS fassent effet (grade L1, RGA) ; – la thyrotoxicose peut en elle-même entraîner une leucopénie et une élévation des transaminases. <p>Avant d'arrêter les ATS, doser les TRAK. Si négatifs, cela est en faveur d'une plus grande chance de rémission (grade L1, RGA).</p> <p>Conseiller aux patients d'arrêter les ATS et de consulter si des symptômes évocateurs d'agranulocytose ou d'insuffisance hépatique apparaissent (grade L2, RGA) : angine rash prurigineux, ictère, selles décolorées ou urines foncées, arthralgies, douleurs abdominales, nausées, asthénie, fièvre.</p> <p>Vérifier (grade L2, RGA) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – la numération des globules blancs en cas de fièvre ou angine ; – la fonction hépatique en cas de signes d'insuffisance hépatique. <p>Le suivi peut être fait en milieu spécialisé :</p> <ul style="list-style-type: none"> – la fonction thyroïdienne doit être évaluée 3-4 semaines après le début du traitement ; – poursuivre la surveillance de la fonction thyroïdienne toutes les 3 à 6 semaines pendant les 3-4 premiers mois sous ATS ; – une fois à la dose d'entretien, un suivi moins fréquent est requis (tous les 3-4 mois). <p>La dose d'ATS doit être titrée en se basant sur les concentrations de T4L et T3L. La persistance de la TSH freinée ne doit pas en elle-même conduire à une augmentation de la dose de</p>

thionamide. En cas d'effets indésirables réversibles, envisager la prescription concomitante d'un traitement antihistaminique sans arrêter les ATS.

Si le patient a des effets indésirables mineurs persistants, envisager :

- une irathérapie ou une thyroïdectomie ;
- remplacer le traitement par un autre ATS si l'irathérapie ou la chirurgie sont contre-indiquées ;
- en cas de réaction allergique sévère, ne pas prescrire un autre ATS.

Un traitement au long cours par ATS doit être envisagé comme traitement alternatif d'une maladie de Basedow. Un traitement au long cours peut être aussi approprié chez les patients chez lesquels le traitement définitif est contre-indiqué, si un suivi régulier est possible et chez ceux préférant cette option.

Suivi après ATS :

Un patient peut être considéré en rémission si la TSH, T4L et T3L sont normales pendant l'année qui suit l'arrêt de l'ATS.

Surveillance rapprochée pendant l'année après le traitement (en cas de récidive) :

- répéter les tests à 1-3 mois d'intervalle pendant 6 à 12 mois ;
- répéter le dosage de TSH à 1, 3 et 6 mois chez les femmes ayant accouché et qui étaient en rémission pendant la grossesse.

Les patients peuvent être suivis en milieu non spécialisé s'ils restent en rémission un an après l'arrêt des ATS, pour la surveillance annuelle de la fonction thyroïdienne. (grade R-GDG).

Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013 (27)	<p>Des effets indésirables de sévérité variable surviennent chez 1 à 5 % des patients sous thionamides. Dès qu'un effet indésirable sévère survient, les ATS doivent être immédiatement et définitivement arrêtés.</p> <p>Au début du traitement, les patients doivent être informés de la nécessité d'arrêter leur ATS et de consulter leur médecin en cas de fièvre, odydynophagie ou lésions de la muqueuse buccale.</p> <p>Dosage de T4L et T3 totale 4-6 semaines après le début du traitement et ensuite toutes les 4 à 8 semaines jusqu'à obtention de l'euthyroïdie avec la dose minimale d'ATS. À partir de ce moment, les évaluations cliniques et biologiques doivent être faites tous les 2 à 3 mois. Les concentrations de TSH peuvent rester freinées pendant plusieurs mois après le début du traitement et ne doivent pas être utilisées pour le suivi initial.</p> <p>Comme la plupart des récidives surviennent dans les premiers mois après l'arrêt des ATS, il est recommandé de suivre la fonction thyroïdienne mensuellement pendant les 6 premiers mois et ensuite tous les 3 mois. Si le patient est en rémission à un an, nécessité d'un suivi annuel au long cours.</p>
--	---

Tableau 3. Résumé des recommandations sur le suivi d'une maladie de Basedow sous ATS et à l'arrêt des ATS

Référence	Suivi en lien avec les effets indésirables	Surveillance de la fonction thyroïdienne
NICE, 2019 (29)	Avant ATS : NFS et évaluation de la fonction hépatique. Arrêt définitif et contre-indication à tous les ATS en cas d'agranulocytose sous ATS. Adresser au spécialiste pour discuter les options thérapeutiques possibles. Pas de surveillance systématique de la NFS ou de la fonction hépatique.	Dosage de TSH, T4L, T3L toutes les 6 semaines jusqu'à normalisation de la TSH puis TSH en « cascade » tous les 3 mois jusqu'à la fin du traitement. TSH « en cascade » dans les 8 semaines après l'arrêt des ATS et tous les 3 mois pendant un an puis une fois par an.
ETA, 2018 (25)	Information des patients sur les effets secondaires potentiels, préféablement écrite, et la nécessité de consulter rapidement leur médecin si rash prurigineux, ictere, selles décolorées, urines foncées, arthralgies, douleurs abdominales, nausée, asthénie, fièvre ou angine. Sous ATS, NFS si fièvre et/ou angine et évaluation de la fonction hépatique si ictere, selles décolorées ou urines foncées.	
SFE, 2018 (35)	Pas de preuve forte pour ou contre une NFS systématique sous traitement. Si surveillance de NFS sous traitement, faire une NFS préthérapeutique. NFS en urgence si fièvre et/ou angine. Si PNN < 800 /mm ³ : arrêt définitif et contre-indication à tous les ATS. Pas de preuve forte pour ou contre une surveillance systématique des transaminases. Arrêt du traitement si transaminases > 3N. Information, idéalement par écrit, sur les effets indésirables possibles mineurs et majeurs des ATS, les signes cliniques inauguraux et la conduite à tenir en cas de survenue de ces signes.	Dosage toutes les 4 semaines de T4L ± T3L jusqu'à restauration de l'euthyroïdie, définie par la normalisation de T4L ± T3L. La TSH ne doit être dosée que secondairement. Après restauration de l'euthyroïdie, surveillance TSH, T4L au moins tous les 2 mois si ATS seuls ou tous les 4 mois si traitement combiné. Intervalle à rapprocher si changement de posologie ou résultat instable. TRAK en fin de traitement pour évaluer le risque de récidive.
ATA, 2016 (26)	Informations des patients sur les effets secondaires potentiels, préféablement écrite, et la nécessité de consulter rapidement leur médecin si rash prurigineux, ictere, selles décolorées, urines foncées, arthralgies, douleurs abdominales, nausée, asthénie, fièvre ou angine. Information à chaque consultation sur la nécessité d'arrêter immédiatement son traitement si signes d'agranulocytose ou de dysfonction hépatique. Avant ATS : NFS (avec numération des globules blancs) et évaluation de la fonction hépatique incluant bilirubine et transaminase.	

Référence	Suivi en lien avec les effets indésirables	Surveillance de la fonction thyroïdienne
ATA, 2016 (26)	<p>NFS si fièvre ou angine sous ATS. Pas de preuve suffisante pour ou contre la surveillance systématique des globules blancs sous ATS.</p> <p>Évaluation de la fonction hépatique si rash prurigineux, un ictere, des selles décolorées, des urines foncées, des douleurs articulaires, des douleurs abdominales ou des ballonnements, une anorexie, des nausées ou une asthénie.</p> <p>Pas de preuve suffisante pour ou contre la surveillance systématique de la fonction hépatique sous ATS.</p>	Dosage des TRAK suggéré à l'arrêt du traitement pour prédire les chances de rémission.
Qatar, 2019 (23)	<p>Avant ATS : NFS (avec numération différentielle des globules blancs, vérifier globules blancs $> 1\,000/\text{mm}^3$), évaluation de la fonction hépatique incluant bilirubine et transaminases (vérifier transaminases $< 3\text{N}$).</p> <p>Conseiller d'arrêter les ATS si angine, rash prurigineux, ictere, selles décolorées ou urines foncées, arthralgies, douleurs abdominales, nausées, asthénie, fièvre.</p> <p>NFS si fièvre ou angine. ; évaluation de la fonction hépatique si signes d'insuffisance hépatique.</p> <p>En cas d'effets indésirables réversibles, envisager la prescription concomitante d'un antihistaminique.</p> <p>Si effets indésirables mineurs persistants : envisager irathérapie ou chirurgie ou remplacer par un autre ATS si irathérapie ou chirurgie contre-indiquées.</p> <p>Si réaction allergique sévère : ne pas prescrire un autre ATS.</p>	<p>Fonction thyroïdienne 3-4 semaines après le début du traitement, en milieu spécialisé, puis toutes les 3 à 6 semaines pendant les 3-4 premiers mois sous ATS.</p> <p>Sous dose d'entretien, suivre tous les 3-4 mois.</p> <p>Vérifier les TRAK avant d'arrêter. Si négatif : plus grande chance de rémission.</p> <p>À l'arrêt des ATS : répéter les tests (sous-entendu TSH, T4L, T3L ?) à 1-3 mois d'intervalle pendant 6 à 12 mois.</p> <p>Répéter le dosage de TSH à 1, 3 et 6 mois chez les femmes ayant accouché et qui étaient en rémission pendant la grossesse.</p> <p>Retour au suivi en milieu non spécialisé si rémission un an après l'arrêt des ATS, pour surveillance annuelle de la fonction thyroïdienne.</p>
Brésil, 2013 (27)	<p>Si effet indésirable sévère, arrêt définitif et immédiat des ATS.</p> <p>Information sur la nécessité d'arrêter l'ATS et de consulter un médecin si fièvre, odynophagie ou lésions de la muqueuse buccale.</p>	<p>Dosage de T4L et T3 totale 4-6 semaines après le début du traitement et ensuite toutes les 4 à 8 semaines jusqu'à obtention de l'euthyroïdie avec la dose minimale d'ATS. À partir de ce moment, évaluations cliniques et biologiques tous les 2 à 3 mois. La TSH ne doit pas être utilisée pour le suivi initial.</p> <p>À l'arrêt des ATS, évaluation de la fonction thyroïdienne mensuellement pendant les 6 premiers mois et ensuite tous les 3 mois. Si rémission à un an, suivi annuel au long cours.</p>

Synthèse de la littérature

Surveillance de la fonction thyroïdienne sous ATS

Plusieurs recommandations ([23](#), [25](#), [26](#), [35](#)) préconisent un dosage des TRAK avant d'arrêter le traitement pour évaluer les chances de rémission/les risques de récidive.

Toutes les recommandations s'accordent sur la nécessité d'une surveillance biologique sous traitement avec toutefois une variabilité importante sur les dosages recommandés (TSH, T4L, T3L, T3 totale) et leur fréquence.

Trois recommandations sur six (Brésil, Royaume-Uni, France) ([27](#), [29](#), [35](#)) préconisent de façon explicite, au minimum, une surveillance de la T4L avec un délai compris entre 3 et 6 semaines après le début du traitement.

Les dosages de T3 sont proposés par trois recommandations : Royaume-Uni, France de façon optionnelle, et Brésil avec le dosage de la T3 totale.

Les recommandations du Qatar ([23](#)) ne précisent pas ce que sous-entend « évaluation de la fonction thyroïdienne » à faire sous ATS.

Dans l'ensemble, au-delà du premier contrôle, quatre recommandations ([23](#), [27](#), [29](#), [35](#)) proposent une surveillance biologique toutes les 3 à 8 semaines jusqu'à restauration de l'euthyroïdie ou les 3-4 premiers mois. Au-delà, la surveillance est proposée tous les 2 à 4 mois. Les recommandations européennes ([25](#)) et américaines ([26](#)) n'abordent pas ce point de la surveillance biologique hormonale sous traitement.

Trois recommandations (Qatar, Brésil, Royaume-Uni) ([23](#), [27](#), [29](#)) proposent une surveillance hormonale à l'arrêt des ATS ; les autres (Europe, États-Unis, France) n'abordent pas ce point ([25](#), [26](#), [35](#)).

Ces recommandations proposent dans l'ensemble une surveillance de la TSH tous les 1 à 3 mois pendant 6 mois, puis tous les 3 mois pendant 6 mois, puis une fois par an.

Au-delà d'un an, deux recommandations précisent la nécessité d'un suivi annuel au long cours (Qatar, Brésil) ([23](#), [27](#)), à faire en milieu non spécialisé au-delà d'un an pour le Qatar.

Surveillance en lien avec les effets indésirables sous ATS

Les recommandations s'accordent sur la nécessité d'informer le patient des effets secondaires potentiels et de la conduite à tenir le cas échéant (excepté celle du Royaume-Uni, [29](#)).

Trois recommandations sur six (Europe, États-Unis, France) ([25](#), [26](#), [35](#)) précisent que ces recommandations doivent préféablement être écrites.

Il y a un désaccord entre les différentes recommandations quant à l'indication d'un contrôle systématique de la NFS et du bilan hépatique avant l'initiation d'un traitement par ATS :

- trois recommandations (Qatar, États-Unis et Royaume-Uni) ([23](#), [26](#), [29](#)) sont en faveur d'une prescription systématique ;
- les recommandations françaises ([35](#)) précisent que si la NFS est surveillée sous traitement, une NFS doit être faite avant l'introduction mais elle n'abordent pas l'indication d'une évaluation de la fonction hépatique avant traitement.

- deux recommandations (Europe et Brésil) (25), (27) n'abordent pas ces points (NFS et bilan hépatique préthérapeutique).

Les recommandations s'accordent sur l'absence d'indication concernant une surveillance systématique de la NFS et du bilan hépatique sous traitement, mais la préconisent seulement en cas de suspicion d'agranulocytose ou d'atteinte hépatique.

Cinq recommandations sur six (Qatar, États-Unis, Brésil, Royaume-Uni, France) (23, 26, 27, 29, 35) indiquent la nécessité d'arrêter définitivement un ATS en cas d'effets indésirables sévères (agranulocytose ou polynucléaires neutrophiles < 800/mm³ et/ou transaminases > 3N) et trois d'entre elles (Qatar, Royaume-Uni, France) (23, 29, 35) contre-indiquent tous les ATS en cas d'effets indésirables sévères.

Les recommandations européennes (25) ne font mention que de la nécessité de consulter rapidement en cas de suspicion d'effets indésirables sévères.

4.5.2. Suivi d'une maladie de Basedow après irathérapie

Recommandations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* (29)
- *Treatment of adult Graves' disease, Consensus SFE, France, 2018* (35)
- *2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis* (26)
- *The diagnosis and management of hyperthyroidism in adults, Qatar, 2019* (23)
- *The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013* (27)

Résultats des recommandations pour le suivi d'une maladie de Basedow après irathérapie

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, 2019, Royaume-Uni (29)	<p>TSH, T4L, T3L toutes les 6 semaines pendant 6 mois.</p> <p>Si TSH normale à 6 mois, dosage de la TSH « en cascade » à 9 mois et à 12 mois.</p> <p>Si TSH normale à 12 mois, TSH « en cascade » tous les 6 mois ou jusqu'à apparition d'une hypothyroïdie.</p> <p>Si hyperthyroïdie post-irathérapie : ATS < 6 mois et si persistance au-delà de 6 mois, envisager un autre traitement.</p>
Société française d'endocrinologie, France, 2018 (35)	<p>TSH et T4L à 4 semaines puis toutes les 4 à 6 semaines pendant 6 mois.</p> <p>Consultation spécialisée pour adaptation de l'hormonothérapie et évaluation du statut orbitaire.</p> <p>TSH annuelle, à vie, une fois l'équilibre hormonal obtenu.</p> <p>Si persistance de l'hyperthyroïdie au-delà de 6-12 mois, discuter un autre traitement.</p> <p>Si OB légère ou inactive : TSH et T4L 2 semaines après irathérapie.</p>
American Thyroid Association, 2016, États-Unis (26)	<p>TSH, T4L, T3L 1-2 mois après irathérapie, puis suivi hormonal toutes les 4 à 6 semaines pendant 6 mois ou jusqu'à passage en hypothyroïdie et équilibre hormonal stable.</p>

	<p>Si hyperthyroïdie 6 mois post-irathérapie, nouveau traitement par radioiode suggéré.</p> <p>Si réponse minimale 3 mois après irathérapie, un nouveau traitement par radioiode peut être envisagé chez des patients sélectionnés.</p>
Ministry of Public Health, 2019, Qatar (23)	<p>TSH, T4L et T3L 1 à 2 mois après irathérapie, et tous les 3 mois pendant la première année, ensuite annuellement.</p> <p>Si persistance d'une thyrotoxicose, dosage toutes les 4 à 6 semaines jusqu'à stabilisation.</p> <p>Si hyperthyroïdie persistante après 6 mois ou à 3 mois si réponse faible, répéter l'irathérapie.</p> <p>Si euthyroïdie un an après, poursuite du suivi en milieu non spécialisé, avec consignes de dépister les symptômes d'hypothyroïdie.</p>
Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, 2013, Brésil (27)	<p>La réponse à l'irathérapie doit être évaluée par un suivi clinique et biologique.</p> <p>Si thyrotoxicose persistante, dosage de T3 totale et de T4L tous les 4 à 6 mois.</p> <p>Si l'hyperthyroïdie persiste 6 mois après irathérapie, l'administration d'une nouvelle dose d'iode doit être envisagée. Une TSH freinée avec T3 totale et T4L normales doit conduire à un suivi pour diagnostiquer une possible rechute.</p> <p>Les patients avec maladie de Basedow et nodules thyroïdiens de plus de 1 cm devraient être évalués comme tout patient avec nodules thyroïdiens avant l'irathérapie.</p>

Synthèse de la littérature

Toutes les recommandations (sauf la recommandation européenne qui n'aborde pas ce point (25)) se prononcent en faveur d'une surveillance systématique de la TSH après irathérapie avec des fréquences variables d'une recommandation à l'autre.

Sur les cinq recommandations, quatre (23, 26, 27, 35) précisent clairement que la T4L doit aussi être dosée de façon systématique. Les recommandations brésiliennes ne font mention du dosage de la T4L qu'en cas d'hyperthyroïdie persistante après irathérapie.

Seules trois recommandations (Qatar, États-Unis, Royaume-Uni) (23, 26, 29) précisent que la T3L doit aussi faire partie de la surveillance systématique.

Les recommandations brésiliennes mentionnent que la T3 totale (dosage non accessible en France en routine) doit être surveillée en cas de persistance de la thyrotoxicose.

La synthèse des fréquences de surveillance systématique de la TSH proposée par les recommandations (23, 26, 27, 29, 35) est la suivante :

- TSH à 1-2 mois après irathérapie (2 semaines si OB légère ou inactive, précision apportée uniquement par la recommandation française (35)) ;
- puis toutes les 6 semaines à 3 mois pendant 6 mois ;
- puis tous les 3 mois pendant un an ou jusqu'à apparition d'une hypothyroïdie.

La quasi-totalité des recommandations s'accordent sur la nécessité de proposer un nouveau traitement par iodé en cas de persistance de l'irathérapie à 6 mois ou au-delà de 6 mois (les recommandations françaises (35) précisent au-delà de 6-12 mois). Les recommandations européennes (25) n'abordent pas ce point.

Seules deux recommandations (Qatar, États-Unis) (23, 26) mentionnent la possibilité de traiter à nouveau par irathérapie 3 mois plus tard en cas de réponse minimale (sans définir la réponse minimale). Les recommandations anglaises mentionnent les ATS en cas d'hyperthyroïdie persistante moins de 6 mois après irathérapie (29).

4.5.3. Suivi d'une maladie de Basedow après chirurgie

Recommandations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* ([29](#))
- *The diagnosis and management of hyperthyroidism in adults, Qatar, 2019* ([23](#))
- *2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis* ([26](#))

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, 2019, Royaume-Uni (29)	Prescrire de la lévothyroxine après une thyroïdectomie totale et suivre les recommandations générales de la prise en charge de l'hypothyroïdie.
American Thyroid Association, 2016, États-Unis (26)	Après thyroïdectomie, différentes stratégies peuvent être envisagées pour gérer la calcémie : <ul style="list-style-type: none">– dosage de la calcémie avec ou sans parathormone ;– et supplémentation orale en calcium et en calcitriol prescrite selon les résultats ou supplémentation orale en calcium prophylactique avec ou sans calcitriol de façon empirique. Après thyroïdectomie, un traitement par lévothyroxine doit être commencé à une dose journalière adaptée au poids du patient (1,6 µg/kg). Dosage de TSH 6-8 semaines après la chirurgie.
Ministry of Public Health, 2019, Qatar (23)	Après chirurgie pour maladie de Basedow : <ul style="list-style-type: none">– arrêt des ATS ;– sevrage en bêta-bloquants ;– dosage de calcium ou parathormone et prescription de supplémentation orale en calcium et en calcitriol, si nécessaire ;– débuter la lévothyroxine en tenant compte de l'âge et du poids du patient ;– dosage de TSH à 6-8 semaines de la chirurgie et tous les 1-2 mois jusqu'à stabilisation puis annuellement. NB : surveillance à vie de la fonction thyroïdienne en cas de chirurgie pour hyperthyroïdie.

Synthèse de la littérature

Les recommandations s'accordent sur la nécessité de prescrire de la lévothyroxine après une thyroïdectomie totale d'une maladie de Basedow.

Les recommandations du Qatar ([23](#)) précisent qu'il faut arrêter les ATS et sevrer le patient en bêta-bloquants.

4.6. Prise en charge de l'orbitopathie basedowienne (OB)

Ce paragraphe établit la synthèse des recommandations sur les aspects précédemment évoqués au fil de l'argumentaire de prise en charge et/ou de prévention et/ou d'aggravation de l'orbitopathie basedowienne (OB).

Les recommandations du groupe européen sur l'orbitopathie basedowienne (EUGOGO *EUropean Group Of Graves Orbitopathy*) (41) rappellent les modalités d'évaluation d'une OB reposant sur :

- le score d'activité clinique permettant de distinguer une OB inactive d'une OB active ;
- la classification de la sévérité de l'OB : légère, modérée à sévère et menaçante.

Recommendations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* (29)
- *2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism* (25)
- *Treatment of adult Graves' disease, Consensus SFE, France, 2018* (34)
- *Graves' orbitopathy: diagnosis and treatment, Consensus SFE, France, 2018* (35)
- *2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis* (26)
- *The diagnosis and management of hyperthyroidism in adults, Qatar, 2019* (23)
- *The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013* (27)

Revues Cochrane :

- *Radioiodine therapy versus antithyroid medications for Graves' disease, Ma et al., Chine, 2016* (34)
- *Thyroid surgery for Graves' disease and Graves' ophthalmopathy, Liu et al., Royaume-Uni, 2015* (37)

Résultats des recommandations sur la prise en charge de l'OB

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, Royaume-Uni, 2019 (29)	L'irathérapie n'est pas adaptée en première intention en cas d'OB active.
European Thyroid Association, Europe, 2018 (25)	<p>En cas d'OB, l'hyperthyroïdie doit être contrôlée rapidement et l'euthyroïdie maintenue de façon stable. Recommandation forte.</p> <p>Tenir compte de l'état ophtalmologique en cas d'OB pour le choix du traitement.</p> <p>Les patients traités par irathérapie doivent recevoir une corticothérapie prophylactique en cas d'OB légère et active préexistante ou en cas de facteurs de risque de survenue ou de progression d'une OB après irathérapie. Recommandation forte.</p> <p>Chez les patients ayant une OB modérée à sévère et active, le traitement de l'OB doit être la priorité. L'euthyroïdie doit être restaurée rapidement et de façon stable avec des ATS. Recommandation forte.</p> <p>Les patients avec OB menaçante doivent être traités par ATS. Recommandation forte.</p>

	<p>Le traitement de l'hyperthyroïdie chez des patients avec OB inactive peut être choisi indépendamment de l'OB. Recommandation forte.</p> <p>L'argumentaire de cette recommandation mentionne : « l'irathérapie entraîne une progression ou une apparition de novo d'une OB, en particulier : chez les fumeurs, en cas d'OB préexistante et de début récent, en cas de correction tardive de l'hypothyroïdie post-irathérapie et en cas de concentrations en TRAK élevées ».</p>
<p>Société française d'endocrinologie, France, 2018 (35, 36)</p>	<p>Les médecins généralistes doivent être sensibilisés à la prise en charge de l'OB. Recommandation forte.</p> <p>La prise en charge d'une OB modérée à sévère devrait être multidisciplinaire, à la demande du médecin référent, en centre spécialisé. Recommandation forte.</p> <p>Encourager et accompagner l'arrêt du tabac, même en l'absence d'OB (donc <i>a fortiori</i> en sa présence), avec l'aide de centres spécialisés dans le sevrage tabagique. Recommandation forte.</p> <p>Restauration rapide de l'euthyroïdie en cas d'OB, en évitant les épisodes d'hyperthyroïdie et d'hypothyroïdie. Recommandation forte.</p> <p>L'irathérapie implique un risque d'aggravation d'une orbitopathie préexistante ou de déclenchement d'une orbitopathie. Une orbitopathie ne contre-indique pas formellement l'irathérapie. Cependant, les indications sont restreintes aux orbitopathies légères à modérées relativement inactives, avec certaines précautions : information de la patiente, encouragement fort au sevrage tabagique, avis ophtalmologique spécialisé, corticothérapie orale et suivi rapproché pour prévenir l'apparition d'une hypothyroïdie. Recommandation forte.</p> <p>Les patients avec OB inactive non fumeurs peuvent être traités par irathérapie, en évitant les épisodes d'hypothyroïdie. Recommandation forte.</p> <p>Les patients à haut risque traités par irathérapie doivent être informés des complications possibles d'une OB. Recommandation forte.</p> <p>Il n'y a pas de preuve suffisante pour la prescription de lévothyroxine après irathérapie chez les patients à haut facteur de risque (tabagisme actif, TRAK très élevés) mais sans orbitopathie. Recommandation forte.</p> <p>Chez les patients à haut risque d'orbitopathie ou avec une orbitopathie légère ou inactive : dosage de T4L et TSH dans les 2 semaines après irathérapie. Recommandation forte.</p>
<p>American Thyroid Association, États-Unis, 2016 (26)</p>	<p>Conseiller aux patients d'arrêter de fumer et adresser en consultation de tabacologie. Informer sur les effets délétères potentiels du tabagisme passif. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p> <p>En 1^{re} intention : pas d'irathérapie chez les patients avec une OB active et modérée à sévère. Chirurgie ou ATS sont les traitements à préférer chez ces patients. Recommandation forte, niveau de preuve faible.</p> <p>Chez les patients non fumeurs sans OB apparente, l'irathérapie, les ATS ou la thyroïdectomie doivent être considérés comme des options thérapeutiques acceptables en termes de risque ophtalmologique. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p> <p>Chez les patients fumeurs sans OB apparente, l'irathérapie, les ATS ou la thyroïdectomie doivent être considérés comme des options thérapeutiques acceptables en termes de risque ophtalmologique. Recommandation faible.</p> <p>Si ophtalmopathie légère et active et pas de facteur de risque de détérioration de la maladie ophtalmologique, l'irathérapie, les ATS ou la thyroïdectomie sont des options thérapeutiques acceptables. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p> <p>Absence de preuve suffisante pour ou contre une corticothérapie prophylactique chez les fumeurs qui vont être traités par irathérapie en l'absence d'OB. Pas de recommandation, preuve insuffisante.</p>

En l'absence de contre-indication forte, suggestion d'une couverture par corticothérapie en cas d'OB légère active pour les patients traités par irathérapie y compris en l'absence de facteurs de risque de détérioration de l'ophtalmopathie. Recommandation faible, niveau de preuve faible.

Recommandation de traitement par corticothérapie en cas d'OB légère en présence de facteurs de risque concomitant de détérioration de l'ophtalmopathie. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.

En cas d'OB inactive, nous suggérons que l'irathérapie puisse être administrée sans couverture corticoïdes. Néanmoins, en cas de risque élevé de réactivation (TRAK élevés, score d'activité clinique ≥ 1 et fumeurs), cette approche pourrait être considérée. Recommandation faible, niveau de preuve faible.

Restauration rapide de l'euthyroïdie chez les patients avec une OB ou à risque de développer une OB. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.

Les principaux facteurs de risque d'OB sont :

- Tabac, dysthyroïdie, irathérapie (effet additif avec le tabac ; augmente avec une OB préexistante et active).

Ministry of Public Health, 2019, Qatar (23)

Les options thérapeutiques sont les suivantes : ATS, irathérapie, thyroïdectomie.

L'euthyroïdie doit être restaurée dès que possible chez les patients chez lesquels est diagnostiquée une orbitopathie basedowienne (OB) et dont le bilan thyroïdien révèle une hyperthyroïdie. (Grade L2, RGA).

Une thyroïdectomie totale ou subtotale peut être indiquée en cas de maladie ophtalmologique sévère (grade L1).

Patients avec orbitopathie inactive (grade L2, RGB) :

- ATS (carbimazole) ;
- irathérapie sans couverture corticoïde ;
- thyroïdectomie sans couverture corticoïde ;
- la prophylaxie par corticoïdes peut être évitée en absence d'autres facteurs de risque de progression d'OB (grade L1, RGB).

Patients avec orbitopathie légère et active (grade L1, RGA) :

- ATS ;
- couverture corticoïde si une irathérapie est prévue ;
- un traitement temporaire avec de la toxine botulique de type 1 par voie transconjonctivale peut être envisagé (grade L1, RGB).

Patients avec orbitopathie modérée à sévère et active (grade L1, RGA) :

- ATS ;
- thyroïdectomie ;
- un traitement par corticothérapie intraveineuse est recommandé.

Patients avec orbitopathie menaçante :

- ATS ;
- traitement multimodal de l'orbitopathie ;
- irathérapie en traitement de 2^e ligne.

NB : les patients dont la clinique est dominée par la maladie ophtalmologique doivent être adressés directement dans un service d'ophtalmologie. Les urgences ophtalmologiques doivent être adressées dans un service d'urgences dédié si nécessaire.

Pour les patients avec maladie de Basedow avec ou sans OB :

- recommander l'arrêt du tabac ;
- adresser en consultation de tabacologie si besoin ;
- avertir des risques du tabagisme passif ;

	<ul style="list-style-type: none"> donner une information écrite sur les premiers symptômes de l'OB. <p>Pour les patients avec OB :</p> <ul style="list-style-type: none"> envisager la prescription de larmes artificielles. <p>Après irathérapie :</p> <p>L'irathérapie a été associée à l'exacerbation d'une maladie ophtalmologique préexistante. Le risque apparaît réduit si une cure de corticothérapie est donnée pendant et après l'irathérapie et est indiquée pour les patients avec une maladie ophtalmologique légère, active et qui sont fumeurs ou ayant d'autres facteurs de risque d'aggravation d'une OB.</p>
Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013 (27)	<p>Les patients ayant une OB peuvent être traités par ATS. Cependant, cette stratégie a l'inconvénient d'être associée à un fort taux de récidive, pouvant avoir un impact négatif sur la progression de l'OB. (Grade B).</p> <p>L'irathérapie est associée à une aggravation de l'OB, en particulier chez les patients avec une OB préalable (grade B), une activité modérée à sévère (grade A) et un tabagisme actif (grade A). Chez ces patients, comme chez tous les patients ayant un facteur de risque de progression ou d'apparition d'une OB, une prophylaxie par corticoïde doit être envisagée (grade D).</p> <p>Les modalités de traitement de l'hyperthyroïdie en cas d'OB doivent tenir compte de l'état ophtalmologique :</p> <p>OB légère inactive :</p> <ul style="list-style-type: none"> la modalité de traitement choisie apparaît ne pas avoir d'influence ; si une irathérapie est retenue, une prophylaxie par corticothérapie orale n'est pas indiquée habituellement, sauf en cas de facteur de risque de progression de l'ophtalmopathie. (Grade B). <p>OB modérée à sévère, active :</p> <ul style="list-style-type: none"> le traitement de choix dans ce cas est controversé. Les ATS seuls permettent de restaurer l'euthyroïdie, ce qui améliore l'OB. Toutefois, en plus de l'absence de preuves dans la littérature, le risque accru de récidive et le maintien d'une activité de la glande associée à des variations de concentrations d'hormones thyroïdiennes peuvent exercer un effet négatif sur la progression de l'OB. Compte tenu de ces données, un traitement radical est recommandé après restauration de l'euthyroïdie par les ATS. (Grade D à B). <p>OB modérée à sévère et inactive :</p> <ul style="list-style-type: none"> le choix du traitement de l'hyperthyroïdie est moins critique. Une prophylaxie par corticoïdes oraux peut être évitée en l'absence de facteurs de risque de progression de l'OB. (Grade D). <p>OB menaçante :</p> <ul style="list-style-type: none"> ATS pour traiter l'hyperthyroïdie. Le traitement par irathérapie ou chirurgie doit être différé après amélioration de la situation ophtalmologique. (Grade D). <p>Le traitement chirurgical n'a pas d'impact significatif sur l'OB. (Grade C à B).</p>

Résultats des revues *Cochrane* sur la prise en charge de l'OB

1 ^{er} auteur, année, pays, référence	Revues <i>Cochrane</i>
Ma et al., 2016, Chine (34)	<p>Association causale entre le tabagisme et le développement d'une OB rapportée dans une revue systématique avec un fort niveau de preuve.</p> <p>Une des études incluses dans l'analyse <i>Cochrane</i> a aussi rapporté un lien entre le tabagisme et le développement ou l'aggravation d'une OB.</p> <p>En conséquence, l'arrêt du tabac doit être conseillé en prévention primaire (chez les patients sans OB), en prévention secondaire (en cas d'OB asymptomatique ou très légère) et en prévention tertiaire (réduction des complications et séquelles d'une OB avérée).</p>

Liu et al., 2015, Royaume-Uni (37)	Les effets des différentes techniques chirurgicales (la thyroïdectomie totale ou les 2 techniques de thyroïdectomie subtotale : subtotale bilatérale ou procédure de Dunhill, c'est-à-dire thyroïdectomie totale unilatérale et subtotale controlatérale) sur la régression de l'OB étaient neutres.
------------------------------------	--

Synthèse de la littérature

Les recommandations s'accordent sur la nécessité de restaurer rapidement l'euthyroïdie et de façon stable en cas d'hyperthyroïdie basedowienne avec OB (23, 25, 26, 35). Deux recommandations n'abordent pas ce point (27, 29).

Trois recommandations reconnaissent de façon plus ou moins explicite que le tabac a un impact sur la prise en charge d'une maladie de Basedow avec OB (23, 26, 35). La méta-analyse *Cochrane* de Ma et al. (34) trouve un lien causal entre le tabagisme et le développement et/ou l'aggravation d'une OB.

Les recommandations françaises (36), américaines (26) et du Qatar ainsi que la méta-analyse *Cochrane* de Ma et al. (34) préconisent de conseiller un sevrage tabagique, en ayant recours si besoin à une consultation spécialisée, pour les patients avec ou sans OB.

L'ensemble des recommandations s'accordent pour dire que l'irathérapie n'est pas un traitement de première intention en cas d'OB active (23, 25-27, 29, 35). Les recommandations américaines précisent toutefois qu'en cas d'OB légère et active et en l'absence de facteur de risque de détérioration de l'OB, l'irathérapie, les ATS ou la thyroïdectomie totale sont des options thérapeutiques également acceptables.

L'ensemble des recommandations (23, 25-27, 35, 36), sauf les recommandations anglaises (29) qui n'abordent pas explicitement ce point, s'accordent sur le fait que l'irathérapie peut démasquer ou aggraver une OB, en particulier en cas de tabagisme actif et de TRAK élevés.

Les recommandations s'accordent sur le fait qu'en cas d'OB inactive, les trois modalités de traitement peuvent se discuter (ATS, chirurgie, irathérapie), avec certaines précisions apportées :

- par les recommandations françaises : en cas d'OB légère à modérée, l'irathérapie peut être administrée avec certaines précautions (information, sevrage tabagique, avis ophtalmologique, suivi renforcé) ;
- par les recommandations américaines et du Qatar : en cas d'irathérapie avec une OB inactive, une corticothérapie prophylactique est suggérée en cas de risque élevé de réactivation. Même recommandation pour le Qatar en cas de thyroïdectomie ;
- par les recommandations européennes : les trois options thérapeutiques sont possibles en cas d'OB légère, modérée ou sévère et inactive.

Trois recommandations précisent explicitement qu'en cas d'OB menaçante, le patient doit être traité par ATS (23, 25, 27).

Concernant les indications de la corticothérapie prophylactique :

- les recommandations européennes, américaines et du Qatar la préconisent en cas d'irathérapie si OB légère active de façon systématique ou en cas de facteur de risque de survenue d'une progression de l'OB après irathérapie ;

- les recommandations américaines précisent l'absence de preuve pour l'indiquer de façon systématique en cas d'irathérapie chez les fumeurs sans OB ;
- les recommandations du Brésil, américaines et du Qatar la préconisent en cas d'irathérapie et d'OB inactive et de facteur de risque de réactivation (le Qatar la recommande aussi en cas de traitement chirurgical) ;
- les recommandations du Qatar la préconisent aussi en intraveineuse, en cas d'OB modérée à sévère, active en cas de chirurgie.

Deux recommandations soulignent la nécessité d'informer le patient ([23](#), [35](#)).

4.7. Choix du traitement dans le cadre d'une décision médicale partagée en cas de goitre multinodulaire toxique (GMNT) ou d'adénome toxique (AT)

4.7.1. Quelles options thérapeutiques retenir parmi irathérapie, thyroïdectomie ou ATS au long cours en cas de GMNT ou d'AT ?

Recommendations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* ([29](#))
- *2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis* ([26](#))
- *The diagnosis and management of hyperthyroidism in adults, Qatar, 2019* ([23](#))
- *The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013* ([27](#))

Résultats des recommandations sur les options thérapeutiques en cas de GMNT ou d'AT

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, Royaume-Uni, 2019 (29)	<p>Pour les patients avec un GMNT :</p> <ul style="list-style-type: none"> – proposer l'irathérapie en première intention sauf si c'est inadapté (par exemple s'il y a des signes compressifs, une suspicion de malignité thyroïdienne associée, une grossesse ou un projet de grossesse à court terme ou de paternité dans les 4 à 6 mois ou en cas de pathologie oculaire thyroïdienne active) ; – si l'irathérapie n'est pas possible, proposer une thyroïdectomie totale ou un traitement par ATS au long cours chez les patients adultes ayant un GMNT. <p>En cas d'adénome toxique (AT) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – proposer une irathérapie (si adaptée) ou une chirurgie (lobectomie) en première ligne ou des ATS au long cours si les 2 autres options ne sont pas possibles. <p>En cas de traitement au long cours par ATS (AT ou GMNT) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – envisager une titration par carbimazole.
American Thyroid Association, États-Unis, 2016 (26)	<p>Nous suggérons que les patients ayant un GMNT ou un AT, en hyperthyroïdie franche, soient traités par irathérapie ou thyroïdectomie.</p> <p>Parfois, la prescription de faibles doses de méthimazole au long cours peut être adaptée. Recommandation faible, niveau de preuve modéré.</p>

	<p>Tenir compte des situations cliniques faisant privilégier une modalité thérapeutique.</p> <p>Pour le traitement des GMNT ou des AT, un traitement au long cours par méthimazole peut être indiqué chez certains patients « fragiles » ayant une espérance de vie limitée, chez les patients qui ne sont pas de bons candidats pour une chirurgie ou une irathérapie ou chez les patients qui préfèrent cette option. Recommandation faible, niveau de preuve faible.</p> <p>L'irathérapie doit être utilisée pour le traitement des hyperthyroïdies persistantes après une chirurgie inadéquate pour GMNT ou AT. Recommandation forte, niveau de preuve faible.</p>
Ministry of Public Health, 2019, Qatar (23)	<p>Les options thérapeutiques suivantes sont disponibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> – irathérapie ; – thyroïdectomie ; – ATS (carbimazole) au long cours (non curatif). <p>L'irathérapie est le traitement privilégié pour les GMNT ou AT (grade L2).</p> <p>Les ATS peuvent être utilisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> – à court terme en attendant un traitement définitif (irathérapie ou chirurgie) ; – au long cours chez des patients avec contre-indication à un traitement radical ou selon la préférence du patient ; – en cas de signes d'insuffisance hépatique. <p>Une thyroïdectomie totale ou subtotale peut être indiquée dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – exérèse d'un goitre sévère (GMNT avec symptômes compressifs) (grade L1) ; – hyperthyroïdie liée à un AT et un des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> – réponse inadéquate ou intolérance aux ATS ou à l'irathérapie, – contre-indication à l'irathérapie, – rémission rapide nécessaire, – préférence du patient.
Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, 2013, Brésil (27)	<p>Les patients avec un GMNT ou un AT avec contre-indications chirurgicales ou refusant la chirurgie sont des candidats pour l'irathérapie. Recommandation grade D.</p> <p>Les patients symptomatiques doivent être traités par ATS et bêta-bloquants, alors que les hyperthyroïdies légères doivent être traitées par bêta-bloquants seulement. Recommandation grade C.</p>

Tableau 4. Résumé des recommandations sur les options thérapeutiques en cas de goitre multinodulaire toxique ou d'adénome toxique

Référence	Irathérapie, chirurgie ou ATS au long cours
NICE, 2019 (29)	GMNT : irathérapie en 1 ^{re} intention sauf contre-indication, sinon thyroïdectomie totale ou ATS au long cours (carbimazole en titration). AT : irathérapie en 1 ^{re} intention sauf contre-indication, sinon lobectomie ou ATS au long cours (carbimazole en titration).
ATA, 2016 (26)	Irathérapie ou thyroïdectomie si hyperthyroïdie franche secondaire à un GMNT ou à un AT. Alternative parfois adaptée (si irathérapie ou chirurgie inadaptées, ou si préférence du patient) : faibles doses de méthimazole au long cours. Tenir compte des situations cliniques : comorbidités avec risque chirurgical accru, signes compressifs, accès à un chirurgien spécialisé, suspicion de malignité, volumineux goitre et/ou goitre plongeant, hyperparathyroïdie primaire associée. En cas de traitement chirurgical : - thyroïdectomie totale ou thyroïdectomie subtotale si GMNT ; - lobectomie ou isthmectomie (si nodule isthmique) si AT isolé. Après chirurgie inadéquate pour GMNT ou AT : proposer irathérapie en cas d'hyperthyroïdie persistante.
Qatar, 2019 (23)	Irathérapie est le traitement privilégié pour les GMNT ou AT. Si hyperthyroïdie persistante ou récidivante en cas de GMNT ou d'AT : utiliser irathérapie ATS au long cours si contre-indication à un traitement radical ou selon la préférence du patient. Chirurgie à envisager si goitre compressif ou contre-indication à l'irathérapie ou aux ATS ou rémission rapide nécessaire ou si préférence du patient.
Brésil, 2013 (27)	Si chirurgie ou irathérapie contre-indiquée : envisager de faibles doses de méthimazole au long cours. Si contre-indication ou refus du traitement chirurgical : envisager irathérapie.

Synthèse de la littérature

Au total, deux recommandations sur quatre (Qatar, Royaume-Uni) (23, 29) préconisent l'irathérapie en première intention pour le traitement des GMNT et des AT et deux recommandations (États-Unis, Brésil) (26, 27) proposent l'irathérapie ou la chirurgie en première intention.

Au total, trois recommandations sur quatre (Qatar, États-Unis, Royaume-Uni) (23, 26, 29) précisent que certaines situations doivent conduire à privilégier la chirurgie : projet de grossesse ou de paternité dans les 4 à 6 mois (Royaume-Uni, Qatar), grossesse (Royaume-Uni, États-Unis, Qatar), allaitement (Qatar), signe de malignité associé (Royaume-Uni, États-Unis, Qatar), signes compressifs (Royaume-Uni, États-Unis, Qatar), patients incapables de suivre les règles de radioprotection (Qatar), préférence du patient (Qatar).

Au total, trois recommandations sur quatre proposent la prescription d'ATS au long cours en cas de GMNT ou d'AT si les deux autres options (irathérapie et chirurgie) ne sont pas possibles (Qatar, États-Unis, Royaume-Uni) (23, 26, 29) ou selon la préférence du patient (États-Unis, Qatar).

4.7.2. Quelles modalités et précautions pour une irathérapie d'un GMNT ou d'un AT ?

Recommendations :

- 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis (26)
- The diagnosis and management of hyperthyroidism in adults, Qatar, 2019 (23)
- The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013 (27)

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
American Thyroid Association, États-Unis, 2016 (26)	<p>En raison de l'exacerbation transitoire de l'hyperthyroïdie entraînée par l'irathérapie d'un GMNT ou d'un AT, un blocage bêta-adrénergique doit être envisagé même chez des patients asymptomatiques mais à risque de complications liées à l'aggravation de l'hyperthyroïdie (patients avec comorbidités). Recommandation faible, faible niveau de preuve.</p> <p>Chez les patients à risque accru de complications lors de l'aggravation de l'hyperthyroïdie, notamment les sujets ayant des maladies cardiovasculaires ou une hyperthyroïdie sévère, en plus du blocage bêta-adrénergique :</p> <ul style="list-style-type: none">– une préparation par méthimazole avant irathérapie pour un GMNT et un AT doit être envisagée. Recommandation faible, faible niveau de preuve ;– une reprise de l'ATS, 3-7 jours après administration du radioiode doit être envisagée. Recommandation faible, faible niveau de preuve. <p>Les nodules non hyperfonctionnels ou ayant des critères échographiques de suspicion doivent être pris en charge selon les recommandations habituelles de prise en charge des nodules thyroïdiens chez les patients en euthyroïdie. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p> <p>Une activité suffisante de radioiode doit être administrée en une seule séance pour traiter l'hyperthyroïdie des patients ayant un GMNT. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p>

Recommandations spécifiques aux GMNT et aux AT :

Avant irathérapie, pour les patients avec GMNT ou AT, en cas de risque accru de complications liées à l'aggravation de l'hyperthyroïdie (maladie cardiovasculaire ou hyperthyroïdie sévère) :

- traitement par bêta-bloquant avant irathérapie et jusqu'à euthyroïdie (grade L2, RGA) ;
- envisager une préparation par ATS (grade L2, RGB). En cas de prescription de carbimazole, éviter l'irathérapie si la TSH est normale ou élevée pour prévenir l'irradiation du tissu thyroïdien périnodulaire ou du tissu contre-latéral sain. Les ATS doivent être arrêtés temporairement pendant une semaine avant irathérapie. Le propylthiouracile peut induire une relative résistance au radioiode. Ceci peut être surmonté en arrêtant le propylthiouracile au moins 2 semaines avant administration du radioiode ou en donnant de plus fortes doses.

Recommandations communes aux hyperthyroïdies traitée par irathérapie :

Une information orale et écrite doit être donnée au patient sur tous les aspects de l'irathérapie. Le patient doit être informé qu'un seul traitement par radioiode peut ne pas suffire.

Les opinions sur la dose optimale d'iode sont variables. Toutefois, une activité suffisante doit être administrée en une seule dose pour faire passer le patient en hypothyroïdie.

Contre-indications :

- grossesse et allaitement ;
- projet de grossesse ou de paternité dans les 6 mois après irathérapie ;
- suspicion de malignité thyroïdienne ;
- patients incapables de suivre les règles de radioprotection.

Les patients avec un GMNT ou un AT et en hyperthyroïdie sévère devraient être préparés par ATS en vue d'une irathérapie.

La molécule de choix est le méthimazole (10-30 mg par jour) qui doit être utilisé jusqu'à restauration de l'euthyroïdie. Chez les patients en hyperthyroïdie modérée à légère ou avec un goitre modéré, les bêta-bloquants peuvent être utilisés à la place. Recommandation grade D.

En vue d'une irathérapie, les patients symptomatiques doivent être traités par ATS et bêta-bloquants, alors que les hyperthyroïdies légères doivent être traitées par bêta-bloquants seulement. Recommandation grade C.

La dose thérapeutique d'iode 131 recommandée pour les patients avec GMNT ou AT est de 150-250 µCi par gramme de tissu, corrigée par le captage de l'iode à 24 h. Recommandation grade B.

Tableau 5. Résumé des recommandations en cas d'irathérapie d'un GMNT ou d'un AT

Référence	Modalités et précautions pour une irathérapie d'un GMNT ou d'un AT
ATA, 2016, États-Unis (26)	<p>Bêta-bloquants à envisager systématiquement si patients avec comorbidités, avant irathérapie.</p> <p>Si maladies cardiovasculaires ou hyperthyroïdie sévère : envisager une préparation par méthimazole avant irathérapie, et reprise ATS, 3 à 7 j après irathérapie.</p>
Qatar, 2019 (23)	<p>Bêta-bloquants systématiques avant irathérapie et jusqu'à euthyroïdie si risque accru de complications liées à l'aggravation de l'hyperthyroïdie (en particulier maladie cardiovasculaire ou hyperthyroïdie sévère).</p> <p>Envisager une prescription d'ATS également.</p> <p>Si ATS, éviter l'irathérapie si la TSH est normale ou élevée, pour épargner le tissu thyroïdien sain.</p> <p>Éviter le propylthiouracile et privilégier le carbimazole.</p> <p>Si préparation par ATS, recommencer les ATS une semaine après irathérapie.</p> <p>Information orale et écrite sur l'irathérapie.</p> <p>Informier qu'une seule dose peut ne pas suffire.</p> <p>Si hyperthyroïdie persistante ou récidivante 6 mois après irathérapie, répéter l'irathérapie.</p>
Brésil, 2013 (27)	<p>Si hyperthyroïdie sévère : préparation par méthimazole (10-20 mg/jour) jusqu'à euthyroïdie avant irathérapie (bêta-bloquants à la place des ATS en cas d'hyperthyroïdie légère à modérée).</p>

Synthèse de la littérature

Les recommandations du NICE (29) n'abordent pas la place de la préparation par bêta-bloquants et/ou ATS avant une irathérapie pour un GMNT ou un AT.

Parmi les trois recommandations qui se positionnent sur la question, toutes s'accordent sur la nécessité de prescrire des bêta-bloquants en cas de thyrotoxicose symptomatique (États-Unis, Brésil) (26, 27) ou d'hyperthyroïdie sévère (Qatar) (23).

Deux recommandations (Qatar, États-Unis) (23, 26) précisent en plus, que les bêta-bloquants sont indiqués en cas de risque accru de complications liées à l'aggravation de l'hyperthyroïdie post-irathérapie, y compris chez les patients asymptomatiques.

Trois recommandations (Qatar, États-Unis, Brésil) (23, 26, 27) indiquent la nécessité d'une préparation par ATS : méthimazole (26) ou carbimazole (23) avant une irathérapie en cas de risque accru de complications liées à l'aggravation de l'hyperthyroïdie post-irathérapie, en particulier en cas de maladie cardiovasculaire (23, 26) ou d'hyperthyroïdie sévère (23, 26, 27).

Deux recommandations (États-Unis, Qatar) (23, 26) précisent la nécessité d'arrêter les ATS avant une irathérapie pendant 3 à 7 jours pour les recommandations américaines et 7 jours pour les recommandations du Qatar voire même 2 semaines en cas de prescription de propylthiouracile.

4.7.3. Quelles modalités et précautions pour une chirurgie d'un GMNT ou d'un AT ?

Recommendations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* (29)
- *2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis* (26)
- *The diagnosis and management of hyperthyroidism in adults, Qatar, 2019* (23)
- *The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013* (27)

Revue Cochrane :

- *Total or near-total thyroïdectomy versus subtotal thyroïdectomy for multinodular non-toxic goitre in adults. Cirocchi et al., Italie, 2015* (42)

Résultats des recommandations en cas de chirurgie d'un GMNT ou d'un AT

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, Royaume-Uni, 2019 (29)	Thyroïdectomie totale pour GMNT. En cas d'adénome toxique (AT) : lobectomie.
American Thyroid Association, États-Unis, 2016 (26)	Les nodules non hyperfonctionnels ou ayant des critères échographiques de suspicion doivent être pris en charge selon les recommandations habituelles de prise en charge des nodules thyroïdiens chez les patients en euthyroïdie. Recommandation forte, niveau de preuve modéré. Si la chirurgie est l'option retenue : <ul style="list-style-type: none">– l'euthyroïdie doit être restaurée avant l'intervention chez les patients ayant une hyperthyroïdie franche, par une préparation par méthimazole avec ou sans blocage bêta-

	<p>adrénergique. Pas de place pour une irathérapie préopératoire dans cette indication. Recommandation forte, niveau de preuve faible ;</p> <ul style="list-style-type: none"> – pour un GMNT, une thyroïdectomie totale ou subtotale doit être faite. Recommandation forte, niveau de preuve modéré ; – pour un AT, faire une échographie thyroïdienne préopératoire pour évaluer toute la thyroïde. Pour un AT isolé, faire une lobectomie ou une isthmectomie si l'adénome est isthmique. Recommandation forte, niveau de preuve modéré. <p>La chirurgie doit être réalisée, dans tous les cas, dans un centre avec un gros volume de chirurgies thyroïdiennes. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p> <p>Le méthimazole doit être arrêté lors de la chirurgie. Le blocage bêta-adrénergique doit être progressivement diminué après chirurgie. Recommandation forte, niveau de preuve faible.</p>
Ministry of Public Health, 2019, Qatar (23)	<p>En cas de GMNT :</p> <ul style="list-style-type: none"> – une thyroïdectomie totale ou subtotale bilatérale est la procédure de choix ; – le risque de complications est identique mais le risque d'hyperthyroïdie récidivante après une thyroïdectomie totale est plus faible ; – une lobectomie ou isthmectomie doit être faite en cas d'AT si localisation isthmique (gradee L2, RGA). <p>En cas de thyroïdectomie, le chirurgien doit être parfaitement formé à cette procédure et avoir une pratique active en chirurgie thyroïdienne (grade L1, RGA).</p> <p>Contre-indication à la chirurgie :</p> <ul style="list-style-type: none"> – comorbidités significatives ; – la grossesse est une contre-indication relative : à envisager seulement si un contrôle rapide de l'hyperthyroïdie est nécessaire et que les ATS ne peuvent pas être utilisés. Si la chirurgie est retenue, elle doit être faite préférentiellement au 2^e trimestre. <p>En préopératoire :</p> <ul style="list-style-type: none"> – s'assurer d'une substitution adaptée en calcium et vitamine D ; – restaurer l'euthyroïdie avec des ATS avec ou sans bêta-bloquants. L'irathérapie préopératoire ne doit pas être utilisée dans ce cas. (grade L2, RGB).
Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013 (27)	<p>Les patients avec un GMNT ou un AT et en hyperthyroïdie sévère devraient être préparés par ATS en vue d'une chirurgie. La molécule de choix est le méthimazole (10-30 mg par jour) qui doit être utilisé jusqu'à restauration de l'euthyroïdie. Chez les patients en hyperthyroïdie modérée à légère ou avec un goitre modéré, les bêta-bloquants peuvent être utilisés à la place. Recommandation grade D.</p> <p>La prise en charge préopératoire, les complications et le suivi post-opératoire sont similaires à ceux du traitement chirurgical d'une maladie de Basedow. Recommandation grade D.</p>

1 ^{er} auteur, année, pays, référence	Revue Cochrane
Cirocchi <i>et al.</i> , 2015, Italie (42)	<p>Revue Cochrane qui est la seule revue pertinente comparant la thyroïdectomie totale ou quasi totale <i>versus</i> subtotale pour des goitres non toxiques, mais les résultats peuvent être extrapolés aux GMNT.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Aucun décès rapporté pendant la période post-opératoire immédiate dans les 2 groupes : thyroïdectomie totale (TT) vs thyroïdectomie subtotale (T subT). Toutefois, les données sur la mortalité à long terme toutes causes confondues n'ont pas été rapportées (1 284 participants, 4 essais, qualité de preuve modérée). – La récidive des goitres était plus faible dans le groupe TT comparé au groupe T subT. Dans le groupe TT, il y a eu 0,2 % (1/425) récidive de goitre à comparer à 8,4 % (53/632) dans le groupe T subT (OR 0,05 (95 % CI 0,01 à 0,21) ; P < 0,0001 (1 057 participants, 3 essais, qualité de preuve modérée).

- Les réinterventions pour récidive de goitre étaient moins fréquentes dans le groupe TT que T subT. Les réinterventions étaient nécessaires dans 0,5 % (1/191) des cas pour le groupe TT à comparer à 0,8 % (3/379) dans le groupe T subT (OR 0,66 (95 % CI 0,07 à 6,38) ; P = 0,72 (570 participants, 1 essai, faible qualité de preuve).
 - L'incidence des paralysies définitives du nerf laryngé récurrent était plus faible dans le groupe T subT que dans le groupe TT. Les paralysies définitives du nerf laryngé récurrent étaient observées dans 0,8 % des cas (6/741) dans le groupe T subT à comparer à 0,7 % (4/543) dans le groupe TT (OR 1,28 (95 % CI 0,38 à 4,36) ; P = 0,69 (1 275 participants, 4 essais, faible qualité de preuve).
 - L'incidence de l'hypoparathyroïdie définitive était plus faible dans le groupe T subT comparé au groupe TT. Une hypoparathyroïdie définitive était survenue chez 0,1 % (1/741) des patients du groupe T subT à comparer à 0,6 % (3/543) des patients du groupe TT (OR 3,09 (95 % CI 0,45 à 21,36) ; P = 0,25 (1 275 participants : 4 essais, faible qualité de preuve).
 - L'incidence des cancers thyroïdiens était plus faible dans le groupe T subT que dans le groupe TT. Un cancer thyroïdien était diagnostiqué chez 6,1 % (41/669) des patients du groupe T subT à comparer à 7,3 % des patients du groupe TT (OR 1,32 (95 % CI 0,81 à 2,15) ; P = 0,27 (1 134 participants, 3 essais, faible qualité de preuve).
 - Aucune donnée sur la qualité de vie n'était rapportée dans les études incluses.
- Conclusion des auteurs : l'ensemble des preuves sur la thyroïdectomie totale comparée à la thyroïdectomie subtotale est limité. La récidive du goitre est réduite après thyroïdectomie totale. Les effets sur d'autres résultats clés tels que les réinterventions dues à la récidive du goitre, les événements indésirables et l'incidence du cancer de la thyroïde sont incertains.

Tableau 6. Résumé des recommandations retenues pour cette question

Référence	Modalités et précautions pour une chirurgie d'un GMNT ou d'un AT
NICE, 2019 (29)	Thyroïdectomie totale pour GMNT. En cas d'adénome toxique (AT) : lobectomie.
ATA, 2016 (26)	En cas de traitement chirurgical, restaurer l'euthyroïdie avec une préparation par méthimazole chez les patients ayant une hyperthyroïdie avérée, avec ou sans bêta-bloquants. Chirurgie en centre expert. Arrêt du méthimazole après la chirurgie. Diminution progressive en post-op des bêta-bloquants. Débuter la lévothyroxine en post-op en tenant compte du poids (1,6 µg/kg/j).
Qatar, 2016 (23)	En cas de traitement chirurgical, restaurer l'euthyroïdie avec ATS avec ou sans bêta-bloquants. Substitution adéquate en calcium et vitamine D avant chirurgie. Chirurgie en centre expert. Procédure de choix : TT ou thyroïdectomie subtotale bilatérale. Lobectomie ou isthmection possible en cas d'AT si localisation isthmique.
Brésil, 2013 (27)	Si hyperthyroïdie sévère : préparation par méthimazole (10-20 mg/jour) jusqu'à euthyroïdie avant chirurgie (bêta-bloquants à la place des ATS en cas d'hyperthyroïdie légère à modérée).

Synthèse de la littérature

Avant une chirurgie, les recommandations du NICE (29) n'abordent pas la place de la préparation par bêta-bloquants et/ou ATS.

Les trois autres recommandations s'accordent sur la nécessité de restaurer l'euthyroïdie par ATS avant une chirurgie en cas d'hyperthyroïdie avérée/sévère pour deux recommandations (États-Unis, Brésil) (26, 27) ; sans précision sur la sévérité de l'hyperthyroïdie pour les recommandations du Qatar (23).

Pour deux recommandations (23, 26) sur trois, la préparation doit se faire avec ou sans bêta-bloquants. Les recommandations brésiliennes préconisent une préparation par bêta-bloquants à la place des ATS, en cas d'hyperthyroïdie modérée à légère.

En cas de traitement chirurgical pour un GMNT, la procédure recommandée est une thyroïdectomie totale ou subtotale pour deux recommandations sur quatre (23, 26). Les recommandations du NICE ne mentionnent que la thyroïdectomie totale. Les recommandations brésiliennes n'abordent pas ce point sur le type de procédure chirurgicale.

La revue Cochrane de Cirocchi et al., (42) comparant la thyroïdectomie totale avec la thyroïdectomie subtotale n'apporte pas d'éléments significatifs conduisant à privilégier un type de procédure par rapport à l'autre. Selon les auteurs, les preuves sur la thyroïdectomie totale comparée à la thyroïdectomie subtotale sont limitées. La récidive du goitre est réduite après une thyroïdectomie totale. Les résultats, sur les réinterventions dues à la récidive du goitre et les événements indésirables, sont incertains.

En cas d'adénome toxique, deux recommandations sur quatre (Qatar, États-Unis) (23, 26) précisent que l'intervention recommandée est une lobectomie ou une isthmectomie si le nodule est de localisation isthmique. Seules les recommandations américaines précisent la nécessité de réaliser une échographie thyroïdienne pour évaluer toute la thyroïde avant une chirurgie pour un adénome toxique. Les recommandations du NICE préconisent la lobectomie en cas d'adénome toxique, si l'option chirurgicale est retenue. Les recommandations brésiliennes n'abordent pas ce point sur le type de procédure chirurgicale.

Au total, trois recommandations sur quatre précisent que la chirurgie doit être faite dans un centre expert, ayant une forte activité de chirurgies thyroïdiennes (23, 26, 27) . Les recommandations du NICE n'abordent pas explicitement ce point.

4.7.4. Prise en charge des adénomes toxiques (AT) par radiologie interventionnelle

Ce paragraphe expose les différentes recommandations concernant la prise en charge des adénomes toxiques par radiologie interventionnelle. La radiofréquence est majoritairement abordée dans ces recommandations.

Recommendations :

- *High-intensity focused ultrasound for symptomatic benign thyroid nodules, Royaume-Uni, 2019* (43)
- *2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis* (26)
- *The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013* (27)

- 2020 European Thyroid Association Clinical Practice Guideline for the Use of Image-Guided Ablation in Benign Thyroid Nodules (44)
- Radiofrequency ablation of thyroid nodules: "Good Clinical Practice Recommendations" for Austria: An interdisciplinary statement from the following professional associations: Austrian Thyroid Association (OSDG), Austrian Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging (OGNMB), Austrian Society for Endocrinology and Metabolism (OGES), Surgical Endocrinology Working Group (ACE) of the Austrian Surgical Society (OEGCH), 2020 (45)
- 2017 Thyroid Radiofrequency Ablation Guideline, Corée, 2018 (46)

Résultat des recommandations sur la radiologie interventionnelle des adénomes toxiques

Promoteur année, pays, référence	Recommandations
Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013 (27)	L'alcoolisation des nodules kystiques autonomes est une option sûre quand les traitements traditionnels (chirurgie ou irathérapie) sont contre-indiqués ou refusés par le patient. Recommandation grade B.
American Thyroid Association, États-Unis, 2016 (26)	Des thérapies alternatives comme l'alcoolisation ou la thermoablation par radiofréquence des adénomes toxiques ou des GMNT peuvent être envisagées chez des patients sélectionnés chez qui l'irathérapie, la chirurgie et les ATS au long cours ne sont pas adaptés, contre-indiqués ou refusés et en cas d'accessibilité à un centre expert dans ces procédures. Absence de recommandation, absence de preuve suffisante pour évaluer les bénéfices/risques.
NICE, 2019, Royaume-Uni (43)	Le comité a noté qu'il y avait peu de preuves pour l'utilisation d'ultrasons focalisés de haute intensité dans le traitement de la thyrotoxicose causée par des nodules hyperfonctionnels.
Austrian Thyroid Association (OSDG), Austrian Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging (OGNMB), Austrian Society for Endocrinology and Metabolism (OGES), Surgical Endocrinology Working Group (ACE) of the Austrian Surgical Society (OEGCH), Autriche, 2020 (45)	<p>Parmi la liste des indications favorables à la radiofréquence figurent :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les adénomes autonomes, solides ou kystiques, avec un volume allant jusqu'à 12-15 ml (pour obtenir une seule procédure). <p>Parmi la liste des indications limitées figurent :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les adénomes autonomes > 15 ml (avec une seule procédure). Toutefois, de bons résultats sont souvent possibles avec par la suite une faible dose d'iode 131. <p>Les recommandations précisent :</p> <ul style="list-style-type: none"> – la nécessité de fournir aux patients des informations détaillées concernant les différentes options de traitement possibles. Ces informations doivent figurer dans le courrier médical, quelle que soit la spécialité du médecin donnant ces informations ; – de proposer la radiofréquence (RFA) après une explication détaillée de toutes les procédures possibles (chirurgie, irathérapie, RFA), y compris leurs avantages et inconvénients ; – dans l'idéal, le courrier médical doit énumérer les raisons de la préférence thérapeutique et donner une brève explication sur l'objectif thérapeutique ; – la nécessité de remettre au patient ayant choisi un traitement par RFA, une lettre d'information et son consentement comme cela doit être également le cas lors d'une intervention chirurgicale.
European Thyroid Association, Europe, 2020 (44)	<p>Recommandation contre la thermoablation en première ligne pour les adénomes toxiques volumineux, en raison du faible taux de restauration de l'euthyroïdie.</p> <p>La thermoablation doit être considérée seulement pour les patients refusant ou qui ne sont pas candidats à une irathérapie ou une chirurgie. Niveau 1, niveau de preuve modéré.</p> <p>Dans le texte détaillé des recommandations un seuil > 10 ml est noté pour la définition d'un « volumineux » adénome toxique.</p> <p>La thermoablation peut être envisagée chez des patients jeunes avec un adénome toxique de faible volume et une extinction incomplète du tissu thyroïdien périnodulaire en raison de la</p>

	<p>probabilité plus élevée de normalisation de la fonction thyroïdienne et de l'avantage de limiter l'irradiation et de réduire le risque d'hypothyroïdie tardive. Niveau 1, faible niveau de preuve.</p> <p>Le traitement combinant la thermoablation par laser ou radiofréquence et irathérapie pourrait être envisagé chez des patients sélectionnés avec un volumineux adénome toxique, entraînant des symptômes compressifs pour permettre une réduction de volume plus rapide et l'utilisation de plus faibles doses d'iode 131. Niveau 2, faible niveau de preuve.</p>
<p>Korean Society of Thyroid Radiology, Corée, 2018 (46)</p>	<p>L'ablation par radiofréquence peut être indiquée soit pour les adénomes toxiques ou les adénomes prétoxiques Recommandation faible, niveau de preuve modéré.</p> <p>Dans le texte détaillé de ces recommandations, il est précisé que l'ablation par radiofréquence pour les adénomes toxiques volumineux (> 20 ml) est moins efficace et nécessite des études supplémentaires.</p> <p>Après ablation par radiofréquence pour un adénome toxique, une évaluation clinique, biologique et par imagerie doit être faite. Recommandation faible, niveau de preuve modéré.</p> <p>Le texte détaillé des recommandations précise qu'après ablation par radiofréquence la fonction thyroïdienne doit être évaluée (TSH, T4L, T3) à chaque suivi.</p> <p>Selon les concentrations de la TSH, les antithyroïdiens peuvent être diminués ou arrêtés. La réponse thérapeutique est classée en 3 catégories : rémission (euthyroïdie après arrêt des antithyroïdiens), amélioration (diminution de dose des antithyroïdiens pour obtenir l'euthyroïdie) et absence de réponse (pas de modification de posologie par rapport à la situation initiale).</p> <p>La mesure des auto-anticorps (anti-TPO et anti-Tg) est nécessaire dans certains cas. Après ablation par radiofréquence, les patients avec des auto-anticorps élevés peuvent développer une hypothyroïdie fruste. Par conséquent, si les anticorps thyroïdiens sont élevés avant l'ablation, une évaluation minutieuse de la fonction thyroïdienne est nécessaire pendant la période de suivi. À noter que les recommandations ne précisent pas de fréquence de suivi.</p> <p>Remarque : si les anticorps anti-TPO et anti-Tg sont négatifs, il est rare qu'ils se positivent lors du suivi.</p> <p>Des modifications de la scintigraphie thyroïdienne pourraient être utiles pour évaluer l'efficacité de l'ablation par radiofréquence d'un adénome toxique.</p> <p>Dans les scintigraphies thyroïdiennes de suivi, les nodules thyroïdiens sont classés en trois catégories : type 1, nodule chaud ; type 2, fixation nodulaire similaire au tissu thyroïdien extranodulaire ; et type 3, nodule froid ou isofixant.</p> <p>Après ablation par radiofréquence, une échographie doit être faite à chaque consultation de suivi (à noter que la fréquence n'est pas précisée dans ces recommandations). Lors de l'examen échographique, les changements de taille, de volume, de vascularisation intranodulaire et d'échogénicité sont évalués.</p> <p>Si la fonction thyroïdienne n'est pas normalisée ou les symptômes ne sont pas complètement résolus, une nouvelle ablation par radiofréquence ou un autre traitement, tel que les antithyroïdiens, est nécessaire. La répétition de la radiofréquence peut être envisagée 1 à 3 mois après la première radiofréquence car la réduction du volume du nodule est rapide pendant les 3 premiers mois après radiofréquence. Dans les études précédentes, le nombre moyen de séances de traitement était de 1,8 à 2,2 (1 à 6 séances) pour un adénome toxique.</p> <p>La question centrale suivante est posée dans la recommandation :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Est-ce que l'ablation par radiofréquence est une prise en charge non chirurgicale efficace pour le traitement des adénomes toxiques ? – La conclusion est que l'ablation par radiofréquence est un traitement non chirurgical efficace pour améliorer les symptômes de thyrotoxicose, les concentrations d'hormones et les résultats scintigraphiques dans la prise en charge des AT (recommandation non gradée). <p>Le texte précise que l'efficacité de l'ablation par radiofréquence pour les AT est variable avec un taux de réduction du volume des nodules de 53-85 % et un taux très variable de normalisation de la fonction thyroïdienne (24-82 %).</p>

Cette variabilité de réponse peut être liée au volume de tissu non traité (en particulier en périphérie du nodule) responsable d'une diminution volumétrique importante et d'une persistance d'une hyperthyroïdie.

Les données sont discordantes dans la littérature quant à la réduction volumétrique des nodules chauds par rapport aux nodules froids. Pour les volumineux adénomes toxiques (> 20 ml), la radiofréquence était moins efficace.

Synthèse de la littérature

Les trois recommandations qui évoquent la place de la radiofréquence pour la prise en charge des adénomes toxiques s'accordent sur le fait qu'il ne s'agit pas d'un traitement de choix pour les adénomes toxiques volumineux (44-46).

Selon les recommandations, le seuil pour définir un adénome toxique volumineux est de 10 ml (44), 12-15 ml (45) ou 20 ml (46).

Deux recommandations sur trois précisent que la thermoablation par radiofréquence peut être proposée pour les adénomes toxiques de faible volume (45, 46). Les recommandations européennes (44) précisent que cette procédure peut être envisagée chez des patients jeunes ayant un adénome toxique de faible volume et une extinction incomplète du tissu thyroïdien périnodulaire (pour réduire le risque d'hypothyroïdie tardive). Les recommandations coréennes (46) indiquent aussi la radiofréquence pour les adénomes prétoxiques.

Hormis pour les adénomes toxiques volumineux pour lesquels les recommandations s'accordent pour dire que la thermoablation par radiofréquence n'est pas un traitement de première intention, seules les recommandations américaines précisent le positionnement de la thermoablation par rapport à la chirurgie, l'irathérapie ou les ATS (26). Ces recommandations limitent la place de la thermoablation par radiofréquence à des patients sélectionnés chez qui l'irathérapie, la chirurgie et les ATS au long cours ne sont pas adaptés, contre-indiqués ou refusés et en cas d'accessibilité à un centre ayant l'expertise de ces procédures.

Les niveaux de preuve concernant l'efficacité de l'association d'un traitement par thermoablation suivi d'irathérapie sont faibles (44-46).

Le suivi après thermoablation est très peu abordé dans les différentes recommandations.

4.8. Suivi d'un goitre multinodulaire toxique ou d'un adénome toxique

Recommandations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* (29)
- *2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis* (26)
- *The diagnosis and management of hyperthyroidism in adults, Qatar, 2019* (23)
- *The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013* (27)

Résultats des recommandations sur le suivi d'un GMNT ou d'un AT

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, 2019, Royaume-Uni (29)	<p>Pour un GMNT traité par chirurgie ou irathérapie ou par ATS au long cours :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les recommandations de suivi sont similaires à celles du suivi pour un patient ayant une maladie de Basedow traitée par ces modalités thérapeutiques. <p>Pour un AT, après lobectomie :</p> <ul style="list-style-type: none"> – la seule spécificité est la recommandation de surveiller la TSH et la T4L, 2 et 6 mois après une chirurgie de type lobectomie puis dosage de TSH (« en cascade ») 1 fois par an.
American Thyroid Association, 2016, États-Unis (26)	<p>Après irathérapie pour GMNT ou AT :</p> <ul style="list-style-type: none"> – le suivi à 1-2 mois doit inclure une évaluation de la T4L, T3 totale et de la TSH. Le suivi biologique doit être poursuivi toutes les 4 à 6 semaines pendant 6 mois, ou jusqu'à ce que le patient soit en hypothyroïdie et soit stable sous hormonothérapie substitutive. Recommandation forte, niveau de preuve faible ; – si persistance de l'hyperthyroïdie au-delà de 6 mois après irathérapie pour GMNT ou AT ou en cas de réponse minimale après 3 mois chez des patients sélectionnés, un nouveau traitement par radioiode est suggéré. Recommandation faible, niveau de preuve faible. <p>Après une thyroïdectomie pour GMNT :</p> <ul style="list-style-type: none"> – la calcémie avec ou sans parathormone intacte doit être mesurée et une supplémentation orale en calcium et calcitriol administrée en se basant sur ces résultats. Recommandation faible, niveau de preuve faible ; – la thérapie hormonale substitutive doit être démarrée à une dose adaptée au poids du patient (1,6 µg/kg). Dosage de TSH tous les 1-2 mois jusqu'à stabilité et ensuite annuellement. Recommandation forte, niveau de preuve faible. <p>Après lobectomie pour AT :</p> <ul style="list-style-type: none"> – dosage de TSH et T4L, 4-6 semaines après la chirurgie et débuter une supplémentation hormonale en cas d'élévation persistante de la TSH au-dessus de l'intervalle de référence. Recommandation forte, niveau de preuve faible.
Ministry of Public Health, 2019, Qatar (23)	<p>Après irathérapie pour un GMNT ou un AT :</p> <ul style="list-style-type: none"> – en cas de préparation par ATS, ceux-ci doivent être recommandés une semaine après. La dose doit ensuite être réduite progressivement sur 4-6 semaines à mesure que la fonction thyroïdienne se normalise. Si les hormones thyroïdiennes s'élèvent après arrêt, répéter l'irathérapie 6 mois après le traitement initial ; – pour la majorité des patients, la fonction thyroïdienne se normalise dans les 3-12 mois après irathérapie ; – l'irathérapie peut être associée à des douleurs thyroïdiennes, un gonflement et une sialadénite. Traiter ces effets secondaires si nécessaire ; – une crise aiguë thyrotoxique après irathérapie est extrêmement rare ; – évaluer la fonction thyroïdienne 1 à 2 mois après l'irathérapie ; – l'évaluation doit inclure une mesure des concentrations de T4L, T3L, TSH ; – évaluer la fonction thyroïdienne 6 semaines après l'irathérapie et tous les 3 mois pendant la première année et ensuite annuellement au-delà ; – si le patient reste en thyrotoxicose, répéter les dosages toutes les 4 à 6 semaines jusqu'à stabilisation. <p>Si le patient reste en euthyroïdie après 1 an de suivi, envisager de poursuivre le suivi en milieu non spécialisé avec des instructions claires sur la nécessité de surveiller le développement de symptômes d'hypothyroïdie.</p> <p>L'hypothyroïdie suivant l'irathérapie peut survenir :</p> <ul style="list-style-type: none"> – dès la 4^e semaine post-irathérapie mais le plus souvent survient entre le 2^e et le 6^e mois ;

	<ul style="list-style-type: none"> transitoirement de façon occasionnelle, suivie soit d'un retour à l'euthyroïdie, soit d'une récidive de l'hyperthyroïdie. <p>En cas d'hyperthyroïdie persistante à 6 mois de l'irathérapie pour GMNT ou AT :</p> <ul style="list-style-type: none"> un nouveau traitement par radioiode est suggéré. <p>Suivi en cas de GMNT ou d'AT traité par ATS au long cours :</p> <p>Conseiller aux patients d'arrêter les ATS et de consulter si des symptômes évocateurs d'agranulocytose ou d'insuffisance hépatique apparaissent : angine, rash prurigineux, ictere, selles décolorées ou urines foncées, arthralgies, douleurs abdominales, nausées, asthénie, fièvre.</p> <p>Vérifier :</p> <ul style="list-style-type: none"> la numération des globules blancs en cas de fièvre ou angine ; la fonction hépatique en cas de signes d'insuffisance hépatique. <p>Après chirurgie pour GMNT (grade L2, RGA) :</p> <ul style="list-style-type: none"> arrêt des ATS ; sevrage en bêta-bloquants ; dosage de calcémie et parathormone et prescription de calcium et calcitriol si besoin ; initier un traitement par LT-4 en tenant compte du poids et de l'âge du patient ; dosage de TSH à 6-8 semaines puis tous les 1-2 mois jusqu'à stabilisation et annuellement. <p>Après chirurgie pour AT (grade L2, RGA) :</p> <ul style="list-style-type: none"> vérifier la TSH, 4-6 semaines après chirurgie ; supplémentation par LT4 si la TSH est au-dessus des normes du laboratoire de façon persistante ; après lobectomie, pas de nécessité de vérifier la calcémie et de supplémenter. <p>Un suivi au long cours de la fonction thyroïdienne est nécessaire pour les patients ayant eu une chirurgie pour hyperthyroïdie.</p> <p>En cas de chirurgie inadaptée pour GMNT ou AT avec hyperthyroïdie persistante ou récidivante, l'irathérapie doit être utilisée (grade L2, RGA).</p>
--	--

Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013 ([27](#))

Le suivi post-opératoire est similaire à celui du traitement chirurgical d'une maladie de Basedow. Recommandation grade D.

Le suivi après irathérapie pour un GMNT ou un AT n'est pas abordé.

Synthèse de la littérature

Les recommandations s'accordent sur la similitude du suivi après une irathérapie et une thyroïdectomie pour un GMNT avec celui préconisé pour une maladie de Basedow traitée par ces modalités thérapeutiques ([23](#), [26](#), [27](#), [29](#)).

Les recommandations s'accordent sur la spécificité du suivi pour un AT : contrôle de la TSH entre 4 et 8 semaines après lobectomie selon les recommandations ([23](#), [26](#), [29](#)). Un dosage de la T4L est également recommandé par les recommandations américaines et anglaises ([26](#), [29](#)), alors que les recommandations du Qatar ne préconisent que le dosage de la TSH ([23](#)).

L'introduction de la lévothyroxine est préconisée en cas d'élévation persistante de la TSH au-dessus de l'intervalle de référence du laboratoire par deux recommandations sur trois qui détaillent ce point ([23](#), [26](#)). Les recommandations du NICE ne précisent que la nécessité de contrôler la TSH à 6 mois de l'intervention et ensuite, une fois par an.

Les recommandations s'accordent sur le fait que la prise en charge d'une hyperthyroïdie persistante après une irathérapie pour un GMNT ou un AT est similaire à la prise en charge recommandée pour la maladie de Basedow (23, 26, 29).

Les deux recommandations qui abordent ce point s'accordent sur le fait qu'après une chirurgie inadaptée pour un GMNT ou un AT, une irathérapie doit être proposée (23, 26).

4.9. Place du médecin généraliste, place du médecin spécialiste, importance de la décision médicale partagée

Est abordée ci-après la place du médecin généraliste et du médecin spécialiste dans la stratégie thérapeutique de l'hyperthyroïdie. Seules quatres recommandations abordent explicitement cette problématique :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* (29)
- *The diagnosis and management of hyperthyroidism in adults, Qatar, 2019* (23)
- *Treatment of adult Graves' disease, Consensus SFE, France, 2018* (35)
- *Graves' orbitopathy: diagnosis and treatment, Consensus SFE, France, 2018* (36)

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, 2019, Royaume-Uni (29)	<p>Une thyrotoxicose transitoire sans hyperthyroïdie ne nécessite en général qu'un traitement symptomatique (par exemple par bêta-bloquants).</p> <p>En cas d'hyperthyroïdie avérée, prise en charge initiale par ATS et traitement symptomatique dans l'attente d'une prise en charge spécialisée.</p> <p>Envisager un avis spécialisé pour la prise en charge d'une hyperthyroïdie fruste pour les patients ayant $2 \text{ TSH} < 0,1 \text{ mUI/L}$ à au moins 3 mois d'intervalle et des signes d'une maladie thyroïdienne (par exemple, un goitre ou des anticorps antithyroïdiens positifs) ou des symptômes de thyrotoxicose.</p>
SFE, France, 2018 (35, 36)	<p>Le choix du traitement d'une maladie de Basedow doit se faire en accord avec le patient informé des avantages et des inconvénients des 3 options thérapeutiques. Un avis spécialisé est nécessaire pour choisir le traitement approprié et déterminer le programme de prise en charge.</p> <p>La prise en charge d'une orbitopathie basedowienne modérée à sévère devrait être multidisciplinaire, à la demande du médecin référent, en centre spécialisé.</p> <p>Les professionnels de santé de premier recours doivent être informés de la prise en charge de l'orbitopathie basedowienne.</p>
Ministry of Public Health, 2019, Qatar (23)	<p>Adresser les patients au spécialiste dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – tous les patients avec une hyperthyroïdie clinique confirmée doivent être adressés à un endocrinologue [R-GDG] ; – une hyperthyroïdie fruste persistante doit inciter à orienter vers un endocrinologue [L2, RGA] ; – les patients dont le tableau clinique est dominé par l'orbitopathie basedowienne doivent être adressés directement dans un service d'ophtalmologie ou à une consultation couplée endocrinologue-ophtalmologue. <p>Une prise en charge spécialisée en urgence est indiquée dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – évaluation et prise en charge en cas de suspicion de crise aiguë thyrotoxique ; – en cas de fibrillation auriculaire ou de signes d'insuffisance cardiaque aiguë : adresser le patient aux urgences ;

- en cas de situation menaçante sur le plan ophtalmologique, adresser le patient aux urgences ophtalmologiques en cas d'impossibilité de l'adresser en consultation.

Une orientation vers une consultation ambulatoire d'endocrinologie est indiquée pour l'évaluation et/ou la prise en charge des situations suivantes :

- en cas d'hyperthyroïdie avérée confirmée [R-GDG] ;
- en cas de suspicion de thyrotoxicose iatrogène, en particulier en cas de prise d'amiodarone car la prise en charge peut être complexe ;
- en cas d'incohérence entre les symptômes cliniques et les résultats biologiques ;
- en cas d'hyperthyroïdie fruste persistante.

Une double orientation systématique en endocrinologie et en ophtalmologie est indiquée pour l'évaluation ou la prise en charge d'une orbitopathie basedowienne significative.

Soins primaires/prise en charge par le généraliste :

Prévention des complications cardiaques, envisager la prescription de bêta-bloquants :

- chez tous les patients avec thyrotoxicose symptomatique ;
- chez les patients avec fréquence cardiaque > 90/minutes ;
- chez les patients avec une pathologie cardiaque co-existante.

Synthèse de la littérature

Toutes les recommandations qui évoquent le sujet recommandent d'adresser le patient à un spécialiste en cas d'hyperthyroïdie avérée.

Les recommandations françaises dédiées à la maladie de Basedow recommandent un avis spécialisé pour choisir le traitement approprié et déterminer la stratégie de prise en charge ; elles préconisent d'orienter le patient vers une consultation d'ophtalmologie en cas d'orbitopathie basedowienne significative (35, 36).

En cas d'hyperthyroïdie fruste persistante, les deux recommandations qui abordent le sujet préconisent d'orienter vers un spécialiste (23, 29) :

- en cas de TSH < 0,1 mUI/L pendant au moins 3 mois et en cas de signes de maladie thyroïdienne (par exemple, un goitre ou des anticorps antithyroïdiens positifs) (29) ;
- en cas de suspicion de thyrotoxicose iatrogène, en particulier en cas de prise d'amiodarone car la prise en charge peut être complexe (23).

La prescription de bêta-bloquants, lorsqu'elle est indiquée, fait partie de la prise en charge en soins primaires, c'est-à-dire par le médecin généraliste (23, 29).

Pour mémoire, les bêta-bloquants sont indiqués dans les cas suivants :

- patients présentant une thyrotoxicose symptomatique ;
- fréquence cardiaque > 90/minutes ;
- patients ayant une pathologie cardiaque co-existante.

5. Hypothyroïdie primaire en population générale : analyse et synthèse de la littérature

5.1. Signes cliniques

5.1.1. Évocateurs d'une hypothyroïdie avérée

Recommandations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* ([29](#))
- *Hypothyroïdie, Pertinence des soins, France, 2019* ([47](#))
- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder, Canada, 2018* ([24](#))
- *Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee, Royaume-Uni, 2016* ([48](#))
- *Investigation and management of primary thyroid dysfunction clinical practice guideline, Canada, 2014* ([49](#))
- *Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement, Etats-Unis, 2014* ([50](#))
- *Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism, Amérique centrale, 2013* ([51](#))
- *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, Etat-Unis, 2012* ([52](#))
- *Screening and treatment of subclinical hypothyroidism or hyperthyroidism, États-Unis, 2011* ([53](#))

Résultats des recommandations sur les signes cliniques évocateurs d'une hypothyroïdie avérée

Promoteur, année, pays, Référence	Recommandations
NICE, Royaume-Uni, 2019 (29)	<p>Les signes de l'hypothyroïdie avérée sont non spécifiques et peuvent inclure :</p> <ul style="list-style-type: none">– la dépression ;– diabète de type 1 et 2 ;– anxiété ;– voix rauque ;– sensation de froid ;– peau sèche ;– sensation de fatigue ;– gonflement des yeux ;– crampes musculaires ;– constipation ;– troubles de la mémoire. <p>Nécessité de confirmer biologiquement le diagnostic.</p>

Haute Autorité de santé, France, 2019 (47)	<p>Les symptômes de l'hypothyroïdie sont nombreux et variés et chacun d'entre eux pris isolément est peu spécifique. Ils peuvent évoluer au fur et à mesure de la maladie et de l'ajustement du traitement.</p> <p>La fatigue est un symptôme présent chez la majorité des personnes atteintes d'hypothyroïdie mais avec une très faible spécificité ; elle est évocatrice d'une hypothyroïdie si elle est intense et va en s'accentuant dans la journée. Elle peut s'accompagner d'une envie irrépressible de s'endormir dans l'après-midi. L'asthénie peut conduire à un ralentissement de l'activité et s'accompagner de difficultés de concentration et de troubles de la mémoire ainsi que de manifestations dépressives.</p> <p>D'autres symptômes ou signes cliniques sont évocateurs : une peau sèche, épaisse, rugueuse et froide, des ongles fragiles, des cheveux secs et tombant facilement, une voix devenue plus rauque, une baisse de l'acuité auditive, des crampes ou des fourmillements, une sensation de gonflement ainsi que des douleurs notamment musculaires. La frilosité est un symptôme évocateur si elle est acquise ; il en est de même pour la constipation.</p> <p>La prise de poids est le plus souvent inconstante et modérée. Enfin, d'autres signes, retrouvés dans les études, sont peu évocateurs : dyspnée, vertiges, labilité de l'humeur, irritabilité.</p> <p>Des scores cliniques ont été proposés, mais ils ne sont guère utilisés en pratique courante. Le diagnostic biologique est indispensable.</p>
British Columbia Guidelines, Canada, 2018 (24)	<p>Les manifestations les plus communes sont : dépression, ralentissement psychomoteur, fatigue physique, paresthésie, hypokinésie, hyporéflexie, prise de poids, peau sèche et rugueuse, œdème périorbitaire, voix rauque, bradycardie, hypertension diastolique isolée, goitre, réduction de la transpiration, intolérance au froid, constipation, irrégularités menstruelles.</p> <p>Le diagnostic est à réaliser par la biologie. .</p>
British Thyroid Association, Royaume-Uni, 2016 (48)	<p>Signes cliniques non spécifiques, nécessité de dosage biologique.</p>
Alberta Medical Association, Canada, 2014 (49)	<ul style="list-style-type: none"> — Prise de poids — Léthargie — Intolérance au froid — Irrégularités menstruelles — Dépression — Constipation — Peau sèche <p>Ce sont des signes non spécifiques à confirmer par la biologie.</p>
American Thyroid Association, États-Unis, 2014 (50)	<p>Les symptômes de dysfonctionnement de la thyroïde se manifestent souvent de manière insidieuse et ne sont pas spécifiques.</p> <p>Les signes et symptômes associés à l'hypothyroïdie comprennent, notamment, la sécheresse de la peau, l'intolérance au froid, la constipation, le ralentissement de la pensée, la prise de poids, une peau rugueuse, les bouffissures, le ralentissement du rythme cardiaque et le retard dans la relaxation des réflexes de la cheville.</p> <p>Il est nécessaire de confirmer le diagnostic biologiquement.</p>
Latin America Thyroid Society, Amérique centrale, 2013 (51)	<p>Les signes cliniques ne sont pas spécifiques, il n'existe pas de signe pathognomonique de l'hypothyroïdie. On retrouve les signes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> — voix grave, rauque ; — yeux bouffis ; — constipation ; — frilosité ; — altération de la mémoire. <p>Le diagnostic biologique est indispensable.</p>

American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists, États-Unis, 2012 (52)	<p>Les signes et symptômes de l'hypothyroïdie ont tendance à être plus subtils que ceux de l'hypothyroïdie. La peau sèche, la sensibilité au froid, la fatigue, les crampes musculaires, les changements de voix et la constipation sont parmi les plus courants.</p> <p>Moins communément retrouvés et associés à une hypothyroïdie sévère sont le syndrome du canal carpien, l'apnée du sommeil, l'hyperplasie hypophysaire qui peut survenir avec ou sans hyperprolactinémie et galactorrhée, et l'hyponatrémie qui peut survenir dans les quelques semaines suivant l'apparition d'une hypothyroïdie profonde.</p> <p>Plusieurs échelles d'évaluation ont été utilisées pour évaluer la présence et, dans certains cas, la gravité de l'hypothyroïdie, mais leur sensibilité et leur spécificité sont faibles.</p> <p>Le diagnostic biologique est indispensable.</p>
Agency for Healthcare Research and Quality, États-Unis, 2011 (53)	<p>Les signes de l'hypothyroïdie avérée sont non spécifiques et peuvent inclure :</p> <ul style="list-style-type: none"> – peau et cheveux secs et rugueux ; – intolérance au froid ; – constipation ; – surdité ; – diminution de la transpiration ; – fatigue physique ; – voix rauque ; – paresthésies ; – gonflement périorbitaire ; – cérébration lente ; – mouvements lents ; – ralentissement des mouvements de la cheville ; – prise de poids ; – goitre. <p>Le diagnostic biologique est indispensable.</p>

Synthèse de la littérature

L'ensemble des recommandations s'accordent sur le fait que les signes cliniques évocateurs d'une hypothyroïdie ne sont pas spécifiques et peuvent être retrouvés en population générale en dehors d'un contexte de pathologie thyroïdienne. Aussi, le diagnostic d'hypothyroïdie avérée nécessite une confirmation biologique (24, 29, 47-53).

Les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés sont les suivants (liste non exhaustive) (24, 29, 47-53) :

- fatigue/asthénie ;
- peau sèche ;
- sensibilité au froid ;
- crampes musculaires ;
- changements de voix ;
- diminution des réflexes ;
- œdème périorbitaire ;
- ralentissement psychomoteur ;
- dépression ;
- prise de poids.

5.1.2. Évocateurs d'une hypothyroïdie fruste

Recommandations :

- *Hypothyroïdie, Pertinence des soins, France, 2019* ([47](#))
- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder, Canada, 2018* ([24](#))
- *Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism, Amérique centrale, 2013* ([51](#))
- *2013 European Thyroid Association guideline: management of subclinical hypothyroidism* ([54](#))
- *The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults: recommendations of the thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013* ([55](#))
- *Screening and treatment of subclinical hypothyroidism or hyperthyroidism, États-Unis, 2011* ([53](#))

Résultats des recommandations sur les signes cliniques évocateurs d'une hypothyroïdie fruste

Promoteur, année, pays, Référence	Recommandations
Haute Autorité de santé, France, 2019 (47)	Les symptômes sont généralement peu présents ou absents. Le diagnostic repose sur la biologie.
British Columbia Guidelines, Canada, 2018 (24)	La maladie thyroïdienne fruste est un diagnostic biochimique et ne présente généralement aucun symptôme ou des symptômes non spécifiques.
Latin America Thyroid Society, Amérique centrale, 2013 (51)	Les signes cliniques de l'hypothyroïdie avérée peuvent être retrouvés mais en plus subtils. Le dosage biologique est obligatoire.
European Thyroid Association, Europe, 2013 (54)	Peu de patients présentent des signes cliniques évocateurs. La biologie permet le diagnostic.
Société brésilienne d'endocrinologie, Brésil, 2013 (55)	L'hypothyroïdie fruste peut être symptomatique chez une petite proportion de patients (grade A, B).
Agency for Healthcare Research and Quality, États-Unis, 2011 (53)	L'hypothyroïdie fruste présente les mêmes signes sous une forme fruste.

Synthèse de la littérature

Les recommandations s'accordent sur le fait que l'hypothyroïdie fruste est asymptomatique ou pauci-symptomatique ([24](#), [47](#), [51](#), [53-55](#)), la confirmation du diagnostic repose essentiellement sur la biologie. Lorsque des signes cliniques sont retrouvés, ce sont les mêmes que ceux d'une hypothyroïdie avérée en intensité moindre.

5.2. Pertinence des dosages biologiques pour la démarche diagnostique et le suivi des patients

5.2.1. Quand évaluer la fonction thyroïdienne ?

Recommandations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* ([29](#))
- *Hypothyroïdie, Pertinence des soins, France, 2019* ([47](#))
- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder, Canada, 2018* ([24](#))
- *Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee, Royaume-Uni, 2016* ([48](#))
- *Investigation and management of primary thyroid dysfunction clinical practice guideline, Canada, 2014* ([49](#))
- *Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism, Amérique centrale, 2013* ([51](#))
- *The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults: recommendations of the thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013* ([55](#))

Revue de la littérature :

- *The clinical use of thyroid function tests, Carvalho et al., Brésil, 2013* ([56](#))

Résultats des recommandations sur l'évaluation de la fonction thyroïdienne

Promoteur, année, pays, Référence	Recommandations
NICE, Royaume-Uni, 2019 (29)	L'évaluation de la fonction thyroïdienne est à envisager en cas de suspicion clinique de maladie thyroïdienne, sachant qu'un seul symptôme peut ne pas être indicatif d'une maladie thyroïdienne. Pas de tests de la fonction thyroïdienne en cas de maladie aiguë car cela peut affecter les résultats du test (sauf si la maladie aiguë est due à un dysfonctionnement thyroïdien). Ne pas proposer de test de dépistage en cas de diabète de type 2.
Haute Autorité de santé, France, 2019 (47)	En présence de symptômes évocateurs d'hypothyroïdie, il est recommandé de prescrire le dosage de la TSH en première intention.
British Columbia Guidelines, Canada, 2018 (24)	En cas de suspicion clinique d'hypothyroïdie, le diagnostic requiert le dosage des hormones thyroïdiennes.
British Thyroid Association, Royaume-Uni, 2016 (48)	Le diagnostic d'hypothyroïdie primaire est basé sur les caractéristiques cliniques d'hypothyroïdie étayées par des preuves biochimiques. Grade : 1/++0
Alberta Medical Association, Canada, 2014 (49)	Dosage à réaliser en cas de suspicion clinique d'hypothyroïdie. Ne pas tester les patients asymptomatiques, en bonne santé ou ayant un examen médical en cours.

Latin America Thyroid Society, Amérique centrale, 2013 (51)	Si le patient présente des signes cliniques ou une forte probabilité d'hypothyroïdie avérée, il est nécessaire de mesurer à la fois la TSH et la T4 libre. (Grade D). Cependant, il faut prendre en compte le fait que les résultats cliniques de l'hypothyroïdie sont très peu spécifiques. (Grade D).
Société brésilienne d'endocrinologie, Brésil, 2013 (55)	Chez les individus pour lesquels il existe une suspicion clinique d'hypothyroïdie fruste (grade A) ou dans les groupes à risque (grade D) : <ul style="list-style-type: none"> – les femmes de plus de 35 ans tous les 5 ans ; – les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de maladie thyroïdienne ; – ayant subi une chirurgie thyroïdienne ; – ayant déjà reçu un traitement à l'iode radioactif ou une irradiation externe dans le cou ; – un diabète de type 1 ; – des antécédents personnels ou familiaux de maladie auto-immune ; – les syndromes de Down et de Turner ; – un traitement au lithium ou à l'amiodarone ; – une dépression ; – une dyslipidémie et hyperprolactinémie.

Résultats de la revue de la littérature sur l'évaluation de la fonction thyroïdienne

Carvalho <i>et al.</i> , Brésil, 2013 (56)	Un dosage des hormones thyroïdiennes doit être réalisé chez les patients de tous âges présentant des facteurs de risque de dysfonctionnement de la thyroïde (grade D). Étant donné la faible spécificité des tests de la fonction thyroïdienne lors d'une maladie aiguë, ils ne devraient pas être effectués systématiquement chez ces patients, sauf si une maladie thyroïdienne est fortement suspectée (grade B).
--	---

Synthèse de la littérature

L'ensemble des recommandations (24, 29, 47-49, 51, 55) ainsi que la revue de la littérature de Carvalho *et al.* (56) s'accordent sur la nécessité d'évaluer la fonction thyroïdienne en présence de symptômes évocateurs d'hypothyroïdie afin de poser un diagnostic.

Deux recommandations (29, 49) ainsi que la revue de la littérature (56) spécifient les cas pour lesquels l'évaluation de la fonction thyroïdienne ne doit pas être réalisée :

- lorsque les patients sont asymptomatiques, en bonne santé ;
- lors d'un épisode clinique aigu sauf si celui-ci est suspecté d'être lié à l'hypothyroïdie car une pathologie en phase aiguë peut fausser les résultats des dosages hormonaux ;
- lorsque les patients présentent une pathologie non auto-immune (ex. : un diabète de type 2).

La recommandation brésilienne indique qu'un dosage doit également être réalisé chez les patients considérés à risque mais avec un niveau de preuve faible. Selon la Société brésilienne d'endocrinologie (55), les facteurs de risque sont les suivants :

- patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de maladie thyroïdienne ;
- patients ayant subi une chirurgie thyroïdienne ;
- patients ayant déjà reçu un traitement à l'iode radioactif ou une irradiation externe dans le cou ;
- antécédents personnels ou familiaux de maladie auto-immune (ex. : diabète de type 1) ;
- syndromes de Down et de Turner ;
- traitement au lithium ou à l'amiodarone ;
- dépression, dyslipidémie, hyperprolactinémie ;
- femmes de plus de 35 ans, un dosage tous les 5 ans est conseillé.

5.2.2. Quand doser la TSH et la T4L ?

Recommendations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* ([29](#))
- *Hypothyroïdie, Pertinence des soins, France, 2019* ([47](#))
- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder, Canada, 2018* ([24](#))
- *Screening for thyroid dysfunction, Etats-Unis, 2015* ([57](#))
- *Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee, Royaume-Uni, 2016* ([48](#))
- *Investigation and management of primary thyroid dysfunction clinical practice guideline, Canada, 2014* ([49](#))
- *Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism, Amérique centrale, 2013* ([51](#))
- *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, Etat-Unis, 2012* ([52](#))
- *The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults: recommendations of the thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013* ([55](#))
- *2013 European Thyroid Association guideline: management of subclinical hypothyroidism* ([54](#))
- *Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge, France, 2007* ([58](#))

Résultats des recommandations sur le dosage des hormones thyroïdiennes

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, Royaume-Uni, 2019 (29)	<p>Dosage de la thyréostimuline (TSH) seule lorsqu'un dysfonctionnement secondaire de la thyroïde (maladie hypophysaire) n'est pas suspecté.</p> <p>La TSH seule est un premier dosage approprié pour les personnes chez qui un dysfonctionnement de la thyroïde est suspecté.</p> <p>Renouveler les dosages si les symptômes s'aggravent ou si de nouveaux symptômes apparaissent mais pas avant 6 semaines.</p> <p>Les dosages ultérieurs, en cascade, ne sont nécessaires que si la TSH est anormale avec une T4L si la TSH suggère une hypothyroïdie.</p> <p>Si la TSH est supérieure à l'intervalle de référence, dosage de T4L sur le même échantillon.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Le diagnostic d'hypothyroïdie primaire est confirmé en cas de TSH sérique supérieure à l'intervalle de référence et de T4L inférieure à l'intervalle de référence à 2 reprises à 6 semaines d'intervalle.
Haute Autorité de santé, France, 2019 (47)	<p>En présence de symptômes évocateurs d'hypothyroïdie, il est recommandé de prescrire le dosage de la TSH en première intention.</p> <p>À noter qu'en cas d'hypothyroïdie d'origine centrale, la TSH peut être normale ou basse.</p> <p>Si la TSH est anormale, elle doit être recontrôlée et le dosage de T4L doit être réalisé.</p> <p>La TSH peut être transitoirement augmentée sans diminution de la T4L et puis se normaliser. C'est pourquoi il est nécessaire de confirmer le diagnostic par de nouveaux dosages, en prenant en compte la clinique et le ressenti de la personne.</p>

	<p>Le diagnostic biologique initial d'une hypothyroïdie est basé sur le dosage de la TSH et de la T4L.</p> <ul style="list-style-type: none"> – L'hypothyroïdie avérée est une situation définie par la présence de signes cliniques d'hypothyroïdie, TSH > 4 mUI/L et une T4L basse. – L'hypothyroïdie fruste, encore appelée asymptomatique, occulte ou infraclinique, est définie par une TSH élevée au-delà d'une limite fixée à 4 mUI/L (accord professionnel), confirmée par un deuxième dosage dans le mois qui suit le premier, sans anomalie de la concentration de la T4L, en présence ou non de signes cliniques évoquant une hypothyroïdie.
British Columbia Guidelines, Canada, 2018 (24)	<p>Le dosage de la TSH est le principal test pour l'évaluation de la fonction thyroïdienne dans la grande majorité des cas, à condition qu'il n'y ait pas de preuves cliniques ou historiques suggérant une atteinte ou une maladie de l'axe hypothalamo-hypophysaire.</p> <p>En cas de suspicion d'hypothyroïdie, le laboratoire effectuera d'abord le dosage de la TSH, puis automatiquement le dosage de la T4L si nécessaire.</p> <p>Le diagnostic d'hypothyroïdie primaire est basé sur les caractéristiques cliniques de l'hypothyroïdie étayées par des preuves biochimiques, c'est-à-dire une TSH sérique élevée et une T4 libre basse.</p> <p>Dans l'hypothyroïdie fruste, la TSH est élevée en présence d'une T4L normale.</p>
U.S. Preventive Services Task Force, États-Unis, 2015 (57)	<p>Le principal test de dépistage du dysfonctionnement de la thyroïde est le dosage de la TSH sérique.</p> <p>Les concentrations sériques de thyroxine (T4) chez les personnes présentant des concentrations de TSH anormales de manière persistante permettent de différencier un dysfonctionnement thyroïdien fruste (T4 normale) d'un dysfonctionnement thyroïdien « avéré » (T4 anormale).</p> <p>Plusieurs dosages (TSH et T4L) sur une période de 3 à 6 mois doivent être effectués pour confirmer ou infirmer des résultats anormaux.</p>
British Thyroid Association, Royaume-Uni, 2016 (48)	<p>Le diagnostic repose sur une TSH sérique élevée et une T4 libre basse (hypothyroïdie avérée) ou normale (hypothyroïdie fruste).</p> <p>L'hypothyroïdie primaire ne doit pas être diagnostiquée chez les individus dont la TSH sérique est normale et dont la fonction hypophysaire est par ailleurs intacte (grade 1/++0).</p>
Alberta Medical Association, Canada, 2014 (49)	<p>Utiliser le dosage de la TSH comme test initial pour diagnostiquer une hypothyroïdie en présence de symptômes.</p> <p>Le dosage de la T4L est réalisé lorsque la TSH est comprise entre 4 et 10 mUI/L.</p> <p>Chez les patients présentant des signes cliniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> – si la TSH > 10 mUI/L, considérer qu'il s'agit d'une hypothyroïdie avérée.
Latin America Thyroid Society, Amérique centrale, 2013 (51)	<p>Si le patient présente des signes cliniques ou une forte probabilité d'hypothyroïdie avérée, il est nécessaire de mesurer à la fois la TSH et la T4 libre en tenant compte du fait que les signes cliniques de l'hypothyroïdie sont très peu spécifiques. (Grade D).</p> <p>En cas de suspicion d'hypothyroïdie fruste, un premier dosage de la TSH est suggéré.</p> <p>La recherche d'hypothyroïdie doit être effectuée avec la TSH. Si elle est anormale et confirmée après 2 ou 3 mois, un dosage de la T4 libre doit être effectué. (Grade D).</p> <ul style="list-style-type: none"> – Le diagnostic est posé lorsque le patient présente des signes cliniques et une TSH élevée (> 10 mUI/L) à 2 reprises espacées de 2-3 mois, un dosage de la T4L doit alors être effectué. Si T4L est basse, le diagnostic d'hypothyroïdie peut être posé. (Grade D). – L'hypothyroïdie fruste est définie biochimiquement par une concentration de TSH au-dessus de la limite supérieure de la fourchette de référence, avec une T4L qui reste dans les fourchettes de référence. (Grade D).
American Thyroid Association/American Association of	<p>Le dosage de la TSH est le test de première intention pour évaluer la fonction thyroïdienne.</p> <p>L'évaluation de la T4 libre sérique devrait être effectuée au lieu de la T4 totale dans l'évaluation de l'hypothyroïdie. L'évaluation de la T4 libre comprend un indice de T4 libre ou une estimation</p>

Clinical Endocrinologists, États-Unis, 2012 (52)	de la T4 libre et un dosage immunologique direct de la T4 libre sans séparation physique à l'aide d'anticorps anti-T4. (Grade A).
Société brésilienne d'endocrinologie, Brésil, 2013 (55)	<p>L'hypothyroïdie fruste persistante ou progressive doit être différenciée des causes temporaires entraînant une augmentation de la TSH pouvant régresser au cours du suivi (grade A), surtout chez les patients dont la TSH est ≤ 10 mUI/L (grade B).</p> <p>La TSH doit être répétée initialement dans les 3 mois pour confirmer la persistance de l'hypothyroïdie (grade D).</p> <ul style="list-style-type: none"> – L'hypothyroïdie fruste est diagnostiquée biochimiquement par une TSH sérique $\geq 4,5$ mUI/L malgré une T4L normale (grade A), lorsque d'autres causes de TSH élevée sont exclues. <p>Le consensus accepte des valeurs allant jusqu'à 20 mUI/L comme limite supérieure de TSH pour le diagnostic (grade D).</p> <p>Compte tenu des taux de progression vers une hypothyroïdie avérée (grade B) et le risque d'événements coronariens et de mortalité (grade A), les hypothyroïdies frustes devraient être classées, en fonction des concentrations de TSH, en deux catégories (grade D) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – légère et modérée : TSH de 4,5 à 9,9 mUI/L ; – sévère : TSH ≥ 10 mUI/L.
European Thyroid Association, Europe, 2013 (54)	<p>Une augmentation initiale de la TSH avec une T4L normale doit être confirmée par un nouveau dosage de TSH et de T4L, ainsi que par un dosage des anticorps de la peroxydase thyroïdienne, de préférence après un intervalle de 2 à 3 mois (recommandation modérée – 2S).</p> <p>On distingue deux types d'hypothyroïdie fruste selon le dosage de la TSH :</p> <ul style="list-style-type: none"> – légère à modérée : 4-10 mUI/L ; – élevée : > 10 mUI/L. <p>Recommandation niveau de preuve modéré.</p>
Haute Autorité de santé, France, 2007 (58)	L'hypothyroïdie fruste, encore appelée asymptomatique, occulte ou infraclinique, est définie par une TSH élevée au-delà d'une limite fixée à 4 mUI/L (accord professionnel), confirmée par un deuxième dosage dans le mois qui suit le premier, sans anomalie de la concentration de la T4L, en présence ou non de signes cliniques évoquant une hypothyroïdie.

Synthèse de la littérature

L'ensemble des recommandations s'accordent sur le recours au dosage de la TSH en première intention pour confirmer ou infirmer le diagnostic d'hypothyroïdie en cas de symptômes évocateurs (24, 29, 47-49, 51, 52, 54-58).

Trois recommandations sur onze indiquent que le dosage de la TSH n'est interprétable qu'en absence d'hypothyroïdie d'origine centrale (24, 29, 47) :

- le NICE (29) et la British Columbia (24) précisent que le dosage de la TSH seule ne peut être interprété que si une hypothyroïdie d'origine centrale est écartée ;
- les recommandations de la HAS de 2019 (47) précisent que la TSH peut être normale ou basse en cas d'hypothyroïdie d'origine centrale.

Deux recommandations mentionnent de renouveler le dosage de la TSH en cas d'apparition de nouveaux symptômes, d'aggravation de symptômes préexistants ou selon le ressenti des patients (29, 47).

L'ensemble des recommandations s'accordent sur le fait que les investigations biologiques doivent être poursuivies si la TSH est supérieure à l'intervalle de référence du laboratoire, notamment pour confirmer le dosage de la TSH qui peut être transitoirement élevé.

L'intervalle entre les dosages de TSH diffère selon les recommandations :

- contrôle à distance sans précision pour la HAS 2019 (47) ;
- après 6 semaines minimum pour le NICE (29) ;
- après 2 à 3 mois pour la Latin America Thyroid Society (51), l'European Thyroid Association 2013 (54) et la Société brésilienne d'endocrinologie (55) ;
- après 1 mois pour la HAS 2007 (58) ;
- plusieurs dosages sur une période de 3 à 6 mois pour l'US Preventive Services Task Force (57).

L'ensemble des recommandations s'accordent sur le fait que le dosage de la T4L n'est réalisé qu'en cas de dosage de la TSH supérieur à l'intervalle de référence. En revanche, elles divergent sur les modalités.

Ainsi, pour la Latin America Thyroid Society (51), en présence de symptômes évocateurs d'hypothyroïdie, le dosage de la T4L doit être réalisé en même temps que celui de la TSH, en première intention.

À l'inverse, cinq recommandations considèrent que le dosage de la T4 libre est à réaliser en seconde intention lorsque la TSH sérique est anormale (24, 29, 49, 56, 57) :

- soit sur le même prélèvement que celui de la TSH (24, 29, 49) ;
- soit sur un second prélèvement, lors d'un contrôle de la TSH (56, 57).

Huit recommandations s'accordent sur la nécessité, en cas de persistance d'une TSH supérieure à l'intervalle de référence, de doser la T4L afin de distinguer une hypothyroïdie avérée d'une hypothyroïdie fruste (29, 47, 48, 51, 54, 55, 57, 58).

Pour quatre recommandations (24, 47, 48, 57), une hypothyroïdie avérée se définit par :

- la présence de symptômes évocateurs et/ou de signes cliniques ;
- une TSH supérieure à l'intervalle de référence ;
- une T4L inférieure à l'intervalle de référence.

Si les recommandations s'accordent sur la définition de l'hypothyroïdie avérée, elles diffèrent sur les modalités de confirmation du diagnostic :

- aucune précision pour la British Columbia et la Bristish Thyroid Association (24, 48) ;
- confirmation d'une TSH élevée et d'une T4L abaissée à 2 reprises à 6 semaines d'intervalle mais sans précision de valeurs seuils pour le NICE (29).
- signes cliniques évocateurs plus TSH > 4 mUI/L plus T4L abaissée pour la HAS 2019 (47) ;
- présence de signes cliniques et d'une valeur de TSH > 10 mUI/L pour l'Alberta Medical Association (49) ;
- TSH > 10 mUI/L retrouvée à 2 reprises à 2-3 mois d'intervalle plus T4L abaissée pour la Latin America Thyroid Society (51).

Pour huit recommandations, une hypothyroïdie fruste se définit par (24, 47, 48, 51, 54, 55, 57, 58) :

- une TSH supérieure à l'intervalle de référence ;
- une T4L dans l'intervalle de référence.

5.2.3. Place du dosage de la T3 libre (T3L)

Recommandations :

- *Hypothyroïdie, Pertinence des soins, France, 2019* (47)
- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder, Canada, 2018* (24)
- *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, Etats-Unis, 2012* (52)

Revue de la littérature :

- *The clinical use of thyroid function tests, Carvalho et al., Brésil, 2013* (56)

Résultats des recommandations sur la place de la T3L

Promoteur, année, pays, Référence	Recommandations
Haute Autorité de santé, France, 2019 (47)	Dans le diagnostic initial d'une hypothyroïdie, il n'y a pas lieu de prescrire un dosage de T3L, son intérêt n'est pas démontré. De plus, ce dosage expose à des explorations, voire à des traitements inutiles en cas de baisse isolée de la T3L ; ce syndrome de « basse T3 » est fréquent au cours de certains états pathologiques et chez les sujets dénutris et ne traduit pas un dysfonctionnement thyroïdien.
British Columbia Guidelines, Canada, 2018 (24)	La mesure de la T3L est rarement indiquée en cas de suspicion de maladie thyroïdienne. Elle est réservée aux situations où une maladie thyroïdienne est suspectée cliniquement et où la TSH est anormale, mais où la T4L est anormalement normale.
American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists, États-Unis, 2012 (52)	La T3 totale sérique ou l'évaluation de la T3 libre sérique ne doivent pas être effectuées pour diagnostiquer l'hypothyroïdie. (Grade A).

Revue de la littérature

Carvalho et al., Brésil, 2013 (56)	Il n'y a pas d'indication à utiliser un dosage de T3 sérique pour le diagnostic ou le suivi des patients présentant une hypothyroïdie. Le dosage de la T3 sérique a une faible sensibilité et spécificité pour le diagnostic de l'hypothyroïdie (grade D). Les tests de T3 sérique, interprétés en association avec la T4 libre, sont utiles pour diagnostiquer les présentations complexes et inhabituelles de l'hyperthyroïdie (grade D).
------------------------------------	--

Synthèse de la littérature

L'ensemble des recommandations (24, 47, 52) ainsi que la revue de la littérature (56) s'accordent sur l'absence d'indications du dosage de la T3L pour le diagnostic d'une hypothyroïdie du fait d'une faible sensibilité et spécificité tout en exposant à des explorations complémentaires inutiles. L'intérêt du dosage de la T3L dans le diagnostic initial d'une hypothyroïdie n'est pas démontré.

En cas de baisse isolée de la T3L, ce dosage peut conduire à initier un traitement inutile. Le syndrome de « basse T3 » est fréquent dans certains états pathologiques et chez les sujets dénutris ; il ne traduit pas un dysfonctionnement thyroïdien.

5.2.4. Place du dosage des anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) ?

Recommendations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* ([29](#))
- *Hypothyroïdie, Pertinence des soins, France, 2019* ([47](#))
- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder, Canada, 2018* ([24](#))
- *Investigation and management of primary thyroid dysfunction clinical practice guideline, Canada, 2014* ([49](#))
- *Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism, Amérique centrale, 2013* ([51](#))
- *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, Etat-Unis, 2012* ([52](#))
- *The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults: recommendations of the thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013* ([55](#))
- *2013 European Thyroid Association guideline: management of subclinical hypothyroidism* ([54](#))
- *Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge, France, 2007* ([58](#))

Résultats des recommandations sur le dosage des anticorps anti-TPO

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, Royaume-Uni, 2019 (29)	<p>Le dosage des anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) est à envisager si la TSH est supérieure à l'intervalle de référence, mais il est inutile de renouveler le test.</p> <p>Les anti-TPO peuvent être utiles dans la recherche précoce de la cause sous-jacente de l'hypothyroïdie.</p> <p>Il n'y a pas d'intérêt à redoser les anti-TPO en cas de positivité, cela n'interfère pas avec les décisions thérapeutiques.</p>
Haute Autorité de santé, France, 2019 (47)	<p>Le dosage des anticorps anti-TPO n'est pas nécessaire pour le diagnostic d'hypothyroïdie. Il est utile pour rechercher une origine auto-immune éventuelle de la maladie.</p> <p>La positivité des anti-TPO est associée à un risque plus élevé d'évolution d'une hypothyroïdie fruste vers une hypothyroïdie avérée. En cas de positivité des anti-TPO, il est inutile de renouveler le dosage.</p> <p>Le dosage d'autres anticorps antithyroïdiens n'est pas indiqué.</p>
British Columbia Guidelines, Canada, 2018 (24)	<p>Le dosage des anti-TPO n'est pas indiqué de manière systématique chez les patients atteints d'hypothyroïdie car il ne modifie généralement pas la prise en charge clinique.</p> <p>Chez les patients présentant un goitre ou une TSH légèrement élevée, le dosage des anti-TPO permet d'évaluer si la cause est une thyroïdite auto-immune.</p> <p>En cas de positivité connue pour les anticorps anti-TPO, il n'est pas indiqué de répéter l'analyse.</p>
Alberta Medical Association, Canada, 2014 (49)	<p>Les anticorps thyroïdiens sont indiqués en cas d'hypothyroïdie (TSH > 4 mUI/L) due à une suspicion de maladie thyroïdienne auto-immune. Le dosage des anticorps anti-TPO ne doit être effectué qu'une seule fois pour le diagnostic.</p>
Latin America Thyroid Society, Amérique centrale, 2013	<p>Si une maladie auto-immune est suspectée comme cause de l'hypothyroïdie, le dosage des anticorps anti-TPO doit également être réalisé. (Grade B).</p> <p>Si leur recherche est positive, il n'est pas nécessaire de répéter le dosage. (Grade B).</p>

(51)	La présence des anticorps anti-TPO est prédictive d'un risque d'évolution d'une hypothyroïdie fruste vers une hypothyroïdie avérée. (Grade D).
American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists, États-Unis, 2012 (52)	Le dosage des anticorps anti-thyroperoxydase doit être envisagé lors de l'évaluation des patients présentant une hypothyroïdie fruste. (Grade B).
Société brésilienne d'endocrinologie, Brésil, 2013 (55)	Le dosage des anticorps anti-TPO peut être utile dans la détermination de l'étiologie de l'hypothyroïdie fruste et la prédition du risque de progression vers une hypothyroïdie avérée. (Grade B).
European Thyroid Association, Europe, 2013 (54)	Une augmentation initiale de la TSH avec une T4L dans l'intervalle de référence doit être confirmée par un nouveau dosage de TSH et de T4L, ainsi que par un dosage des anticorps de la peroxydase thyroïdienne, de préférence après un intervalle de 2 à 3 mois. (Recommandation forte, niveau de preuve modéré.)
Haute Autorité de santé, France, 2007 (58)	<p>Un dosage des anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) peut être effectué dans le cadre du bilan étiologique. Un titre élevé a une valeur pronostique quant au risque de conversion en hypothyroïdie avérée. (Grade B).</p> <p>Aucun autre examen complémentaire, notamment aucun dosage des anticorps anti-thyroglobuline, n'est nécessaire pour confirmer le diagnostic d'hypothyroïdie fruste.</p>

Résultats de la revue de la littérature

Carvalho et al., Brésil, 2013 (56)	<p>Les concentrations d'anticorps anti-TPO révèlent la nature auto-immune du dysfonctionnement thyroïdien (grade B) et doivent être associées à des dosages de TSH et de T4L (grade D).</p> <p>Le dosage des anti-TPO est plus répandu que le dosage des anti-Tg, c'est le moyen le plus sensible de détecter une maladie auto-immune (grade B).</p> <p>Les dosages anti-Tg et anti-TPO doivent être effectués dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> — en cas de suspicion de dysfonction thyroïdien auto-immune ; — chez les patients présentant un risque de dysfonctionnement thyroïdien ; — chez les patients prenant de l'interféron, du lithium ou de l'amiodarone ; — chez les patients ayant des antécédents d'infertilité ou d'échec d'une technique de reproduction assistée (grade D). <p>Il n'y a pas d'indication pour le suivi des anticorps antithyroïdiens pendant le traitement d'une hypothyroïdie (grade D).</p>
------------------------------------	--

Synthèse de la littérature

L'ensemble de la littérature analysée s'accorde sur l'utilité du dosage des anticorps anti-TPO dans le cadre du bilan étiologique d'une hypothyroïdie. Ils permettent d'identifier son caractère auto-immun (24, 29, 47, 49, 51, 52, 54-56, 58).

En revanche, trois recommandations précisent que le dosage des anticorps anti-TPO n'est pas utile pour établir le diagnostic d'une hypothyroïdie (24, 47, 58).

En cas de suspicion d'hypothyroïdie fruste, le dosage des anticorps anti-TPO doit être réalisé. En effet, la présence des anticorps anti-TPO a une valeur pronostique en termes de risque d'évolution vers une hypothyroïdie avérée (24, 29, 47, 49, 51, 52, 54-56, 58).

Le dosage des anticorps anti-TPO ne doit être réalisé qu'une seule fois, il est inutile de le renouveler (24, 29, 47, 49, 51, 52, 56).

5.2.5. Surveillance des patients non traités présentant une hypothyroïdie fruste

Recommandations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* (29)
- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder, Canada, 2018* (24)
- *2013 European Thyroid Association guideline: management of subclinical hypothyroidism* (54)

Résultats des recommandations

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, Royaume-Uni, 2019 (29)	Pour les adultes atteints d'hypothyroïdie fruste non traitée, doser la TSH et la T4L : <ul style="list-style-type: none">– une fois par an s'ils présentent des caractéristiques suggérant une pathologie thyroïdienne sous-jacente, comme une chirurgie thyroïdienne antérieure ou des titres élevés d'auto-anticorps thyroïdiens ;– ou une fois tous les 2 à 3 ans s'ils ne présentent pas de caractéristiques suggérant une pathologie thyroïdienne sous-jacente.
British Columbia Guidelines, Canada, 2018 (24)	La surveillance de la TSH chez les patients non traités atteints d'hypothyroïdie fruste est indiquée à intervalles de 6 à 12 mois, ou plus tôt si la situation clinique change.
European Thyroid Association, Europe, 2013 (54)	Chez les personnes qui présentent une hypothyroïdie fruste persistante mais chez lesquels un traitement n'est pas instauré, la fonction thyroïdienne (TSH et T4L) devrait être réévaluée tous les 6 mois pendant les 2 premières années, puis tous les ans par la suite. (Suggestion niveau de preuve modéré.)

Synthèse de la littérature

Les trois recommandations analysées s'accordent sur la nécessité d'une surveillance biologique dans le cas d'une hypothyroïdie fruste persistante non traitée mais divergent sur les modalités :

- pour la British Columbia (24), il est recommandé de surveiller la TSH uniquement ;
- pour le NICE et l'European Thyroid Association, il est recommandé de surveiller la TSH et la T4L (29, 54).

Les recommandations divergent également sur la fréquence du suivi à mettre en place :

- tous les 6 à 12 mois (ou plus tôt si changement clinique) (24) ;
- tous les 6 mois pendant 2 ans puis une fois par an (54) ;
- tous les ans si le patient présente des caractéristiques de pathologie thyroïdienne sous-jacente : une chirurgie thyroïdienne antérieure ou des niveaux élevés d'auto-anticorps thyroïdiens (29) ;
- tous les 2-3 ans si le patient ne présente pas de caractéristiques de maladie thyroïdienne sous-jacente : une chirurgie thyroïdienne antérieure ou des titres élevés d'auto-anticorps thyroïdiens (29).

5.2.6. Surveillance des patients sous amiodarone ?

Recommandations :

- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder, Canada, 2018* ([24](#))
- *2018 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction* ([59](#))
- *Investigation and management of primary thyroid dysfunction clinical practice guideline, Canada, 2014* ([49](#))
- *A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone, Etats-Unis, 2007* ([60](#))

Résultats des recommandations pour le suivi des patients sous amiodarone

Promoteur, année, pays, Référence	Recommandations
British Columbia Guidelines, Canada, 2018 (24)	Les patients prenant de l'amiodarone présentent un risque accru d'hypothyroïdie et une surveillance de la TSH est recommandée tous les 6 mois.
European Thyroid Association, Europe, 2018 (59)	L'hypothyroïdie induite par amiodarone ne nécessite pas le retrait de l'amiodarone. Il est recommandé de réaliser une surveillance régulière de la fonction thyroïdienne tous les 4 à 6 mois pour surveiller l'évolution possible vers une hypothyroïdie avérée (grade 1, ØØOO/Recommandation forte, qualité faible).
Alberta Medical Association, Canada, 2014 (49)	L'amiodarone peut provoquer une élévation de la T4L en présence d'une TSH normale (effet du médicament qui inhibe la conversion de la T4 en T3). Doser la TSH avant le traitement et la TSH, la T4L et la T3L trois mois après le traitement : <ul style="list-style-type: none">– si TSH normale sous traitement, renouveler la surveillance tous les 6-12 mois ;– si TSH, T3L, T4L anormales sous traitement, prévoir une consultation. Ne pas débuter de traitement dédié à l'hypothyroïdie.
Practice guideline, North American, 2007 (60)	Compte tenu du risque important d'effets secondaires sur la thyroïde : <ul style="list-style-type: none">– contrôle de la TSH, de la T4 libre et de la T3 totale avant l'instauration du traitement. Le dosage des anticorps anti-thyropéroxidase (anti-TPO) peut être utile pour prédire une hypothyroïdie. Ces tests, à l'exception du dosage des anti-TPO, doivent être revérifiés après 3 à 6 mois. Les dosages ultérieurs de TSH et de T4 libre doivent être effectués tous les 6 mois (ou plus tôt en fonction de la clinique).

Synthèse de la littérature

Les quatre recommandations reconnaissent le risque d'hypothyroïdie induite par l'amiodarone et préconisent une surveillance de la fonction thyroïdienne ([24](#), [49](#), [59](#), [60](#)).

Deux recommandations abordent la surveillance biologique avant l'initiation du traitement :

- dosage de la TSH ([49](#)) ;
- dosage de la TSH, de la T4L et de la T3 totale ([60](#)).

L'ensemble des recommandations s'accordent sur la nécessité d'une surveillance de la fonction thyroïdienne des patients sous amiodarone :

- surveillance de la TSH tous les 6 mois (24) ;
- surveillance tous les 4 à 6 mois (59) ;
- surveillance à 3 mois puis tous les 6 à 12 mois (49) ;
- surveillance tous les 3 à 6 mois puis tous 6 mois (60).

La recommandation de l'European Thyroid Association précise que l'hypothyroïdie induite par amiodarone ne nécessite pas d'arrêter le traitement par amiodarone (59).

5.2.7. Surveillance des patients sous lithium

Recommandations :

- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder, Canada, 2018* (24)
- *Investigation and management of primary thyroid dysfunction clinical practice guideline, Canada, 2014* (49)

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
British Columbia Guidelines, 2018, Canada (24)	Les patients prenant du lithium présentent un risque accru d'hypothyroïdie et une surveillance de la TSH est recommandée tous les 6 mois.
Alberta Medical Association, 2014, Canada (49)	Le lithium peut provoquer ou aggraver une hypothyroïdie. Un dosage de la TSH est recommandé avant la mise sous traitement. Une fois le traitement débuté, un dosage de la TSH à 3 mois est recommandé. Si le dosage à 3 mois est normal, établir un suivi de la TSH tous les 6-12 mois. Si le dosage de la TSH est anormal, évaluer la nécessité de traiter l'hypothyroïdie.

Synthèse de la littérature

Les recommandations s'accordent sur la nécessité de surveiller la TSH des patients traités par lithium (24, 49).

Elles divergent sur la fréquence :

- le British Columbia (24), recommande une surveillance tous les 6 mois, lorsque le patient est traité ;
- l'Alberta Medical Association (49), recommande un dosage de la TSH :
 - avant le début du traitement,
 - 3 mois après le début du traitement,
 - 6-12 mois après le début du traitement.

5.3. Indication de traitement dans l'hypothyroïdie avérée

Recommendations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* ([29](#))
- *Hypothyroïdie, Pertinence des soins, France, 2019* ([47](#))
- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder, Canada, 2018* ([24](#))
- *Italian Association of Clinical Endocrinologists statement-replacement therapy for primary hypothyroidism: a brief guide for clinical practice, Italie, 2016* ([61](#))
- *Recommendations for treatment of hypothyroidism with levothyroxine and levotriiodothyronine: a 2016 position statement of the Italian Society of Endocrinology and the Italian Thyroid Association* ([62](#))
- *Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee, Royaume-Uni, 2016* ([48](#))
- *Investigation and management of primary thyroid dysfunction clinical practice guideline, Canada, 2014* ([49](#))
- *Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement, Etats-Unis, 2014* ([50](#))
- *Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism, Amérique centrale, 2013* ([51](#))
- *2012 European Thyroid Association Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism* ([63](#))
- *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, Etats-Unis, 2012* ([52](#))

Résultats des recommandations sur le traitement de l'hypothyroïdie avérée

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, Royaume-Uni, 2019 (29)	Débuter le traitement lorsque le diagnostic d'hypothyroïdie primaire est confirmé, c'est-à-dire : TSH au-dessus de l'intervalle de référence et T4L inférieure à l'intervalle de référence et cela à 6 semaines d'intervalle.
Haute Autorité de santé, France, 2019 (47)	Le traitement par lévothyroxine ne doit pas être initié sans qu'il ne soit réalisé au préalable au moins un dosage de TSH. Un dosage anormal de la TSH doit être renouvelé et un dosage de la T4L doit être associé. Le diagnostic est confirmé avec association de signes cliniques et TSH > 4 mUI/L et T4L basse.
British Columbia Guidelines, Canada, 2018 (24)	Le diagnostic d'hypothyroïdie primaire est basé sur les caractéristiques cliniques de l'hypothyroïdie étayées par des preuves biochimiques, c'est-à-dire une TSH élevée et une T4 libre basse.
Italian Association of Clinical Endocrinologists, 2016 (61)	Diagnostic d'hypothyroïdie confirmé sans précisions, précise d'emblée les modalités de traitement.
Italian Society of Endocrinology and Italian Thyroid Association, Italie, 2016 (62)	Débuter un traitement en cas d'hypothyroïdie avérée diagnostiquée, c'est-à-dire si association d'une augmentation de la TSH et d'une diminution de la T4L. La T3 totale ou T3L peuvent aussi être basse lorsque le déficit en hormones thyroïdiennes est important.

British Thyroid Association, Royaume-Uni, 2016 (48)	Au stade d'hypothyroïdie avérée, les patients bénéficient de la mise sous traitement. Ce stade est défini par une augmentation de la TSH associée à une diminution de la T4 libre avec des symptômes.
Alberta Medical Association, Canada, 2014 (49)	L'indication de traitement dépend du résultat du dosage de la TSH chez les patients présentant des signes cliniques : <ul style="list-style-type: none"> – si TSH > 10 mUI/L, débuter le traitement sans autre dosage ; – si TSH entre 4 et 10 mUI/L, doser la T4L, si T4L basse, mise sous traitement.
American Thyroid Association, États-Unis, 2014 (50)	Diagnostic d'hypothyroïdie confirmé sans précisions car se focalise sur le traitement lui-même et ses alternatives.
Latin America Thyroid Society, Amérique centrale, 2013 (51)	Une fois le diagnostic confirmé, envisager le traitement. Le diagnostic est posé lorsque le patient présente des signes cliniques et une TSH élevée (> 10 mUI/L) à 2 reprises espacées de 2-3 mois, un dosage de la T4L doit alors être effectué. Si la T4L est basse, le diagnostic d'hypothyroïdie peut être posé.
European Thyroid Association, Europe, 2012 (63)	Diagnostic d'hypothyroïdie confirmé sans précisions, s'intéresse d'emblée aux patients nécessitant une thérapie combinée.
American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists, États-Unis, 2012 (52)	Les personnes dont la TSH est supérieure à 10 mUI/L sont à risque d'insuffisance cardiaque et de mortalité cardiovasculaire, un traitement avec de la L-thyroxine doit être envisagé. Grade B, BEL 1. En cas de TSH entre la limite supérieure de la normale et 10 mUI/L : un traitement doit être envisagé, notamment en cas de signes cliniques d'hypothyroïdie, d'anti-TPO positif ou en cas de - ou à risque de - pathologie cardiovasculaire. Grade B, BEL 1.

Synthèse de la littérature

L'ensemble des recommandations préconisent d'initier un traitement lorsque le diagnostic d'hypothyroïdie avérée est confirmé (24, 29, 47-52, 61-63).

Trois recommandations ne définissent pas ce qui est entendu par hypothyroïdie avérée confirmée et se focalisent d'emblée sur le traitement (50, 61, 63).

Les critères évoqués pour initier un traitement sont basés, sur les dosages biologiques, en particulier le dosage de la TSH et la T4L, les signes cliniques. Le dosage de la T4L n'est pas évoqué dans la recommandation américaine de 2012 (52).

Pour l'Alberta Medical Association et l'American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists, le traitement est indiqué en présence de signes cliniques et d'une TSH > 10 mUI/L, en raison du risque de survenue d'évènement cardiovasculaire (49, 52).

5.4. Choix du traitement dans l'hypothyroïdie avérée

5.4.1. Quel est le traitement de référence ?

Recommandations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* ([29](#))
- *Hypothyroïdie, Pertinence des soins, France, 2019* ([47](#))
- *Italian Association of Clinical Endocrinologists statement-replacement therapy for primary hypothyroidism: a brief guide for clinical practice, Italie, 2016* ([61](#))
- *Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee, Royaume-Uni, 2016* ([48](#))
- *Recommendations for treatment of hypothyroidism with levothyroxine and levotriiodothyronine: a 2016 position statement of the Italian Society of Endocrinology and the Italian Thyroid Association, 2016* ([62](#))
- *Investigation and management of primary thyroid dysfunction clinical practice guideline, Canada, 2014* ([49](#))
- *Guidelines For the Treatment of Hypothyroidism: Prepared By The American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement, Etats-Unis, 2014* ([50](#))
- *Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism, Amérique centrale, 2013* ([51](#))
- *2012 European Thyroid Association Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism* ([63](#))
- *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, Etats-Unis, 2012* ([52](#))

Revue systématique et méta-analyse :

- *A Systematic Review and Meta-Analysis of Patient Preferences for Combination Thyroid Hormone Treatment for Hypothyroidism, Akirov et al., 2019* ([64](#))

Résultats des recommandations sur le traitement de l'hypothyroïdie avérée

Promoteur, année, pays, Référence	Recommandations
NICE, Royaume-Uni, 2019 (29)	La lévothyroxine est le traitement de première ligne recommandé en cas d'hypothyroïdie confirmée.
Haute Autorité de santé, France, 2019 (47)	Le traitement de référence est la lévothyroxine.
Italian Association of Clinical Endocrinologists, 2016, Italie (61)	La LT4 devrait être le traitement de substitution de première intention pour tous les patients en hypothyroïdie. [Grade A, BEL 1.] Les formulations de LT4 actuellement disponibles, génériques ou princeps, peuvent être considérées comme tout aussi efficaces pour commencer le traitement de substitution. [Grade B, BEL 2.]
British Thyroid Association, Royaume-Uni, 2016 (48)	La LT4 synthétique reste le traitement de choix dans l'hypothyroïdie (grade 1/++0). Pour la grande majorité des patients sous LT4, la prescription d'une spécialité en particulier n'est pas considérée comme nécessaire (grade 2/+00) sauf dans de rares cas d'intolérance.

Italian Society of Endocrinology and Italian Thyroid Association, Italie, 2016 (62)	La L-T4 synthétique reste le traitement de choix dans l'hypothyroïdie (grade 1/+++).
Alberta Medical Association, Canada, 2014 (49)	Utiliser la L-thyroxine en traitement substitutif.
American Thyroid Association, États-Unis, 2014 (50)	La lévothyroxine est recommandée comme étant le traitement de choix de l'hypothyroïdie en raison de son efficacité pour traiter les symptômes de l'hypothyroïdie, de la longue expérience de ses bénéfices, du profil favorable des effets secondaires, de la facilité d'administration, de la bonne absorption intestinale, de la longue demi-vie du sérum et de son faible coût. (Forte recommandation, qualité de preuve modérée.)
Latin America Thyroid Society, 2013, Amérique centrale (51)	La lévothyroxine est recommandée comme médicament de choix pour traiter l'hypothyroïdie (grade A).
European Thyroid Association, Europe, 2012 (63)	La monothérapie par la L-T4 reste le traitement standard de l'hypothyroïdie (grade 1/+++).
American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists, États-Unis, 2012 (52)	Les patients atteints d'hypothyroïdie doivent être traités par la lévothyroxine en monothérapie (grade A, BEL 1).

Synthèse de la littérature

Les recommandations, dans leur ensemble, considèrent que la monothérapie par lévothyroxine (LT4) est le traitement de référence et de première intention (29, 47-52, 61-63).

La LT4 présente une efficacité reconnue avec un haut niveau de preuves (29, 62).

La revue systématique et méta-analyse de Akirov *et al.* (64) a analysé les préférences des patients pour la monothérapie par LT4 ou pour l'association LT4+LT3. Le critère de jugement fixé était le ressenti des patients vis-à-vis de l'association par rapport à la monothérapie. A la question « Quel traitement avez-vous préféré ? » aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux options.

5.4.2. Quelle est la cible thérapeutique à atteindre ? Quelle posologie recommander ?

Recommendations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* (29)
- *Hypothyroïdie, Pertinence des soins, France, 2019* (47)
- *Italian Association of Clinical Endocrinologists statement-replacement therapy for primary hypothyroidism: a brief guide for clinical practice, Italie, 2016* (61)
- *Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee, Royaume-Uni, 2016* (48)

- *Recommendations for treatment of hypothyroidism with levothyroxine and levothyroxine: a 2016 position statement of the Italian Society of Endocrinology and the Italian Thyroid Association* (62)
- *Investigation and management of primary thyroid dysfunction clinical practice guideline, Canada, 2014* (49)
- *Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement, Etats-Unis, 2014* (50)
- *Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism, Amérique centrale, 2013* (51)
- *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, Etat-Unis, 2012* (52)

Résultats des recommandations sur la cible thérapeutique, la posologie de LT4

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, Royaume-Uni, 2019 (29)	<p>Maintenir la TSH dans l'intervalle de référence du laboratoire lors du traitement de l'hypothyroïdie primaire par la lévothyroxine.</p> <p>Dosage du traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> – envisager de commencer la lévothyroxine à une dose de 1,6 microgramme par kilogramme de poids corporel par jour (arrondie aux 25 microgrammes les plus proches) pour les adultes de moins de 65 ans atteints d'hypothyroïdie primaire et sans antécédents de maladie cardiovasculaire ; – pour les adultes avec des antécédents cardiovasculaires : 25-50 microgrammes/jour avec titration.
Haute Autorité de santé, France, 2019 (47)	<p>La lévothyroxine entraîne une augmentation de la consommation tissulaire d'oxygène, du métabolisme de base et du rythme cardiaque.</p> <p>Le traitement doit être instauré d'autant plus progressivement que la personne est âgée et que l'hypothyroïdie est profonde et ancienne.</p> <p>Une grande prudence est nécessaire chez la personne ayant une maladie coronarienne ou à risque de présenter des troubles du rythme cardiaque.</p>
Italian Association of Clinical Endocrinologists, 2016, Italie (61)	<p>La cible thérapeutique de la TSH sérique à atteindre pour les patients jeunes et les femmes en âge de procréer devrait être entre 1-3 mUI/L et non les normes du laboratoire de 0,5-5 mUI/L en raison des variations de TSH qui pourraient entraîner des surdosages. [Grade B, BEL 2.]</p> <p>Chez les patients athyréotiques, la dose complète de remplacement des LT4 peut être calculée comme suit : 1,6 µg/kg de masse corporelle/jour. La dose quotidienne doit être adaptée en fonction de la sévérité de l'hypothyroïdie, de son étiologie, ainsi que de l'âge, le sexe et les comorbidités du patient. [Grade A, BEL 2.]</p> <p>Le traitement de substitution peut être systématiquement commencé par la dose de remplacement complète prévue. Dans certains cas spécifiques (patients âgés ou présentant des facteurs de risque cardiaque, hypothyroïdie profonde, coexistence d'une maladie cardiovasculaire ou d'autres comorbidités), la dose initiale doit être aussi faible que 25 à 50 µg/jour et doit être augmentée progressivement sur la base du dosage de la TSH, des symptômes du patient et de l'absence d'effets indésirables. [Grade A, BEL 2.]</p>
British Thyroid Association, Royaume-Uni, 2016 (48)	Maintenir la TSH dans l'intervalle de référence du laboratoire (grade 1/++0).
Italian Society of Endocrinology and	Restaurer l'euthyroïdie clinique et biologique (grade 1/++).

Italian Thyroid Association, Italie, 2016 (62)	
Alberta Medical Association, Canada, 2014 (49)	Cible thérapeutique : TSH dans l'intervalle de référence (euthyroïdie). Les patients sous traitement par lévothyroxine avec une TSH < 0,2 mU/L peuvent présenter un risque accru pour leur santé.
American Thyroid Association, États-Unis, 2014 (50)	La cible thérapeutique de TSH à atteindre est l'intervalle de référence : 0,4-4 mU/L. L'objectif de TSH doit être approprié à la situation clinique. Pour décider de la dose initiale de lévothyroxine, le poids du patient, sa masse maigre, son état de grossesse, l'étiologie de l'hypothyroïdie, le degré d'élévation de la thyrotropine, l'âge et le contexte clinique général, y compris la présence d'une maladie cardiaque, doivent être pris en compte. L'hormonothérapie thyroïdienne doit être initiée selon une substitution complète initiale chez les patients jeunes et sans comorbidités (1,6 µg/kg de poids corporel). Pour les patients âgés ou présentant des pathologies cardiovasculaires, débuter par une dose de substitution partielle (12,5-25 µg/jour), avec des augmentations graduelles de la dose titrée à la hausse en utilisant la TSH sérique comme objectif (0,5 à 3,5-4 mIU/L). (Forte recommandation. Qualité de preuve modérée.)
Latin America Thyroid Society, 2013, Amérique centrale (51)	L'objectif thérapeutique est de normaliser la TSH selon l'âge. Chez les patients < 60 ans, la TSH devrait être de 1-2,5 mU/L (grade D). La dose quotidienne recommandée est de 1,6-1,8 µg/kg de poids corporel chez les patients de < 60 ans. Grade B. Il n'existe aucune différence entre le fait de débuter à dose pleine ou par dose faible. Une adaptation individuelle de la dose de lévothyroxine est à envisager (grade B).
American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists, États-Unis, 2012 (52)	Chez les patients atteints d'hypothyroïdie, l'objectif du traitement est une valeur de TSH dans les normes (test de troisième génération). Si une limite supérieure de la normale pour un dosage de la TSH de troisième génération n'est pas disponible, dans les régions non carencées en iodé, une limite supérieure de la normale de 4,12 mU/L doit être envisagée et si une limite inférieure de la normale n'est pas disponible, 0,45 mU/L doit être envisagée [Grade B, BEL 2.] Lorsqu'on entreprend un traitement chez de jeunes adultes en bonne santé souffrant d'hypothyroïdie avérée, il faut envisager de commencer le traitement par des doses de substitution complète initiale (1,6 µg/kg de poids corporel/jour) car cela conduit à une normalisation rapide de TSH. [Grade B, BEL 2.]

Synthèse de la littérature

La cible thérapeutique est liée à la concentration de la TSH : à savoir TSH dans l'intervalle de référence du laboratoire ou euthyroidie.

A noter qu'il existe des divergences selon certaines recommandations sur la cible thérapeutique pour définir l'euthyroidie :

- pour l'Italian Association of Clinical Endocrinologists (61), l'intervalle de référence du laboratoire (0,5-5 mU/L) est trop large et pourrait conduire à des surdosages. La recommandation est donc de cibler une TSH entre 1 et 3 mU/L pour refléter les variations physiologiques de la TSH retrouvées chez les patients jeunes, sans précision d'âge ;
- la Latin America Thyroid Society propose des valeurs comparables (1-2,5 mU/L) tout en précisant l'âge des patients concernés (< 60 ans) (51) ;
- l'American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists se rapporte également à l'intervalle de référence du laboratoire mais précise que le test à réaliser doit être de 3^e génération. Si cela n'est pas le cas, il est indiqué que le dosage doit être compris entre

0,45-4,12 mUI/L en précisant que cette recommandation concerne des patients de moins de 60 ans (52).

Cinq recommandations abordent la question de la posologie du traitement par lévothyroxine. Elles s'accordent pour indiquer que la posologie est à adapter en fonction du patient (29, 50-52, 61). Deux possibilités sont évoquées :

- la substitution totale de la fonction thyroïdienne qui améliorerait rapidement la qualité de vie des patients. Concernant les patients jeunes (moins de 65 ans pour la recommandation anglaise du NICE, moins de 60 ans pour les autres) et sans antécédent de maladie cardiovasculaire, les recommandations s'accordent sur une dose initiale de 1,6-1,8 µg/kg de poids corporel permettant une substitution totale rapide ;
- la substitution partielle de la fonction thyroïdienne avec une augmentation progressive des doses.

Les recommandations s'accordent dans leur ensemble pour proposer la substitution chez les patients présentant des pathologies cardiovasculaires et/ou âgées afin de prévenir la survenue d'événements cardiaques (29, 50-52, 61). Trois recommandations préconisent une dose initiale de 25 à 50 µg/jour avec une augmentation progressive selon les concentrations de la TSH (29, 50, 61).

5.4.3. Quelles alternatives possibles ?

5.4.3.1. Le traitement par la liothyronine (LT3)

Recommendations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* (29)
- *Italian Association of Clinical Endocrinologists statement-replacement therapy for primary hypothyroidism: a brief guide for clinical practice* (61)
- *Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee, Royaume-Uni, 2016* (48)
- *Recommendations for treatment of hypothyroidism with levothyroxine and levotriiodothyronine: a 2016 position statement of the Italian Society of Endocrinology and the Italian Thyroid Association* (62)
- *Investigation and management of primary thyroid dysfunction clinical practice guideline, Canada, 2014* (49)
- *Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement, Etats-Unis, 2014* (50)

Résultats des recommandations sur la LT3

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, Royaume-Uni, 2019 (29)	Ne pas proposer systématiquement la liothyronine (LT3) seule, car il n'y a pas assez de preuves de ses avantages par rapport à la lévothyroxine en monothérapie, et ses effets indésirables à long terme sont incertains.
Italian Association of Clinical Endocrinologists, 2016, Italie (61)	Nous déconseillons l'utilisation de la thérapie par LT3 seule en cas d'hypothyroïdie, à l'exception des patients subissant une scintigraphie à l'iode radioactif et un traitement après une chirurgie du cancer de la thyroïde. [Grade A, BEL 3.]
British Thyroid Association, Royaume-Uni, 2016 (48)	Il n'y a pas de preuves convaincantes pour soutenir l'utilisation systématique d'extraits de la thyroïde, de la monothérapie LT3, d'extraits d'hormones thyroïdiennes, de préparations contenant de l'iode, de compléments alimentaires et de préparations en vente libre dans la gestion de l'hypothyroïdie (1/+00).
Italian Society of Endocrinology and Italian Thyroid Association, Italie, 2016 (62)	L'utilisation de la LT3 en monothérapie n'est pas recommandée en raison de son profil pharmacocinétique qui entraîne une demi-vie relativement courte et de larges fluctuations non physiologiques de la TSH et de T3L ou T3T. La monothérapie avec de la LT3 peut être associée à des symptômes d'excès d'hormones thyroïdiennes et à des effets indésirables potentiels. La LT3 doit être réservée à des conditions spécifiques telles qu'un traitement à court terme chez les patients atteints de cancer différencié de la thyroïde avant un traitement par radio-iode afin de réduire la durée de l'hypothyroïdie.
Alberta Medical Association, Canada, 2014 (49)	Ne pas utiliser de LT3 en traitement.
American Thyroid Association, États-Unis, 2014 (50)	Bien que les données sur les résultats à court terme chez les patients en hypothyroïdie suggèrent que la LT3 synthétique quotidienne puisse être associée à des effets bénéfiques sur les paramètres tels que le poids et les lipides, des essais cliniques contrôlés à plus long terme sont nécessaires, avant d'envisager l'approbation de la thérapie par la LT3 synthétique en usage clinique courant.

Synthèse de la littérature

La monothérapie par la liothyronine (LT3) est évoquée comme une alternative par les recommandations analysées qui néanmoins ne la recommandent pas en routine (29, 48-50, 61, 62).

Cela se justifie par les fluctuations de TSH qu'engendre la LT3, par sa demi-vie courte qui rend son dosage compliqué à stabiliser ainsi qu'en raison de faibles preuves en termes de bénéfice.

La Société italienne d'endocrinologie précise à quels patients la monothérapie par LT3 peut être proposée : les patients atteints de cancer différencié de la thyroïde avant un traitement par radio-iode afin de réduire la durée de l'hypothyroïdie (62).

5.4.3.2. Traitement par l'association liothyronine (LT3) à la lévothyroxine (LT4)

Dans le cas d'une hypothyroïdie primaire traitée, le traitement de référence est la lévothyroxine.

Cependant, plusieurs recommandations évoquent les cas de patients, bien que traités à des doses dites « optimales » associées à une normalisation des dosages de TSH, T4L et T3L, présentent toujours des symptômes et une gêne persistante (29, 50, 62). Les données suggèrent que 5 à 10 % des patients traités par lévothyroxine ont des symptômes persistants d'hypothyroïdie (62).

Lorsque les causes extrathyroïdiennes de la persistance de ces symptômes ont été éliminées, une alternative à la prescription de lévothyroxine par l'association lévothyroxine/liothyronine (LT4 plus LT3) peut être envisagée. Cependant, l'utilisation de l'association LT4 plus LT3 est scientifiquement controversée ; les résultats diffèrent selon les études (63).

Les recommandations ci-après explicitent les indications et dosages pour l'association LT4 plus LT3.

5.4.3.3. Quand proposer l'association LT3 plus LT4 ?

Recommandations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* (29)
- *Italian Association of Clinical Endocrinologists statement-replacement therapy for primary hypothyroidism: a brief guide for clinical practice* (61)
- *Recommendations for treatment of hypothyroidism with levothyroxine and levotriiodothyronine: a 2016 position statement of the Italian Society of Endocrinology and the Italian Thyroid Association* (62)
- *Investigation and management of primary thyroid dysfunction clinical practice guideline, Canada, 2014* (49)
- *Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement, Etats-Unis, 2014* (50)
- *Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism, Amérique centrale, 2013* (51)
- *2012 European Thyroid Association Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism* (63)
- *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, Etat-Unis, 2012* (52)

Consensus d'experts :

- *Evidence Based Use of LT4/LT3 Combinations in Treating Hypothyroidism: A Consensus Document : American Thyroid Association (ATA)/British Thyroid Association (BTA)/European Thyroid Association (ETA), 2020* (65)

Méta-analyse :

- *Benefits and Harms of Levothyroxine/L-Triiodine versus Levothyroxine Monotherapy for Adult Patients with Hypothyroidism: Milan-Alanis et al., Etats-Unis, 2021* (66)

Résultats des recommandations sur l'association LT3 + LT4

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, Royaume-Uni, 2019 (29)	Ne pas proposer systématiquement la liothyronine (LT3) en association avec la lévothyroxine (LT4) car il n'y a pas assez de preuves de ses avantages par rapport à la lévothyroxine en monothérapie, et ses effets indésirables à long terme sont incertains.
Italian Association of Clinical Endocrinologists, 2016, Italie (61)	L'association LT4 + LT3 n'est pas recommandée en routine en raison de son faible niveau de preuves. L'association n'est pas recommandée chez les patients âgés, chez les patients présentant des troubles cardiovasculaires et chez les femmes enceintes. (Grade B, BEL 3.) Un dosage peut être envisagé chez les patients se plaignant de symptômes d'hypothyroïdie avec une TSH normale. Pour ces patients, la présence de troubles sous-jacents sans rapport avec la thyroïde doit d'abord être écartée. (Grade D, BEL 4.)

Italian Society of Endocrinology and Italian Thyroid Association, Italie, 2016 (62)	<p>L'association LT4 + LT3 n'est pas recommandée en routine en raison de son faible niveau de preuves. (Grade 2 /+ 00.)</p> <p>Le traitement par LT4/LT3 peut être envisagé comme une « approche expérimentale » chez les patients ayant une hypothyroïdie avérée qui présentent des symptômes persistants malgré des doses adéquates de L-T4 entraînant une euthyroïdie biochimique après exclusion d'autres causes spécifiques de symptômes persistants. Cette recommandation n'est pas fondée sur des données probantes. (Grade 2 /+ 00.)</p> <p>L'association LT4 + LT3 n'est conseillée que chez les patients adultes symptomatiques présentant une hypothyroïdie avérée, et ce traitement doit être surveillé pour évaluer l'observance et prévenir les complications. (Grade 2 /+ 00.)</p> <p>L'association LT4 + LT3 n'est pas indiquée chez les patients présentant une hypothyroïdie fruste. (Grade 2 /+ 00.)</p> <p>Le traitement par LT4 + LT3 n'est pas recommandé chez les femmes enceintes et les enfants. (Grade 2 /+ 00.)</p> <p>Contre-indications :</p> <p>Le traitement par LT4 + LT3 est contre-indiqué chez les patients présentant une cardiopathie sous-jacente, chez les patients âgés et chez ceux ayant des antécédents d'arythmie et de cardiopathie ischémique chronique. (Grade 1/+ 00.)</p> <p>L'association LT4 + LT3 est contre-indiquée chez les patients présentant des anomalies des voies de conduction cardiaque, comme le démontre un ECG standard par un intervalle P-R raccourci, ce qui peut aider à identifier les patients prédisposés à une tachycardie du nœud A-V. (Grade 1/+ 00.)</p>
Alberta Medical Association, Canada, 2014 (49)	Ne pas utiliser d'association LT3 + LT4.
American Thyroid Association, États-Unis, 2014 (50)	Nous recommandons de ne pas utiliser l'association LT4 + LT3 en routine en raison des résultats controversés de la littérature et du manque de données à long terme. (Grade : preuves insuffisantes.)
Latin American Thyroid Society, 2013, Amérique centrale (51)	L'utilisation systématique de l'association LT4 + LT3 pour les patients ayant une hypothyroïdie n'est pas recommandée. (Grade A.)
European Thyroid Association, Europe, 2012 (63)	<p>Insuffisance des preuves de la supériorité de l'association LT4 + LT3 par rapport à la monothérapie L-T4. (Grade 1/++0.)</p> <p>L'association LT4 + LT3 pourrait être considérée comme une approche expérimentale chez les patients hypothyroïdiens traités par la L-T4 se plaignant malgré une TSH dans l'intervalle de référence, à condition qu'ils aient préalablement intégré la nature chronique de leur maladie et que les maladies auto-immunes associées aient été écartées. (Grade 2/+00.)</p> <p>Le traitement n'est pas recommandé chez les femmes enceintes et les patients présentant des pathologies cardiaques ou une pathologie auto-immune. (Grade 2/+00.)</p>
American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists, États-Unis, 2012 (52)	Les preuves ne soutiennent pas l'utilisation de l'association de lévothyroxine et de L-triiodothyronine pour traiter l'hypothyroïdie. (Grade B, BEL 1.)

Résultats du consensus d'experts ATA/BTA/ETA

Jonklaas <i>et al.</i> , 2020 (65)	<p>Ce document correspond à une conférence de consensus entre experts (sciences fondamentales et endocrinologues) au sujet des recherches fondamentales en cours et à venir en lien avec l'association de lévothyroxine et de triiodothyronine.</p> <p>Il ressort qu'actuellement un certain nombre de pistes explorées <i>in vitro</i> et en modèles murins pourraient expliquer le fait que certains patients présentent des symptômes persistants malgré une TSH normalisée (existence de polymorphisme génétique/de transporteurs d'hormones thyroïdiennes, voies d'actions non thyroïdiennes).</p> <p>Le consensus d'experts se focalise sur la nécessité de conduire des essais thérapeutiques, faisant le constat d'une absence de preuves permettant de trancher sur l'effet de l'association de lévothyroxine et de triiodothyronine.</p> <p>Il émet donc des « recommandations » concernant les pistes de recherche à développer, les patients éligibles à des essais thérapeutiques ainsi que sur les critères de jugement à utiliser pour évaluer l'efficacité du traitement.</p> <p>Patients éligibles pour des essais cliniques sur l'association LT4 + LT3 :</p> <ul style="list-style-type: none">– patients qui ne rapportent pas de soulagement de leurs symptômes (après avoir exclu toute autre cause) avec le traitement par LT4 (75 % consensus) ;– patients traités par au moins 1,2 µg/kg/jour de LT4 (100 % de consensus) ;– patients qui présentent une T3 totale basse à l'initial lors d'une monothérapie par LT4, pour lesquels les résultats pourraient être stratifiés en fonction de la modification de la concentration minimale de T3 totale obtenue avec l'association de lévothyroxine et de L-triiodothyronine (50 % de consensus).
------------------------------------	--

Synthèse de la littérature

Huit recommandations ainsi qu'un consensus d'experts abordent spécifiquement l'association de lévothyroxine à la L-triiodothyronine et ses indications (29, 49-52, 61-63, 65). Pour ces recommandations, l'association LT4 plus LT3 n'est pas recommandée en routine en raison de preuves controversées en termes d'efficacité.

Quatre recommandations ainsi que le consensus d'experts évoquent les indications possibles de l'association LT4 plus LT3, qui relève pour l'instant d'un traitement expérimental :

- patients présentant une hypothyroïdie avérée, des symptômes persistants malgré un traitement par lévothyroxine et une TSH dans l'intervalle de référence du laboratoire (29, 61-63, 65).

Le consensus d'experts précise également que les patients éligibles pour participer à des essais thérapeutiques avec l'association LT3 plus LT4 doivent être entièrement substitués (posologie de LT4 d'au moins 1,2 µg/kg/jour) (65).

Avant d'envisager de proposer cette option thérapeutique, il est nécessaire d'avoir éliminé toutes les autres causes possibles d'une persistance des symptômes (29, 61-63) :

- causes non spécifiques liées à la chronicité de la maladie ;
- maladie auto-immune associée ;
- auto-immunité thyroïdienne ;
- inadéquation de la dose de LT4.

Les deux principales contre-indications à l'association LT4 plus LT3 sont (29, 61-63) :

- la grossesse : en raison de l'absence de données chez le foetus ;

- les pathologies cardiovasculaires (l’Italian Society of Endocrinology et l’Italian Thyroid Association précisent les pathologies cardiaques concernées : antécédents d’arythmie et de cardiopathie ischémique chronique ; anomalies des voies de conduction cardiaque).

La méta-analyse de Milan-Alanis *et al.* (66) publiée en 2021 s’intéresse aux bénéfices et aux risques associés à la thérapie combinée LT4 plus LT3 en comparaison de la monothérapie par LT4. L’étude montre que la thérapie combinée n’est pas meilleure que la monothérapie, quel que soit le critère de jugement : signes cliniques, qualité de vie, dépression, détresse psychologique ou fatigue. Son intérêt est retrouvé uniquement en termes de préférence de prise par les patients. En conséquence, les auteurs indiquent que la thérapie combinée est à intégrer dans une décision médicale partagée entre le patient et son médecin.

5.4.3.4. Quelle posologie/dose pour l’association LT3 + LT4 ?

Recommendations :

- *Italian Association of Clinical Endocrinologists statement-replacement therapy for primary hypothyroidism: a brief guide for clinical practice, Italie, 2016* (61)
- *Recommendations for treatment of hypothyroidism with levothyroxine and levothyroxine: a 2016 position statement of the Italian Society of Endocrinology and the Italian Thyroid Association* (62)
- *2012 European Thyroid Association Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism* (63)

Consensus d’experts :

- *Evidence Based Use of LT4/LT3 Combinations in Treating Hypothyroidism: A Consensus Document: American Thyroid Association (ATA)/British Thyroid Association (BTA)/European Thyroid Association (ETA), 2020* (65)

Résultats des recommandations sur la posologie/la dose de LT4 + LT3

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
Italian Association of Clinical Endocrinologists, 2016 (61)	En raison de l’augmentation de la dose due aux rapports LT4/LT3 non physiologiques des combinaisons fixes, nous recommandons l’administration séparée de LT3 en petites doses quotidiennes divisées : rapport suggéré LT4 : LT3, 10:1 à 20:1. (Grade C BEL 4.)
Italian Society of Endocrinology and Italian Thyroid Association, Italie, 2016 (62)	Les produits avec une association fixe contenant un mélange de doses synthétiques de L-T4 et de L-T3 doivent être évités car leur rapport fixe ne permet pas aux cliniciens de personnaliser le traitement. (Grade 1/+ 00.) Des préparations séparées de L-T4 et de L-T3 doivent être utilisées chez les patients ayant une hypothyroïdie si un traitement par l’association LT3 + LT4 est indiqué. (Grade 1/+ 00.)
European Thyroid Association, Europe, 2012 (63)	Il est suggéré de commencer un traitement combinant L-T4 + L-T3 selon un rapport de dose L-T4/L-T3 compris entre 13:1 et 20:1 en poids. (Grade 2/+00.) Alors que LT4 peut être administré une fois par jour, la dose quotidienne de LT3 doit être divisée (si possible) en deux doses (une avant le matin à jeun avant le bol alimentaire et la plus importante au coucher). (Grade 2/+00.) Comme les préparations associant LT4 + LT3 actuellement disponibles contiennent un rapport de dose T4/L-T3 inférieur à 13:1, il est recommandé d’utiliser des comprimés séparés LT4 et de LT3. (Grade 1/+00.)

Résultats du consensus d'experts ATA/BTA/ETA

Jonklaas <i>et al.</i> , 2020 (65)	Ce consensus a émis des suggestions pour des essais cliniques concernant la formulation de la LT3 et la cible thérapeutique du traitement par l'association LT3 + LT4 selon : <ul style="list-style-type: none">l'objectif des études sur l'association LT4/LT3 devrait être d'atteindre un rapport T3L/T4L physiologique (67 % consensus) ;si un traitement par LT3 à libération immédiate est utilisé, il doit être administré au moins deux fois par jour (100 % consensus) ;l'utilisation de préparations de LT3 à libération prolongée est souhaitable dans les essais d'association LT4/LT3 pour obtenir des concentrations physiologiques d'hormones thyroïdiennes. Cependant, aucun traitement à libération prolongée de LT3 n'est disponible à l'heure actuelle (100 % consensus).
------------------------------------	---

Synthèse de la littérature

Selon les recommandations, il est préférable de proposer des comprimés séparés de LT4 et de LT3 car les associations fixes ne permettent pas d'obtenir un ratio LT4/LT3 physiologique et sont difficilement maniables pour des adaptations personnalisées (61-63).

Le consensus d'experts est le seul document évoquant la notion de cible thérapeutique pour l'association LT4 plus LT3 et suggère d'atteindre un rapport T3 libre/T4 libre qui reproduise les concentrations physiologiques (65).

Deux recommandations indiquent que le ratio LT4/LT3 devrait être entre 10:1 et 20:1 (61, 63).

Le consensus d'experts suggère que l'utilisation de LT3 à libération prolongée serait préférable pour atteindre un ratio T3 libre/T4 libre physiologique (65).

5.4.3.5. Quelles limites pour l'association LT4 plus LT3 ?

Recommendations :

- Recommendations for treatment of hypothyroidism with levothyroxine and levotriiodothyronine: a 2016 position statement of the Italian Society of Endocrinology and the Italian Thyroid Association (62)*
- 2012 European Thyroid Association Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism (63)*

Promoteur, année, pays, référence	Recommendations
Italian Society of Endocrinology and Italian Thyroid Association, Italie, 2016 (62)	L'association LT4 + LT3 doit être interrompue en l'absence d'amélioration clinique. En cas d'effets indésirables : arrêt immédiat du traitement. En cas de survenue d'arythmies auriculaires ou d'autres évènements cardiaques : procéder à des examens spécifiques tels qu'un ECG, un holter ECG et une échocardiographie-doppler.
European Thyroid Association, Europe, 2012 (63)	L'association LT4 + LT3 est à arrêter en l'absence d'amélioration après 3 mois (2/++0).

Synthèse de la littérature

Selon les recommandations, il faut envisager de stopper l'association LT4 + LT3 en l'absence d'amélioration clinique.

L'European Thyroid Association précise que la durée du traitement d'essai est de 3 mois conformément à la durée des études cliniques (63).

L'Italian Society of Endocrinology et l'Italian Thyroid Association précisent également qu'en cas de survenue d'évènement cardiovasculaire, le traitement doit être arrêté (62).

5.4.4. Les traitements non recommandés

Recommendations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* (29)
- *Italian Association of Clinical Endocrinologists statement-replacement therapy for primary hypothyroidism: a brief guide for clinical practice, Italie, 2016* (61)
- *Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee, Royaume-Uni, 2016* (48)
- *Recommendations for treatment of hypothyroidism with levothyroxine and levothyroxine: a 2016 position statement of the Italian Society of Endocrinology and the Italian Thyroid Association* (62)
- *Investigation and management of primary thyroid dysfunction clinical practice guideline, Canada, 2014* (49)
- *Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement, Etats-Unis, 2014* (50)
- *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, Etat-Unis, 2012* (52)

Résultats des recommandations sur les traitements non recommandés

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, 2019, Royaume-Uni (29)	Ne pas proposer d'extraits naturels thyroïdiens en cas d'hypothyroïdie primaire, du fait d'un manque de preuves des bénéfices au regard de la lévothyroxine, et d'une incertitude sur les effets indésirables à long terme. Les extraits thyroïdiens naturels n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché en Grande-Bretagne. Pas de recommandations émises sur l'utilisation des hormones thyroïdiennes recombinantes humaines dans le traitement de l'hypothyroïdie primaire.
Italian Association of Clinical Endocrinologists, 2016, Italie (61)	Les informations sont insuffisantes pour soutenir l'utilisation d'extraits thyroïdiens dans le traitement de l'hypothyroïdie. (Grade C, BEL 4.)
British Thyroid Association, Royaume-Uni, 2016 (48)	Il n'y a pas de preuves convaincantes pour soutenir l'utilisation systématique d'extraits thyroïdiens, de préparations contenant de l'iode, de compléments alimentaires et de préparations en vente libre. (Grade 1/+00.)
Italian Society of Endocrinology and Italian Thyroid	L'utilisation systématique d'extraits thyroïdiens, de préparations contenant de l'iode, de compléments alimentaires et de nutraceutiques n'est pas recommandée chez les patients en hypothyroïdie,

Association, Italie, 2016 (62)	car ces composés peuvent entraîner des concentrations élevées de T3 et provoquer des symptômes de thyrotoxicose. (Grade 1/+++.) L'hormonothérapie thyroïdienne, les préparations contenant de l'iode, les compléments alimentaires et les nutraceutiques ne sont pas recommandés chez les personnes euthyroïdiennes présentant des symptômes d'hypothyroïdie, chez les patients obèses ou déprimés. (Grade 1/+++.)
Alberta Medical Association, Canada, 2014 (49)	Ne pas utiliser de thyroïde desséchée.
American Thyroid Association, États-Unis, 2014 (50)	Bien qu'une étude de courte durée ait montré que certains patients peuvent préférer le traitement à base d'extraits, il n'y a pas de données à long terme de bonne qualité pour documenter la supériorité de ce traitement par rapport à la thérapie par L-T4. De plus, il existe des difficultés liées à l'utilisation d'extraits thyroïdiens (T3 supra physiologiques) avec une absence de données de sécurité à long terme. (Grade 1/++0.)
American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists, États-Unis, 2012 (52)	La thyroïde desséchée ne doit pas être utilisée dans le traitement de l'hypothyroïdie. (Grade B, BEL1.) Les compléments alimentaires ne sont pas recommandés dans le traitement de l'hypothyroïdie en raison de l'absence de preuve de leur efficacité. (Grade C, BEL 3.)

Synthèse de la littérature

Il existe plusieurs alternatives possibles : thyroïde desséchée, extraits thyroïdiens, compléments alimentaires et préparations contenant de l'iode.

Selon les recommandations, le manque de preuves en termes d'efficacité et de profil de sécurité à long terme, ne permet pas de les recommander (29, 48-50, 52, 61, 62).

5.5. Suivi des patients traités pour une hypothyroïdie avérée

Pour les patients présentant une hypothyroïdie avérée, le suivi sous traitement permet d'ajuster la dose pour atteindre l'objectif thérapeutique, mais également améliorer le ressenti du patient.

5.5.1. Quel suivi réaliser ?

Recommandations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019 (29)*
- *Italian Association of Clinical Endocrinologists statement-replacement therapy for primary hypothyroidism: a brief guide for clinical practice, Italie, 2016 (61)*
- *Hypothyroïdie, Pertinence des soins, France, 2019 (47)*
- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder, Canada, 2014 (24)*
- *Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee, Royaume-Uni, 2016 (48)*
- *Italian Association of Clinical Endocrinologists statement-replacement therapy for primary hypothyroidism: a brief guide for clinical practice, Italie 2016 (61)*
- *Investigation and management of primary thyroid dysfunction clinical practice guideline, Canada, 2014 (49)*

- *Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement, Etats-Unis, 2014* ([50](#))
- *Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism, Amérique centrale, 2013* ([51](#))
- *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, Etat-Unis, 2012* ([52](#))

Résultats des recommandations pour le suivi des patients traités pour une hypothyroïdie avérée

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, Royaume-Uni, 2019 (29)	Le suivi est réalisé par le dosage de la TSH qui doit se situer dans l'intervalle de référence.
Haute Autorité de santé, France, 2019 (47)	Le suivi est réalisé par dosage de la TSH, l'interrogatoire et l'examen clinique.
British Columbia Guidelines, Canada, 2018 (24)	Le suivi est réalisé à l'aide du dosage de la TSH.
British Thyroid Association, Royaume-Uni, 2016 (48)	Le suivi comprend le dosage de la TSH et le suivi des symptômes des patients.
Italian Association of Clinical Endocrinologists, Italie, 2016 (61)	Le suivi doit prendre en compte le dosage de la TSH, mais également le ressenti du patient. [Grade D, BEL 4.]
Alberta Medical Association, Canada, 2014 (49)	Le suivi est fait par dosage de la TSH.
American Thyroid Association, États-Unis, 2014 (50)	Bien qu'il puisse être utile de suivre longitudinalement l'évolution des symptômes cliniques chez les patients traités pour une hypothyroïdie, les symptômes seuls manquent de sensibilité et de spécificité et ne sont donc pas recommandés pour juger de l'adéquation du remplacement en l'absence d'évaluation biochimique. (Recommandation faible. Faible niveau de preuve.) Par conséquent, les signes cliniques doivent être surveillés et mis en perspective des valeurs de la TSH, des comorbidités pertinentes et des autres causes potentielles. (Recommandation faible. Faible niveau de preuve.) Les biomarqueurs tissulaires de l'action des hormones thyroïdiennes ne sont pas recommandés pour une utilisation clinique en routine, car ces paramètres ne sont ni sensibles, ni spécifiques, ni facilement disponibles ou normalisés. (Recommandation faible. Faible niveau de preuve.)
Latin America Thyroid Society, Amérique centrale, 2013 (51)	Le suivi est fait par surveillance de la TSH. Le dosage de la T4L peut être réalisé en début de traitement. (Grade D.)
American Thyroid Association/American Association of Clinical	Le suivi du traitement se fait par dosage de la TSH. (Grade B, BEL 1.)

Synthèse de la littérature

Le suivi des patients traités est abordé selon deux modalités :

- un suivi biologique : dosage de la TSH pour l'ensemble des recommandations (une seule associe la T4L) (24, 29, 47-52, 61).
- un suivi clinique : interrogatoire et surveillance des signes cliniques (47, 48, 50, 61).

Les recommandations dans leur ensemble s'accordent sur le suivi biologique par le dosage de la TSH ; l'objectif thérapeutique étant la normalisation de la TSH dans l'intervalle de référence.

Une seule recommandation propose d'associer le dosage de la T4L à celui de la TSH, en se référant au dosage lors de l'initiation du traitement (51).

Quatre recommandations évoquent un suivi également clinique tenant compte du ressenti du patient (47, 48, 50, 61).

L'American Thyroid Association précise que les symptômes manquent de spécificité et doivent être mis en perspective des concentrations de la TSH (50).

Une seule recommandation aborde les biomarqueurs tissulaires de l'action des hormones thyroïdiennes pour le suivi mais précise qu'ils ne sont pas recommandés pour une utilisation clinique en routine (50).

5.5.2. À quelle fréquence réaliser le suivi des patients en phase d'équilibration ?

Recommandations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* (29)
- *Hypothyroïdie. Fiche de pertinence des soins, France, 2019* (47)
- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder, Canada, 2014* (24)
- *Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee, Royaume-Uni, 2016* (48)
- *Italian Association of Clinical Endocrinologists statement-replacement therapy for primary hypothyroidism: a brief guide for clinical practice, Italie, 2016* (61)
- *Investigation and management of primary thyroid dysfunction clinical practice guideline, Canada, 2014* (49)
- *Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement, Etats-Unis, 2014* (50)
- *Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism, Amérique centrale, 2013* (51)
- *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, Etat-Unis, 2012* (52)

Résultats des recommandations pour le suivi des patients traités en phase d'équilibration

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, Royaume-Uni, 2019 (29)	<p>Le délai, pour restaurer la TSH dans l'intervalle de référence, peut atteindre 6 mois, en particulier pour les personnes ayant une TSH très élevée avant la mise sous traitement par la lévothyroxine ou en cas de période prolongée d'hypothyroïdie non traitée.</p> <p>Il est recommandé de doser la TSH tous les 3 mois jusqu'à stabilisation (2 mesures similaires dans l'intervalle de référence à 3 mois d'intervalle) pour les patients sous lévothyroxine pour une hypothyroïdie primaire.</p>
Haute Autorité de santé, France, 2019 (47)	<p>Le dosage de la TSH est recommandé 6-8 semaines après le début du traitement par lévothyroxine ou après tout changement de dose ou de spécialité.</p> <p>Lors de l'instauration ou de toute modification du traitement par lévothyroxine, la personne doit être informée de la nécessité de consulter son médecin en cas de persistance ou de réapparition des symptômes de déséquilibre thyroïdien. Ils décideront ensemble, si besoin, de modifications du traitement et/ou de dosages biologiques.</p>
British Columbia Guidelines, Canada, 2018 (24)	<p>Le dosage de la TSH peut être renouvelé au moins 6 semaines après le début du traitement et/ou en cas de modification de la dose d'hormones thyroïdiennes de substitution.</p>
British Thyroid Association, Royaume-Uni, 2016 (48)	<p>Après le début de la thérapie, la TSH doit être contrôlée après 6-8 semaines et la dose de L-T4 doit être ajustée jusqu'à l'obtention d'une TSH stable. (Grade 1/+00.)</p>
Italian Association of Clinical Endocrinologists, Italie, 2016 (61)	<p>Le dosage de la TSH est à réaliser 4-6 semaines après le début du traitement. (Grade B, BEL 2.)</p> <p>En cas de modification dans le choix de la formulation, une surveillance est à réaliser à 4-6 semaines. (Grade B, BEL 3.)</p>
Alberta Medical Association, Canada, 2014 (49)	<p>Le dosage de la TSH est à réaliser 8-12 semaines après le début du traitement et à chaque changement de dose jusqu'à atteindre une TSH stable.</p>
American Thyroid Association, États-Unis, 2014 (50)	<p>Une évaluation de la TSH est à réaliser 4 à 6 semaines après tout changement de dose. (Grade 1/++0.)</p> <p>Les ajustements de dose doivent être effectués en cas de variation importante du poids, avec le vieillissement et la grossesse, avec une évaluation de la TSH 4 à 6 semaines après tout changement de dose. (Grade 1/++0.)</p>
Latin America Thyroid Society, 2013, Amérique centrale (51)	<p>Le comité recommande une surveillance de la TSH 6 à 8 semaines après toute modification de la dose de lévothyroxine. (Grade D.)</p>
American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists, États-Unis, 2012 (52)	<p>Le dosage de la TSH doit être réalisé 4-8 semaines après le début du traitement ou tout changement dans la dose. (Grade B, BEL 2.)</p> <p>Les ajustements de dose sont guidés par le dosage de la TSH 4 à 8 semaines après le début du traitement, ou après un changement de dose ou modification de la préparation à base de L-thyroxine.</p>

Synthèse de la littérature

Le suivi se fait par le dosage de la TSH 6 à 8 semaines après le début du traitement. C'est la modalité la plus souvent évoquée dans les recommandations (24, 47, 48, 51).

D'autres fréquences sont évoquées :

- tous les 3 mois (29) ;
- 4 à 6 semaines après le début du traitement (50, 52, 61) ;
- 8 à 12 semaines après le début du traitement (49).

Plusieurs situations nécessitent une surveillance de la TSH (24, 47, 49, 50, 52) (61) :

- en début de traitement ;
- en cas de changement de dose ;
- en cas de variation physiologique importante : poids, âge, grossesse ;
- en cas de changement de spécialité à base de lévothyroxine.

5.5.3. Quand considérer que le patient est équilibré ?

Recommandations :

- *Thyroid disease: assessment and management. Royaume-Uni, 2019* (29)
- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder, Canada, 2014* (24)
- *Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee, Royaume-Uni, 2016* (48)
- *Investigation and management of primary thyroid dysfunction clinical practice guideline, Canada, 2014* (49)
- *Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism, Amérique centrale, 2013* (51)
- *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, Etat-Unis, 2012* (52)

Résultats des recommandations sur la notion de patient équilibré

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, Royaume-Uni, 2019 (29)	Pour les adultes qui prennent de la lévothyroxine pour une hypothyroïdie primaire, il est recommandé de doser la TSH tous les 3 mois jusqu'à stabilisation (2 dosages similaires dans l'intervalle de référence à 3 mois d'intervalle).
British Columbia Guidelines, Canada, 2018 (24)	TSH normalisée avec le traitement.
British Thyroid Association, Royaume-Uni, 2016 (48)	Obtention d'une TSH normalisée dans l'intervalle de référence du laboratoire.
Alberta Medical Association, Canada, 2014 (49)	TSH équilibrée.

Latin America Thyroid Society, 2013, Amérique centrale (51)	Dosage de TSH dans l'intervalle de référence retrouvé à 6 mois.
American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists, États-Unis, 2012 (52)	Dosage de TSH dans l'intervalle de référence retrouvé à 6 mois.

Synthèse de la littérature

Selon les recommandations, le patient est considéré comme équilibré lorsque la TSH est normalisée.

Seule la recommandation du NICE (29) précise le nombre de dosage nécessaires avant de considérer le traitement comme équilibré : deux dosages de TSH similaires, dans l'intervalle de référence du laboratoire, à 3 mois d'intervalle.

Deux recommandations considèrent que le patient est équilibré lorsque la concentration TSH se situe dans l'intervalle de référence à 6 mois d'intervalle (51, 52).

5.5.4. Quels suivi et conduite à tenir pour les patients dont la TSH reste instable et/ou en cas de persistance des signes cliniques ?

Recommendations :

- *Thyroid disease: assessment and management. Royaume-Uni, 2019 (29)*
- *Hypothyroïdie. Fiche de pertinence des soins, France, 2019 (47)*
- *Recommendations for treatment of hypothyroidism with levothyroxine and levothyroxine: a 2016 position statement of the Italian Society of Endocrinology and the Italian Thyroid Association (62)*
- *Italian Association of Clinical Endocrinologists statement-replacement therapy for primary hypothyroidism: a brief guide for clinical practice, Italie, 2016 (61)*
- *Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement, Etats-Unis, 2014 (50)*
- *Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism, Amérique centrale, 2013 (51)*

Résultats des recommandations en cas de TSH instable, de persistance des signes cliniques

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, Royaume-Uni, 2019 (29)	Dosage de T4L et de TSH en cas de persistance de symptômes d'hypo thyroïdie sous lévothyroxine. Si les symptômes persistent, la dose de lévothyroxine doit être ajustée mais sans recourir à des doses qui entraînent une suppression de la TSH ou une thyrotoxicose.
Haute Autorité de santé, France, 2019 (47)	Le dosage de la T4L peut être utile en cas de difficulté d'équilibration ou de discordance entre la clinique et la biologie.
Italian Society of Endocrinology and Italian Thyroid	Une dose et/ou une administration de L-T4 inefficace, des interférences liées à des médicaments administrés pour des maladies concomitantes et une malabsorption du L-T4

Association, Italie, 2016 (62)	doivent être recherchés chez les patients présentant une TSH élevée de manière persistante malgré une dose théoriquement adéquate de L-T4. (Grade 1/++.)
Italian Association of Clinical Endocrinologists, Italie, 2016 (61)	Chez les patients dont les concentrations sont instables (en dehors de l'intervalle de référence), une recherche approfondie des facteurs pouvant affecter l'efficacité du traitement et l'observance du patient doit être effectuée. Si nécessaire, la modification de la dose quotidienne de LT4 ou le passage à une formulation différente de LT4 peuvent être envisagés. (Grade B, BEL 2.)
American Thyroid Association, États-Unis, 2014 (50)	Si les patients présentent des fluctuations inattendues de leur TSH ou des concentrations élevées de façon persistante malgré la prescription de fortes doses de LT4, les facteurs affectant la formulation, l'absorption et le métabolisme de LT4 peuvent être étudiés. L'observance du traitement doit également être évaluée.
Latin America Thyroid Society, 2013, Amérique centrale (51)	<p>Le groupe d'experts recommande d'envisager d'éventuelles interactions médicamenteuses (grade B) ainsi que les syndromes de malabsorption qui peuvent altérer l'absorption et le métabolisme de la lévothyroxine. Grade D. (après élimination d'autres causes comme le manque d'observance, une mauvaise prise)</p> <p>Si les symptômes de l'hypothyroïdie persistent malgré un traitement adéquat, les autres comorbidités doivent être écartées. Grade C.</p> <p>Ne pas augmenter les doses de lévothyroxine ni recourir à l'association LT4-LT3.</p> <p>Grade B.</p>

Synthèse de la littérature

Deux types de contexte sont évoqués :

- d'une part des concentrations de TSH instables : fluctuations à l'intérieur et hors de l'intervalle de référence malgré de forte dose de lévothyroxine ;
- d'autre part la persistance de symptômes malgré un traitement substitutif à des doses en adéquation avec le poids corporel.

Quatre recommandations abordent le cas des patients présentant une concentration instable de TSH malgré de fortes doses de lévothyroxine ou malgré des doses en adéquation avec le poids corporel (50, 51, 61, 62). Selon ces recommandations, il est nécessaire d'explorer les causes de ces fluctuations : observance du traitement, malabsorption, interactions médicamenteuses, comorbidités affectant le métabolisme et l'absorption de la lévothyroxine...

Le NICE (29) et la Latin American Thyroid Society (51) se focalisent uniquement sur la persistance des signes cliniques d'hypothyroïdie avec une recherche des causes possibles : comorbidités, observance du traitement.

Elles s'opposent sur la conduite à tenir. Le NICE recommande d'augmenter la dose de lévothyroxine en évitant la survenue de thyrotoxicose (29) tandis que la Latin American Thyroid Society déconseille l'augmentation des doses de LT4 (51).

Seules deux recommandations (29, 47) abordent la question des dosages biologiques en cas de persistance de signes cliniques et recommandent de réaliser un dosage de la T4 libre afin d'évaluer l'observance du traitement.

5.5.5. Quel est le suivi des patients équilibrés ?

Résultats des recommandations sur le suivi des patients équilibrés

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, Royaume-Uni, 2019 (29)	Dosage de la TSH une fois par an une fois le traitement stabilisé.
Haute Autorité de santé, France, 2019 (47)	<p>Si la personne est bien équilibrée sous traitement par lévothyroxine, la surveillance s'effectue annuellement par un interrogatoire, un examen clinique et un dosage de la TSH.</p> <p>L'examen annuel doit permettre de vérifier l'efficacité du traitement (symptômes d'hypothyroïdie, TSH) ainsi que sa bonne tolérance. Si dans l'intervalle la personne ressent une réapparition de symptômes évocateurs de déséquilibre thyroïdien, il est nécessaire qu'elle consulte son médecin.</p> <p>Il est rappelé que la lévothyroxine est un médicament à marge thérapeutique étroite. Pour des personnes traitées bien équilibrées et sans effet indésirable, il n'y a pas lieu de changer de traitement.</p> <p>Si le médicament n'est pas disponible sur le marché et qu'il est nécessaire d'en changer, il est alors recommandé de mettre en œuvre une surveillance clinique et biologique adaptée.</p>
British Columbia Guidelines, Canada, 2018 (24)	Une fois que la TSH s'est normalisée avec le traitement, elle doit être contrôlée annuellement, à moins qu'une nouvelle indication ne se présente. Cela permet de confirmer l'adéquation de la dose de traitement et l'observance du traitement.
British Thyroid Association, Royaume-Uni, 2016 (48)	Après stabilisation de la TSH, vérification annuelle de la TSH. (Grade 1/+00.)
Italian Society of Endocrinology and Italian Thyroid Association, Italie, 2016 (62)	Les « switchs » de formulation de LT4 sont à éviter en raison des potentiels effets indésirables, particulièrement chez les patients « à risque » (hypothyroïdie sévère, grossesse, âge avancé, cancer de la thyroïde, maladie cardiaque ou osseuse). (Grade 1/+++.)
Italian Association of Clinical Endocrinologists, Italie, 2016 (61)	Maintien du patient à la même dose et avec la même formulation de LT4 si le traitement est efficace sur le plan biochimique et clinique et si la TSH est constante. (Grade A, BEL 2.)
Alberta Medical Association, Canada, 2014 (49)	Une fois que la dose est stable, un dosage de la TSH annuel est suffisant.
American Thyroid Association, États-Unis, 2014 (50)	Les « switchs » entre les différentes spécialités de lévothyroxine pourraient potentiellement entraîner des variations des doses administrées et doivent être généralement évités chez les patients équilibrés. (Grade 2/++0.)
Latin America Thyroid Society, 2013, Amérique centrale (51)	<p>Le comité recommande une surveillance annuelle de la TSH à vie une fois l'euthyroïdisme atteint. (Grade D.)</p> <p>Pour prévenir les variations de bioéquivalence entre différents produits, il est suggéré d'éviter les changements de spécialités de lévothyroxine pendant le traitement. (Grade D.)</p>
American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists, États-Unis, 2012 (52)	Les personnes qui reprennent le traitement par de la lévothyroxine après une interruption (moins de 6 semaines) et sans événement cardiaque intercurrent ou perte de poids marquée peuvent reprendre leurs doses de substitution précédentes. (Grade D, BEL 4.)

Synthèse de la littérature

L'ensemble des recommandations s'accordent sur un suivi annuel de la TSH une fois que la TSH d'un patient traité est stabilisée (24, 48, 49, 51, 52, 61).

Selon les recommandations, lorsque le patient est bien équilibré avec son traitement, il n'est pas recommandé de changer de traitement ; il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite (47, 50, 51, 61, 62).

Néanmoins, si le médicament n'est pas disponible sur le marché et qu'il est nécessaire d'en changer, il est alors recommandé de mettre en place de nouveau une surveillance clinique et biologique adaptée (47).

5.6. Indications de traitement dans l'hypothyroïdie fruste

Recommandations :

- *Thyroid disease: assessment and management. Royaume-Uni, 2019* (29)
- *Hypothyroïdie. Fiche de pertinence des soins, France, 2019* (47)
- *Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline, Royaume-Uni, 2019* (67)
- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder, Canada, 2018* (24)
- *Investigation and management of primary thyroid dysfunction clinical practice guideline, Canada, 2014* (49)
- *Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism, Amérique centrale, 2013* (51)
- *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, Etat-Unis, 2012* (52)
- *The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults: recommendations of the thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013* (55)
- *2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism* (54)
- *Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge, France, 2007* (58)

Revue Cochrane :

- *Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism, Villar et al., 2007* (68)

Résultats des recommandations sur les indications de traitement de l'hypothyroïdie fruste

Promoteur, année, pays	Recommandations
NICE, Royaume-Uni, 2019 (29)	Tenir compte de caractéristiques qui pourraient suggérer une maladie sous-jacente de la thyroïde pour discuter l'initiation ou pas d'un traitement en cas d'hypothyroïdie fruste : des symptômes d'hypothyroïdie, un traitement antérieur à l'iode radioactif ou une chirurgie de la thyroïde, ou des titres élevés d'auto-anticorps thyroïdiens. Envisager la lévothyroxine en cas d'hypothyroïdie fruste si la TSH ≥ 10 mUI/L à 2 reprises et à 3 mois d'intervalle (la probabilité d'une normalisation de la TSH est plus faible). Envisager 6 mois d'essai de traitement par lévothyroxine pour les adultes de moins de 65 ans présentant une hypothyroïdie fruste en cas de :

	<ul style="list-style-type: none"> – TSH supérieure à l'intervalle de référence mais inférieure à 10 mUI/L à 2 reprises à trois mois d'intervalle ET – présence de symptômes d'hypothyroïdie.
Haute Autorité de santé, France, 2019 (47)	<p>Le traitement par lévothyroxine ne doit pas être initié sans qu'il ne soit réalisé au préalable au moins un dosage de TSH.</p> <p>En cas d'hypothyroïdie fruste, si la TSH est supérieure à 10 mUI/L lors de 2 examens successifs, un traitement par lévothyroxine doit être discuté avec la personne.</p> <p>Le but du traitement par lévothyroxine est de prévenir l'évolution vers une hypothyroïdie avérée et ses conséquences. Il existe une association entre l'élévation de la TSH > 10 mUI/L et le risque cardiovasculaire dans certaines études observationnelles. Néanmoins, il n'y a pas d'évidence forte à ce jour démontrant que le traitement des hypothyroïdies frustes diminue le risque cardiovasculaire et la décision thérapeutique doit être discutée au cas par cas en prenant en compte le ressenti de la personne et les signes cliniques.</p>
BMJ rapid recommandation, Royaume-Uni, 2019 (67)	Recommande fortement de ne pas traiter les adultes présentant une hypothyroïdie fruste (grade A) en raison de l'absence de bénéfices cliniques au regard de l'impact d'un traitement au long cours.
British Columbia Guidelines, Canada, 2018 (24)	<p>Le traitement de l'hypothyroïdie fruste est recommandé lorsque la TSH est > 10 mUI/L.</p> <p>Le traitement peut être envisagé lorsque la TSH si situe entre la limite supérieure de l'intervalle de référence mais est ≤ 10 mUI/L et associée à des :</p> <ul style="list-style-type: none"> – symptômes évocateurs d'hypothyroïdie ; – anticorps anti-TPO élevés ; – signes de maladie cardiovasculaire athérosclérotique, d'insuffisance cardiaque ou facteurs de risque associés à ces maladies ; – une grossesse
Alberta Medical Association, Canada, 2014 (49)	<p>L'indication de traitement dépend du résultat du dosage de la TSH chez les patients présentant des signes cliniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> – si TSH > 10 mUI/L → traiter ; – si TSH entre 4-10 mUI/L, doser la T4L et décider en fonction : <ul style="list-style-type: none"> – T4L basse → traiter, – T4L normale → choix du traitement selon les signes cliniques, la présence de goitre, de grossesse, d'anticorps anti-TPO. <p>Si la thérapie n'est pas débutée, répéter le dosage de la TSH 6 à 12 mois plus tard.</p>
Latin America Thyroid Society, 2013, Amérique centrale (51)	<p>La mise sous traitement demeure controversée et reste une décision au cas par cas basée sur le jugement clinique.</p> <p>Le panel suggère de traiter tous les patients dont la TSH est > 10 mUI/L persistante car la probabilité d'évoluer vers la forme avérée est accrue de même que le risque d'insuffisance cardiaque congestive, de maladie cardiovasculaire et de mortalité. (Grade A)</p> <p>Pour les patients de moins de 65 ans dont la TSH est légèrement augmentée (4,5-10 mUI/L), en particulier lorsque la TSH est de manière persistante > 7 mUI/L, un traitement doit être envisagé en cas de risque cardiovasculaire accru (par exemple, antécédents de maladie cardiovasculaire, diabète, dyslipidémie, hypertension, syndrome métabolique). (Grade A)</p> <p>Pour les patients présentant une légère augmentation persistante de la TSH avec des anticorps anti-TPO positifs et des résultats d'échographie thyroïdienne typiques d'une thyroïdite auto-immune, un traitement pourrait encore être envisagé. (Grade B)</p>
American Thyroid Association/American Association of Clinical	Un traitement doit être envisagé pour les patients avec une TSH entre la limite supérieure de l'intervalle de référence du laboratoire et 10 mUI/L, en particulier si les patients présentent des symptômes suggérant une hypothyroïdie, des anticorps anti-TPO positifs ou des

Endocrinologists, États-Unis, 2012 (52)	<p>signes de maladie cardiovasculaire athérosclérotique, d'insuffisance cardiaque ou de facteurs de risque associés à ces maladies. (Grade B, BEL 1)</p> <p>Chez les patients souffrant d'hypothyroïdie fruste, la dose initiale de L-thyroxine est généralement inférieure à celle requise dans le traitement de l'hypothyroïdie avérée. Une dose quotidienne de 25 à 75 µg doit être envisagée, en fonction du degré d'élévation de la TSH. Les ajustements ultérieurs doivent être guidés par la réponse clinique et les examens biologiques lors du suivi. (Grade B, BEL 2)</p>
Société brésilienne d'endocrinologie, 2013, Brésil (55)	<p>Le traitement ne doit être envisagé que pour les patients présentant une hypothyroïdie fruste persistante et après confirmation des concentrations de TSH après 3 à 6 mois. (Grade A.)</p> <p>Le consensus recommande un traitement par de la lévothyroxine pour tous les patients présentant une hypothyroïdie fruste persistante et des concentrations de TSH ≥ 10 mUI/L en raison du risque : de progression vers une hypothyroïdie avérée, d'insuffisance cardiaque, de coronaropathie et de mortalité. (Grade A.)</p> <p>En cas de TSH < 10 mUI/L, le traitement peut être discuté dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – anticorps anti-TPO positifs chez une femme et/ou échographie qui suggère une thyroïdite de Hashimoto avec un augmentation progressive des concentrations de TSH en raison du risque de progression vers une hypothyroïdie avérée. (Grade B) ; – patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire préexistante ou présentant un risque cardiovasculaire élevé (par exemple, syndrome métabolique, dyslipidémie, diabète, hypertension artérielle). (Grade A.)
European Thyroid Association, 2013, Europe (54)	<p>Si âge < 65 ans et TSH > 10 mUI/L :</p> <ul style="list-style-type: none"> – traiter par lévothyroxine (forte recommandation, preuve modérée). <p>Si âge < 65 ans et TSH < 10 mUI/L et symptômes évocateurs d'hypothyroïdie :</p> <ul style="list-style-type: none"> – envisager un essai de traitement par L-thyroxine (suggestion, preuve modérée). <p>Les patients souffrant d'hypothyroïdie fruste persistante et de goitre diffus ou nodulaire doivent être traités par L-thyroxine dans le but de normaliser la TSH (suggestion, preuve modérée).</p>
Haute Autorité de santé, 2007, France (58)	<ul style="list-style-type: none"> – Risque élevé d'évolution vers une hypothyroïdie avérée : TSH > 10 mUI/L et/ou présence d'anticorps anti-TPO : le traitement est recommandé. – Risque faible d'évolution : TSH < 10 mUI/L et absence d'anticorps anti-TPO : il est recommandé de surveiller la TSH à 6 mois puis tous les ans. – Situation intermédiaire TSH entre 4 et 10 mUI/L : l'instauration d'un traitement peut se discuter (accord professionnel) devant la présence d'anticorps anti-TPO ou de signes cliniques très évocateurs d'hypothyroïdie (risque intermédiaire de progression) ou d'une hypercholestérolémie.

Synthèse de la littérature

La recommandation du BMJ [\(67\)](#) est la seule à déconseiller fortement le traitement d'une hypothyroïdie fruste, quel que soit le contexte. En effet, elle considère qu'il n'existe aucun bénéfice clinique chez le sujet jeune (moins de 65 ans) ; le manque de données sur l'impact d'un traitement au long cours incite à déconseiller l'initiation du traitement.

Toutes les autres recommandations (européennes, françaises, britanniques, américaines, latino-américaines et brésiliennes) prennent en compte la concentration de la TSH ainsi que les facteurs de risque de progression vers une hypothyroïdie pour envisager le traitement [\(24, 29, 47, 49, 51, 52, 54, 55, 58\)](#).

Lorsque la TSH est comprise entre 4-4,5 et 10 mUI/L, les critères pour initier un traitement, en fonction des recommandations, sont les suivants :

- en cas de TSH entre 4-4,5 et 10 mUI/L, à 2 reprises à 3 mois d'intervalle en présence de signes cliniques associés (29).
- en cas de facteur de risque comme (24, 51, 52, 55, 58) :
 - symptômes évocateurs d'une hypothyroïdie ;
 - anticorps anti-TPO élevés ;
 - signes de maladie cardiovasculaire athérosclérotique, d'insuffisance cardiaque ou de facteurs de risque associés à ces maladies ou une grossesse ;
 - anticorps anti-TPO positifs et/ou aspect échographique qui suggère une thyroïdite de Hashimoto/auto-immune avec une augmentation progressive/persistante de la TSH ;
- En cas de TSH > 7 mUI/L persistante et de risque cardiovasculaire accru (51);
- Selon la concentration de T4L (49) :
 - T4L basse → traiter ;
 - T4L dans l'intervalle de référence du laboratoire → envisager un traitement selon les signes cliniques, la présence d'un goitre, en cas de grossesse, d'anticorps anti-TPO positifs.
- Les recommandations s'accordent sur le fait que la présence d'anticorps anti-TPO, de signes cliniques d'hypothyroïdie, d'aspect échographique de thyroïdite de Hashimoto ou la présence d'un goitre sont en faveur de l'instauration d'un traitement (24, 49, 51, 52, 54, 55, 58).
- Un autre critère d'initiation de traitement est le risque de survenue d'un évènement cardiovasculaire en cas d'antécédents cardiovasculaires (24, 51, 52, 58).

Lorsque la TSH est > 10 mUI/L, la plupart des recommandations préconisent de traiter : risque de progression vers une hypothyroïdie avérée et de survenue d'un évènement cardiovasculaire. Le traitement est à envisager selon des modalités qui diffèrent en fonction des recommandations :

- le NICE indique que le dosage de la TSH doit être renouvelé à 2 reprises à 3 mois d'intervalle (29) ;
- cet intervalle est de 3-6 mois pour la Société brésilienne d'endocrinologie (55) ;
- les recommandations de la HAS indiquent 2 dosages successifs de la TSH (47) ;
- les autres recommandations ne précisent ni le nombre de dosages ni l'intervalle entre les dosages mais indiquent que l'hypothyroïdie fruste doit être persistante pour proposer un traitement.

La HAS en 2007 est la seule recommandation qui tient compte des anticorps anti-TPO pour la prise de décision selon la concentration de la TSH (58).

La revue de la Cochrane de Villar *et al.* (68) s'est intéressée aux bénéfices cliniques du traitement substitutif dans le cas de l'hypothyroïdie fruste :

- les résultats indiquent qu'il n'existe pas de gain en termes de morbidité cardiaque en cas d'hypothyroïdie fruste asymptomatique ;
- aucun effet n'est retrouvé sur la qualité de vie et les symptômes ;
- il y aurait une amélioration du profil lipidique et de la fonction ventriculaire, mais trop peu de preuves ont été retrouvées ;
- le choix du clinicien et la préférence du patient sont donc les critères pour retenir, ou non, le choix d'un traitement.

5.7. Choix du traitement dans l'hypothyroïdie fruste

5.7.1. Traitement de référence

Recommandations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* ([29](#))
- *Hypothyroïdie, pertinence des soins, France, 2019* ([47](#))
- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder* ([24](#))
- *Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee, Royaume-Uni, 2016* ([48](#))
- *Investigation and management of primary thyroid dysfunction clinical practice guideline, Canada, 2014* ([49](#))
- *Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement, Etats-Unis, 2014* ([50](#))
- *Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism, Amérique centrale, 2013* ([51](#))
- *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, Etat-Unis, 2012* ([52](#))
- *The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults: recommendations of the thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013* ([55](#))
- *2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism* ([54](#))
- *Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge, France, 2007* ([58](#))

Résultats des recommandations pour le traitement de l'hypothyroïdie fruste

Promoteur, pays, année, référence	Recommandations
NICE, Royaume-Uni, 2019 (29)	Le traitement de référence est la lévothyroxine.
Haute Autorité de santé, France, 2019 (47)	Le traitement de référence est la lévothyroxine.
British Columbia Guidelines, Canada, 2018 (24)	Le traitement de référence est la lévothyroxine.
British Thyroid Association, Royaume-Uni, 2016 (48)	La L-T4 synthétique reste le traitement de référence dans l'hypothyroïdie. (Grade 1/++0.)
Alberta Medical Association, Canada, 2014 (49)	Utiliser la L-thyroxine en traitement substitutif.
American Thyroid Association, États-Unis, 2014 (50)	La lévothyroxine est recommandée pour le traitement de première intention de l'hypothyroïdie en raison de son efficacité, de son rapport bénéfice/risque, d'une bonne absorption intestinale, d'une demi-vie longue et de son faible coût. (Grade 1/++0.) Pour les patients ayant une hypothyroïdie fruste et/ou une TSH < 10 mUI/L, débuter par une dose de substitution de 25-50 µg/j. (Grade 1/++0.)
Latin America Thyroid Society, 2013, Amérique centrale (51)	La lévothyroxine est le traitement de référence pour traiter l'hypothyroïdie. (Grade A.)

American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists, États-Unis, 2012 (52)	Les patients atteints d'hypothyroïdie doivent être traités par la lévothyroxine en monothérapie. (Grade A, BEL 1.)
Société brésilienne d'endocrinologie, 2013, Brésil (55)	Le traitement de référence est la lévothyroxine. (Grade A.)
European Thyroid Association, 2013, Europe (54)	Le traitement de référence est la lévothyroxine, il n'y a aucune preuve qui soutient l'utilisation de L-T3 ou d'une thérapie combinée. (Grade 1.)
Haute Autorité de santé, 2007, France (58)	Le traitement de référence est la lévothyroxine.

Synthèse de la littérature

Comme pour l'hypothyroïdie avérée, l'ensemble des recommandations considèrent l'utilisation de la monothérapie par lévothyroxine comme le traitement de référence et de première intention : la LT4 présente une efficacité reconnue avec un haut niveau de preuve ; des connaissances sur son utilisation à long terme, un profil biochimique favorable – moins de prises médicamenteuses nécessaires.

5.7.2. Cible thérapeutique et dose

Recommandations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019 (29)*
- *Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee, Royaume-Uni, 2016 (48)*
- *Investigation and management of primary thyroid dysfunction clinical practice guideline, Canada, 2014 (49)*
- *Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement, Etats-Unis, 2014 (50)*
- *Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism, Amérique centrale, 2013 (51)*
- *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, Etat-Unis, 2012 (52)*
- *2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism (54)*

Résultats des recommandations sur la cible thérapeutique et la dose

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, Royaume-Uni, 2019 (29)	Maintenir la TSH dans l'intervalle de référence.
British Thyroid Association, Royaume-Uni, 2016 (48)	Maintenir la TSH dans l'intervalle de référence du laboratoire. (Grade 1/++0.)
Alberta Medical Association, Canada, 2014 (49)	Cibler une TSH dans les normes de l'euthyroïdie.

American Thyroid Association, États-Unis, 2014 (50)	<p>La cible thérapeutique de TSH est l'intervalle de référence du laboratoire : 0,4-4 mUI/L avec un objectif qui doit être approprié à la situation clinique. (Forte recommandation, haut niveau de preuve.)</p> <p>Pour les patients ayant une hypothyroïdie fruste et/ou une TSH < 10 mUI/L, débuter par une dose de substitution de 25-50 µg/j. (Forte recommandation, niveau de preuve modéré.)</p>
Latin America Thyroid Society, 2013, Amérique centrale (51)	<p>La cible thérapeutique est la normalisation de la TSH. (Grade A.)</p> <p>La dose suggérée est de 1,1-1,2 µg/kg/jour. (Grade D.)</p>
American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists, États-Unis, 2012 (52)	<p>Chez les patients atteints d'hypothyroïdie, l'objectif du traitement est une valeur de TSH dans l'intervalle de référence d'un test de troisième génération ou à défaut 0,45-4,12 mUI/L. (Grade B, BEL 2.)</p> <p>Chez les patients atteints d'hypothyroïdie fruste, la dose initiale de L-thyroxine est généralement inférieure à celle requise dans le traitement de l'hypothyroïdie avérée. Une dose quotidienne de 25 à 75 µg doit être envisagée, en fonction du degré d'élévation de la TSH. Les ajustements ultérieurs doivent être guidés par la réponse clinique et les examens biologiques de suivi. (Grade B, BEL 2.)</p>
European Thyroid Association, 2013, Europe (54)	<p>L'objectif à atteindre pour la plupart des adultes est une TSH stable dans la moitié inférieure de l'intervalle de référence (0,4-2,5 mU/L). (Recommandation faible, niveau de preuve modéré.)</p> <p>Pour les patients sans maladie cardiaque, il faut utiliser une dose de L-thyroxine en fonction du poids corporel, soit environ 1,5 µg/kg/jour. (Recommandation forte, niveau de preuve élevé.)</p> <p>Pour les patients atteints de maladies cardiaques et chez les personnes âgées, une petite dose de L-thyroxine doit être initiée, 25 ou 50 µg par jour. La dose de L-thyroxine doit être augmentée de 25 µg/jour tous les 14-21 jours jusqu'à ce qu'une dose de substitution soit atteinte. (Recommandation forte, niveau de preuve faible.)</p>

Synthèse de la littérature

Pour l'ensemble des recommandations analysées, la cible à atteindre est la normalisation de la TSH (intervalle de référence du laboratoire, normes de l'euthyroïdie) (29, 48-52).

Seule l'European Thyroid Association propose une cible de TSH dans les valeurs basses de l'intervalle de référence selon 0,4-2,5 mUI/L (54).

Quatre recommandations proposent une posologie initiale de lévothyroxine :

- pour la Latin American Thyroid Society, la dose est de 1,1-1,2 µg/kg/jour (51) ;
- pour les recommandations américaines, les posologies initiales doivent être plus faibles, de 25 à 75 µg/jour avec une augmentation progressive (50, 52) ;
- l'European Thyroid Association différencie les situations avec et sans maladie cardiaque. Ainsi, en absence de maladie cardiaque, une posologie d'environ 1,5 µg/kg/jour, proche de celle de la LATS, est recommandée. En présence d'une maladie cardiaque, les recommandations rejoignent les recommandations américaines : 25 ou 50 µg par jour afin d'éviter la survenue d'événements cardiaques tout en précisant exactement comment augmenter les doses (de 25 µg/jour tous les 14-21 jours jusqu'à ce qu'une dose de substitution totale soit atteinte) (54).

Dans le cas de l'hypothyroïdie fruste, une fois l'initiation du traitement décidée, la prise en charge rejoint celle de l'hypothyroïdie avérée, y compris l'importance de la décision médicale partagée.

5.8. Suivi des patients traités pour une hypothyroïdie fruste

Recommendations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* ([29](#)) :
- *2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism* ([54](#))
- *The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults: recommendations of the thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013* ([55](#))
- *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, Etat-Unis, 2012* ([52](#))

Résultats des recommandations sur le suivi des patients ayant une hypothyroïdie fruste traitée

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
NICE, Royaume-Uni, 2019 (29)	<p>Pour les patients sous traitement, débuter par un essai de 6 mois.</p> <p>Si les symptômes ne s'améliorent pas après le début du traitement par lévothyroxine, doser à nouveau la TSH et si la concentration reste élevée, ajuster la dose.</p> <p>Si les symptômes persistent alors que la TSH est dans l'intervalle de référence, envisager d'arrêter la lévothyroxine et suivre les recommandations sur la surveillance de l'hypothyroïdie fruste non traitée et sur la surveillance après l'arrêt du traitement.</p>
European Thyroid Association, 2013, Europe (54)	<p>Le dosage de la TSH doit être vérifié 2 mois après le début du traitement par de la lévothyroxine, et la posologie doit être ajustée en conséquence (suggestion, niveau de preuve modéré).</p> <p>Pour les patients atteints d'hypothyroïdie fruste légère ($TSH < 10 \text{ mUI/L}$) qui ont été mis sous L-thyroxine pour des symptômes, la réponse au traitement doit être vérifiée 3 ou 4 mois après obtention d'une TSH dans l'intervalle de référence. S'il n'y a pas d'amélioration des symptômes, le traitement par la lévothyroxine doit généralement être arrêté (suggestion, niveau de preuve modéré).</p> <p>La TSH doit être contrôlée au moins une fois par an pour les patients mis sous traitement au long cours (forte recommandation, niveau de preuve modéré).</p>
Société brésilienne d'endocrinologie, 2013, Brésil (55)	Si les symptômes persistent après normalisation de la TSH, arrêter le traitement. Grade C.
American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists, États-Unis, 2012 (52)	Chez les patients présentant une hypothyroïdie fruste et traités, les ajustements de dose doivent être guidés par la réponse clinique et les examens biologiques lors du suivi, y compris les valeurs de TSH. Grade B, BEL 2.

Synthèse de la littérature

Deux critères de suivi sont retrouvés :

- la biologie par le dosage de la TSH ([29](#), [52](#), [54](#), [55](#)) ;
- la symptomatologie clinique ([29](#), [55](#)).

Selon l'ensemble des recommandations, le dosage de la TSH permet le suivi des patients ayant une hypothyroïdie fruste traitée. Une seule recommandation précise les modalités : 2 valeurs de TSH dans l'intervalle de référence à 3 ou 4 mois d'intervalle après le début du traitement (54).

Toutes les recommandations s'accordent sur le fait que pour les patients traités, si la TSH si situe dans l'intervalle de référence, le critère de poursuite du traitement est la disparition des signes cliniques. Pour l'European Thyroid Association, les signes cliniques doivent être réévalués 3 à 4 mois après normalisation de la TSH (54). Les autres recommandations indiquent uniquement que les signes cliniques doivent être surveillés.

Le NICE préconise de réaliser un dosage de TSH si les symptômes persistent sous traitement (29). En accord avec l'American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists, ce dosage permet d'adapter la dose de lévothyroxine (52).

Trois recommandations (29, 54, 55) préconisent l'arrêt du traitement si, malgré une TSH dans l'intervalle de référence, les signes cliniques persistent. Le NICE précise que la conduite à tenir en cas d'arrêt est identique à celle des patients non traités.

Une seule recommandation précise la conduite à tenir en cas de traitement au long cours, à savoir un dosage annuel de la TSH (54).

5.9. Place du médecin généraliste, place du médecin spécialiste, importance de la décision médicale partagée

Recommandations :

- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* (29)
- *Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee* (48)
- *2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism* (63)
- *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, Etat-Unis, 2012* (52)

Résultats des recommandations

Promoteur, pays, année, référence	Recommandations
NICE, Royaume-Uni, 2019 (29)	Une explication doit être fournie au patient pour obtenir une décision partagée.
British Thyroid Association, Royaume-Uni, 2016 (48)	Si un traitement par l'association LT3 + LT4 est proposé, le patient devrait être suivi par un endocrinologue et une information claire doit lui être délivrée.
European Thyroid Association, Europe, 2012 (63)	Il est suggéré que le traitement de l'hypothyroïdie par l'association de L-T4 et de L-T3 soit pris en charge par des internistes/endocrinologues accrédités. (Grade 2/++0.)
American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists, États-Unis, 2012 (52)	Les médecins qui ne sont pas endocrinologues, mais qui sont familiers avec le diagnostic et le traitement de l'hypothyroïdie, devraient être en mesure de soigner la plupart des patients atteints d'hypothyroïdie primaire. Doivent être vus en consultation avec un endocrinologue : <ul style="list-style-type: none">– état euthyroïdien difficile à obtenir et à maintenir ;– grossesse, désir de grossesse ;– malades cardiaques ;– présence d'un goitre, d'un nodule ou autre changement structurel de la thyroïde ;

- présence d'autres maladies endocriniennes telles que les troubles surrénaliens et hypophysaires ;
- résultats inhabituels des tests de la fonction thyroïdienne ;
- causes inhabituelles d'hypothyroïdie telles que celles induites par des agents qui interfèrent avec l'absorption de la L-thyroxine, qui ont un impact sur la production ou la sécrétion d'hormones thyroïdiennes, qui affectent l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien (directement ou indirectement), qui augmentent la clairance ou qui ont un impact périphérique sur le métabolisme. (Grade C, BEL 3.)

Synthèse de la littérature

Seules quatre recommandations évoquent la place de la décision médicale partagée ([29](#), [48](#), [52](#), [63](#)).

La recommandation du NICE précise qu'une information claire doit être procurée au patient afin qu'il participe à la décision thérapeutique. En revanche, elle n'aborde pas la question de la place du médecin généraliste ni celle de l'endocrinologue ([29](#)).

Les recommandations de la British Thyroid Association et de l'European Thyroid Association s'accordent sur la prise en charge par un endocrinologue en cas de thérapie combinée (LT4 plus LT3) proposée au patient ([48](#), [63](#)).

Une seule recommandation aborde la question de la place du spécialiste dans la prise en charge courante. Elle précise que la prise en charge peut être réalisée par des médecins généralistes mais qu'une consultation spécialisée est recommandée dans des cas spécifiques ([52](#)) :

- état euthyroïdien difficile à obtenir et à maintenir ;
- maladies cardiaques ;
- présence d'un goitre, d'un nodule ou en cas de changement structurel de la thyroïde ;
- présence d'autres maladies endocriniennes (troubles surrénaliens et hypophysaires) ;
- résultats des tests de la fonction thyroïdienne présentant des valeurs subnormales et/ou à évolution inhabituelle ;
- causes inhabituelles d'hypothyroïdie telles que celles induites par des agents qui interfèrent avec l'absorption de la lévothyroxine.

6. Hypothyroïdie de la personne de plus de 65 ans

6.1. Les dosages biologiques thyroïdiens à visée diagnostique

Recommandations :

- *Expert consensus on diagnosis and treatment for elderly with thyroid diseases in China, 2021* (69)
- *Management of thyroid dysfunctions in the elderly, consensus SFE, France, 2019* (70)
- *Hypothyroïdie, Pertinence des soins, France, 2019* (47)
- *Recommendation on screening adults for asymptomatic thyroid dysfunction in primary care-Canada, 2019* (71)
- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* (29)
- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder, Canada, 2018* (24)
- *Investigation and management of primary thyroid dysfunction clinical practice guideline, Canada, 2014* (49)
- *Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism, Amérique centrale, 2013* (51)
- *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, Etat-Unis, 2012* (52)
- *Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge, France, 2007* (58)

Résultats des recommandations sur les dosages biologiques

Promoteur, pays, année, référence	Recommandations
Endocrine Metabolic Diseases Group of the Chinese Geriatrics Society ; Thyroid Group of the Chinese Society of Endocrinology, Chine, 2021 (69)	Les experts reconnaissent le faible niveau de preuve dans cette population, le manque de spécificité des symptômes. Recommandation pour réserver le repérage des dysthyroïdies chez les personnes âgées, au moment de l'entrée en EHPAD, de bilan de santé complet ou lors d'une hospitalisation, particulièrement chez les femmes âgées ou avec antécédents de pathologie thyroïdienne.
SFE, France, 2019 (70)	Le repérage systématique des dysthyroïdies (hypothyroïdies comme hyperthyroïdies) en population générale n'est pas recommandé en dehors des situations suivantes : <ul style="list-style-type: none">– découverte d'une fibrillation atriale (hyperthyroïdie) ;– déclin cognitif récent ;– syndrome dépressif majeur inexpliqué ;– signes de dysthyroïdie. L'évaluation de la fonction thyroïdienne repose en première intention sur le dosage de la TSH. Pas d'indication à un dosage de la T4L, T3L et des anticorps en première intention. Il n'est pas nécessaire de répéter un dosage de TSH revenu normal avant 6 mois à 1 an, en absence de nouvel événement clinique.

	Tant que possible, le dosage de TSH doit être réalisé à distance d'un évènement intercurrent, sauf si le résultat du dosage de la TSH est susceptible de changer la prise en charge de cet évènement.
HAS, France, 2019 (47)	<ul style="list-style-type: none"> – Pas d'indication à un dosage systématique de la TSH chez les sujets asymptomatiques. – Recommandé chez femme > 60 ans et antécédent thyroïdien. – En cas de traitement par amiodarone et lithium.
Canadian Task Force on Preventive Health Care, Canada, 2019 (71)	<p>Le dépistage systématique n'est pas recommandé chez les adultes de tout âge, en absence de symptôme ou facteurs favorisants identifiés (antécédent de chirurgie, radiothérapie cervicale, traitement par lithium). Pas d'exception pour les personnes âgées.</p> <p>La présence d'une fibrillation auriculaire nouvellement diagnostiquée peut justifier un dépistage (hyperthyroïdie).</p>
NICE, Royaume-Uni, 2019 (29)	<ul style="list-style-type: none"> – Uniquement en cas de symptôme, un symptôme isolé n'est pas spécifique. – Dépistage en cas de maladie auto-immune, diabète de type 1, diagnostic de fibrillation atriale. – Discutable en cas de dépression, anxiété inexpliquée. – Ne pas tester de manière systématique en cas de diabète de type 2. – Bilan thyroïdien à réaliser en dehors d'une situation clinique instable.
British Columbia Guidelines, Canada, 2018 (24)	<ul style="list-style-type: none"> – Le dépistage systématique des patients asymptomatiques n'est pas recommandé. – Il peut être recommandé en cas de symptôme peu spécifique et de facteurs de risque dont l'âge de plus de 60 ans pour les hommes et plus de 50 ans pour les femmes, traitement par lithium ou amiodarone, diagnostic d'autres maladies auto-immunes. – Les sujets âgés sont plus susceptibles d'avoir une TSH anormale transitoirement en cas d'épisode aigu (hospitalisation, chirurgie), il n'est donc pas recommandé de réaliser un dosage de TSH en cas d'épisode aigu sauf si une dysthyroïdie est suspectée. Si un dosage est effectué néanmoins, il doit être interprété avec précaution, en cas de TSH < 0,1 ou > 20 mUI/L, un avis endocrinologique est nécessaire. Sinon, il doit être contrôlé à distance.
Alberta Medical Association, Canada, 2014 (49)	<ul style="list-style-type: none"> – Dosage de la TSH tous les 5 ans à partir de 35 ans. – En cas de traitement par lithium et amiodarone : TSH avant le début du traitement, à 3 mois puis tous les 6-12 mois.
Task Force on Hypothyroidism of the Latin American Thyroid Society, Amérique latine, 2013 (51)	Recommande le dépistage systématique après 60 ans chez les femmes ou en cas de comorbidités (hypertension, cardiopathie rythmique, insuffisance cardiaque, anémie, troubles cognitifs, fatigue, antécédents personnels ou familiaux d'auto-immunité, constipation...) ou de traitement par amiodarone ou lithium.
ATA/AACE, États-Unis, 2012 (52)	<p>Pas de consensus entre 6 organisations américaines sur la question du dépistage systématique en population adulte hors grossesse :</p> <ul style="list-style-type: none"> – ATA = tous les 5 ans à partir de 35 ans ; – American Association of Clinical Endocrinologists = chez le sujets âgés (sans précision) surtout les femmes ménopausées ; – American Academy of Family Practitioners = chez les sujets > 60 ans ; – American College of Physician = chez les sujets > 50 ans ; – US Preventive Service Task Force = pas assez de données pour conclure ; – Royal College London : peut être proposé en cas de comorbidités incluant hypertension, cardiopathie rythmique, insuffisance cardiaque, anémie, troubles cognitifs, fatigue, antécédents personnels ou familiaux d'auto-immunité, constipation...
HAS, France, 2007 (58)	Il n'y a pas lieu de réaliser un dépistage systématique de l'hypothyroïdie fruste (grade A). Un dépistage ciblé est indiqué en cas de situations à risque : femme âgée de plus de 60 ans ayant des antécédents thyroïdiens ; traitements à risque thyroïdien (amiodarone, lithium).

Bien que la prévalence de l'hypothyroïdie fruste soit plus élevée chez la femme âgée, il n'existe pas d'argument en faveur d'un dépistage systématique après 65 ans en l'absence d'antécédents thyroïdiens.

Revues systématiques de la littérature et méta-analyses :

- *Diagnosis and treatment of hypothyroidism in old people, Borzi et al., 2020 (72)*
- *Subclinical thyroid dysfunction is associated with adverse prognosis in heart failure patients with reduced ejection fraction, Yang et al., 2019 (73)*
- *Clinical aspects of thyroid function during ageing, Chaker et al., 2018 (74)*
- *Subclinical Thyroid Dysfunction and Fracture Risk: A Meta-analysis, Blum et al., 2015 (75)*
- *Thyroxine replacement therapy in the frail elderly: a challenge in clinical practice, Ruggeri et al., 2017 (76)*
- *Subclinical Hypothyroidism and Cognitive Impairment: Systematic Review and Meta-Analysis, Pasqualetti et al., 2015 (77)*
- *Subclinical hypothyroidism and heart failure risk in older people, Pasqualetti et al., 2015 (78)*
- *Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies, Moon et al., 2018 (79)*

Résultats des revues systématiques/méta-analyses sur les dosages biologiques

1 ^{er} Auteur, année, pays, référence	Résultats
Borzi, 2020, Italie (72)	<ul style="list-style-type: none"> – Absence de consensus sur un dépistage systématique. – Prévalence des élévations de la TSH variable selon les études chez les sujets âgés (1-15 %). – Cohorte Framingham : > 60 ans, 5,9 % des femmes et 2,3 des hommes avec TSH > 10 dont 39 % avec T4L basse. – Attention à l'impact des situations intercurrentes et polymédication pouvant modifier les dosages malgré l'absence de pathologie thyroïdienne : variations importantes des dosages TSH et T4L, T3L en situation aiguë et convalescence. – Impact de la polymédication également.
Guodong Yang, 2019, Chine (73)	<p>Revue systématique et méta-analyse incluant les études observationnelles évaluant association entre hypothyroïdie fruste (12 études) ou hyperthyroïdie fruste (7 études) et les risques de mortalité toutes causes ou de mortalité cardiovasculaire. Objectif secondaire évaluant les associations avec le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (7 études pour hypothyroïdie fruste et 3 pour hyperthyroïdie fruste sont incluses pour cette analyse). Les auteurs ont également effectué des analyses dans le sous-groupe de population avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée.</p> <p>Moyennes d'âge 51 – 75 ans avec 8/14 études avec moyenne d'âge > 65 ans.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Association avec mortalité pour hypothyroïdie et hyperthyroïdies frustes. Moins marquée chez > 65 ans mais restant significative. – Association avec hospitalisation pour insuffisance cardiaque pour hypothyroïdie et hyperthyroïdie. – Association identique que les personnes soient traitées ou non par amiodarone. <p>Conclusion des auteurs : plutôt association spécifique à la pathologie mais pas d'effet de l'âge.</p>
Blum, 2015 (75)	<p>13 cohortes prospectives avec analyses en sous-groupes de sexe, d'âges et de valeurs de TSH.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pas d'association entre hypothyroïdie fruste et risque fracturaire. – Pas d'association entre traitement thyroïdien vs pas de traitement et risque fracturaire.

R.M. Ruggeri, 2017, Italie (76)	<ul style="list-style-type: none"> – Pas d'association entre TSH et fragilité (principalement selon les critères de Fried) dans les études longitudinales. – Lorsqu'il existe une association, celle-ci est observée plutôt avec l'hyperthyroïdie fruste que l'hypothyroïdie. T4L haute plus associée à la fragilité que la TSH. – Pas de preuve suffisante de l'efficacité du traitement sur la réduction du risque de fragilité.
Pasqueletti, 2015, Italie (77)	<p>13 études (8 cohortes et 5 transversales), patients majoritairement non traités (seules 2 études ont inclus des patients traités, 0,4 et 6 % des effectifs respectivement).</p> <p>Troubles cognitifs définis soit par le score au MMSE (<i>Mini Mental State Examination</i>) soit par les critères diagnostiques cliniques de troubles cognitifs majeurs selon les critères DSM (<i>Diagnostic and Statistical Manual</i>) le plus souvent (score composite).</p> <ul style="list-style-type: none"> – Association entre troubles cognitifs et hypothyroïdie fruste uniquement chez les sujets < 75 ans. – Pas d'association avec le score et évolution du MMSE. <p>Les auteurs soulèvent la question des valeurs de référence de TSH pour les personnes de plus de 75 ans.</p>
Pasqualetti, 2013, Italie (78)	<ul style="list-style-type: none"> – Association hypothyroïdie fruste et risque d'insuffisance cardiaque non démontrée chez les > 85 ans. – 5 cohortes évaluant le risque de survenue de l'insuffisance cardiaque en cas d'hypothyroïdie fruste, dont 4 chez des sujets âgés, en ville ($n = 2\ 680 - 5\ 516$, âge 64-100 ans, médiane 74 et 75 ans dans 2 études, suivi médian allant de 3,3 à 12,3 ans) : – 1 étude ne retrouve pas d'association, 1 étude retrouve une association uniquement en cas de $TSH > 7 \text{ mUI/L}$, 2 études retrouvent une association uniquement si $TSH > 10 \text{ mUI/L}$; – malheureusement, l'absence d'essai randomisé dédié aux sujets âgés > 80 ans rend la balance bénéfices/risques difficile à définir dans cette population.
Moon, 2018, Chine (79)	<p>Revue systématique et méta-analyse d'études prospectives évaluant l'association entre hypothyroïdie fruste et mortalité toutes causes ou mortalité cardiovasculaire. 35 études ($n = 555\ 530$).</p> <ul style="list-style-type: none"> – Association modeste avec mortalité cardiovasculaire et mortalité toutes causes (<i>Hazard Ratio</i>, HR 1,3 et 1,20), uniquement chez les sujets de moins de 65 ans (non significative chez les plus de 65 ans). – Association plus forte si haut risque cardiovasculaire (HR 2,20). <p>De ce fait, l'association devient significative chez les sujets > 65 ans ET haut risque cardiovasculaire (antécédent de coronaropathie, AVC, artérite oblitérante des membres inférieurs (AOMI), diabète de type 2, fibrillation atriale ou insuffisance cardiaque), (HR 1,41).</p>

Synthèse de la littérature

Parmi les recommandations analysées, la majorité d'entre elles ne préconisent pas de dépistage systématique d'une hypothyroïdie chez les sujets en bonne santé, sans antécédent thyroïdien connu, du simple fait de leur âge (24, 29, 47, 58, 70, 71). Les recommandations chinoises proposent un dépistage aux femmes âgées, ou lors de l'entrée en institution par exemple (69).

Seules deux recommandations, principalement l'ATA/AACE (52) et la LATS (51), sont en faveur d'un dépistage systématique soit tous les 5 ans à partir de 35 ans (ATA), soit à partir de 60 ans, notamment chez les femmes (LATS).

Chez les sujets âgés ayant des symptômes évocateurs, il est rappelé qu'un seul symptôme isolé n'est pas spécifique (29).

Plusieurs recommandations sont en faveur d'un dépistage dans certaines situations cliniques concernant particulièrement les sujets âgés, les plus consensuelles sont :

- déclin cognitif récent (51), (52), (52) ;

- dépression (29, 51, 52) ;
- traitement par lithium ou amiodarone (24, 29, 47, 49, 51, 58) ;
- maladie auto-immune (24, 29, 51, 52) ;
- découverte d'une fibrillation atriale (29, 51, 70, 71), même si cette situation oriente plus vers une hyperthyroïdie, il semble important de rappeler cette indication au dosage de la TSH particulièrement fréquente chez les personnes âgées.

Ces recommandations se basent sur les associations retrouvées entre une élévation de la TSH et des situations cliniques soulignées par des méta-analyses (il faudra noter toutefois que ces études rapportent des résultats parfois discordants, et souvent avec peu de données concernant le grand âge et les personnes de plus de 80 ans). Ainsi, les associations ont pu être décrites avec le déclin cognitif (association significative plutôt chez les sujets les moins âgés, 65-75 ans, que le grand âge) (77), l'insuffisance cardiaque (association significative plutôt en cas d'élévation de la TSH $> 10 \text{ mUI/L}$) (78) ou la mortalité cardiovasculaire, même si cette association est moins forte chez les adultes de plus de 65 ans (73). L'association avec la fragilité reste peu étudiée et n'est à ce jour pas démontrée (76). De même, contrairement à l'hyperthyroïdie fruste, l'association entre hypothyroïdie fruste et risque fracturaire n'a pas été établie chez les personnes âgées (75).

De manière générale, les études interventionnelles ne démontrent pas le bénéfice du traitement dans ces situations chez les personnes les plus âgées. Il faut donc différencier l'indication à réaliser un dépistage de l'indication à initier un traitement.

Par ailleurs, plusieurs recommandations soulignent l'importance de ne pas réaliser de bilan thyroïdien au moment d'un évènement intercurrent (hospitalisation, chirurgie...) sauf si le résultat du dosage de la TSH est susceptible de changer la prise en charge de cet évènement (24), (29), (70).

Seules les recommandations chinoises mentionnent l'hospitalisation comme un moment propice au dépistage des dysthyroïdies (69).

6.2. Place et définition des valeurs de référence

6.2.1. Du fait des variations de concentrations de TSH liées à l'âge

Recommandations :

- *Expert consensus on diagnosis and treatment for elderly with thyroid diseases in China, 2021* (69)
- *Management of thyroid dysfunctions in the elderly, consensus SFE, France, 2019* (70)
- *Italian Association of Clinical Endocrinologists statement-replacement therapy for primary hypothyroidism: a brief guide for clinical practice, Italie, 2016* (61)
- *Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement, Etats-Unis, 2014* (50)
- *Investigation and management of primary thyroid dysfunction clinical practice guideline, Canada, 2014* (49)
- *Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism, Amérique centrale, 2013* (51)
- *2013 European Thyroid Association guideline: management of subclinical hypothyroidism* (54)
- *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, Etat-Unis, 2012* (52)

- *The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults: recommendations of the thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, 2013* (55)

Résultats des recommandations sur les valeurs de référence

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
Endocrine Metabolic Diseases Group of the Chinese Geriatrics Society ; Thyroid Group of the Chinese Society of Endocrinology, Chine, 2021 (69)	Bien que la borne supérieure de la TSH augmente avec l'âge en Chine, les experts font le choix de ne pas proposer de valeurs de référence spécifiques par manque de niveau de preuve.
SFE, France, 2019 (70)	<p>La borne inférieure des valeurs de référence de la TSH est peu affectée par l'âge. Généralement définie par une TSH = 0,4 mUI/L.</p> <p>La borne supérieure des valeurs de référence de la TSH augmente progressivement avec l'âge après 60 ans. Proposition de définir cette borne supérieure par la décennie correspondant à l'âge du patient : exemple 8 mUI/L si le patient est âgé de 80 à 89 ans.</p>
Italian Association of Clinical Endocrinologists, Italie, 2016 (61)	TSH : la borne supérieure augmente avec l'âge, mais les auteurs ne proposent pas de valeurs de référence différentes.
ATA, États-Unis, 2014 (50)	Il est admis que la borne supérieure des valeurs de référence de TSH est plus élevée chez les sujets âgés.
Alberta Medical Association, Canada, 2014 (49)	Absence de borne supérieure de valeurs de référence spécifiée pour les sujets âgés (bornes 0,2-4 mUI/L pour tous).
Task Force on Hypothyroidism of the Latin American Thyroid Society, Amérique latine, 2013 (51)	<p>Élévation de la borne supérieure des valeurs de référence de la TSH avec l'avancée en âge. Bornes supérieures proposées :</p> <ul style="list-style-type: none"> – < 60 ans → 4,2 mUI/L – 60-69 ans → 4,7 mUI/L – 70-79 ans → 5,6 mUI/L – > 79 ans → 6,3 mUI/L
2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism, Europe, 2013 (54)	<p>Les bornes supérieures des valeurs de référence de TSH ajustées à l'âge doivent être considérées pour le diagnostic d'hypothyroïdie fruste chez les sujets âgés.</p> <p>Une élévation de la TSH entre 4,0 et 7,0 mUI/L peut être généralement considérée comme physiologique chez les sujets âgés de 80 ans et plus.</p> <p>Chez les sujets âgés de plus de 80 ans asymptomatiques, en cas de TSH < 10 mUI/L; il est proposé de privilégier plutôt une stratégie de surveillance sans traitement.</p>
ATA/AACE, États-Unis, 2012 (52)	Élévation modérée de la TSH avec l'âge sans que cela soit pathologique. Sans précision de seuils spécifiques.
Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013 (55)	La borne supérieure des valeurs de référence de TSH augmente avec l'âge (97,5 percentile = 6,5 mUI/L chez les sujets de plus de 80 ans).

Revues systématiques de la littérature et méta-analyses :

- *Clinical aspects of thyroid function during ageing, Chaker et al., 2018 (74)*
- *Diagnosis and treatment of hypothyroidism in old people, Borzi et al., 2020 (72)*
- *Outcomes of thyroid dysfunction in people aged 80 years and older: an individual patient data meta-analysis of four prospective studies (TULIPS consortium), Du Puy et al., 2020 (80)*
- *Thyroid disorders in elderly: A comprehensive review, Thiruvengadam et al., 2021 (81)*

Résultats des revues systématiques/méta-analyses sur les valeurs de référence

1 ^{er} auteur, année, référence	Résultats
Chaker, 2018 (74)	<p>Modifications physiologiques du fonctionnement thyroïdien avec l'avancée en âge, principalement décrites chez la souris et le rat.</p> <p>Données épidémiologiques transversales : plutôt en faveur d'une élévation de la TSH avec l'âge.</p> <p>3 études de cohortes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – cohorte américaine (Waring 2012), n = 843, âge moyen 72 ans, 61 % femmes, suivi 13 ans, TSH : augmentation de 13 % pendant le suivi ; – cohorte australienne (Bremner 2012), n = 908, âge moyen 45,5 ans, 13 ans de suivi (TSH, augmentation de 13 %) ; – cohorte hollandaise (Chaker 2016), n = 1 002, âge moyen 67 ans, 56 % femmes, suivi 5,5 ans, pas de modification de la TSH.
Borzi, 2020 (72)	<ul style="list-style-type: none"> – Les centenaires ont des valeurs de TSH plus élevées <i>versus</i> contrôles. – Pas de consensus pour définir des bornes spécifiques. – Statistiquement si on considère le 97,5 percentile chez les sujets âgés en bonne santé = 7,5 mUI/L. – Sujets âgés avec TSH au-dessus des limites des valeurs de référence utilisées chez les adultes plus jeunes → meilleure qualité de vie, certaines données montrent une meilleure survie (par exemple dans la cohorte de Gussekloo et al. : 589 sujets âgés de 85 ans suivi jusqu'à 89 ans → chaque augmentation de 2,7 mUI/L de TSH est associée à 23 % réduction de mortalité).
Du Puy, 2020 (80)	<p>4 études de cohortes (n = 2 116 > 80 ans, moyenne d'âge 87 ans), suivi 5 ans.</p> <p>Évaluation du statut thyroïdien à l'inclusion : valeurs de référence de la TSH (0,3 mUI/L - 4,8 mUI/L) T4L (13 pmol/L à 23 pmol/l) → 5 statuts thyroïdiens : normal, hypothyroïdie (5 %) et hyperthyroïdie (0,2 %) avérées, hypothyroïdie (6,4 %) et hyperthyroïdie (2,8 %) frustes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – autonomie, statut fonctionnel, cognition (MMSE), symptômes dépressifs (évalués par le <i>Geriatric Depressive Scale</i> (GDS), force de préhension, mortalité) ; – pas d'association avec autonomie, MMSE, GDS, force de préhension, mortalité à 5 ans. <p>Donc les valeurs de référence habituelles ne permettent pas de différencier les sujets âgés à risque de complications liées à une hypothyroïdie de ceux ayant une élévation physiologique de la TSH.</p>
Thiruvengadam, 2021 (81)	<p>Revue non systématique mais bien documentée.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Élévation de la TSH avec l'âge non systématiquement retrouvée dans la littérature → influence de la carence en iodé (zone géographique) → zone avec carence → modularisation, autonomisation → TSH baisse. – Plus récemment, les études notamment de cohorte vont dans le sens d'une élévation modérée de la TSH (selon la base de données NHANES III, 70 % des sujets âgés de plus de 80 ans dans ces cohortes ont une TSH > 4,5 mUI/L). – Bénéfices de la prise en charge des hypothyroïdies frustes controversés dans cette population.

Études observationnelles d'intérêt :

- *An age-specific serum thyrotropin reference range for the diagnosis of thyroid diseases in older adults: a cross-sectional survey in China, Zhai, 2018* (82)
- *Circadian and Circannual Rhythms in Thyroid Hormones: Determining the TSH and Free T4 Reference Intervals Based Upon Time of Day, Age, and Sex, Ehrenkranz, 2015* (83)
- *Age-Related Changes in Thyroid Function: A Longitudinal Study of a Community-Based Cohort, Bremmer, 2012* (84)
- *Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), Hollowell, 2002* (85)

Résultats des études observationnelles sur les valeurs de référence

1 ^{er} auteur, année, référence	Résultats
Zhai, 2018 (82)	<p>Large étude de population en Chine, borne haute des valeurs de TSH à 8,86 mUI/L chez les sujets âgés versus 6,67 mUI/L chez les sujets jeunes.</p> <p>Si application des normes de la population générale : prévalence de l'hypothyroïdie fruste de 19,87 % chez les personnes âgées ; alors qu'elle ne serait que de 3,3 % avec une borne supérieure adaptée à l'âge.</p>
Ehrenkranz, 2015 (83)	<p>Étude transversale rétrospective : 465 593 dosages de TSH chez 324 750 sujets de tout âge.</p> <p>Bornes (2,5-97,5 percentiles) de TSH passant de 0,52-6,25 mUI/L pour les 20-40 ans à 0,52-7,55 mUI/L pour les > 80 ans.</p>
Bremmer, 2012 (84)	<p>Étude longitudinale avec 2 analyses transversales en 1981 et 1994 du bilan thyroïdien dans une même population de 1 100 participants sans pathologie thyroïdienne ni auto-anticorps : le vieillissement est associé à une élévation modérée de la TSH sans modification de la T4L.</p>
Hollowell, 2002 (85)	<p>La TSH et la proportion de personnes avec TSH > 4,5 mUI/L augmentent avec l'âge dans la population américaine (n = 16 153).</p> <p>La proportion de personnes avec TSH < 0,4 mUI/L quant à elle n'augmente que très tardivement chez les sujets de plus de 80 ans (parmi les personnes sans pathologies thyroïdiennes).</p>

Synthèse de la littérature

Toutes les recommandations analysées sauf une seule (49) s'accordent pour affirmer que la limite supérieure des valeurs de référence de la TSH augmente avec l'avancée en âge :

- sans toutefois proposer de valeurs de référence ajustées pour certaines recommandations (50), (52), (61) ;
- ou en proposant une limite supérieure des valeurs de référence ajustées variant entre 6,3 et 8 mUI/L pour les sujets âgés de 80 ans et plus, selon les recommandations (51, 54, 55, 70) ;
- la SFE propose une approche clinique pragmatique en considérant que la limite supérieure des valeurs de référence de la TSH est égale à la décennie d'âge du patient (par exemple 8 mUI/L pour les sujets de 80 à 89 ans) (70).

Les données de la littérature sont en faveur d'une élévation physiologique de la TSH.

- Même si ces modifications physiologiques du fonctionnement thyroïdien avec l'avancée en âge ont été principalement décrites chez la souris et le rat, les données épidémiologiques transversales sont plutôt en faveur d'une élévation de la TSH avec l'âge (74). Parmi trois cohortes colligées par Chaker *et al.* (74), deux d'entre elles retrouvent une augmentation de 13 % de la

- limite supérieure des valeurs de référence de la TSH sur un suivi de 13 ans alors qu'une des trois cohortes ne retrouve pas de modifications mais sur un suivi plus court.
- Dans une revue récente, Borzi *et al.* (72) notent que les centenaires ont une TSH significativement plus élevée et que les TSH les plus hautes à l'inclusion dans une cohorte de 589 sujets âgés de 85 ans suivis jusqu'à 89 ans étaient associées à 23 % de réduction de mortalité.
 - Du Puy *et al.* (80) soulignent, sur la base de quatre études de cohortes, que les valeurs de référence habituelles de la TSH ne permettent pas de différencier les sujets âgés à risque de complications éventuellement liées à une hypothyroïdie (dépression, déclin cognitif, perte d'autonomie, sarcopénie...) de ceux ayant une élévation physiologique de la TSH. En effet, selon la base de données NHANES III, 70 % des sujets âgés de plus de 80 ans dans ces cohortes ont une TSH > 4,5 mUI/L (81).
 - En absence de consensus clair sur le choix d'une limite supérieure des valeurs de référence de la TSH, Borzi *et al.* (72) se basent sur l'approche épidémiologique : en considérant le 97,5 percentile chez les sujets âgés en bonne santé par exemple (7,5 mUI/L).
 - Joel Ehrenkranz en 2015 retrouve dans une large étude transversale rétrospective menée sur près de 500 000 dosages de TSH chez 325 000 sujets de tout âge que les valeurs de TSH comprises entre le 2,5 et le 97,5 percentile passent de 0,52-6,25 mUI/L pour les 20-40 ans à 0,52-7,55 mUI/L pour les plus de 80 ans (83). Cette élévation de la TSH moyenne avec l'âge, comme celle du nombre de personnes ayant une TSH > 4,5 mUI/L parmi les sujets sans pathologie thyroïdienne, est retrouvée également aux États-Unis, comme en Australie ou en Chine (82, 84, 85).

6.2.2. Du fait du risque de survenue de dysthyroïdies d'origine iatrogène (patients traités ayant des comorbidités...)

Recommandations :

- *Hypothyroïdie, Pertinence des soins, France, 2019* (47)
- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019* (29)
- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder, Canada, 2018* (24)
- *European Thyroid Association Guidelines for the Management of Amiodarone Associated Thyroid Dysfunction, 2018* (59)
- *Investigation and management of primary thyroid dysfunction clinical practice guideline, Canada, 2014* (49)
- *Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism, Amérique centrale, 2013* (51)
- *Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge, France, 2007* (58)

Méta-analyse et cohortes rétrospectives :

- *Prevalence of amiodarone-induced hypothyroidism; A systematic review and meta-analysis, Mohammadi, 2022* (86)
- *Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: a retrospective analysis of laboratory data, Shine, 2015* (87)
- *Amiodarone-induced thyroid dysfunction in Taiwan: a retrospective cohort study, Huang, 2014* (88).

1 ^{er} auteur, année, référence	Résultats
Mohammadi, 2022 (86)	<ul style="list-style-type: none"> 29 études observationnelles (principalement cohortes), 14 143 participants tout âge (18-92 ans). Prévalence globale des hypothyroïdies sous amiodarone de 14 %. Plus fréquente chez les femmes (17 % versus 14 %). Ne mentionne pas d'association avec l'âge.
Shine, 2015 (87)	<p>Cohorte rétrospective, sujets traités par lithium. 4 600 sujets traités vs 690 000 contrôles.</p> <ul style="list-style-type: none"> Risque d'hypothyroïdie induite par lithium : femmes > hommes ; jeunes femmes > femmes plus âgées.
Huang, 2014 (88)	Cohorte rétrospective, taïwanaise, 530 sujets traités par amiodarone. Le risque d'hypothyroïdie augmente avec l'âge. Parmi les plus de 65 ans, les sujets de 75-85 ans et les sujets de plus de 85 ans ont un risque significativement plus élevé que les sujets de 65-75 ans.

Synthèse de la littérature

Rappel du constat de la note de cadrage :

« *En 2012, la proportion d'hypothyroïdies potentiellement iatrogènes (c'est-à-dire induites par un traitement médicamenteux sans lien avec la thyroïde) était nettement plus élevée chez les initiateurs de lévothyroxine de 65 ans et plus (29 % environ) que chez les initiateurs de moins de 65 ans (15 % environ).*

En effet, chez les initiateurs de 65 ans et plus, l'amiodarone est, parmi les substances actives susceptibles d'induire une hypothyroïdie, celle qui a été la plus prescrite dans les 6 mois précédent l'initiation de traitement par lévothyroxine. »

Ce constat peut laisser supposer que des traitements sont débutés pour des élévarions faibles de la TSH, parfois par excès.

Aucune des recommandations étudiées, mentionnant la surveillance des patients sous amiodarone ou lithium, ne différencie les valeurs de référence de la TSH des personnes âgées traitées ou non par amiodarone ou lithium (24, 29, 47, 49, 51, 58, 59).

Dans une cohorte rétrospective, une association positive entre l'âge (sujets modérément âgés versus sujets très âgés) et le risque d'hypothyroïdie induite par l'amiodarone est observée (88). Cette association n'est pas décrite dans une récente méta-analyse (86) où seul le sexe féminin et la durée d'exposition à l'amiodarone étaient associés au risque d'hypothyroïdie. Pour autant, puisque les sujets âgés sont plus fréquemment amenés à être traités par amiodarone, il est donc nécessaire de surveiller de manière rapprochée la TSH avant et dans les mois suivant l'initiation d'un traitement par amiodarone. Les auteurs de cette même méta-analyse proposent par exemple une surveillance de la TSH tous les 6 mois pendant 2 ans (86).

Toutefois, il est fréquent d'observer une élévation transitoire et modeste de la TSH sans que cela n'implique nécessairement un traitement. Le fait d'avoir une TSH plus élevée au moment de l'initiation du traitement semble également être associé à un risque accru d'hypothyroïdie au cours du traitement chez ces patients (88).

Toutefois, ces observations ne prennent pas en compte d'éventuelles valeurs de référence spécifiques adaptées à l'âge. Il est probablement plus pertinent de considérer la cinétique de la TSH plutôt que de définir d'autres valeurs de référence spécifiques. Ainsi, une élévation rapide et significative de la TSH

sous amiodarone pouvant être un signe précoce d'hypothyroïdie invite à une surveillance plus rapprochée.

En revanche, concernant le lithium, le risque d'hypothyroïdie semble plutôt concerter les femmes plus jeunes que les personnes âgées (87). Il ne semble donc pas nécessaire d'établir de recommandations spécifiques.

6.3. Conduite à tenir pour ne pas sur ou sous-traiter les patients âgés

Recommandations :

- *Expert consensus on diagnosis and treatment for elderly with thyroid diseases in China, Chine, 2021 (69)*
- *Management of thyroid dysfunctions in the elderly, consensus SFE, France, 2019 (70)*
- *Thyroid disease: assessment and management, Royaume-Uni, 2019 (29)*
- *Hypothyroïdie, Pertinence des soins, France, 2019 (47)*
- *European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone Associated Thyroid Dysfunction, 2018 (59)*
- *Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee, Royaume-Uni, 2016 (48)*
- *Italian Association of Clinical Endocrinologists statement-replacement therapy for primary hypothyroidism: a brief guide for clinical practice, Italie, 2016 (61)*
- *Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement, Etats-Unis, 2014 (50)*
- *2013 European Thyroid Association guideline: management of subclinical hypothyroidism (54)*
- *Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism, Amérique centrale, 2013 (51)*
- *The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults: recommendations of the thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013 (55)*

Résultats des recommandations sur la conduite à tenir en termes de traitement

Promoteur, pays, année, référence	Recommandations
Endocrine Metabolic Diseases Group of the Chinese Geriatrics Society ; Thyroid Group of the Chinese Society of Endocrinology, Chine, 2021 Chine, 2021 (69)	Débuter à des doses plus faibles de lévothyroxine et majoration progressive d'autant plus en cas de cardiopathie ischémique. Propose de débuter à 12,5-25 microgrammes la titration jusqu'à 0,5-1 microgramme/kg comme posologie initiale. Cibles thérapeutiques plus hautes : 4-6 mUI/L pour les plus de 70 ans, voire 6-7 mUI/L en cas de risque d'arythmie cardiaque ou d'ostéoporose fracturaire. En cas d'hypothyroïdie fruste avec une TSH > 10 mUI/L, le risque cardiovasculaire est augmenté mais il n'y a pas de preuve que le traitement soit bénéfique chez les personnes âgées. Recommande donc une évaluation précise de la balance bénéfices/risques dans cette population.
SFE, France, 2019 (70)	TSH contrôlée sur 2 prélèvements avant d'initier un traitement : <ul style="list-style-type: none">– TSH < 10 mUI/L = absence de bénéfice au traitement ;– TSH > 20 mUI/L = indication à un traitement ;– TSH entre 10 et 20 mUI/L = au cas par cas.

	<p>Doses initiales plus faibles et majoration progressive.</p> <p>Cible TSH plus haute (> 1 mUI/L et en dessous de la borne ajustée pour l'âge 7 mUI/L pour les septuagénaires et 8 mUI/L pour les octogénaires).</p>
NICE, Royaume-Uni, 2019 (29)	<p>Débuter un traitement à plus faible dose.</p> <p>La plupart des études portant sur l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie fruste chez les sujets âgés ont été menées principalement chez des sujets âgés de > 65 ans montrant des associations avec le risque cardiovasculaire, l'ostéoporose, la mortalité et potentiellement les troubles cognitifs majeurs. Néanmoins, il n'y a pas de distinction entre les sujets âgés et très âgés dans les recommandations et le bénéfice du traitement sur ces points est rarement établi. En effet, le bénéfice sur les symptômes est moins évident chez les sujets > 65 ans, et le risque de iatrogénie (fibrillation atriale) est plus important.</p>
HAS, France, 2019 (47)	<p>En cas d'hypothyroïdie fruste, une TSH > 10 mUI/L peut être considérée comme un facteur de risque de complications cardiovasculaires (notamment insuffisance cardiaque).</p>
ETA, Europe, 2018 (59)	<p>En cas d'hypothyroïdie fruste sous amiodarone, le traitement par lévothyroxine ne doit pas être systématique, surtout chez les personnes âgées, notamment si la TSH < 10 mUI/L. Dans ce cas, une surveillance rapprochée (3-6 mois) de la TSH est nécessaire.</p> <p>En cas d'hypothyroïdie avérée, le traitement est indiqué, quel que soit l'âge.</p>
Italian Association of Clinical Endocrinologists, Italie, 2016 (61)	<p>Prudence en cas de traitement par LT4 avec une cible plus haute (4,5-5,5 mUI/L).</p> <p>Débuter par une dose plus faible chez les sujets âgés ou fragiles (généralement pas plus de 25 à 50 µg/j initialement).</p>
British Thyroïde Association, Royaume-Uni, 2016 (48)	<p>Il est important de limiter le risque d'hyperthyroïdie iatrogène chez les sujets âgés traités par LT4.</p>
ATA, États-Unis, 2014 (50)	<ul style="list-style-type: none"> – Les sujets âgés requièrent généralement une dose moins importante de LT4 ajustée au poids. Cela est retrouvé dans les études, plus fréquemment chez les hommes que chez les femmes, plus volontiers en cas de comorbidités et de polymédication, en cas de modification de la composition corporelle avec une diminution de la masse musculaire. – Initier le traitement à des doses plus faibles et majorer progressivement chez les sujets âgés. – Éviter les surdosages, notamment si la TSH $< 0,1$ mUI/L particulièrement chez les sujets âgés (risque d'ostéoporose et de fibrillation atriale). – La cible de TSH doit être plus haute chez les sujets âgés que chez les sujets plus jeunes (moins de bénéfice démontré et plus de risque iatrogène).
ETA, Europe, 2013 (54)	<p>Chez les sujets âgés de plus de 80 ans asymptomatiques, en cas de TSH < 10 mUI/L : la stratégie est la surveillance sans traitement.</p> <p>Si la TSH > 10 mUI/L, considérer le traitement en cas de symptômes ou de risque cardiovasculaire.</p> <p>En cas de décision de traitement en raison de symptômes avec une TSH < 10 mUI/L → réévaluation à 3-4 mois : si la TSH normalisée et qu'il n'y a pas de modification des symptômes → envisager l'arrêt du traitement.</p> <p>Si un traitement est introduit, chez les sujets âgés, débuter à faible dose (ex. : 25 µg), contrôler la TSH à 2 mois.</p> <p>Chez les sujets âgés, une cible de TSH plus élevée est acceptable (> 1 mUI/L jusqu'à 5 mUI/L).</p>
Latin American Thyroid Society, Amérique latine, 2013 (51)	<ul style="list-style-type: none"> – Pas de traitement de l'hypothyroïdie fruste si la TSH < 10 mUI/L chez les personnes de plus de 65 ans et de plus de 80 ans. – Pas de traitement si la TSH < 10 avec une volonté d'améliorer les fonctions cognitives. – Le traitement peut toutefois être discuté au cas par cas dans certaines situations. – Chez sujets âgés, commencer à dose faible 12,5-25 µg/j. – Cible plus haute de TSH 3-4 mUI/L pour les 60-70 ans et 4-6 mUI/L pour les > 70 ans.

- Les personnes âgées de plus de 65 ans doivent être traitées pour une hypothyroïdie fruste uniquement si la TSH > 10 mUI/L (du fait du risque augmenté d'insuffisance cardiaque démontré au-delà d'une valeur de TSH de 10). Pas de traitement même pour améliorer la cognition ou la qualité de vie si la TSH < 10 mUI/L.
- Les sujets âgés sont plus à risque de iatrogénie en cas de surtraitement (fibrillation atriale, ostéoporose).

Revues systématiques de la littérature et méta-analyses :

- *Effect of Levothyroxine on Older Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis*, Zhao, 2022 (89)
- *Clinical aspects of thyroid function during ageing*, Chaker et al., 2018 (74)
- *Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline*, Bekkering et al., 2019 (67)
- *Diagnosis and treatment of hypothyroidism in old people*, Borzì et al., 2020 (72)
- *The current debate over treatment of subclinical hypothyroidism to prevent cardiovascular complications*, Chrysant et al., 2020 (90)
- *Association of Hypothyroidism and Mortality in the Elderly Population: A Systematic Review and Meta-Analysis*, Tsai et al., 2020 (91)
- *Subclinical thyroid dysfunction is associated with adverse prognosis in heart failure patients with reduced ejection fraction*, Yang et al., 2019 (73)
- *Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies*, Moon et al., 2018 (79)
- *Association between Subclinical Thyroid Dysfunction and Change in Bone Mineral Density in Prospective Cohorts*, Segna et al., 2018 (92)
- *Association of subclinical thyroid dysfunction with bone mineral density and fracture: a meta-analysis of prospective cohort studies*, Zhu et al., 2020 (93)
- *Subclinical hypothyroidism and depression: a meta-analysis*, Zhao et al., 2018 (94)
- *Thyroid Function Tests in the Reference Range and Fracture: Individual Participant Analysis of Prospective Cohorts*, Aubert et al., 2017 (95)
- *Thyroid Function Within the Normal Range, Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Atrial Fibrillation*, Baumgartner et al., 2017 (96)
- *Thyroid Function Within the Reference Range and the Risk of Stroke: An Individual Participant Data Analysis*, Chaker et al., 2016 (97)
- *Subclinical hypothyroidism and cognitive function in people over 60 years: a systematic review and meta-analysis*, Akintola et al., 2015 (98)
- *Subclinical Hypothyroidism and Cognitive Impairment: Systematic Review and Meta-Analysis*, Pasqualetti et al., 2015 (77)
- *Subclinical hypothyroidism and heart failure risk in older people*, Pasqualetti et al., 2013 (78)
- *Thyroxine replacement therapy in the frail elderly: a challenge in clinical practice*, Ruggeri et al., 2017 (76)

Résultats des revues systématiques et méta-analyses sur la conduite à tenir en termes de traitement

1 ^{er} auteur, année, référence	Résultats
Zhao, 2022 (89)	<p>Méta-analyse d'études interventionnelles lévothyroxine <i>versus</i> placebo, âge > 60 ans, hypothyroïdie fruste. Jusqu'en décembre 2021 : 13 études, 5 000 participants.</p> <p>Absence de bénéfice sur la densité osseuse, la fatigue, les symptômes d'hypothyroïdie, la qualité de vie, la cognition, la dépression, l'hypertension artérielle, les évènements cardiovasculaires, la mortalité cardiovasculaire, la mortalité toutes causes.</p> <p>Effet uniquement sur la réduction du cholestérol total, du LDLc et des triglycérides.</p>
Chaker, 2018 (74)	<p>Absence de bénéfice du traitement de l'hypothyroïdie fruste chez les sujets âgés (essai TRUST, qualité de vie, fonctionnement au quotidien) mais il faut souligner que les sujets ayant : beaucoup de symptômes, des TSH plus élevées (> 20 mUI/L), des anti-TPO positifs ou les sujets très âgés (> 80 ans) restent sous-représentés dans cette étude.</p> <p>Seuls 7 % des essais cliniques randomisés évaluant les bénéfices du traitement des dysthyroïdies concernent spécifiquement les sujets âgés.</p>
Bekkering, 2019 (67)	<p>Rappel des recommandations de traitement par la lévothyroxine chez les sujets > 70 ans présentant une TSH modérément élevée.</p> <ul style="list-style-type: none"> – National Institute for Health and Care Excellence (NICE) CKS guidelines, 2018 : pas de traitement systématique, surveillance. – European Thyroid Association (ETA), 2013 : traitement à considérer en cas de symptômes évidents ou de risque cardiovasculaire élevé. – American Thyroid Association (ATA), 2018 : TSH entre 7 et 10 mUI/L, traiter en cas de symptômes. Traiter si TSH > 10 mUI/L.
Borzi, 2020 (72)	<p>L'incidence des initiations de traitement par LT4 est plus de deux fois plus importante chez les sujets âgés de 85 ans et plus que chez les sujets de 65-70 ans. Les auteurs évoquent une potentielle surprescription.</p> <p>Hypothyroïdie avérée :</p> <ul style="list-style-type: none"> – initiation à des doses plus faibles chez les sujets âgés, notamment en cas de cardiopathie (12,5-25 µg). – la cible de TSH pouvant être plutôt 4-6 mUI/L chez les sujets âgés > 70-80 ans. <p>Hypothyroïdie fruste :</p> <ul style="list-style-type: none"> – La plupart des études ne montrent pas de bénéfice du traitement par la LT4 chez les sujets âgés en cas de TSH < 10 mUI/L. <p>Les auteurs proposent dans ce cas :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de suivre les recommandations du NICE : traiter que si la TSH > 10 mUI/L ; – d'effectuer une surveillance rapprochée en raison du risque de surtraitement et d'hyperthyroïdie iatrogène : contrôle de la TSH 2 mois après le début du traitement ; – de choisir une cible thérapeutique de TSH dans la moitié haute de la normale ; – de maintenir une surveillance annuelle de la TSH une fois la cible atteinte.
Chrysant, 2020 (90)	<p>La revue évalue les essais contrôlés randomisés, les cohortes, retrouvant ou non un bénéfice cardiovasculaire en cas de traitement d'une hypothyroïdie fruste.</p> <ul style="list-style-type: none"> – 7 études rapportent des effets bénéfiques sur des critères non durs (pression artérielle, bilan lipidique, poids). L'âge moyen dans ces études : 5/7 études avec âge moyen < 65 ans et 2/7 avec âge maximum de 78 et 85 ans respectivement. – 5 études rapportent une absence de bénéfice sur des critères durs (mortalité cardiovasculaire, fibrillation atriale, infarctus du myocarde). 2/5 études spécifiques aux sujets âgés, 1/5 avec un âge moyen 75 ans. <p>Donc le bénéfice du traitement par lévothyroxine est incertain et moins évident chez les sujets de plus de 75 ans, notamment du fait de l'absence de consensus sur la définition de valeurs de référence de TSH</p>

	<p>dans cette population. Les auteurs ne recommandent pas de traitement si la TSH est < 10 mUI/L dans cette population.</p>
Tsai, 2020 (91)	<p>Revue systématique et méta-analyse d'études observationnelles prospectives et rétrospectives : association entre hypothyroïdie fruste ou avérée et la mortalité chez les sujets de plus de 65 ans.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Association avec surmortalité toutes causes uniquement en cas d'hypothyroïdie avérée mais pas en cas d'hypothyroïdie fruste. Pas d'association avec la mortalité cardiovasculaire. – Association significative pour les 65-79 ans mais qui ne l'est plus pour les sujets de plus de 80 ans. – Association significative pour les études rétrospectives mais qui ne l'est pas pour les études prospectives. – Hétérogénéité des résultats en fonction de la région géographique (pas d'association pour les études européennes par exemple). – Pas de différence d'association selon le risque cardiovasculaire à l'inclusion.
Yang, 2019, (73)	<p>Revue systématique et méta-analyse incluant les études observationnelles évaluant l'association entre hypothyroïdie fruste (12 études) ou hyperthyroïdie fruste (7 études) et les risques de mortalité toutes causes ou de mortalité cardiovasculaire. Objectif secondaire évaluant les associations avec le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (7 études pour hypothyroïdie fruste et 3 pour hyperthyroïdie fruste sont incluses pour cette analyse). Les auteurs ont également effectué des analyses dans le sous-groupe d'une population avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée.</p> <p>Moyennes d'âge 51-75 ans avec 8/14 études avec une moyenne d'âge de plus de 65 ans.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Association avec la mortalité pour hypothyroïdie et hyperthyroïdie fruste. Moins marquée chez les plus de 65 ans mais restant significative. – Association significative entre hypothyroïdie fruste ou hyperthyroïdie fruste et le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. – Association restant significative selon que les sujets soient traités par amiodarone ou non. <p>Les auteurs n'évoquent pas d'effet particulier de l'âge mais concluent plutôt en une association spécifique à la pathologie cardiaque.</p>
Moon, 2018 (79)	<p>Revue systématique et méta-analyse d'études prospectives évaluant l'association entre l'hypothyroïdie fruste et la mortalité toutes causes ou la mortalité cardiovasculaire. 35 études (n = 555 530).</p> <ul style="list-style-type: none"> – Association modeste avec la mortalité cardiovasculaire et la mortalité toutes causes (HR 1,3 et 1,20). Uniquement pour les sujets âgés de moins de 65 ans (non significative chez les plus de 65 ans). – Association plus forte si haut risque cardiovasculaire (HR 2,20). – De ce fait, association significative si âge de 65 ans et plus et haut risque cardiovasculaire (antécédents de coronaropathie, AVC, artérite oblitérante des membres inférieurs, diabète de type 2, fibrillation atriale ou insuffisance cardiaque) (HR 1,41).
Segna, 2018 (92)	<p>Méta-analyse incluant les études de cohortes prospectives évaluant l'association entre l'hypothyroïdie fruste (définie par une TSH entre 4,5 et 20 mUI/L, avec une T4L normale) ou l'hyperthyroïdie fruste et l'évolution de la densité minérale osseuse.</p> <p>6 études (5458 sujets) – Âge médian 72 ans et 50 % femmes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pas d'association entre hypothyroïdie fruste et déclin de la densité minérale osseuse. – Association significative entre hyperthyroïdie fruste et déclin de la densité minérale osseuse plus rapide au niveau du col fémoral (non significative au niveau du fémur total ni du rachis). – Association significative entre hyperthyroïdie fruste avec TSH < 0,1 mUI/L et le déclin de la densité minérale osseuse au niveau de tous les sites (col, fémur total, rachis).
Zhu, 2020 (93)	<p>Méta-analyse de 24 études (17 cohortes prospectives, plus de 313 000 sujets) association entre hypothyroïdie/hyperthyroïdie fruste et risque de fracture.</p> <p>Moyennes d'âge entre 51 et 80 ans, suivi 3-20 ans.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Association entre le risque de fracture (col fémoral, rachis, toutes fractures) et l'hyperthyroïdie fruste mais pas pour l'hypothyroïdie fruste.

		<ul style="list-style-type: none"> Sous-groupe de sujets de plus de 70 ans : association significative avec toutes fractures, hanche, rachis et non rachis (alors que l'association n'est pas significative si âge < 70 ans) et association pour les femmes mais pas pour les hommes à tout âge.
Zhao, 2018 (94)		<p>Méta-analyse d'études observationnelles (9 cohortes et 5 transversales) et de 4 essais contrôlés randomisés évaluant l'association entre hypothyroïdie fruste et la dépression ainsi que l'impact du traitement par LT4 sur les symptômes dépressifs. Le seuil de TSH pour définir l'hypothyroïdie fruste varie entre 4,5 et 5 mUI/L:</p> <ul style="list-style-type: none"> Études observationnelles : association non significative entre hypothyroïdie fruste et augmentation du score de dépression : significative chez < 60 ans mais non significative chez les > 60 ans (4 études). Essais contrôlés randomisés : pas d'association entre le traitement par LT4 et l'amélioration des symptômes dépressifs.
Aubert, 2017 (95)		<p>Méta-analyse de 13 études de cohortes prospectives incluant des sujets (n = 62 000) avec des TSH dans les valeurs de référence (0,45 – 4,5 mUI/L) et un risque fracturaire plus dosage de T4L. L'âge médian est de 51 à 85 ans. n = 660 000 personnes années ; suivi de 12,1 ans.</p> <p>3,1 % ont un traitement thyroïdien à l'inclusion et 5,5 % pendant le suivi.</p> <ul style="list-style-type: none"> Association significative avec le risque de fracture du col fémoral en cas de TSH < 1 mUI/L (HR 1,25) et 1-1,5 mUI/L (HR 1,19), après ajustement sur l'âge et le sexe. En revanche, il n'y a plus d'association pour les valeurs de TSH plus hautes, et une diminution du risque est même observée pour chaque unité de TSH supplémentaire (régression linéaire ajustée sur l'âge et le sexe, P = 0,004). L'association entre le risque fracturaire et une TSH < 1 mUI/L reste significative même en excluant les sujets traités par lévothyroxine. En revanche, l'association avec le risque fracturaire observée avec les valeurs de TSH entre 1 et 1,5 mUI/L, n'est plus significative après exclusion des sujets traités par lévothyroxine, ce qui tend à indiquer que l'association avec le risque fracturaire observée entre 1-1,5 mUI/L est en partie liée au traitement. Association significative également observée avec le risque fracturaire et les valeurs de T4L normales hautes, restant significative chez les sujets de plus de 75 ans.
Baumgartner, 2017 (96)		<p>Méta-analyses d'études de cohortes (14 études, 30 085 sujets) incluant des sujets avec des TSH normale et évaluant le risque de fibrillation atriale en comparaison à des sujets présentant une hypothyroïdie fruste soit légère TSH 4,5-7,5, soit modérée 7,5-10 soit élevée 10-20 mUI/L. Les sujets ayant une TSH entre 3,5 et 4,5 mUI/L sont considérés comme groupe de référence.</p> <p>Exclusion ou prise en compte des sujets traités par antithyroïdiens ou lévothyroxine dans les analyses de sensibilité.</p> <p>Quartiles de T4L (normale entre 9 et 18 à 23 pmol/l selon les études) également évalués.</p> <ul style="list-style-type: none"> Pas d'association observée en cas de TSH normale ou dans les limites de l'hypothyroïdie fruste et le risque de fibrillation atriale y compris en incluant les patients traités par LT4 (n = 1 000). En revanche, une tendance à la réduction du risque de fibrillation atriale est observée pour chaque augmentation d'une unité de TSH (régression linéaire, P = 0,054).
Chaker, 2016 (97)		<p>Méta-analyse de cohortes avec évaluation de la fonction thyroïdienne et du risque d'AVC (17 cohortes, n = 43 598, médianes âge entre 46 et 85 ans). TSH normale avec ou sans traitement (0,45-4,5 mUI/L).</p> <ul style="list-style-type: none"> Après ajustement sur l'âge, le sexe et les facteurs de risque cardiovasculaire, un risque d'AVC plus important est observé pour les valeurs de TSH dans la partie basse de l'intervalle de référence (0,45 mUI/L) vs partie haute de l'intervalle de référence (4,5 mUI/L). L'ajustement sur l'utilisation d'un traitement thyroïdien ne modifie pas cette association. Augmentation du risque d'AVC mortels également observée pour chaque augmentation d'une unité de T4L (non significative pour les AVC non mortels).
Akintola, 2015 (98)		<p>Méta-analyse de 15 études observationnelles (6 cohortes 1 à 10,3 ans de suivi, 9 transversales, 1 199 sujets) : hypothyroïdie fruste (TSH > 4,5 mUI/L et T4L normale), sujets de plus de 60 ans avec des moyennes d'âge entre 75 et 85 ans selon les études.</p> <ul style="list-style-type: none"> Études transversales : pas d'association entre hypothyroïdie fruste et performances cognitives.

	<ul style="list-style-type: none"> Études longitudinales : pas d'association entre hypothyroïdie fruste et déclin du MMSE (<i>Mini Mental State Examination</i>).
Pasqueletti, 2015 (77)	<p>13 études (8 cohortes et 5 transversales), patients majoritairement non traités (2 études seulement ont inclus des patients traités selon 0,4 % et 6 %).</p> <p>Troubles cognitifs majeurs définis soit par le score au MMSE (<i>Mini Mental State Examination</i>), soit par les critères diagnostiques du DSM (<i>Diagnostic and Statistical Manual</i>) le plus souvent. Score composite avec l'un des tests diminué ou le diagnostic clinique selon le DSM.</p> <ul style="list-style-type: none"> Score composite : association entre les troubles cognitifs et l'hypothyroïdie fruste uniquement observée chez les sujets < 75 ans. Considérant le score au MMSE seul, absence d'association observée en cas d'hypothyroïdie fruste. Considérant les critères diagnostiques du DSM, association observée en cas d'hypothyroïdie fruste uniquement pour les sujets < 75 ans.
Pasqualetti, 2013 (78)	<p>L'association entre hypothyroïdie fruste et le risque d'insuffisance cardiaque n'est pas démontrée chez les sujets de plus de 85 ans.</p> <p>5 cohortes évaluant le risque de survenue d'insuffisance cardiaque en cas d'hypothyroïdie fruste, dont 4 chez des sujets âgés en ville ($n = 2\,680-5\,516$, âge 64-100 ans, médiane 74 et 75 ans dans 2 études, suivi 3,3-12,3 ans) :</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 étude ne retrouve pas d'association ; 1 étude retrouve une association en cas de $TSH > 7 \text{ mUI/L}$; 2 études retrouvent une association en cas de $TSH > 10 \text{ mUI/L}$. <p>Malheureusement, l'absence d'essais randomisés dédiés aux sujets âgés > 80 ans rend la balance bénéfices/risques difficile à définir dans cette population.</p>
Ruggeri, 2017 (76)	<p>Pas d'association évidente entre TSH et fragilité (principalement selon les critères de Fried) dans les études longitudinales.</p> <ul style="list-style-type: none"> Lorsqu'il existe une association, celle-ci est observée plutôt avec l'hyperthyroïdie fruste que l'hypothyroïdie. De même, l'augmentation de la T4L semble plus associée au risque de fragilité. Pas de preuve suffisante de l'efficacité du traitement par lévothyroxine sur la réduction du risque de fragilité actuellement.

Etudes interventionnelles/observationnelles d'intérêt :

- Thyroid antibodies and levothyroxine effects in subclinical hypothyroidism: A pooled analysis of two randomized controlled trials*, Lyko, 2022 (99)
- Effect of Levothyroxine Therapy on the Development of Depressive Symptoms in Older Adults with Subclinical Hypothyroidism: An Ancillary Study of a Randomized Clinical Trial*, Wildisen, 2021 (100)
- Association Between Levothyroxine Treatment and Thyroid-Related Symptoms Among Adults Aged 80 Years and Older With Subclinical Hypothyroidism*, Mooijaart, 2019 (101)
- Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism*, Stott, 2017 (102)
- Subclinical thyroid dysfunction and functional capacity among elderly*, Virgini, 2014 (103)
- High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over*, Somwaru, 2009 (104)

Résultats des études interventionnelles /observationnelles sur la conduite à tenir en termes de traitement

1er auteur, année, référence	Résultats
Lyko, 2022 (99)	<p>Données réunies de 2 essais randomisés (TRUST et IMEDO80+) lévothyroxine vs placebo pour hypothyroïdie fruste ($TSH > 4,6 \text{ mUI/L}$ mais $< 20 \text{ mUI/L}$, T4L normale).</p> <p>$N = 660$, âge > 65 ans (moyenne 75 ans).</p>

	<p>Évaluation si la réponse est différente au traitement en cas de positivité ou non des anticorps anti-TPO :</p> <ul style="list-style-type: none"> absence de différence entre le groupe anti-TPO positifs et anti-TPO négatifs en termes de réponse à la lévothyroxine, à savoir absence de bénéfice (qualité de vie, force de préhension, événements cardiovasculaires).
Wildisen, 2021 (100)	<p>Étude ancillaire de TRUST : essai randomisé incluant des sujets de plus de 65 ans avec une hypothyroïdie fruste (4,5-20 mUI/L de TSH) traités par lévothyroxine ou placebo, n'ayant pas montré de bénéfice du traitement sur la qualité de vie, la force musculaire, les performances physiques, les symptômes d'hypothyroïdie.</p> <p>Sous-groupe de sujets avec une évaluation des symptômes dépressifs (<i>Geriatric Depression Scale</i>, GDS) n = 472.</p> <ul style="list-style-type: none"> Pas d'amélioration significative de la GDS à 12 mois de traitement par lévothyroxine, en comparaison au placebo.
Mooijaart, 2019 (101)	<p>Analyse de 2 essais randomisés LT4 vs placebo, sous-groupes de sujets âgés > 80 ans (n = 251) ayant une hypothyroïdie fruste.</p> <p>Pas de bénéfice du traitement par lévothyroxine sur les symptômes et la fatigue.</p>
Stott, 2017 (102)	<p>Essai contrôlé randomisé avec 737 sujets de plus de 65 ans (âge moyen 74,4) ayant une hypothyroïdie fruste (TSH 4,5-20 mUI/L), traités par LT4 vs placebo pendant 1 an. Pas d'amélioration des scores de symptôme d'hypothyroïdie, de qualité de vie, du score de fatigue.</p> <p>Limites : TSH moyenne à 6,5 mUI/L à l'inclusion, peu de sujets avaient une TSH entre 10-20 mUI/L.</p>
Virgini, 2014 (103)	<p>Cohorte de 5 182 sujets ; 75 ans en moyenne ; 3,2 ans de suivi. Autonomie évaluée selon l'index de Barthel et les IADL (<i>Instrumental Activities of Daily Living</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> Absence d'association entre hypothyroïdie ou hyperthyroïdie fruste à l'inclusion et le risque de perte d'autonomie pendant le suivi.
Somwaru, 2009 (104)	<p>Étude transversale, 3 678 adultes de plus de 65 ans en ville.</p> <p>Parmi les participants traités par lévothyroxine, 41 % étaient surtraités avec une TSH < 0,45 mUI/L. Les facteurs associés avec le risque de surtraitement étaient la perte de poids et le diabète de type 2.</p>

Synthèse de la littérature

Plusieurs recommandations ([51](#), [54](#), [55](#), [70](#)) s'accordent pour ne pas proposer de traiter les personnes âgées présentant une élévation modérée de la TSH (TSH < 10 mUI/L de façon persistante), y compris dans le but d'améliorer les fonctions cognitives ou la qualité de vie (absence de bénéfice établi).

Si toutefois un traitement est introduit devant une élévation modérée de la TSH dans le but de traiter des symptômes supposés secondaires à une hypothyroïdie fruste, l'ETA ([54](#)) recommande une réévaluation précoce (à 3-4 mois) avec un arrêt du traitement si les symptômes persistent malgré la normalisation de la TSH.

Certaines recommandations proposent d'initier un traitement en cas de TSH > 10 mUI/L sur la base de l'association avec le risque d'événements cardiovasculaires (insuffisance cardiaque notamment) ([47](#), [51](#), [54](#), [55](#), [69](#)). Toutefois, le NICE et les recommandations chinoises ([29](#), [69](#)) rappellent que le bénéfice du traitement sur la réduction de ce risque n'est pas clairement établi chez les sujets âgés ; peu d'études interventionnelles ont été menées dans cette population. Ainsi, la balance bénéfices/risques et l'espérance de vie doivent être considérées avant de décider d'initier un traitement.

La SFE propose en 2019 (70) d'augmenter le seuil d'intervention de la TSH, pour lequel un traitement est fortement recommandé, à 20 mUI/L et de discuter le traitement au cas par cas si la TSH se situe entre 10 et 20 mUI/L. Elle se base notamment sur les résultats d'essais randomisés récents négatifs (essai TRUST notamment) qui ne retrouvent pas de bénéfice lorsque des hypothyroïdies frustes avec des TSH entre 4 et 20 mUI/L sont traitées chez les sujets âgés.

En cas d'initiation d'un traitement par lévothyroxine, la plupart des recommandations proposent :

- de débuter à une dose plus faible que chez les personnes plus jeunes (dose de 25-50 µg/j, voire parfois plus faible 12,5-25 µg/j en cas de risque cardiovasculaire élevé) (29, 50, 51, 54, 61, 70) ;
- de viser une cible thérapeutique de TSH plus haute que chez les personnes plus jeunes afin de limiter le risque de iatrogénie (augmentation du risque d'ostéoporose et de fibrillation atriale surtout si la TSH < 0,1 mUI/L). Certains proposent donc des cibles dans les valeurs hautes de la normale, et dans tous les cas > 1 mUI/L (50, 51, 54, 61, 70) ;
- enfin, dans le cas particulier de l'hypothyroïdie sous amiodarone, il est rappelé par l'ETA en 2018 que le traitement ne doit pas être systématique, notamment pour les formes frustes, en cas de TSH < 10 mUI/L chez les personnes âgées. Une surveillance rapprochée (3-6 mois) peut être proposée (59).

Ces recommandations se basent sur les données de la littérature, notamment de nombreuses méta-analyses évaluant les bénéfices du traitement des hypothyroïdies frustes.

- Chez les personnes âgées, un bénéfice du traitement est parfois retrouvé concernant le risque de mortalité cardiovasculaire et d'insuffisance cardiaque (73, 79), bien que cela reste débattu (90), notamment en ce qui concerne la réduction de la mortalité chez les adultes les plus âgés (91). Pasqueletti *et al.* (78) soulignent que l'association hypothyroïdie fruste et insuffisance cardiaque est moins claire chez les personnes très âgées d'autant que peu d'essais randomisés concernent cette population. Finalement, dans une récente méta-analyse de 2022, Zhao *et al.* (89) ne retrouvent aucun bénéfice du traitement par lévothyroxine sur la densité osseuse, la fatigue, les symptômes d'hypothyroïdie, la qualité de vie, la cognition, la dépression, l'HTA, les événements cardiovasculaires, la mortalité cardiovasculaire ou la mortalité toutes causes. Seul un bénéfice sur la baisse du cholestérol total, LDL-c et des triglycérides était observé.
- Cependant, concernant la fibrillation atriale (96), les AVC (97) et l'ostéoporose (92, 93, 95), seule l'hyperthyroïdie fruste semble augmenter le risque, l'hypothyroïdie fruste étant parfois protectrice. Concernant le risque fracturaire, certaines études montrent même que celui-ci est augmenté dès que la TSH < 1 mUI/L (95), aussi il convient de ne pas abaisser la TSH en dessous de cette valeur en cas de traitement par lévothyroxine.
- De même, l'association entre hypothyroïdie fruste et dépression ou déclin cognitif n'est pas établie chez les personnes les plus âgées et le bénéfice du traitement cognitif sur les performances cognitives, les symptômes dépressifs ou encore la fatigue et la qualité de vie n'est pas établi dans cette population (77, 94, 98, 100-102). La fragilité et la perte d'autonomie ne semblent pas non plus influencées par l'hypothyroïdie fruste ni le traitement, bien que peu d'études s'intéressent à ces problématiques (76, 103).
- Dans une récente analyse ancillaire de deux essais randomisés n'ayant pas retrouvé de bénéfice au traitement par lévothyroxine sur les symptômes, la qualité de vie ou le risque cardiovasculaire, le fait d'avoir des anticorps anti-TPO positifs n'était pas associé à plus de bénéfice. Cela ne plaideait donc pas en faveur du dosage des anticorps anti-TPO pour discuter l'indication thérapeutique dans cette population (99).

- À l'inverse, il existe un risque de surtraitement d'une part en introduisant un traitement par lévothyroxine par excès, d'autre part en abaissant trop la TSH. Dans une large étude observationnelle aux États-Unis, incluant 3 678 adultes de plus de 65 ans suivis en ville, les participants traités par lévothyroxine étaient dans 41 % des cas surtraités avec des TSH < 0,45 mUI/L ([104](#)).

7. Hypothyroïdie en cas de grossesse/de désir de grossesse

7.1. Dépistage dans cette population

7.1.1. Dosage systématique ou ciblé de la TSH ?

Recommandations :

- *Thyroid diseases in pregnancy : guidelines of the polish society of Endocrinology, Pologne, 2021* ([105](#))
- *Thyroid Disease in Pregnancy, American College of Obstetricians and Gynecologists, Etats-Unis, 2020* ([106](#))
- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder, British Columbia Ministry of Health, Canada, 2018* ([24](#))
- *2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum, Etats-Unis, 2017* ([107](#))
- *What are the recommended clinical assessment and screening tests during pregnancy ? Belgian Health Care Knowledge Centre, 2015* ([108](#))
- *2014 European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children* ([109](#))
- *The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults: Recommendations of the thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Brésil, 2013* ([55](#))
- *Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism, Latin American Thyroid Society, 2013* ([51](#))
- *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, 2012* ([52](#))
- *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline, Etats-Unis, 2012* ([110](#))
- *Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum, Etats-Unis, 2011* ([111](#))
- *Hypothyroïdie fruste chez l'adulte : diagnostic et prise en charge, HAS, 2007* ([58](#))

Résultats des recommandations sur le dépistage systématique ou ciblé

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
Polish Society of Endocrinology, 2021, Pologne (105)	<p>2.1.1. le dosage de la TSH est suggéré en routine chez les patientes planifiant une grossesse. Recommandation faible, faible niveau de preuve.</p> <p>2.1.1.1. Il est recommandé que la fonction thyroïdienne soit évaluée chez les femmes planifiant une grossesse et qui sont à risque d'hypothyroïdie (positivité des anticorps antithyroïdiens, antécédent de thyroïdectomie ou de traitement par iode) afin de juger si un traitement est nécessaire ou non. Des dosages doivent également être réalisés chez les femmes ayant des troubles de la reproduction (infertilité, fausses couches à répétition) et avant une procédure d'AMP. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p>

American College of Obstetricians and Gynecologists, 2020, États-Unis (106)	<ul style="list-style-type: none"> – Le dépistage systématique n'est pas recommandé durant la grossesse car le diagnostic et le traitement de l'hypothyroïdie fruste maternelle ne sont pas associés à une amélioration de l'issue obstétricale chez la mère et de la fonction neurocognitive chez le fœtus. – L'évaluation de la fonction thyroïdienne doit être réalisée en cas d'antécédents de dysthyroïdie, de diabète de type 1 ou de suspicion clinique de maladie thyroïdienne.
British Columbia Ministry of Health, 2018, Canada (24)	<p>En cas de grossesse ou de désir de grossesse, il est recommandé de doser la TSH en cas de facteur de risque spécifique, à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> – âge de plus de 30 ans ; – plus de 2 grossesses antérieures ; – antécédent de fausse couche, prématurité, infertilité ; – diabète de type 1 ou maladie auto-immune ; – IMC > 40 kg/m² ; – antécédent d'hypothyroïdie/hyperthyroïdie ou signes cliniques de dysfonction thyroïdienne ; – antécédent de radiothérapie cervicale ou chirurgie thyroïdienne ; – positivité des anticorps anti-TPO ou goitre ; – supplémentation par lévothyroxine ; – utilisation de lithium, amiodarone ou produit de contraste iodé récent ; – résidence dans une zone de carence iodée modérée à sévère. <p>À noter que les auteurs expliquent qu'il existe une controverse dans la littérature concernant le dépistage systématique durant la grossesse du fait des bénéfices de la substitution par lévothyroxine chez les femmes enceintes ayant une hypothyroïdie.</p>
ATA, 2017, États-Unis (107)	<p>Recommandation 97</p> <p>Il est nécessaire de réaliser un dosage de la TSH en préconceptionnel/en anténatal chez les femmes à risque de dysthyroïdie :</p> <ul style="list-style-type: none"> – antécédent personnel de dysthyroïdie ; – positivité des anticorps antithyroïdiens ou goitre ; – radiothérapie de la tête et du cou ou antécédent de chirurgie thyroïdienne ; – âge de plus de 30 ans ; – diabète de type 1 ou antécédent d'auto-immunité ; – plus de 2 grossesses antérieures ; – antécédent familial de dysthyroïdie ; – obésité grade 3 ; – traitement par amiodarone, lithium, ou utilisation récente de produit de contraste iodé ; – résidence dans une zone de carence iodée modérée à sévère. <p>Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p>
Belgian Health Care Knowledge Centre, 2015, Belgique (108)	<p>Les auteurs recommandent de ne pas faire de dépistage systématique de l'hypothyroïdie chez la femme enceinte sauf en cas de facteurs de risque. Recommandation faible, très faible niveau de preuve.</p>
European Thyroid Association, 2014, Europe (109)	<p>Recommandation 22</p> <p>Nous ne recommandons pas un dépistage généralisé par manque de preuve de bonne qualité malgré les bénéfices de la LT4 sur les issues obstétricales et le fait qu'une proportion importante d'hypothyroïdies frustes maternelles ne sont pas repérées en cas de dépistage ciblé. Grade 2, recommandation forte.</p>
Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, 2013, Brésil (55)	<p>Recommandation 28</p> <p>Il n'y a pas assez de preuves pour recommander ou non le dépistage universel de l'hypothyroïdie durant le 1er trimestre de grossesse mais le consensus s'accorde sur la nécessité de dépister les femmes enceintes à haut risque de dysthyroïdie (grade D, D, B, B), à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> – antécédent d'hyper/hypothyroïdie ou de thyroïdite du post-partum ; – antécédent de radiothérapie cervicale ou goitre ; – antécédent de maladie thyroïdienne familiale ;

	<ul style="list-style-type: none"> – antécédent d'anticorps antithyroïdiens positifs, de diabète de type 1 ou autre maladie auto-immune ; – antécédent de prématurité ou de fausse couche ; – symptôme d'hypothyroïdie dont anémie, dyslipidémie et hyponatrémie ; – traitement par amiodarone.
Latin American Thyroid Society, Amérique latine, 2013 (51)	<p>Recommandation 24</p> <p>Le dépistage généralisé n'est pas recommandé mais une évaluation de la fonction thyroïdienne est recommandée en cas de haut risque de dysthyroïdie (grade D) soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> – âge > 30 ans ; – antécédent d'autres maladies auto-immunes ; – antécédent d'irradiation cervicale ; – prise de médicaments interférant avec la fonction thyroïdienne (amiodarone, lithium, produits de contraste iodé notamment) ; – positivité des anticorps anti-TPO connue ; – antécédent de dysthyroïdie ou thyroïdectomie ; – antécédents familiaux de dysthyroïdie ; – goitre ; – hypothyroïdie clinique.
American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, 2012, États-Unis (52)	<p>Recommandation 20.1.1</p> <ul style="list-style-type: none"> – Le dépistage généralisé n'est pas recommandé chez les femmes enceintes ou ayant un désir de grossesse. Grade B, BEL1.
Endocrine Society, 2012, États-Unis (110)	<p>Recommandation 8.1a</p> <p>Il n'est pas recommandé de réaliser un dépistage généralisé avant la grossesse. USPSTF : recommandation grade I ; niveau de preuve mauvais.</p> <p>Recommandation 8.4a</p> <p>Les experts n'ont pas pu se mettre d'accord sur la nécessité ou non d'un dépistage généralisé de la TSH chez toutes les femmes débutant une grossesse. 2 versions sont proposées :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Recommandation 8.4a1 Certains experts recommandent de réaliser une TSH à la 9e semaine chez toutes les femmes enceintes ou lors de leur 1re visite. USPSTF recommandation grade C ; niveau de preuve faible. – Recommandation 8.4a2 Certains experts ne se prononcent ni pour ni contre le dépistage systématique de la TSH chez toutes les femmes enceintes. Ils proposent de doser la TSH en cas de facteurs de risque à la 9e semaine ou lors de leur première visite avant ou au moment de la grossesse. USPSTF recommandation grade I ; niveau de preuve mauvais : <ul style="list-style-type: none"> – âge de plus de 30 ans ; – antécédents familiaux de maladie auto-immune thyroïdienne ou d'hypothyroïdie ; – goitre ; – anticorps antithyroïdiens (notamment anticorps anti-TPO) positifs ; – signes cliniques d'hypothyroïdie ; – antécédents de diabète de type 1 ou autre maladie auto-immune ; – infertilité ; – antécédent de fausse couche ou de prématurité ; – antécédent d'irradiation cervicale ou de chirurgie cervicale ; – traitement par lévothyroxine ; – femme résidant dans une zone de carence iodée.
ATA, 2011, États-Unis	Recommandation 72

<p>(111)</p>	<p>Il n'y a pas assez de preuves pour recommander le dosage généralisé de la TSH chez toutes les femmes enceintes au premier trimestre. Grade I.</p> <p>Recommandation 76</p> <p>Le dépistage de la TSH est recommandé dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – antécédent de maladie thyroïdienne, goitre, auto-immunité thyroïdienne connue ; – antécédent de chirurgie thyroïdienne/cervicale/radiothérapie cervicale ; – âge maternel > 30 ans ; – antécédent de diabète de type 1 ou maladie auto-immune ; – antécédent de fausse couche, accouchement prématuré, infertilité ; – plus de 2 grossesses antérieures ; – antécédent familial de maladie thyroïdienne ; – obésité grade 3 ; – utilisation d'agent thyrotoxique comme amiodarone, lithium ou produit de contraste iodé ; – résidence en zone carencée en iode. <p>Grade B.</p>
<p>HAS, 2007, France (58)</p>	<p>Le dépistage systématique de l'hypothyroïdie fruste chez une femme enceinte ou en cas de désir de grossesse n'est pas validé. En revanche, le dépistage ciblé est indiqué (grade A) en présence de signes cliniques évocateurs (goitre), de contexte thyroïdien personnel ou familial, d'antécédents de dysthyroïdie, d'intervention chirurgicale sur la thyroïde, d'augmentation du titre des anticorps antithyroïdiens, de maladie auto-immune (diabète de type 1).</p>

Consensus d'experts :

- *Detection of thyroid dysfunction in pregnant women: universal screening is justified, Vila et al., 2012 (112)*

1 ^{er} auteur, année, pays, référence	Consensus de la Société espagnole d'endocrinologie et de nutrition
<p>Vila, 2012, Espagne (112)</p>	<p>Ce consensus d'experts affirme qu'il existe une controverse sur le dépistage généralisé de la dysfonction thyroïdienne chez la femme enceinte. Des études ont montré une association entre hypothyroïdie fruste et la survenue de problèmes obstétricaux et/ou une altération neurocognitive chez l'enfant, mais il n'y a pas de preuves quant à l'efficacité d'un traitement par LT4. Il y a un accord général sur la nécessité de traiter l'hypothyroïdie clinique et les risques de ne pas le faire. Il s'agit d'une maladie courante, facile à diagnostiquer, le traitement ne présente pas de risque. Ce consensus d'experts recommande une évaluation précoce (avant 10 SA) de la fonction thyroïdienne chez toutes les femmes enceintes.</p>

Revues systématiques/méta-analyses :

- *Routine Prenatal Thyroid-Stimulating Hormone Testing : Evidence-Based Guidelines, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Canada, 2016 (113)*
- *Universal screening versus selective case-based screening for thyroid disorders in pregnancy, Jouyandeh et al., 2015 (114)*
- *Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health, Spencer et al., 2015 (115)*

Résultats des revues systématiques/méta-analyses sur le dépistage systématique ou ciblé

1 ^{er} auteur, année, pays, référence	Résultats
<p>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Canada, 2016 (113)</p>	<p>Parmi les 4 recommandations identifiées (American Thyroid Association 2011, Endocrine Society 2012, European Thyroid Association 2014, Australian Guideline 2014), 3 d'entre elles ne recommandent pas de dépistage systématique. Les membres de l'Endocrine Society ne sont pas parvenus à un consensus et proposent 2 options, l'European Thyroid Association indique que le</p>

	<p>dépistage ciblé peut ne pas dépister un nombre important de femmes présentant un dysfonctionnement thyroïdien mais n'a pas émis de recommandations spécifiques pour le dépistage universel. Par manque de preuve concernant l'intérêt du dépistage systématique, le dépistage doit être ciblé pour les femmes enceintes présentant des facteurs de risque d'hypothyroïdie, à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> – antécédent de dysfonction thyroïdienne ou chirurgie thyroïdienne ; – âge de plus de 30 ans ; – symptômes de dysfonction thyroïdienne ou présence de goitre ; – résidence en zone de carence iodée modérée à sévère ; – positivité des anticorps anti-TPO ; – diabète de type 1 ou antécédent de maladie auto-immune ; – antécédent de fausse couche ou prématurité ; – antécédent de radiothérapie de la tête ou du cou ; – antécédent de dysfonction thyroïdienne ; – obésité de grade 3 ; – traitement par amiodarone ou lithium ou administration de produit de contraste iodé ; – infertilité.
Spencer, 2015, Australie (115)	<p>Revue <i>Cochrane</i> incluant 21 846 femmes, ayant comparé l'intérêt du dépistage systématique de l'hypothyroïdie chez la femme enceinte <i>versus</i> le dépistage ciblé chez la femme enceinte ayant des facteurs de risque.</p> <p>La revue systématique suggère que le dépistage universel de la fonction thyroïdienne en début de grossesse n'est pas associé à une amélioration des issues de grossesse ou de la fonction cognitive fœtale.</p> <p>En détail, aucun résultat n'était disponible pour la prééclampsie et la prématurité ; il n'y avait pas de différence en termes de handicap neurosensoriel chez le nourrisson et l'enfant, ni pour le retard cognitif à 3 ans. La plupart des critères de jugement secondaire tels que les fausses couches, décès fœtaux et néonataux n'ont pas été signalés.</p>
Jouyandeh, 2015, Iran (114)	<p>En détail, cette méta-analyse retrouve les données suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 5 articles montrent que le dépistage ciblé ne permet pas de dépister de 30 à 55 % des dysfonctions thyroïdiennes chez les femmes enceintes. – 4 études montrent que le dépistage universel peut conduire à moins de fausses couches et de complications durant la grossesse. – 2 études montrent qu'un dépistage universel durant la grossesse axé sur l'hypothyroïdie serait rentable. <p>Cette méta-analyse conclut que la détection précoce des dysthyroïdies durant la grossesse permet de diminuer les complications maternelles et fœtales et s'avère rentable.</p> <p>Le dépistage ciblé peut ne pas dépister jusqu'à 49 % des femmes présentant une dysthyroïdie : cela fournit un argument supplémentaire en faveur du dépistage universel des dysthyroïdies durant la grossesse.</p>

Revues de la littérature :

- *2017 ATA guidelines on the management of thyroid dysfunctions in pregnancy: what do OB/GYNs need to know? Rotondi et al., 2019* ([116](#))
- *The clinical use of thyroid function tests, Carvalho et al., 2013* ([56](#))

Résultats des revues de la littérature

1 ^{er} auteur, année, pays, référence	Résultats
Rotondi, 2019, Italie (116)	Il s'agit d'une revue de plusieurs recommandations notamment celles de l'ATA 2017 qui préconisent la réalisation d'un dosage de TSH en préconceptionnel/anténatal chez les femmes à risque : <ul style="list-style-type: none"> – antécédent personnel de dysthyroïdie ;

	<ul style="list-style-type: none"> – positivité des anticorps antithyroïdiens ou goitre ; – radiothérapie de la tête et du cou ou antécédent de chirurgie thyroïdienne ; – âge de plus de 30 ans ; – diabète de type 1 ou antécédent d'auto-immunité ; – plus de 2 grossesses antérieures ; – antécédent familial de dysthyroïdie ; – obésité grade 3 ; – traitement par amiodarone, lithium, ou utilisation récente de produit de contraste iodé ; – résidence dans une zone de carence iodée modérée à sévère.
Carvalho, 2013, Brésil (56)	Dosage de la TSH avant la grossesse ou au cours du 1 ^{er} trimestre afin de détecter un trouble thyroïdien modéré : TSH > 2,5 mUI/L.

Synthèse de la littérature

Le dépistage systématique des troubles de la fonction thyroïdienne en préconceptionnel ou en début de grossesse fait l'objet de débats.

L'ensemble des recommandations (24, 51, 52, 55, 58, 106, 107, 108, 109-111) ainsi que deux revues systématiques/méta-analyses (113, 115) sont en faveur d'un dépistage ciblé de la TSH chez une population de femmes en âge de procréer à risque d'hypothyroïdie. Les facteurs de risque cités sont les suivants :

- antécédent personnel de dysthyroïdie ;
- antécédent personnel de diabète de type 1 ;
- positivité des anticorps anti-TPO ou goitre ;
- antécédent de radiothérapie cervicale ou de chirurgie thyroïdienne ;
- antécédent familial de dysthyroïdie ;
- antécédent personnel de maladie auto-immune ;
- utilisation de lithium, amiodarone ou produit de contraste iodé récent ;
- antécédent de fausse couche, prématurité, infertilité ;
- suspicion clinique de dysthyroïdie ;
- âge de plus de 30 ans ;
- résidence dans une zone de carence iodée modérée à sévère ;
- IMC > 40 kg/m² ;
- plus de deux grossesses antérieures ;
- supplémentation par de la lévothyroxine (pour deux recommandations).

Seul le consensus d'experts de la Société espagnole d'endocrinologie et de nutrition recommande un dépistage généralisé chez toutes les femmes enceintes avant 10 SA (112).

La Société polonaise d'endocrinologie suggère également le dépistage généralisé mais sans le recommander, en revanche, elle recommande le dépistage chez des femmes à risque d'hypothyroïdie (105).

La mété-analyse de Jouyandeh *et al.* de 2015 (114) vise à mettre en évidence les insuffisances du dépistage ciblé sachant que la détection précoce des dysthyroïdies durant la grossesse permettrait de diminuer les complications maternelles et fœtales tout en s'avérant rentable.

Cependant, la revue Cochrane de Spencer *et al.* de 2015 (115) qui comparait l'intérêt du dépistage systématique de l'hypothyroïdie chez la femme enceinte versus le dépistage ciblé en cas de facteur de risque de dysthyroïdie n'a retrouvé aucun effet bénéfique du dépistage systématique, que ce soit sur l'issue obstétricale ou fœtale.

Concernant l'âge comme facteur de risque :

En France, l'âge moyen de la première grossesse est de 31 ans : aussi, un âge seuil de 30 ans, tel que mentionné dans les recommandations analysées, impliquerait de doser la TSH, en cas de grossesse/désir de grossesse, chez la quasi-totalité des femmes en âge de procréer, sans que cela ne soit réellement justifié. Un âge seuil de 35 ans est proposé conformément aux recommandations des expertes auditionnées (cf. compte-rendu des auditions d'expertes du 15 mars 2022 en point 9).

7.1.2. Cas des femmes enceintes euthyroïdiennes ayant des anticorps anti-TPO positifs avant la grossesse

Recommandations :

- *Thyroid diseases in pregnancy : guidelines of the polish society of Endocrinology, 2021* (105)
- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder, British Columbia Ministry of Health, Canada, 2018* (24)
- *2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum, Etats-Unis, 2017* (107)
- *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, 2012* (52)
- *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline, Etats-Unis, 2012* (110)
- *Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum, Etats-Unis, 2011* (111)

Résultats des recommandations sur les femmes enceintes euthyroïdiennes anticorps anti-TPO positifs

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
Polish Society of Endocrinology, 2021, Pologne (105)	5.23. La positivité isolée des anticorps antithyroïdiens (notamment les anti-TPO) chez les femmes enceintes n'implique pas un traitement par L-thyroxine, mais constitue un facteur de risque de développer une hypothyroïdie ; la TSH doit être dosée, comme chez les patientes traitées par L-thyroxine, toutes les 4 semaines jusqu'à mi-grossesse puis au moins une fois aux environs de 30 semaines de grossesse. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.
British Columbia Ministry of Health, 2018, Canada (24)	Chez les femmes à risque d'hypothyroïdie : femmes en euthyroïdie avec anticorps anti-TPO positifs, il est nécessaire de doser la TSH toutes les 4-6 semaines jusqu'à mi-grossesse puis au moins une fois à 30 semaines de grossesse.
ATA, 2017, États-Unis (107)	Recommandation 11 Les femmes enceintes euthyroïdiennes ayant des anticorps anti-TPO positifs ou des anti-Tg doivent bénéficier d'un dosage de la TSH lors de la confirmation de la grossesse et toutes les 4 semaines jusqu'à mi-grossesse. Recommandation forte, niveau de preuve élevé.
Garber, 2012, États-Unis (52)	Recommandation 19.4 Les femmes ayant des anticorps anti-TPO ou avec une TSH > 2,5 mUI/L qui ne sont pas traitées par LT4 doivent être surveillées toutes les 4 semaines durant les 20 premières semaines de grossesse (SG) pour ne pas méconnaître un passage en hypothyroïdie. Grade B, BEL 2.

Endocrine Society, De Groot, 2012 (110)	Recommandation 1.2.6. Les femmes initialement euthyroïdiennes avec une auto-immunité thyroïdienne doivent avoir un contrôle de la TSH toutes les 4 à 6 semaines. USPSTF recommandation grade A ; niveau de preuve faible.
ATA, 2011, États-Unis (111)	Recommandation 20 Les femmes euthyroïdiennes avec des anticorps anti-TPO positifs (non traitées par LT4) doivent avoir une surveillance de la TSH toutes les 4 semaines durant la 1 ^{re} moitié de grossesse puis entre 26 et 32 SG. Grade B.

Synthèse de la littérature

Les femmes présentant préalablement à la grossesse une auto-immunité thyroïdienne ont un risque accru d'hypothyroïdie du fait des difficultés d'adaptation de la thyroïde à l'augmentation des besoins en hormones thyroïdiennes ([105](#), [107](#)).

Les femmes enceintes ayant des anticorps anti-TPO positifs même si euthyroïdiennes sont à risque d'hypothyroïdie gestationnelle pendant la grossesse et de thyroïdite du post-partum ([106](#)).

Une surveillance du bilan thyroïdien est recommandée dans cette population.

Par ailleurs, la positivité en anticorps anti-TPO est associée à un risque de fausse couche, de fausses couches à répétition et d'accouchement prématuré même en cas d'euthyroïdie ([18](#), [117-119](#)).

L'ensemble des recommandations analysées préconisent une surveillance selon un rythme variable :

- six recommandations préconisent de réaliser un dosage de la TSH toutes les 4 à 6 semaines jusqu'à la moitié de la grossesse : c'est le cas des recommandations polonaises ([105](#)), canadiennes ([24](#)), de l'ATA 2017 ([107](#)) et de l'ATA 2011 ([111](#)), celles de l'Association américaine des endocrinologues ([52](#)) et de l'Endocrine Society ([110](#)) ;
- trois recommandations préconisent également la réalisation d'un contrôle de la TSH au 3^e trimestre ([24](#), [105](#), [111](#)) :
 - entre 26 et 32 SG pour les recommandations nord-américaines ([111](#)),
 - au moins une fois à 30 SG pour les recommandations canadiennes ([24](#)) et polonaises ([105](#)).

7.1.3. À quel moment dépister ?

Recommendations :

- *Thyroid diseases in pregnancy : guidelines of the polish society of Endocrinology, 2021* ([105](#))
- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder , British Columbia Ministry of Health, Canada, 2018* ([24](#))
- *2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum* ([107](#))
- *The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults: Recommendations of the thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, 2013* ([55](#))
- *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum : an Endocrine Society clinical practice guideline, Etats-Unis, 2012* ([110](#))

Résultats des recommandations : à quel moment dépister ?

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
Polish Society of Endocrinology, 2021, Pologne (105)	<p>2.1.1. Il est suggéré que le dosage de la TSH soit réalisé en routine chez les femmes planifiant une grossesse. Recommandation faible, faible niveau de preuve.</p> <p>2.1.2. Il est recommandé que le dosage de la TSH soit réalisé avant la conception chez les femmes prenant un traitement influançant les hormones thyroïdiennes, notamment en cas de procréation médicalement assistée. Recommandation forte, faible niveau de preuve.</p> <p>2.1.3. Il est recommandé de doser la TSH à 4-8 semaines de grossesse (1^{re} visite d'obstétrique). Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p>
British Columbia Ministry of Health, Canada, 2018 (24)	Si une femme est enceinte ou en cas de désir de grossesse, il est recommandé de doser la TSH en cas de facteur de risque.
ATA , 2017, États-Unis (107)	<p>Recommandation 97</p> <p>Il est nécessaire de réaliser un dosage de la TSH en préconceptionnel/anténatal chez les femmes à risque de dysthyroïdie. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p>
Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, 2013, Brésil (55)	<p>Recommandation 28</p> <p>Il n'y a pas assez de preuves pour recommander ou non le dépistage universel de l'hypothyroïdie durant le 1^{er} trimestre de grossesse mais le consensus s'accorde sur la nécessité de dépister les femmes enceintes à haut risque de dysthyroïdie. (Grade D, D, B, B.)</p>
Endocrine Society, 2012, États-Unis (110)	<p>Recommandation 8.4a1</p> <p>Certains experts recommandent de réaliser une TSH à la 9^e semaine chez toutes les femmes enceintes ou lors de leur 1^{re} visite. USPSTF recommandation grade C ; niveau de preuve, faible.</p>

Consensus d'experts :

- *Detection of thyroid dysfunction in pregnant women: universal screening is justified, Spanish Society of Endocrinology and Nutrition, Vila et al., 2012 (112)*

Promoteur, pays, année, référence	Résultats du consensus d'experts
Spanish Society of Endocrinology and Nutrition, Espagne, 2012 (112)	Le consensus d'experts recommande une évaluation précoce (avant 10 SA) de la fonction thyroïdienne chez toutes les femmes enceintes.

Revue de la littérature :

- *The clinical use of thyroid function tests, Carvalho et al., 2013 (56)*

1 ^{er} auteur, année, pays, référence	Résultats de la revue de la littérature
Carvalho, 2013, Brésil (56)	Dosage de la TSH avant la grossesse ou au premier trimestre.

Synthèse de la littérature

Les recommandations rédigées en 2012 par l'Endocrine Society proposent la réalisation d'une TSH à la 9^e semaine chez toutes les femmes enceintes présentant des facteurs de risque ou lors de leur première visite (110).

Le consensus d'experts de la Société espagnole d'endocrinologie et de nutrition recommande une évaluation précoce avant 10 SA ([112](#)).

Les recommandations polonaises, pour leur part, suggèrent un dépistage en préconceptionnel pour toute femme planifiant une grossesse et recommandent un dosage de la TSH à 4-8 semaines de grossesse ([105](#)).

Les autres recommandations ([24](#), [55](#), [107](#)) ainsi que la revue de la littérature de Carvalho *et al.* ([56](#)) ne sont pour leur part pas très précises et recommandent un dépistage en préconceptionnel ou durant le 1^{er} trimestre de grossesse.

7.1.4. Quel dosage réaliser ?

7.1.4.1. Dosage de la TSH

Recommendations :

- *Thyroid diseases in pregnancy : guidelines of the polish society of Endocrinology, 2021* ([105](#))
- *Thyroid Disease in Pregnancy, American College of Obstetricians and Gynecologists, 2020* ([106](#))
- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder, British Columbia Ministry of Health, 2018* ([24](#))
- *2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum* ([107](#))
- *2014 European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children* ([109](#))
- *Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism, Latin American Thyroid Society, 2013* ([51](#))
- *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, 2012* ([52](#))
- *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline, 2012* ([110](#))
- *Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum, 2011* ([111](#))
- *Hypothyroïdie fruste chez l'adulte : diagnostic et prise en charge, HAS, 2007* ([58](#))

Revue de la littérature :

- *The clinical use of thyroid function tests, Carvalho *et al.*, 2013* ([56](#))

Résultats des recommandations de bonne pratique sur le dosage à réaliser

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
Polish Society of Endocrinology, 2021, Pologne (105)	<p>2.1.1. Il est suggéré de réaliser un dosage de la TSH chez toute patiente en désir de grossesse. Recommandation faible, faible niveau de preuve.</p> <p>2.2.1. Le dosage de la T3 et de la T4 ne doit pas être réalisé systématiquement. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p>
American College of Obstetricians and Gynecologists, États-Unis, 2020 (106)	Si indiqué, le dosage à réaliser en premier est le dosage de la TSH.
British Columbia Ministry of Health, Canada, 2018 (24)	En cas de grossesse ou de désir de grossesse, il est recommandé de doser la TSH en cas de facteur de risque spécifique.
ATA, États-Unis, 2017 (107)	<p>Les femmes ayant une hypothyroïdie avérée/une hypothyroïdie fruste/à risque d'hypothyroïdie (anticorps anti-TPO positifs, anticorps anti-Tg positifs, antécédent d'hémithyroïdectomie ou d'irathérapie) doivent bénéficier d'un dosage de la TSH.</p> <p>Recommandation 95</p> <p>Le dépistage universel pour détecter une diminution de la T4L chez les femmes enceintes n'est pas recommandé. Recommandation faible, preuve insuffisante.</p>
ETA, 2014, Europe (109)	<p>Recommandation 4</p> <p>La TSH devrait être réalisée en début de grossesse si un dépistage est nécessaire. En cas de TSH élevée : doser la T4L et les anticorps anti-TPO pour différencier une hypothyroïdie fruste d'une hypothyroïdie avérée. Recommandation forte, niveau de preuve élevé.</p> <p>Recommandation 5</p> <p>En cas de TSH élevée et d'anticorps anti-TPO négatifs : doser les anticorps anti-Tg. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p>
Latin American Thyroid Society, 2013, Amérique latine (51)	<p>Recommandation 23</p> <p>L'hypothyroïdie chez la femme enceinte est définie par une TSH élevée en fonction des valeurs de référence pour le terme de grossesse et selon le laboratoire. Grade D.</p> <p>En cas d'élévation de TSH confirmée, un dosage de T4L est souhaitable pour diagnostiquer une hypothyroïdie avérée ou fruste. Grade D.</p>
AACE et ATA, 2012, États-Unis (52)	<p>Recommandation 9</p> <p>Durant la grossesse, un dosage de la TSH et de la T4 doit être réalisé pour évaluer le statut thyroïdien. Grade B, BEL2.</p>
Endocrine Society, 2012, États-Unis (110)	<p>Recommandation 8.1b :</p> <p>Identification des femmes à risque (antécédents médicaux, examen clinique) : le dosage de la TSH en prénatal est recommandé. Si la TSH est $> 2,5$ mUI/L, le dosage doit être renouvelé pour confirmer la valeur. Recommandation faible, mauvais niveau de preuve.</p>
ATA, États-Unis, 2011 (111)	<p>Recommandation 76</p> <p>Le dosage de la TSH doit être obtenu au début de la grossesse en cas de facteurs de risque d'hypothyroïdie. Grade B.</p>
HAS, 2007, France (58)	Dosage de la TSH seulement chez les femmes à risque. Si TSH > 3 mUI/L, renforcer la surveillance, contrôle de la TSH à 1 mois et doser les T4L et les anti-TPO (algorithme décisionnel)

Résultats de la revue de la littérature

1 ^{er} auteur, année, pays, référence	Résultats
Carvalho, 2013, Brésil (56)	La fonction thyroïdienne doit être étroitement surveillée pendant la grossesse en raison de l'impact négatif que l'hypothyroïdie maternelle peut avoir sur les résultats obstétricaux et le développement fœtal. Le dosage de la TSH doit être effectué avant la grossesse ou au premier trimestre.

Synthèse de la littérature

La quasi-totalité des recommandations préconisent dans un premier temps le dosage de la TSH (24, 51, 58, 105-107, 109-111).

En revanche, l'AACE/ATA en 2012 (52) recommande le dosage simultané de la TSH et de la T4L.

L'ETA en 2014 (109), la Latin American Thyroid Society en 2013 (51), et la HAS en 2007 (58) proposent de doser la T4L secondairement en cas de TSH en dehors de l'intervalle de référence du laboratoire.

L'ETA et la HAS proposent d'associer à ce dosage de T4L, un dosage des anticorps anti-TPO (et un dosage des anticorps anti-Tg en cas d'anti-TPO négatifs).

Pour la Société polonaise d'endocrinologie (105), il n'est pas recommandé de doser systématiquement la T3L et la T4L, de même que pour l'ATA en 2017 (107) qui ne recommande pas le dépistage généralisé de la T4L chez les femmes enceintes.

7.1.4.2. Dosage des anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO)

Recommendations :

- *Thyroid diseases in pregnancy : guidelines of the polish society of Endocrinology, 2021 (105)*
- *Thyroid Disease in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 223, 2020 (106)*
- *2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum (107)*
- *What are the recommended clinical assessment and screening tests during pregnancy ? Belgian Health Care Knowledge Centre, 2015 (108)*
- *2014 European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children (109)*
- *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, 2012 (52)*
- *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline, 2012 (110)*
- *Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum, 2011 (111)*
- *Hypothyroïdie fruste chez l'adulte : diagnostic et prise en charge, HAS, 2007 (58)*

Résultats des recommandations sur le dosage des anti-TPO

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
Polish Society of Endocrinology, 2021, Pologne (105)	<p>2.3.1. Il n'est pas recommandé de doser de façon systématique les anticorps antithyroïdiens. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p> <p>2.3.2. Il est recommandé que les anticorps antithyroïdiens (anticorps anti-TPO et si négatifs : anticorps anti-Tg) soient dosés chez les femmes enceintes ou ayant un désir de grossesse dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – maladie auto-immune, notamment diabète de type 1 ; – syndrome des ovaires polykystiques ; – antécédent familial de maladie auto-immune ; – TSH > 2,5 mUI/L ; – échographie thyroïdienne suggérant une maladie auto-immune thyroïdienne ; – thyroïdite du post-partum ; – hypofertilité ; – fausses couches à répétition et naissance prématurée. <p>Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p> <p>5.4. La concentration en anticorps anti-TPO doit être considérée, avec le dosage de la TSH, chez toutes les femmes enceintes ayant une hypothyroïdie, de préférence au début de la grossesse. Chez les femmes enceintes ayant une maladie de Hashimoto diagnostiquée avant la conception, il n'y a pas besoin de surveiller les concentrations d'anticorps anti-TPO et d'anti-Tg durant la grossesse. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p>
American College of Obstetricians and Gynecologists, États-Unis, 2020 (106)	La plupart des femmes testées anti-TPO positives sont euthyroïdiennes. Le dosage systématique des anti-TPO n'est pas recommandé. Le traitement substitutif par hormones thyroïdiennes de femmes euthyroïdiennes n'a pas montré d'amélioration sur l'issue de la grossesse. Il n'y a pas suffisamment de preuves pour un dosage généralisé.
ATA, États-Unis, 2017, (107)	<p>Recommandation 28</p> <p>Le dosage des anticorps anti-TPO est à réaliser chez les femmes enceintes en cas de TSH > 2,5 mUI/L.</p>
Belgian Health Care Knowledge Centre, 2015, Belgique (108)	<p>Bien que des données ne soient pas disponibles concernant le retard de développement neurologique et la croissance osseuse, il existe des preuves de qualité modérée qui suggèrent qu'un dépistage ciblé de la TSH et des anticorps anti-TPO est utile chez les patientes enceintes à risque.</p> <p>Des preuves de faible qualité suggèrent qu'un traitement par de la lévothyroxine en début de grossesse peut réduire le risque de naissance prématurée mais pas le risque de faible poids de naissance, les admissions aux urgences, l'hypertension artérielle gravidique ou la prééclampsie. Les preuves disponibles portent principalement sur des grossesses euthyroïdiennes anticorps anti-TPO positifs excluant l'effet des anticorps. L'impact des anticorps anti-TPO (positifs/négatifs) sur le bénéfice/risque du traitement de l'hypothyroïdie fruste, reste sans réponse.</p>
ETA, 2014, Europe (109)	En cas de TSH élevée, la T4L et les anticorps anti-TPO doivent être déterminés (...).
American Association of Clinical Endocrinologists/ American Thyroid Association, 2012, États-Unis (52)	<p>Recommandation 3</p> <p>Le dosage des anticorps anti-TPO doit être considéré en cas de fausses couches à répétition avec ou sans infertilité. Grade A, BEL 2. Recommandation gradée A du fait d'un rapport bénéfice/risque favorable.</p>

Endocrine Society, 2012, États-Unis (110)	<p>Recommandation 4.1 Une corrélation positive existe entre la positivité des anticorps antithyroïdiens et les fausses couches. Le dosage universel des anticorps antithyroïdiens et possiblement son traitement ne peuvent être recommandés à l'heure actuelle. À ce jour (janvier 2011), une seule étude d'intervention randomisée a suggéré une baisse des fausses couches durant le premier trimestre chez les patientes euthyroïdiennes ayant des anticorps antithyroïdiens mais la durée de traitement a été très brève. Cependant, les femmes ayant des anticorps anti-TPO positifs ont un risque augmenté de progression vers une hypothyroïdie. Si ces femmes sont identifiées, une surveillance de la TSH doit être réalisée avant la grossesse et aussi durant les 1^{er} et 2^e trimestres. USPSTF recommandation grade C, niveau de preuve, faible.</p> <p>Recommandation 8.3a Un dosage universel des anticorps anti-TPO avant ou pendant la grossesse n'est pas recommandé. USPSTF recommandation grade C, niveau de preuve, faible.</p> <p>Recommandation 8. 3b Cependant, les femmes ayant des anticorps anti-TPO positifs ont un risque augmenté de fausses couches, d'accouchement prématuré et de progression vers une hypothyroïdie. Ces femmes doivent donc bénéficier d'un dosage de TSH avant la grossesse et durant les 1^{er} et 2^e trimestres de grossesse. USPSTF recommandation grade C, niveau de preuve, faible.</p>
ATA, 2011, États-Unis (111)	<p>Recommandation 41 Il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander ou non un dosage des anticorps anti-TPO chez toutes les femmes enceintes durant le premier trimestre de grossesse. Grade I.</p> <p>Recommandation 45 Il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander ou non un dosage des anticorps anti-TPO durant le premier trimestre de grossesse ou pour traiter avec de la LT4 les patientes euthyroïdiennes ayant des anticorps anti-TPO positifs afin de prévenir les risques d'accouchement prématuré. Grade I.</p>
HAS, 2007, France (58)	<p>En cas de TSH > 3 mUI/L, un renforcement de la surveillance est nécessaire avec un dosage 1 mois plus tard de la TSH et des anticorps anti-TPO. En cas de TSH entre 3 et 4 mUI/L et d'anticorps anti-TPO positifs, une surveillance est préconisée, un traitement se discute.</p> <p>Un traitement est justifié en cas de TSH > 4 mUI/L avec un objectif de TSH < 2,5 mUI/L.</p>

Consensus d'experts australiens (Hôpital de Melbourne) :

- *Subclinical hypothyroidism during pregnancy: the Melbourne public hospitals consensus, Hamblin et al., 2019 (120)*

1 ^{er} Auteur, année, pays, référence	Consensus d'experts australiens
Hamblin, 2019, Australie (120)	Consensus australien (endocrinologie et obstétrique) des hôpitaux de Melbourne validé par l'Endocrine Society of Australia. Ils ont examiné les recommandations de 2017 de l'American Thyroid Association et la littérature pertinente pour développer un consensus pour le diagnostic et le traitement de l'hypothyroïdie fruste pendant la grossesse à Melbourne. Dosage des anticorps anti-TPO chez toutes les femmes enceintes en cas de TSH > 4 mUI/L (grade B).

Revues systématiques de la littérature :

- *Association of thyroid function test abnormalities and thyroid autoimmunity with preterm birth: a systematic review and meta-analysis, Consortium on Thyroid and Pregnancy - Study Group on Preterm Birth, Korevaar et al., 2019 (121)*
- *Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review, Van den Boogaard et al., 2011 (122)*

Résultats des revues systématiques sur le dosage des anticorps anti-TPO

1 ^{er} Auteur, année, pays, référence	Résultats
Korevaar, 2019, Pays-Bas (121)	<p>Les essais randomisés sur le traitement d'anomalies de la fonction thyroïdienne pendant la grossesse sont rares, ce sont les études observationnelles qui permettent d'établir des recommandations.</p> <p>Objectifs : étudier si les anomalies des tests de la fonction thyroïdienne et de l'auto-immunité thyroïdienne sont des facteurs de risque d'accouchement prématuré.</p> <p>19 études de cohorte prospective entre 1985 et 2016 : Pays-Bas, Royaume-Uni, Danemark, Espagne, Pakistan, Chine, Japon, Chili, Finlande, Russie, Grèce, États-Unis, Australie.</p> <p>47 045 femmes enceintes participant. Moyenne de gestation de 12,9 semaines. 90 % des femmes environ étaient euthyroïdiennes. Valeurs hautes de TSH allant de 2,25 à 6 mUI/L pour définir une hypothyroïdie fruste selon les cohortes. Moyenne de 7,5 % de femmes anti-TPO positives et de 3,1 % ayant une hypothyroïdie fruste.</p> <p>Conclusion : risque plus élevé de prématurité chez les femmes anti-TPO positives en cas de TSH > 4,0 mUI/L. Ces résultats donnent des indications en termes de stratégies de dépistage et de traitement par de la LT4.</p> <p>Cette étude manque de puissance pour une analyse en sous-groupes pour déterminer l'effet des anticorps anti-TPO sur la prématurité en cas de TSH > 2,5 mUI/L ou sur la prématurité très précoce en cas de TSH > 4 mUI/L. Cette étude confirme l'intérêt d'un dosage en cascade des anti-TPO en cas de TSH > 4,0 mUI/L et la surveillance des femmes anti-TPO positives pendant la grossesse.</p> <p>Limites : données rétrospectives ne permettant pas de mettre en évidence de lien de causalité avec un manque de puissance pour des analyses en sous-groupes, en particulier l'effet des anti-TPO sur la grande prématurité en cas de TSH > 2,5 mUI/L ou de TSH > 4 mUI/L. Peu d'études avec des données sur les anti-Tg (5/19).</p>
Van den Boogaard, 2011, Pays-Bas (122)	<p>La prévalence du dysfonctionnement thyroïdien pendant la grossesse est estimée à 2-3 % et est principalement causée par une thyroïdite chronique auto-immune. Des auto-anticorps thyroïdiens sont retrouvés chez 5 à 15 % des femmes en âge de procréer, mais pas nécessairement associés à un dysfonctionnement thyroïdien. Néanmoins, le dysfonctionnement de la thyroïde et l'auto-immunité thyroïdienne ont été indépendamment associés à des issues défavorables de la grossesse pendant tous les trimestres de la grossesse.</p> <p>Objectif de la revue : signification clinique d'un dysfonctionnement de la thyroïde et d'une auto-immunité thyroïdienne avant la conception et en début de grossesse.</p> <p>Études retenues : 2 essais cliniques randomisés, les autres sont des études de cohorte ou des études de cas (niveau de preuve II) – 43 études conduites de 1990 à 2010 (dont 38 dans la méta-analyse) dont 36 sur les anticorps antithyroïdiens.</p> <p>L'hypothyroïdie fruste en début de grossesse était associée à la survenue d'une prééclampsie et à un risque accru de mortalité périnatale. Dans les méta-analyses, la présence d'anticorps thyroïdiens était associée à un risque accru d'hypofertilité inexpliquée, de fausse couche, de fausses couches à répétition, de naissance prématurée et de thyroïdite maternelle du post-partum.</p> <p>Remarque : les anti-Tg sont moins fréquents que les anti-TPO en cas d'hypothyroïdie auto-immune et sont par conséquent un marqueur moins sensible.</p> <p>Conclusion : les femmes enceintes atteintes d'hypothyroïdie fruste ou d'anticorps thyroïdiens ont un risque accru de complications, en particulier la prééclampsie, la mortalité périnatale et les fausses couches (récurrentes).</p> <p>Limites de la méta-analyse : hétérogénéité des études et des populations, des seuils utilisés (pour la TSH et les anti-TPO), des critères d'inclusion des patientes.</p>

Revue de la littérature et études observationnelles d'intérêt :

- *The clinical use of thyroid function tests, Carvalho et al., 2013 (56)*
- *Dose Dependency and a Functional Cutoff for TPO-Antibody Positivity During Pregnancy, Korevaar et al., 2018 (123)*
- *The Prevalence of Thyroid Dysfunction and Autoimmunity in Women With History of Miscarriage or Subfertility, Dhillon-Smith et al., 2020 (124)*
- *TPO antibody positivity and adverse pregnancy outcomes, Dhillon-Smith et al., 2020 (117)*

Résultats des revues de la littérature et des études observationnelles sur le dosage des anti-TPO

1 ^{er} auteur, année, pays, référence	Résultats
Dhillon-Smith, 2020, Royaume-Uni (117)	<p>Revue de la littérature portant sur les effets secondaires associés à une positivité en anticorps anti-TPO durant la grossesse et sur les résultats d'études visant à réduire ces effets.</p> <p>La présence d'anticorps anti-TPO est associée à :</p> <ul style="list-style-type: none"> – une TSH plus élevée (> à l'intervalle de référence) ; – plus de fausses couches, moindre fertilité ; – plus de prématurité ; – plus d'évolution vers une hypothyroïdie avérée et fruste ; surveillance à mettre en place, voire initiation d'un traitement en cas de valeur anormale de TSH ; – plus de thyroïdites du post-partum et de risques de survenue d'une dysthyroïdie après la grossesse. <p>Association suggérée des anticorps anti-TPO avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> – rupture placentaire, polyhydramnios, rupture prématurée des membranes ; – dépression du post-partum ; – trouble du développement intellectuel chez les enfants. <p>Pas de lien prouvé avec la prééclampsie, le diabète gestationnel.</p>
Carvalho, 2013, Brésil (56)	<p>Le dosage des anticorps anti-TPO et anti-Tg doit être réalisé dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – quand une maladie thyroïdienne auto-immune est suspectée ; – chez les patients à risque de dysfonction thyroïdienne ; – chez les patients sous interféron, lithium et amiodarone ; – chez les patientes en cas d'antécédents d'infertilité ou d'échec de procréation médicale assistée. <p>Grade D.</p> <p>Le dosage des anticorps anti-TPO peut évaluer le risque de thyroïdite du post-partum. Grade B.</p>
Korevaar, 2018, Pays-Bas (123)	<p>Étude populationnelle conduite aux Pays-Bas (de 2002 à 2014) ; 11 212 femmes enceintes (20 semaines de gestation).</p> <p>Objectif : étudier l'interrelation entre les titres d'anticorps anti-TPO et la fonction thyroïdienne ainsi que l'accouchement prématuré pour définir un seuil de positivité en anti-TPO chez les femmes enceintes.</p> <p>Cette étude a démontré une relation dose-dépendante entre les anti-TPO et la fonction thyroïdienne ainsi que le risque d'accouchement prématuré. De plus, les résultats indiquent qu'actuellement les seuils utilisés pour la positivité en anti-TPO pourraient être trop élevés. Le recours à une analyse populationnelle pourrait déterminer la valeur supérieure de référence pour les anti-TPO et identifier les femmes ayant une auto-immunité thyroïdienne cliniquement pertinente et à risque plus élevé d'accouchement prématuré, plutôt que de les identifier « anti-TPO positives » ou « éligibles pour le traitement substitutif ».</p>

Dhillon-Smith, 2020, Royaume-Uni (124)	<p>Étude observationnelle de cohorte entre 2011 et 2016 chez des femmes âgées de 16 à 41 ans ayant des antécédents de fausse couche ou d'hypofertilité en désir de grossesse (cohorte de 19 200 femmes).</p> <p>Détermination de la relation entre la concentration de TSH et la prévalence de la positivité en anti-TPO. La probabilité de la positivité des anticorps anti-TPO était la plus faible chez les femmes ayant des TSH allant de 0,44 à 2,5 mUI/L et augmente progressivement avec des concentrations croissantes de TSH. Des effets plus prononcés ont été observés avec des concentrations plus élevées en anti-TPO.</p>
---	---

Synthèse de la littérature

La principale cause d'hypothyroïdie primaire dans les pays développés est d'étiologie auto-immune (125) causée par une destruction du tissu glandulaire par des auto-anticorps, en particulier les anticorps anti-thyropéroxidase (anti-TPO) (106). Les anticorps anti-TPO, marqueurs d'auto-immunité, sont considérés comme un facteur de risque important d'hypothyroïdie pendant la grossesse car chez ces femmes, l'adaptation de la thyroïde à l'augmentation des besoins en hormones thyroïdiennes est atténuée (126). Les anticorps anti-thyroglobuline (anti-Tg) sont moins fréquents que les anticorps anti-TPO en cas d'hypothyroïdie auto-immune et sont par conséquent un marqueur moins sensible.

La positivité en anticorps anti-TPO est associée à un risque accru de complications (122), notamment fausse couche, fausses couches à répétition et accouchement prématuré même en cas d'euthyroïdie (18, 117, 118).

Les femmes enceintes ayant des anticorps anti-TPO positifs même si euthyroïdiennes sont à risque d'hypothyroïdie gestationnelle pendant la grossesse et de thyroïdite du post-partum (106).

L'augmentation du titre en anticorps anti-TPO semble corrélée à l'augmentation de la concentration en TSH (85, 121, 123) et ce graduellement à partir de 2,5 mUI/L (123, 124). La combinaison d'anticorps anti-TPO positifs à des concentrations moyennement élevées de TSH est associée :

- à partir de 2,5 mUI/L, à un risque synergique d'issues défavorables bien que le mécanisme sous-jacent ne soit pas connu (123) ;
- à partir de 4mUI/L, à un risque plus élevé de prématurité (121).

Concernant le dosage des anticorps anti-TPO, aucune recommandation internationale ne prone à ce jour un dépistage généralisé en cas de grossesse de même qu'il n'existe pas de recommandation concernant le titre en anticorps anti-TPO pouvant impacter la fonction thyroïdienne.

Les recommandations émanant de la Société polonaise d'endocrinologie (105), de l'ATA en 2017 (107) préconisent de doser les anticorps anti-TPO en cas de TSH > 2,5 mUI/L. Pour la HAS en 2007, le seuil pour doser les anticorps anti-TPO est une TSH > 3 mUI/L (58). Pour le consensus d'experts australiens, le seuil pour doser les anticorps anti-TPO est une TSH > 4 mUI/L (120).

Les recommandations polonaises préconisent également le dosage des anticorps anti-TPO (voire les anti-Tg en cas d'anti-TPO négatifs), en cas de situation clinique particulière, notamment d'antécédent de fausse couche, d'auto-immunité, de thyroïdite du post-partum, de syndrome des ovaires polykystiques (105). C'est le cas également de l'American Association of Clinical Endocrinologists/American Thyroid Association en 2012 en cas de fausses couches à répétition (52). La revue de la littérature de Carvalho *et al.* cite également les situations qui justifient le dosage des anticorps anti-TPO (56).

L'étude rétrospective du Consortium on Thyroid and Pregnancy-Study Group on Preterm Birth valide la notion de dosage en cascade des anticorps anti-TPO en cas de TSH > 4 mUI/L. Cette étude rétrospective n'a pas pu examiner l'impact des anticorps anti-TPO en cas de TSH > 2,5 mUI/L (121).

Les recommandations de l'ACOG et de l'Endocrine Society (106, 110) ne recommandent pas le dosage des anticorps anti-TPO de façon systématique ; celles du Belgian Health Care Knowledge Centre (108) évoquent des preuves de qualité modérée ; celles de l'ATA en 2011 (111) mettent en évidence une insuffisance de preuves pour recommander ou non ce dosage de façon systématique.

7.2. Quelles valeurs de référence de la TSH ?

Recommendations :

- *Thyroid diseases in pregnancy : guidelines of the polish society of Endocrinology, 2021* (105)
- *2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction* (19)
- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder, British Columbia Ministry of Health, 2018* (24)
- *2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum* (107)
- *Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement, 2014* (50)
- *2014 European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children* (109)
- *The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults: Recommendations of the thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, 2013* (55)
- *Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism, Latin American Thyroid Society, 2013* (51)
- *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline, 2012* (110)
- *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, 2012* (52)
- *Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum, 2011* (111)
- *Hypothyroïdie fruste chez l'adulte : diagnostic et prise en charge, HAS, 2007* (58)

Résultats des recommandations sur les valeurs de référence de la TSH

Promoteur, année, pays, référence	Recommendations
Polish Society of Endocrinology, 2021, Pologne (105)	<p>1.2. Il est recommandé d'interpréter les résultats du dosage de la TSH et des hormones thyroïdiennes, selon des valeurs de référence en fonction du trimestre de grossesse ; les valeurs de référence étant basées sur des études conduites dans la population polonaise (de préférence pour un laboratoire donné). Forte recommandation, fort niveau de preuve.</p> <p>5.6. Si des intervalles de référence en fonction du trimestre de grossesse sont proposées pour une population donnée ou similaire, utilisant les mêmes kits de dosage, une TSH < 2,5 mUI/L doit être considérée comme normale, tandis qu'une TSH > 4 mUI/L doit être considérée comme indicative d'hypothyroïdie. Forte recommandation, niveau de preuve modéré.</p>

	<p>5.6.1. Des valeurs de TSH entre 2,5 mUI/L et 4 mUI/L durant le premier trimestre de grossesse et entre 3 et 4 mUI/L durant les 2^e et 3^e trimestres doivent faire suspecter un déficit en hormones thyroïdiennes. Forte recommandation, faible niveau de preuve.</p> <p>5.7. Selon les résultats d'une étude multicentrique conduite en Pologne, pour les femmes enceintes polonaises (en cas de méthode par électrochimiluminescence) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des concentrations de TSH > 3,18 mUI/L durant le 1^{er} trimestre, > 3,44 mUI/L durant le 2^e trimestre et > 3,53 mUI/L durant le 3^e trimestre sont considérées comme anormales : situation d'hypothyroïdie fruste qui nécessite un traitement par lévothyroxine ; - des concentrations de TSH entre 2,5 et 3,18 mUI/L durant le 1^{er} trimestre de grossesse doivent faire suspecter un déficit en hormones thyroïdiennes. Forte recommandation, faible niveau de preuve.
ETA, 2021, Europe (19)	<p>L'hypothyroïdie fruste est l'association de concentrations normales de T4L et d'une augmentation de la TSH au-dessus des valeurs de référence. Idéalement, les valeurs de référence sont déterminées dans une cohorte spécifique de la population et dans le champ d'application de l'hypofertilité chez les femmes âgées de 20 à 45 ans.</p> <p>La plupart des centres ne disposent pas de données normatives aussi la limite supérieure des valeurs de référence est le plus souvent synonyme de limite supérieure de l'intervalle de référence du test utilisé par le laboratoire du centre. Les tests commerciaux les plus couramment utilisés en Europe ont comme limite supérieure de leur intervalle de référence des valeurs de TSH allant de 3,60 à 4,31 mUI/L.</p> <p>Différents seuils ont été utilisés pour définir la limite supérieure des valeurs de référence de TSH et l'absence d'études prospectives bien conçues a mené à des conclusions contradictoires.</p> <p>Cependant, sur la base de ces études prospectives, l'association entre des résultats défavorables de fertilité semble ressortir pour des TSH > 4,0 mUI/L.</p> <p>Sur la base de ces facteurs, nous proposons donc de définir une hypothyroïdie fruste (et d'initier un traitement par de la LT4) à partir d'une TSH > 4,0 mUI/L (ou si la valeur de la TSH est à la limite supérieure de l'intervalle de référence pour un laboratoire donné si la limite supérieure est 4,0 mUI/L). Si ces conditions ne sont pas remplies et si la TSH n'est pas basse, il s'agit d'une euthyroïdie.</p>
British Columbia Ministry of Health, Canada, 2018 (24)	<p>Si l'hypothyroïdie est diagnostiquée avant ou durant la grossesse, le traitement doit être ajusté pour que la TSH soit dans les valeurs de référence spécifiques selon le trimestre de grossesse. Les valeurs de référence durant le 1^{er} trimestre sont plus basses que dans la population générale.</p>
ATA, États-Unis, 2017, (107)	<p>Dans les recommandations de l'ATA en 2011, la limite supérieure de la TSH durant la grossesse était définie à 2,5 mUI/L durant le 1^{er} trimestre de grossesse et 3 mUI/L durant les 2^e et 3^e trimestres. Ces seuils étaient principalement basés sur des données obtenues à partir de 6 études portant chez 5 500 femmes enceintes. Depuis cette publication, d'autres cohortes plus importantes sur plus de 60 000 sujets ont amené à modifier ces seuils.</p> <p>Il existe des différences significatives pour la limite supérieure de la TSH chez la femme enceinte entre les différentes populations que l'on peut attribuer au statut iodé, au kit de dosage utilisé, mais aussi à l'IMC, à la géographie, à l'ethnicité. De nombreuses enquêtes récentes ont donc confirmé des limites supérieures plus élevées pour les femmes enceintes, ainsi que l'effet des anticorps anti-TPO à fonction thyroïdienne identique.</p> <p>Recommandation 1</p> <p>Dans la mesure du possible, il est nécessaire de définir des valeurs de référence pour chaque trimestre au sein de la population locale de femmes enceintes, avec un apport iodé optimal et sans anticorps anti-TPO.</p> <p>Recommandation 25</p> <p>L'hypothyroïdie maternelle est définie comme une concentration de TSH supérieure à la limite supérieure des valeurs de référence pour la grossesse.</p> <p>Recommandation 26</p>

	<p>Lorsque cela est possible : les valeurs de référence de la TSH pendant la grossesse, spécifiques de la population et du trimestre de la grossesse, doivent être définies par le laboratoire et doivent représenter la population pour laquelle des soins sont prodigues. Les valeurs de référence doivent être définies chez des femmes enceintes en bonne santé, anticorps anti-TPO négatives avec un apport optimal en iode et sans maladie thyroïdienne. Recommandation forte, niveau de preuve élevé.</p> <p>Lorsque cet objectif n'est pas réalisable, des valeurs de référence de TSH spécifiques de la grossesse, obtenues à partir de populations de femmes similaires et avec des techniques de dosage de TSH similaires doivent être utilisées. Recommandation forte, niveau de preuve élevé.</p> <p>Si des valeurs de référence des concentrations de TSH, internes ou transposables, spécifiques de la grossesse ne sont pas disponibles, une limite supérieure de 4,0 mUI/L peut être utilisée. Pour la plupart des tests, cette limite représente une réduction de 0,5 mUI/L par rapport à la limite supérieure de l'intervalle de référence de la plupart des tests de dosage de la TSH hors grossesse. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p>
American Thyroid Association, 2014, États-Unis (50)	<p>Les valeurs de référence de la TSH chez la femme enceinte généralement admis sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 0,1-2,5 mUI/L au 1^{er} trimestre ; – 0,2-3 mUI/L au 2^e trimestre ; – 0,3-3 mUI/L pour le 3^e trimestre ; <p>selon les recommandations de l'ATA 2011, mais d'autres études trouvent des valeurs plus élevées.</p>
ETA, 2014, Europe (109)	<p>Recommandation 1</p> <p>Des valeurs de référence spécifiques pour la TSH et la T4L pour le trimestre devraient être établis dans chaque milieu hospitalier prénatal. Grade 2, recommandation forte.</p> <p>Recommandation 2</p> <p>S'il n'existe pas de valeurs de référence pour chaque trimestre au sein du laboratoire, on recommande d'utiliser les valeurs suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – < 2,5 mUI/L au 1^{er} trimestre ; – < 3 mUI/L au 2^e trimestre ; – < 3,5 mUI/L au 3^e trimestre. <p>Grade 2, recommandation forte.</p>
Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, 2013, Brésil (55)	<p>Recommandation 2</p> <p>Durant la grossesse, la limite supérieure de TSH est de 2,5 mUI/L pour le 1er trimestre et 3,5 mUI/L pour les 2e et 3e trimestres en l'absence de valeurs de référence disponibles pour la grossesse au sein du laboratoire. Grade B.</p> <p>Recommandation 23</p> <ul style="list-style-type: none"> – En l'absence de valeurs de référence déterminées par le laboratoire, les valeurs de référence de TSH durant la grossesse sont les suivantes (Grade B) : – 1er trimestre : 0,1-2,5 mUI/L ; – 2e trimestre : 0,2-3,5 UI/L ; – 3e trimestre : 0,3-3,5 mUI/L. <p>Recommandation 25</p> <p>Le diagnostic de l'hypothyroïdie fruste durant le premier trimestre de grossesse est défini par une TSH entre 2,5 et 10 mUI/L et une T4 normale pour l'âge gestationnel. Grade D.</p>
Latin American Thyroid Society, 2013, Amérique latine (51)	<p>Recommandation 23</p> <p>Comme en population générale, l'augmentation de la TSH est le paramètre de diagnostic de l'hypothyroïdie primaire chez la femme enceinte, compte tenu des limites supérieures pour chaque trimestre de grossesse. Grade D. Idéalement, des valeurs de référence pour chaque trimestre doivent être connues dans des populations spécifiques. Grade B.</p>

	<p>En cas d'augmentation confirmée de la TSH, un dosage de T4L est souhaitable pour diagnostiquer une hypothyroïdie avérée ou fruste :</p> <ul style="list-style-type: none"> – TSH entre 2,5 et 10 mUI/L et T4L normale : hypothyroïdie fruste ; – TSH entre 2,5 et 10 mUI/L et T4L basse : hypothyroïdie avérée ; – TSH > 10 mUI/L : hypothyroïdie avérée. Grade D.
American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, 2012, États-Unis (52)	<p>Recommandation 12</p> <p>Durant la grossesse, des valeurs de référence doivent être définies selon le laboratoire et selon le trimestre de grossesse. Si ce n'est pas réalisable, on utilise une limite supérieure qui est :</p> <ul style="list-style-type: none"> – < 2,5 mUI/L pour le 1er trimestre de grossesse ; – < 3 mUI/L pour le 2e trimestre de grossesse ; – < 3,5 mUI/L pour le 3e trimestre de grossesse. <p>Grade A, BEL1.</p>
Endocrine Society, 2012, États-Unis (110)	<p>Recommandation 18</p> <p>Chez les femmes enceintes ayant une hypothyroïdie, la limite supérieure de TSH doit être définie par trimestre de grossesse et selon le laboratoire. S'il n'existe pas de valeurs spécifiques au sein du laboratoire, on recommande les seuils suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – < 2,5 mUI/L pour le 1er trimestre de grossesse ; – < 3 mUI/L pour le 2e trimestre de grossesse ; – < 3,5 mUI/L pour le 3e trimestre de grossesse.
ATA, 2011, États-Unis (111)	<p>Recommandation 1</p> <p>Les valeurs de référence de TSH sont spécifiques aux trimestres de grossesse et doivent être définies dans une population avec un apport iodé optimal. Grade B.</p> <p>Recommandation 2</p> <p>En l'absence de valeurs de référence définies dans le laboratoire, on utilisera les valeurs de référence suivantes (Grade I) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 0,1-2,5 mUI/L durant le 1^{er} trimestre ; – 0,2-3 mUI/L durant le 2^e trimestre ; – 0,3-3 mUI/L durant le 3^e trimestre.
HAS, 2007, France (58)	<p>En cas de TSH > 3 mUI/L, un renforcement de la surveillance est nécessaire avec un dosage de TSH et d'anticorps anti-TPO 1 mois plus tard. Un traitement est justifié en cas de TSH > 4 mUI/L avec un objectif de TSH < 2,5 mUI/L.</p>

Consensus d'experts australiens (Hôpital de Melbourne) :

- *Subclinical hypothyroidism during pregnancy: the Melbourne public hospitals consensus, Hamblin et al., 2019 (120)*

1 ^{er} auteur, année, pays, référence	Consensus d'experts australiens
Hamblin, 2019, Australie (120)	Des valeurs de référence spécifiques au trimestre, au kit de dosage et à la population locale doivent être utilisées. Si cela n'est pas possible, pour la TSH, un seuil de 4 mUI/L (remplaçant le seuil de 2,5 mUI/L précédemment recommandé) doit être utilisé pour initier le traitement, quel que soit le statut des auto-anticorps thyroïdiens.

Revues systématiques/méta-analyses :

- *Pregnancy and Neonatal Outcomes With Levothyroxine Treatment in Women With Subclinical Hypothyroidism Based on New Diagnostic Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis, Ding et al., 2021 (127)*

- *Differences in Diagnostic Criteria Mask the True Prevalence of Thyroid Disease in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis, Dong et al., 2019* ([128](#))
- *Pregnancy Complications Associated With Maternal Hypothyroidism: A Systematic Review. Shinohara et al., 2018* ([129](#))

Résultats des revues systématiques/méta-analyses sur la valeur de référence de la TSH

1 ^{er} auteur, année, pays, référence	Résultats
Ding, 2021, Chine (127)	Cette revue systématique/méta-analyse a cherché à valider les critères de l'ATA 2017 pour le seuil de définition d'une hypothyroïdie fruste. Les critères de définition d'une hypothyroïdie fruste chez une femme enceinte des études incluses dans la mété-analyse étaient homogènes et définis par une $TSH > 4 \text{ mUI/L}$ et $< 10 \text{ mUI/L}$. Elle souligne l'hétérogénéité des seuils supérieurs de TSH utilisés dans les études pour définir une hypothyroïdie fruste avec notamment une évolution dans le temps des critères de définition.
Dong, 2019 (128)	Cette revue systématique/méta-analyse prône la définition de valeurs de référence en fonction de la population d'intérêt et selon le terme de la grossesse qui la juge plus appropriée que le recours à des seuils fixés dans les recommandations.
Shinohara, 2018, États-Unis (129)	Les concentrations de TSH normales se situent dans cette revue de la littérature entre 0,03 et 5 mUI/L. Il n'est pas possible de standardiser des valeurs de référence pour la TSH car elles sont établies localement et pour des populations spécifiques étudiées. Malgré des valeurs assez élevées retrouvées, les auteurs proposent les seuils de TSH suivants au cours de la grossesse : <ul style="list-style-type: none"> – $< 2,5 \text{ mUI/L}$ durant le premier trimestre ; – $< 3 \text{ mUI/L}$ durant le deuxième et troisième trimestre.

Revues de la littérature :

- *2017 ATA guidelines on the management of thyroid dysfunctions in pregnancy: what do OB/GYNs need to know? Rotondi et al., 2019* ([116](#))
- *Thyroid disease in pregnancy : new insights in diagnosis and clinical management, Korevaar et al., 2017* ([130](#))
- *Current recommendations in the management of hypothyroidism: developed from a statement by the British Thyroid Association Executive, Parretti et al., 2016* ([131](#))
- *The clinical use of thyroid function tests, Carvalho et al., 2013* ([56](#))

Résultats des revues de la littérature sur la valeur de référence de la TSH

Auteur, année, pays, référence	Revues de la littérature
Rotondi, 2019, Italie (116)	Cette revue reprend les différentes recommandations et indique une redéfinition des valeurs de référence de TSH par l'ATA en 2017 : <ul style="list-style-type: none"> – en 2011, une TSH dans les valeurs de référence était définie par une $TSH < 2,5 \text{ mUI/L}$; – en 2017, la limite supérieure de TSH définie par l'ATA est abaissée de 0,5 mUI/L par rapport à la limite supérieure chez la femme en population générale qui est de 4 mUI/L si on utilise les kits commerciaux (intervalle de référence entre 0,4 et 4 mUI/L).
Korevaar, 2017, (130)	Revue de la littérature qui souligne que les définitions des dysfonctionnements thyroïdiens avérés et frustes ont considérablement changé au cours des dernières années car de nouvelles données indiquent que les limites supérieures de 2,5 mU/l ou 3,0 mU/l pour la TSH sont trop basses pour définir une fonction thyroïdienne anormale. <p>Plus de 90 % des études publiées depuis 2005 (comprenant > 65 000 individus) qui ont calculé les valeurs de référence basées sur la population rapportent une limite supérieure pour la TSH</p>

	<p>qui est considérablement plus élevée allant de ~ 0,13 mUI/l à 2,17 mUI/l au-dessus des seuils fixés.</p> <p>Certaines études montrent maintenant que les valeurs de référence ne sont pas nécessairement le meilleur moyen pour identifier les grossesses à haut risque d'issues défavorables (impact des anti-TPO et de l'hCG). Certaines études indiquent que les cliniciens devraient être conscients du potentiel surdiagnostic et surtraitements par la lévothyroxine.</p> <p>Le nombre minimum d'échantillons de patients requis pour les calculs de valeurs de référence est généralement de 120. Toutefois, ce nombre est le minimum nécessaire pour calculer une valeur de référence à 90 % (définie comme l'intervalle englobant les 5^e à 95^e centiles) d'un résultat d'une distribution de mesures. Le nombre d'échantillons de sérum nécessaires pour définir correctement les valeurs de référence (englobant les 2,5^e à 97,5^e centiles) pour les mesures avec une distribution asymétrique est d'environ 400.</p>
British Thyroid Association Executive, 2016, Royaume-Uni (131)	<p>Les valeurs de référence de TSH durant la grossesse sont différentes des valeurs de référence habituelles en population générale. En l'absence de valeur de référence au sein du laboratoire, la limite supérieure de TSH est de :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 2,5 mUI/L au 1^{er} trimestre et 3 mUI/L aux 2^e et 3^e trimestres.
Carvalho, 2013, Brésil (56)	Une TSH > 2,5 mUI/L dans le premier trimestre indique une insuffisance thyroïdienne légère.

Essais cliniques randomisés :

- *Levothyroxine in euthyroid thyroid peroxidase antibody positive women with recurrent pregnancy loss (T4LIFE trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, Van Dijk et al., 2022* ([119](#))
- *Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception, Dhillon-Smith et al., 2019* ([118](#))
- *Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy, Casey et al., 2017* ([132](#))

Résultats d'essais cliniques contrôlés randomisés

Auteur, année, pays, référence	Résultats
Van Dijk, 2022, Pays-Bas (119)	Dans cet essai contrôlé randomisé conduit entre janvier 2013 et septembre 2019 et publié en mars 2022, les valeurs de référence de TSH pour l'inclusion et le maintien dans l'étude étaient celles définies par l'intervalle de référence des kits de dosage utilisés dans les centres participants : de 0,27 (borne la plus basse) à 5,0 mUI/L (borne la plus haute). Inclusion en préconceptionnel. En cas de TSH > limite supérieure de l'intervalle de référence du centre participant à l'essai => sortie d'essai.
Dhillon-Smith, 2019, Royaume-Uni (118)	Dans cet essai contrôlé randomisé conduit entre décembre 2011 et janvier 2016 et publié en 2019, les valeurs de référence de TSH pour l'inclusion en préconceptionnel étaient une TSH allant de 0,44 à 3,63 mUI/L ; ce qui couvre les deuxièmes et troisièmes quartiles de tous les tests acceptés. Pour le maintien dans l'étude, les valeurs de référence de TSH étaient définies en fonction de la limite supérieure de l'intervalle de référence des kits de dosage pour tous les trimestres : 4 mUI/L (Roche, Siemens) ou 3,5 mUI/L (Abbott).
Casey, 2017, États-Unis (132)	Dans cet essai contrôlé randomisé conduit entre octobre 2006 et octobre 2009 et publié en 2017, le seuil pour diagnostiquer une hypothyroïdie fruste chez les femmes enceintes de moins de 20 semaines de gestation était, à l'initial, une TSH \geq 3 mUI/L (présumée correspondre au 97,5 ^e centile). Après 10 mois de période d'inclusion et sur la base d'une analyse au 97,5 ^e centile des 15 000 premières femmes testées, ce seuil a été corrigé à 4 mUI/L.

Études de cohorte :

- *The Prevalence of Thyroid Dysfunction and Autoimmunity in Women With History of Miscarriage or Subfertility, Dhillon-Smith et al., 2020* ([124](#))
- *Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. Maraka et al., 2017* ([133](#))
- *Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease, Nazarpour et al., 2017* ([134](#))

1 ^{er} auteur, année, pays, référence	Résultats
Dhillon-Smith, 2020, Royaume-Uni (124)	<p>Étude observationnelle de cohorte entre 2011 et 2016 chez des femmes âgées de 16 à 41 ans en désir de grossesse, ayant des antécédents de fausse couche ou d'hypofertilité (cohorte de 19 200 femmes).</p> <p>L'hypothyroïdie fruste et les anticorps anti-TPO sont fréquents, en particulier chez les femmes ayant un IMC plus élevé ou d'origine asiatique. Un seuil de TSH de 2,50 mUI/L pour définir une hypothyroïdie fruste entraîne une proportion significative de femmes nécessitant potentiellement un traitement par de la lévothyroxine : prévalence de 19,9 % au seuil de 2,5 mUI/L versus une prévalence de 2,2 % au seuil de 4,5 mUI/L (TSH entre 5,5 et 10 mUI/L).</p>
Maraka, 2017, États-Unis (133)	<p>Étude de cohorte rétrospective conduite entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2014 ayant porté sur 5 405 femmes enceintes ayant une hypothyroïdie fruste définie par une TSH entre 2,5 mUI/L et 10 mUI/L.</p> <p>Cette étude rétrospective montre un bénéfice de la lévothyroxine pour réduire le risque de fausse couche en cas de TSH entre 4,0 et 10 mUI/L mais pas en cas de TSH entre 2,5 et 4 mUI/L. Par contre, le risque d'hypertension gestationnelle était plus élevé en cas de traitement qu'en cas d'absence de traitement pour des TSH de 2,5 à 4 mUI/L. En revanche, pour des TSH entre 4,1 et 10 mUI/L, ce risque était similaire dans les 2 groupes.</p> <p>L'auteur soulève la question de la pertinence du seuil de 2,5 mUI/L pour le traitement de l'hypothyroïdie fruste lorsque des valeurs de référence n'est sont pas disponibles pour la population considérée.</p>
Nazarpour, 2017, Iran (134)	<p>Étude prospective conduite chez des femmes enceintes du 1^{er} trimestre de grossesse jusqu'à l'accouchement. Une hypothyroïdie fruste était définie par une TSH entre 2,5 et 10 mUI/L (euthyroïdie pour une TSH de 0,1 à 2,5 mUI/L). Les auteurs suggèrent de réviser la valeur seuil de TSH de 2,5 mUI/L car cela peut entraîner un surdiagnostic d'hypothyroïdies frustes chez les femmes enceintes. Les valeurs de référence de TSH dans diverses populations se situent entre 2,63 à 4,68 mUI/L.</p>

Synthèse de la littérature

Les valeurs de référence de la TSH au cours de la grossesse, en particulier pour le premier trimestre de grossesse, sont difficilement généralisables. Elles diffèrent selon la géographie, l'ethnicité, le statut iodé, l'indice de masse corporelle, le kit de dosage de TSH utilisé, les études conduites, et du fait de l'influence non négligeable de la positivité des anticorps anti-TPO durant la grossesse à fonction thyroïdienne identique.

De récentes études ([135](#), [136](#)) ont montré qu'il existe de fortes variations intra-individuelles de TSH en début de grossesse (jusqu'à 40 %) rendant complexes l'évaluation de la fonction thyroïdienne maternelle et la définition de l'hypothyroïdie fruste. Cela renforce également la nécessité d'un contrôle de la TSH en début de grossesse.

Pour la plupart des recommandations ([19](#), [51](#), [52](#), [105](#), [107](#), [109-111](#)) ainsi que pour la revue systématique/méta-analyse de Dong et al. ([128](#)), les valeurs de référence doivent idéalement être établies à partir de la population locale et selon le terme de la grossesse. La recommandation

polonaise de 2021 (105) a d'ailleurs défini dans sa population, des valeurs de référence pour chaque trimestre de grossesse pour le dosage de la TSH en électrochimiluminescence (via une étude multicentrique en Pologne).

En pratique, il est rare car complexe que les laboratoires au niveau local puissent établir des valeurs de référence en fonction du trimestre de grossesse.

À défaut, en l'absence de valeurs de référence disponibles, l'hypothyroïdie maternelle est définie par une concentration de TSH supérieure à la limite supérieure de l'intervalle de référence du test utilisé par le laboratoire pour la grossesse (51, 52, 55, 105-107, 109-111, 131).

En dehors de la HAS qui proposait en 2007 une surveillance plus étroite en cas de TSH > 3 mUI/L avec l'instauration d'un traitement en cas de TSH > 4 mUI/L, les valeurs hautes de référence pour la TSH mentionnées dans les recommandations en référence à l'ATA 2011 étaient :

- $\leq 2,5$ mUI/L pour le 1^{er} trimestre ;
- ≤ 3 mUI/L pour le 2^e trimestre ;
- ≤ 3 ou $< 3,5$ mUI/L pour le 3^e trimestre.

Ces seuils fixés par les recommandations de l'ATA 2011 étaient principalement basés sur des valeurs de référence publiées dans six études représentant une cohorte totale d'environ 5 500 femmes enceintes.

Depuis 2011, des cohortes plus importantes, portant sur plus de 60 000 femmes enceintes, ont permis de mettre en évidence des valeurs de référence plus élevées que 2,5 ou 3,0 mUI/L chez la femme enceinte (22, 107).

Ces données suggèrent qu'une proportion importante de femmes dans le monde ont été surdiagnostiquées pour une hypothyroïdie fruste, lorsque les valeurs hautes de référence de TSH étaient définies à 2,5 ou 3,0 mUI/L au lieu d'utiliser des valeurs de référence issues de la population considérée (125).

Aussi, en 2017 l'ATA recommande préférentiellement :

- de définir localement des valeurs de référence dans une population de femmes sans pathologie thyroïdienne, anti-TPO négatives avec des apports iodés optimaux selon le terme de la grossesse (ou à partir d'une population similaire utilisant les mêmes kits de dosage).

En absence de définition locale, l'ATA en 2017 a reconcidéré les valeurs de référence proposées en 2011 :

- limite inférieure de TSH réduite de 0,4 mUI/L et limite supérieure de TSH réduite de 0,5 mUI/L par rapport à l'intervalle de référence proposée par le laboratoire pour la population générale, ce qui le plus souvent correspond à une TSH à 4 mUI/L environ pour le 1^{er} trimestre de la grossesse avec des limites inférieures et supérieures qui rejoignent celles de la population générale pour les 2^e et 3^e trimestres (107).

L'ETA en 2021, dans sa recommandation destinée aux femmes infertiles ayant recours à l'AMP (19), définit une hypothyroïdie fruste à partir d'un seuil de 4 mUI/L (ou si la valeur de TSH est > limite supérieure de l'intervalle de référence du test utilisé si cette limite est de 4,0 mUI/L).

Le seuil de 4 mUI/L est repris par de récentes revues systématiques/méta-analyses de Ding *et al.* 2021 et Jiao *et al.* 2022 pour la sélection et l'analyse des études (127, 137).

De même, une revue de la littérature récente (116) ainsi que le consensus australien (120) indiquent une redéfinition des valeurs de référence de TSH chez la femme enceinte avec un seuil à 4 mUI/L

remplaçant ceux antérieurement utilisés de 2,5 mUI/L au premier trimestre et 3 mUI/L aux 2^e et 3^e trimestres.

La revue de Shinohara *et al.* 2018 ([129](#)) retrouve également des valeurs de référence pour la TSH se situant entre 0,03 mUI/L et 5 mUI/L.

Plusieurs publications ([130](#), [133](#), [134](#), [138](#)), remettent en question la pertinence du seuil de 2,5 mUI/L pour le traitement de l'hypothyroïdie fruste du fait d'un risque de surdiagnostic et de surtraitement pendant la grossesse.

La HAS en 2007 indiquait que la limite supérieure de TSH à 2,5 mUI/L avait été proposée sur des arguments analytiques et non cliniques. Elle indique que la limite supérieure moyenne de la TSH déterminée chaque semaine est de 3,0 mUI/L au cours de la première moitié de la grossesse avec des variations allant de 2,74 mUI/L à 5,09 mUI/L selon la semaine considérée ([58](#)).

Les essais contrôlés randomisés publiés récemment ([118](#)) ([119](#)) utilisent les intervalles de référence des kits de dosage commerciaux ou le seuil de 4 mUI/L ([132](#)).

7.3. Quelle est la conduite à tenir et quel est l'objectif de traitement ?

7.3.1. Chez les femmes ayant une hypothyroïdie supplémentée en préconceptionnel et durant le premier trimestre de la grossesse

Recommandations :

- *Thyroid diseases in pregnancy : guidelines of the polish society of Endocrinology, 2021* ([105](#))
- *Thyroid Disease in Pregnancy, American College of Obstetricians and Gynecologists, 2020* ([106](#))
- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder, British Columbia Ministry of Health, 2018* ([24](#))
- *2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum* ([107](#))
- *Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement, 2014* ([50](#))
- *2014 European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children* ([109](#))
- *Investigation and management of primary thyroid dysfunction. Clinical Practice Guideline. Alberta Medical Association, 2014* ([49](#))
- *Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism, Latin American Thyroid Society, 2013* ([51](#))
- *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, 2012* ([52](#))
- *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline, 2012* ([110](#))
- *Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum, 2011* ([111](#))

Résultats des recommandations sur la conduite à tenir chez les femmes enceintes supplémentées

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
Polish Society of Endocrinology, 2021, Pologne (105)	<p>5.16. Les femmes en âge de procréer traitées par LT4 pour une hypothyroïdie doivent être informées de l'augmentation des besoins de LT4 durant la grossesse et de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin traitant après confirmation de la grossesse. Recommandation forte, niveau de preuve élevé.</p> <p>5.17. Chez les femmes ayant une hypothyroïdie traitée par L-thyroxine, qui planifient une grossesse, la concentration de TSH doit être mesurée avant la conception et la dose de L-thyroxine doit être modifiée afin que la concentration de TSH se situe entre la limite inférieure de l'intervalle de référence et 2,5 mUI/L. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p> <p>5.19. Une fois la grossesse confirmée ou suspectée, les patientes ayant une hypothyroïdie supplémentée doivent augmenter leur dose de L-thyroxine d'environ 20 à 30 %. Cela peut se faire en augmentant la dose quotidienne de L-thyroxine (d'environ 20 à 30 %) ou en prenant 2 comprimés supplémentaires par semaine (soit 9 comprimés à la place de 7 comprimés). Recommandation forte, niveau de preuve élevé.</p>
American College of Obstetricians and Gynecologists, 2020, États-Unis (106)	La TSH doit être surveillée chez les femmes traitées pour une hypothyroïdie et les doses de LT4 doivent être ajustées pour obtenir une TSH entre la limite inférieure de l'intervalle de référence et 2,5 mUI/L, la TSH est ensuite évaluée toutes les 4-6 semaines.
British Columbia Ministry of Health, 2018, Canada (24)	<p>Chez les femmes déjà traitées pour hypothyroïdie, la lévothyroxine doit être majorée de 25 à 50 % durant la grossesse, notamment durant le 1^{er} trimestre de grossesse.</p> <p>Un objectif de TSH situé entre la limite inférieure de l'intervalle de référence et 2,5 mUI/L est recommandé chez les femmes déjà traitées par LT4.</p>
ATA, 2017, États-Unis (107)	<p>Recommandation 35</p> <p>Chez les femmes ayant une hypothyroïdie et un désir de grossesse, une TSH doit être dosée en préconceptionnel et la dose de LT4 doit être ajustée de manière à obtenir une TSH entre la limite inférieure de l'intervalle de référence et 2,5 mUI/L. Forte recommandation, niveau de preuve modéré.</p> <p>Recommandation 36</p> <p>Chez les femmes ayant une hypothyroïdie avant grossesse sous LT4, et nouvellement enceintes, devraient augmenter d'elles-mêmes leur dose de LT4 de 20 à 30 % (soit 2 comprimés en plus par semaine de leur dose habituelle de LT4) et contacter leur médecin pour leur prise en charge. Forte recommandation, niveau de preuve élevé.</p>
American Thyroid Association, 2014, États-Unis (50)	<p>Chez les femmes ayant une hypothyroïdie connue, il faut monter les doses de LT4 de 2 doses quotidiennes supplémentaires par semaine dès la confirmation de la grossesse.</p> <p>La dose de LT4 doit être ajustée avant la grossesse afin d'obtenir une TSH < 2,5 mUI/L. Plus de 70 % des femmes doivent avoir une augmentation de dose de l'ordre de 30 % ou plus par rapport à la dose de LT4 préconceptionnelle. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p>
ETA, 2014, Europe (109)	<p>Recommandation 18</p> <p>Chez les femmes ayant une hypothyroïdie déjà traitée par LT4, une augmentation de LT4 variant de 25 à 50 % est nécessaire, dépendante de l'étiologie de l'hypothyroïdie et de la concentration de TSH préconceptionnelle. Grade 1, recommandation forte.</p>
Alberta Medical Association, 2014, Canada (49)	<p>Pour les femmes enceintes déjà sous traitement par LT4, il est nécessaire de réaliser une TSH quand la grossesse est confirmée et de répéter le dosage à 6 semaines (car la demande en thyroxine augmente durant la grossesse). La dose de LT4 peut être ajustée si nécessaire toutes les 6 semaines, en se basant sur les concentrations de TSH. La cible est la suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> – TSH entre 0,2 et 2,5 mUI/L durant le 1^{er} trimestre ;

	<ul style="list-style-type: none"> – 0,2 et 3,5 mUI/L après 20 semaines de grossesse.
LATS, 2013, Amérique latine (51)	<p>Recommandation 26</p> <p>En préconceptionnel, chez une femme ayant une hypothyroïdie connue, la dose de LT4 est à adapter afin que la TSH soit < 2,5 mUI/L. Grade D. Cette dose doit être majorée de 25 à 30 % dès le diagnostic de grossesse soit 2 doses quotidiennes en plus à répartir sur la semaine en l'absence d'accès rapide à un médecin. Grade B.</p>
American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, 2012, États-Unis (52)	<p>Recommandation 18</p> <p>Chez les femmes ayant une hypothyroïdie connue et enceintes, l'objectif de TSH dépend du laboratoire et du trimestre de grossesse. En l'absence de valeurs de référence définies par le laboratoire : les seuils retenus sont de 2,5 mUI/L pour le 1^{er} trimestre, 3 et 3,5 mUI/L respectivement pour le 2^e et 3^e trimestre. Grade C, BEL 2.</p> <p>Recommandation 25.1</p> <p>Pour les femmes ayant une hypothyroïdie connue enceintes, une augmentation de la dose de LT4 est nécessaire pour que la TSH soit < 2,5 mUI/L. Grade B, BEL 2.</p> <p>Recommandation 25.2</p> <p>Pour les femmes ayant une hypothyroïdie connue et enceintes, une augmentation de la dose de LT4 est nécessaire pour que la TSH soit < 3 et 3,5 mUI/L aux 2^e et 3^e trimestres. Grade C, BEL 2.</p>
Endocrine Society, 2012, États-Unis (110)	<p>Recommandation 8.2c.</p> <p>Toute femme traitée en préconceptionnel par LT4 doit être avertie de la nécessité de majorer la dose de LT4 après conception. Il est nécessaire de consulter un médecin dès le diagnostic de grossesse suspecté ou posé. La dose de LT4 doit être augmentée de 30 % ce qui correspond à 2 comprimés en plus par semaine (soit 9 comprimés au lieu de 7 comprimés par semaine).</p> <p>USPSTF recommandation grade C, niveau de preuve faible.</p> <p>Recommandation 1.2.3.</p> <p>Si l'hypothyroïdie est diagnostiquée avant grossesse, il faut traiter par LT4 pour avoir un objectif de TSH < 2,5 mUI/L. USPSTF recommandation grade C, niveau de preuve mauvais.</p> <p>Recommandation 1.2.4.</p> <p>La dose de LT4 doit être augmentée à partir de 4 à 6 semaines de grossesse de l'ordre de 30 % ou plus. USPSTF recommandation grade A, niveau de preuve bon.</p>
ATA, 2011, États-Unis (111)	<p>Recommandation 13</p> <p>Les femmes ayant une hypothyroïdie connue, sous LT4, doivent augmenter leur dose de LT4 de 25 à 30 % dès le diagnostic de grossesse posé (soit 9 doses quotidiennes à répartir sur la semaine). Grade B.</p> <p>Recommandation 14</p> <p>Il y a une variabilité interindividuelle pour l'augmentation de LT4 durant la grossesse en fonction de l'étiologie de l'hypothyroïdie et de la TSH préconceptionnelle. Grade A.</p> <p>Recommandation 15</p> <p>L'objectif de TSH est < 2,5 mUI/L en préconceptionnel chez la femme ayant une hypothyroïdie connue. Grade B.</p>

Consensus d'experts australiens :

- *Subclinical hypothyroidism during pregnancy : the Melbourne public hospitals consensus, Hamblin, 2019 (120)*

1 ^{er} auteur, année, pays, référence	Résultats du consensus d'experts
--	----------------------------------

Hamblin, 2019, Australie (120)	La recommandation concernant la cible de TSH a fait l'objet d'un considérable débat entre les experts de ce consensus australien. En effet, elle paraît incompatible avec le seuil d'initiation du traitement par LT4. Cependant, il a été décidé de conserver l'objectif de TSH < 2,5 mUI/L, conformément aux directives de l'ATA en 2017, tout en reconnaissant que les preuves de cette recommandation sont de faible qualité.
--------------------------------	---

Essais cliniques randomisés :

- *Levothyroxine in euthyroid thyroid peroxidase antibody positive women with recurrent pregnancy loss (T4LIFE trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, Van Dijk et al., 2022 (119)*
- *Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception, Dhillon-Smith et al., 2019 (118)*
- *Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy, Casey, 2017 (132)*
- *Effect of Levothyroxine on Miscarriage Among Women With Normal Thyroid Function and Thyroid Autoimmunity Undergoing In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Randomized Clinical Trial, Wang et al., 2017 (139)*

1 ^{er} auteur, année, pays, référence	Résultats des essais cliniques randomisés
Dhillon-Smith, 2019, Royaume-Uni (118)	Essai randomisé TABLET portant sur un total de 952 femmes avec des antécédents d'hypofertilité ou de fausse couche, avec anticorps anti-TPO positifs et en euthyroïdie, qui ont été randomisées pour recevoir 50 µg/j de LT4 versus placebo. Le traitement a été commencé avant conception et poursuivi jusqu'à la fin de la grossesse. L'objectif thérapeutique était une TSH < 4 mUI/L mais les résultats ont montré qu'en moyenne la TSH était < 2,5 mUI/L à tous les stades de la grossesse.
Van Dijk, 2022, Pays-Bas (119)	Essai randomisé T4LIFE conduit dans une population de femmes euthyroïdiennes présentant des fausses couches à répétition et qui ne comportait pas d'objectif thérapeutique (valeur de TSH devant être < à la limite supérieure de l'intervalle de référence du centre). Néanmoins, les TSH étaient basses, à savoir < 2,5 mUI/L, au 1 ^{er} et au 2 ^e trimestre de grossesse.
Casey, 2017, Etats-Unis (132)	Essai conduit chez des femmes enceintes ayant une hypothyroïdie fruste (seuil de 4 mUI/L), l'objectif thérapeutique était une TSH entre 0,1 et 2,5 mUI/L avec une dose maximale de LT4 de 200 µg/jour.
Wang, 2017, Chine (139)	Essai conduit dans une population de femmes euthyroïdiennes infertiles ayant recours à la procréation médicalement assistée, les objectifs thérapeutiques étaient une TSH de 0,1 à 2,5 mUI/L (1 ^{er} trimestre) ; 0,2 à 3,0 mUI/L (2 ^e trimestre) et 0,3 à 3,0 mUI/L (3 ^e trimestre).

Synthèse de la littérature

En préconceptionnel

D'après les recommandations de l'ATA (50, 107, 111), de l'Endocrine Society (110), de la Latin American Society (51) et de la Société polonaise d'endocrinologie (105), la TSH doit être dosée en préconceptionnel chez les femmes ayant une hypothyroïdie connue et ayant un projet de grossesse.

La dose de LT4 doit être ajustée de manière à obtenir une TSH entre le seuil inférieur de l'intervalle de référence et 2,5 mUI/L.

Durant la grossesse

Les besoins en hormones thyroïdiennes s'accroissent, notamment durant le 1^{er} trimestre de grossesse ; aussi, chez les femmes ayant une hypothyroïdie et supplémentées, la dose de lévothyroxine doit être augmentée durant le 1^{er} trimestre de grossesse :

- de l'ordre de 25 à 50 % pour les recommandations canadiennes (24), européennes (109) ;
- de l'ordre de 20 à 30 % pour les recommandations de l'ATA (50, 107, 111), de la Latin American Society (51), de l'Endocrine Society (110), de la Société polonaise d'endocrinologie (105).

Pour plus de simplicité, les recommandations de l'ATA, de l'Endocrine Society et de la Société polonaise d'endocrinologie préconisent de majorer les doses de LT4 de 2 comprimés supplémentaires par semaine.

Il est conseillé de majorer la dose de LT4 :

- dès le diagnostic de grossesse pour les recommandations de l'ATA (50, 111), de la Latin American Society (51), de l'Endocrine Society (110) ;
- à 4-6 semaines de grossesse pour l'Endocrine Society (110) et à 6 semaines pour les recommandations de l'Alberta Medical Association (49) ;
- durant le 1^{er} trimestre de grossesse sans autre précision pour les recommandations canadiennes (24).

L'objectif de TSH durant la grossesse pour les femmes ayant une hypothyroïdie connue se situe :

- entre la limite inférieure de l'intervalle de référence et 2,5 mUI/L avec un contrôle de la TSH toutes les 4 à 6 semaines pour le Collège américain des obstétriciens et gynécologues (106), les recommandations canadiennes (24) et la Société polonaise d'endocrinologie (105) ;
- entre 0,2 et 2,5 mUI/L durant le 1^{er} trimestre et 0,2 et 3,5 mUI/L après 20 semaines de grossesse pour l'Alberta Medical Association (49) ;
- 2,5 mUI/L pour le 1^{er} trimestre, 3 et 3,5 mUI/L respectivement pour le 2^e et 3^e trimestre pour l'American Association of Clinical Endocrinologists (52).

7.3.1.1. Quel est l'objectif du traitement par lévothyroxine ?

L'objectif du traitement pour cibler une TSH < 2,5 mUI/L, comme indiqué dans la plupart des recommandations actuelles, est discuté (120) car il n'est pas en phase avec le seuil corrigé à 4 mUI/L par l'ATA en 2017 (107) et l'ETA en 2021 (19).

D'ailleurs, les recommandations de l'ATA de 2017 sont nuancées en termes de conduite à tenir car :

- elles ne recommandent pas le traitement en cas de TSH entre 2,5 et 4 mUI/L (ou > limite supérieure de l'intervalle de référence) chez des femmes anticorps anti-TPO négatives ;
- elles préconisent d'envisager le traitement en cas de TSH entre 2,5 et 4 mUI/L (ou > limite supérieure de l'intervalle de référence) chez des femmes anticorps anti-TPO positives.

En revanche, elles recommandent un objectif de TSH < 2,5 mUI/L pour les femmes enceintes ayant une hypothyroïdie supplémentée comme en préconceptionnel.

De même, les recommandations de l'ETA 2021 destinées aux femmes hypofertiles ayant des troubles thyroïdiens et ayant recours à l'AMP ont positionné à 4 mUI/L le seuil pour définir une hypothyroïdie fruste et initier le traitement par de la lévothyroxine mais l'objectif du traitement est une TSH < 2,5 mUI/L (quel que soit le statut vis-à-vis de l'auto-immunité thyroïdienne).

Les objectifs thérapeutiques d'essais contrôlés randomisés récents conduits dans différentes populations de femmes enceintes étaient :

- une TSH entre 0,1 et 2,5 mUI/L pour le premier trimestre ([132](#), [139](#)), entre 0,2 à 3,0 mUI/L (2^e trimestre) et 0,3 à 3,0 mUI/L (3^e trimestre) ([139](#)) ;
- une TSH < 4 mUI/L mais les résultats de l'essai ont montré qu'en moyenne la TSH était < 2,5 mUI/L à tous les stades de la grossesse ([118](#)) ;
- une TSH devant être < à la limite supérieure de l'intervalle de référence du centre mais les résultats de l'essai ont montré que les TSH étaient < 2,5 mUI/L, au 1^{er} et au 2^e trimestre de grossesse ([119](#)).

En termes de perspectives futures, il semblerait pertinent de reconsidérer l'objectif du traitement pour cibler une TSH < 4 mUI/L en corrélation avec le seuil corrigé à 4 mUI/L (et tenant compte des fluctuations physiologiques des concentrations de TSH), sous couvert de disposer de données issues de la population d'intérêt.

7.3.2. En cas d'hypothyroïdie avérée découverte chez la femme enceinte

Recommandations :

- *Thyroid diseases in pregnancy : guidelines of the polish society of Endocrinology, 2021* ([105](#))
- *2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction* ([19](#))
- *2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum* ([107](#))
- *Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement, 2014* ([50](#))
- *2014 European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children* ([109](#))
- *Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism Latin American Thyroid Society, 2013* ([51](#))
- *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline, 2012* ([110](#))
- *Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum, 2011* ([111](#))

Résultats des recommandations en cas d'hypothyroïdie avérée chez la femme enceinte

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
Polish Society of Endocrinology, 2021, Pologne (105)	<p>5.9. Il est recommandé de traiter l'hypothyroïdie avérée durant la grossesse. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p> <p>5.10. La concentration de TSH cible en cas de substitution par L-thyroxine se situe dans la moitié inférieure de l'intervalle de référence spécifique au trimestre, et quand ce n'est pas possible, la TSH cible doit être < 2,5 mUI/L. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p>
ETA, 2021, Europe (19)	<p>Recommandation 11</p> <p>Nous recommandons de traiter rapidement par LT4 les femmes ayant une hypothyroïdie avérée. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p> <p>Nous recommandons le traitement par LT4 en cas de TSH > 4 mUI/L. Recommandation forte, niveau de preuve faible.</p>

	L'objectif est une TSH < 2,5 mUI/L. Recommandation forte, niveau de preuve faible.
ATA, 2017, États-Unis (107)	<p>Recommandation 27</p> <p>Le traitement de l'hypothyroïdie avérée est recommandé durant la grossesse. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p> <p>Recommandation 32</p> <p>Comme pour le traitement de l'hypothyroïdie en population générale, il est raisonnable de cibler une TSH dans la moitié inférieure des valeurs de référence spécifiques au trimestre. Si le seuil n'est pas disponible, il est raisonnable de cibler la TSH maternelle à une concentration < à 2,5 mUI/L. Recommandation faible, niveau de preuve modéré.</p>
ETA, 2014, Europe (109)	<p>Recommandation 17</p> <p>En cas d'hypothyroïdie avérée et de désir de grossesse : prendre de la LT4 de manière à obtenir une TSH < 2,5 mUI/L. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p>
ATA, 2014, États-Unis (50)	<p>Recommandation 6b</p> <p>Les femmes ayant une hypothyroïdie doivent recevoir une dose de LT4 afin que l'objectif de TSH soit dans les valeurs de référence correspondant au trimestre de grossesse.</p>
LATS, 2013, Amérique latine (51)	<p>Recommandation 26</p> <p>L'hypothyroïdie avérée, même si la TSH est < 10 mUI/L, quel que soit le niveau de T4L, doit être traitée. Grade D.</p>
Endocrine Society, 2012, États-Unis (110)	<p>Recommandation 1.2.5.</p> <p>Si une hypothyroïdie est diagnostiquée durant la grossesse : la fonction thyroïdienne doit être normalisée aussi rapidement que possible. La dose de LT4 doit permettre d'obtenir rapidement une TSH < 2,5 mUI/L dans le 1^{er} trimestre (et < 3 mUI/L durant les 2^e et 3^e trimestres) ou selon les valeurs de référence du laboratoire en fonction du trimestre de grossesse. Le bilan thyroïdien devrait être effectué tous les 30-40 jours puis toutes les 4 à 6 semaines. USPSTF recommandation grade A, bon niveau de preuve.</p> <p>Les posologies proposées en fonction de la concentration de TSH sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 25 à 50 µg/jour quand la TSH est entre 5 et 10 mUI/L ; – 50 à 75 µg/jour quand la TSH est entre 10 et 20 mUI/L ; – 75 à 100 µg quand la TSH est > 20 mUI/L.
ATA, 2011, États-Unis (111)	<p>Recommandation 11</p> <p>L'objectif du traitement par LT4 durant la grossesse est de normaliser la TSH en fonction des valeurs de référence par trimestre : 0,1 à 2,5 mUI/L puis 0,2 à 3 mUI/L puis 0,3 à 3 mUI/L. Grade A.</p>

Synthèse de la littérature

L'incidence de l'hypothyroïdie avérée dans la population de femmes enceintes est difficile à déterminer car la plupart des femmes sont déjà traitées par de la lévothyroxine avant la grossesse. Néanmoins, cette incidence est faible (105).

L'hypothyroïdie maternelle avérée est régulièrement associée à un risque accru de complications de la grossesse (accouchement prématuré, faible poids de naissance, fausse couche, prééclampsie) et d'effets délétères sur le neurodéveloppement foetal (130).

Il y a un consensus de l'ensemble des recommandations analysées pour traiter une hypothyroïdie avérée chez une femme enceinte (19, 50, 51, 105, 107, 109, 111, 140).

Selon les recommandations de l'Endocrine Society de 2012, lorsqu'une hypothyroïdie est découverte durant la grossesse, les doses de LT4 proposées en fonction du niveau de TSH sont les suivantes :

- 25 à 50 µg/jour quand la TSH se situe entre 5 et 10 mUI/L ;
- 50 à 75 µg/jour quand la TSH se situe entre 10 et 20 mUI/L ;
- 75 à 100 µg quand la TSH est > 20 mUI/L.

L'objectif du traitement est de cibler une TSH :

- < 2,5 mUI/L pour les recommandations européennes de 2021 (19), polonaises (105) et américaines de 2017 (107) ;
- < 2,5 mUI/L pour le 1^{er} trimestre et < 3 mUI/L pour les 2^e et 3^e trimestres (ou selon les seuils spécifiques du laboratoire en fonction du trimestre de grossesse), selon les recommandations de l'Endocrine Society en 2012 (110) ;
- entre 0,1 et 2,5 mUI/L au 1^{er} trimestre puis entre 0,2 et 3 mUI/L puis entre 0,3 et 3 mUI/L au 2^e et 3^e trimestre respectivement selon l'ATA en 2011 (111).

7.3.2.1. Quel est l'objectif du traitement par la lévothyroxine ?

Ce qui a été précédemment exposé pour les femmes enceintes ayant une hypothyroïdie supplémentée (en paragraphe 7.3.1.1) est valable en cas d'hypothyroïdie avérée découverte chez la femme enceinte.

7.3.3. En cas d'hypothyroïdie fruste découverte chez la femme enceinte

Recommendations :

- *Thyroid diseases in pregnancy : guidelines of the polish society of Endocrinology, 2021* (105)
- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder, British Columbia Ministry of Health, 2018* (24)
- *2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum* (107)
- *What are the recommended clinical assessment and screening tests during pregnancy ? Belgian Health Care Knowledge Centre, 2015* (108)
- *2014 European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children* (109)
- *Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism, Latin American Thyroid Society, 2013* (51)
- *The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults: Recommendations of the thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, 2013* (55)
- *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, 2012* (52)
- *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline, 2012* (110)
- *Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum, 2011* (111)
- *Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge, HAS, 2007* (58)

Résultats des recommandations : hypothyroïdie fruste chez la femme enceinte

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
-----------------------------------	-----------------

Polish Society of Endocrinology, 2021, Pologne (105)	<p>5.6.1. Des valeurs de TSH entre 2,5 mUI/L et 4 mUI/L durant le premier trimestre de grossesse et entre 3 et 4 mUI/L durant les 2^e et 3^e trimestres doivent faire suspecter un déficit en hormones thyroïdiennes. Chez des patientes ayant des anticorps anti-TPO et/ou anti-Tg, une maladie auto-immune, et une histoire familiale de maladie auto-immune, le traitement par L-thyroxine doit être considéré. Si le traitement par L-thyroxine n'est pas introduit, une surveillance rapprochée de la fonction thyroïdienne est obligatoire.</p> <p>Forte recommandation, faible niveau de preuve.</p>
British Columbia Ministry of Health, Canada, 2018 (24)	<p>Bien qu'il n'y ait pas de preuve en faveur du dosage des anticorps anti-TPO chez la femme enceinte, l'ATA recommande que le traitement soit initié pour des concentrations plus basses de TSH chez les femmes connues pour avoir des anticorps anti-TPO. Si la TSH est supérieure à 2,5 mUI/L, mais dans l'intervalle de référence, certains praticiens proposent un traitement en cas d'anticorps anti-TPO positifs.</p>
ATA, 2017, États-Unis (107)	<p>Recommandation 29</p> <p>Concernant l'hypothyroïdie fruste (TSH élevée, T4 normale) :</p> <p>Le traitement par LT4 est recommandé durant la grossesse si :</p> <ul style="list-style-type: none"> – anticorps anti-TPO positifs et TSH > seuil spécifique pour le terme. Recommandation forte, niveau de preuve modéré – anticorps anti-TPO négatifs et TSH > 10 mUI/L. Recommandation forte, niveau de preuve faible <p>Le traitement par LT4 est à considérer pendant la grossesse si :</p> <ul style="list-style-type: none"> – anticorps anti-TPO positifs et TSH entre 2,5 mUI/L et le seuil limite supérieur pour le terme. Recommandation faible, niveau de preuve modéré – anticorps anti-TPO négatifs et TSH entre le seuil limite supérieur pour le terme et 10 mUI/L. Recommandation faible, faible niveau de preuve <p>Le traitement par LT4 n'est pas recommandé si :</p> <ul style="list-style-type: none"> – anticorps anti-TPO négatifs et TSH dans les valeurs de référence pour le terme (ou TSH < 4 mUI/L en l'absence de valeur de référence disponible). Recommandation forte, niveau de preuve élevé
Belgian Health Care Knowledge Centre, 2015, Belgique (108)	<p>La question de savoir si les avantages et les inconvénients du traitement de l'hypothyroïdie fruste diffèrent selon la présence ou non d'anticorps anti-TPO reste sans réponse. Des preuves de faible qualité suggèrent qu'un traitement par lévothyroxine en début de grossesse peut réduire le risque de naissance prématurée mais pas le risque de faible poids de naissance, les admissions aux urgences, l'hypertension artérielle gravidique ou la prééclampsie. Les preuves disponibles portent principalement sur des grossesses euthyroïdiennes avec anticorps anti-TPO positifs excluant l'effet des anticorps.</p>
ETA, 2014, Europe (109)	<p>Recommandation 10</p> <p>Une supplémentation par LT4 est nécessaire en cas d'hypothyroïdie fruste survenant avant la conception ou durant la grossesse. Niveau de preuve modéré, recommandation forte.</p> <p>Recommandation 16</p> <p>En cas d'hypothyroïdie fruste diagnostiquée durant la grossesse : on débutera la dose de LT4 à 1,2 µg/kg/jour. Niveau de preuve modéré, recommandation forte.</p> <p>Recommandation 17</p> <p>En cas d'hypothyroïdie fruste : prendre de la LT4 de manière à obtenir une TSH < 2,5 mUI/L. Niveau de preuve modéré, recommandation forte.</p>
LATS, 2013, Amérique latine (51)	<p>Recommandation 26</p> <p>Le traitement par LT4 est à initier chez les femmes enceintes ayant une hypothyroïdie fruste et des anticorps anti-TPO positifs. Grade A.</p>

	<p>Il n'y a pas de données suffisantes dans la littérature pour donner de la LT4 chez des femmes ayant une hypothyroïdie fruste sans anticorps anti-TPO. Grade D.</p>
Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, 2013, Brésil (55)	<p>Recommandation 29</p> <p>Il n'y a pas de preuve pour recommander ou non la supplémentation par LT4 pour l'hypothyroïdie fruste. Cependant, le consensus préconise que le traitement soit initié dès le diagnostic car des études rétrospectives suggèrent des complications de l'hypothyroïdie fruste durant la grossesse et que le traitement par LT4 comporte peu de risques. Grade B.</p>
American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, 2012, États-Unis (52)	<p>Recommandation 19.1</p> <p>Le traitement par LT4 est à considérer chez les femmes en âge de procréer ainsi qu'au 1^{er} trimestre en cas de TSH > 2,5 mUI/L – au 2^e et 3^e trimestre en cas de TSH > 3 et 3,5 mUI/L respectivement. Grade B, BEL 2.</p> <p>Recommandation 19.3</p> <p>Le traitement par LT4 est nécessaire chez les femmes en âge de procréer avec une TSH > 2,5 mUI/L et des anticorps anti-TPO positifs. Grade B, BEL 2.</p> <p>Recommandations 19. 4</p> <p>Les femmes avec des anticorps anti-TPO positifs et une TSH > 2,5 mU/l qui ne sont pas traitées avec de la L-thyroxine devraient être surveillées toutes les 4 semaines jusqu'à 20 semaines de grossesse pour s'assurer de l'absence de progression vers une hypothyroïdie. Grade B BEL2.</p>
Endocrine Society, 2012, États-Unis (110)	<p>Recommandation 1.2.2.</p> <p>L'hypothyroïdie fruste peut être associée à des complications materno-fœtales, notamment documentées chez les patientes ayant des anticorps anti-TPO positifs. Dans des études rétrospectives, la LT4 améliore l'issue obstétricale mais ne modifie pas le développement neurologique de l'enfant. Cependant, du fait de la balance bénéfices/risques du traitement, le panel d'experts recommande un traitement par LT4 chez la femme ayant une hypothyroïdie fruste et des anticorps anti-TPO positifs.</p> <p>Grade B niveau de preuve bas pour la partie obstétrique – Grade Insuffisant, niveau de preuve mauvais pour l'issue neurologique.</p> <p>Le panel d'experts recommande aussi une supplémentation par LT4 chez les patientes ayant une hypothyroïdie fruste et des anticorps anti-TPO négatifs.</p> <p>Grade C, niveau de preuve bas pour la partie obstétrique – Grade Insuffisant, niveau de preuve mauvais pour l'issue neurologique.</p> <p>Recommandation 8.4b.</p> <p>En cas de TSH > 2,5 mUI/L (ou > 3 mUI/L au 2^e trimestre) : un traitement par LT4 est recommandé. USPSTF recommandation grade C, niveau de preuve mauvais.</p> <p>Recommandation 8.4c.</p> <p>Si la TSH est entre 2,5 et 10 mUI/L, une dose de LT4 de 50 µg/j ou plus est recommandée. Le traitement par LT3 n'est pas recommandé. USPSTF recommandation grade C, niveau de preuve faible.</p>
ATA, 2011, États-Unis (111)	<p>Recommandation 6</p> <p>L'hypothyroïdie fruste doit être traitée durant la grossesse : elle est définie par une TSH entre le seuil limite supérieur et 10 mUI/L, quelle que soit la valeur de T4L. Grade A.</p> <p>Recommandation 8</p> <p>L'hypothyroïdie fruste est associée à des complications maternelles et fœtales, mais il n'y a pas assez de preuves pour recommander ou non le traitement par LT4 chez les femmes ayant une hypothyroïdie fruste sans anticorps anti-TPO. Grade I.</p>

	<p>Recommandation 9</p> <p>Le traitement par LT4 est recommandé chez les femmes ayant une hypothyroïdie fruste avec des anticorps anti-TPO positifs. Grade B.</p>
HAS, 2007, France (58)	<p>Bien que l'intérêt du traitement par lévothyroxine au cours de la grossesse ne soit pas formellement établi, il peut se justifier dès que la TSH dépasse 4 mUI/L, avec pour cible thérapeutique une TSH < 2,5 mUI/L. Grade B.</p> <p>En cas de TSH entre 3 et 4 mUI/L et anticorps anti-TPO positifs, renforcer la surveillance, voire envisager un traitement.</p>

Consensus d'experts australiens :

- *Subclinical hypothyroidism during pregnancy: the Melbourne public hospitals consensus, Hamblin et al., 2019* ([120](#))

Résultat du consensus d'experts en cas d'hypothyroïdie fruste chez une femme enceinte

1 ^{er} auteur, année, pays, référence	Résultat
Hamblin, 2019, Australie (120)	<p>Pour le traitement de l'hypothyroïdie fruste, il est recommandé de débuter le traitement par LT4 à la dose de 50 µg/jour avec un objectif de TSH entre 0,1 et 2,5 mUI/L.</p> <p>Le seuil pour débuter un traitement par LT4 est la limite supérieure de la TSH en fonction du laboratoire et du trimestre de grossesse.</p> <p>En l'absence de valeurs de référence, ce seuil est de 4 mUI/L, indépendamment de la présence ou non d'anticorps anti-TPO, afin d'éviter de complexifier la prise en charge et du fait d'études contradictoires concernant l'impact de l'auto-immunité sur les issues de grossesse.</p> <p>À noter que d'autres recommandations proposent tout de même de doser les anticorps anti-TPO quand la TSH est supérieure à 4 mUI/L, afin d'aider à la prise de décision sur le fait d'arrêter ou non un traitement par LT4 après l'accouchement.</p> <p>En effet, bien que la plupart des femmes récupèrent une fonction thyroïdienne normale après la grossesse, le traitement par LT4 peut être poursuivi chez les patientes ayant des anticorps anti-TPO positifs du fait du risque non négligeable de thyroïdite du post-partum.</p> <p>La recommandation concernant la cible de TSH a fait l'objet d'un débat considérable entre les experts de cette revue australienne. En effet, elle paraît incompatible avec le seuil d'initiation du traitement par LT4. Cependant, il a été décidé de conserver l'objectif d'une TSH < 2,5 mUI/L, conformément aux directives de l'ATA en 2017, tout en reconnaissant que les preuves de cette recommandation sont de faible qualité.</p>

Revues systématiques/méta-analyses :

- *The impact of levothyroxine therapy on the pregnancy, neonatal and childhood outcomes of subclinical hypothyroidism during pregnancy: An updated systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis, Jiao et al., 2022* ([137](#))
- *Systematic review and meta-analysis of the efficacy and pregnancy outcomes of levothyroxine sodium tablet administration in pregnant women complicated with hypothyroidism, Geng et al., 2022* ([142](#))
- *Pregnancy and Neonatal Outcomes With Levothyroxine Treatment in Women With Subclinical Hypothyroidism Based on New Diagnostic Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis, Ding et al., 2021* ([127](#))
- *Levothyroxine and the risk of adverse pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis, Bein et al., 2021* ([143](#))

- *Levothyroxine treatment and pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis, Nazarpour et al., 2019 (144)*
- *Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroïde autoimmunity: a systematic review and meta-analysis, Rao et al., 2019 (145)*
- *Impact of levothyroxine therapy on obstetric, neonatal and childhood outcomes in women with subclinical hypothyroidism diagnosed in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, Yamamoto et al., 2018 (146)*
- *Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis, Maraka et al., 2016 (147)*
- *Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy, Reid et al., 2013 (148)*
- *Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review, Vissenberg et al., 2012 (149)*

Résultat des revues systématiques/méta-analyses en cas d'hypothyroïdie fruste chez une femme enceinte

Auteur, année, pays, référence	Résultats
Jiao, 2022, Chine (137)	<p>Revue systématique/méta-analyse pour évaluer l'impact du traitement par LT4 sur la grossesse, le nouveau-né en cas d'hypothyroïdie fruste pendant la grossesse.</p> <p>Inclusion d'essais contrôlés randomisés de femmes ayant une hypothyroïdie fruste selon les critères de l'ATA 2017 : TSH > limite supérieure des valeurs de référence pour la grossesse ou TSH > 4 mUI/L au premier trimestre.</p> <p>Méta-analyses d'essais cliniques randomisés (ECR) et de cohortes conduites séparément. 22 études : 9 ECR et 13 études de cohorte rétrospective/prospective (16 études chinoises, 1 étude coréenne, 1 étude japonaise, 2 études américaines et 2 études iraniennes).</p> <p>Ont été exclues les études avec des risques importants de biais, ce qui conduit à de faibles effectifs. 3 ECR et 1 étude de cohorte de faible risque et 1 ECR et 4 études de cohorte de risque intermédiaire parmi les 9 ECR et 13 études de cohorte. Les résultats obtenus par la mété-analyse sont négatifs, ce qui pourrait être dû à la taille relativement petite de l'échantillon. Des essais cliniques randomisés sont encore nécessaires pour parvenir à une conclusion définitive sur l'effet de la LT4 chez les femmes enceintes atteintes d'hypothyroïdie fruste. De plus, les preuves actuelles pour le sous-groupe anti-TPO positifs et anti-TPO négatifs sont de faible ou très faible qualité et ne peuvent pas être utilisées pour guider la prise de décision clinique.</p>
Geng, 2022, Chine (142)	<p>Ces dernières années, le taux de détection des grossesses compliquées d'hypothyroïdie (hypothyroïdie fruste pendant la grossesse) a augmenté de manière significative. Le traitement de l'hypothyroïdie fruste pendant la grossesse par de la lévothyroxine et son impact sur l'issue de la grossesse sont controversés.</p> <p>Méta-analyse incluant 8 études publiées entre 2006 et 2020</p> <p>Critères inclusion : essais cliniques randomisés de femmes enceintes présentant une hypothyroïdie définie par une TSH > 2,5 mUI/L en début de grossesse (puis TSH > 3,0 mUI/L après) et anti-TPO positifs.</p> <p>Conclusion : la lévothyroxine dans le traitement de l'hypothyroïdie fruste peut réduire de manière significative l'incidence des naissances prématurées, des fausses couches, des hémorragies du post-partum et des nourrissons de faible poids à la naissance. En raison du nombre limité d'études incluses, il faut néanmoins vérifier si le traitement par la LT4 chez les patientes ayant une hypothyroïdie fruste affecterait l'incidence de l'hypertension gestationnelle.</p>

	<p>Limites : faible nombre d'études, peu d'informations sur les études incluses : délai d'introduction de la LT4 et dose de LT4 non précisés, représentativité des seuils selon les études (nombre d'études au seuil de 2,5 versus 4 mUI/L).</p>
Bein, 2021, Canada (143)	<p>Revue systématique et méta-analyse pour examiner le risque d'issues défavorables de la grossesse, de la période périnatale et de la petite enfance chez les femmes ayant une hypothyroïdie fruste traitée par de la lévothyroxine.</p> <p>13 études publiées entre 2011 et 2018 dont 7 essais cliniques randomisés et 6 études observationnelles. 7 342 femmes participant. Inclusion d'études pour lesquelles la définition d'une hypothyroïdie fruste est une $TSH > 2,5$ mUI/L et < 10 mUI/L à n'importe quel moment de la grossesse (critères ATA 2011).</p> <p>Conclusion : le traitement par la LT4 pendant la grossesse chez les femmes ayant une hypothyroïdie fruste est associé à une diminution du risque de fausse couche et de mort fœtale. Il n'y avait aucune association sur les issues de l'accouchement ou l'état cognitif chez les enfants de 3 ou 5 ans. À souligner la qualité modeste des données de plusieurs études et une forte hétérogénéité : des études supplémentaires sont nécessaires.</p> <p>Limites : faible qualité des données des études interventionnelles et observationnelles comportant des biais, le moment de l'initiation du traitement par LT4, la dose et l'ajustement du traitement étaient variables selon les études ; l'analyse de l'impact du traitement par LT4 chez des femmes ayant une hypothyroïdie fruste et anti-TPO positives n'était pas possible.</p>
Ding, 2021, Chine (127)	<p>Évaluation de l'effet du traitement par la LT4 sur la grossesse et les issues de grossesse chez des femmes enceintes ayant une hypothyroïdie fruste telle que définie par les critères de l'ATA 2017.</p> <p>6 études publiées entre 2015 et 2019 dont 3 essais cliniques randomisés et 3 études de cohorte participation de 7 955 femmes. Le diagnostic d'une hypothyroïdie fruste est posé pour des valeurs de $TSH > 4,0$ mUI/L et < 10 mUI/L (critères ATA 2017).</p> <p>Le moment d'introduction de la LT4 était différent selon les études, les doses de LT4 pouvaient être fixes ou définies en fonction de la TSH selon les études. Le statut vis-à-vis des anti-TPO n'était pas équilibré dans les études de cohorte. Pour 2 des 3 essais cliniques randomisés, les effectifs étaient de petite taille.</p> <p>Conclusion des auteurs : méta-analyse en faveur du traitement par LT4 en cas d'hypothyroïdie fruste pour réduire le risque de fausse couche, d'accouchement prématuré et d'hypertension gestationnelle en cas de $TSH > 4$ mUI/L.</p> <p>Compte tenu du nombre limité d'études dans cette méta-analyse avec une grande hétérogénéité, les résultats ne peuvent pas être généralisés. De larges essais contrôlés randomisés sont nécessaires pour renforcer ces conclusions.</p>
Nazarpour, 2019, Iran (144)	<p>Évaluation du bénéfice de la LT4 sur les issues de grossesse chez des femmes ayant une hypothyroïdie fruste.</p> <p>13 études publiées entre 2010 et 2018 ont été incluses dans la méta-analyse : 6 essais contrôlés randomisés et 7 études de cohorte. Le seuil pour diagnostiquer une hypothyroïdie fruste est hétérogène : la plupart ont un seuil de 2,5 mUI/L, seules 4 études ont un seuil $> 2,5$ mUI/L. 11 503 femmes participant. Études conduites dans des populations différentes de femmes (parcours AMP, grossesse par méthode naturelle), le moment d'introduction de la LT4 et les doses de LT4 étaient différents selon les études, les critères de jugement ne sont pas homogènes. Le statut vis-à-vis des anticorps anti-TPO n'était pas disponible pour toutes les études incluses.</p> <p>Des analyses par méta-régression pour le seuil, le moment d'introduction de la LT4 et le statut vis-à-vis des anti-TPO n'ont pas mis en évidence de différence.</p> <p>Conclusion : constat d'un effet de la LT4 sur le risque de fausse couche mais le résultats est à considérer avec prudence du fait d'études hétérogènes dans la méta-analyse. Il faut davantage d'essais cliniques randomisés, prenant en compte l'auto-immunité thyroïdienne, utilisant un seuil similaire de TSH et une même dose de lévothyroxine en début de la grossesse ou même de préférence en période préconceptionnelle. Ces données sont essentielles pour prendre des</p>

	décisions fondées sur des preuves. Jusque-là, les médecins devraient considérer les avantages potentiels du traitement par la lévothyroxine en tenant compte de la patiente.
Rao, 2019, Chine (145)	<p>Détermination de l'effet de la LT4 sur le risque de fausse couche, les naissances prématurées chez des femmes enceintes ayant une hypothyroïdie fruste et une auto-immunité thyroïdienne.</p> <p>13 études conduites entre 2010 et 2018 dont 8 essais cliniques randomisés, 5 études rétrospectives, participation de 7 970 femmes.</p> <p>Études hétérogènes : i) quant au seuil de définition d'une hypothyroïdie fruste, ii) pour les doses de LT4 et le moment d'initiation de la LT4, iii) concernant les populations de femmes participant.</p> <p>La supplémentation par LT4 :</p> <ul style="list-style-type: none"> – en cas d'hypothyroïdie fruste : réduit le risque de fausse couche en cas de procréation médicale assistée (AMP) mais pas pour les grossesses naturelles ; – en cas d'auto-immunité thyroïdienne : réduit le risque de fausse couche et de prématurité dans les grossesses naturelles mais pas pour celles en AMP. <p>Ces résultats suggèrent que ces 2 populations de femmes doivent être prises en charge de façon distincte.</p> <p>En raison du nombre limité d'études incluses dans cette méta-analyse, des essais cliniques randomisés de grande envergure et des études fondamentales sont nécessaires pour confirmer les conclusions et clarifier le mécanisme moléculaire sous-jacent.</p>
Maraka, 2016, États-Unis (147)	<p>L'impact de l'hypothyroïdie fruste et la substitution par de la lévothyroxine chez les femmes enceintes atteintes d'hypothyroïdie fruste ne sont pas clairs. Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer (i) l'impact de l'hypothyroïdie fruste pendant la grossesse sur les issues maternelles et néonatales, et (ii) l'effet de la substitution par de la lévothyroxine chez ces femmes.</p> <p>L'hypothyroïdie fruste est définie par des seuils de TSH différents selon les études. 18 études de cohorte dont une seule évaluant l'impact de la LT4 chez des femmes ayant une hypothyroïdie fruste. Les autres comparent les issues de grossesse entre des femmes euthyroïdiennes et des femmes ayant une hypothyroïdie fruste. Pas de données sur l'IMC, les antécédents thyroïdiens et/ou obstétricaux, le recours à l'AMP. Données insuffisantes pour une analyse en sous-groupe selon le statut des anticorps anti-TPO.</p> <p>Conclusion : l'ensemble des preuves existantes soutiennent une association de l'hypothyroïdie fruste pendant la grossesse avec de multiples effets indésirables maternels et néonataux, mais il y a peu de preuves sur l'impact du traitement par la lévothyroxine. Les cliniciens et les patientes doivent s'engager dans une décision franche et partagée en attendant les résultats de données d'efficacité d'essais interventionnels d'envergure sur le traitement par la lévothyroxine chez les femmes à haut risque atteintes d'hypothyroïdie fruste pendant la grossesse.</p>
Vissenberg, 2012, Pays-Bas (149)	<p>Revue systématique des interventions de traitement en cas d'hypothyroïdie fruste. 9 études publiées entre 1993 et 2011 dont 2 essais randomisés, 4 études de cohorte prospectives et rétrospectives, 3 études cas-contrôles.</p> <p>Pour l'hypothyroïdie fruste, il n'y a pas assez de preuves pour positionner le traitement par de la LT4. La lévothyroxine semble réduire le risque de fausse couche et de naissance prématurée chez des femmes atteintes d'auto-immunité thyroïdienne, constat basé sur trois petites études.</p> <p>Des essais randomisés contrôlés versus placebo sont justifiés pour étudier les effets du traitement par la lévothyroxine, en particulier pour l'auto-immunité thyroïdienne, sur les résultats de la grossesse tenu de sa forte prévalence. Ce manque de preuves ne permet pas de recommander un dépistage généralisé.</p> <p>Limites : hétérogénéité et qualité des études de la revue systématique.</p>

Revues de la littérature :

- *2017 ATA guidelines on the management of thyroid dysfunctions in pregnancy: what do OB/GYNs need to know? Rotondi et al., 2019* ([116](#))
- *TPO antibody positivity and adverse pregnancy outcomes, Dhillon-Smith et al., 2020* ([117](#))

Résultats des revues de la littérature

Auteur, année, pays, référence	Résultats
Dhillon-Smith, 2020, Royaume-Uni (117)	<p>Revue de la littérature portant sur les effets secondaires associés à une positivité en anticorps anti-TPO durant la grossesse et sur les résultats d'études visant à réduire ces effets.</p> <p>La positivité en anticorps anti-TPO est associée à :</p> <ul style="list-style-type: none"> – une TSH plus élevée ; – plus de fausses couches, une fertilité moindre ; – plus de prématurité ; – plus d'évolution vers une hypothyroïdie avérée et fruste ; surveillance à mettre en place, voire initiation d'un traitement en cas de valeur anormale de TSH ; – plus de thyroïdites du post-partum et de risques de dysthyroïdie après la grossesse. <p>L'association entre la positivité en anticorps anti-TPO est suggérée avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> – rupture placentaire, polyhydramnios, rupture prématurée des membranes ; – dépression du post-partum ; – trouble comportement/développement intellectuel chez les enfants. <p>Pas de lien prouvé avec la prééclampsie, le diabète gestationnel.</p> <p>Il n'y a pas de preuves robustes quant à l'intérêt d'un traitement par LT4 initié après le premier trimestre en cas d'hypothyroïdie fruste avec anti-TPO positifs. Le traitement par LT4 en cas de TSH élevée, commencé dès le premier trimestre de la grossesse, pourrait réduire les issues de grossesse défavorables par rapport aux femmes non traitées.</p>
Rotondi, 2019, Italie (116)	<p>En cas de TSH entre 4 et 10 mUI/L, il est nécessaire d'introduire un traitement en cas d'anticorps anti-TPO afin de prévenir une évolution vers l'hypothyroïdie avérée durant la grossesse, qui est source de complications materno-fœtales avérées (anémie, prééclampsie, rupture utérine, hémorragie post-partum).</p> <p>Cette recommandation a été remise en question récemment par un panel d'experts italiens proposant un traitement à toutes les femmes en cas de TSH entre 4 et 10 mUI/L.</p>

Étude interventionnelle :

- *Universal Screening Versus Case Finding for Detection and Treatment of Thyroid Hormonal Dysfunction During Pregnancy, Negro et al., 2010* ([150](#))

Études observationnelles :

- *Effects of Levothyroxine on Pregnant Women With Subclinical Hypothyroidism, Negative for Thyroid Peroxidase Antibodies, Nazarpour et al., 2018* ([151](#))
- *Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease, Nazarpour et al., 2017* ([134](#))
- *Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment, Maraka et al., 2017* ([133](#))
- *Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2,5 and 5,0 in the first trimester of pregnancy, Negro et al., 2010* ([152](#))
- *Thyroid antibody positivity in the first trimester of pregnancy is associated with negative pregnancy, Negro et al., 2011* ([153](#))

Résultats des études interventionnelles et observationnelles

1 ^{er} auteur, année, pays, référence	Résultats
Nazarpour, Iran (151) 2018	<p>Actuellement, il n'y a pas de consensus sur le dépistage universel et le traitement par la lévothyroxine (LT4) des femmes enceintes atteintes d'hypothyroïdie fruste anti-TPO négatives.</p> <p>Cet essai clinique randomisé en simple aveugle a été réalisé chez des femmes enceintes atteintes d'hypothyroïdie fruste anti-TPO négatives. L'hypothyroïdie fruste est définie par une TSH comprise entre 2,5 à 10 mUI/L. 366 femmes participant ayant une hypothyroïdie fruste anti-TPO négatives et 1 092 femmes euthyroïdiennes anti-TPO négatives.</p> <p>Conclusion : absence d'effet bénéfique du traitement par LT4 sur la réduction de l'accouchement prématuré chez les femmes atteintes d'hypothyroïdie fruste anti-TPO négatives avec un seuil de TSH de 2,5 à 4 mUI/L. La LT4 pourrait réduire cette complication en utilisant le nouveau seuil recommandé : $TSH \geq 4,0 \text{ mUI/L}$.</p> <p>Limites : faibles effectifs pour le groupe hypothyroïdie fruste, étude populationnelle.</p>
Maraka, États-Unis (133) 2017	<p>Objectif : estimation de l'efficacité et de l'innocuité du traitement par hormones thyroïdiennes chez les femmes enceintes atteintes d'hypothyroïdie fruste.</p> <p>Étude de cohorte rétrospective, à partir d'une base de données, entre janvier 2010 et fin décembre 2014. 5 405 femmes enceintes ayant une hypothyroïdie fruste définie par une TSH comprise entre 2,5 et 10 mUI/L dans les 4 semaines avant ou trois mois après une première consultation médicale posant le diagnostic de grossesse parmi lesquelles 832 traitées par de la LT4 à une dose médiane de 50 µg.</p> <p>Conclusion : Il existe un bénéfice de la lévothyroxine pour réduire le risque de fausse couche en cas de TSH prétraitement entre 4,0 et 10 mUI/L mais pas en cas de TSH entre 2,5 et 4 mUI/L. Par contre, le risque d'hypertension gestationnelle était plus élevé en cas de traitement qu'en cas d'absence de traitement pour des TSH comprises entre 2,5 à 4 mUI/L. En revanche, pour des TSH comprises entre 4,1 et 10 mUI/L, ce risque était similaire dans les 2 groupes.</p> <p>En cas de traitement si la TSH est comprise entre 2,5 et 4 mUI/L, d'autres risques comme le diabète gestationnel, la prééclampsie sont à prendre en considération. La décision médicale partagée est importante devant les incertitudes pour une prise de décision qui correspond le mieux à la patiente. Importance du moment d'initiation du traitement, probablement en début de grossesse pour réduire le risque de fausse couche.</p> <p>Limites : étude observationnelle, données administratives, données cliniques manquantes, concentrations de TSH manquantes dans la base de données, codage des effets indésirables des grossesses non validé, statut en anticorps anti-TPO non renseigné, âge gestationnel au moment du test TSH manquantes.</p>
Nazarpour, Iran (134) 2017	<p>Bien que certaines études indiquent que la positivité des anticorps thyroïdiens pendant la grossesse ait été associée à des issues de grossesse défavorables, les preuves concernant les effets du traitement par de la LT4 chez des femmes enceintes euthyroïdiennes/ayant une hypothyroïdie fruste atteintes d'une maladie thyroïdienne auto-immune sur l'issue de la grossesse sont limitées.</p> <p>Étude prospective randomisée réalisée sur des femmes enceintes du premier trimestre à l'accouchement. 1 028 femmes euthyroïdiennes anti-TPO négatives et 131 femmes anti-TPO positives participant. Les femmes anti-TPO positives ont été randomisées en 2 groupes : le groupe A (n = 65), traité par LT4, et le groupe B (n = 66) n'a reçu aucun traitement. Les 1 028 femmes anti-TPO négatives (groupe C) ont servi de groupe contrôle. Euthyroïdie définie par une TSH de 0,1 à 2,5 mUI/L et hypothyroïdie fruste définie par une TSH entre 2,5 et 10 mUI/L.</p> <p>Conclusion : le traitement par LT4 diminue le risque d'accouchement prématuré chez les femmes anti-TPO positives. L'analyse en sous-groupes en fonction de la valeur de TSH montre que le bénéfice du traitement par LT4 était prédominant en cas de $TSH > 4 \text{ mUI/L}$.</p>

	<p>Limites : étude prospective, initiation du traitement par LT4 à la fin du 1^{er} trimestre, effectifs de femmes anti-TPO positives traitées et non traitées <i>versus</i> anti-TPO négatives, taille de l'échantillon trop faible pour une analyse en sous-groupe pour le seuil de 2,5 mUI/L.</p>
Negro, 2011, Italie-États-Unis (153)	<p>Étude issue de l'essai prospectif publié en 2010 de Negro et al. (150).</p> <p>Contexte : la positivité des anticorps thyroïdiens pendant la grossesse a été associée à des fausses couches spontanées, des fausses couches récurrentes et des accouchements pré-maturés.</p> <p>Objectif : déterminer si des anticorps anti-TPO positifs au cours du premier trimestre de la grossesse chez les femmes euthyroïdiennes étaient associés à des issues maternelles et néonatales défavorables. L'étude a porté sur 3 593 femmes.</p> <p>Étude qui a comparé 14 issues maternelles et néonatales défavorables chez 245 femmes euthyroïdiennes (TSH < 2,5 mUI/litre) et anti-TPO positives à 3 348 femmes euthyroïdiennes et anti-TPO négatives au cours du premier trimestre.</p> <p>Le principal résultat était une augmentation des accouchements très prématuress (< 34 semaines de gestation à l'accouchement) et de détresse respiratoire chez les femmes anti-TPO positives.</p>
Negro, 2010, Italie-États-Unis (150)	<p>Étude interventionnelle prospective randomisée conduite entre mars 2005 et février 2008 chez des femmes enceintes dans les 11 premières semaines de gestation.</p> <p>Objectif de l'étude : déterminer si le traitement par LT4 pendant la grossesse diminue l'incidence des issues défavorables chez les femmes anti-TPO positives avec une TSH > à 2,5 mUI/L et comparer le dépistage universel par rapport à la recherche de cas à risque. 4 562 femmes ont été randomisées entre le groupe « recherche de cas » ou le groupe « dépistage généralisé ». La TSH, la T4L et les anti-TPO ont été dosées chez les femmes du groupe dépistage et les femmes à haut risque du groupe recherche de cas.</p> <p>Les femmes étaient considérées en hypothyroïdie en cas de TSH > 2,5 mUI/L avec des anticorps anti-TPO positifs. Pour ces femmes, la LT4 a été introduite avec comme objectif une TSH < 2,5 mUI/L au 1^{er} trimestre et < 3 mUI/L au 3^e trimestre. L'intervention comprenait la lévothyroxine chez les femmes ayant une TSH > à 2,5 mUI/L chez les femmes anticorps anti-TPO positives.</p> <p>Critère de jugement : survenue de complications obstétricales ou néonatales.</p> <p>Conclusion : le traitement de femmes anti-TPO positives avec des TSH ≥ 2,5 mUI/L pendant la grossesse permet de diminuer significativement les issues défavorables.</p> <p>Limites : population du sud de l'Italie, région carencée en iodé ; pas de calcul de la taille de l'échantillon en fonction de la puissance, pas de stratification en fonction du risque avant la randomisation.</p>
Negro, 2010, Italie-États-Unis (152)	<p>Étude issue de l'essai prospectif publié en 2010 par Negro et al. (150).</p> <p>Objectif de l'étude : évaluer le taux de fausse couche et d'accouchement prématuress chez les femmes anti-TPO négatives au premier trimestre avec des TSH comprises entre 2,5 et 5,0 mUI/L.</p> <p>Évaluation de 4 123 femmes anti-TPO négatives avec des TSH ≤ à 5,0 mUI/L. Les femmes ont été divisées en deux groupes en fonction de leur TSH initiale : groupe A, TSH < à 2,5 mUI/L et groupe B, TSH entre 2,5 et 5,0 mUI/L.</p> <p>Le taux de fausse couche était significativement plus élevé dans le groupe B que dans le groupe A. Il n'y avait pas de différence dans le taux d'accouchement prématuress entre les deux groupes. L'incidence accrue de fausse couche chez les femmes enceintes avec une TSH entre 2,5 et 5,0 mUI/L fournit des preuves physiologiques solides pour soutenir la redéfinition de la limite supérieure de la TSH au cours du premier trimestre à 2,5 mUI/L.</p> <p>Limites : étude observationnelle dans une population du sud de l'Italie ; zone de carence iodée moyenne.</p>

Impact du traitement par LT4 sur le neurodéveloppement de l'enfant

1 ^{er} auteur, année, pays, référence	Résultat
Bein, 2021, Canada (143)	<p>Revue systématique et méta-analyse pour examiner le risque d'issues défavorables de la grossesse, de la période périnatale et de la petite enfance chez les femmes ayant une hypothyroïdie fruste traitées par de la lévothyroxine.</p> <p>13 études publiées entre 2011 et 2018 dont 7 essais cliniques randomisés et 6 études observationnelles. 7 342 femmes participant. Définition d'une hypothyroïdie fruste : $TSH > 2,5 \text{ mUI/L}$ et $< 10 \text{ mUI/L}$ à n'importe quel moment de la grossesse (critères ATA 2011).</p> <p>Conclusion : il n'y avait aucune association sur les issues de l'accouchement ou l'état cognitif chez les enfants de 3 ou 5 ans. À souligner la qualité modeste des données de plusieurs études et une forte hétérogénéité. Aussi, des études supplémentaires sont nécessaires.</p> <p>Limites : faible qualité des données des études interventionnelles et observationnelles comportant des biais, le moment de l'initiation du traitement par LT4, la dose et l'ajustement du traitement étaient variables selon les études ; l'analyse de l'impact du traitement par LT4 chez des femmes ayant une hypothyroïdie fruste et anti-TPO positives n'était pas possible.</p>
Yamamoto, 2018, Canada (146)	<p>Revue systématique et méta-analyse pour déterminer chez les femmes ayant une hypothyroïdie fruste diagnostiquée pendant la grossesse si le traitement par de la LT4 versus groupe contrôle a un effet sur les issues obstétricales ou infantiles (en particulier le quotient intellectuel - QI) dans des essais contrôlés randomisés.</p> <p>Inclusion de 3 essais cliniques dans la méta-analyse ; les seuils de définition d'une hypothyroïdie fruste étaient hétérogènes : soit $TSH > 4 \text{ mUI/L}$; soit TSH comprise entre 2,5 et 10 mUI/L soit si $TSH > 97,5\text{m}^{\text{e}} \text{ percentile}$ du test utilisé.</p> <p>Il n'y a pas de bénéfice de la LT4 chez des femmes ayant une hypothyroïdie fruste diagnostiquée durant la grossesse sur l'issue obstétricale et néonatale, sur le QI de l'enfant ou son développement neurodéveloppemental.</p> <p>Limites : faible nombre d'études, seuils hétérogènes de définition d'une hypothyroïdie fruste ; une seule avait pour critère de jugement à la fois les issues obstétricales et neurodéveloppementales de l'enfant, une seule portait sur les issues obstétricales seules, une sur le neurodéveloppement de l'enfant seul ; une seule étude avec des femmes anti-TPO positives ; inclusions et traitement par LT4 à des moments différents de gestation ; doses de LT4.</p>
Casey, 2017, États-Unis (132)	<p>Une atteinte thyroïdienne fruste pendant la grossesse peut être associée à des résultats indésirables, notamment un QI inférieur à la normale chez l'enfant.</p> <p>Objectif : évaluer si le traitement par de la lévothyroxine de femmes ayant une hypothyroïdie fruste pendant la grossesse améliore la fonction cognitive de leur enfant. Diagnostic d'une hypothyroïdie fruste pour un seuil de TSH à 4 mUI/L. Traitement introduit entre 8 semaines et 20 semaines de gestation. Objectif du traitement par LT4 : TSH entre 0,1 et 2,5 mUI/L. 677 femmes ont été randomisées à 16,7 semaines de gestation en moyenne.</p> <p>Résultats : le traitement de l'hypothyroïdie fruste initié entre 8 et 20 semaines de gestation n'a pas entraîné de résultats cognitifs significativement meilleurs chez les enfants jusqu'à l'âge de 5 ans qu'en absence de traitement.</p> <p>Limites : inclusion tardive des femmes dans l'essai sachant que la thyroïdie fœtale commence à produire des hormones entre 10 et 12 semaines de gestation (inclusion à 16,7 semaines de gestation en moyenne).</p>

Impact du traitement par LT4 chez les femmes anti-TPO positives sans dysfonctionnement thyroïdien

1 ^{er} auteur, année, pays, référence	Résultat
Wang, 2020, Chine (154)	<p>Revue systématique/méta-analyse portant sur 6 essais contrôlés randomisés publiés entre 2005 et 2019 dont l'objectif est d'évaluer l'intérêt de la supplémentation par LT4 sur le taux de naissances vivantes, notamment chez les patientes ayant une auto-immunité thyroïdienne (et euthyroïdiennes). Auto-immunité thyroïdienne (anti-TPO seuls ou anti-TPO et anti-Tg).</p> <p>Conclusion : la supplémentation par LT4 n'est pas associée à une amélioration du taux de naissance vivante ou à une diminution du risque de fausse couche en cas d'anti-TPO positifs.</p> <p>Limites : population mixte de femmes en parcours d'AMP et de conception par méthode naturelle, utilisation de doses de LT4 fixes ou variables selon les études, moment d'initiation de la LT4, inclusion de femmes en hypothyroïdie fruste et en euthyroïdie, définition pour le taux de naissances vivantes pas toujours explicite ; faibles effectifs pour 3 des 6 essais.</p>
Sun, 2020, Chine (126)	<p>Il a été montré que l'auto-immunité thyroïdienne, même avec une fonction thyroïdienne normale, est associée à une augmentation des fausses couches et à une diminution du taux de naissances vivantes de même qu'à un risque accru d'hypothyroïdie (fruste) chez les femmes ayant une auto-immunité thyroïdienne.</p> <p>Méta-analyse évaluant les effets de la LT4 sur les issues de grossesse chez des femmes anti-TPO positives et euthyroïdiennes.</p> <p>6 études incluses : 4 essais contrôlés randomisés et 2 études de cohorte rétrospectives publiées entre 2006 et 2019. 2 249 femmes participant.</p> <p>Conclusion : pas d'effet du traitement par de la LT4, toutefois l'analyse en sous-groupes montre une réduction du risque de fausse couche pour les femmes ayant reçu une dose individualisée de LT4 <i>versus</i> dose fixe et l'analyse en sous-groupes montre une réduction de la prématurité pour les femmes ayant initié le traitement en début de grossesse <i>versus</i> initiation avant conception.</p> <p>Des essais contrôlés randomisés concernant les stratégies thérapeutiques sont nécessaires avant toute conclusion définitive.</p> <p>Limites : seuils de définition de l'euthyroïdie différents, population mixte de femmes en parcours d'AMP et par méthode naturelle de conception, moment d'initiation de la LT4 et utilisation de doses de LT4 fixes ou variables selon les études, 4 RCTs et 2 études rétrospectives, nombre d'études/effectifs faible.</p>
Reid, 2013, Australie (148)	<p>Revue systématique <i>Cochrane</i> pour identifier les interventions utilisées dans la prise en charge de l'hypothyroïdie avant ou pendant la grossesse et pour déterminer l'impact de ces interventions sur les issues maternelles, fœtales, néonatales et infantiles.</p> <p>Revue systématique basée sur 4 essais randomisés inclus mais seuls 2 essais publiés en 2006 et 2007 ont fourni des données.</p> <p>Dans une étude de 115 femmes, la supplémentation par LT4 chez les femmes euthyroïdiennes anticorps anti-TPO positifs n'apporte pas de diminution du risque de prééclampsie, mais on observe une diminution significative de la prématurité de 72 %.</p> <p>Aucune des 4 études analysées n'a fait état d'un retard neurodéveloppemental chez l'enfant.</p> <p>Limites : niveau de preuve trop faible, besoin d'essais cliniques randomisés de grande envergure.</p>

Traitement par LT4 : essais cliniques randomisés dans des populations de femmes euthyroïdiennes (infertilité, fausses couches, fausses couches à répétition)

1 ^{er} auteur, année, pays, référence	Résultat
Van Dijk, 2022, Pays-Bas (119)	Essai clinique randomisé (T4LIFE Trial) conduit dans une population de femmes euthyroïdiennes présentant des fausses couches à répétition.

	<p>Objectif : les femmes anti-TPO positives ont un risque plus élevé de fausses couches à répétition. Les données probantes pour savoir si la lévothyroxine améliore l'issue de la grossesse chez ces femmes sont rares.</p> <p>187 femmes participant. Différentes doses de lévothyroxine étaient données avant la conception et jusqu'en fin de grossesse en fonction de la TSH et du poids corporel.</p> <p>À noter ; dans le groupe placebo, 9 % des femmes ont développé une hypothyroïdie fruste pendant l'étude <i>versus</i> 1 % dans le groupe traité par LT4.</p> <p>Conclusion : la lévothyroxine n'a pas entraîné d'augmentation du taux de naissances vivantes chez des femmes euthyroïdiennes anti-TPO positives avec des fausses couches à répétition. Les femmes anti-TPO positives pourraient cependant développer une hypothyroïdie fruste au cours de la grossesse avec un traitement à instaurer en cas de valeur de TSH anormale.</p> <p>Limites : moindre recrutement par rapport à ce qui était prévu à l'initial (187 femmes au lieu de 240 femmes) donc puissance moindre. Arrêt du traitement dans l'étude pour 12 femmes du fait de concentrations anormales de TSH. Hétérogénéité des kits de dosage des anti-TPO.</p>
Dhillon-Smith, 2019, Royaume-Uni <u>(118)</u>	<p>Essai contrôlé randomisé (TABLET Trial) portant sur un total de 952 femmes anticorps anti-TPO positifs et euthyroïdiennes ayant des antécédents d'hypofertilité ou de fausses couches, qui ont été randomisées pour recevoir une dose fixe de 50 µg/j de LT4 <i>versus</i> placebo. Le traitement a été initié avant la conception et poursuivi jusqu'à la fin de la grossesse.</p> <p>Résultat : on n'observait pas d'amélioration du taux de naissance vivante à 34 semaines ou au-delà, il n'y avait pas de différence concernant, notamment, le taux de grossesse et de fausse couche.</p> <p>À noter : 8 % des femmes des 2 groupes ont développé une hypothyroïdie avérée ou fruste soit en préconceptionnel soit pendant la grossesse.</p> <p>Limites : femmes euthyroïdiennes, dose fixe et faible de LT4 et non pas ajustée sur le poids corporel, le titre d'anti-TPO ou la concentration de TSH. Pas d'homogénéité des tests pour les seuils de positivité des anti-TPO.</p>

Synthèse de la littérature

L'impact obstétrical et fœtal de l'hypothyroïdie fruste maternelle n'est pas clairement démontré contrairement à celui de l'hypothyroïdie avérée. Cela est possiblement lié à la méthodologie et à l'hétérogénéité des études conduites : absence d'essais contrôlés randomisés, seuils de définition d'une hypothyroïdie fruste allant de 2,5 mUI/L à 10 mUI/L, populations de femmes enceintes, âge gestationnel au moment de l'initiation de la lévothyroxine, dose de lévothyroxine administrée, critères de jugement...

L'hypothyroïdie fruste pourrait entraîner un risque accru de fausse couche et d'accouchement prématué, exacerbé par la présence d'anticorps anti-TPO. Le bénéfice du traitement par la lévothyroxine est discuté.

Du fait de la balance bénéfices/risques, le traitement par de la LT4 est à considérer, voire à initier selon les recommandations et la présence ou non d'anticorps anti-TPO (voire anti-Tg).

En cas d'hypothyroïdie fruste diagnostiquée durant la grossesse, les recommandations de l'ATA en 2017 ([107](#)) prennent en compte le risque additionnel d'avoir des anticorps anti-TPO positifs pour stratifier et décider ou non d'introduire un traitement par de la LT4. Néanmoins, cette position adoptée par l'ATA relève d'une approche théorique liée à un risque accru dans la population de femmes anticorps anti-TPO positives de développer une hypothyroïdie gestationnelle et/ou du post-partum ; cette approche n'est pas sous-tendue par des données probantes.

Pour l'ATA en 2017 (107), si la TSH se situe entre 2,5 et 10 mUI/L, il est recommandé de doser les anticorps anti-TPO.

Le traitement par LT4 est :

- recommandé en cas d'anticorps anti-TPO positifs et de TSH entre la limite supérieure de l'intervalle de référence du laboratoire et 10 mUI/L ;
- à considérer en cas d'anticorps anti-TPO positifs et de TSH entre 2,5 mUI/L et la limite supérieure de l'intervalle de référence du laboratoire ;
- à considérer en cas d'anticorps anti-TPO négatifs et de TSH entre la limite supérieure de l'intervalle de référence du laboratoire et 10 mUI/L.

Les recommandations émises :

- par la Société polonaise d'endocrinologie (105),
- et par l'American Association of Clinical Endocrinologists (52)

font également intervenir les anticorps anti-TPO en cas de $TSH > 2,5$ mUI/L pour décider ou non de traiter l'hypothyroïdie fruste chez la femme enceinte.

Pour la HAS en 2007 (58), il est conseillé une surveillance renforcée en cas de TSH entre 3 et 4 mUI/L et d'anticorps anti-TPO positifs, voire éventuellement de discuter le traitement ; par contre, dès que la TSH est > 4 mUI/L, il se justifie.

La LATS en 2013 (51) et L'ATA en 2011 (111) préconisent d'introduire un traitement pour les femmes enceintes ayant une hypothyroïdie fruste en cas d'anti-TPO positifs.

Les recommandations européennes, américaines (109, 110) et brésiliennes (55) recommandent de supplémerter les femmes enceintes ayant une hypothyroïdie fruste indépendamment des anticorps anti-TPO. Les doses préconisées sont soit de 1,2 µg/kg/jour (109) ou de 50 µg/jour ou plus (110).

Le consensus d'experts australiens de 2019 (120) recommande de ne débuter le traitement chez la femme enceinte que lorsque la TSH est supérieure à 4 mUI/L, et ce, indépendamment de la présence ou non d'anticorps anti-TPO, qui, s'ils sont dosés, n'interviennent finalement plus que dans la décision d'arrêter ou de poursuivre le traitement par LT4 après l'accouchement, du fait d'un risque de thyroïdite du post-partum plus important en cas de positivité.

En l'absence d'initiation d'un traitement, la Société polonaise d'endocrinologie (105) et l'American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association (52) insistent sur la nécessité d'une surveillance renforcée au cours de la grossesse, notamment durant la première moitié.

De nombreuses études, comportant de nombreuses limites méthodologiques et soulignant la nécessité d'essais contrôlés randomisés de grande envergure, ont tenté d'évaluer l'impact de la LT4 sur les issues de grossesse en cas d'hypothyroïdie fruste +/- anticorps anti-TPO positifs avec des résultats contradictoires. La décision médicale partagée a toute sa place pour une prise de décision qui correspond le mieux à la patiente.

Aussi, les méta-analyses/revues systématiques de Bein *et al.* (143), Ding *et al.* (127), Nazarpour *et al.* (144) concluent à un impact positif de la LT4 en cas d'hypothyroïdie fruste avec une réduction de l'incidence des issues de grossesse défavorables (fausse couche, prématurité, hémorragie du post-partum, nourrissons de faible poids à la naissance).

La méta-analyse/revue systématique de Geng *et al.* (142) conclut à un impact positif en cas d'hypothyroïdie et d'anticorps anti-TPO positifs ; en revanche, celle de Rao *et al.* (145) conclut à un impact positif en cas d'auto-immunité thyroïdienne mais pas en cas d'hypothyroïdie fruste.

Celles de Jiao *et al.* (137), Maraka *et al.* (147) (hypothyroïdie fruste) et Vissenberg *et al.* (149) (hypothyroïdie fruste et auto-immunité) ne peuvent conclure.

De même, les deux revues de la littérature font état d'incertitudes avec, pour Dhillon-Smith *et al.* (117), la prise en considération du moment d'introduction de la LT4 au regard de l'âge gestationnel et, pour Rotondi *et al.* (116), la remise en question de la prise en compte des anticorps anti-TPO en cas de TSH entre 4 et 10 mUI/L.

Les études de cohorte rétrospectives de Maraka *et al.* 2017 (133), Nazarpour *et al.* 2017 et 2018 (134, 151) ont analysé l'impact de la valeur de la TSH prétraitemen sur l'effet du traitement par la LT4 avec un impact positif en cas de TSH > 4 mUI/L (TSH de 4 à 10 mUI/L) et une absence d'impact (151), voire un impact délétère sur l'hypertension gestationnelle en cas de traitement pour des TSH entre 2,5 et 4 mUI/L (133).

Ce sont principalement les travaux de Negro *et al.* en 2010 (150, 152) qui ont imposé le seuil de 2,5 mUI/L comme limite supérieure en cas de grossesse et l'impact des anticorps anti-TPO sur la survenue de complications.

Concernant l'impact de l'hypothyroïdie fruste sur le développement neurocognitif de l'enfant :

Les deux méta-analyses de Bein *et al.* (143) et de Yamamoto *et al.* (146) ainsi que l'essai clinique de Casey *et al.* (132) ne mettent pas en évidence de bénéfice de la LT4.

Concernant l'impact du traitement par de la LT4 chez des femmes euthyroïdiennes anticorps anti-TPO positifs :

La question de savoir si le traitement par la LT4 est bénéfique chez les femmes ayant des anticorps anti-TPO positifs sans dysfonctionnement thyroïdien est encore plus controversée.

Il a été montré que l'auto-immunité thyroïdienne même avec une fonction thyroïdienne normale est associée à une augmentation des fausses couches et à une diminution du taux de naissances vivantes de même qu'à un risque accru d'hypothyroïdie (fruste) chez les femmes ayant une auto-immunité thyroïdienne (126).

Les méta-analyses de Sun *et al.* (126) et de Wang *et al.* (154) ne retrouvent pas de bénéfice du traitement par de la LT4 pour les femmes enceintes euthyroïdiennes anticorps anti-TPO positives en termes de fausse couche et de taux de naissances vivantes.

De même, les récents essais contrôlés randomisés n'ont pas montré de bénéfice du traitement par la LT4 chez les femmes euthyroïdiennes anti-TPO positives, en termes de fausse couche et de taux de naissances vivantes. Il s'agissait de populations de femmes hypofertiles et/ou ayant des fausses couches à répétition (118) (119).

7.4. Quel traitement substitutif durant la grossesse ?

Recommandations :

- *Thyroid diseases in pregnancy : guidelines of the polish society of Endocrinology, 2021 (105)*
- *2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum (107)*
- *2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children (109)*
- *2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism (63)*
- *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, 2012 (52)*
- *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline, 2012 (110)*
- *Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum, 2011 (111)*

Résultats des recommandations sur le traitement substitutif des femmes enceintes

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
Polish Society of Endocrinology, 2021, Pologne (105)	5.12. Le traitement de l'hypothyroïdie durant la grossesse se compose de préparations orales de L-thyroxine. Les préparations contenant de la liothyronine et des extraits thyroïdiens desséchés ne doivent pas être utilisées durant la grossesse. Recommandation forte, niveau de preuve faible.
ATA, 2017, États-Unis (107)	Recommandation 31 Le traitement recommandé de l'hypothyroïdie maternelle est la LT4 orale (pas de LT3). Recommandation forte, niveau de preuve faible.
ETA, 2014, Europe (109)	Recommandation 14 La LT4 est recommandée durant la grossesse, mais pas l'association de LT3 + LT4, ni d'extraits thyroïdiens desséchés. Niveau de preuve élevé, recommandation forte.
ETA, 2012, Europe (63)	Recommandation 8 Les données sont insuffisantes sur l'utilisation de la LT4 + LT3 chez la femme enceinte, avec des effets non connus sur le fœtus. Par conséquent, il semble prudent de ne pas prescrire d'association de LT4 + LT3 chez les femmes enceintes. (2/+00)
AACE/ATA, 2012, États-Unis (52)	Recommandation 22.3 Il ne faut pas utiliser d'association de LT3 + LT4 chez les femmes enceintes. Grade B, BEL 3.
Endocrine Society, 2012, États-Unis (110)	Recommandation 8.4c. Si la TSH se situe entre 2,5 et 10 mUI/L, une dose de LT4 de 50 µg/j ou plus est recommandée. Le traitement par LT3 n'est pas recommandé. USPSTF grade C, niveau de preuve faible.
ATA, 2011, États-Unis (111)	Recommandation 10 Durant la grossesse, on débute un traitement par LT4 et non par extraits desséchés ou LT3. Grade A.

Revues systématiques :

- *Pregnancy Complications Associated With Maternal Hypothyroidism: A Systematic Review, Shinohara et al., 2018 (129)*
- *A systematic review of clinical practice guideline's recommandations on levothyroxine therapy alone versus combination therapy (LT4 plus LT3) for hypothyroidism, Kraut et al., 2015 (155)*

1 ^{er} auteur, année, pays, référence	Résultats
Shinohara, 2018, Brésil (129)	Le traitement de l'hypothyroïdie repose sur une substitution hormonale orale classique par de la L-T4. L'association de la L-T4 à la L-T3 n'a pas été recommandée pour les femmes enceintes en raison du manque de données montrant que la L-T3 peut être utilisée en toute sécurité pendant la grossesse.
Kraut, 2015, États-Unis (155)	L'utilisation de l'association LT3 plus LT4 n'est globalement pas recommandée dans la littérature du fait d'un manque de données chez le fœtus.

Synthèse de la littérature

L'administration de LT4 est très importante pour le développement du cerveau fœtal. Les traitements par LT3 ou les traitements associant la LT3 à la LT4 donnent un excès relatif en LT3 et des taux relativement bas de LT4.

Les femmes enceintes avec un traitement par LT3 ou associant la LT3 à la LT4 risquent un transfert insuffisant de LT4 interne vers le cerveau fœtal. La majorité de la LT3 fœtale présente dans le système nerveux central est en effet dérivée de la LT4 interne activement transportée dans cet espace. Le système nerveux central du fœtus est en effet relativement imperméable à la LT3, ce qui plaide contre l'utilisation de la LT3 durant la grossesse.

C'est pour cette raison que les recommandations analysées (52, 63, 105, 107, 109-111) et les deux revues de la littérature (129, 155) préconisent l'utilisation de LT4 seule chez la femme enceinte et ne recommandent pas l'utilisation de LT3 ou de traitement associant la LT3 à la LT4.

7.5. Suivi de la femme enceinte substituée par levothyroxine

Recommandations :

- *Thyroid diseases in pregnancy : guidelines of the polish society of Endocrinology, 2021 (105)*
- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder, British Columbia Ministry of Health, 2018 (24)*
- *Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement, 2014 (50)*
- *2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children (109)*
- *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, 2012 (52)*
- *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline, 2012 (110)*
- *Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum, 2011 (111)*

Résultats des recommandations sur le suivi de la femme enceinte traitée

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
Polish Society of Endocrinology, 2021, Pologne (105)	5.11. Le suivi des patientes traitées par L-thyroxine repose sur le dosage de la TSH approximativement toutes les 4 semaines jusqu'à la moitié de la grossesse et au moins une fois à 30 semaines de grossesse. En cas d'incertitude clinique ou après une modification de la dose de L-thyroxine, le dosage doit être réalisé après 3-4 semaines. Forte recommandation, niveau de preuve faible.
British Columbia Ministry of Health, 2018, Canada (24)	Chez les femmes ayant une hypothyroïdie avérée et fruste (traitée ou non) et chez les femmes à risque d'hypothyroïdie (femmes en euthyroïdie avec anticorps anti-TPO positifs, post-hémithyroidectomie ou antécédent d'irathérapie), il est nécessaire de doser la TSH toutes les 4-6 semaines jusqu'à la moitié de la grossesse puis au moins une fois à 30 semaines de grossesse.
ATA, 2014, États-Unis (50)	Recommandation 6b La TSH doit être réalisée toutes les 4 semaines durant la 1 ^{re} moitié de grossesse afin d'ajuster le traitement pour obtenir une TSH à l'objectif pour le trimestre correspondant. La TSH doit également être contrôlée durant la 2 ^e partie de grossesse.
Lazarus, 2014, Europe (109)	Recommandation 19 La TSH doit être surveillée toutes les 4-6 semaines durant le 1 ^{er} trimestre de grossesse et une fois durant le 2 ^e et 3 ^e trimestre et la dose de LT4 doit être ajustée de manière à obtenir une concentration de TSH dans les valeurs de référence spécifiques du trimestre ou < 2,5 mUI/L. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.
American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, 2012, États-Unis (52)	Recommandation 25.3 Dosage de TSH et T4L nécessaire toutes les 4 semaines durant la 1 ^{re} moitié de grossesse puis au moins une fois entre 26 et 32 semaines de grossesse.
Endocrine Society, 2012 (110)	Recommandation 1.2.5 Le bilan thyroïdien devrait être effectué tous les 30-40 jours puis toutes les 4 à 6 semaines. USPSTF recommandation grade A, niveau de preuve bon.
ATA, 2011, États-Unis (111)	Recommandation 12 Une surveillance de la TSH est souhaitable toutes les 4 semaines durant la 1 ^{re} moitié de grossesse chez la femme enceinte hypothyroïdienne substituée, puis entre 26 et 32 semaines de grossesse. Grade I.

Synthèse de la littérature

La TSH doit être surveillée régulièrement lorsque la femme enceinte est supplémentée par LT4. Le rythme de surveillance de la TSH doit être régulier.

Deux recommandations préconisent un dosage de la TSH toutes les 4 à 6 semaines jusqu'à la moitié de la grossesse (24, 109).

Quatre recommandations préconisent un dosage de TSH toutes les 4 semaines jusqu'à la moitié de la grossesse (50, 52, 105, 111).

Concernant la 2^e moitié de la grossesse, les préconisations concernant le dosage de la TSH sont les suivantes :

- au moins une fois à la 30^e semaine de grossesse (24) ;
- au moins une fois durant le 2^e et le 3^e trimestre (109) ;
- au moins une fois entre 26 et 32 semaines de grossesse (52, 111) ;
- tous les 30 à 40 jours durant la grossesse (110).

7.6. Gestion du traitement substitutif lors du post-partum

Recommandations :

- *Thyroid diseases in pregnancy : guidelines of the polish society of Endocrinology, 2021* (105)
- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder, British Columbia Ministry of Health, 2018* (24)
- *2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum* (107)
- *2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children* (109)
- *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline, 2012* (110)
- *Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum, 2011* (111)

Résultats des recommandations concernant le traitement lors du post-partum

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
Polish Society of Endocrinology, 2021, Pologne (105)	5.14. Après l'accouchement, il est recommandé que la dose de L-thyroxine soit réduite à la dose préconceptionnelle. La concentration de TSH doit être dosée à 6 semaines post-partum approximativement. Recommandation forte, niveau de preuve modéré. 5.15. Dans certains cas où le traitement par L-thyroxine a été débuté durant la grossesse, il n'est pas toujours nécessaire de poursuivre le traitement après l'accouchement, en particulier en cas de traitement par L-thyroxine durant la grossesse n'excédant pas 50 µg/jour. Doser la TSH 6 semaines approximativement après l'arrêt du traitement. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.
British Columbia Ministry of Health, 2018, Canada (24)	Après l'accouchement, la plupart des femmes traitées pour hypothyroïdie doivent avoir une réduction de la dose de LT4 et la TSH doit être dosée 6 semaines après le changement de dose.
ATA, 2017, États-Unis (107)	Recommandation 37 Après l'accouchement, la dose de LT4 devrait être réduite à la dose préconceptionnelle avec un dosage de TSH réalisé 6 semaines après. Recommandation forte, niveau de preuve modéré. Recommandation 38 Certaines femmes ayant eu un traitement par LT4 durant la grossesse n'en ont plus besoin après l'accouchement, notamment celles pour qui la dose substitutive est < 50 µg/jour. La décision d'arrêter le traitement doit être discutée entre le médecin et la patiente et en cas d'arrêt, doser la TSH 6 semaines après l'arrêt. Recommandation faible, niveau de preuve modéré.
2014, ETA, Europe (109)	Recommandation 20

	<p>Après l'accouchement, la dose de LT4 doit être ramenée à la dose préconceptionnelle. Les femmes présentant une hypothyroïdie fruste durant la grossesse avec une TSH < 5 mUI/L et sans anticorps anti-TPO peuvent arrêter la LT4 et la TSH doit être surveillée 6 semaines après l'accouchement. Grade 2, recommandation forte.</p> <p>Recommandation 21</p> <p>Les femmes présentant une hypothyroïdie fruste durant la grossesse doivent être réévaluées à 6 mois et 1 an post-accouchement pour savoir s'il est nécessaire de maintenir ou non la LT4. Grade 2, recommandation forte.</p>
Endocrine Society, 2012, États-Unis (110)	<p>Recommandation 1.2.7.</p> <p>Après accouchement, la plupart des femmes ayant une hypothyroïdie doivent revenir à la dose de LT4 préconceptionnelle. USPSTF recommandation grade A, niveau de preuve bon.</p>
ATA, 2011, États-Unis (111)	<p>Recommandation 18</p> <p>Après accouchement : revenir à la dose préconceptionnelle de LT4 et doser la TSH 6 semaines plus tard. Grade B.</p>

Synthèse de la littérature

Après l'accouchement, selon cinq recommandations ([105](#), [107](#), [109-111](#)), la dose de LT4 doit être ramenée à la posologie préconceptionnelle.

Les recommandations canadiennes ([24](#)) préconisent une diminution de dose sans préciser la posologie.

Quatre recommandations ([24](#), [107](#), [109](#), [111](#)) préconisent de doser la TSH, 6 semaines après l'accouchement et la réduction de dose.

L'arrêt du traitement par LT4 au décours de l'accouchement est possible dans certaines conditions : en effet, les recommandations de l'ATA en 2017 ([107](#)) et de la Société polonaise d'endocrinologie ([105](#)) indiquent la possibilité d'arrêter le traitement par LT4 si ce dernier a été introduit durant la grossesse et si la dose est < 50 µg/jour. Il faut doser la TSH 6 semaines après cet arrêt.

Pour l'ETA en 2014 ([109](#)), les femmes présentant une hypothyroïdie fruste durant la grossesse avec une TSH < 5 mUI/L et sans anticorps anti-TPO peuvent arrêter la LT4 et la TSH doit être surveillée 6 semaines après l'accouchement. Par ailleurs, toutes les femmes présentant une hypothyroïdie fruste durant la grossesse doivent être réévaluées à 6 mois et 1 an post-accouchement pour évaluer le maintien ou pas de la LT4.

Concernant la gestion du traitement en post-partum, il est soit possible de réduire la dose de LT4 en post-partum ou de doser la TSH 4 semaines après l'accouchement et d'adapter le traitement en fonction.

8. Hypothyroïdie de la femme en cas de troubles de la fertilité, de fausses couches

8.1. Quel dépistage dans cette population ?

8.1.1. Dosage de la TSH

Recommandations :

- *Thyroid diseases and fertility disorders - Guidelines of the Polish Society of Endocrinology, 2022* ([157](#))
- *Thyroid diseases in pregnancy: guidelines of the Polish Society of Endocrinology, 2021* ([105](#))
- *2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction* ([19](#))
- *Opinion de comité n° 407 : Pathologie thyroïdienne et infertilité ; Comité d'endocrinologie de la reproduction et d'infertilité de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC), 2020* ([158](#))
- *ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss, 2018* ([159](#))
- *Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder, British Ministry of Health, 2018* ([24](#))
- *2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum* ([107](#))
- *Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline, American Society for Reproductive Medicine, 2015* ([160](#))
- *Endocrine Society: Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline, 2012* ([110](#))
- *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, 2012* ([52](#))
- *Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum, 2011* ([111](#))

Résultats des recommandations sur le dosage de la TSH

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
Polish Society of Endocrinology, 2022, Pologne (157)	Chez toutes les femmes présentant des troubles de la fertilité, l'évaluation de la fonction thyroïdienne est recommandée (dosage de la TSH, des anti-TPO et des anti-Tg en cas de concentration anormale de la TSH et des hormones libres). Forte recommandation, niveau de preuve modéré.
Polish Society of Endocrinology, 2021, Pologne (105)	Évaluation de la fonction thyroïdienne chez les femmes ayant des troubles de la reproduction : infertilité, fausses couches spontanées à répétition, et avant une procédure d'AMP. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.

ETA, 2021, Europe <u>(19)</u>	<p>Le lien entre les troubles thyroïdiens et l'hypofertilité est bien établi mais la causalité est inconnue. Un dysfonctionnement de la thyroïde peut entraîner des irrégularités menstruelles et des troubles ovulatoires.</p> <p>Dans l'ensemble, les données suggèrent que l'hypothyroïdie avérée est associée à un risque accru d'effets indésirables sur la fertilité ainsi qu'à des complications précoces et tardives de la grossesse.</p> <p>Recommandations</p> <ul style="list-style-type: none"> – Nous recommandons que toutes les femmes qui consultent pour un avis médical en cas d'hypofertilité soient dépistées avec un dosage de la TSH. Recommandation forte niveau de preuve modéré. – Nous recommandons de dépister les femmes hypofertiles avec une hypofertilité inexpliquée ou dans leurs dernières années de fécondité, c'est-à-dire ≥ 35 ans pour un dysfonctionnement thyroïdien : TSH sérique. Recommandation forte niveau de preuve modéré.
Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, 2020, Canada (158)	<p>Recommandations en cas de dosage de la TSH chez toutes les femmes qui consultent pour cause d'infertilité :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Redoser la TSH au moins 4 semaines après le dosage initial en cas d'élévation mineure de la TSH (4-10 mUI/L) car la TSH se normalise dans bon nombre de cas.
ESHRE, 2018, Pays-Bas (159)	<p>L'évaluation de la thyroïde (dosage de la TSH et des anticorps anti-TPO) est recommandée chez les femmes présentant des fausses couches à répétition. Recommandation forte, preuve modérée.</p> <p>Des concentrations anormales de TSH et d'anticorps anti-TPO doivent être suivies d'un dosage de thyroxine (T4) chez les femmes présentant des fausses couches à répétition. Recommandation forte, preuve modérée.</p>
British Ministry of Health, 2018, Canada (24)	<p>Actuellement, les preuves sont insuffisantes pour plaider en faveur d'un dépistage universel. Sur la base des directives 2017 de l'American Thyroid Association, si une femme est enceinte ou envisage une grossesse, la TSH est indiquée si elle présente un facteur de risque, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> – antécédents de fausse couche, d'accouchement prématuré ou d'infertilité ; – positivité connue des anticorps anti-TPO ou présence d'un goitre.
ATA, 2017, États-Unis <u>(107)</u>	<p>Lors de l'élaboration des recommandations, le groupe de travail s'est heurté à la rareté de preuves de haut niveau de qualité (essais contrôlés en double insu contre placebo) dans le domaine de la thyroïde et de la grossesse.</p> <p>Recommandation 16</p> <ul style="list-style-type: none"> – L'évaluation de la TSH est recommandée pour toutes les femmes qui requièrent une prise en charge pour infertilité. Recommandation faible, preuves de qualité moyenne. <p>Recommandation 94</p> <ul style="list-style-type: none"> – Il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander ou ne pas recommander un dépistage universel des concentrations anormales de TSH en préconceptionnel, à l'exception des femmes qui planifient une procréation assistée ou connues pour une positivité des anti-TPO. Aucune recommandation, preuves insuffisantes. <p>Recommandation 97</p> <ul style="list-style-type: none"> – Toutes les femmes ayant un désir de grossesse ou nouvellement enceintes doivent subir un examen clinique. – Si l'un des facteurs de risque est identifié, il est recommandé de doser la TSH avec un dosage des anticorps anti-TPO si la TSH se situe entre 2,5 et 10 mUI/L. – Les antécédents de fausse couche, d'accouchement prématuré ou d'infertilité font partie des facteurs de risque identifiés. <p>Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p>

American Society for Reproductive Medicine, 2015, États-Unis (160)	<p>Il existe des preuves de bonne qualité en défaveur du dépistage universel de la fonction thyroïdienne avant ou pendant la grossesse.</p> <p>Le dépistage n'est pas recommandé excepté pour les femmes présentant des preuves cliniques suggérant une anomalie ovulatoire et les femmes à « à haut risque »*.</p> <p>Recommandations</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les données actuellement disponibles soutiennent qu'il est raisonnable de doser la TSH chez les femmes infertiles ayant un désir de grossesse. Si les concentrations de TSH sont supérieures à l'intervalle de référence du laboratoire hors grossesse (soit si > 4 mUI/L), les patientes doivent être traitées par de la lévothyroxine pour maintenir la TSH en dessous de 2,5 mUI/L. (Grade B.) <p>(*) Femmes à haut risque : antécédents familiaux ou personnels de maladie thyroïdienne, signes physiques ou symptômes évocateurs de goître ou d'hypothyroïdie, de diabète de type 1, d'infertilité, antécédent de fausse couche ou d'accouchement prématuré, ou antécédents personnels de troubles auto-immuns.</p>
Endocrine Society, 2012, États-Unis (110)	<p>Recommandation 8.1b.</p> <p>Les professionnels de santé devraient identifier les personnes à « risque élevé » de maladie thyroïdienne sur la base de leurs antécédents médicaux et biologiques, de l'examen physique.</p> <p>Sont concernées :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les femmes infertiles ; – les femmes ayant des antécédents de fausse couche ou d'accouchement prématuré. <p>Pour les femmes à risque, le dosage en prénatal de la TSH est recommandé : s'il est supérieur à 2,5 mUI/L, renouveler le dosage pour le confirmer. Grade I, niveau de preuve faible.</p>
American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, 2012, Etats-Unis (52)	<p>Recommandation 20.1.1</p> <p>Le dépistage universel n'est pas recommandé pour les femmes enceintes ou ayant un désir de grossesse, y compris en cas de procréation assistée. Grade B, BEL 1 (grade B car les preuves sont limitées).</p> <p>Recommandation 20.1.2</p> <p>L'identification de femmes à risque, plutôt qu'un dépistage universel, doit être envisagée pour les patientes qui envisagent une grossesse. Grade C, BEL 2 (grade C car même lorsqu'un diagnostic d'hypothyroïdie est posé, l'impact n'a pas été démontré).</p>
ATA, 2011, États-Unis (111)	<p>Recommandation 72</p> <p>Les preuves sont insuffisantes pour recommander ou pas le dépistage universel de la TSH lors de la visite du premier trimestre de grossesse. Grade I-USPSTF.</p> <p>Recommandation 74</p> <p>Les preuves sont insuffisantes pour recommander ou pas le dépistage universel de la TSH en préconceptionnel chez les femmes à risque d'hypothyroïdie. Grade I-USPSTF</p> <p>Recommandation 76</p> <p>Les concentrations de TSH doivent être obtenues au début de la grossesse chez les femmes suivantes présentant un risque élevé d'hypothyroïdie avérée, notamment en cas d'infertilité, d'anticorps anti-TPO positifs. Grade B – USPSTF.</p>

8.1.2. Dosage de la TSH en cas de procédure d'AMP

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
Polish Society of Endocrinology, 2021, Pologne (105)	<p>Il est recommandé d'évaluer les concentrations de TSH avant la conception en cas de traitement modifiant la concentration de TSH, notamment pour les femmes traitées pour une infertilité par assistance médicale à la procréation.</p> <p>Forte recommandation, faible niveau de preuve.</p>
ETA, 2021, Europe (19)	<p>La stimulation ovarienne, qui fait partie intégrante de la procédure d'AMP, entraîne une diminution des hormones thyroïdiennes libres et une augmentation de la TSH.</p> <p>Chez environ une personne euthyroïdienne sur trois, les concentrations de TSH sont supérieures à 2,5 mUI/L pendant les cycles d'AMP, et l'élévation de la TSH peut durer 1 à 3 mois après stimulation ovarienne.</p> <p>Les femmes déjà traitées par de la LT4 doivent adapter la dose de LT4 au moins 4 semaines avant la stimulation ovarienne pour maintenir une TSH < 2,5 mUI/L.</p> <p>Les femmes ayant une hypothyroïdie fruste doivent initier un traitement par LT4 pour maintenir une TSH < 2,5 mUI/L.</p> <p>Recommandations</p> <ul style="list-style-type: none"> – Nous recommandons de contrôler la TSH après la stimulation ovarienne (en cas de grossesse, le jour du 2^e dosage de confirmation de l'hCG) chez les femmes ayant une auto-immunité thyroïdienne sous traitement par LT4 ou après initiation du traitement. Recommandation forte, niveau de preuve modéré. – Nous suggérons que le traitement par LT4 soit initié avant la stimulation ovarienne chez les femmes avec une TSH > 4,0 mUI/L (ou > limite supérieure de l'intervalle de référence) subissant une FIV/ICSI. Recommandation faible, très faible niveau de preuve.
ATA, 2017, États-Unis (107)	<p>Plusieurs protocoles d'AMP soient actuellement utilisés. Les protocoles de FIV ou de FIV avec ICSI commencent généralement par induire une hyperstimulation ovarienne contrôlée. Ces manipulations hormonales peuvent altérer la fonction thyroïdienne.</p> <p>Recommandation 23</p> <p>Dans la mesure du possible, les dosages de la fonction thyroïdienne doivent être effectués soit avant, soit 1 à 2 semaines après une hyperstimulation ovarienne contrôlée car les résultats obtenus au cours de la stimulation ovarienne contrôlée peuvent être difficiles à interpréter. Recommandation faible, preuves de qualité moyenne</p> <p>Recommandation 24</p> <p>Il faut appliquer les recommandations de prise en charge en cas d'« hypothyroïdie et grossesse » chez les femmes enceintes après une hyperstimulation ovarienne contrôlée en cas d'augmentation de la TSH.</p> <p>Chez les femmes non enceintes présentant une légère élévation de la TSH après stimulation ovarienne contrôlée, le dosage de la TSH doit être renouvelé dans les 2 à 4 semaines car il peut se normaliser. Recommandation faible, preuves de qualité moyenne.</p>

Revue systématique/méta-analyse :

- *Thyroid function modifications in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis, Busnelli et al., 2021 (161)*

1 ^{er} auteur, année, pays, référence	Résultat
Busnelli, 2021, Italie (161)	Revue systématique/méta-analyse sur l'impact de l'hyperstimulation ovarienne sur la fonction thyroïdienne.

Population de femmes infertiles ayant recours à une FIV ou à une ICSI. 14 études dans la méta-analyse. Évaluation de la TSH et de la T4L avant et après hyperstimulation ovarienne. Résultats : impact de l'hyperstimulation ovarienne sur la TSH mais pas sur la T4L. Augmentation de la TSH de femmes euthyroïdiennes et de femmes traitées pour hypothyroïdie. Le dépistage de la fonction thyroïdienne à faire 2 à 3 semaines après la fin de l'hyperstimulation ovarienne.

Articles d'intérêt :

- *Thyroid function during controlled ovarian hyperstimulation as part of in vitro fertilization, Gracia et al., 2012* ([162](#))
- *Étude de la fonction thyroïdienne chez les femmes infertiles au cours de la stimulation ovarienne dans le cadre de FIV, Alnot-Burette et al., 2016* ([163](#))

1 ^{er} auteur, année, pays, référence	Résultats des articles
Alnot-Burette, 2016, France (163)	Il n'existe à l'heure actuelle aucune recommandation sur la concentration de TSH optimale au cours des traitements de stimulation ovarienne. Il est nécessaire de réaliser une plus grande étude de cohorte prospective afin d'établir des recommandations sur la concentration de TSH optimale au cours des FIV.
Gracia, 2012, États-Unis (162)	La stimulation ovarienne a conduit à des élévarions significatives de la TSH, souvent au-dessus de la valeur cible considérée pour la grossesse. Ces résultats étaient particulièrement évidents chez les femmes souffrant d'hypothyroïdie préexistante et peuvent avoir des implications cliniques importantes pour le dépistage et la supplémentation en hormones thyroïdiennes.

Synthèse de la littérature

Les recommandations dans leur ensemble se positionnent en faveur d'un dépistage de concentrations anormales de TSH en période préconceptionnelle pour détecter toute dysthyroïdie franche avant la grossesse étant donné qu'une dysthyroïdie franche peut nuire à la fertilité et à l'issue de la grossesse ; l'impact préjudiciable de l'hypothyroïdie fruste étant moins bien établi.

Le dépistage d'anomalies de la TSH pour rechercher une hypothyroïdie est recommandé chez des femmes asymptomatiques : ([19](#), [24](#), [105](#), [110](#), [107](#), [111](#), [157](#), [160](#))

- en cas de troubles de la fertilité/infertilité (bilan d'infertilité) ;
- en cas de procréation médicalement assistée ;
- en cas d'âge avancé > 35 ans pour identifier un dysfonctionnement thyroïdien ;
- en cas d'antécédents de fausse couche, d'accouchement prématuré ;
- en cas d'anomalies ovulatoires.

Deux recommandations indiquent de renouveler le dosage de la TSH pour confirmer une concentration anormale :

- 4 semaines minimum après le dosage initial en cas d'élévation mineure de la TSH entre 4 et 10 mUI/L, en cas de consultation pour infertilité ([158](#)) ;
- en cas d'élévation de la TSH au-dessus de 2,5 mUI/L ([110](#)).

Pour quatre recommandations, les facteurs de risque de troubles thyroïdiens peuvent être identifiés lors de l'examen clinique, lors de l'anamnèse complète (52, 107, 110, 160).

Seule la recommandation de l'AACE/ATA (52) ne préconise pas le dépistage en cas de procréation médicalement assistée mais suggère plutôt une identification des femmes à haut risque.

La recommandation de l'ESHRE (159) qui concerne les femmes ayant des fausses couches à répétition préconise également, sans précision de la période concernée :

- le dépistage de la TSH et, en cas de concentrations anormales de TSH, un dosage de T4L.

C'est le cas également de la recommandation polonaise (157).

Ce sont les deux seules recommandations qui évoquent le dosage de la T4L.

Concernant le dosage de la TSH en cas de procédure d'AMP

L'ATA en 2017 (107) recommande d'effectuer les dosages de la fonction thyroïdienne soit :

- avant une hyperstimulation ovarienne contrôlée ;
- 1 à 2 semaines après une hyperstimulation ovarienne contrôlée afin de démarrer ou de modifier à temps le traitement par LT4 ;
- et dans les 2 à 4 semaines après une hyperstimulation ovarienne contrôlée, en cas de légère élévation de la TSH et en l'absence de grossesse car les concentrations de TSH peuvent se normaliser.

La recommandation de l'ETA en 2021 (19) indique que :

- l'augmentation de TSH peut durer de 1 à 3 mois après stimulation ovarienne ;
- les doses de LT4 chez les femmes déjà traitées doivent être adaptées au moins 4 semaines avant la stimulation ovarienne ;
- la TSH doit être contrôlée avant la stimulation ovarienne en cas d'initiation de traitement par LT4 ;
- les doses de LT4 doivent être adaptées 4 semaines avant la stimulation ovarienne (s'il est nécessaire d'adapter le traitement par LT4).

La recommandation polonaise est moins précise et souligne qu'il faut doser la TSH avant la conception en cas de traitement pour une infertilité (105).

La méta-analyse de Busnelli *et al.* (161) souligne que seule la TSH est perturbée mais pas la T4L et préconise le dépistage de la fonction thyroïdienne 2 à 3 semaines après la fin de l'hyperstimulation ovarienne.

L'article de Gracia *et al.* (162) souligne également :

- l'impact de la stimulation ovarienne peut induire une augmentation de la TSH pendant ou dans le mois suivant la stimulation ;
- l'intérêt d'un dépistage à l'état basal et d'un suivi attentif.

L'article d'Alnot-Burette *et al.* (163) souligne que les recommandations sont établies en période pré-conceptionnelles et dès le début de la grossesse mais qu'il n'existe aucune recommandation sur la concentration de TSH optimale au cours des traitements de stimulation ovarienne.

8.1.3. Dosage des anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO)

Recommendations :

- *Thyroid diseases and fertility disorders - Guidelines of the Polish Society of Endocrinology, 2022* ([157](#))
- *Thyroid diseases in pregnancy: guidelines of the Polish Society of Endocrinology, 2021* ([105](#))
- *2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction* ([19](#))
- *Pathologie thyroïdienne et infertilité ; Comité d'endocrinologie de la reproduction et d'infertilité de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC), 2020* ([158](#))
- *ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss, 2018* ([159](#))
- *2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum* ([107](#))
- *Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline, American Society for Reproductive Medicine, 2015* ([160](#))
- *Endocrine Society : Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline, 2012* ([110](#)):
- *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, 2012* ([52](#))
- *Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum, 2011* ([111](#))

Résultats des recommandations sur le dosage des anticorps anti-TPO

Promoteur, année, pays, référence	Recommandations
Guidelines of the Polish Society of Endocrinology, 2022, Pologne (157)	<p>Recommandation 1</p> <p>Chez toutes les femmes diagnostiquées avec des troubles de la fertilité, l'évaluation de la fonction thyroïdienne est recommandée : dosage de la TSH, des anti-TPO et des anti-Tg en cas de concentration anormale de TSH ainsi que les hormones libres.</p> <p>Forte recommandation, niveau de preuve modéré.</p> <p>Recommandation 12</p> <p>Les femmes avec des concentrations élevées d'anti-TPO/anti-Tg en procédure d'AMP devraient avoir recours à l'ICSI plutôt qu'à la FIV.</p> <p>Faible recommandation, niveau de preuve faible.</p>
Polish Society of Endocrinology, 2021, Pologne (105)	<p>Il est recommandé de doser les anti-TPO (et les anti-Tg en cas d'anti-TPO négatifs) en cas d'antécédents d'infertilité, de fausse couche et d'accouchement prématuré.</p> <p>Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p>
ETA, 2021, Europe (19)	<p>Le terme « auto-immunité thyroïdienne » est utilisé dans de nombreuses recommandations, il s'agit de l'atteinte auto-immune la plus courante chez les femmes en âge de procréer. La prévalence peut varier selon l'origine ethnique, mais est généralement estimée à environ 10 %. Dans l'ensemble, elle se caractérise par une augmentation des anticorps anti-TPO et est associée à des concentrations plus élevées de TSH.</p> <p>Dans la plupart des études, ce sont les anticorps anti-TPO qui ont été mesurés, parfois les anticorps anti-Tg ou les deux mais la signification de concentrations élevées d'anticorps anti-Tg chez les femmes hypofertiles est inconnue. Aussi, les recherches sur la prévalence de l'auto-immunité thyroïdienne chez les femmes hypofertiles ou sur une association entre auto-immunité</p>

	<p>thyroïdienne et les résultats de la fécondité sont donc largement basées sur la présence d'une augmentation des anticorps anti-TPO seuls.</p> <p>L'auto-immunité thyroïdienne est la principale cause d'hypothyroïdie (fruste) en Europe et a tendance à être plus fréquente chez les femmes confrontées à l'hypofertilité. Il a été émis l'hypothèse que l'auto-immunité thyroïdienne reflète un déséquilibre immunitaire général qui pourrait conduire à un échec de l'implantation, une fréquence plus élevée de fausses couches et d'infertilité chez les patientes atteintes d'auto-immunité thyroïdienne.</p> <p>La présence de concentrations élevées d'anti-TPO pourrait identifier les femmes à risque d'hypothyroïdie après la stimulation ovarienne ou pendant la gestation et être un marqueur prédictif pour le développement d'une thyroïdite du post-partum.</p> <p>Recommandations</p> <p>Nous recommandons à toutes les femmes qui consultent pour un avis médical en cas d'hypofertilité, un dépistage des anticorps anti-TPO. Les anticorps anti-Tg peuvent être ajoutés systématiquement selon les recommandations locales. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p> <p>Nous suggérons de doser les anti-Tg (si non faits lors du bilan initial) chez les femmes hypofertiles avec des TSH > 2,5 mUI/L et sans titres élevés d'anti-TPO. Recommandation faible, niveau de preuve faible.</p> <p>Nous recommandons de dépister les femmes hypofertiles avec une hypofertilité inexpliquée ou avec des âges tardifs en termes de procréation (c.-à-d. ≥ 35 ans) pour un dysfonctionnement thyroïdien : TSH et auto-immunité. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p>
Comité d'endocrinologie de la reproduction et d'infertilité de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, 2020, Canada (158)	<p>Même si les anticorps antithyroïdiens sont souvent associés à l'infertilité et à des issues reproductives défavorables, on manque de données pouvant expliquer cette association. Une meilleure compréhension du lien entre les anticorps antithyroïdiens et l'infertilité est nécessaire. La meilleure stratégie de prise en charge pour les patientes ayant des anticorps antithyroïdiens demeure incertaine.</p> <p>Nous déconseillons le dépistage systématique des anticorps anti-TPO (et anti-Tg), car leur signification est inconnue et aucun traitement efficace n'a été trouvé.</p>
ESHRE, 2018, Pays-Bas (159)	<p>Le dépistage de la thyroïde, TSH et des anticorps anti-TPO, est recommandé chez les femmes présentant des fausses couches à répétition. Recommandation forte, preuve modérée.</p> <p>Des concentrations anormales de TSH et d'anticorps anti-TPO doivent être suivies par un dosage de thyroxine (T4) chez les femmes présentant des fausses couches à répétition. Recommandation forte, preuve modérée.</p>
ATA, 2017, États-Unis (107)	<p>Recommandation 97</p> <p>Toutes les patientes ayant un désir de grossesse ou nouvellement enceintes doivent subir un examen clinique. Si un facteur de risque tel que des antécédents de fausse couche, d'accouchement prématuré ou d'infertilité est identifié, il est recommandé de doser la TSH avec un dosage des anti-TPO si la TSH se situe entre 2,5 à 10 mUI/L. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p>
American Society for Reproductive Medicine, 2015, États-Unis (160)	<p>Les données sont partagées quant à savoir si les anticorps thyroïdiens sont associés à l'infertilité ou à des résultats défavorables en matière de reproduction.</p> <p>La prévalence de l'auto-immunité thyroïdienne isolée peut être plus élevée chez les femmes infertiles, en particulier lorsque l'infertilité est causée par une endométriose ou un dysfonctionnement ovulatoire.</p> <p>Il semblerait donc que l'auto-immunité thyroïdienne soit associée à une fausse couche et des preuves modérées qu'elle soit associée à l'infertilité.</p> <p>Le traitement par la lévothyroxine peut améliorer l'issue de la grossesse chez les femmes ayant des anticorps thyroïdiens positifs, en particulier si la TSH est $> 2,5$ mUI/L.</p>

	<p>Recommandations</p> <p>Bien que le dépistage des anticorps thyroïdiens ne soit pas systématiquement recommandé, on peut envisager de doser les anticorps anti-TPO pour des valeurs répétées de TSH > 2,5 mUI/L ou lorsque d'autres facteurs de risque de troubles thyroïdiens sont présents. Grade C.</p> <p>Si des anticorps anti-TPO sont détectés, les concentrations de TSH doivent être vérifiées et un traitement doit être envisagé si la TSH est > à 2,5 mUI/L. Grade B.</p>
Endocrine Society, 2012, États-Unis (110)	<p>Un risque accru de 2 à 5 fois de fausses couches a été trouvé dans des populations de femmes euthyroïdiennes atteintes d'auto-immunité thyroïdienne.</p> <p>Les données sont moins claires sur le taux de fausses couches chez les patientes infertiles bénéficiant d'une technique d'assistance à la procréation, selon la présence ou l'absence d'anticorps thyroïdiens.</p> <p>La moitié des études constatent que la présence d'anticorps thyroïdiens est associée à un risque 2 fois plus élevé de fausse couche spontanée chez les femmes euthyroïdiennes subissant une fécondation <i>in vitro</i>.</p> <p>Aucune différence significative n'a été trouvée dans les autres études, mais dans certaines, une tendance à un taux de fausses couches plus élevé a été observée chez les femmes positives aux anticorps thyroïdiens.</p> <p>La plus grande série, bien que rétrospective, n'a pas réussi à démontrer d'effet indésirable sur les taux de fausses couches chez les femmes anticorps positifs par rapport aux femmes anticorps négatifs subissant des techniques de procréation assistée.</p> <p>Il n'est pas possible de tirer une conclusion définitive sur la base des données disponibles.</p> <p>Recommandations</p> <p>8.3a. Le dépistage généralisé de la présence des anticorps anti-TPO avant ou pendant la grossesse n'est pas recommandé. Niveau de recommandation C ; niveau de preuves raisonnables.</p> <p>8.3b. Cependant, les femmes ayant des anticorps anti-TPO élevés présentent un risque accru de fausse couche, d'accouchement prématuré, de progression vers une hypothyroïdie et de thyroïdite du post-partum. Par conséquent chez ces femmes, il faut dépister des anomalies de la TSH avant la grossesse, ainsi qu'au cours des 1^{er} et 2^e trimestres de la grossesse. Niveau de recommandation C ; niveau de preuves raisonnables.</p>
Endocrine Society, 2012, États-Unis (110)	<p>L'hypothyroïdie fruste pourrait être associée à des issues néfastes pour la mère et l'enfant. Dans une étude rétrospective et prospective chez des mères anti-TPO positives ayant une hypothyroïdie fruste, le traitement par LT4 améliore les issues obstétricales mais sans démontrer que cela modifiait le développement neurologique à long terme de l'enfant. Toutefois, du fait du bénéfice potentiel supérieur aux risques, le groupe recommande de traiter par la LT4 les femmes anti-TPO positives ayant une hypothyroïdie fruste.</p> <p>Pour les issues obstétricales : grade B, niveau de preuve modéré.</p> <p>Pour les issues neurologiques : grade I, niveau de preuve mauvais.</p>
American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, 2012, États-Unis (52)	<p>Certaines patientes souffrant d'infertilité et d'irrégularités menstruelles ont une thyroïdite chronique sous-jacente associée à une hypothyroïdie fruste ou avérée. De plus, les patientes anticorps anti-TPO positives, même euthyroïdiennes, ont un taux de fausses couches en excès. En règle générale, ces patientes consultent un médecin en raison d'une infertilité ou d'une fausse couche antérieure, plutôt que pour une hypothyroïdie. Une anamnèse minutieuse et complète, un examen physique et une exploration biologique appropriée peuvent identifier une thyroïdite chronique.</p> <p>Recommandation 3</p> <p>Le dosage des anticorps anti-TPO doit être envisagé lors de l'évaluation des patientes présentant des fausses couches à répétition, avec ou sans infertilité. Grade A, BEL 2 (grade A en raison d'un potentiel bénéfice-risque favorable).</p>

ATA, 2011, États-Unis (111)	Recommandation 41 Il n'y a pas suffisamment de preuves en faveur ou en défaveur du dépistage des anti-TPO au cours du 1 ^{er} trimestre de la grossesse. Grade I-USPSTF.
	Recommandation 42 Il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander ou pas le dépistage des anticorps thyroïdiens .../... chez les femmes subissant une fécondation <i>in vitro</i> (FIV). Grade I-USPSTF.
	Recommandation 76 Les concentrations de TSH doivent être obtenues au début de la grossesse chez les femmes présentant un risque élevé d'hypothyroïdie avérée comme en cas de positivité en anticorps anti-TPO, infertilité. Grade B-USPSTF.

Méta-analyses/revues systématiques :

- *Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis*, Dong et al., 2020 (164)
- *Effect of antithyroid antibodies on women with recurrent miscarriage: A meta-analysis*, Xie et al., 2020 (165)
- *Thyroid autoimmunity and intracytoplasmic sperm injection outcome: a systematic review and meta-analysis*, Poppe et al., 2018 (166)
- *There is no association between the presence of anti-thyroid antibodies and increased reproductive loss in pregnant women after ART: a systematic review and meta-analysis*, Leiva et al., 2017 (167)
- *Effect of thyroid autoimmunity per se on assisted reproduction treatment outcomes: A meta-analysis*, He et al., 2016 (168)
- *The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis*, Busnelli et al., 2016 (169)
- *Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review*, Van den Boogaard et al., 2011 (122)

Résultats des méta-analyses/revues systématiques sur le dosage des anticorps anti-TPO

1 ^{er} auteur, année , pays, référence	Résultats
Xie, 2020, Chine (165)	Revue systématique/méta-analyse sur l'impact de l'auto-immunité thyroïdienne sur les fausses couches à répétition. Prévalence chez les femmes en âge de procréer : anti-TPO : de 8 à 14 %; anti-TPO et anti-Tg (ATA) : prévalence de 5 à 20 %. 22 études (publiées entre 1993 et 2019) incluses dans la méta-analyse : études rétrospectives ou prospectives de cohorte ou cas-contrôles. 952 femmes anti-TPO positifs et 5 315 anti-TPO négatifs ; 644 femmes ATA positifs et 1 572 ATA négatifs. TSH < 2,5 mUI/L dans la moitié des études. Résultats : association entre taux de fausses couches plus élevé et anti-TPO/ATA positifs ; femmes anti-TPO positifs ont des TSH plus élevées que celles qui sont négatives. Femmes euthyroïdiennes anti-TPO positifs ont un risque plus élevé de fausses couches. Effet bénéfique potentiel de la LT4 sur les fausses couches.
Dong, 2020, États-Unis (164)	Revue systématique/méta-analyse sur l'impact de l'auto-immunité thyroïdienne et/ou d'une hypothyroïdie avérée/fruste sur les fausses couches à répétition. Les études observationnelles disponibles ne montrent pas d'association entre les fausses couches à répétition et l'hypothyroïdie fruste, et la lévothyroxine n'améliore pas les issues de

	<p>grossesse ultérieures. Néanmoins les preuves disponibles et cette méta-analyse soutiennent une association entre l'auto-immunité thyroïdienne et les fausses couches à répétition, mais la lévothyroxine n'améliore pas les issues de grossesse ultérieures. Le dépistage des anticorps antithyroïdiens n'est pas étayé par les études publiées et d'autres études randomisées sont nécessaires. Aucune recommandation concernant le traitement de l'hypothyroïdie fruste ne peut être faite pour le moment ; des études prospectives et randomisées sont nécessaires de toute urgence.</p>
Poppe, 2018, Belgique (166)	<p>Depuis 2010, trois méta-analyses ont été publiées sur l'impact de l'auto-immunité thyroïdienne sur l'issue de la grossesse chez les femmes infertiles traitées par des techniques de reproduction assistée. Le risque élevé de fausse couche initialement observé est devenu plus faible dans la méta-analyse de Busnelli <i>et al.</i>, 2016 (169).</p> <p>Cette revue systématique et méta-analyse a cherché à déterminer si le risque plus faible de fausse couche observé dans la dernière méta-analyse publiée en 2016 de Busnelli <i>et al.</i> était associé à la technique d'AMP utilisée.</p> <p>Selon cette méta-analyse, la technique de procréation assistée a un impact : les femmes atteintes d'auto-immunité thyroïdienne et enceintes après un protocole d'AMP par ICSI avaient un risque de fausse couche lors du 1^{er} trimestre semblable à celui des femmes sans auto-immunité thyroïdienne.</p> <p>Ces constats pourraient suggérer de proposer l'ICSI comme protocole d'AMP chez les femmes infertiles atteintes d'auto-immunité thyroïdienne.</p> <p>Selon Poppe <i>et al.</i>, les précédentes méta-analyses n'ont pas ajusté sur le type de protocole d'AMP, ce qui pourrait expliquer le risque de fausse couche observé chez les femmes atteintes d'auto-immunité thyroïdienne.</p>
Leiva, 2017, Chili (167)	<p>Plusieurs études ont décrit la relation entre l'issue de la grossesse à la suite d'une AMP et l'auto-immunité thyroïdienne avec des résultats contradictoires.</p> <p>L'objectif de cette revue systématique était de déterminer si les femmes enceintes atteintes d'une auto-immunité thyroïdienne auxquelles une AMP était proposée étaient plus à risque de faire une fausse couche.</p> <p>Les études éligibles pour l'inclusion dans la revue portaient sur une AMP chez les femmes âgées de 22 à 45 ans.</p> <p>Les articles inclus comparaient les résultats de la grossesse sous AMP avec et sans auto-immunité thyroïdienne.</p> <p>4 études de cohorte rétrospectives portant sur un total de 2 664 femmes auxquelles une AMP a été proposée ont été sélectionnées. Pas de lévothyroxine prescrite. La population a été divisée en 2 groupes : patientes anticorps anti-TPO positifs et négatifs.</p> <p>La méta-analyse n'a pas montré d'association entre une auto-immunité thyroïdienne et un risque plus élevé d'échec de conception chez les patientes soumises à une AMP.</p> <p>La présence d'anticorps antithyroïdiens serait plutôt un biomarqueur secondaire d'une maladie auto-immune, plutôt qu'une cause réelle de fausse couche en cas d'AMP.</p> <p>En raison de la faible quantité de preuves sur le sujet, la détermination de l'auto-immunité avant le début de l'AMP devrait être limitée aux contextes de recherche.</p>
He, 2016, Chine (168)	<p>Le nombre d'études sur l'association entre auto-immunité thyroïdienne (AIT) et fausse couche a considérablement augmenté avec des résultats contradictoires.</p> <p>Il a également été rapporté que l'hypothyroïdie fruste est associée à un risque plus élevé de fausse couche. Il est donc difficile de déterminer si la fausse couche résulte d'une auto-immunité thyroïdienne ou d'une hypothyroïdie fruste sous-jacente.</p> <p>Cette méta-analyse a été conduite pour observer l'effet de l'auto-immunité thyroïdienne sur l'issue de la grossesse chez les femmes euthyroïdiennes ayant recours à une AMP, ainsi que l'effet de l'exclusion de patientes atteintes d'hypothyroïdie fruste.</p>

	<p>Les études comprises dans la méta-analyse sont des études de cohorte prospective et rétrospective, comparant des femmes atteintes ou pas d'auto-immunité thyroïdienne.</p> <p>Les 8 études de la revue systématique ont été publiées entre 2003 et 2014 et rapportent des données sur 5 286 femmes infertiles dont 675 femmes auto-immunité thyroïdienne positives et 4 611 femmes négatives.</p> <p>Dans l'analyse finale excluant les patientes atteintes d'hypothyroïdie fruste, 4 études ont été incluses avec des données sur 1 855 femmes infertiles dont 292 femmes AIT-positives et 1 563 femmes AIT négatives.</p> <p>Il a été constaté que chez les femmes euthyroïdiennes hypofertiles de statut inconnu en termes d'hypothyroïdie fruste, l'AIT a été associée à une augmentation du taux de fausses couches et à une diminution du taux d'accouchements, mais n'était pas liée au taux de grossesses.</p> <p>Chez les femmes euthyroïdiennes hypofertiles sans hypothyroïdie fruste, l'étude n'a pas détecté d'effet significatif du statut de l'auto-immunité thyroïdienne sur le taux de grossesses, le taux de fausses couches et le taux d'accouchements.</p> <p>En conclusion, l'auto-immunité thyroïdienne n'altère pas les résultats du traitement par procréation médicalement assistée chez les femmes ne présentant pas d'hypothyroïdie fruste, et l'association apparente entre auto-immunité thyroïdienne et fausse couche chez les femmes de statut inconnu au regard d'une hypothyroïdie fruste peut être liée à des mécanismes sous-jacents liés à une hypothyroïdie fruste ou à la TSH.</p> <p>Il est recommandé que les femmes atteintes d'auto-immunité thyroïdienne qui suivent un parcours de procréation médicalement assistée, en particulier en cas d'hypothyroïdie fruste, soient étroitement surveillées (risque de fausse couche).</p>
<p>Busnelli, 2016, Italie (169)</p>	<p>Il s'agit d'une revue systématique/méta-analyse dont l'objectif était de définir la relation entre auto-immunité thyroïdienne (anti-TPO et anti-Tg) et le résultat de cycles de FIV/ICSI.</p> <p>Inclusion de 6 études de cohorte prospective et 6 études de cohorte rétrospective.</p> <p>La revue était restreinte à des études comparant le résultat de FIV/ICSI chez des femmes négatives et positives en termes d'auto-immunité thyroïdienne.</p> <p>La méta-analyse a montré un impact négatif de l'auto-immunité thyroïdienne sur le déroulement de la grossesse obtenue par FIV/ICSI confirmant le risque accru connu de fausse couche associé à une diminution de naissances vivantes chez les patientes ayant des auto-anticorps thyroïdiens positifs.</p>
<p>Van den Boogaard, 2011, Pays-Bas (122)</p>	<p>Revue systématique et méta-analyse de la littérature notamment sur l'impact des troubles thyroïdiens et de l'auto-immunité thyroïdienne, et en particulier sur la fertilité et sur les issues néonatales.</p> <p>Résultats sur l'impact sur la fertilité :</p> <ul style="list-style-type: none"> – association entre les anticorps thyroïdiens et une hypofertilité inexpliquée (4 études) ; – aucune association n'a été trouvée entre le taux de grossesse à l'issue de la FIV et la présence d'anticorps antithyroïdiens (7 études) ; – contrairement à la grossesse spontanée, la fausse couche après FIV n'était pas associée à la présence d'anticorps thyroïdiens. <p>Analyse des anticorps antithyroïdiens :</p> <ul style="list-style-type: none"> – la présence d'anticorps anti-TPO était liée à une hypofertilité inexpliquée, alors que la relation n'a pu être trouvée pour les anti-Tg (4 études). Cette différence est probablement expliquée par le fait que les anti-Tg sont moins souvent présents que les anti-TPO dans les cas d'hypothyroïdie auto-immune et sont donc un marqueur moins sensible pour la détection de l'auto-immunité thyroïdienne.

Résultats entre l'association entre anticorps anti-TPO et altération du neurodéveloppement de l'enfant

Promoteur, année, pays, référence	Recommandation
ATA, 2017, États-Unis (107)	<p>Plusieurs études ont évalué l'association entre l'auto-immunité maternelle et le développement de l'enfant et ont rapporté :</p> <ul style="list-style-type: none"> – étude cas contrôle : développement moteur et intellectuel plus lent à 25-30 mois (mère euthyroïdienne TPO+ versus mère TPO-) ; – étude prospective sur 5,5 ans : pas d'impact neurodéveloppemental associé au statut de la mère ou de l'enfant vis-à-vis des anti-TPO ; – étude épidémiologique : réduction du QI à 4 ans médiaée par une perte auditive neurosensorielle (mère TPO+) ; – étude de cohorte de 3 139 mères-enfants : pas de lien neurocognitif entre le statut de la mère vis-à-vis des anti-TPO mais hyperactivité et troubles de l'attention ; – étude cas-contrôles : enfants autistiques et lien entre positivité en TPO pendant la grossesse possible. <p>Pas de recommandation formulée.</p> <p>Remarque : une étude de rentabilité du dépistage généralisé <i>versus</i> dépistage ciblé pour la TSH et les anti-TPO n'a pas rapporté d'effets indésirables des troubles thyroïdiens non traités sur le quotient intellectuel des enfants (Dosiou <i>et al.</i>, 2012).</p>

Revues de la littérature

- *Autoimmune thyroid disease during pregnancy*, De Leo *et al.*, 2018 ([20](#))
- *Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review*, Van den Boogaard *et al.*, 2011 ([122](#))

1 ^{er} auteur, année, pays, référence	Résultats des revues de la littérature
De Leo, 2018, Italie, États-Unis (20)	<p>Un lien entre l'auto-immunité thyroïdienne des mères et une altération du neurodéveloppement chez leurs enfants a été décrit dans plusieurs études.</p> <p>Des enfants de mères euthyroïdiennes anticorps anti-TPO+ au cours de la phase tardive de la gestation ont été décrits comme ayant des scores plus faibles sur les échelles cognitives et motrices générales. Cette découverte n'a pas été observée dans toutes les cohortes.</p> <p>Wasserman <i>et al.</i> (2012) ont évalué la concentration en anticorps anti-TPO des femmes enceintes pendant leur troisième trimestre et ont signalé que les enfants de mères anticorps anti-TPO positives avaient des scores de QI inférieurs à ceux des mères anticorps anti-TPO négatives. L'association était prédominante chez les enfants à l'âge de 4 ans et atténuée à 7 ans.</p> <p>Une forte association a été trouvée entre la perte auditive neurosensorielle et des scores de QI plus faibles sachant qu'un lien a été rapporté entre la perte auditive neurosensorielle chez les enfants et des concentrations élevées d'anticorps anti-TPO au cours du troisième trimestre de grossesse.</p> <p>Une seule étude de Ghassabian <i>et al.</i> en 2012 a montré des troubles d'hyperactivité à l'âge de 3 ans chez les enfants de mères anti-TPO positives.</p>
Van den Boogaard, 2011, Pays-Bas (122)	Résultats sur l'impact sur le neurodéveloppement de l'enfant :

Synthèse de la littérature

Il s'agit d'une problématique complexe avec des données contradictoires et un manque de preuves de bonne qualité.

L'hypothèse selon laquelle l'auto-immunité thyroïdienne, indépendamment d'un dysfonctionnement thyroïdien, puisse être associée à un risque accru d'infertilité est un sujet débattu car l'association entre auto-immunité thyroïdienne et infertilité est incertaine.

De même, il existe de nombreuses études sur l'association entre auto-immunité thyroïdienne et fausse couche avec des résultats contradictoires.

Il n'y a pas de consensus au niveau des recommandations sur la question du dépistage systématique des anticorps anti-TPO avant ou en début de grossesse car l'impact négatif direct des anticorps anti-TPO sur le déroulé de la grossesse reste non élucidé.

Plusieurs recommandations sont en faveur du dépistage des anticorps anti-TPO du fait de risques plus importants de fausse couche, d'accouchement prématuré, de progression vers une hypothyroïdie et de thyroïdite du post-partum, même si les preuves sont insuffisantes.

Sept recommandations sont en faveur du dosage des anticorps anti-TPO ([19](#), [52](#), [105](#), [107](#), [157](#), [159](#), [160](#)) :

- en cas de troubles de la fertilité ;
- en cas de fausses couches, fausses couches à répétition ;
- en cas d'âge tardif (≥ 35 ans).

La recommandation de l'ETA ([19](#)) et les recommandations polonaises ([105](#), [157](#)) évoquent également le dosage des anticorps anti-Tg selon des modalités variables : de façon systématique en cas d'infertilité, en fonction de la valeur de la TSH, en fonction de la négativité des anticorps anti-TPO.

L'augmentation du titre en anticorps anti-TPO semble corrélée à l'augmentation de la concentration de la TSH ([19](#), [123](#), [124](#)) et la combinaison d'anticorps anti-TPO positifs à des concentrations moyennement élevées de TSH, à partir de 2,5 mUI/L, est associée à un risque synergique d'issues défavorables bien que le mécanisme sous-jacent ne soit pas connu ([123](#)).

Deux recommandations, l'ATA et l'ASMR ([107](#), [160](#)), préconisent le dosage des anticorps anti-TPO en fonction de la concentration de la TSH pour les femmes ayant des facteurs de risque :

- en cas de facteurs de risque identifiés (fausses couches, accouchement prématuré, infertilité) en préconceptionnel ou chez les patientes nouvellement enceintes si les concentrations de TSH sont de 2,5 mUI/L à 10 mUI/L ([107](#)) ;
- en cas de valeurs répétées de TSH $> 2,5$ mUI/L ou lorsque d'autres facteurs de risque de maladie thyroïdienne sont présents ([160](#)).

Deux recommandations ne sont pas en faveur d'un dosage systématique ([158](#)), ([110](#)).

Concernant les recommandations de l'ATA, elles sont indécises :

- l'ATA en 2017 ([107](#)) ne formule aucune conclusion et ne se prononce ni en faveur ni en défaveur d'une recommandation pour un dépistage systématique des anti-TPO du fait de preuves insuffisantes et de données qui ne sont pas comparables entre elles ;
- l'ATA en 2011 ([111](#)) indiquait qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander ou pas le dépistage des anticorps thyroïdiens chez les femmes subissant une fécondation *in vitro*.

À noter que plusieurs recommandations (24, 107, 110, 111) signalent que les femmes ayant une positivité connue pour les anticorps anti-TPO doivent être dépistées pour les anomalies de la TSH avant la grossesse, ainsi qu'au cours du premier et du deuxième trimestre de la grossesse car il s'agit d'un facteur de risque de troubles thyroïdiens.

Concernant les revues systématiques/méta-analyses analysées :

Parmi les méta-analyses/revues systématiques, celles de Busnelli *et al.* (169), Xie *et al.* (165) et Dong *et al.* (164) sont en faveur d'un impact négatif de l'auto-immunité thyroïdienne sur le taux de fausses couches.

Les autres méta-analyses ne le sont pas : selon Poppe *et al.* (166), la technique de procréation médicalement assistée (ICSI versus FIV) a un impact sur la survenue ou pas de fausses couches. Les recommandations polonaises de 2022 et de l'ETA en 2021 (19, 157) vont dans ce sens et suggèrent l'ICSI comme technique de reproduction assistée en cas d'auto-immunité thyroïdienne.

Selon Leiva *et al.* (167), la présence d'anticorps antithyroïdiens doit être considérée comme un biomarqueur secondaire d'une maladie auto-immune plutôt que comme une cause réelle de fausse couche chez les patientes en AMP.

Selon He *et al.* (168), l'auto-immunité thyroïdienne n'altère pas les résultats du traitement par procréation médicalement assistée chez les femmes ne présentant pas d'hypothyroïdie fruste ; l'association apparente entre auto-immunité thyroïdienne et fausse couche pourrait être liée à une hypothyroïdie fruste sous-jacente ou à des mécanismes liés à la TSH.

Selon Van der Boogaard *et al.* (122), il n'y a pas d'association entre le taux de grossesse à l'issue de FIV et la présence d'anticorps antithyroïdiens. La fausse couche après FIV n'était pas associée à la présence d'anticorps thyroïdiens.

Ces méta-analyses préconisent :

- que les femmes atteintes d'auto-immunité thyroïdienne qui suivent un parcours de procréation médicalement assistée, en particulier en cas d'hypothyroïdie fruste, soient étroitement surveillées (168) ;
- que la détermination de l'auto-immunité avant le début de l'AMP devrait être limitée aux contextes de recherche (167) ;
- la nécessité d'études portant sur les mécanismes physiopathologiques sous-jacents (169).

Association entre auto-immunité maternelle et atteintes cognitives chez l'enfant

La possibilité d'un lien entre une positivité des anticorps anti-TPO maternels et d'éventuels troubles du neurodéveloppement de l'enfant repose sur des données limitées et peu robustes évoquées dans la recommandation de l'ATA en 2017 (107) et dans des revues de la littérature (122), (20). La question de savoir si les anticorps thyroïdiens ont un effet direct sur le développement neurologique, ou si les effets sont médiés par une hypothyroïdie modérée ou un dysfonctionnement auto-immun généralisé, reste sans réponse.

8.2. Quelles sont les valeurs de référence ?

Recommandations :

- 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction (19)
- Pathologie thyroïdienne et infertilité ; Comité d’endocrinologie de la reproduction et d’infertilité de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC), 2020 (158)
- 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum (107)
- Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline, American Society for Reproductive Medicine, 2015 (160)
- 2014 European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children (109)
- Endocrine Society : Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline, 2012 (110)
- Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, 2012 (52)
- Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum, 2011 (111)

Résultats des recommandations sur les valeurs de référence

Promoteur, pays, année, référence	Recommandations
ETA, 2021, Europe (19)	<p>L’hypothyroïdie fruste est l’association de concentrations normales de T4L et d’une augmentation de la TSH au-dessus de la limite de la normalité. Idéalement, cette limite supérieure est déterminée dans une cohorte spécifique de femmes hypofertiles âgées de 20 à 45 ans.</p> <p>La plupart des centres ne disposent pas de ces données normatives, et donc la limite supérieure de la normalité est le plus souvent synonyme de limite supérieure de l’intervalle de référence du test utilisé. Les tests commerciaux les plus couramment utilisés en Europe ont une limite supérieure de l’intervalle de référence pour la TSH entre 3,60 et 4,31 mUI/L.</p> <p>Différents seuils ont été utilisés pour définir la limite supérieure de TSH. L’association entre des résultats défavorables de fertilité semble ressortir en cas de TSH > 4,0 mIU/L.</p> <p>Nous proposons donc de définir une hypothyroïdie fruste (et d’initier un traitement avec de la LT4) à partir d’un seuil de TSH > 4,0 mUI/L (ou si la TSH est > à la limite supérieure de l’intervalle de référence si celle-ci est 4,0 mUI/L). Si ces conditions ne sont pas remplies et si la TSH n’est pas basse, les femmes sont considérées en euthyroïdie.</p>
SOGC, 2020, Canada (158)	<p>La définition de l’hypothyroïdie fruste varie dans la littérature avec soit une TSH > 2,5 mUI/L, soit > 4,0 mUI/L ou au-dessus de la limite supérieure de l’intervalle de référence avec une concentration normale de T4 libre.</p>
ATA, 2017, États-Unis (107)	<p>Recommandation 26</p> <p>Lorsque cela est possible, les valeurs de référence de la TSH spécifiques à la grossesse doivent être définies ainsi :</p> <p>Lorsqu’elles sont disponibles, les valeurs de référence spécifiques à la population et au trimestre pour la TSH sérique pendant la grossesse doivent être définies par le laboratoire et doivent représenter la population type concernée. Des valeurs de référence doivent être définies chez des femmes enceintes en bonne santé, anticorps anti-TPO négatives avec un apport optimal en iode et sans maladie thyroïdienne. Recommandation forte, preuves de bonne qualité.</p> <p>Lorsque cet objectif n’est pas réalisable, des valeurs de référence de TSH spécifiques de la grossesse, obtenues à partir de populations similaires et réalisées à l’aide de techniques de dosage de TSH similaires doivent être utilisées. Recommandation forte, preuves de bonne qualité.</p>

	<p>Si des valeurs de référence internes ou transposables de TSH spécifiques de la grossesse ne sont pas disponibles, une limite supérieure de référence de 4,0 mUI/L peut être utilisée. Pour la plupart des kits de dosage, cette limite supérieure représente une réduction de 0,5 mUI/L de la limite supérieure de l'intervalle référence de la TSH hors grossesse. Recommandation forte, niveau de preuves modéré.</p>
ATA, 2017, États-Unis (107)	<p>L'hypothyroïdie fruste affecte probablement l'AMP d'une manière dose dépendante. Il semble donc prudent de recommander le traitement de l'hypothyroïdie fruste en cas d'AMP pour toute élévation de la TSH $> 2,5$ mU/L même si les résultats de la FIV ne semblent pas différents entre les femmes ayant une TSH $< 2,5$ mU/L et celles avec des élévations très légères de la TSH entre 2,5 et 5 mU/L.</p>
American Society for Reproductive Medicine, 2015, États-Unis (160)	<p>Le débat persiste sur la définition de l'hypothyroïdie fruste et la décision d'initier un traitement, en particulier pour les femmes ayant un désir de grossesse.</p> <p>Malgré des données de niveau limité (études rétrospectives en grande partie), il existe des tendances cohérentes dans la littérature qui permettent d'énoncer les lignes directrices suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'hypothyroïdie fruste est définie par une TSH supérieur à la limite supérieure de l'intervalle de référence (4,5 à 5,0 mUI/L) avec une T4L normale ; – il est controversé d'utiliser, ou pas, les seuils de limite supérieure de la TSH au premier trimestre de grossesse (c'est-à-dire $> 2,5$ mUI/L) pour diagnostiquer et traiter l'hypothyroïdie fruste chez les femmes infertiles ayant un désir de grossesse ; – il n'y a pas suffisamment de preuves que l'hypothyroïdie fruste, définie par une TSH $> 2,5$ mUI/L avec un T4L normale, soit associée à l'infertilité ; – il existe des preuves suffisantes que l'hypothyroïdie fruste, définie par une TSH > 4 mUI/L, soit associée à une fausse couche, et des preuves insuffisantes qu'une TSH de 2,5 à 4 mUI/L soit associée à une fausse couche ; – il existe des preuves suffisantes que l'hypothyroïdie fruste quand la TSH est > 4 mUI/L au cours de la grossesse soit associée à des issues neurodéveloppementales défavorables ; cependant, le traitement n'a pas amélioré les résultats dans le seul essai randomisé. <p>Recommandations</p> <ul style="list-style-type: none"> – Si la TSH est $>$ à l'intervalle de référence du laboratoire hors grossesse (qui est le plus souvent > 4 mUI/L), les patientes doivent être traitées par de la lévothyroxine pour maintenir une TSH $<$ à 2,5 mUI/L. (Grade B.) – Compte tenu des données limitées, si la TSH avant la grossesse se situe entre 2,5 et 4 mUI/L, les options de prise en charge comprennent soit la surveillance de la TSH et le traitement lorsque la TSH est > 4 mUI/L, soit le traitement par la lévothyroxine pour maintenir la TSH $< 2,5$ mUI/L. (Grade C.)
Endocrine Society, 2012, États-Unis (110)	<p>L'intervalle de référence de la TSH est normalement abaissé, en particulier vers la fin du premier trimestre. Au cours du premier trimestre, l'intervalle de référence est réduit à 0,1-2,5 mUI/L (3,0 mUI/L au deuxième trimestre).</p> <p>8.1b. Les professionnels de santé devraient identifier les personnes à « risque élevé » de maladie thyroïdienne : infertilité, antécédents d'avortement ou d'accouchement prématuré, sur la base de leurs antécédents médicaux, de l'examen physique ou des antécédents biologiques.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Le dosage prénatal de la TSH est recommandé pour ces personnes à risque. – Si la TSH est $>$ à 2,5 mUI/L, le dosage doit être renouvelé pour confirmer le test. – Le comité juge approprié de donner un traitement par de la LT4 à faible dose pour ramener la TSH en dessous de 2,5 mUI/L. – Ce traitement peut être interrompu en absence de grossesse ou en post-partum (bien que des essais randomisés contrôlés ne soient pas disponibles pour guider une réponse). Grade I ; niveau de preuves faible.
European Thyroid Association, 2014, Europe (109)	Recommandations

	<p>R1 : des valeurs de référence spécifiques au trimestre pour la TSH et la T4 (totale ou libre) doivent être établies dans chaque milieu hospitalier en anténatal. Des variations locales peuvent survenir. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p> <p>R2 : si les valeurs de référence de la TSH spécifiques au trimestre ne sont pas disponibles dans le laboratoire, les limites supérieures suivantes sont recommandées :</p> <ul style="list-style-type: none"> – premier trimestre : 2,5 mUI/l ; – deuxième trimestre : 3,0 mUI/l ; – troisième trimestre : 3,5 mUI/l. Recommandation forte, niveau de preuve faible.
American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, 2012, États-Unis (52)	<p>Recommandation 14.2</p> <p>Pendant la grossesse, la limite supérieure des valeurs de référence doit être basée en fonction du trimestre au sein du laboratoire. Si des valeurs de référence spécifiques selon le trimestre pour la TSH ne sont pas disponibles au sein du laboratoire, les limites supérieures de référence suivantes sont recommandées (Grade B, BEL 2) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – premier trimestre : 2,5 mUI/L ; – deuxième trimestre : 3,0 mUI/L ; – troisième trimestre : 3,5 mUI/L. <p>Recommandation 19.1</p> <p>Le traitement par L-thyroxine doit être envisagé chez les femmes en âge de procréer dont les concentrations de TSH se situent :</p> <ul style="list-style-type: none"> – entre 2,5 mUI/L et la limite supérieure des valeurs de référence d'un laboratoire donné si elles sont dans le premier trimestre de la grossesse ou envisagent une grossesse, y compris par procréation assistée ; – entre 3,0 mUI/L et la limite supérieure des valeurs de référence d'un laboratoire donné, dans le deuxième trimestre de la grossesse ; – entre 3,5 mUI/L et la limite supérieure des valeurs de référence d'un laboratoire donné chez les femmes au troisième trimestre de la grossesse. Grade B, BEL 2. <p>Recommandation 19.3</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les femmes en âge de procréer qui sont enceintes ou qui envisagent une grossesse, y compris par procréation assistée, doivent être traitées avec de la L-thyroxine si elles ont ou ont eu des anticorps anti-TPO et que leur TSH est > à 2,5 mUI/L. Grade B, BEL 2.
ATA, 2011, États-Unis (111)	<p>Recommandation 1</p> <p>Des valeurs de référence spécifiques en fonction du trimestre pour la TSH, définies dans des populations ayant un apport optimal en iodé, doivent être appliquées. Niveau B-USPSTF.</p> <p>Recommandation 2</p> <p>Si des valeurs de référence spécifiques du trimestre de grossesse pour la TSH ne sont pas disponibles au sein du laboratoire, les valeurs de référence suivantes sont recommandées (niveau I-USPSTF) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – premier trimestre : 0,1 à 2,5 mUI/L ; – deuxième trimestre : 0,2 à 3,0 mUI/L ; – troisième trimestre : 0,3 à 3,0 mUI/L.

Revues systématiques/méta-analyses :

- *Association between TSH Level and Pregnancy Outcomes in Euthyroid Women Undergoing IVF/ICSI: A Retrospective Study and Meta-analysis, Jin et al., 2019* ([170](#))
- *Meta-analysis of ART outcomes in women with different preconception TSH levels, Zhao et al., 2018* ([171](#))

Résultats des méta-analyses - revues systématiques sur les valeurs de référence

1 ^{er} auteur, année, référence	Résultats
Jin, 2019, Chine (170)	<p>Il existe une controverse pour la limite supérieure des valeurs de référence de la TSH. Certaines études ont indiqué que 2,5 mUI/L est la limite supérieure mais d'autres études ont rapporté que les femmes ayant des TSH > à 2,5 mUI/L avaient des taux similaires de grossesse clinique et de fausse couche. Par conséquent, ce seuil supérieur de TSH reste contradictoire.</p> <p>Cette méta-analyse- revue systématique est conduite pour cerner l'association entre les concentrations de TSH et l'issue de la grossesse chez les femmes euthyroïdiennes subissant une FIV/ICSI.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Méta-analyse à partir de 12 études de cohorte rétrospectives entre 2010 et 2017. Seuil de TSH de 2,5 mUI/L – 6 624 femmes ; protocole AMP : FIV /ICSI ; euthyroïdie si TSH entre 0,35 et 4,94 mUI/L – Nombre de femmes avec TSH ≤ 2,5 mUI/L : 4 754 – Nombre de femmes avec TSH > 2,5 mUI/L : 1 870 – Issue d'AMP : grossesse clinique ou fausse couche <p>La méta-analyse a montré qu'il n'y avait pas de différence significative :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dans le taux de grossesse clinique entre les femmes avec une TSH ≤ 2,5 mUI/L et celles avec une TSH > 2,5 mUI/L (RR 1,03, IC à 95 % 0,96 à 1,11, P = 0,289) ; - dans le taux de fausse couche entre les deux groupes. <p>Conclusion : l'étude montre que maintenir une TSH ≤ 2,5 mUI/L n'avait aucun avantage sur le taux de grossesse clinique ou le taux de fausse couche chez les femmes euthyroïdiennes subissant une FIV/ICSI. Selon les auteurs, les résultats suggèrent que des concentrations raisonnablement élevées de TSH (TSH > 2,5 mUI/L) n'affectent pas les taux de grossesse clinique ou les taux de fausse couche chez les femmes euthyroïdiennes subissant une FIV/ICSI. La supplémentation par de la LT4 avant la FIV/ICSI pour maintenir une TSH ≤ 2,5 mUI/L peut n'avoir aucun effet bénéfique sur l'issue de la grossesse.</p>
Zhao, 2018, Chine (171)	<p>Évaluer si des concentrations élevées de TSH avant la conception sont corrélées à des issues défavorables des techniques de procréation assistée.</p> <p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> – études prospectives ou rétrospectives qui comparent les issues d'AMP chez des patientes avec une hypothyroïdie fruste et une fonction thyroïdienne normale ; – méta-analyse de 18 études comportant 14 846 patients (publications de 1999 à 2017) ; – 11 études de cohorte rétrospectives ; 7 études prospectives de cohorte ; – la TSH a été dosée avant la conception dans toutes les études incluses dans cette méta-analyse ; – nous avons analysé les données en utilisant deux valeurs seuils différentes pour la TSH afin d'explorer l'association entre l'hypothyroïdie fruste et des issues défavorables d'AMP ; – les issues d'AMP évaluées : taux de naissances vivantes, le taux de grossesse, le taux de grossesse clinique et le taux de fausse couche. <p>Aucune différence n'a été observée dans les résultats de l'AMP lorsqu'une valeur seuil de TSH de 2,5 mUI/L a été utilisée pour définir une hypothyroïdie fruste.</p> <p>Lorsqu'une valeur seuil de TSH plus large (3,5-5 mIU/L) était utilisée, une différence significative a été retrouvée avec des taux de fausse couche plus élevés mais pas sur les autres paramètres.</p> <p>Conclusion : aucune différence n'a été observée en termes d'issues d'AMP lorsqu'une valeur seuil de TSH de 2,5 mUI/L a été utilisée. Cependant, lorsqu'une valeur seuil de TSH plus large était utilisée, l'hypothyroïdie fruste avant la conception a entraîné un taux de fausse couche plus élevé comparativement aux femmes ayant une fonction thyroïdienne normale.</p>

Synthèse de la littérature

La définition de l'hypothyroïdie fruste est variable dans la littérature avec soit un seuil de TSH > 2,5 mUI/L, soit un seuil de TSH > 4,0 mUI/L (ou au-dessus de la limite supérieure de l'intervalle de

référence du laboratoire) avec des résultats contradictoires selon les études (hétérogénéité des seuils utilisés).

Plusieurs recommandations ([52](#), [107](#), [109](#), [111](#)) ont préconisé de définir des valeurs de référence pour la TSH en fonction du trimestre de grossesse et en fonction de la population locale car il existe des différences selon les races et les ethnies (seuils établis à partir de données issues de femmes enceintes en bonne santé, anticorps anti-TPO négatives, avec un apport optimal en iodé et sans pathologie thyroïdienne).

Pour l'ETA, cette limite supérieure doit être idéalement déterminée dans une cohorte spécifique de la population et dans le champ d'application de l'infertilité chez les femmes âgées de 20 à 45 ans ([19](#)).

En l'absence de normes localement définies, les recommandations les plus anciennes ([52](#), [109-111](#)) avaient défini les seuils suivants : 2,5 mU/L au 1^{er} trimestre, 3,0 mU/L au 2^e et 3,0 ou 3,5 mU/L au 3^e trimestre.

En préconceptionnel

Deux recommandations récentes proposent une redéfinition du seuil avec un seuil à 4 mUI/L :

- l'ETA 2021 ([19](#)) propose de définir une hypothyroïdie fruste (et d'initier un traitement avec de la LT4) à partir d'un seuil de TSH > 4,0 mUI/L (ou si > limite supérieure de l'intervalle de référence si cette limite est > 4,0 mUI/L). Selon l'ETA, des résultats défavorables de fertilité semblent ressortir en cas de TSH > 4,0 mIU/L ;
- l'ATA 2017 ([107](#)) indique que si des définitions locales de valeurs de référence spécifiques de la grossesse ne sont pas disponibles, une limite supérieure de 4,0 mU/L peut être utilisée représentant une réduction de 0,5 mU/L par rapport à la limite supérieure de l'intervalle de référence hors grossesse (du fait des différences de variations selon les races et les ethnies) ;
- l'ATA 2017 indique également que la majorité des données suggèrent que les résultats de la FIV ne diffèrent pas entre les femmes avec une TSH < 2,5 mU/L et celles avec des TSH entre 2,5 et 5 mUI/L. Néanmoins, la recommandation de l'ATA 2017 préconise par prudence le traitement par de la LT4 des femmes présentant une hypothyroïdie fruste et ayant un désir de grossesse par procréation médicalement assistée en cas de TSH > 2,5 mU/L pour obtenir une valeur de TSH préférée < 2,5 mUI/L ([107](#)).

L'ASRM 2015 est ambiguë avec un seuil à 2,5 mUI/L ou à 4 mUI/L ([160](#)) :

- elle recommande qu'en cas de concentrations préconceptionnelles de TSH > l'intervalle de référence du laboratoire hors grossesse, généralement 4 mUI/L, les patientes soient traitées pour maintenir une TSH < 2,5 mUI/L.

Elle propose, si la TSH se situe entre 2,5 et 4 mUI/L en préconceptionnel :

- soit de surveiller la TSH et de traiter par LT4 lorsque la TSH est > à 4 mUI/L ;
- soit de traiter par LT4 pour maintenir une TSH < 2,5 mUI/L.

En effet, selon l'ASRM, les preuves sont insuffisantes pour associer :

- une hypothyroïdie fruste définie par une TSH > 2,5 mUI/L à l'infertilité ;
- une hypothyroïdie fruste définie par une TSH entre 2,5 et 4 mUI/L à des fausses couches ;
- une TSH en préconceptionnel entre 2,5 et 4 mUI/L à des issues neurodéveloppementales défavorables.

En 2012, l'Endocrine Society ([110](#)) et l'AACE/ATA ([52](#)), avaient positionné le seuil d'intervention à 2,5 mUI/L.

Les auteurs de la méta-analyse de Jin et al. (170) suggèrent que des concentrations raisonnablement élevées de TSH n'affectent pas les taux de grossesses cliniques ou les taux de fausses couches chez les femmes euthyroïdiennes subissant une FIV/ICSI et qu'il ne semble pas nécessaire d'avoir recours à la LT4 avant la FIV/ICSI pour maintenir une concentration $\leq 2,5$ mUI/L.

Dans l'essai contrôlé randomisé de Wang et al. (139), conduit dans une population de femmes euthyroïdiennes infertiles ayant recours à la procréation médicalement assistée, l'intervalle de référence de TSH pour définir l'euthyroïdie à l'inclusion était de 0,5 à 4,78 mUI/L.

Dans l'essai contrôlé randomisé de Dhillon Smith et al. (118), conduit dans une population de femmes euthyroïdiennes infertiles, l'intervalle de référence de TSH pour définir l'euthyroïdie était de 0,44 à 3,63 mUI/L.

Tout récemment, l'essai contrôlé randomisé de Van Dijk et al. (119), conduit dans une population de femmes euthyroïdiennes présentant des fausses couches à répétition, les valeurs de référence de TSH pour l'inclusion et le maintien dans l'étude étaient celles définies par l'intervalle de référence des kits utilisés dans les centres participants : de 0,27 à 5,0 mUI/L.

La récente étude rétrospective de Zhang et al. (172), conduite chez des femmes infertiles ayant recours à une AMP, définit l'euthyroïde pour des TSH comprises entre 0,17 et 4,2 mUI/L.

Les données de l'étude de Yang et al.¹⁰ suggèrent que le seuil de 2,5 mUI/L en préconceptionnel permet une fertilité optimale et un moindre risque de fausses couches ; la différence est significative quand les TSH sont supérieures à 4,88 mUI/L et supérieures à 10 mUI/L mais pas quand elles sont comprises entre 2,5 et 4,87 mUI/L.

En revanche, dans la méta-analyse de Zhao et al. (171), des seuils plus élevés de TSH compris entre 3,5 et 5 mUI/L avaient entraîné un taux de fausses couches plus élevé.

8.3. Quelle est la conduite à tenir ?

Recommendations :

- *Thyroid diseases and fertility disorders - Guidelines of the Polish Society of Endocrinology, 2022* (157)
- *Thyroid diseases in pregnancy: guidelines of the Polish Society of Endocrinology, 2021* (105)
- *2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction* (19)
- *Pathologie thyroïdienne et infertilité ; Comité d'endocrinologie de la reproduction et d'infertilité de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC), 2020* (158)
- *ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss, 2018* (159)
- *2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum* (107)

¹⁰ Association of Preconception Thyrotropin Levels With Fecundability and Risk of Spontaneous Abortion in China ; Yang et al. JAMA Netw Open. 2022;5(8):e2228892. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.28892
<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2795800#:~:text=Findings%20In%20this%20cohort%20study,increased%20risk%20of%20spontaneous%20abortion>.

- *Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline, American Society for Reproductive Medicine, 2015 (160)*
- *Endocrine Society : Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline, 2012 (110):*
- *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, 2012 (52)*
- *Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum, 2011 (111)*

Résultats des recommandations sur la conduite à tenir

Promoteur, pays, année, référence	Recommandations
Polish Society of Endocrinology, 2021, Pologne (105)	<p>5.18 : Les femmes traitées pour une hypothyroïdie préalable à la procédure d'AMP doivent être équilibrées au moins 4 semaines avant l'hyperstimulation ovarienne avec comme objectif une TSH < 2,5 mUI/L.</p> <p>Recommandation forte, niveau de preuves faible.</p>
Polish Society of Endocrinology, 2022, Pologne (157)	<p>Recommandation 4</p> <p>Une hypothyroïdie avérée doit être traitée par de la LT4 en cas de traitement de troubles de la fertilité. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p> <p>Recommandation 5</p> <p>Une hypothyroïdie fruste doit être traitée par de la LT4 en cas de traitement pour infertilité, en particulier avant une procédure d'AMP de façon à maintenir une TSH < 2,5 mUI/L. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p> <p>Recommandation 7</p> <p>Le traitement avec de faibles doses de LT4 peut être envisagé avant une hyperstimulation en traitement prophylactique chez des femmes avec une TSH entre 2,5 mUI/L et la limite supérieure de la l'intervalle de référence (quel que soit le statut anti-TPO/anti-Tg) en cas d'âge ≥ 35 ans, ou en cas de fausses couches répétées.</p> <p>L'objectif du traitement par de la LT4 est une TSH < 2,5 mUI/L au moins 4 semaines avant l'hyperstimulation ainsi que pendant la grossesse. Recommandation faible, niveau de preuve faible.</p> <p>Recommandation 9</p> <p>Le traitement en routine par LT4 en cas d'AMP n'est pas recommandé pour toutes les femmes euthyroidiennes ayant des anti-TPO/anti-Tg élevés. Recommandation forte, niveau de preuve modéré.</p>
European Thyroid Association, 2021, Europe (19)	<p>L'hypothyroïdie avérée est associée à un risque accru d'effets indésirables sur la fertilité ainsi qu'à des complications précoces et tardives de la grossesse. Si elle est traitée avec de la LT4, les troubles hormonaux sont généralement restaurés, rétablissant un cycle menstruel normal améliorant potentiellement la fertilité.</p> <p>La notion d'une prévalence plus élevée de l'hypothyroïdie fruste chez les femmes hypofertiles demeure incertaine. De même, tout impact préjudiciable de l'hypothyroïdie fruste sur la fertilité est encore à établir. La question de savoir si le traitement par de la LT4 peut atténuer l'influence défavorable de l'hypothyroïdie fruste ou de l'auto-immunité sur l'embryogenèse n'a pas été pleinement élucidée.</p> <p>Recommandations</p> <ul style="list-style-type: none"> – Nous recommandons que le traitement par de la LT4 soit débuté rapidement en cas d'hypothyroïdie avérée. Recommandation forte, niveau de preuve modéré. – Nous recommandons le traitement par de la LT4 si la TSH est $> 4,0$ mUI/L (ou $>$ limite supérieure de l'intervalle de référence). Recommandation forte, niveau de preuve faible.

	<ul style="list-style-type: none"> – Nous recommandons le traitement par de la LT4 chez les femmes atteintes ou pas d'auto-immunité thyroïdienne et une TSH > 4,0 mUI/L (ou > limite supérieure de l'intervalle de référence) pour maintenir une TSH < 2,5 mUI/L. Recommandation forte, niveau de preuve très faible. – Nous suggérons le traitement en cas d'auto-immunité et de TSH > 2,5 mUI/L et < 4,0 mUI/L avec de faibles doses de LT4 avant la stimulation ovarienne au cas par cas. Recommandation faible, niveau de preuve faible.
Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC), 2020 (158)	<p>Directives cliniques :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ne pas surtraiter l'hypothyroïdie fruste chez les patientes qui consultent pour cause d'infertilité. 2. Instaurer la supplémentation hormonale par de la lévothyroxine chez les patientes atteintes d'une hypothyroïdie franche, mais ne pas utiliser la supplémentation chez les patientes présentant une élévation mineure de la TSH (avec ou sans anticorps antithyroïdiens). <p>Messages clés :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Il y a lieu d'envisager l'instauration d'un traitement par de la lévothyroxine avant la grossesse en cas d'élévations mineures de la TSH (entre 4 et 10 mUI/L) en cas de confirmation à plus de 4 semaines d'intervalle et pour une TSH > à 4,0 mUI/L. 2. Même si les anticorps antithyroïdiens sont souvent associés à l'infertilité et à des issues reproductives défavorables, on accuse un manque de données sur ce qui explique cette association. La meilleure stratégie de prise en charge pour les patientes ayant des anticorps antithyroïdiens demeure incertaine. 3. Il n'a pas été établi que le traitement par de la lévothyroxine chez les patientes atteintes d'une hypothyroïdie fruste avec anticorps antithyroïdiens augmente les taux de grossesses confirmées et de naissances vivantes. 4. Les risques et bénéfices du traitement par glucocorticoïdes chez les patientes atteintes d'une hypothyroïdie fruste avec anticorps antithyroïdiens demeurent inconnus ; cette pratique est donc déconseillée jusqu'à ce que de nouvelles données soient disponibles.
ESHRE, 2018, Pays-Bas (159)	<p>L'hypothyroïdie avérée survenant avant la conception ou au début de la gestation doit être traitée par de la LT4 chez les femmes présentant des fausses couches à répétition. Recommandation forte, niveau de preuve faible.</p> <p>Il existe des preuves contradictoires concernant l'effet du traitement par de la lévothyroxine pour les femmes souffrant d'hypothyroïdie fruste et de fausses couches à répétition. Le traitement des femmes atteintes d'hypothyroïdie fruste peut réduire le risque de fausse couche, mais le bénéfice potentiel du traitement doit être mis en balance avec les risques. Recommandation conditionnelle, niveau de preuve faible.</p> <p>La TSH doit être vérifiée en début de gestation (7 à 9 semaines) et l'hypothyroïdie doit être traitée avec de la lévothyroxine en cas de grossesse chez une femme :</p> <ul style="list-style-type: none"> – ayant une hypothyroïdie fruste et des fausses couches à répétition : – atteinte d'auto-immunité et ayant fait des fausses couches à répétition (accord d'experts).
ATA, 2017, États-Unis (107)	<p>Malgré des données imparfaites, la majorité des preuves semblent soutenir une association entre un dysfonctionnement avéré de la thyroïde et un risque accru d'infertilité. Le traitement est généralement sans danger et peut exercer un effet positif sur la fertilité. Aussi, il est raisonnable de traiter un dysfonctionnement thyroïdien avéré chez des femmes infertiles, dans le but de normaliser la fonction thyroïdienne.</p> <p>Recommandation 17</p> <p>Le traitement par LT4 est recommandé pour les femmes infertiles avec une hypothyroïdie avérée ayant un désir de grossesse. Recommandation forte, preuves de qualité moyenne.</p> <p>Recommandation 18</p> <p>Les preuves sont insuffisantes pour dire si la LT4 améliore la fertilité chez les femmes ayant une hypothyroïdie fruste et des anti-TPO négatifs qui tentent une conception naturelle (pas d'AMP). Cependant, l'administration de LT4 peut être envisagée dans ce contexte étant donné sa capacité à prévenir la progression vers une hypothyroïdie plus importante une fois la grossesse obtenue. De</p>

	<p>plus, un traitement à faible dose de LT4 (25 à 50 µg/j) comporte un risque minimal. Recommandation faible, faible niveau de preuve.</p> <p>Recommandation 19</p> <p>Il n'existe pas suffisamment de preuves pour déterminer si le traitement par LT4 améliore la fertilité chez les femmes euthyroïdiennes, anti-TPO positives, qui tentent une conception naturelle (pas d'AMP). Par conséquent, aucune recommandation ne peut être faite pour le traitement par LT4 dans ce contexte. Aucune recommandation, preuves insuffisantes.</p> <p>Recommandation 20</p> <p>Les femmes ayant une hypothyroïdie fruste subissant une FIV ou une ICSI doivent être traitées avec de la LT4. L'objectif du traitement est d'atteindre une TSH < 2,5 mU/L. Recommandation forte, preuves de qualité moyenne.</p> <p>Remarque : l'ATA 2017 précise qu'il semble prudent de recommander de traiter en cas d'élévation de TSH > 2,5 mU/L en cas d'hypothyroïdie fruste et d'AMP.</p> <p>Recommandation 21</p> <p>Les preuves sont insuffisantes pour déterminer si la LT4 améliore le succès de la grossesse en cas d'AMP chez les femmes euthyroïdiennes anti-TPO positives. Cependant, le traitement peut être envisagé compte tenu des bénéfices potentiels par rapport au risque. Dans ces cas, la dose est de 25 à 50 µg de LT4. Recommandation faible, faible niveau de preuve.</p>
American Society for Reproductive Medicine, 2015 (160)	<p>Recommandations</p> <ul style="list-style-type: none"> – Si les concentrations de TSH sont supérieures à l'intervalle de référence du laboratoire hors grossesse (généralement > 4 mU/L), les patientes doivent être traitées par de la lévothyroxine pour maintenir des concentrations < à 2,5 mU/L. (Grade B.) – Compte tenu des données limitées, si la TSH avant la grossesse se situe entre 2,5 et 4 mU/L, les options de prise en charge comprennent soit la surveillance de la TSH et le traitement lorsque la TSH est > 4 mU/L, soit le traitement par LT4 pour maintenir une TSH < 2,5 mU/L. (Grade C.) – En cas de positivité connue pour les anti-TPO, doser la TSH et envisager un traitement si la TSH est > à 2,5 mU/L. (Grade B.) – Au cours du premier trimestre de la grossesse, il est conseillé de traiter lorsque la TSH est > 2,5 mU/L. (Grade B.) <p>Il y a des preuves modérées basées sur un seul essai clinique randomisé montrant que la LT4 n'améliore pas les issues neurodéveloppementales de l'enfant en cas d'hypothyroïdie fruste.</p>
Endocrine Society, 2012, États-Unis (110)	<p>8.1b. Le dosage prénatal de la concentration de TSH des personnes identifiées comme à risque élevé de troubles thyroïdiens est recommandé.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Si la TSH est > à 2,5 mU/L, le dosage doit être renouvelé et confirmé. <p>Bien que des essais randomisés contrôlés ne soient pas disponibles pour guider une réponse, le comité juge approprié de donner un traitement par de la LT4 à faible dose pour ramener la TSH en dessous de 2,5 mU/L. Ce traitement peut être interrompu en absence de grossesse ou en post-partum. USPSTF grade insuffisant I, niveau de preuves mauvais.</p> <p>8.4b. Si la TSH est > à 2,5 mU/L au moment du test (ou > 3,0 mU/L au deuxième trimestre), un traitement par lévothyroxine doit être instauré.</p> <p>Hypothyroïdie avérée, USPSTF grade A, bon niveau de preuves.</p> <p>Hypothyroïdie fruste et issues obstétricales, USPSTF grade C, niveau de preuves modéré.</p>
American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association, 2012, États-Unis (52)	<p>Recommandation 19.1</p> <p>Le traitement par L-thyroxine doit être envisagé chez les femmes en âge de procréer lors du premier trimestre de la grossesse ou en cas de désir de grossesse, y compris en cas de procréation médicalement assistée, en cas de TSH entre 2,5 mU/L et la limite supérieure de l'intervalle de référence d'un laboratoire donné. Grade B, niveau de preuve 2.</p> <p>Recommandation 19.3</p>

	<p>Les femmes en âge de procréer qui sont enceintes ou qui envisagent une grossesse, y compris par procréation médicalement assistée, doivent être traitées avec de la L-thyroxine si elles ont ou ont eu des anticorps anti-TPO et que leur TSH est $> 2,5$ mUI/L. Grade B, niveau de preuve 2.</p> <p>Recommandation 19.2</p> <p>Le traitement par L-thyroxine doit être envisagé chez les femmes en âge de procréer ayant une TSH normale lorsqu'elles sont enceintes ou envisagent à court terme une grossesse, y compris par procréation médicalement assistée, en cas de positivité en anticorps anti-TPO, en particulier en cas d'antécédent de fausse couche ou d'hypothyroïdie. Grade B, niveau de preuve 2.</p> <p>Recommandation 19.4</p> <p>Les femmes anti-TPO positifs ou avec une TSH $> 2,5$ mUI/L non traitée par de la LT4 doivent être surveillées toutes les 4 semaines pendant les 20 premières semaines de grossesse en cas de survenue d'une hypothyroïdie. Grade B, niveau de preuve 2.</p>
ATA, 2011, États-Unis (111)	<p>Recommandation 42</p> <p>Pas de preuve pour traiter au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse avec de la LT4 ou des Ig (IV) les femmes euthyroïdiennes ayant des fausses couches récurrentes ou pas ou les femmes entretenant une fécondation <i>in vitro</i>. Grade I USPTF.</p> <p>Recommandation 44</p> <p>Pas de preuves pour recommander ou pas le traitement par LT4 de femmes euthyroïdiennes anticorps antithyroïdiens positifs entretenant une AMP. Grade I USPTF.</p>

Revue Cochrane :

- *Thyroxine replacement for subfertile women with euthyroid autoimmune thyroid disease or sub-clinical hypothyroidism, Akhtar et al., 2019* ([173](#))

Résultats de la revue Cochrane sur la conduite à tenir

1 ^{er} auteur, année, référence	Résultats
Akhtar, 2019, Royaume-Uni (173)	<p>Objectif : évaluer l'efficacité et les effets délétères de la substitution par de la lévothyroxine chez les femmes hypofertiles en parcours de procréation assistée, atteintes d'hypothyroïdie fruste ou présentant une fonction thyroïdienne normale et une auto-immunité thyroïdienne.</p> <p>Qualité des données très faible à faible : essais uniques, échantillons de petite taille avec de larges intervalles de confiance.</p> <p>Inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> – femmes sous traitement de procréation assistée (FIV/ICSI) ayant des antécédents d'hypofertilité et d'hypothyroïdie fruste ou de maladie thyroïdienne auto-immune euthyroïdienne (exclusion des femmes ayant une hypothyroïdie clinique connue ou sous traitement). Les essais contrôlés randomisés ont comparé la lévothyroxine à un placebo ou à l'absence de traitement ; – les femmes présentant une hypothyroïdie fruste et les femmes présentant une fonction thyroïdienne normale et une auto-immunité thyroïdienne ont été considérées comme des populations différentes ; – 4 publications d'ECR portant sur 820 femmes répondant aux critères d'inclusion : Abdel Rahman 2010 ; Kim 2011 ; Negro 2005 ; Wang 2017. <p>Rahman <i>et al.</i> 2010 : 70 femmes atteintes d'hypothyroïdie fruste sans tester les anticorps auto-immuns ; la dose de LT4 a été ajustée pour viser une TSH $< 4,0$ mUI/L avant l'AMP.</p> <p>Kim <i>et al.</i> 2011 ; 64 femmes souffrant d'hypothyroïdie fruste ; les anticorps thyroïdiens ont également été testés. Dans le groupe sans traitement, les anticorps thyroïdiens étaient plus élevés dans le sous-groupe avec fausse couche par rapport au sous-groupe avec accouchement ; et</p>

similaires dans le groupe traité. Le lévothyroxine a été administrée pour viser une TSH < à 2,5 mUI/L.

Negro 2005 et Wang 2017 : 686 femmes ayant une fonction thyroïdienne normale et une auto-immunité thyroïdienne. La lévothyroxine a été administrée pour viser une TSH entre 0,1 mUI/L et 2,5 mUI/L au premier trimestre. Negro 2005 a proposé une dose constante de 1 mg/kg/jour quelle que soit la TSH.

Conclusion :

- Pas de certitudes sur l'effet de la lévothyroxine sur les taux de naissances vivantes ou de fausses couches chez des femmes présentant un léger déséquilibre des hormones thyroïdiennes et un statut d'auto-immunité thyroïdienne inconnu. Preuves de très faible qualité provenant d'une étude portant sur 70 femmes.
- La substitution par de la lévothyroxine pourrait avoir amélioré le taux de naissances vivantes et conduit à des taux de fausses couches similaire chez les femmes dont la thyroïde est légèrement sous-active (avec ou sans auto-immunité thyroïdienne). Preuves de faible qualité provenant d'une étude portant sur 64 femmes.
- La substitution par de la lévothyroxine par rapport à un placebo ou à l'absence de traitement peut avoir conduit à des taux de naissances vivantes et des taux de fausses couches similaires chez les femmes atteintes d'auto-immunité thyroïdienne et dont la fonction thyroïdienne est normale. Preuves de faible qualité issues de deux études portant sur 686 femmes.

Revues systématiques/méta-analyses :

- *Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: an updated meta-analysis of randomized controlled trials, Rao et al., 2018* ([174](#))
- *Effect of levothyroxine on pregnancy outcomes in women with thyroid dysfunction : a meta-analysis of randomized controlled trials, Li et al., 2017* ([175](#))
- *Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs, Velkeniers et al., 2013* ([176](#)) :

Résultats des revues systématiques et métanalyses sur la conduite à tenir

1 ^{er} auteur, année, référence	Résultats
Rao, 2018, Chine (174)	<p>Revue systématique et métanalyse menée pour déterminer si la supplémentation par de la lévothyroxine améliorerait les résultats de la grossesse chez les femmes infertiles avec une hypothyroïdie fruste et/ou une auto-immunité thyroïdienne qui ont subi une fécondation <i>in vitro</i> (FIV) ou une injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI).</p> <p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les patients étaient des couples infertiles traités par AMP ; – diagnostic d'hypothyroïdie fruste et/ou une auto-immunité thyroïdienne avant les cycles d'AMP ; – les issues de grossesse ont été comparées entre les femmes traitées par la lévothyroxine et celles non traitées ou recevant un placebo ; – design : essais randomisés contrôlés axés sur l'effet du traitement par de la LT4 sur l'issue de la grossesse de femmes atteintes d'hypothyroïdie fruste et/ou d'auto-immunité thyroïdienne qui ont subi une FIV/ICSI. <p>Les données de 4 essais publiés incluant 787 couples infertiles subissant une FIV/ICSI ont été incluses dans cette métanalyse : Abdel Rahman 2010 ; Kim 2011 ; Negro 2005 ; Wang 2017 (= études incluses dans la revue Cochrane de Akhtar et al.).</p>

	<p>Dans tous les essais, le traitement par LT4 a été maintenu tout au long d'une grossesse clinique diagnostiquée. Néanmoins, le moment de l'initiation du traitement et le dosage de la supplémentation en LT4 variaient selon les essais.</p> <p>Conclusion : cette méta-analyse a confirmé les effets bénéfiques de la supplémentation en LT4 en termes de diminution du risque de fausse couche chez les patientes atteintes d'auto-immunité thyroïdienne et d'hypothyroïdie fruste qui subissent une FIV/ICSI. Cependant, le traitement par LT4 n'a pas amélioré les taux de grossesse clinique, de naissance vivante et de naissance pré-maturée.</p>
<p>Li, 2017, Chine (175)</p>	<p>Objectifs : méta-analyse destinée à évaluer les effets de la supplémentation en LT4 chez des femmes enceintes présentant un dysfonctionnement thyroïdien.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Design : méta-analyse d'essais contrôlés randomisés – Participants : femmes infertiles ayant une hypothyroïdie fruste ou anti-TPO positives – Intervention : LT4 vs placebo ou pas de traitement – 14 ECR avec un total de 1 918 femmes – Femmes avec une hypothyroïdie fruste dans 8 études – Femmes avec une hypothyroïdie dans 5 études – Femmes avec des anticorps anti-TPO dans 1 étude <p>Résultats : la supplémentation par LT4 a significativement augmenté le taux d'accouchement, le taux de grossesse clinique et de fécondation, le diabète gestationnel et l'hypertension gestationnelle mais pas la prééclampsie.</p> <p>Pour les issues néonatales, le groupe LT4 a eu moins d'accouchements prématurés, de décès et de malformations congénitales.</p> <p>Conclusion : la méta-analyse a montré des résultats positifs concernant les effets bénéfiques de la supplémentation en LT4, notamment une augmentation des taux de grossesse et d'accouchement et une réduction du taux de fausse couche.</p>
<p>Velkeniers, 2013, Belgique (176)</p>	<p>Objectifs : évaluer, chez les femmes hypofertiles souffrant d'hypothyroïdie fruste et d'auto-immunité thyroïdienne subissant une AMP, l'effet de la supplémentation en LT4, par rapport à un placebo ou à l'absence de traitement, sur l'issue de la grossesse, y compris la grossesse clinique, fausse couche, accouchement, accouchement prématuré, hypertension artérielle, prééclampsie et décollement placentaire.</p> <p>Design : ECR qui ont évalué l'effet de la supplémentation en LT4, par rapport au placebo ou à l'absence de traitement, sur l'issue de la grossesse chez les femmes hypofertiles atteintes d'hypothyroïdie fruste et/ou d'auto-immunité thyroïdienne sous AMP.</p> <p>3 ECR répondaient aux critères d'inclusion et ont été inclus avec des données sur 220 femmes sous AMP. Les troubles de la thyroïde ont été diagnostiqués sur la base de la présence d'anticorps anti-TPO et de l'augmentation de la TSH en utilisant un seuil de 4,0 ou de 4,5 mUI/L. Les causes d'infertilité et les procédures d'AMP étaient comparables entre les essais.</p> <p>Les supplémentations par LT4 étaient différentes, certaines étant adaptées individuellement aux concentrations de TSH, d'autres utilisant des doses fixes de LT4. Les valeurs seuils de TSH recommandées avant la grossesse : 2,5 mUI/L selon les directives de l'Endocrine Society, n'étaient pas toujours disponibles dans la publication de l'essai.</p> <p>Résultats</p> <p>Le traitement par LT4 :</p> <ul style="list-style-type: none"> – a entraîné un taux d'accouchement nettement plus élevé ; – a considérablement réduit le taux de fausse couche ; – a entraîné un nombre d'ovocytes fécondés et un taux d'implantation plus élevés ; – n'a eu aucun effet sur le taux de grossesse clinique. <p>Dans la méta-analyse rapportée ici, la supplémentation en LT4 versus placebo/pas de traitement a démontré une augmentation significative des taux d'accouchement, l'implantation d'embryons, ainsi qu'une diminution significative des fausses couches.</p>

Essais cliniques randomisés contrôlés :

- *Levothyroxine in euthyroid thyroid peroxidase antibody positive women with recurrent pregnancy loss (T4LIFE trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, van Dijk et al., 2022 (119)*
- *Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception, Dhillon-Smith et al., 2019 (TABLET trial) (118)*
- *Effect of Levothyroxine on Miscarriage Among Women With Normal Thyroid Function and Thyroid Autoimmunity Undergoing In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Randomized Clinical Trial, Wang et al., 2017 (139)*

Résultats des essais cliniques randomisés sur la conduite à tenir

1 ^{er} auteur, année, référence	Résultats
Van Dijk, 2022, Pays-Bas (119)	<p><i>Levothyroxine in euthyroid thyroid peroxidase antibody positive women with recurrent pregnancy loss (T4LIFE trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial</i></p> <p>Objectif : les femmes anti-TPO positives ont un risque plus élevé de fausses couches à répétition. Les données probantes pour savoir si la lévothyroxine améliore l'issue de la grossesse chez ces femmes sont rares. Les recommandations internationales sont contradictoires du fait d'un manque de preuves de bonne qualité sur l'efficacité du traitement par de la lévothyroxine. L'objectif de cet essai était de déterminer si la lévothyroxine augmente les taux de naissances vivantes chez les femmes avec des fausses couches à répétition ayant une thyroïde normale et anti-TPO positives,</p> <ul style="list-style-type: none"> – Essai international : 13 hôpitaux aux Pays-Bas, 1 hôpital au Danemark et 1 hôpital en Belgique, conduit entre janvier 2013 et septembre 2019. – Randomisation avant conception : groupe lévothyroxine : n = 94 ; groupe placebo n = 93. – Inclusion : femmes avec au moins 2 antécédents de fausses couches ou plus, anti-TPO positifs, euthyroïdiennes, TSH dans les normes de référence internationales (intervalles de référence des kits utilisés dans les centres participant à l'essai). – Intervalle de référence des centres : de 0,3 à 5 mUI/L selon le kit utilisé (0,4 à 4 mU/L pour la plupart des kits). – Posologie en fonction du poids (kg) et de la TSH (mU/L) lors du dépistage : <ul style="list-style-type: none"> - TSH < 0,1 mUI/L : dose de LT4 de 0,5 µg/kg ; - TSH de 1,0 à 2,5 mUI/L : dose de LT4 de 0,75 µg/kg ; - TSH > 2,5 mUI/L : dose de LT4 de 1,0 µg/kg. – Dosage de la TSH en préconceptionnel, au 1^{er} trimestre de grossesse (avant 12 semaines de gestation) au 2^e trimestre (avant 20 semaines de gestation). – TSH préconceptionnel groupe LT4 : 2,10 mUI/L (1,40 à 3,11) ; groupe placebo : 2,00 mUI/L (1,36 à 2,70). – Si la TSH était > à l'intervalle de référence des centres : arrêt du médicament à l'étude et prise en charge par un endocrinologue. Si la TSH était dans l'intervalle de référence des centres : poursuite jusqu'à la fin de la grossesse. – Critère de jugement : taux de naissances après 24 semaines de gestation. <p>La TSH au 1^{er} et au 2^e trimestre était inférieure dans le groupe LT4 vs groupe placebo :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1^{er} trimestre : TSH groupe LT4 : 1,37 mUI/L (IQR 0,65-2,16) vs 1,79 mIU/L (1,30-2,68) ; – 2^e trimestre : TSH groupe LT4 : 1,52 mUI/L (0,92-1,93) vs 1,90 mIU/L (IQR 1,14-2,40). <p>Conduite des 2 analyses <i>post hoc</i> en sous-groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – TSH préconceptionnelle avec un seuil de 2,5 mUI/L ; – effet de la LT4 chez des femmes avec 3 fausses couches à répétition ou plus ; <ul style="list-style-type: none"> ⇒ dans les 2 cas, pas d'impact de la LT4 sur le taux de naissances.

Conclusion : la lévothyroxine n'a pas entraîné d'augmentation du taux de naissances vivantes chez des femmes euthyroïdiennes anti-TPO positives avec des fausses couches à répétition. Nous ne conseillons pas l'utilisation systématique de la lévothyroxine chez ces femmes.

Dhillon-Smith, 2019, Royaume-Uni (118)	<p>Les anticorps anti-TPO sont associés à un risque accru de fausse couche et d'accouchement prématuré, même lorsque la fonction thyroïdienne est normale.</p> <p>Essai contrôlé en double aveugle (essai TABLET) pour déterminer si le traitement par LT4 augmenterait les taux de naissances vivantes après au moins 34 semaines de gestation chez les femmes euthyroïdiennes ayant des anticorps anti-TPO et des antécédents de fausse couche ou d'infertilité.</p> <p>Recrutement élargi pour inclure les femmes qui recevaient un traitement pour infertilité, comme les données des études de cohorte avaient montré une association entre fausse couche et auto-anticorps thyroïdiens dans la population avec infertilité. Cela a également permis de généraliser les résultats aux deux populations.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Inclusion de 1 420 femmes de 49 hôpitaux au Royaume-Uni ayant été testées pour les anti-TPO et pour la fonction thyroïdienne, ayant des antécédents d'avortement ou d'infertilité et essayant de concevoir dans les 12 derniers mois soit de façon naturelle soit par AMP. Les femmes étaient exclues si elles recevaient un traitement pour un trouble de la thyroïde, avaient une maladie cardiaque ou recevaient de l'amiodarone ou du lithium. – Euthyroïdie définie par une TSH comprise entre 0,44 et 3,63 mUI/L. – 952 femmes randomisées, 476 ont reçu 50 µg une fois par jour de LT4 et 476 femmes un placebo avant la conception et jusqu'à la fin de la grossesse.
--	--

Données TSH (sources : article et annexes)

TSH à l'initiation (prérandomisation) :	
Groupe LT4 (n = 476)	Groupe placebo (n = 476)
TSH ≤ 2,5 mUI/L n = 329	TSH ≤ 2,5 mUI/L n = 330
TSH > à 2,5 mUI/L n = 147	TSH > à 2,5 mUI/L n = 146
Médiane 2,10 (1,51 – 2,74 mUI/L)	
TSH post-randomisation (avant grossesse)	
3 mois : médiane 1,33 [0,74 – 2,00]	Médiane : 2,11 [1,50 – 2,97]
6 mois : 1,64 [1,10 – 2,39]	2,10 [1,50 – 2,60]
9 mois : 1,73 [1,28 – 2,53]	1,94 [1,62 – 2,45]
En cours de grossesse	
6-8 semaine : 1,36 [0,85 – 1,98]	2,05 [1,38 – 2,80]
16-18 semaines : 1,31 [0,94 – 1,70]	1,60 [1,12 – 2,20]
28 semaines : 1,30 [0,81 – 1,61]	1,50 [1,10 – 1,95]
TSH des femmes à l'initial avec naissance vivante à 34 semaines de gestation	
TSH ≤ 2,5 mUI/L ; n = 121	n = 120
TSH > à 2,5 mUI/L ; n = 55	n = 58

Dans cet essai multicentrique, randomisé et contrôlé par placebo, l'utilisation de la lévothyroxine à la dose de 50 µg, initiée avant la conception et poursuivie tout au long de la grossesse, n'entraîne pas un taux plus élevé de naissances vivantes après au moins 34 semaines de gestation que le placebo chez des femmes euthyroïdiennes ayant des anticorps anti-TPO. Il s'agit de femmes ayant des antécédents de fausse couche ou d'infertilité. Il n'y a pas eu non

	<p>plus d'effet significatif sur les autres issues de grossesse ou néonatales, y compris l'incidence des fausses couches et des naissances prématurées.</p> <p>Limites : dose fixe de 50 µg/jour de LT4, indépendamment du poids, de la concentration de TSH.</p>
Wang, 2017, Chine (139)	<p>Objectif : déterminer l'effet de la lévothyroxine sur les fausses couches chez les femmes subissant une FIV avec transfert d'embryons ayant une fonction thyroïdienne normale et des auto-anticorps thyroïdiens positifs.</p> <p>Design : essai de supériorité monocentrique, randomisé, ouvert, portant sur 600 femmes anti-TPO positives et une fonction thyroïdienne normale et traitées pour infertilité à Pékin.</p> <p>Dose de LT4 : si TSH de 2,5 mUI/L ou plus, la dose initiale était de 50 µg/jour ; si TSH < à 2,5 mUI/L, la dose initiale était de 25 µg/jour.</p> <p>Pour les personnes pesant moins de 50 kg, la dose initiale a été diminuée de 50 %.</p> <p>La dose de lévothyroxine a été dosée de façon à maintenir la TSH entre 0,1 et 2,5 mUI/L au cours du premier trimestre, 0,2 à 3,0 mUI/L au deuxième trimestre et 0,3 à 3,0 mUI/L au troisième trimestre.</p> <p>Les femmes randomisées dans le groupe d'intervention (n = 300) ont commencé la LT4 entre 2 et 4 semaines avant l'hyperstimulation ovarienne et l'ont poursuivie jusqu'à la fin de la grossesse. Les femmes du groupe témoin (n = 300) n'ont pas reçu de LT4.</p> <p>Le traitement était poursuivi en cas de grossesse clinique. Pendant la grossesse, la LT4 a été dosée en fonction de la TSH.</p> <p>Conclusion : parmi les femmes qui ont une fonction thyroïdienne intacte et positives pour les anticorps anti-TPO et subissant une FIV avec transfert d'embryons, le traitement avec la lévothyroxine <i>versus</i> pas de traitement n'a pas réduit les taux de fausses couches ni augmenté les taux de naissances vivantes.</p>

Études de cohorte observationnelle :

- *Comparison of reproductive outcomes in subclinical hypothyroidism women with high-normal versus low-normal thyroid-stimulating hormone levels after treatment with levothyroxine, Zhang et al., 2022* ([172](#))
- *The Prevalence of Thyroid Dysfunction and Autoimmunity in Women With History of Miscarriage or Subfertility, Dhillon-Smith et al., 2020* ([124](#))

Résultats des études de cohorte observationnelle sur la conduite à tenir

1 ^{er} auteur, année, référence	Résultats
Zhang, 2022, Chine (172)	<p>Cette étude visait à étudier l'impact de TSH normalement élevées par rapport à des valeurs basses sur les résultats de la reproduction chez les femmes subissant leur premier cycle de fécondation <i>in vitro</i> et de transfert d'embryon.</p> <p>Étude de cohorte rétrospective. Les patientes ont été divisées en groupes :</p> <p>TSH < 2,5 mUI/L et \geq 0,27 mUI/L et TSH \geq 2,5 mUI/L et < 4,2 mUI/L en fonction des valeurs de TSH après le traitement par LT4.</p> <p>Au total, 6 002 femmes, dont 548 femmes traitées par LT4, ont finalement été incluses dans cette étude. Parmi les femmes traitées par LT4, 129 femmes avaient des TSH basses dans l'intervalle de référence et 167 femmes avaient des TSH hautes dans l'intervalle de référence.</p> <p>Résultat : pas de différence entre les groupes sur les résultats cliniques et obstétriques après le traitement par LT4. Cependant, la question de savoir s'il est approprié de fixer 2,5 mUI/L comme objectif de traitement avant FIV/ICSI reste à déterminer dans d'autres études bien conçues.</p>

<p>Dhillon-Smith, 2020, Royaume- Uni (124)</p>	<p>Décrire la prévalence et les facteurs associés aux phénotypes de troubles thyroïdiens chez les femmes asymptomatiques avant la conception (étude reliée à l'essai TABLET).</p> <p>Étude de cohorte observationnelle, 49 hôpitaux à travers le Royaume-Uni entre 2011 et 2016.</p> <p>19 350 femmes âgées de 16 à 41 ans ayant des antécédents de fausse couche ou d'hypofertilité planifiant une grossesse.</p> <p>Euthyroïdie définie par une TSH comprise entre 0,44 et 4,50 mUI/L ; division en 2 sous-groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – TSH comprises entre 0,44 et 2,49 mUI/L et – TSH comprises entre 2,50 mUI/L et 4,50 mUI/L ; <p>le sous-groupe TSH de 2,50 mUI/L à 4,50 mUI/L était considéré en hypothyroïdie fruste selon le seuil fixé à 2,5 mUI/L.</p> <p>2 autres sous-groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – hypothyroïdie fruste modérée : TSH de 4,51 à 10 mUI/L – hypothyroïdie fruste sévère TSH > 10 mUI/L. <p>Prévalence d'anti-TPO : 9,5 % ; détermination de la relation entre la concentration de TSH et la prévalence pour des anti-TPO positifs.</p> <p>Prévalence plus faible d'anti-TPO positifs dans le sous-groupe 0,44 à 2,5 mUI/L (augmente avec valeur de TSH).</p> <p>Résultats de prévalence :</p> <ul style="list-style-type: none"> – hypothyroïdie fruste sévère TSH > 10 mUI/L : 0,2 % ; – hypothyroïdie fruste modérée TSH entre 4,51 et 10 mUI/L : 2,2 % ; – hypothyroïdie fruste en abaissant le seuil à 2,5 mUI/L : 19,9 %. <p>Un seuil de TSH de 2,50 mUI/L pour définir une hypothyroïdie fruste entraîne une proportion significative de femmes nécessitant potentiellement un traitement par de la lévothyroxine.</p> <p>De nombreux cliniciens dépistent et traitent une hypothyroïdie fruste pour une $TSH \geq 2,50 \text{ mUI/L}$ et une T4L normale chez les femmes hypofertiles ou ayant des antécédents de fausse couche, malgré l'incertitude persistante sur les avantages de cette stratégie.</p> <p>Des essais randomisés de grande envergure sont nécessaires pour établir si le traitement en pré-conceptionnel par la LT4 d'hypothyroïdie fruste légère avec ou sans positivité en anti-TPO est bénéfique afin de guider la décision clinique.</p>
--	--

Synthèse de la littérature

Hypothyroïdie avérée

La conduite à tenir en cas d'hypothyroïdie avérée pour les femmes infertiles ayant un désir de grossesse fait consensus parmi les recommandations. Huit recommandations sont en faveur de la supplémentation par de la lévothyroxine ([19](#), [105](#), [107](#), [110](#), [157-160](#)).

Quatre recommandations ([19](#), [107](#), [158](#), [159](#)) précisent de traiter en cas d'hypothyroïdie avérée par de la lévothyroxine avant la conception. La recommandation de l'ETA précise de débuter le traitement rapidement.

L'objectif étant, malgré des données imparfaites :

- de prendre en charge de façon adéquate une hypothyroïdie avérée (risque sur la fertilité et l'issue de la grossesse) ;
- de normaliser la fonction thyroïdienne de femmes infertiles ayant un désir de grossesse ; les troubles hormonaux sont généralement restaurés (cycle menstruel, amélioration potentielle de la fertilité).

La recommandation polonaise précise qu'en cas de procédure d'AMP, les femmes traitées doivent être équilibrées avec comme objectif une TSH < 2,5 mUI/L ([105](#)).

L'Endocrine Society ([110](#)) recommande, en cas d'hypothyroïdie avérée en début de grossesse avec une TSH de 2,5 à 10 mUI/L, des doses de LT4 de 50 µg/j ou plus.

La recommandation de l'ESHRE ([159](#)) précise de traiter par de la lévothyroxine en cas d'hypothyroïdie avérée avant la conception, mais également en début de gestation chez les femmes présentant des fausses couches à répétition.

Hypothyroïdie fruste

Les recommandations récentes : ETA 2021 ([19](#)), ATA 2017 ([107](#)), ASRM 2015 ([160](#)) ainsi que le consensus SOGC ([158](#)) se basent sur une valeur seuil de TSH > à 4 mUI/L (ou si la valeur est > à la limite supérieure de l'intervalle de référence du test utilisé) pour définir une hypothyroïdie fruste.

L'ETA ([19](#)) propose de définir une hypothyroïdie fruste et d'initier un traitement avec de la LT4 à partir d'une valeur seuil de TSH > 4,0 mUI/L (ou si la valeur de TSH est > à limite supérieure de l'intervalle de référence du test utilisé si celle-ci est > à 4). L'objectif du traitement par la LT4 chez les femmes, atteintes ou pas d'auto-immunité thyroïdienne, est de maintenir une TSH < à 2,5 mUI/L. Il en est de même pour la recommandation polonaise qui préconise de maintenir une TSH < à 2,5 mUI/L en cas de traitement de l'infertilité et en particulier en cas d'AMP ([157](#)). Ces deux recommandations suggèrent également que le traitement par la LT4 soit amorcé dans les quatres semaines avant une hyperstimulation ovarienne afin de maintenir des concentrations de TSH < 2,5 mUI/L ([19](#), [157](#)).

En revanche, si la TSH est comprise entre 2,5 mUI/L et 4 mUI/L (ou limite supérieure de l'intervalle de référence du test utilisé si celle-ci est > à 4), elles suggèrent d'initier le traitement par de la LT4 avant une hyperstimulation ovarienne, au cas par cas (selon l'âge, si fausses couches répétées....).

L'ATA ([107](#)) recommande également un objectif de traitement qui est d'atteindre une TSH < 2,5 mUI/L en cas d'hypothyroïdie fruste et de désir de grossesse par procréation médicalement assistée, même si selon l'ATA, les résultats ne diffèrent pas entre une TSH entre 2,5 et 5 mUI/L et une TSH < 2,5 mUI/L. Par prudence, elle recommande de traiter toute élévation de TSH > 2,5 mUI/L en cas d'AMP.

L'ASRM ([160](#)) recommande :

- qu'en cas de TSH > 4 mUI/L, de traiter par LT4 pour maintenir des concentrations < 2,5 mUI/L ;
- qu'en cas de TSH entre 2,5 et 4 mUI/L, du fait de données limitées :
 - soit de surveiller la TSH et d'initier un traitement lorsque la TSH est > 4 mUI/L,
 - soit d'initier un traitement pour maintenir une TSH < 2,5 mUI/L.

En effet, les preuves sont insuffisantes en termes d'amélioration de la grossesse et des taux de fausses couches en cas de traitement par LT4 si la TSH se situe entre 2,5 et 4,0 mUI/L.

Le consensus SOGC ([158](#)) fixe également le seuil à 4 mUI/L ; la TSH doit être > 4,0 mUI/L de façon persistante avec une confirmation à 4 semaines d'intervalle. Il ne précise pas l'objectif de traitement mais déconseille de traiter par de LT4 en cas d'élévation mineure de la TSH.

Pour l'AACE/ATA ([52](#)), le traitement par de la LT4 doit être envisagé en cas de TSH entre 2,5 mUI/L et la limite supérieure de l'intervalle de référence d'un laboratoire donné en cas de procréation médicalement assistée.

Pour l'Endocrine Society ([110](#)), le traitement par de la LT4 à faible dose est recommandé en cas de TSH > 2,5 mUI/L en prénatal (ou au moment du test), afin de maintenir la TSH < 2,5 mUI/L.

Pour ces recommandations qui sont plus anciennes et datent de 2012, le seuil d'intervention est fixé à 2,5 mUI/L avec pour objectif de traitement, une TSH inférieure à 2,5 mUI/L.

L'ESHRE 2018 (159) souligne que les preuves sont contradictoires concernant l'effet du traitement par de la lévothyroxine pour les femmes souffrant d'hypothyroïdie fruste et de fausses couches à répétition. Elle préconise de vérifier la TSH en début de gestation (7 à 9 semaines) et de traiter par de la LT4 compte tenu du rapport bénéfices/risques sans indiquer d'objectif de traitement.

Concernant les anticorps anti-TPO et la conduite à tenir

Il n'y a pas de position consensuelle émanant des recommandations.

L'ETA (19) suggère le traitement en cas d'auto-immunité et de TSH > 2,5 mUI/L et < 4,0 mUI/l avec de faibles doses de LT4 avant la stimulation ovarienne au cas par cas (si fausses couches à répétition, âge > 35 ans, cause ovarienne d'hypofertilité...) ; en cas de TSH > 4 mUI/L, l'auto-immunité n'intervient pas dans la recommandation de traiter par de la LT4.

En revanche, la recommandation polonaise (157) ne recommande pas en routine le traitement par de la LT4 de femmes euthyroïdiennes en cas d'AMP et d'anti-TPO/anti-Tg élevés. Le statut vis-à-vis des anticorps anti-TPO n'intervient pas dans sa suggestion de traiter au cas par cas en cas de TSH entre 2,5 mUI/L et la limite supérieure de l'intervalle de référence.

L'ATA (107) recommande par prudence de traiter en cas d'hypothyroïdie fruste et de TSH > 2,5 mUI/L en cas d'AMP et suggère, malgré le manque de preuves, que de faibles doses de LT4 soient envisagées chez des femmes euthyroïdiennes anticorps anti-TPO positives en cas d'AMP.

L'ASRM (160) indique que la LT4 peut améliorer l'issue de grossesse en cas d'anticorps anti-TPO positifs, en particulier si la TSH est > 2,5 mUI/L.

L'AACE/ATA (52) préconise d'envisager un traitement par de la LT4 en cas d'anticorps anti-TPO positifs et de TSH > 2,5 mUI/L en cas d'AMP, voire même chez des femmes euthyroïdiennes atteintes d'auto-immunité en cas d'antécédent de fausse couche ou d'hypothyroïdie.

L'Endocrine Society (110) n'émet pas de recommandation particulière à l'exception de la surveillance de la TSH en cas de positivité en anticorps anti-TPO connue du fait d'un risque accru de fausse couche, d'accouchement prématuré et d'évolution vers une hypothyroïdie.

Pour le consensus de la SOGC (158), la stratégie de prise en charge des patientes souffrant d'hypothyroïdie fruste ayant des anticorps antithyroïdiens est incertaine (manque de données).

Concernant la revue *Cochrane* et les méta-analyses, les résultats sont contradictoires ; néanmoins elles se rejoignent sur le constat de la nécessité de disposer de données de bonne qualité (essais contrôlés randomisés).

La revue *Cochrane* de Aktar et al. (173) a tenté d'analyser l'effet de la supplémentation par de la lévothyroxine dans deux populations différentes de femmes hypofertiles : soit souffrant d'hypothyroïdie fruste, soit souffrant d'auto-immunité thyroïdienne et euthyroïdiennes. Cette revue *Cochrane* n'a pas conduit d'analyse statistique ni formulé de conclusions devant l'hétérogénéité des populations et devant des preuves de très faible qualité. Elle souligne la nécessité de disposer de preuves supplémentaires de bonne qualité.

La méta-analyse/revue systématique de Rao et al. 2018 (174), basée sur les mêmes essais contrôlés randomisés que ceux de la revue *Cochrane* de Aktar et al. 2019, conclut quant à elle aux effets bénéfiques de la lévothyroxine sur la réduction du risque de fausses couches chez les patientes souffrant

d'auto-immunité thyroïdienne et d'hypothyroïdie fruste ayant recours à l'AMP. Cependant, sans effets bénéfiques sur les autres issues obstétricales.

Les méta-analyses/revues systématiques de Li et al. et Velkeniers et al. (175, 176) concluent aux effets bénéfiques de la supplémentation par de la LT4 sur différents paramètres obstétricaux mais soulignent les limites de la méta-analyse et la nécessité de mettre en place des études à grande échelle de bonne méthodologie.

Des essais cliniques randomisés contrôlés récents, conduits dans une population de femmes euthyroïdiennes anti-TPO positives (T4LIFE Trial) (119), (TABLET Trial) (118) et celui conduit par Wang et al. en 2017 (139) n'ont pas montré de bénéfice du traitement par de la LT4 avant la conception et durant la grossesse chez des femmes euthyroïdiennes anticorps anti-TPO positives sur l'incidence des fausses couches, le taux de naissances vivantes.

Dans l'essai T4LIFE Trial (119), il s'agissait de femmes avec au moins deux antécédents de fausses couches ou plus. Différentes doses de LT4 étaient proposées selon la concentration de la TSH et le poids corporel. Il n'y avait pas d'objectif thérapeutique fixé. Les femmes pouvaient participer à l'étude avant la conception et poursuivre l'étude (au premier et au deuxième trimestre) si la concentration de la TSH n'était pas > l'intervalle de référence utilisé dans le centre participant à l'essai. Néanmoins, les données montrent que dans les deux groupes, les valeurs de TSH sont < 2,5 mUI/L au 1er et 2e trimestre.

Dans l'essai TABLET (118), il s'agissait de femmes ayant des antécédents de fausse couche ou d'infertilité et traitées pour leur infertilité. L'objectif thérapeutique était une TSH < 4 mUI/L mais les résultats ont montré qu'en moyenne la TSH était < 2,5 mUI/L dans les deux groupes à tous les stades de la grossesse.

Dans l'essai de Wang et al. (139), il s'agissait de femmes traitées pour infertilité, différentes doses de LT4 étaient utilisées en fonction de la concentration de la TSH et calculées de façon à maintenir la TSH entre 0,1 et 2,5 mUI/L au cours du premier trimestre.

Concernant le lien potentiel entre l'auto-immunité maternelle et le neurodéveloppement de l'enfant :

Un seul essai clinique randomisé (Lazarus et al. 2012) cité dans la recommandation de l'ASMR 2015 a montré que le traitement par de la LT4 de l'hypothyroïdie fruste n'améliore pas les issues neurodéveloppementales de l'enfant.

9. Auditions d'expertes du 15 mars 2022

9.1. Audition du Pr Sophie Christin Maitre

Pr Sophie Christin-Maitre : cheffe du service endocrinologie, diabétologie et endocrinologie de la reproduction, hôpital Saint-Antoine, Sorbonne Université, Paris. Membre de la commission de lutte contre l'infertilité ; experte auprès de l'Agence de biomédecine ; ancien membre du bureau de la Société française d'endocrinologie.

Préambule

Une des difficultés majeures pour formuler des réponses est liée au fait qu'il n'y a peu, voire pas de données brutes : il n'y a pas d'études randomisées contrôlées susceptibles de répondre à la majorité des questions posées ci-après ; il y a beaucoup de méta-analyses et de méta-analyses de méta-analyses.

Concernant le dépistage des anti-TPO : il s'agit d'un chapitre complexe, sujet à controverses, il y a très peu (voire pas) de données fiables, aussi, il est compliqué d'apporter des réponses sans données prouvées.

Concernant la conduite à tenir : il s'agit d'une question complexe car il y a peu d'études randomisées faites avant le début de la grossesse, le traitement ayant été donné tardivement au 2^e trimestre de la grossesse.

Le seuil d'intervention pour initier un traitement par de la LT4 dans cette population fait l'objet de controverses par les sociétés savantes.

Question 1 : Faut-il recommander un dépistage universel ou un dépistage ciblé d'anomalies de la TSH en cas de désir de grossesse ?

Dépistage sur une population ciblée car la probabilité d'une hypothyroïdie est de 2 à 4 % environ.

Question 2 : En cas de dépistage ciblé, quelles femmes présentant quels facteurs de risque sont à dépister ?

Deux populations de femmes sont à considérer : les femmes infertiles ayant ou non recours à l'AMP et les femmes fertiles avec une grossesse obtenue de manière naturelle.

Pour ces deux populations : dépistage ciblé d'anomalies de la TSH : se reporter aux critères de l'ATA 2017 parmi lesquels font partie les femmes infertiles, les femmes ayant des antécédents de fausse couche, d'accouchement prématuré.

Au sujet de l'âge pour le dépistage d'anomalies de la TSH :

L'âge moyen de la première grossesse en France est de 31 ans, aussi :

- en cas de cycles réguliers et de souhait de grossesse après 30 ans mais avant 35 ans : ne pas faire de bilan systématique car sinon cela cible trop de personnes dans la population ;
- en cas de première fausse couche chez une femme âgée de 30 ans : il n'y a pas d'urgence à faire le bilan thyroïdien, attendre la 2^e fausse couche ;
- pour les femmes de moins de 35 ans en cas d'infertilité depuis 1 an (et rapports réguliers pendant au moins 1 an) : dosage de la TSH préconisé ;
- pour les femmes de plus de 35 ans : faire un bilan 6 mois après le début des rapports réguliers (ne pas attendre 1 an avant d'initier un bilan car la réserve ovarienne est diminuée) ;

- en cas de fausse couche chez une femme âgée de 35 ans : faire un bilan thyroïdien ;
- entre 30 et 35 ans : le dosage de la TSH est à considérer en fonction du contexte.

Pour rappel : le dosage de la TSH est à faire avant tous les autres bilans plus spécialisés pour des fausses couches à répétition à partir de la troisième fausse couche.

Question 3 : Est-il nécessaire de confirmer une valeur anormale de la TSH ? à combien de semaines d'intervalle ? pour quelles valeurs de TSH ?

Selon une étude danoise récente (135), seules 49 % des femmes enceintes ont, en début de grossesse, une TSH élevée confirmée lorsque le dosage est renouvelé à 3 ou 4 semaines d'intervalle. Une autre étude récente (136) a montré que la concentration de TSH au cours de la journée chez une femme en début de grossesse pouvait varier de 40 %.

Considérer une valeur de 4 mUI/L comme valeur anormale de TSH pour ne pas surtraiiter les femmes sachant que le bénéfice n'est pas démontré malgré le débat sur la conduite à tenir entre 2,5 mUI/L et 4 mUI/L. Recontrôler à 4 semaines d'intervalle.

En cas de désir de grossesse

En population ciblée : le dosage de la TSH est utile en cas de cycles irréguliers.

Faire de la prévention vis-à-vis de l'infertilité pour initier une grossesse rapidement afin d'éviter de recourir à un parcours d'AMP.

En cas de parcours AMP

Si AMP et TSH anormale : traiter rapidement plutôt que d'attendre le contrôle à 4 semaines d'intervalle.

Question 4 : À quel moment dépister des anomalies de la TSH ?

En cas de désir de grossesse

En cas de facteur de risque et/ou en cas d'infertilité : le dosage de la TSH fait partie du bilan d'infertilité. Dosage de la TSH à faire en même temps que le bilan d'infertilité, soit en début de cycle entre J2 et J4 associé à la FSH, LH, estradiol...

En cas de parcours AMP

Lors du bilan d'infertilité avant le parcours d'AMP, redemandé probablement au moment de l'initiation des traitements inducteurs.

- Si la TSH était normale lors du 1er bilan, (en cas de bilan datant de moins de 6 mois), ne pas la redemander lors de l'AMP ;
- Si la TSH était anormale, recontrôler au moment de l'AMP et selon la nature de l'hypothyroïdie (fruste ou avérée).

Question 5 : Y a-t-il des précautions particulières pour le dépistage d'anomalies de la TSH en cas de parcours AMP ? Si oui, quel impact pour le dépistage à proposer aux patientes ?

Il faut considérer le délai de prise en charge.

Remarques :

- En cas de traitement de l'infertilité par du citrate de clomifène ou par stimulation simple, il n'y a pas d'élévation importante de l'estradiol ne modifiant pas transitoirement la concentration de TSH.

- La FIV ne constitue pas la majorité des traitements d'infertilité en France (en cas de FIV, l'estriadiol est très fortement augmenté, 10 à 20 fois le taux de base, induisant de fortes augmentations transitoires des concentrations de TSH).
- Il est important d'améliorer la formation des médecins pour une prise en charge initiale optimale pour éviter que les femmes ne se retrouvent en AMP

Question 6 : Est-il pertinent de dépister des anomalies de la TSH en cas de positivité connue en anticorps anti-TPO ?

En cas de désir de grossesse, d'antériorité de TSH normale et d'anticorps anti-TPO positifs : le dosage de la TSH est à demander (terrain auto-immun connu). Pour les femmes enceintes : TSH au premier trimestre si les anticorps anti-TPO sont connus positifs.

En pratique : ne pas préconiser le dosage des anticorps anti-TPO sans avoir le dosage de la TSH.

Question 7 : Pour quelle valeur anormale de TSH préconisez-vous un dosage de T4L ?

Pour une valeur de TSH > ou égale à 4 mUI/L.

Question 8 : Préconisez-vous un dosage des anticorps anti-TPO en cas de valeur de TSH anormale ?

- Si la TSH est > 10 mUI/L : le dosage des anticorps anti-TPO est à faire ;
- Si la TSH est comprise entre 4 et 10 mUI/L : en fonction du contexte ;
- Si la TSH est comprise entre 2,5 et 4 mUI/L : il n'y a pas de preuves, position en défaveur du dosage des anticorps anti-TPO.

Question 9 : Quel serait l'intérêt du dépistage en pratique clinique des anticorps anti-TPO ?

Le dépistage doit avoir un intérêt pour une conduite thérapeutique différente avec un bénéfice important. Les données sur les anticorps anti-TPO sont peu solides, l'intérêt n'est pas démontré.

Pas d'intérêt démontré du dépistage des anticorps anti-TPO en cas de grossesse sur le risque d'hypertension gestationnelle, de prééclampsie, d'accouchement prématuré.

La fausse couche à répétition est une situation particulière : la positivité des anticorps anti-TPO peut être liée à la survenue de fausses couches et pourrait être soit la cause soit le reflet d'un terrain auto-immun.

Si les anticorps anti-TPO sont positifs et la TSH normale : surveiller la TSH dans le post-partum.

Question 10 : Préconisez-vous le dépistage des anticorps anti-TPO ?

cf. ce qui a été dit ci-dessus.

Question 11 : Y a-t-il un intérêt pour doser les anticorps anti-Tg en pratique clinique ?

Il n'y a pas d'intérêt.

Question 12 : Quelles préconisations en termes de surveillance et de traitement en cas de grossesse par méthode naturelle et en cas d'AMP, en cas d'anticorps anti-TPO positifs et d'hypothyroïdie fruste, ou d'hypothyroïdie avérée ?

La présence d'une hypothyroïdie fruste et à plus forte raison d'une hypothyroïdie avérée va conditionner la prise en charge avec une surveillance toutes les 6 semaines ou tous les 2 mois.

En cas d'anticorps anti-TPO positifs, cela signe un terrain auto-immun.

En cas d'hypothyroïdie fruste (et à plus forte raison d'hypothyroïdie avérée) et d'anticorps anti-TPO : c'est un argument supplémentaire pour être plus incisif, traiter et suivre le bilan régulièrement.

Question 13 : Quelle place pour l'échographie durant la grossesse en cas d'anticorps anti-TPO positifs ?

Elle n'a pas d'intérêt même en cas de nodules. La positivité des anticorps anti-TPO n'est pas une indication à une échographie.

Question 14 : Quels sont les seuils de TSH pour définir une hypothyroïdie fruste : TSH > 2,5 mUI/L ? TSH > 4,0 mUI/L ?

Un maintien strict d'une TSH < 2,5 mUI/L avant la conception ne semble pas présenter d'effets bénéfiques sur les résultats de l'AMP, sur la fertilité : le bénéfice entre 2,5 et 4 mUI/L n'est pas démontré. Le seuil de 2,5 mUI/L n'est plus retenu comme impératif, c'est plutôt le seuil de 4 mUI/L qui est retenu :

- en préconceptionnel : seuil de 4 mUI/L ;
- en cas de parcours AMP : seuil de 4 mUI/L ;
- en début de grossesse : seuil de 4 mUI/L.

Remarque : Entre 2,5 et 4 mUI/L, on risque de surtraiter avec de possibles retentissements sur l'enfant.

Question 15 : Quel suivi du bilan thyroïdien quand la grossesse a débuté ?

En cas de parcours d'AMP ou en cas de grossesse naturelle avec TSH normale : pas de nécessité de recontrôler pendant la grossesse.

En cas de traitement : toutes les 6 semaines ou tous les 2 mois.

Question 16 : À partir de quel seuil d'intervention de TSH et à quelle dose initier un traitement par LT4 ?

En cas de parcours AMP, d'antécédents de fausse couche, d'accouchement prématuré, en absence d'antécédents : seuil de 4 mUI/L pour les situations évoquées.

Si la TSH est > 4 mUI/L :

- initier un traitement par LT4 car il peut y avoir un bénéfice sur le déroulé de la grossesse (HTA, accouchement prématuré) ;
- en cas de fausse couche, il y a des arguments en faveur du traitement par LT4 mais cela n'est pas démontré de manière formelle ;
- en cas de parcours AMP, le traitement est à initier rapidement ;
- le bénéfice du traitement entre 2,5 et 4 mUI/L n'est pas démontré même si cela était la règle il y a quelques années. Les données plus récentes suggèrent que l'impact d'une TSH entre 2,5 et 4 mUI/L est probablement très modéré sur le déroulé de la grossesse ;
- concernant la dose d'initiation : démarrer à 50 µg ou 75 µg mais pas plus et augmenter selon la concentration de la TSH ;

- ne pas systématiquement surtraiter entre 2,5 et 4 mUI/L.

Exemple : pour une femme ayant fait des fausses couches à répétition avec un bilan étiologique négatif et des anticorps anti-TPO positifs : il s'agit d'une situation qui peut justifier le traitement par LT4 même si le rôle de la LT4 n'est pas démontré de manière formelle à ce jour sur le bon déroulé de la grossesse. L'essai clinique récent (T4LIFE trial) de van Dijk et al, ([119](#)) montre qu'il ne semble pas y avoir de bénéfice à traiter.

Question 17 : Quel est l'objectif du traitement : obtention et maintien d'une TSH < 2,5 mUI/L ? ou d'une TSH < 4,0 mUI/L ?

En cas de parcours AMP, d'antécédents de fausse couche, d'accouchement prématuré, en absence d'antécédents particulier :

- maintien d'une TSH < à 4 mUI/L ;
- pas de démonstration que le taux de succès de l'AMP soit meilleur si la TSH est < 2,5 mUI/L par rapport à une TSH < 4 mUI/L.

Question 18 : Pour les femmes souffrant d'hypothyroïdie et substituées :

Est-il nécessaire d'augmenter les doses pendant la grossesse ? Informer la patiente en préconceptionnel qu'il faut augmenter les doses d'environ 30 %.

Quel rythme et quelles modalités de surveillance pendant la grossesse ? Faire un dosage de TSH toutes les 6 à 8 semaines, mais cela n'est pas justifié d'en faire tous les mois.

Comment gérer la fin de la grossesse au regard du traitement de substitution ?

- En post-partum : doser la TSH à 1 mois pour évaluer le besoin de diminuer la dose ou pas ; ne pas baisser dès l'accouchement.
- Se baser sur la TSH pour adapter le traitement par LT4, il n'est pas nécessaire de doser la T4L.
- La question n'est pas résolue concernant l'allaitement.

Question 19 : Quel suivi préconiser en fin de grossesse ?

cf. ci-dessus.

Question 20 : Autre(s) point(s) pertinents(s) non évoqué(s) ?

Le dosage de la T4L présente un intérêt quand la TSH est basse en début de grossesse pour distinguer l'hyperthyroïdie de la grossesse *versus* une maladie de Basedow qui survient pendant la grossesse.

Si la TSH est > 4 mUI/L : soit on recontrôle 1 mois plus tard avec le dosage de la T4L en même temps pour définir une hypothyroïdie fruste (mais pas en cas d'AMP car il est préconisé de traiter tout de suite) en gardant à l'esprit la notion de fluctuation des dosages à 1 mois d'intervalle.

Concernant les modalités à distance de l'accouchement (3 mois/6 mois) : si la femme a arrêté d'allaiter, recontrôler le bilan thyroïdien pour ne pas prescrire au long cours des hormones thyroïdiennes si cela n'est pas pertinent.

Il est important d'indiquer qu'il est essentiel de ne pas donner de LT3.

9.2. Audition du Dr Léopoldine Bricaire

Dr Léopoldine Bricaire : endocrinologue à l'hôpital Cochin Port-Royal, formation en médecine de la reproduction (l'hôpital Port-Royal dispose d'un centre d'AMP). Recrutement : patientes ayant des seuils pathologiques de TSH.

Question 1 : Faut-il recommander un dépistage universel ou un dépistage ciblé d'anomalies de la TSH en cas de désir de grossesse ?

Il n'y a pas d'argument pour le dépistage universel clairement démontré dans la littérature. C'est plutôt le dépistage ciblé qui est préconisé dans les dernières recommandations de l'ATA de 2017 notamment en cas : de désir de grossesse, d'antécédents de maladies thyroïdiennes, d'antécédents de maladies auto-immunes, d'antécédents de fausses couches. Pour l'âge : plus de 35 ans.

Question 2 : En cas de dépistage ciblé, quelles femmes présentant quels facteurs de risque sont à dépister ?

Se reporter à la liste des recommandations de l'ATA 2017.

On peut citer notamment pour la population cible à dépister en France lors de la consultation préconceptionnelle :

- antécédents de maladie thyroïdienne, de maladie de Basedow, antécédents de thyroïdite du post-partum, antécédents de maladie auto-immune, âge > 35 ans, en cas d'obésité (si IMC > à 30 kg/m², quel que soit le morphotype), si prise antérieure de LT4, antécédents familiaux de maladie thyroïdienne, chirurgie thyroïdienne...

Question 3 : Est-il nécessaire de confirmer une valeur anormale de la TSH ? à combien de semaines d'intervalle ? pour quelles valeurs de TSH ?

En préconceptionnel, selon la valeur de la TSH, faire un 2ème prélèvement assez rapidement pour confirmer une valeur pathologique dans le même laboratoire (ou dans un 2ème laboratoire en cas de doute sur le dosage).

En cas de valeur correspondant à une hypothyroïdie fruste et en l'absence d'urgence, il est possible d'attendre 1 mois pour reconstrôler.

En cas de désir de grossesse

En cas de TSH > 10 mUI/L : situation d'hypothyroïdie avérée : reconstrôler le dosage et traiter.

En cas de TSH > 4 mUI/L : associer un dosage de la T4L (pour rechercher une hypothyroïdie fruste).

En cas de parcours AMP

Dosage systématique de la TSH selon l'ETA 2021 au moment du bilan initial d'infertilité.

Renouveler le dosage de la TSH en cas d'antécédents de fausse couche, de maladie auto-immune, si la prise en charge en infertilité n'est pas immédiate.

Question 4 : À quel moment dépister des anomalies de la TSH ?

En cas de désir de grossesse

Pour des femmes ayant des facteurs de risque : dépistage au moment de la consultation de gynéologie lorsque la patiente décide d'arrêter sa contraception.

En cas de parcours AMP

Dépistage systématique lors du bilan initial infertilité.

Dosage à renouveler selon le contexte : durée de la prise en charge, en cas de complications, en cas d'échec d'AMP, en cas d'échec de FIV, selon la symptomatologie...

Question 5 : Y a-t-il des précautions particulières pour le dépistage d'anomalies de la TSH en cas de parcours AMP ? Si oui, quel impact pour le dépistage à proposer aux patientes ?

Pas de précautions particulières.

Question 6 : Est-il pertinent de dépister des anomalies de la TSH en cas de positivité connue en anticorps anti-TPO ?

L'auto-immunité thyroïdienne : anticorps anti-TPO et anti-Tg (si dosés) peut induire une hypothyroïdie, aussi, il s'agit d'un point d'alerte sur la surveillance de la TSH.

Question 7 : Pour quelle valeur anormale de TSH préconisez-vous un dosage de T4L ?

Pour une valeur de TSH > 4 mUI/L (ou > limite supérieure de l'intervalle de référence du laboratoire).

Question 8 : Préconisez-vous un dosage des anti-TPO en cas de valeur de TSH anormale ?

Le dosage des anticorps anti-TPO et en parallèle des anticorps anti-Tg est préconisé, même si la plupart des études dans la littérature qui ont montré des effets délétères de l'auto-immunité thyroïdienne sont surtout basées sur les anti-TPO. Néanmoins, quelques études suggèrent aussi un effet délétère des anti-Tg.

En cas de désir de grossesse

Dosage systématique des anticorps anti-TPO quand la TSH > 4 mUI/L.

En cas de TSH entre 2,5 et 4 mUI/L : le dosage des anticorps anti-TPO fait l'objet de discussions. Il était recommandé par l'ATA 2017 mais les études sont moins formelles sur un impact entre 2,5 et 4 mUI/L (voire 5 mUI/L).

En cas de parcours AMP

Les recommandations récentes de l'ETA sont moins strictes sur le dépistage systématique des anticorps anti-TPO.

En situation d'AMP, il est intéressant de les doser systématiquement en cas de TSH > 5 mUI/L pour en termes de terrain auto-immun pouvant poser des difficultés en AMP, même s'il n'y a pas de traitement à proposer.

Question 9 : Quel serait l'intérêt du dépistage en pratique clinique des anticorps anti-TPO ?

L'intérêt du dépistage se justifie en termes de vision clinique d'un terrain auto-immun, notamment en termes de surveillance plus rapprochée de la TSH en cas de grossesse chez ces patientes chez qui la réponse thyroïdienne serait moins efficace en début de grossesse en cas d'anticorps anti-TPO positifs.

Remarques :

En cas de désir de grossesse et d'anticorps anti-TPO positifs : faire une TSH avant la grossesse, et en cas de grossesse déclarée, contrôler la TSH en début de grossesse (surveillance d'une possible hypothyroïdie au décours de la grossesse).

Pour les femmes ayant des anticorps anti-TPO positifs et une TSH normale : espacer les surveillances.

Si la TSH est proche de la limite supérieure de l'intervalle de référence avant la conception et si la TSH s'élève en début de grossesse : il pourra être préconisé des TSH mensuelles, surtout pendant la première moitié de début de grossesse.

Question 10 : Préconisez-vous le dépistage des anti-TPO ?

En cas de désir de grossesse pour les femmes ayant des facteurs de risque : si la TSH est normale même en cas de facteurs de risque : pas de dosage des anti-TPO de façon systématique.

En cas d'AMP : si la TSH est comprise entre 2,5 et 4 mUI/L (ou 5 mUI/L selon les intervalles de référence du laboratoire), les recommandations suggèrent de faire le dosage.

Question 11 : Y a-t-il un intérêt pour doser les anti-Tg en pratique clinique ?

Le dosage des anti-Tg est fait systématiquement à Port-Royal car il existe des patientes qui ont des anti-TPO négatifs et des anti-Tg positifs et qui peuvent avoir une thyroïdite auto-immune en rapport avec les anti-Tg. Cela concerne environ 5 % d'anti-Tg positifs versus 10 à 15 % d'anti-TPO positifs (cf. diapositive ci-dessous).

Pour rappel : dosage des anti-Tg quand les anti-TPO sont négatifs.

Ac anti-thyroïdiens (ATPO/ATG) et grossesse			
F enceintes: 2 à 17%			
F consultant pour infertilité		Belgique	
ATPO	+	+	-
ATG	+	-	+
	8%	4%	5%

Unuane et al, *Thyroid 2013*

Etudes toutes basées sur mesure ATPO et non ATG...

En situation d'AMP : les anticorps anti-Tg donnent une idée du terrain auto-immun et orientent d'un point de vue clinique la prise en charge de ces patientes.

Remarque : en cas d'anti-TPO négatifs et d'anti-Tg positifs, cela ne modifie pas la prise en charge au regard d'une femme ayant des anti-TPO positifs et des anti-Tg négatifs.

Question 12 : Quelles préconisations en termes de surveillance et de traitement en cas de grossesse par méthode naturelle et en cas d'AMP ?

En cas d'anti-TPO positifs et d'hypothyroïdie fruste :

En cas de TSH > 4 mUI/L, de T4L un peu basse et d'anti-TPO positifs : surveillance mensuelle de la TSH au 1er et 2e trimestre dans les deux situations.

En cas de TSH > 4 mUI/L : traiter pour limiter le risque de fausse couche et diminuer les risques de complications de grossesse.

En situation d'AMP : en cas de TSH entre 2,5 et 4 mUI/L, les recommandations récentes se prononcent sur une discussion au cas par cas avec probablement une indication de traitement en cas de pathologie ovarienne en rapport avec l'infertilité.

En cas d'anti-TPO positifs et d'hypothyroïdie avérée

En cas d'AMP ou de grossesse par méthode naturelle : les patientes sont traitées avec un traitement majoré au début de la grossesse et une surveillance de la TSH tous les mois.

Question 13 : Quelle place pour l'échographie durant la grossesse en cas d'anticorps anti-TPO positifs ?

En cas de diagnostic d'hypothyroïdie auto-immune biologique pendant la grossesse, l'échographie n'est pas contre-indiquée ; néanmoins, il n'y a pas d'urgence à pratiquer une échographie thyroïdienne dans ce genre de situation.

Question 14 : Quels sont les seuils de TSH pour définir une hypothyroïdie fruste : TSH > à 2,5 mUI/L ? TSH > à 4,0 mUI/L ?

Redéfinition des seuils de TSH avec des seuils de TSH à 4 mUI/L (recommandations ATA 2017 et ETA 2021), même si cette question n'est pas complètement résolue.

Aussi, on peut définir une hypothyroïdie fruste selon une TSH > à 4 mUI/L.

La question du seuil de TSH à 2,5 mUI/L relève du cas particulier de l'AMP : il n'y a pas d'études qui permettent de trancher sur la nécessité d'abaisser le seuil à 2,5 mUI/L ; les recommandations ont plus tendance à fixer un seuil à 4 mUI/L.

Remarque : une étude de Negro en 2005 a montré un risque majoré de fausse couche chez des patientes avec des TSH entre 2,5 et 5 mUI/L versus des TSH à moins de 2,5 mUI/L mais cela n'a pas été confirmé par des études ultérieures.

Question 15 : Quel suivi du bilan thyroïdien quand la grossesse a débuté ?

En cas de grossesse par méthode naturelle de conception : le bilan thyroïdien ne sera à réaliser qu'en cas de pathologie thyroïdienne mise en évidence initialement.

En cas de parcours AMP : si le bilan initial est normal : ne pas renouveler de façon systématique.

En cas d'anomalies comme en cas d'auto-immunité : une surveillance est préconisée car il y a des risques d'une réactivité moindre de la thyroïde en début de grossesse.

Question 16 : À partir de quel seuil d'intervention de TSH et à quelle dose initier un traitement par LT4 ?

En cas de parcours d'AMP

Selon les recommandations récentes de l'ETA 2021 :

- si la TSH est > à 4 mUI/L : traitement systématique ;
- si la TSH est comprise entre 2,5 et 4 mUI/L : la conduite à tenir est fonction de la positivité ou pas en anti-TPO, traitement au cas par cas avec un traitement qui sera discuté pour les femmes prises en charge pour une cause ovarienne d'infertilité.

En cas d'antécédents particuliers (fausses couches, accouchement prématuré)

Les recommandations sont en faveur d'un traitement en cas d'hypothyroïdie fruste en cas de TSH > 4 mUI/L avec une T4L basse. Il n'y a pas d'études pour montrer l'intérêt de traiter par LT4 quand la TSH est < 4 mUI/L.

En absence d'antécédents particuliers

En cas de désir de grossesse : initier le traitement en cas d'hypothyroïdie fruste en cas de TSH > 4 mUI/L avec une T4L basse.

Question 17 : Quel est l'objectif du traitement : obtention et maintien d'une TSH < 2,5 mUI/L ? ou d'une TSH < 4,0 mUI/L ?

En cas de recours à un parcours AMP ; selon l'ETA 2021, cibler une TSH < 2,5 mUI/L quand les femmes sont traitées. Avoir un objectif dans les valeurs basses de l'intervalle de référence pour éviter tout risque basé sur les anciennes recommandations et du fait d'incertitudes qui demeurent.

En cas d'antécédents particuliers (fausses couches, accouchement prématuré) : en cas de traitement, l'objectif est une TSH < 2,5 mUI/L surtout au début de la grossesse, après, se reporter aux valeurs normales de la TSH si les anticorps sont négatifs.

En absence d'antécédents particuliers : objectifs de TSH dans les valeurs de référence définies pour le trimestre de la grossesse (ou dans l'intervalle de référence du laboratoire).

Question 18 : Pour les femmes souffrant d'hypothyroïdie et substituées

Est-il nécessaire d'augmenter les doses pendant la grossesse : Il faut majorer les doses d'environ 25 à 30 % (cela correspond aux besoins initiaux pour la synthèse des hormones thyroïdiennes par la mère pour assurer les besoins du bébé).

Quel rythme et quelles modalités de surveillance pendant la grossesse : surveillance mensuelle de la TSH pendant les 2 premiers trimestres de grossesse.

Comment gérer la fin de la grossesse au regard du traitement de substitution : à l'accouchement, conseiller aux patientes de reprendre leur traitement antérieur à la grossesse et de reconstruire la TSH 6 semaines après l'accouchement.

Question 19 : Quel suivi préconiser en fin de grossesse ?

Pour les patientes sous LT4

Dosage de la TSH à espacer si la patiente est bien équilibrée au cours des 1er et 2e trimestres.

Préconiser un dosage systématique à 6 semaines post-partum.

Pour les patientes allaitantes

Même suivi.

Question 20 : Autre(s) point(s) pertinents(s) non évoqué(s) ?

Ne pas trop prescrire devant l'absence d'études prouvant un effet bénéfique du traitement par LT4.

Tendance à l'allègement pour ne pas surtraiter les femmes enceintes en début de grossesse.

Quelques articles récents ont montré un effet délétère du surtraitement en hormones thyroïdiennes avec une petite majoration du risque de diabète gestationnel, du risque de prééclampsie ou d'accouchement prématuré.

Très peu de posologies disponibles avec la LT3, difficile d'équilibrer les traitements, peu d'expérience avec la LT3.

9.3. Audition du Dr Laetitia Jacquesson

Dr Laetitia Jacquesson : endocrinologie, médecine de la reproduction, spécialisée en infertilité, anciennement responsable du centre d'infertilité Renon à la Pitié-Salpêtrière, attachée au centre d'AMP de l'hôpital Antoine Béclère. Endocrinologue référente pour le centre de fertilité du Groupe hospitalier Diaconesses et l'Hôpital américain. Endocrinologue exerçant également en libéral. Recrutement : patientes infertiles, ayant des troubles ovulatoires, en parcours d'AMP.

Question 1 : Faut -il recommander un dépistage universel ou un dépistage ciblé d'anomalies de la TSH en cas de désir de grossesse ?

Pas de dépistage de la TSH en 1^{re} intention pour les patientes qui sollicitent un avis en préconceptionnel sans historique endocrinologique familial ou personnel, ni de symptomatologie.

Le dosage de la TSH est recommandé chez les patientes à risque :

- patientes infertiles considérées à plus haut risque de pathologies thyroïdiennes ;
- patientes ayant des troubles ovulatoires (bilan de réserve ovarienne).

Remarque : les centres de FIV intègrent la TSH dans leur bilan d'une façon générale.

Question 2 : En cas de dépistage ciblé, quelles femmes présentant quels facteurs de risque sont à dépister ?

Il s'agit des critères des recommandations de l'ATA 2017 comprenant notamment les femmes infertiles, en cas d'antécédent de fausse couche spontanée, d'antécédents personnels ou familiaux thyroïdiens ou auto-immuns, en cas de traitement à risque pour la thyroïde, ainsi que le critère âge fixé à 35 ans plutôt.

Question 3 : Est-il nécessaire de confirmer une valeur anormale de la TSH ? à combien de semaines d'intervalle ? pour quelles valeurs de TSH ?

Il est nécessaire de confirmer une valeur anormale de TSH dans les cas suivants.

En cas de désir de grossesse : si la TSH est > 4 mUI/L (ou > à la limite supérieure de l'intervalle de référence du laboratoire) : recontrôle à 2 mois.

En cas de parcours AMP :

- Si la TSH est > 4 mUI/L (ou si > à la limite supérieure de l'intervalle de référence du laboratoire) : recontrôle à 2 mois.
- Si la TSH est > 10 mUI/L : contrôle à un mois pour ne pas retarder la prise en charge en AMP.

Remarque : La littérature actuelle va dans le sens d'un seuil à 4 mUI/L, contrairement aux travaux de Negro et al. de 2010/2011 qui avaient posé un seuil à 2,5 mUI/L ([152](#)).

Question 4 : À quel moment dépister des anomalies de la TSH ?

Le bilan est à faire en début de prise en charge.

Pour les femmes sans historique, en dehors du circuit d'infertilité et n'étant pas considérées à risque : pas de dosage de la TSH.

Pour les femmes n'ayant pas de facteur de risque mais en parcours d'infertilité : dosage de la TSH lors du bilan initial ; si la TSH est < 4 mUI/L, il n'est plus nécessaire de la redoser.

En cas de désir de grossesse pour des femmes ayant des facteurs de risque (en cas d'antécédents thyroïdiens personnels ou familiaux) : si la TSH est anormale, surveillance de la TSH 2 fois par an ou en cas de grossesse.

En cas de parcours d'AMP/d'infertilité : si la TSH est anormale, surveillance de la TSH 2 fois par an ou en cas de grossesse.

Remarques :

- Le dosage de la TSH est à effectuer tôt dans le processus en cas de terrain thyroïdien sous-jacent. Pour les patientes ayant déjà des anticorps antithyroïdiens connus : surveillance de la TSH 2 fois par an et une dernière TSH : 2 mois voire 1 mois au plus avant la tentative de FIV pour vérifier l'objectif fixé d'une TSH à 4 mUI/L (hors traitement).
- Pour les patientes ayant un profil d'anomalies thyroïdiennes possibles : dosage systématique de la TSH quand il y a eu un déclenchement de l'ovulation, un transfert embryonnaire, une insémination (que les patientes soient traitées ou pas).

Question 5 : Y a-t-il des précautions particulières pour le dépistage d'anomalies de la TSH en cas de parcours AMP ? Si oui, quel impact pour le dépistage à proposer aux patientes ?

- Faire le bilan en amont de toute tentative d'AMP (jamais pendant la stimulation ovarienne qui influence l'équilibre thyroïdien).
- Contrôler le bilan thyroïdien chez les patientes en AMP qui sont traitées dès la connaissance de la grossesse.

Question 6 : Est-il pertinent de dépister des anomalies de la TSH en cas de positivité connue en anticorps anti-TPO ?

Surveiller la TSH chez les patientes qui ont des anticorps positifs comme la présence d'anticorps est associée à une augmentation du risque d'évolution en hypothyroïdie avérée.

Pour les patientes pour lesquelles les anti-TPO ont été dépistés (contexte familial, fausse couche) : faire une TSH par an et informer la patiente sur les signes d'hypothyroïdie (pour qu'elle fasse un dosage de la TSH dès qu'elle est enceinte).

Question 7 : Pour quelle valeur anormale de TSH préconisez-vous un dosage de T4L ?

Contrôle de la T4L chez les patientes avec une TSH > 4 mUI/L (ou > à la limite supérieure de l'intervalle de référence du laboratoire) pour définir une hypothyroïdie fruste.

Si la TSH est entre 4 et 10 mUI/L : il convient d'effectuer le dosage une fois pour voir si la T4 est basse, cela confère un argument supplémentaire pour traiter.

Chez la femme enceinte : le dosage est effectué systématiquement car il s'agit d'un critère d'adaptation du traitement : si la TSH est < 2,5 mUI/L (ou proche de la limite inférieure de l'intervalle de référence du laboratoire), augmenter un peu son traitement. Une fois que la patiente est traitée, le dosage de la T4L n'est pas fait de façon systématique.

Question 8 : Préconisez-vous un dosage des anti-TPO en cas de valeur de TSH anormale ?

Si la TSH > 10 mUI/L : contrôle de la TSH avec d'emblée un dosage des anticorps anti-TPO.

Si la TSH est comprise entre 4 et 10 mUI/L chez une patiente sans antécédents thyroïdiens sous-jacents : recontrôle à 1 mois ou à 2 mois de la TSH avec le dosage des anticorps anti-TPO.

Si la TSH > 4 mUI/L (ou > à la limite supérieure de l'intervalle de référence du laboratoire), doser les anticorps anti-TPO lors du contrôle de la TSH à 2 mois.

En cas de fausses couches à répétition (plus de 2) : le dosage des anticorps est à faire en systématique, quelle que soit la valeur de la TSH, selon les recommandations de l'ESHRE.

Question 9 : Quel serait l'intérêt du dépistage en pratique clinique des anti-TPO ?

La présence d'anticorps augmente le risque de passage en hypothyroïdie avérée, cela justifie d'assurer une surveillance régulière, 2 fois par an minimum, avant une tentative d'AMP ou en début de grossesse. Il convient de les doser une seule fois au diagnostic. Il n'y a pas lieu de les redoser après.

Question 10 : Préconisez-vous le dépistage des anti-TPO ?

En cas de désir de grossesse pour les femmes ayant des facteurs de risque, le dépistage des anticorps est à faire en cas :

- d'antécédents personnels ou familiaux de maladies auto-immunes ;
- d'antécédents de valeurs de TSH anormales ($> 4 \text{ mUI/L}$) ;
- d'antécédents d'insuffisance ovarienne ou d'altération de la réserve ovarienne ;
- d'antécédents de fausse couche à répétition.

En cas d'accouchement prématuré

- Ne pas doser les anticorps à titre systématique, doser la TSH.
- Pour ces patientes, il est plus pertinent de faire le dosage des anti-TPO en début de grossesse au 1^{er} trimestre si leur statut n'est pas connu, s'ils n'ont jamais été faits et que les patientes ont été mises sous LT4 (pour savoir si le traitement a été instauré pour traiter une thyroïdite sous-jacente ou savoir si c'est un seuil de TSH qui est traité).

En cas d'AMP

- Pas de dosage des anti-TPO à titre systématique avant une prise en charge en AMP.
- La présence d'auto-anticorps n'a pas montré formellement un impact sur les issues d'AMP.
- Le dosage des anticorps n'est pas un critère pour le choix du type d'AMP (FIV versus ICSI) même si cela a été évoqué dans la littérature ; les données disponibles ne sont pas solides.

Question 11 : Y a-t-il un intérêt à doser les anti-Tg en pratique clinique ?

- Pas d'intérêt démontré.

Question 12 : Quelles préconisations en termes de surveillance et de traitement en cas de grossesse par méthode naturelle et en cas d'AMP ?

En cas d'anti-TPO positifs et d'hypothyroïdie fruste

Les patientes en parcours de fertilité ou ayant déjà eu des fausses couches sont à indication de traitement, la difficulté, c'est le seuil d'intervention : 2,5 mUI/L ou 4 mUI/L.

Choix d'un seuil de 2,5 mUI/L compte tenu de la publication de Negro en 2010/2011, même si les données depuis sont rassurantes pour des TSH $< 4 \text{ mUI/L}$, mais les patientes infertiles ont des parcours de plusieurs années avant une grossesse, ce qui incite à la prudence.

Dosage de la TSH vers 7-8 SA (en amont du nadir¹¹) en cas de conception naturelle ou au moment du 1^{er} ou du 2^{eme} bêta-hCG (48 h après le 1^{er} bêta-hCG) puis à 7-8 SA.

Si la TSH est $< 2,5 \text{ mUI/L}$: effectuer un contrôle mensuel.

¹¹ La TSH s'abaisse au 1^{er} trimestre du fait de la montée exponentielle de l'hCG et de la sensibilité du récepteur de la TSH à l'hCG. Le pic d'hCG est autour de 9-10 SA donc le frein le plus important sur la TSH est aussi à 9-10 SA. Les fausses couches étant associées à une TSH trop élevée au nadir, il faut regarder un peu avant pour avoir le temps de traiter et freiner la TSH avant la fin du 1^{er} trimestre.

Si la TSH est > à 2,5 mUI/L au nadir : instaurer ou adapter le traitement avec un contrôle.

S'il s'agit d'une conception naturelle chez une patiente qui n'est ni infertile et n'a pas d'antécédent de fausse couche spontanée : traiter si la TSH est > 4 mUI/L et TSH mensuelle si traitement.

En cas d'anti-TPO positifs et d'hypothyroïdie avérée

L'hypothyroïdie avérée est une indication de traitement (désir de grossesse à court terme).

Débuter le traitement en amont de la grossesse avec adaptation du traitement de substitution en augmentant de 2 comprimés¹² la dose préconceptionnelle dès que la grossesse est connue avec une TSH à 7-8 SA ou au 1^{er} ou 2^e bêta-hCG puis à 7-8 SA en cas de grossesse post-AMP.

Si pas de grossesse et patiente asymptomatique sans projet de grossesse : l'arrêt du traitement est possible.

Question 13 : Quelle place pour l'échographie durant la grossesse en cas d'anticorps anti-TPO positifs ?

Échographie qu'en cas d'anomalie à la palpation thyroïdienne, sinon l'échographie n'a pas d'utilité.

Question 14 : Quels sont les seuils de TSH pour définir une hypothyroïdie fruste : TSH > 2,5 mUI/L ? TSH > 4,0 mUI/L ?

En cas de désir de grossesse : une TSH > 4 mUI/L (ou > à la limite supérieure de l'intervalle de référence du laboratoire) est délétère, il y a un intérêt à traiter en amont en visant 2,5 mUI/L mais pas de façon stricte puisqu'entre 2,5 et 4 mUI/L, il n'y a pas d'effet démontré.

En cas de parcours d'AMP :

- Si la TSH est > 4 mUI/L (ou > à la limite supérieure de l'intervalle de référence du laboratoire), les patientes doivent être traitées bien en amont de l'AMP en visant 2,5 mUI/L mais pas de façon stricte puisqu'entre 2,5 et 4 mUI/L, il n'y a pas d'effet démontré.
- Si la TSH est > 4 mUI/L pendant une AMP ou au décours immédiat d'une AMP, attendre 2 mois pour contrôler afin d'éviter une hyperthyroïdie de surdosage en traitement de substitution.

En début de grossesse et aux 2e et 3e trimestres de grossesse :

- 1^{er} trimestre :
 - chez les femmes enceintes post-AMP ou post-fausse couche à répétition, si la TSH > 2,5 mUI/L au 1^{er} bêta-hCG => introduire un traitement ou le majorer si déjà introduit ;
 - chez les femmes sans antécédents et sans facteur de risque, intervenir si TSH > 4 mUI/L.
- 2^e et 3^e trimestres :
 - si TSH > 4 mUI/L.

Remarques : Le seuil avant grossesse est de 4 mUI/L puis en début de grossesse, il est de 2,5 mUI/L. Le 2,5 mUI/L est ce que l'on vise au nadir vers 7-8 SA.

Pour les patientes en parcours de fertilité¹³, une fois la grossesse obtenue, viser un seuil à 2,5 mUI/L puis passé le 2^e trimestre, la thyroïde fœtale prend le relais donc le seuil est celui de 4 mUI/L.

¹²Augmentation de 2 comprimés dans la semaine : par exemple, si elle est à 50, elle garde 50, 5 jours sur 7, et passe à 100, 2 jours sur 7.

¹³ Les patientes ayant eu une stimulation ne sont pas dans le même environnement hémodynamique du fait de l'hyperœstradiolémie des stimulations qu'une femme ayant eu une conception naturelle.

Entre 2,5 et 4 mUI/L, il s'agit d'une fourchette compliquée, les historiques de fausses couches impactent la prise en charge. La valeur de 2,5 mUI/L est néanmoins controversée aujourd'hui au regard du risque de fausses couches au 1^{er} trimestre.

Les précédentes recommandations de l'ATA considéraient la norme au 1^{er} trimestre de 2,5 mUI/L, cela a évolué à 4 mUI/L avec les recommandations récentes de l'ATA en 2017. Ce seuil de 2,5 mUI/L est dû à un article de Negro (152) qui a marqué une imprégnation importante même en amont de la grossesse (il n'y a pas assez de littérature pour garantir que 2,5 mUI/L est justifié ni pour démontrer le contraire). Les dernières publications montrent que le seuil de 2,5 mUI/L est trop strict.

Seule l'hypothyroïdie avérée peut influencer l'implantation embryonnaire mais cela n'est pas démontré pour l'hypothyroïdie fruste.

Question 15 : À quelle fréquence effectuer un suivi du bilan thyroïdien quand la grossesse a débuté ?

En cas de grossesse par méthode naturelle de conception : contrôle mensuel à partir de 7-8 SA.

En cas de parcours AMP : au premier bêta-hCG puis tous les mois.

Question 16 : À partir de quel seuil d'intervention de TSH et à quelle dose initier un traitement par LT4 ?

En cas de parcours d'AMP :

- En amont de la prise en charge, ne débuter un traitement que si la TSH est > 4 mUI/L.
- Si la TSH est comprise entre 4 et 10 mUI/L, commencer le traitement à la dose de 37,5-50 µg.
- Si la TSH > 10 mUI/L, commencer à 75 µg.

En cas d'antécédents particuliers (fausses couches, accouchement prématuré) :

- En cas d'antécédents de fausse couche : traitement à débuter si la TSH est > à 4 mUI/L en amont de la grossesse.
- En cas d'accouchement prématuré : traiter en cas de TSH > 10 mUI/L.

En absence d'antécédents particuliers

- Traiter si TSH > 4 mUI/L et désir de grossesse actif.
- Traiter si TSH > 10 mUI/L dans les autres cas.

Question 17 : Quel est l'objectif du traitement : obtention et maintien d'une TSH < 2,5 mUI/L ? ou d'une TSH < 4,0 mUI/L ?

En cas de recours à un parcours AMP :

- L'objectif du traitement est le maintien d'une TSH proche de 2,5 mUI/L avant la grossesse avant le début de l'AMP (ne pas rechercher un objectif strict d'une TSH < 2,5 mUI/L avant une AMP, la littérature ne retrouve pas d'effet négatif en cas de TSH entre 2,5 et 4 mUI/L).
- En absence de traitement : l'objectif est de 4 mUI/L mais en cas de traitement, il est de 2,5 mUI/L.

En cas d'antécédents particuliers (fausses couches, accouchement prématuré)

- En cas d'antécédent de fausses couches à répétition : viser une TSH < 2,5 mUI/L.
- En d'accouchement prématuré : viser une TSH < 4 mUI/L.

En absence d'antécédents particuliers : cibler une TSH < 4 mUI/L.

Question 18 : Pour les femmes ayant une hypothyroïdie et sous traitement de substitution :

Est-il nécessaire d'augmenter les doses pendant la grossesse ; il faut augmenter les doses, les besoins augmentant en début de grossesse de 25 à 30 %.

Quel rythme et quelles modalités de surveillance pendant la grossesse : chez les patientes sous traitement et enceintes : contrôle mensuel jusqu'à la fin de la grossesse.

Comment gérer la fin de la grossesse au regard du traitement de substitution :

- Après le 2^e trimestre de la grossesse et si la TSH est équilibrée : préconisation d'un contrôle mensuel de la TSH jusqu'au dernier mois de grossesse avec l'objectif d'une TSH en dessous de 4 mUI/L à partir du 2^e trimestre.
- Maintenir le traitement jusqu'à l'accouchement en adaptant les doses en fonction de la concentration de TSH au début du 3^e trimestre afin de maintenir une TSH < 4 mUI/L.
- Arrêt des dosages au 8^e mois.

Question 19 : Quel suivi préconiser en fin de grossesse ?

Pour les patientes sous LT4 :

- En fin de grossesse : maintenir le traitement en visant une TSH < 4 mUI/L.
- En post-accouchement en fonction du terrain :
 - si anticorps négatifs et si la dose de lévothyroxine est ≤ à 50 µg : arrêt du traitement ;
 - si anticorps positifs et si la dose de lévothyroxine est ≤ à 50 µg, laisser 25 µg de LT4 et contrôle à 2 mois ou arrêt selon la patiente en l'informant sur le risque de thyroïdite du post-partum.
- Si anticorps positifs ou négatifs et si la dose de lévothyroxine est > 50 µg : diminuer la dose de 50 % et faire un dosage de la TSH à 2 mois post-accouchement.

Pour les patientes allaitantes :

- Pas de surveillance spécifique, contrôle à 2 mois pour vérifier la stratégie d'arrêt ou de diminution de dose.
- Pour les hypothyroïdies frustes : cela ne change pas la conduite à tenir.
- Pour les hypothyroïdies avérées, le traitement est adapté selon la dose en préconceptionnel.

Pour résumer :

- moins traiter les patientes ;
- si TSH > 4 mUI/L : traiter ;
- entre 2,5 et 4 mUI/L : ne pas trop explorer, ne pas traiter, cela n'est pas justifié ;
- en cas de grossesse : viser 2,5 mUI/L.

Stratégie de recherche documentaire

La recherche a été faite sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le chef de projet et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

La recherche a porté sur la période de 2007 à 2021, avec adaptation selon la question abordée. Une veille a ensuite été réalisée jusqu'à fin novembre 2022.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature francophone : la base Littérature en santé (LiSSa), le catalogue du Système universitaire de documentation (SUDOC) ;
- pour la littérature internationale : les bases de données Embase et Medline ;
- la *Cochrane Library* ;
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique, éthique ou économique ;
- les sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

Résultats :

- nombre de références identifiées (bases de données, veille incluse) : 1 727 ;
- nombres de références analysées : 480 ;
- nombre de références retenues : 172.

La stratégie de recherche et la liste des sources interrogées sont détaillées ci-après.

Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le *tableau 1* présente la stratégie de recherche dans la base de données Medline. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types d'études.

Tableau 1. Stratégie de recherche dans la base de données Medline

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
Dysthyroïdies			
Recommandations		01/2007 – 05/2020	168
Étape 1	(Thyroid Diseases OR Goiter OR Goiter, Endemic OR Goiter, Nodular OR Graves Disease ! OR Hyperthyroidism ! OR Hypothyroidism ! OR Thyroid Nodule OR Thyroiditis OR Thyroiditis, Autoimmune OR Thyroidectomy)/de OR (goiter* OR hyperthyroidism OR hypothyroidism OR Graves disease OR Basedow OR thyrotoxicos* OR hypothyroidism OR mixedema* OR autoimmune thyroiditis OR Hashimoto OR post-partum thyroiditis OR postpartum thyroiditis OR thyroidectom*)/ti		
ET			
Étape 2	(recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR (Health Planning Guidelines)/de OR (Practice Guideline OR Guideline OR Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH)/pt		
Méta-analyses, revues systématiques		01/2012 – 08/2020	574
Étape 3	(Thyroidectomy OR Thyroid Diseases OR Goiter, Nodular OR Goiter, Endemic OR Hyperthyroxinemia ! OR Thyroid Nodule OR Goiter OR Thyroiditis, Autoimmune ! OR Thyroiditis OR Hyperthyroidism OR Graves Disease ! OR Hypothyroidism !)/de maj OR (goiter* OR hyperthyroidism OR hypothyroidism OR Graves disease OR Basedow OR thyrotoxicos* OR mixedema* OR thyroiditis OR Hashimoto OR thyroidectom*)/ti		
ET			
Étape 4	(meta analys*) OR (metaanalys* OR systematic literature search OR systematic* literature review* OR systematic* overview* OR systematic* review*)/u OR (meta-analysis OR systematic review)/pt OR cochrane database syst rev/so		
Données épidémiologiques sur les dysthyroïdies en France			
Tout type d'étude		01/2007 – 03/2020	11
Étape 5	(Thyroid Diseases OR Goiter OR Goiter, Endemic OR Goiter, Nodular OR Graves Disease ! OR Hyperthyroidism ! OR Hypothyroidism ! OR Thyroid Nodule OR Thyroiditis OR Thyroiditis, Autoimmune ! OR Thyroidectomy)/epidemiology/de OR ((Thyroid Diseases OR Goiter OR Goiter, Endemic OR Goiter, Nodular OR Graves Disease ! OR Hyperthyroidism ! OR Hypothyroidism ! OR Thyroid Nodule OR Thyroiditis OR Thyroiditis, Autoimmune OR Thyroidectomy)/de OR (goiter* OR hyperthyroidism OR hypothyroidism OR Graves disease OR Basedow OR thyrotoxicos* OR hypothyroidism OR mixedema* OR		

	autoimmune thyroiditis OR Hashimoto OR post-partum thyroiditis OR postpartum thyroiditis OR thyroidectom*/ti) AND ((Prevalence OR Incidence)/de OR (prevalence OR incidence OR epidemiolog* OR trends)/ti)		
ET			
Étape 6	(french OR France)/ti,ab OR France !/de		

Pratiques de prise en charge des dysthyroïdies en France

Tout type d'étude		01/2007 – 03/2020	2
Étape 1	(Thyroid Diseases OR Goiter OR Goiter, Endemic OR Goiter, Nodular OR Graves Disease ! OR Hyperthyroidism ! OR Hypothyroidism ! OR Thyroid Nodule OR Thyroiditis OR Thyroiditis, Autoimmune OR Thyroidectomy)/de OR (goiter* OR hyperthyroidism OR hypothyroidism OR Graves disease OR Basedow OR thyrotoxicos* OR hypothyroidism OR mixedema* OR autoimmune thyroiditis OR Hashimoto OR post-partum thyroiditis OR postpartum thyroiditis OR thyroidectom*/ti)		
ET			
Étape 7	(Disease Management ! OR Physicians ! OR General Practitioners OR Health Care Surveys !)/de OR OR Practice Patterns, Physicians OR Prescriptions !)/de OR (physician* OR management OR practice* OR prescription* OR prescribing OR GP OR general practitioner* OR survey*/ti OR clinical practice*/ti,ab		
ET	Étape 6		

Carence en iode en France

Tout type d'étude		01/2015 – 05/2020	2
Étape 8	Iodine !/deficiency/de OR (iodine/ti AND (deficienc* OR lack)/ti)		
ET	Étape 6		

Dysthyroïdies et AMP

Tout type d'étude		01/2007 – 08/2020	34
Étape 9	(Thyroid Diseases OR Goiter OR Goiter, Nodular OR Goiter, Endemic OR Hyperthyroxinemia OR Thyroid Nodule OR Thyroiditis, Autoimmun ! OR Thyroiditis OR Hyperthyroidism ! OR Graves Disease ! OR Hypothyroidism ! OR Thyroidectomy)/de OR (goiter* OR hyperthyroidism OR hypothyroidism OR Graves disease OR Basedow OR thyrotoxicos* OR mixedema* OR thyroiditis OR Hashimoto OR thyroidectom*/ti)		
ET			
Étape 10	Reproductive Techniques, Assisted !/de OR (assisted reproductive techni) OR fertilization in vitro OR in vitro fertilization)/ti,ab OR (FIV OR IVF OR (assisted reproducti*)/ti		

Hypothyroïdie et infertilité féminine			
Tout type d'étude		01/2007 – 08/2020	124
Étape 11	(Thyroid Diseases OR Hypothyroidism ! OR Thyroiditis, Autoimmune !)/de OR (hypothyroid* OR thyroid* OR TSH deficien* OR thyroid autoantibod* OR thyroid antibod* OR Hashimoto OR myxedema OR thyroidit*)/ti OR (thyroid stimulating hormone deficien*)/ti,ab		
ET			
Étape 12	(Fertility ! OR Infertility, Female)/de OR ((subfertility OR sub-fertility OR infertility OR sterility OR fertility OR fecundity)/ti AND (female OR woman OR women)/ti)		
Dysthyroïdies et grossesse			
Recommandations		01/2007 – 08/2020	14
Étape 13	(Thyroid Diseases OR Hyperthyroxinemia OR Thyroid Nodule OR Goiter OR Goiter, Nodular OR Goiter, Endemic OR Thyroiditis, Autoimmune ! OR Thyroiditis OR Hyperthyroidism ! OR Graves Disease ! OR Hypothyroidism ! OR Thyroidectomy)/de maj OR (goiter* OR hyperthyroidism OR hypothyroidism OR Graves disease OR Basedow OR thyrotoxicos* OR myxedema* OR thyroiditis OR Hashimoto OR thyroidectom*)/ti		
ET			
Étape 14	Pregnancy !/de maj OR pregnan*/ti		
ET	Étape 2		
Méta-analyses, revues systématiques		01/2007 – 08/2020	27
Étape 13 ET Étape 14 ET Étape 4			
Essais contrôlés randomisés		01/2007 – 08/2020	1
Étape 13 ET Étape 14			
ET			
Étape 15	random*/ti OR (Random Allocation OR Double-Blind Method OR Single-Blind Method OR Cross-Over Studies)/de OR Randomized Controlled Trial/pt		
Études comparatives, essais cliniques non contrôlés		01/2007 – 08/2020	21
Étape 13 ET Étape 14			
ET			
Étape 16	(clinical trial* OR comparative stud* OR versus)/ti OR Clinical Trial/pt OR Comparative Study/pt		

Études observationnelles		01/2007 – 08/2020	136
Étape 13 ET Étape 14			
ET			
Étape 17	(cohort* OR longitudinal stud* OR follow-up stud* OR prospective stud* OR retrospective stud*)/ti OR (Cohort Studies OR Longitudinal Studies OR Follow-Up Studies OR Prospective Studies OR Retrospective Studies)/de OR Observational Study/pt		
Revues		01/2007 – 08/2020	110
Étape 13 ET Étape 14			
ET			
Étape 18	review/ti OR Review/pt		

de : descripteur ; de maj : descripteur majoré ; ti : titre ; ab : résumé ; ! : explosion du terme générique ; pt : type de publication ; so : nom du journal

Tableau 2. Stratégie de recherche dans les bases de données Medline et Embase

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
Traitement combiné LT3/LT4			
Tout type d'étude		01/2012 – 03/2021	98
Étape 1	((Thyroxine OR Levothyroxine)/de AND (Triiodothyronine OR liothyronine)/de AND (Drug Combination* OR Drug Therapy, Combination OR Combination Drug Therapy)/de) OR ((liothyronine -- drug combination/de AND (levothyroxine -- drug combination)/de) OR ((*T3 AND *T4)/ti AND (combination OR combined OR therapy)/ti AND (goiter* OR hyperthyroidism OR hypothyroidism OR Graves disease OR Basedow OR thyrotoxicos* OR mixedema* OR thyroiditis OR Hashimoto OR thyroid*)/ti) OR ((levothyroxine)/ti,ab AND (liothyronine)/ti,ab AND (combined OR combination)/ti,ab) OR (LT3 AND LT4)/ti,ab		
Dysthyroïdies et sujet âgé			
Recommandations		01/2012 – 07/2021	11
Étape 2	((Thyroid Diseases OR Goiter ! OR Hyperthyroidism ! OR Hypothyroidism OR Thyroiditis, Autoimmune OR Thyroidectomy OR Thyroid Function Tests OR Thyroid Gland OR Thyroid Nodule OR Thyroid Hormones !)/Mesh OR (thyroid disease OR goiter ! OR hyperthyroidism ! OR subclinical hypothyroidism OR hypothyroidism OR autoimmune thyroiditis ! OR thyroidectomy -- physiopathology OR thyroid function test ! OR thyroid nodule OR thyroid hormone)/Emb maj OR (goiter* OR hyperthyroidism OR hypothyroidism OR Graves disease OR Basedow OR thyrotoxicos* OR thyroiditis OR Hashimoto OR thyroidectomy* OR Hashimoto)/ti OR (thyroid nodule* OR thyroid hormone* OR thyroid		

	function test* OR thyrotroph thyroid hormone sensitivity index OR sum activity peripheral deiodinases OR SPINA-GD OR Jostel* TSH index OR Jostel's TSH indices OR Jostel* thyrotropin index OR protein bound iodine test* OR secretory capacity thyroid gland OR SPINA-GT)/ti,ab		
ET			
Étape 3	aged !/Emb maj OR Aged !/Mesh OR (aged OR elderly OR elder OR elders)/ti OR (old person* OR old people)/ti,ab		
ET			
Étape 4	(consensus OR guideline* OR position paper OR recommendation* OR statement*)/ti OR Health Planning Guidelines/Mesh OR (consensus developmentx OR practice guideline)/Emb OR (consensus development conference OR consensus development conference, NIH OR guideline OR practice guideline)/pt		
Méta-analyses, revues systématiques		01/2012 – 07/2021	56
Étape 2 ET Étape 3			
ET			
Étape 5	(meta analys* OR metaanalys* OR systematic literature search OR systematic* literature review* OR systematic* overview* OR systematic* review*)/ti OR (meta-analysis OR systematic review)/Emb OR (meta-analysis OR systematic review)/pt OR cochrane database syst rev/so		
Prévalence des dysthyroïdies chez le sujet âgé			
Tout type d'étude		01/2012 – 07/2021	54
Étape 2 ET Étape 3			
ET			
Étape 6	(MJEMB.EXACT.EXPLODE("prevalence") OR MESH.EXACT("Prevalence") OR TI(prevalence))	OR	
Comorbidités du sujet âgé et dysthyroïdies			
Tout type d'étude		01/2012 – 07/2021	18
Étape 2 ET Étape 3			
ET			
Étape 7	Comorbidity !/Mesh OR comorbidity/Emb maj OR comorbidit*/ti		
Dysthyroïdies du sujet âgé et amiodarone/lithium			
Tout type d'étude		01/2012 – 08/2020	52
Étape 2 ET Étape 3			
ET			

Étape 10

(Amiodarone OR Lithium)/Mesh OR (lithium OR amiodarone)/Emb maj OR (amiodarone OR lithium)/ti

Mesh : descripteur Medline ; Emb maj : descripteur Embase majoré ; ti : titre ; ab : résumé ; ! : explosion du terme générique ; pt : type de publication ; so : nom du journal

Sites consultés

Dernière consultation : mars 2021

- Ameli, assurance maladie en ligne
- Association francophone de chirurgie endocrinienne
- Bibliothèque médicale Lemanissier
- Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMeF
- Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques – CEDIT
- Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques – DREES
- Expertise collective INSERM
- Santé publique France
- Société française d'endocrinologie
- Société française de médecine générale – SFMG
- *Adelaide Health Technology Assessment*
- *Agency for Care Effectiveness*
- *Agency for Healthcare Research and Quality* – AHRQ
- *Alberta Health – HTA provincial reviews*
- *Alberta Medical Association*
- *Allied Health Evidence*
- *American Association of Clinical Endocrinologists*
- *American College of Physicians* – ACP
- *American Thyroid Association* – ATA
- *Australian Clinical Practice Guidelines*
- *Australia and New Zealand Horizon Scanning Network*
- *Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures* – Surgical
- *BMJ Best Practice*
- *British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons*
- *British Columbia Guidelines*
- *California Technology Assessment Forum* – CTAF
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – CADTH
- *Canadian Task Force on Preventive Health Care*
- *Canadian Society of Endocrinology and Metabolism*
- *Centers for Disease Control and Prevention* – CDC
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE
- *Centre for Clinical Effectiveness*
- *Centre for Effective Practice*

- Centre for Reviews and Dissemination – CRD
- CMA Infobase
- Cochrane Library
- Endocrine Society
- European Endocrine Society
- European Thyroid Association
- Guidelines International Network – GIN
- Health Services Technology Assessment Text – HSTAT
- Health Technology Wales
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS
- Institute for Clinical and Economic Review – ICER
- Institute for Clinical Evaluative Sciences
- Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI
- International Society of Endocrinology
- Institute for Health Economics Alberta
- International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INAHTA
- McGill University Health Centre/Technology Assessment Unit
- Medical Services Advisory Committee – MSAC
- National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA
- National Health and Medical Research Council
- National Health Services Evidence
- National Health Services Innovation Observatory
- National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE
- New Zealand Guidelines Group – NZGG
- Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC
- Public Health Agency of Canada
- Scottish Health Technologies Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN
- Singapore Ministry of Health
- Society for Endocrinology
- Tripdatabase
- U.S. Preventive Services Task Force – USPSTF
- Veterans affairs, Dep. of Defense Clinical practice guidelines
- Veterans Affairs (VA) Evidence-based Synthesis Program (ESP)
- Washington Health Care Authority
- West Midlands Health Technology Assessment Collaboration

Veille

En complément, une veille a été réalisée jusqu'à fin novembre 2022 dans Medline, sur la base des équations « Dysthyroïdies » du tableau 1 (« étape 1 et étape 2 » ainsi que « étape 3 et étape 4 »).

Table des annexes

Annexe 1. Caractéristiques méthodologiques des recommandations nationales et internationales citées dans ce texte	285
Annexe 2. Caractéristiques méthodologiques de la qualité d'une revue systématique de la littérature, de la qualité méthodologique d'une méta-analyse	297
Annexe 3. Caractéristiques méthodologiques de la qualité d'un essai randomisé ou d'une étude observationnelle (cohorte, transversale)	312

Annexe 1. Caractéristiques méthodologiques des recommandations internationales et nationales citées dans ce texte

Promoteur, année, référence	Titre	Recherche documentaire	Système de gradation	Experts pluridisciplinaires	Relecture Validation externe	Gestion des liens d'intérêt	Autres informations
NICE, 2019, (29)	Thyroid disease: assessment and management. Guideline	Période 1946/1974 au 7 janvier 2019	Non	Oui	Relecture par un comité de travail, pas de validation externe	Oui	Méthodologie dans « Developing NICE guidelines: the manual » publié en 2014, dernière mise à jour en 2022
Qatar, 2019 (23)	The diagnosis and management of hyperthyroidism in adults. National clinical guidelines	Recherche systématique de la littérature sur PubMed et les sites web de mai 2017 (date de la précédente version) à avril 2019.	Grade A (RGA), Grade B RGB, Grade C (RGC) et Accord d'expert (R-GDG) Niveau de preuve : L1 : méta-analyses, essais cliniques randomisés, revues systématiques. L2 : études observationnelles de cohortes L3 : avis experts.	Groupe d'élaboration des recommandations indiqué (endocrinologues et médecins généralistes).	Oui, membres du comité de relecture indiqué.	Déclarations d'intérêts complétées revues et validées par le ministère de la Santé du Qatar	
ETA, 2018 (25)	2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism	Recherche systématique Pubmed complétée par des publications additionnelles. Démarche d'Evidence Based Medecine.	Méthode grade 1 : recommandation forte, 2 : recommandation faible . Niveau de preuve : $\bullet\bullet\bullet\emptyset$: mauvais $\emptyset\bullet\bullet\bullet$, faible $\emptyset\emptyset\bullet\bullet$, modéré; $\emptyset\emptyset\emptyset\bullet$, bonne qualité	Experts internationaux endocrinologues, médecine nucléaire, expertise clinique et universitaire. .	Consultation publique sur le site de l'ETA pour relecture externe par les membres de l'ETA	Pas de liens pour 4 auteurs Lien d'intérêts déclarés pour 2 auteurs	Pas d'information sur la période de recherche de la littérature
British Columbia Ministry of Health, 2018 (24)	Thyroid Function Testing in the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Function Disorder	Recherche dans diverses sources dont Medline, Revues Cochrane, BMJ clinical Evidence, Embase, FDA.gov.	Pas de gradation (non possible) , EBM basée sur Oxford Centre for Evidence Based Medicine (OCEBM Levels of Evidence Working Group 2011).	8 contributeurs Medical Biochemistry, Obstetric Medicine, Family Physician, Internal Medicine, Research Officer, Ministry of Health	Commentaires de médecins, obstétriciens, pharmaciens, endocrinologists, évalués par le GPAC et le board de British Columbia, approbation par la commission médicale	Déclaration d'intérêt remplie- Pas de conflits d'intérêts	Pas d'informations dans le texte de la recommandation. Méthodologie et informations consultables sur le site web. « Guidelines and Protocol Advisory Committee (GPAC) »

Promoteur, année , référence	Titre	Recherche documentaire	Système de gradation	Experts pluridisciplinaires	Relecture Validation externe	Gestion des liens d'intérêt	Autres informations
Société Française Endocrinologie 2018, (28)	Consensus de la SFE. Maladie de Basedow Diagnostic procedure in suspected Graves' disease	Modalités non précisées	Grade 1 (Recommendation) Grade 2 (Suggestion) Niveau de preuves : + (peu ou pas de données, opinions d'experts), ++ (données limitées, petites séries, études non contrôlées) +++ (études contrôlées).	Consensus SFE mis en place en 2016, (médecine interne, endocrinologue, radiologue, biologiste)	Relecture externe indépendante.	Déclaration d'absence de liens d'intérêts	Recommandation développée selon Guidelines International Network : Toward International Standards for Clinical Practice Guidelines
American Thyroid Association, 2016 (26)	2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis	Juin 2010 à décembre 2015 (et quelques jours en janvier 2016)	Méthode Grade : Force de la recommandation et qualité du niveau de preuves.	Oui mais pas de chirurgiens ni de médecins nucléaires.	Relecture critique interne par des membres des sous-groupes non-rédacteurs du thème et relecture par la task force	Déclarations intérêts lors du premier groupe de travail puis périodiquement	Mise à jour de la recommandation de 2011
European Thyroid Association 2015 (32)	The 2015 European Thyroid Association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism	Recherche systématique Medline de mai 1974 à juillet 2015	Méthode Grade : Grade 1 : forte recommandation Grade 2 : faible recommandation Niveau de preuves : +++ (élévé, level A), ++0 (modéré, level B) +00 (faible, level C).	Endocrinologues médecine clinique et universitaire.	Consultation en ligne par les membres de l'ETA pendant 4 semaines	Déclaration d'absence de conflits d'intérêts Pas de soutien financier	NA
Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, 2013, (27)	The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism	Medline, Pubmed, Embase, SciELO-Lilacs	Force de l'évidence selon le système Oxford de classification : grade établi à partir du design de l'étude en considérant le meilleur niveau de preuve pour chaque question.	Endocrinologues et Internistes seulement dans les auteurs	Non précisé	Déclaration d'absence de conflits d'intérêts	Consensus brésilien à partir d'une revue de la littérature, des preuves les plus récentes de la littérature et adaptées à la réalité clinique du Brésil

Promoteur, année, référence	Titre	Recherche documentaire	Système de gradation	Experts pluridisciplinaires	Relecture Validation externe	Gestion des liens d'intérêts	Autres informations
NICE, 2019, (43)	High-intensity focused ultrasound for symptomatic benign thyroid nodules.	Recherche sans limite de date de début jusqu'au 30/10/2018 sur Medline, Embase, Cochrane library, sites web	Non	8 sociétés savantes (Royaume-Uni) : Chirurgiens, Radiologues, Endocrinologues, radiologie interventionnelle	Oui , relecture externe par des consultants externe- Questionnaires disponibles sur le site web.	Déclaration d'absence de liens d'intérêts (publié 27/02/2019)	Méthodologie décrite dans « Interventional procedures guidance » publié : 27 février 2019
Corvilain, Drui, 2018 (35, 36),	Consensus SFE Treatment of adult Graves' disease Graves' orbitopathy: Diagnosis and treatment	Modalités non précisées	Grade 1 recommandation Grade 2 suggestion Niveau de preuves : + (peu/pas de données, opinions d'experts), ++ (données limitées, études non contrôlées) +++ (études contrôlées).	Consensus SFE constitué en 2016, (endocrinologie, Chirurgie endocrine, Imagerie, médecine nucléaire, ophtalmologie)	Relecture externe indépendante.	Un auteur à déclaré des liens d'intérêts sinon absence de liens déclarés	Recommandation développée selon Guidelines International Network : Toward International Standards for Clinical Practice Guidelines.
American Thyroid Association, 2013 (39)	American Thyroid Association statement on outpatient thyroidectomy	Non précisé	Non	Chirurgiens, ORL endocrinologues.	Relecture par les membres de : American Association of Endocrine Surgeons, the American Head and Neck Society, and the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery	Liens d'intérêts existants déclarés (1 auteur) sinon absence de liens	NA
GCP recommendations of the ÖSDG/OGN MB/ÖGES/OEGCH-ACE." 2020, (45)	Radiofrequency ablation of thyroid nodules: "Good Clinical Practice Recommendations" for Austria:	Non précisé	Non gradé	Austrian Thyroid Association (ÖSDG), Austrian Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging (OGNMB), Austrian Society for Endocrinology and Metabolism (OGES), Surgical Endocrinology Working Group (ACE) of the Austrian Surgical Society (OEGCH)	Non précisé	Absence de liens d'intérêts	Consensus paper : Recommandation pour l'Autriche élaborées par plusieurs associations professionnelles /sociétés savantes autrichiennes de la thyroïde.

Promoteur, année, référence	Titre	Recherche documentaire	Système de gradation	Experts pluridisciplinaires	Relecture Validation externe	Gestion des liens d'intérêts	Autres informations
Korean Society of Thyroid Radiology, 2018 (46)	2017 Thyroid Radiofrequency Ablation Guideline: Korean Society of Thyroid Radiology	Revue jusqu'en mai 2017 (depuis 2001) Medline, Embase, KoreaMed,	Niveau de preuve : élevé, modéré, faible et Grade de recommandations : forte, faible, non recommandé, insuffisant	Groupe d'experts très nombreux, radiologues essentiellement	Relecture externe sur le site web de la société savante -	Absence de lien d'intérêts excepté pour un membre de la task force	Mise à jour de la recommandation de 2009 et de 2012. Formulation de recommandations selon méthode Delphi.
Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne , 2013 (38)	Ambulatory thyroidectomy: Recommendations from the Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne (AFCE). Investigating current practices	Recherche bibliographique a été effectuée dans la littérature anglaise et française à l'aide de Medline et de Cochrane	Grade HAS : A, B, C (grade A : preuve scientifique établie ; grade B : présomption scientifique ; grade C : faible niveau de preuve)	Non que des chirurgiens : (ORL, endocrinien),	Relecture par les membres de l'Association française de chirurgie endocrinienne (AFCE)	Absence de lien d'intérêts	NA
Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, 2000 (30)	Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte, Recommandations pour la pratique clinique	Recherche de 1994 à 1999 sur PubMed, Embase, Pascal. Recherche manuelle et automatisée.	Grade HAS : A, B, C Recommandations fondées sur des avis d'experts. Grade C	Oui , généralistes, endocrinologues internistes, biologistes...	Groupe de lecture indépendant du groupe de travail.	Non indiqué	NA
European Thyroid Association, 2021 (41)	The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy	Recherche sur PubMed, en particulier depuis la publication de la recommandation de 2016 ETA/EUGOGO.	Méthode grade 1 : Reco. forte, 2 : Reco. faible . Niveau de preuve : ○○○○ : mauvais ○○○○, faible ○○○○, modéré; ○○○○, bonne qualité	Oui , Chirurgiens, Ophtalmologistes Endocrinologie, médecine clinique	Oui relecture par tous les membres du groupe EUGOGO (48 membres)	Déclaration de conflits d'intérêts pour les auteurs concernés Pas de soutien financier	Classification / descriptif de la sévérité d'une orbitopathie basedowienne (tableau 3)
European Thyroid Association, 2020 (44)	2020 European Thyroid Association clinical practice guideline for the use of image-guided ablation in benign thyroid nodules	Recherche sur PubMed. Pas de période de recherche indiquée.	Méthode grade	Endocrinologues essentiellement (4 experts ayant une expérience clinique, une approche scientifique)	Oui relecture par le bureau et les membres de l'ETA : accès draft pendant 4 semaines sur le site web.	Absence de liens d'intérêts. Pas de soutien financier	NA

Promoteur, année, référence	Titre	Recherche documentaire	Groupe pluridisciplinaire	Relecture, validation externe	Système de gradation	Liens d'intérêts	Autres informations
Haute Autorité de Santé, 2019 (13) (47)	Fiche Pertinence des soins Rapport d'élaboration Hypothyroïdie	Oui : medline, embase, cochrane et sites webs soncultés – Période 01/2008 à 03/2018.	Oui : biologistes, généralistes, endocrinologues, gériatre, usagers et parties prenantes (CNP)	Relecture externe	Pas de gradation	Pas de liens d'intérêts	Dépistage, traitement et suivi d'une hypothyroïdie fruste ou avérée
American Thyroid Association/ British Thyroid Association/ European Thyroid Association, 2020 (65)	Evidence based use of LT4/LT3 combinations in treating hypothyroidism: A consensus document	Non, conférence de consensus résumant les discussions lors d'une conférence conjointe entre ATA, British Thyroid Association et ETA	Oui, Endocrinologistes, épidémiologistes, psychologue, sciences fondamentales, représentants des patients	Oui	Consensus d'experts	Oui pour 4 auteurs sur 12	Recommandations sous forme de consensus, axées sur la recherche future et non sur la prise en charge des patients.
Bekkering, 2019 (67)	Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline	Basée sur une revue systématique/méta-analyse de 2018 (21 essais cliniques randomisés) pouvant modifier les pratiques.	endocrinologues, médecins généralistes, internistes, patients méthodologues	Relecture externe oui, validation externe non renseignée	Qualité des preuves selon l'approche Grade	Déclaration d'absence de liens d'intérêts	Recommandation élaborée selon la procédure : BMJ rapid recommandation sur le bénéfice/risque du traitement de l'hypothyroïdie fruste.

Promoteur, année, référence	Titre	Recherche documentaire	Groupe pluridisciplinaire	Relecture, validation externe	Système de gradation	Liens d'intérêts	Autres informations
Italian Association of Clinical Endocrinologist, 2016, (61)	Replacement therapy for primary hypothyroidism: a brief guide for clinical practice	Oui, PubMed Cochrane Library	Non indiqué, Pas de comité pluridisciplinaire, pas de prise en compte des préférences patient,	relecture oui, validation externe non précisée	Grade A à D : force de la recommandation et BEL 1 à 4 (Best Evidence level)	Pas de liens d'intérêts	Traitemen hormonal substitutif de l'hypothyroïdie primaire
Italian Society of Endocrinology and Italian Thyroid Association, 2016 (62)	Recommendations for treatment of hypothyroidism with levothyroxine and levotriiodothyronine	Recherche PubMed et revues d'articles et d'opinions d'experts	Medecine interne, endocrinologues, chirurgiens Médecine clinique	Non précisé	Système Grade (1/forte R.) (2/faible R). Niveau de preuves : +++ (élevé, A), ++0 (modéré, B) and +00 (faible, C)	Déclaration d'absence de liens d'intérêts et de soutien financier	Place du traitement substitutif dans l'hypothyroïdie
British Thyroid Association, 2016 (48)	Management of primary hypothyroidism - Statement by the British Thyroid Association Executive Committee	Recherche PubMed, Articles procurés par le comité exécutif	Oui	Relecture externe par les membres de la BTA, d'autres sociétés savantes et associations de patients	Méthode Grade Forte (1) Faible (2) Elevée (+++), modérée (++) faible (+00), or insuffisant (000) SS : pas de recommandation	Déclaration de liens Intérêts . Pas de financement.	Mise à jour de la précédente déclaration de 2006
Alberta Medical Association, Canada, 2014 (49)	Investigation and management of primary thyroid dysfunction. Clinical Practice Guideline	PubMed, recommandations, littérature grise.	Oui spécialistes, généralistes et associations de patients.	Relecture externe et validation par des utilisateurs cibles de la recommandation	Non gradées	Déclaration d'absence de liens d'intérêts	Méthodologie accessible sur un site web : Toward Optimized Practice Clinical Practice Guideline Development Methodology
American Thyroid Association, 2014 (50)	Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism	PubMed	Oui endocrinologues, sciences translationelle, endocrinologie pédiatrique, bioéthique, méthodologue	Relecture oui, validation externe oui	Méthode ACP American College of Physicians	Oui déclaration de liens pour 2 des 11 auteurs	Traitemen de l'hypothyroïdie
European Thyroid Association, 2012 (63)	2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 +L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism	PubMed, Embase et Medline jusqu'à septembre 2011	Endocrinologues essentiellement.	Relecture externe via le site- web de l'ETA. Validation externe	Système Grade	Déclaration d'absence de liens d'intérêts	Traitemen par l'association LT3-LT4
Latin American Thyroid Society, 2013 (51)	Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism	PubMed/MedLine, Lilacs/ SciELO	Task force : Membres de la LATS, multipays (Bresil, Argentine, Chili)	Relecture Oui validation externe non précisée	Système Oxford Centre for Evidence-based Medicine,	Déclaration absence de liens intérêts	Prise en charge de l'hypothyroïdie

Promoteur, année, référence	Titre	Recherche documentaire	Groupe pluridisciplinaire	Relecture, validation externe	Système de gradation	Liens d'intérêts	Autres informations
Société Brésilienne d'Endocrinolog, 2013, (55)	The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults: Recommendations of the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism	Medline-PubMed, Embase SciELO – Lilacs databases – pas de période de recherche précisée.	Endocrinologie, médecine clinique, génétique moléculaire,	non précisé pour le documents Revue de la gardation des recommandations par un expert externe	Oxford classification, Grade A à D	Processus de sélection des experts – Pas de liens d'intérêts	Prise en charge et traitement de l'hypothyroïdie fruste
European Thyroid Association, 2013, (54)	2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism	Pubmed et Medline de 1970 à Mars 2013	Endocrinologue, médecine interne, biologistes	Non précisé	Système Grade Niveau de preuves de 1 à 3 Forte : S Faible W	Déclaration d'absence de conflits d'intérêts	Prise en charge des patients présentant une hypothyroïdie fruste
American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists, 2012 (52)	Clinical practice guideline for hypothyroidism in adults co-sponsored by the AACE and ATA.	Pubmed et medline, Comité mis en place en 2005, mise à jour de la littérature jusqu'en février 2012	Task force d'endocrinologues un médecin universitaire, un médecin généraliste.	Revue à plusieurs niveaux selon un processus rigoureux mais non détaillé	Grade A, B, C et D (opinions d'experts) et Best evidence Level (BEL)	Liens d'intérêts déclarés par les auteurs, Absence de liens.	Recommandation de pratique clinique élaborée selon le protocole de l'AACE de 2010.
Haute Autorité de Santé, 2007 (58)	Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. Recommandation de bonne pratique	Medline et Pascal, Cochrane Library, Période de 1992 à septembre 2006	Oui groupe de travail pluridisciplinaire	Groupe de relecture pluridisciplinaire externe Validation externe	Grade HAS A, B ou C	Oui (liens d'intérêts)	Prise en charge des patients présentant une hypothyroïdie fruste
Agency for Healthcare Research and Quality, 2011, (53)	Screening and treatment of subclinical hypothyroidism or hyperthyroidism.	Medline, Cochrane, Période sans limite de date de début jusqu'à mai 2010, Embase de 2002 à mai 2010, littérature grise.	Non précisé	Relecture externe	Oui, niveau de preuves : élevée, modérée, faible ou insuffisante	Oui absence de liens d'intérêts	Analyse de questions clés pour le dépistage et le traitement de l'hypo et hyperthyroïdie fruste
U.S. Preventive Services Task Force, 2015, (57)	Screening for Thyroid Dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement	Non précisé - Mise à jour de la recommandation de 2004.	Groupe de travail pluridisciplinaire- membres de la Task Force	Relecture externe via le site web de l'USPSTF.	Grades USPSTF A à I et de élevé à faible	Pas de liens d'intérêts	Mise à jour des recommandations de 2004.

Promoteur, Année, Référence	Titre	Recherche documentaire	Groupe pluridisciplinaire	Relecture, validation externe	Système de Gradation	Liens intérêts	Autres informations
European Thyroid Association, 2018, (59)	2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction.	Pubmed, données publiées dans les 30 dernières années.	Plusieurs experts mais endocrinologues surtout	Oui par les membres de l'ETA – Accès site web de l'ETA.	Oui Système Grade	Pas de support financier – pas de liens d'intérêts	
Goldschlager, 2007, (60)	A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007	Non précisé	Plusieurs experts mais pas nécessairement pluridisciplinaires	No précisé	Non gradées		Mise à jour de la recommandation de 2000
Endocrine Metabolic Diseases Group of the Chinese Geriatrics Society / Thyroid Group of the Chinese Society of Endocrinology, 2021 (69)	Expert consensus on diagnosis and treatment for elderly with thyroid diseases in China (2021)	Non précisé dans les détails : consensus fondé sur les preuves de la littérature médicale. Consensus qui sera mis à jour	Comité de rédaction formé en octobre 2019 composé d'experts en gériatrie et endocrinologues appartenant aux 2 sociétés savantes	Relecture et validation externe par les membres des 2 sociétés savantes et consultants externes	Recommandations non gradées	Déclaration d'absence de conflits d'intérêts	Consensus d'experts de 2 sociétés savantes chinoises - détaillé en fin de document.
Société Française d'Endocrinologie , 2020, (70)	Management of thyroid dysfunctions in the elderly. French Endocrine Society consensus statement 2019.	Non détaillée	Oui	Non détaillé	oui, Grade	Oui	Diagnostic et prise en charge des dysthyroïdies
The Canadian Task Force on Preventive Health Care, 2019 , (71)	Recommendation on screening adults for asymptomatic thyroid dysfunction in primary care	Oui jusqu'à Juillet 2018	Oui cliniciens et méthodologue	Relecture oui, Validation externe oui (2 experts)	Oui grade et Niveau de preuve	Déclaration des liens d'intérêts	Dépistage des dysthyroïdies en soins primaires

Promoteur, année, Référence	Titre	Recherche documentaire	Groupe pluridisciplinaire	Relecture, validation externe	Système de Gradation	Liens intérêts	Autres informations
Polish Society of Endocrinology, 2021, (105)	Thyroid diseases in pregnancy	Revue de la littérature publiée depuis 2011 selon evidence based medecine	Oui	Non précisé	Oui , force et qualité des preuves	Non précisé	Mise à jour de la recommandation de 2011
American College of Obstetricians and Gynecologists, 2020 (106)	Thyroid Disease in Pregnancy	Oui : MEDLINE database et the Cochrane Library	Non indiqué	Non détaillé	Oui, grade	Oui	Mise à jour sur le diagnostic et la prise en charge des dysthyroïdie de la grossesse
Belgian Health Care Knowledge Centre, 2015 (108)	What are the recommended clinical assessment an screening tests during pregnancy ?	Oui	Oui, obstétricien, médecin en santé publique, pédiatre	Relecture oui, Validation externe oui	Oui grade	Oui	Recommandations concernant les bilans cliniques et tests de dépistage durant la grossesse
European thyroid association, 2014 (109)	2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children	Oui Pubmed, Medline de 1970 à décembre 2013.	Oui Task force d'endocrinologues internationaux	Non précisé	Oui grade force de la recommandation et qualité du niveau de preuves.	Oui, aucun lien d'intérêt	Prise en charge de l'hypothyroïdie durant la grossesse et l'enfance
American Thyroid Association 2017* (107)	2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum	Mise à jour de la recommandation de 2011 ; Période de recherche de 2006 à février 2016	Oui, groupe de travail pluridisciplinaire : endocrinologie adulte et pédiatrique, obstétrique, médecine de la reproduction, épidémiologie.	Examen par les membres de l'ATA pendant 2 semaines et par les membres du CA de l'ATA	Oui Méthode Grade (American College of Physicians Grading system)	Liens d'intérêts des auteurs communiqués, Absence de subvention	Une minorité (24%) des 97 recommandations ont été gradées au plus haut niveau du fait de la rareté de preuve de bonne qualité.
Endocrine Society, 2012, (110)	Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline	Oui examen de la littérature publiée en anglais au cours des 20 dernières années ; les revues ont été exclues.	Oui Task force internationale avec également des membres de l'Asie et de l'Océanie et de la Société latino-américaine de la thyroïde.	Non précisé	Oui méthode Grade.	Liens d'intérêts financiers des membres de la task force déclarés	Seules quelques études prospectives interventionnelles randomisées ont été publiées dans ce domaine. Mise à jour de la recommandation de 2007.

Promoteur, année, Référence	Titre	Recherche documentaire	Groupe pluridisciplinaire	Relecture, validation externe	Système de Gradation	Liens intérêts	Autres informations
American Thyroid Association, 2011 (111)	Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum	Oui analyse de la littérature publiée depuis 1990. Au cours des 15 dernières années, il y a eu de nombreuses recommandations sur la thyroïde et la grossesse. Le groupe de travail a mené une nouvelle analyse complète de la littérature primaire.	Task force composée de représentants de l'ATA, de l'Asie et Océanie Thyroid Association, Latin American Thyroid Société, Collège américain des obstétriciens et gynécologues, et l'Alliance des sages-femmes d'Amérique du Nord	Non précisé, Recommandation finale approuvée par le Comité de direction de l'ATA et les sociétés savantes internationales.	Oui recommandation gradée selon U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) Ratings: Strength of Recommendations and Quality of Evidence. 2003 Level A, B, C, D et I.	Pas de liens d'intérêts pour les membres de la Task force	Rareté de preuves de haute qualité dans le domaine de la thyroïde et de la grossesse. Seules 24% des recommandations ont été classées au niveau le plus élevé de l'USPSTF (Niveau A).
European Thyroid Association 2021 (19)	Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction	Recherche systématique Pubmed complétée par des publications additionnelles. Selon l'Evidence Based Medicine	Non Endocrinologues, Gynécologues obstétriciens, Médecine de la reproduction	Oui Phase de consultation externe	Oui Méthode Grade	Déclarations intérêts des auteurs, Pas de subvention	Recommandation destinées à des endocrinologues et gynécologues prenant en charge des couples infertiles avec des troubles de la thyroïde.
Polish Society of Endocrinology, 2022 (157)	Thyroid diseases and fertility disorders	Non précisé	Oui	Non précisé	Oui recommandations gradées et qualité des preuves	Non précisé	Volet infertilité qui vient compléter la recommandation de 2021 de la Polish Society of Endocrinology,

Promoteur, année, Référence	Titre	Recherche documentaire	Groupe pluridisciplinaire	Relecture, validation externe	Système de Gradation	Liens intérêts	Autres informations
Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada SOGC, 2020, (158)	Opinion de Comité de la SOGC : Pathologie Thyroïdienne et infertilité	Non,	Non Comité d'endocrinologie de la reproduction et d'infertilité de la Société des Obstétriciens et de Gynécologues du Canada	Oui , Revue par les membres du comité consultatif des médecins de famille et du comité de surveillance et de gestion des directives cliniques, approuvée par le CA de la SOGC	Non	Oui , aucun conflit d'intérêt n'a été déclaré.	Opinion de la SOGC qui vise à refléter les nouvelles recherches et identifier les changements de pratiques, à intégrer les nouvelles données probantes des recommandations récentes et essais cliniques randomisés de grande envergure récents.
ESHRE, 2018, Europe (159)	ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss	Oui , pubmed, medline et Cochrane Librairie Recherche jusqu'au 31 mars 2017. Littérature anglaise.	Oui, groupe de travail de spécialistes aux expertises complémentaires a été constitué.	Oui, publication sur le site de l'ESHRE et revue par des parties prenantes (23 relecteurs de 15 pays).	Oui Méthode Grade	Liens d'intérêts déclarés. Aucune subvention pour ce travail.	Mise à jour de la recommandation de 2006 élaborée selon la méthodologie de l'ESHRE, modalités de relecture exposées sur le site de l'ESHRE
ASMR, 2015, (160)	Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline	Recherche medline en langue anglaise de 1996 à mars 2014	Non précisé, Document élaboré par 18 membres du comité de l'ASMR Document approuvé par le Comité de direction de l'ASMR	Oui, document revu par les membres de l'ASRM, leur contribution a été prise en compte dans la version finale document	Oui système de gradation selon le niveau de preuve et force de la recommandation	Liens d'intérêts déclarés par tous les membres du Comité, pas de liens des membres ayant participé au document.	Peu de données de niveau I, des tendances dans la littérature qui permettent les recommandations énoncées. Beaucoup d'études rétrospectives.

Consensus d'experts

Promoteur, année, Référence	Titre	Recherche documentaire	Groupe pluridisciplinaire	Relecture, validation externe	Système de Gradation	Liens intérêts	Autres informations
Hamblin, 2019 (120)	Subclinical hypothyroidism during pregnancy: the Melbourne public hospitals consensus	Consensus sur les recommandations de l'ATA 2017 et de la littérature relevante.	Endocrinologues essentiellement et obstétriciens représentants de tous les hôpitaux publics de Melbourne	Relecture oui Validation externe par le Conseil de l'Endocrine Society d'Australie	Oui, grade selon le National Health and Medical Research Council criteria	Oui, aucun conflit d'intérêt	Consensus qui sera révisé
Vila, 2012 (112)	Detection of thyroid dysfunction in pregnant women: universal screening is justified	Non précisé	Membres de la société savante espagnole d'Endocrinologie et de Nutrition	Pas d'information sur la conduite d'une relecture externe	Recommandations gradées selon le Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).	Déclaration d'absence de conflits d'intérêts	Consensus d'expert

Annexe 2. Caractéristiques méthodologiques des méta-analyses, des revues systématiques de la littérature citées dans ce texte

Méta-analyses/revues systématiques de la littérature en population générale (hypothyroïdie et hyperthyroïdie)

Auteur, année, référence	Titre	Recherche systématique de la littérature	Objectif de la revue/sélection des articles	Nombre et type d'études, population	Commentaires	Niveau de preuve
Zhelev et al, 2016, (31)	Effectiveness of interventions to reduce ordering of thyroid function tests: a systematic review	Bases de données : Medline, Embase, Cochrane, Recherche sans limite de dates jusqu'à mai 2015.	Revue systématique visant à évaluer l'efficacité de mesures prises pour une modification des comportements afin de cibler les dosages à demander pour évaluer la fonction thyroïdienne.	27 études incluses dont 4 essais cliniques randomisés ; 5 études non contrôlées et des études de type avant/après.	Mauvais niveau de preuves, hétérogénéité dans la conception des études et présence probable de biais de publication n'ont pas permis des conclusions solides.	1 à 4
Mu et al. 2021 (40)	Total versus near-total thyroïdectomy in Graves' disease: a systematic review and meta-analysis of comparative studies,	Recherche sans limite de dates jusqu'au 10 juin 2020 dans PubMed, Embase, Web of Science et la bibliothèque Cochrane.	Cette méta-analyse et revue systématique de la littérature évaluant les deux procédures chirurgicales : la thyroïdectomie totale avec une procédure proche : la thyroïdectomie «presque totale» dans la maladie de Basedow.	Revue et méta-analyse. 5 études en tout : 2 essais cliniques randomisés et 3 études rétrospectives. 528 participants.	Nombre limité d'essais contrôlés randomisés. Qualité des essais inclus n'était pas élevée. Aussi, certains résultats n'ont été rapportés que dans 2 essais, ce qui n'est pas suffisant pour une bonne méta-analyse.	1 à 4
Akirov et al., 2019 (64)	A Systematic Review and Meta-Analysis of Patient Preferences for Combination Thyroid Hormone Treatment for Hypothyroidism	Revue systématique des bases de données depuis leur conception jusqu'à Février 2019 : Medline, Embase, Cochrane, Emcare, PsycInfo, Web of Science et Clinical-Trials.gov	Evaluer la préférence des patients pour une thérapie combinée LT3/LT4 par rapport à la monothérapie LT4 et d'explorer les motifs de préférence.	7 essais cliniques randomisés en aveugle incluant des patients pris en charge en ambulatoire pour hypothyroïdie. 5 en Europe, 1 aux Etats-Unis et 1 en Australie n=398	Petit échantillon et grande hétérogénéité dans les études sélectionnées. Echantillons allant de 13 à 141 patients.	2

Auteur, an-née, réfé-rence	Titre	Recherche systémati-que de la littérature	Objectif de la revue/sélection des ar-ticles	Nombre et type d'études, population	Commentaires	Niveau de preuve
Milan-Alanis et al., 2021 (66)	Benefits and Harms of Levothyroxine/L-Triiodine versus Levothyroxine Monotherapy for Adult Patients with Hypothyroidism : Systematic review and Meta-analysis	Revue systématique dans les bases de données Pubmed, Embase, Scopus, Web of Science et Cocharane sans limite inférieure de date jusqu'à Septembre 2020.	Revue systématique avec méta-analyse dont le but est d'évaluer es bénéfices et risques de la thérapie combiné LT3/LT4 face à la monothérapie par LT4 chez des patients adultes. Les études incluses étaient des essais contrôlés randomisés avec design en crossover ainsi que des études à design parallèle dont quasi-expérimentales comparant les effets de la monothérapie LT4 vs thérapie combinée LT3/LT4.	18 études : 10 avec un design crossover 8 avec un design parallel dont 1 quasi-experimentale n=1513	Les études sont de qualité moyenne voire faible et il existe une inconstance dans le mode de recueil des critères de jugement qui altère la qualité de la méta-analyse.	2 à 4.

Méta-analyses/revues systématiques de la littérature portant sur hypothyroïdie de la personne âgée de 65 ans et plus

Auteur, année, référence	Titre	Recherche systématique de la littérature	Objectif de la revue / Critères de sélection	Nombre études, Type d'études, population	Commentaires	Niveau de preuve
Thiruvengadam, 2021 (81)	Thyroid disorders in elderly: A comprehensive review	Méthodologie non explicité	Revue narrative incluant des articles d'intérêt sur dysthyroïdies des sujets âgés. Pas de critères spécifiques	Non détaillé.	Pas de méta-analyse - Revue narrative	1 à 4
Du Puy, 2021 (80)	Outcomes of thyroid dysfunction in people aged 80 years and older: an individual patient data meta-analysis of four prospective studies (TULIPS consortium)	Méta-analyse de 4 études de cohortes :The Leiden 85-plus Study, The Life and Living in Advanced Age cohort study in New Zealand (Li-LACS NZ) Newcastle 85+ Study Tokyo Centenarian Study (TCS)	Evaluation de la fonction thyroïdienne et de l'incidence des dysthyroïdies avec l'avancée en âge chez des sujets très âgés	Méta-analyse de 4 études de cohortes chez des sujets très âgés. Chaque cohorte est bien détaillée n = 2,116 Age moyen 87 ans , (80-109 ans) ambulatoire	Méta-analyse de cohortes	2
Borzi, 2020 (72)	Diagnosis and treatment of hypothyroidism in old people	Scopus, Medline et PubMed, Google Scholar Période : 1975 - 2019.	Hypothyroïdie, sujets âgés	Etudes principales décrites : méthode et population.	Pas de méta-analyse, Revue narrative	1 à 4
Chrysant, 2020 (90)	The current debate over treatment of subclinical hypothyroidism to prevent cardiovascular complications	Medline 2012-2019- Sélection de 38 articles.	Etudes portant sur hypothyroïdie et insuffisance cardiaque	38 articles. Quelques études détaillées.	Revue narrative. Pas de méta-analyse	1 à 4

Auteur, année référence	Titre	Recherche systématique de la littérature	Objectif de la revue Critères de sélection	Nombre et type d'études, population	Commentaires	Niveau de preuve
Tsai, 2020 (91)	Association of Hypothyroidism and Mortality in the Elderly Population: A Systematic Review and Meta-Analysis	PubMed, Embase, Cochrane Library, Scopus, Web of Science Sans limite de date jusqu'en 2019	Etudes évaluant association hypothyroïdie et mortalité chez les plus de 60 ans Cohortes uniquement	27 études de cohorte n = 1 114 638. Age ≥ 60 ans	Revue systématique et métanalyse, (méthodologie PRISMA). Analyses en sous groupes (âge, durée de suivi, risque cardiovasculaire...).	2
Zhu, 2020 (93)	Association of subclinical thyroid dysfunction with bone mineral density and fracture: a meta-analysis of prospective cohort studies	PubMed, EmBase, Cochrane library jusqu'à mai 2019	Etudes de cohorte évaluant incidence des fractures et fonction thyroïdienne	17 études de cohortes prospectives n=313.557 Caractéristiques des études sélectionnées indiquées. Age moyen allant de 51 à 74 ans à l'inclusion	Revue systématique et métanalyse, (méthodologie PRISMA). Méta-analyse pour toutes fractures et par type de fracture	2
Yang, 2019 (73)	Subclinical thyroid dysfunction is associated with adverse prognosis in heart failure patients with reduced ejection fraction	Pubmed, Embase, Web of Science, Cochrane Central Register of Clinical Trials Jusqu'à Aout 2018	Etudes de cohortes prospectives Insuffisance cardiaque et fonction thyroïdienne	14 études, Tout âge Insuffisance cardiaque FeVG diminuée n= 21.200 âge moyen 51 – 75 ans	Hétérogénéité des études incluses ; ajustement des facteurs de confusion variable selon les études. Taille des échantillons de certaines études est faible.	2
Chaker, 2018 (74)	Clinical aspects of thyroid function during ageing	Medline et Cochrane Recherche entre janvier 2000 et 11 juillet 2017	Evolution de la fonction thyroïdienne avec l'avancée en âge	83 références citées sur 3777 articles identifiés par la recherche. Etudes principales détaillées dans le texte	Revue narrative. Pas de métanalyse.	1 à 4
Segna, 2018 (92)	Association between Subclinical Thyroid Dysfunction and Change in Bone Mineral Density in Prospective Cohorts	EMBASE et Medline De 1946 à 2016	Evolution densité minérale osseuse selon fonction thyroïdienne	8 cohortes : 5,458 sujets âge médian 72 ans , 49.1% femmes , suivi médian 6,7 ans	Méta-analyse d'études de cohortes prospectives.	2

Auteur, année référence	Titre	Recherche systématique de la littérature	Objectif de la revue Critères de sélection	Nombre et type d'études, population	Commentaires	Niveau de preuve
Zhao, 2018, (94)	Subclinical hypothyroidism and depression: a meta-analysis	PubMed, Embase, Medline, et Cochrane jusqu'en juin 2017	Association hypothyroïdie fruste (TSH au dessus de la valeur usuelle, T4 normale) et dépression (différentes échelles cliniques)	14 études retenues dans la méta-analyse : 9 cohortes et 5 études transversales. n=5600, âges moyens de 30 à 80 ans Analyses selon âge ≥ 60 ans ou < 60 ans	Etudes transversales et de cohortes- Pas de série de cas, case report	2 principalement et 3
Moon, 2018 (79)	Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: a Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies	PubMed, Embase 1990 - 2017	Association hypothyroïdie fruste (critère biologique), cardiopathie, mortalité cardiovasculaire	35 études de cohortes dans la méta-analyse n = 555 530 18 études avec moyenne d'âge > 65 ans	Facteur de confusion : études incluant à la fois des participants en bonne santé et des patients atteints de maladies cardiovasculaires préexistantes.	2
Ruggeri, 2017 (76)	L-thyroxine replacement therapy in the frail elderly: A challenge in Clinical practice	Non détaillée, mais 130 références	Evaluation bénéfice-risque du traitement par Lévothyroxine chez les sujets âgés fragiles	Tout type d'études évaluant fonction thyroïdienne ou traitement substitutif et Fragilité, performances physiques, autonomie Principalement études > 65 ans	Revue narrative	1 à 4
Aubert, 2017 (95)	Thyroid Function Tests in the Reference Range and Fracture: Individual Participant Analysis of Prospective Cohorts	Oui, Medline, Embase Jusque mars 2015	Evaluation du risque fracturaire selon les niveaux de TSH dans la limite des valeurs de références	13 études de cohortes prospectives uniquement- Pas d'essais randomisés. n=62.000, âge médian 64 ans (médianes selon études de 51-85 ans), Durée de suivi :médiane 12 ans Analyses selon âge > ou < 75 ans		2
Baumgartner, 2017 (96)	Thyroid Function Within the Normal Range, Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Atrial Fibrillation	Oui, Medline, Embase Sans limite de date jusque juillet 2016	Association Fibrillation atriale et différents niveaux de TSH dans les valeurs usuelles et hypothyroïdie fruste	14 études, n=30.000 âge médian 69 ans, durées de suivi variant de 1,3 à 17 ans Analyse selon âge > ou < 65 ans	Cohortes prospectives Etudes bien détaillées	2

Auteur, année référence	Titre	Recherche systématique de la littérature	Objectif de la revue Critères de sélection	Nombre et type d'études, population	Commentaires	Niveau de preuve
Chaker, 2016 (97)	Thyroid Function Within the Reference Range and the Risk of Stroke: An Individual Participant Data Analysis	Cohortes sélectionnées par le Thyroïd study Collaboration group (études de cohorte avec dosage de TSH)	Association niveaux de TSH dans les valeurs usuelles et risque d'AVC	17 cohortes, n= 43.598, âge médian 65 ans, durée médiane de suivi 11.6 années Caractéristiques des cohortes prospectives bien détaillées.	Facteurs de confusion résiduels ne pouvant être exclus (problématique des études observationnelles). Grande taille d'échantillon	2
Akintola, 2015 (98)	Subclinical hypothyroidism and cognitive function in people over 60 years: a systematic review and meta-analysis	PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane ,CINAHL, PsycINFO, et Academic Search Premier Janvier 1966 à avril 2015	Evaluation association hypothyroïdie fruste et fonction cognitives	15 études incluses : 9 études transversales, 6 cohortes, n= 19.944 Sujets âgés de 60 ans et plus, en ville décrit comme en bonne santé âges moyens de 74 à 85 ans	Etudes transversales ou de cohorte. Caractéristiques des études incluses détaillées.	2 et 3
Pasqueletti, 2015 (77)	Subclinical Hypothyroidism and Cognitive Impairment: Systematic Review and Meta-Analysis	Medline, Web of Science, Cochrane central, et Scopus Recherche jusqu'en nov 2014	Evaluation association hypothyroïdie fruste et fonction cognitives	13 études incluses : 7 cohortes, 5 transversales, 1 cas témoins âges moyens de 50 à 81 ans, analyse des études selon âge moyen < et > 75 ans	Pas d'utilisation de normes de référence de TSH liées à l'âge et surdiagnostic possible d'hypothyroïdie fruste.	2 et 3
Blum, 2015 (75)	Subclinical Thyroid Dysfunction and Fracture Risk: A Meta-analysis	Medline et Embase, jusque mars 2015	Association hypo ou hyperthyroïdies frustes et risque de fractures	13 études de cohortes n= 70 298 âge médian 64 ans, 61% femmes, suivi médian 12,1 ans 7 études avec âge médian > 65 ans Analyses selon âge > ou < 75 ans	Etudes de cohortes uniquement.	2
Pasqualetti, 2013 (78)	Subclinical Hypothyroidism and Heart Failure Risk in Older People	Oui Medline, 1980 - 2013	Association hypothyroïdie fruste et risque d'insuffisance cardiaque (IC) et mortalité par insuffisance cardiaque	5 études de cohortes principales , âge médian > 65 ans, plutôt ambulatoire. Evaluation risque IC selon seuils de TSH	Revue narrative d'études de cohortes, transversales et essais contrôlés randomisés	1 à 3

Méta-analyses/revues systématiques de la littérature portant sur hypothyroïdie et désir de grossesse/grossesse.

Auteur, année référence	Titre	Recherche systématique de la littérature	Objectif de la revue /Critères de sélection	Nombre études, d'études, population	Type	Commentaires	Niveau de preuve
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2016 (113)	Routine Prenatal Thyroid-Stimulating Hormone Testing : Evidence-Based Guidelines	PubMed, Cochrane Library entre le 1er janvier 2005 et le 3 mai 2010 Bases de données de l'University of York Centre for Reviews and Dissemination (CRD), du Canadian and major international health technology agencies jusqu'au 7 novembre 2016	Comparer le dépistage généralisé et ciblé de TSH chez la femme enceinte	Revue narrative incluant : 4 recommandations 2 revues systématiques et métá-analyses. 2 études non randomisées 4 guides de pratiques cliniques 8 revues	Pas de métá-analyse		
Jouyandeh et al, 2015 (114)	Universal screening versus selective case-based screening for thyroid disorders in pregnancy	PubMed, Scopus, and Web of Science.	Comparer le dépistage généralisé et le dosage ciblé de TSH chez la femme enceinte Etudes portant sur le lien entre dépistage généralisé ou ciblé chez les femmes enceintes et conséquences materno-fœtales	Revue narrative et métá-analyse 10 études sélectionnées : essais controlés randomisés, études de cohorte et études cas-contrôle.	Méta analyse selon la méthode DerSimonian and Laird 2 articles analysés portant sur le coût.	1 à 4	
Spencer et al, 2015 (115)	Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health	Registre Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials (jusqu'au 14 juillet 2015)	Evaluer les conséquences maternelles et infantiles des différentes méthodes de dépistage de la dysthyroïdie avant et pendant la grossesse.	2 essais controlés randomisés n= 4562 et n= 21846 femmes et leurs enfants inclus dans la métá-analyse Puissance des essais modérée.	Méta-analyse d'essais randomisés ou quasi randomisés. Qualité des preuves modérée à élevée	1 à 2	

Auteur, année, référence	Titre	Recherche systématique de la littérature	Objectif de la revue Critères de sélection	Nombre études, type d'études, population.	Commentaire	Niveau de preuve
Shinohara et al, 2018 (129)	Pregnancy Complications Associated With Maternal Hypothyroidism: A Systematic Review.	PubMed database (US National Library of Medicine) Du 1er janvier 2002 au 31 décembre 2013	Evaluer l'association entre complications de grossesse et hypothyroïdie maternelle traitée ou non	18 études incluses dans la revue systématique avec un total de 54958 participantes (échantillons de 16 à 20499 patientes)	Revue narrative, pas de métá-analyse Qualité et risque de biais de chaque étude évalués indépendamment par 2 personnes.	
Vissenberg et al, 2012 (149)	Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review	Medline, Embase and Cochrane Controlled Trials Register Jusque décembre 2011	Evaluer l'impact des traitements notamment le traitement par LT4 chez les femmes enceintes ayant hypothyroïdie fruste et une auto-immunité thyroïdienne	22 articles dans la revue systématique dont 11 inclus dans la métá-analyse. 12 Etudes de cohorte rétrospective et prospectives, 4 Etudes cas – contrôle 6 Essais contrôlés randomisés	Beaucoup d'études avec de petits effectifs, manque de puissance. Etudes non utilisées pour la métá-analyse. Faible niveau de preuves.	2 à 4
Yamamoto et al, 2018 (146)	Impact of levothyroxine therapy on obstetric, neonatal and childhood outcomes in women with subclinical hypothyroidism diagnosed in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials	Medline, Embase, CINAHL, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials et ClinicalTrials. gov. De 1980 à janvier 2018	Déterminer l'impact materno-fœtal d'un traitement par LT4 chez les femmes enceintes présentant une hypothyroïdie fruste	Méta-analyse incluant 3 essais contrôlés randomisés inclus n= 677 ; 366 et 794 femmes 2 essais levothyroxine vs placebo et 1 essai vs pas de traitement.	Risques de biais faible à non déterminé 1 seul essai avec un faible risque de biais.	1 à 2
Reid et al, 2013 (148)	Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy	Registre Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials jusqu'au 31 March 2013	Identifier les méthodes de prise en charge de l'hypothyroïdie avérée et fruste avant et durant la grossesse et leur impact sur l'issuue materno-fœtale.	4 essais contrôlés randomisés inclus avec 362 femmes en tout	Risque de biais global modéré. 2 essais contributifs avec des effectifs faibles et des limites méthodologiques.	Niveau 2 :

Auteur, année, référence	Titre	Recherche systématique de la littérature	Objectif de la revue Critères de sélection	Nombre d'études	Type d'études, population	Commentaire	Niveau de preuve
Kraut et al , 2015 (155)	A systematic review of clinical practice guideline's recommendations on levothyroxine therapy alone versus combination therapy (LT4 plus LT3) for hypothyroidism	PubMed, Embase, et Medline, du 1er janvier 1990 au 1er mai 2015	Examiner les recommandations concernant le traitement combiné par T4+T3	13 recommandations de bonne pratique dont 3 portant sur l'hypothyroïdie chez la femme enceinte		Pas de méta-analyse Revue systématique narrative	
Van den Boogaard, 2011, Pays-Bas (122)	Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review	PubMed, Embase, et Medline et Cochrane Controlled Trials Register jusqu'en mai 2010 (exclusion des articles avant 1975).	Signification clinique d'un dysfonctionnement de la thyroïde et de l'auto-immunité thyroïdiennes avant la conception et en début de grossesse-	43 études conduites de 1990 à 2010 dans la revue systématique majoritairement des études de cohorte et des études cas – témoin.	2 essais cliniques randomisés	Revue systématique Limites : hétérogénéité des études et des populations, des seuils utilisés, des critères d'inclusion	1 à 4
Consortium on Thyroid and Pregnancy - Study Group on Preterm Birth, 2019 (121)	Association of thyroid function test abnormalities and thyroid autoimmunity with preterm birth: a systematic review and meta-analysis	Recherche sans limite de date jusqu'au 18 mars 2018 dans les bases Ovid Medline, Embase, Web of science, Cochrane Central Register of Controlled Trials	Etudier si les anomalies des tests de la fonction thyroïdiennes et l'auto-immunité thyroïdiennes sont des facteurs de risque d'accouchement prématuré	Méta-analyse 19 études de cohorte prospective conduites entre 1985 et 2016. 47045 femmes enceintes participant.		Etudes observationnelles qui ne permettent pas de mettre en évidence de lien de causalité, Manque de puissance pour des analyses en sous-groupes.	2
Ding et al, 2021 (127)	Pregnancy and Neonatal Outcomes With Levothyroxine Treatment in Women With Sub-clinical Hypothyroidism Based on New Diagnostic Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis	Recherche sans limite de date jusqu'à janvier 2020 dans les bases Pubmed, Embase, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials et CNKI (China National Knowledge Infrastructure).	Evaluation de l'effet du traitement par la LT4 sur la grossesse et les issues de grossesse chez des femmes enceintes ayant une hypothyroïdie fruste (critères ATA 2017).	6 études, n=7955 femmes 3 essais cliniques randomisés (échantillons de 38 à 339) 3 études de cohorte LT4 vs placebo.		Compte tenu du nombre limité d'études dans cette méta-analyse et l'inévitables hétérogénéité, les résultats ne peuvent pas être généralisés	1 à 2

Auteur, année, référence	Titre	Recherche systématique de la littérature	Objectif de la revue Critères de sélection	Nombre d'études, Type d'études, population.	Commentaire	Niveau de preuve
Dong et al, 2019 (128)	Differences in Diagnostic Criteria Mask the True Prevalence of Thyroid Disease in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis,	Recherche sans limite de date jusqu'au 10 juillet 2018 dans Pubmed.	Evaluation de la prévalence des troubles thyroïdiens pendant la grossesse et l'impact des méthodes diagnostiques sur les taux de prévalence.	63 études incluses dans la méta-analyse dont 28 études transversales, 34 études de cohorte, 1 essai clinique randomisé. Population : femmes enceintes, y compris en cas de traitement contre l'infertilité. Exclusion : fausse couche à répétition, maladie de la thyroïde connue.	Etude qui montrent un haut degré de variabilité des taux de prévalence publiés dans la littérature	2 à 4
Jiao et al, 2022 (137)	The impact of levothyroxine therapy on the pregnancy, neonatal and childhood outcomes of subclinical hypothyroidism during pregnancy: An updated systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis,	Recherche sans limite de date jusqu'à février 2022 dans pubmed, Embase, Cochrane Library, CNKI (China National Knowledge Infrastructure) et dans les bases d'essais cliniques : Controlled-trials.com et Clinical-trials.gov.	Revue systématique/méta-analyse pour évaluer l'impact du traitement par LT4 sur la grossesse, le nouveau-né en cas d'hypothyroïdie fruste pendant la grossesse.	22 études : 9 essais cliniques randomisés et 13 études de cohorte rétrospective/prospective. Population : 11273 femmes ayant une hypothyroïdie fruste selon les critères de l'ATA 2017.	Méta-analyses conduites séparément (essais cliniques randomisés/études de cohortes). Etudes avec des risques importants de biais exclues ce qui conduit à de faibles effectifs. Les résultats de la méta-analyse sont négatifs (échantillons de petite taille).	2
Geng et al, 2022 (142)	Systematic review and meta-analysis of the efficacy and pregnancy outcomes of levothyroxine sodium tablet administration in pregnant women complicated with hypothyroidism	Recherche sans limite de date jusqu'à juin 2021 dans Pubmed, Web of Science, Medline, Embase	Le traitement de l'hypothyroïdie fruste pendant la grossesse par de la lévothyroxine et son impact sur l'issue de la grossesse sont controversés.	Méta-analyse incluant 8 essais cliniques randomisés publiés entre 2006 et 2020. 2873 femmes enceintes. Lévothyroxine versus contrôle.	Nombre limité d'études, Variabilité importante de taille des échantillons selon les études - résultats à confirmer.	2 (grade B) Risque de biais partiel

Auteur, année, référence	Titre	Recherche systématique de la littérature	Objectif de la revue Critères de sélection	Nombre études d'étude, population	Type	Commentaire	Niveau de preuve
Bein, 2021 (143)	Levothyroxine and the risk of adverse pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis.	Recherche sans limite de date jusqu'au 18 juillet 2018 dans Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Pubmed, Ebsco-CINAHL Plus et Cochrane Library databases.	Analyser le risque d'issues défavorables pendant la grossesse, la période périnatale et la petite enfance chez les femmes ayant une hypothyroïdie fruste et traitées par de la lévothyroxine.	13 études publiées entre 2011 et 2018 dont 7 essais cliniques randomisés et 6 études observationnelles. 7342 femmes participant. Lévothyroxine versus contrôle (pas de traitement)	Faible qualité des données comportant des biais.	2 à 4.	
Nazarpour, 2019, (144)	Levothyroxine treatment and pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis.	Recherche sans limite de date jusqu'à mai 2018 dans Pubmed incluant Medline, Web of Science, Science direct, Whiley, Scopus.	Evaluation du bénéfice de la LT4 sur les issues de grossesse chez des femmes ayant une hypothyroïdie fruste.	13 études publiées entre 2010 et 2018 : 6 essais contrôlés randomisés et 7 études de cohorte. 11503 femmes participant. Groupes : lévothyroxine, contrôle : placébo ou pas de traitement ou femmes euthyroidiennes.	Nombre limité d'études-résultats à considérer avec prudence du fait d'études hétérogènes dans la méta-analyse.	2	
Rao, 2019, (145)	Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis	PubMed, Embase, Web of Science and Cochrane Controlled Trials Register databases et Clinicaltrials.gov jusqu'à avril 2018	Effet du traitement par LT4 sur le taux de fausse couche et de naissance prématurée chez les femmes enceintes atteintes d'hypothyroïdie fruste et d'auto-immunité thyroïdienne	13 études publiées entre 2005 et 2018 incluses dans la méta-analyse 8 essais contrôlés randomisés et 5 études rétrospectives 7970 femmes enceintes participant.	Nombre limité d'études incluses dans cette méta-analyse. Etudes hétérogènes.	2 à 4	

Auteur, année, référence	Titre	Recherche systématique de la littérature	Objectif de la revue Critères de sélection	Nombre études, type d'études, population.	Commentaires	Niveau de preuve
Busnelli, 2021 (161)	Thyroid function modifications in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis	Pubmed, Medline, Embase, Scopus et Web of Science sans limite de date jusqu'au 4 novembre 2020.	Revue systématique-méta-analyse sur l'impact de l'hyperstimulation ovarienne en cas de FIV, sur la fonction thyroïdienne.	14 études publiées entre 2004 et 2019 dans la méta-analyse Etudes de cohorte prospective et études rétrospectives cas-contrôle 1430 participants : femmes infertiles subissant une FIV ou une ICSI.	Il s'agit de la première méta-analyse portant sur ces aspects.	2 à 4
Dong, 2020, (164)	Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis	Bases de données Pubmed, Embase, Web of Science, Central sans limites de dates jusqu'au 10 septembre 2018, jusqu'en 2019.	Revue systématique/méta-analyse sur l'impact de l'auto-immunité thyroïdienne et/ou d'une hypothyroïdie avérée /fruste sur les fausses couches à répétition.	44 études publiées entre 1993 et 2019 1 essai contrôlé randomisé, Cohortes observationnelles, études cas-contrôle, séries de cas, études transversales.	Méta-analyse conduite à partir d'études observationnelles essentiellement. Besoin d'études randomisées et prospectives.	1 à 4
Xie, 2020, (165)	Effect of antithyroid antibodies on women with recurrent miscarriage: A meta-analysis	Bases de données Pubmed, Embase, Web of Science, Cochrane sans limite de date jusqu'à décembre 2019.	Revue systématique/méta-analyse sur l'impact de l'auto-immunité thyroïdienne sur les fausses couches à répétition. Analyse de l'impact des anti-TPO seul ou des anti-TPO et des anti-Tg (ATA).	22 études publiées entre 1993 et 2019 incluses dans la méta-analyse. Etudes de cohorte, études cas-contrôle, études rétrospectives, prospectives. Population : 952 femmes anti-TPO positives vs 5315 femmes anti-TPO négatives ; 644 ATA positives et 1572 ATA négatives.	Analyse qui ouvre la voie pour des études fondamentales portant sur les mécanismes physiopathologiques de l'auto-immunité.	Niveau 2 à 4

Auteur, an-née, réfé-rence	Titre	Recherche systéma-tique de la littérature	Objectif de la revue Critères de sélection	Nombre études Type d'étude, population	Commentaire	Niveau de preuve
Poppe, 2018 (166)	Thyroid autoimmunity and intra-cytoplasmic sperm injection outcome: a systematic review and meta-analysis	Medline de janvier 1990 à mai 2017.	<p>Déterminer si la technique d'AMP a un impact sur le risque de fausse couche chez des femmes atteintes d'auto-immunité thyroïdienne.</p> <p>Femmes infertiles ayant eu une ICSI, atteintes d'auto-immunité thyroïdienne (AIT) ou pas.</p>	<p>4 études publiées entre 2013 et 2015.</p> <p>2 études prospectives : 1 cohorte, 1 cas contrôle</p> <p>2 études rétrospectives de cohorte</p> <p>n = 1855 femmes dont 290 AIT+ et 1565 AIT -</p>	<p>Méta-analyse com-portant peu d'études et peu de patients.</p> <p>Nécessité d'études bien conçues explo-rant FIV versus ICSI chez des femmes AIT positives.</p>	2 à 4 grade B à C
Leiva, 2017 (167)	There is no association between the presence of anti-thyroid anti-bodies and increased reproductive loss in pregnant women after ART: a systematic review and meta-analysis	Medline via PubMed, LILACS et Embase. Etudes en langue anglaise et espagnole. publiées dans des revues à comité de lecture de 1999 à 2017.	<p>Déterminer l'association entre auto-immunité et le risque de fausse couche en cas de re-cours à une technique d'AMP.</p> <p>Études comparant les issues de grossesse chez des femmes ayant recours à l'AMP atteintes, ou pas, d'auto-immunité.</p>	<p>4 études rétrospectives de cohorte publiées entre 1999 et 2015.</p> <p>N = 2664 femmes âgées de 22 à 45 ans</p> <p>2 études en Europe, 1 étude en Asie et 1 étude aux états-unis.</p>	<p>Peu de preuves.</p>	4
He, 2016 (168)	Effect of thyroid autoimmunity per se on assisted reproduction treatment outcomes: A meta-analysis	Pubmed, Embase et Cochrane sans limite inférieure de date jusqu'à mai 2014.	<p>Analyse de l'effet de l'auto-im-munité thyroïdienne sur l'issue de la grossesse chez les femmes euthyroïdiennes ayant recours à une AMP et analyse avec exclusion de patientes atteintes d'hypothyroïdie fruste.</p>	<p>4 études de cohorte pros-pective et 4 rétrospec-tives.</p> <p>N= 5286 femmes infer-tiles dont 675 femmes AIT positives et 4611 AIT négatives.</p> <p>4 études dans l'analyse finale excluant les pa-tientes atteintes d'hypo-thyroïdie fruste :</p>	<p>Limites : hétérogé-néité des seuils, pe-tite taille d'échantillons) : be-soin d'essais contro-lés randomisés bien conduits.</p>	2 à 4

Auteur, année, référence	Titre	Recherche systématique de la littérature	Objectif de la revue Critères de sélection	Nombre études Type d'étude, population	Commentaire	Niveau de preuve
Busnelli, 2016, (169)	The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis	Recherche Medline sur les études comparatives de janvier 1990 à novembre 2015 dans la littérature anglophone. Revue systématique de la littérature en accord avec la méthode PRISMA.	Revue systématique-méta-analyse dont l'objectif était de définir la relation entre auto-immunité thyroïdienne (anti-TPO et anti-Tg) et le résultat de cycles de FIV/ICSI. Etudes comparant le résultat de FIV/ICSI chez des femmes négatives et positives en termes d'auto-immunité thyroïdienne.	12 études publiées entre 1999 et 2015 dans la méta-analyse 6 cohortes prospectives et 6 cohortes rétrospectives. N= 700 AIT négatives N= 4176 AIT positives	Processus complexe ; analyses fondamentales à mener pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques.	2 à 4
Jin, 2019 (170)	Association between TSH Level and Pregnancy Outcomes in Euthyroid Women Undergoing IVF/ICSI: A Retrospective Study and Meta-analysis	Pubmed, Embase et Cochrane Central Register Trial sans limite de date jusqu'au 30 juin 2017.	Cerner l'association entre les concentrations de TSH et l'issue de la grossesse chez les femmes euthyroidiennes subissant une FIV/ICSI.	Etude rétrospective conduite en Chine entre septembre 2016 et février 2017 - 1185 femmes participant 12 études de cohorte rétrospectives conduites entre 2010 et 2017 incluses dans la méta-analyse. - 6624 femmes participant.	Résultats similaires : - de l'étude rétrospective - de la méta-analyse (qui inclue les données de l'étude rétrospective). Besoin de données à partir de larges cohortes multi-centriques.	4
Zhao, 2018 (171)	Meta-analysis of ART outcomes in women with different preconception TSH levels	Bases de données : PubMed, Embase, Cochrane, Google Scholar et CNKI entre janvier 1990 et juillet 2018.	Evaluer si des concentrations élevées de TSH avant la conception sont corrélées à des issues défavorables des techniques de procréation assistée.	Méta analyse comportant 18 études (publiées entre 1999 et 2017) - 14846 patients 11 cohortes rétrospectives, 7 cohortes prospectives.	Limites : effectifs dans les études originales et dans la méta-analyse ; études rétrospectives ...	2 à 4

Auteur, an-née, réfé-rence	Titre	Recherche systématique de la littérature	Objectif de la revue Critères de sélection	Nombre études, Type d'études, population	Commentaire	Niveau de preuve
Rao et al, 2018 (174)	Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy outcomes in women with subclinical hypo-thyroidism and thyroid autoimmunity undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: an updated meta-analysis of randomized controlled trials	Bases de données : PubMed, Embase, Web of Science and Cochrane Controlled Trials Register databases et Clinical-trials.gov jusqu'à avril 2018	Déterminer si la lévothyroxine améliorerait les résultats de la grossesse chez les femmes infertiles avec une hypothyroïdie fruste et/ou une auto-immunité thyroïdiennes en cas de FIV/ICSI.	Essais randomisés contrôlés Données de 4 essais publiés entre 2005 et 2017 incluant 787 couples infertiles subissant une FIV/ICSI	Hétérogénéité parmi les études notamment en termes de méthodologie. Besoin de méta-analyses supplémentaires avec d'autres essais cliniques pour clarifier cette problématique.	2
Li et al, 2017, (175)	Effect of levothyroxine on pregnancy outcomes in women with thyroid dysfunction : a meta-analysis of randomized controlled trials	Base de données pubmed, Embase, Web of Science, Chinese Biomedical Literature Service System jusqu'au 12 juillet 2016.	Evaluer les effets de la supplémentation par de la LT4 dans le traitement des femmes enceintes présentant un dysfonctionnement thyroïdien.	14 essais contrôlés randomisés (études publiées entre 2005 et 2016) 1918 femmes participant Effectifs de 52 à 366 Lévothyroxine versus placebo ou pas de traitement.	Facteurs d'hétérogénéité : Etudes : hypo-thyroidie fruste (8 études), hypothyroïdie (5 études) ; Anti-TPO (1 étude) Taille d'échantillons (de 52 à 366 patients), Doses de LT4	2 (9 essais avec un risque de biais non caractérisé).
Velkeniers, 2013 (176)	Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs	Revue de la littérature dans les bases Medline, Embase, Web of Knowledge et la Cochrane Controlled Trials Register jusqu'en août 2012.	Evaluer chez les femmes hypofertiles souffrant d'hypothyroïdie fruste et d'auto-immunité thyroïdiennes subissant une AMP, l'effet de la LT4, par rapport à un placebo ou à l'absence de traitement, sur l'issue de la grossesse.	Méta-analyse comprenant 3 essais contrôlés randomisés publiés en 2005, 2010 et 2011. 220 femmes sous AMP.	Essais cliniques comportant des facteurs d'hétérogénéité.	2

Annexe 3. Caractéristiques méthodologiques des essais randomisés cités dans ce texte

Auteur, année, référence	Titre	Type d'étude	Objectif de l'étude	Caractéristiques de l'étude	Niveau de preuve
Wildisen, 2021 (100)	Effect of Levothyroxine Therapy on the Development of Depressive Symptoms in Older Adults With Subclinical Hypothyroidism An Ancillary Study of a Randomized Clinical Trial.	Etudes ancillaire d'un essai contrôlé randomisé (TRUST)	Effet de la lévothyroxine sur les syndromes dépressif en cas d'hypothyroïdie fruste	Sujets âgés > 65 ans (âge moyen 75 ans) n= 427 participants avec une hypothyroïdie fruste TSH : 4,6 - 20 mUI/L - T4 normale. Levothyroxine ou placebo Suivi : évaluation des symptômes dépressifs après 12 mois : (GDS) Geriatric Dépression Scale : 15 items	1
Mooijaart, 2019 (101)	Association Between Levothyroxine Treatment and Thyroid-Related Symptoms Among Adults Aged 80 Years and Older With Subclinical Hypothyroidism	Données combinées de deux essais randomisés avec un sous groupe de patients de plus de 80 ans provenant d'un second essai clinique.	Association traitement par levothyroxine et qualité de vie Thyroid-Related Quality of Life Patient-Reported Outcome (ThyPRO), Fatigue	251 sujets (105 du 1 ^{er} essai et 146 du 2 ^{ème} essai) Age moyen 85 ans (âge > 80 ans) Hypothyroïdie fruste, Levothyroxine (n=112) ou placebo (n=139) Suivi 24 mois	1
Stott, 2017 (102)	Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism	Essai contrôlé randomisé double aveugle, groupes parallèles.	Effet du traitement par lévothyroxine sur la qualité de vie, score de symptômes relatif à l'hypothyroïdie et fatigue	737 adultes > 65 ans (âge moyen de 74,4 ans) dont 54 % de femmes Hypothyroïdie fruste : TSH 4,6-20 mUI/L Suivi 1 an	1
Dhillon-Smith 2019 (118)	Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception	Essai contrôlé randomisé en double aveugle	Déterminer si la lévothyroxine augmente les taux de naissances vivantes chez les femmes euthyroidiennes anticorps anti-TPO positifs ayant des antécédents de fausse couche ou d'infertilité.	952 femmes : LT4 (476) versus placebo (476) Inclusion de femmes traitées pour infertilité Traitement par LT4 avant la conception et jusqu'à la fin de la grossesse. Suivi de 34 semaines	1

Auteur, année, référence	Titre	Type d'étude	Objectif de l'étude	Caractéristiques de l'étude	Niveau de preuve
Van Dijk, 2022, (119)	Levothyroxine in euthyroid thyroid peroxidase antibody positive women with recurrent pregnancy loss (T4LIFE trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial	Essai contrôlé randomisé international en double aveugle.	Objectif : éterminer si la lévothyroxine augmente les taux de naissances vivantes chez les femmes anti-TPO positives avec des fausses couches à répétition et une fonction thyroïdienne normale.	187 femmes euthyroïdiennes présentant des fausses couches à répétition. Arrêt de l'essai à 187 femmes, 240 femmes devaient être incluses (recrutement faible). Lévothyroxine versus placebo Suivi 24 semaines	1
Casey 2017, (132)	Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy	Essai clinique contrôlé randomisé multicentrique (un essai pour l'hypothyroïdie fruste et un essai pour l'hypothyroxinémie)	Objectif : évaluer si le traitement par de la lévothyroxine des femmes ayant une hypothyroïdie fruste pendant la grossesse améliore la fonction cognitive de leurs enfants.	677 femmes ayant une hypothyroïdie fruste ont été randomisées à 16,7 semaines de gestation en moyenne (avant 20 semaines de gestation). Lévothyroxine versus placebo. Changement du seuil de TSH pendant le screening. Suivi : 5 ans (ou 3 ans si pas évaluation à 5 ans) (biais: semaines de gestations => relai par la thyroidie foetale)	1
Wang 2017 (139)	Effect of Levothyroxine on Miscarriage Among Women With Normal Thyroid Function and Thyroid Autoimmunity Undergoing In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Randomized Clinical Trial	Essai clinique randomisé en ouvert	Objectif : déterminer l'effet de la lévothyroxine sur les fausses couches chez les femmes subissant une FIV (transfert d'embryons) ayant une fonction thyroïdienne normale et anticorps anti-thyroidiens positifs.	600 femmes : 300 recevant de la LT4 et 300 ne recevant pas de traitement. Lévothyroxine versus placebo. Taux de fausse couche avant 28 semaines de gestations	1

Références bibliographiques

1. Estaquio C, Valeix P, Leenhardt L, Modigliani E, Boutron Ruault MC, Cherie Challine L, et al. Maladies thyroïdiennes dans la cohorte SU. VI. MAX. Estimation de leur incidence, 1994-2002. Bull Epidémiol Hebdo 2009;(41):445-8.
<https://www.sfendocrino.org/images/mediatheque/articles/pdf/CEEDMM/Poly2011/item246hyperthyroidie.pdf>
2. Institut de veille sanitaire, Estaquio C, Castetbon K, Valeix P. Maladies thyroïdiennes dans la cohorte SU.VI.MAX. Estimation de leur incidence et des facteurs de risque associés, 1994-2002. Saint-Maurice: INVS; 2009.
https://www.santepubliquefrance.fr/docs/maladies-thyroïdiennes-dans-la-cohorte-su.vi.max._estimation-de-leur-incidence-et-des-facteurs-de-risque-associes-1994-2002
3. Valeix P, Dos Santos C, Castetbon K, Bertrais S, Cousty C, Hercberg S. Statut thyroïdien et fréquences des dysthyroïdies chez les adultes inclus dans l'étude SU.VI.MAX en 1994-1995. Ann Endocrinol 2004;65(6):477-86.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0003-4266\(04\)95956-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0003-4266(04)95956-2)
4. La Revue Prescrire. Hypothyroïdies chez les adultes. De la lévothyroxine selon la clinique et la biologie, mais non pour toute élévation de la TSH. Rev Prescrire 2015;35(379):355-62.
5. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Etat des lieux de l'utilisation de la lévothyroxine en France Saint-Denis: ANSM; 2013.
https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2771abb19e99145678d17afb57c5ae0d.pdf
6. Ministère des solidarités et de la santé. Agnès Buzyn annonce la diversification de l'offre de médicaments pour les patients atteints de troubles thyroïdiens. Communiqué de presse du 15 septembre 2017. Paris: Ministère des solidarités et de la santé; 2017.
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/150917_cp_alternatives_a_u_levothyrox.pdf
7. Société française d'endocrinologie. Hyperthyroïdie [En ligne]. Paris: SFE; 2020.
8. La Revue Prescrire. Maladie de Basedow chez les adultes. Première partie : diagnostic et évolution naturelle. Rev Prescrire 2016;36(396):756-61.
9. Goichot B, Caron P, Bouée S, Landron F. La prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hyperthyroïdie en France aujourd'hui : résultats de l'enquête Thyrdel. Ann Endocrinol 2012;73(4):274.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2012.07.121>
10. Bouée S, Malika A, Torreton E, Goichot B, Caron P, Luca F, et al. Diagnostic et traitement de l'hyperthyroïdie en France : résultats de l'étude Thyrdel menée auprès de 263 endocrinologues et 1214 patients. Rev Epidemiol Sante Publique 2014;62:S9-S.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2013.11.012>
11. Caisse nationale d'assurance maladie. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Propositions de l'Assurance Maladie pour 2014. Paris: CNAM; 2013.
https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2013-07_rapport-propositions-pour-2014_assurance-maladie_0.pdf
12. Caisse nationale d'assurance maladie. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Propositions de l'Assurance Maladie pour 2021. Paris: CNAM; 2020.
https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2020-07_rapport-propositions-pour-2021_assurance-maladie_1.pdf
13. Haute Autorité de Santé. Hypothyroïdie. Fiche de pertinence des soins. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019.

- https://www.has-sante.fr/jcms/c_2910740/fr/pertinence-des-soins-hypo-thyroidie
14. Mathonnet M, Cuerq A, Fagot-Campagna A, Leenhardt L, Tresallet C, Thalabard JC, et al. Analyse du parcours de soin des patients thyroïdectomisés en France, pour cancer, goitre ou nodule. Ann Endocrinol 2013;74(4):255. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2013.07.071>
15. Mathonnet M, Cuerq A, Tresallet C, Thalabard JC, Fery-Lemonnier E, Russ G, et al. What is the care pathway of patients who undergo thyroid surgery in France and its potential pitfalls? A national cohort. BMJ Open 2017;7(4):e013589. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013589>
16. Caisse nationale d'assurance maladie. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Propositions de l'Assurance Maladie pour 2018. Paris: CNAM; 2017. https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2017-07_rapport-propositions-pour-2018_assurance-maladie_0.pdf
17. Caisse nationale d'assurance maladie. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Propositions de l'Assurance Maladie pour 2020. Paris: CNAM; 2019. https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2019-07_rapport-propositions-pour-2020_assurance-maladie.pdf
18. Crawford NM, Steiner AZ. Thyroid autoimmunity and reproductive function. Semin Reprod Med 2016;34(6):343-50.
19. Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European Thyroid Association guideline on thyroid disorders prior to and during assisted reproduction. Eur Thyroid J 2021;9(6):281-95. <http://dx.doi.org/10.1159/000512790>
20. De Leo S, Pearce EN. Autoimmune thyroid disease during pregnancy. The lancet. Diabetes & endocrinology 2018;6(7):575-86. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30402-3](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30402-3)
22. Medici M, Korevaar TI, Visser WE, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid function in pregnancy: what is normal? Clin Chem 2015;61(5):704-13. <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2014.236646>
23. Ministry of Public Health. The diagnosis and management of hyperthyroidism in adults. National clinical guidelines. Doha: Ministry of Public Health; 2019. <https://www.moph.gov.qa/english/OurServices/e-services/Pages/Clinical-Guidelines.aspx>
24. British Columbia Ministry of Health. Thyroid function testing in the diagnosis and monitoring of thyroid function disorder. Victoria: BC Ministry of Health; 2018. <https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/thyroid-function-testing.pdf>
25. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. Eur Thyroid J 2018;7(4):167-86. <http://dx.doi.org/10.1159/000490384>
26. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Thyroid 2016;26(10):1343-421. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
27. Maia AL, Scheffel RS, Meyer EL, Mazeto GM, Carvalho GA, Graf H, et al. The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arq Bras Endocrinol Metabol 2013;57(3):205-32. <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302013000300006>
28. Goichot B, Leenhardt L, Massart C, Raverot V, Tramalloni J, Iraqi H. Diagnostic procedure in suspected Graves' disease. Ann Endocrinol 2018;79(6):608-17. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2018.08.002>
29. National Institute for Health and Care Excellence. Thyroid disease: assessment and management. Guideline. London: NICE; 2019.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng145/resources/thyroid-disease-assessment-and-management-pdf-66141781496773>

30. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte, Recommandations pour la pratique clinique. Paris: ANAES; 2000.

https://www.has-sante.fr/jcms/c_271847/fr/diagnostic-et-surveillance-biologiques-de-l-hyperthyroïdie-de-l-adulte

31. Zhelev Z, Abbott R, Rogers M, Fleming S, Patterson A, Hamilton WT, et al. Effectiveness of interventions to reduce ordering of thyroid function tests: a systematic review. *BMJ open* 2016;6(6):e010065.

<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010065>

32. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedus L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2015;4(3):149-63.

<http://dx.doi.org/10.1159/000438750>

33. Ministry of Health. Hormone testing – indications and appropriate use. BCguidelines.ca 2016;May 25 2016.

34. Ma C, Xie J, Wang H, Li J, Chen S. Radioiodine therapy versus antithyroid medications for Graves' disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;Issue 2:CD010094.

<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010094.pub2>

35. Corvilain B, Hamy A, Brunaud L, Borson-Chazot F, Orgiazzi J, Bensalem Hachmi L, et al. Treatment of adult Graves' disease. *Ann Endocrinol* 2018;79(6):618-35.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2018.08.003>

36. Drui D, Du Pasquier Fediaevski L, Vignal Clermont C, Daumerie C. Graves' orbitopathy: diagnosis and treatment. *Ann Endocrinol* 2018;79(6):656-64.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2018.08.005>

37. Liu ZW, Masterson L, Fish B, Jani P, Chatterjee K. Thyroid surgery for Graves' disease and Graves' ophthalmopathy. *Cochrane*

Database of Systematic Reviews 2015;Issue 11:CD010576.

<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010576.pub2>

38. Menegaux F. Ambulatory thyroidectomy: recommendations from the Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne (AFCE). Investigating current practices. *J Visc Surg* 2013;150(3):165-71.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2013.04.002>

39. Terris DJ, Snyder S, Carneiro-Pla D, Inabnet WB, 3rd, Kandil E, Orloff L, et al. American Thyroid Association statement on outpatient thyroidectomy. *Thyroid* 2013;23(10):1193-202.

<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2013.0049>

40. Mu L, Ren C, Xu J, Guo C, Huang J, Ding K. Total versus near-total thyroidectomy in Graves' disease: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Gland surgery* 2021;10(2):729-38.

<http://dx.doi.org/10.21037/gs-20-757>

41. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2021;185(4):G43-g67.

<http://dx.doi.org/10.1530/eje-21-0479>

42. Cirocchi R, Trastulli S, Randolph J, Guarino S, Di Rocco G, Arezzo A, et al. Total or near-total thyroidectomy versus subtotal thyroidectomy for multinodular non-toxic goitre in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;Issue 8:CD010370.

<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010370.pub2>

43. National Institute for Health and Care Excellence. High-intensity focused ultrasound for symptomatic benign thyroid nodules. London: NICE; 2019.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg643/resources/highintensity-focused-ultrasound-for-symptomatic-benign-thyroid-nodules-pdf-1899874101895621>

44. Papini E, Monpeyssen H, Frasoldati A, Hegedüs L. 2020 European Thyroid Association clinical practice guideline for the use of image-guided ablation in benign thyroid nodules. *Eur Thyroid J* 2020;9(4):172-85.

<http://dx.doi.org/10.1159/000508484>

45. Dobnig H, Zechmann W, Hermann M, Lehner M, Heute D, Mirzaei S, et al. Radiofrequency ablation of thyroid nodules: "Good clinical practice recommendations" for Austria : an interdisciplinary statement from the following professional associations: Austrian Thyroid Association (OSDG), Austrian Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging (OGNMB), Austrian Society for Endocrinology and Metabolism (OGES), Surgical Endocrinology Working Group (ACE) of the Austrian Surgical Society (OEGCH). *Wien Med Wochenschr* 2020;170(1-2):6-14.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10354-019-0682-2>

46. Kim JH, Baek JH, Lim HK, Ahn HS, Baek SM, Choi YJ, et al. 2017 Thyroid radiofrequency ablation guideline: Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean J Radiol* 2018;19(4):632-55.

<http://dx.doi.org/10.3348/kjr.2018.19.4.632>

47. Haute Autorité de Santé. Pertinence des soins. Hypothyroïdie. Rapport d'élaboration. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/rapport_pertinence_hypothyroide_vf.pdf

48. Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, Boelaert K, Dayan C, Gurnell M, et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clin Endocrinol* 2016;84(6):799-808.

<http://dx.doi.org/10.1111/cen.12824>

49. Alberta Medical Association. Investigation and management of primary thyroid dysfunction clinical practice guideline. Edmonton: TOP; 2014. https://actt.albertadoctors.org/CPGs/Lists/CPGD_documentList/thyroid-guideline.pdf

50. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014;24(12):1670-751.

<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2014.0028>

51. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, Andrada NC, Bravo PP, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013;57(4):265-91.

<http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302013000400003>

52. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012;22(12):1200-35.

<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2012.0205>

53. Agency for Healthcare Research and Quality. Screening and treatment of subclinical hypothyroidism or hyperthyroidism. Comparative effectiveness reviews, No. 24. Rockville: AHRQ; 2011.

<https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/hypothyroidism-hyperthyroidism-screening-treatment/research>

54. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013;2(4):215-28.

<http://dx.doi.org/10.1159/000356507>

55. Sgarbi JA, Teixeira PF, Maciel LM, Mazeto GM, Vaisman M, Montenegro Junior RM, et al. The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults: recommendations of the thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013;57(3):166-83.

<http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302013000300003>

56. Carvalho GA, Perez CL, Ward LS. The clinical use of thyroid function tests. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013;57(3):193-204.

<http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302013000300005>

57. LeFevre ML. Screening for thyroid dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2015;162(9):641-50.

<http://dx.doi.org/10.7326/m15-0483>

58. Haute Autorité de Santé. Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. Recommandation de bonne pratique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.

59. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Eur Thyroid J* 2018;7(2):55-66.
<http://dx.doi.org/10.1159/000486957>
60. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, Olshansky B, Singh B, Collard HR, et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm* 2007;4(9):1250-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2007.07.020>
61. Guglielmi R, Frasoldati A, Zini M, Grimaldi F, Gharib H, Garber JR, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists statement-replacement therapy for primary hypothyroidism: a brief guide for clinical practice. *Endocr Pract* 2016;22(11):1319-26.
<http://dx.doi.org/10.4158/ep161308.Or>
62. Biondi B, Bartalena L, Chiovato L, Lenzi A, Mariotti S, Pacini F, et al. Recommendations for treatment of hypothyroidism with levothyroxine and levothyroxine: a 2016 position statement of the Italian Society of Endocrinology and the Italian Thyroid Association. *J Endocrinol Invest* 2016;39(12):1465-74.
<http://dx.doi.org/10.1007/s40618-016-0511-z>
63. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeev V, Nygaard B, Vanderpump MP. 2012 ETA guidelines: the use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2012;1(2):55-71.
<http://dx.doi.org/10.1159/000339444>
64. Akirov A, Fazelzad R, Ezzat S, Thabane L, Sawka AM. A systematic review and meta-analysis of patient preferences for combination thyroid hormone treatment for hypothyroidism. *Front Endocrinol* 2019;10:477.
<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00477>
65. Jonklaas J, Bianco AC, Cappola A, Celi FS, Fliers E, Heuer H, et al. Evidence based use of LT4/LT3 combinations in treating hypothyroidism: a consensus document. *Thyroid* 2020.
<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2020.0720>
66. Millan-Alanis JM, González-González JG, Flores-Rodríguez A, Singh Ospina N, Maraka S, Moreno-Peña PJ, et al. Benefits and harms of levothyroxine/l-triiodothyronine versus levothyroxine monotherapy for adult patients with hypothyroidism: systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2021;31(11):1613-25.
<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2021.0270>
67. Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, Heen AF, Feller M, Moutzouri E, et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ* 2019;365:I2006.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i2006>
68. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;Issue 3:CD003419.
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003419.pub2>
69. Liu Y, Shan Z. Expert consensus on diagnosis and treatment for elderly with thyroid diseases in China (2021). *Aging medicine* 2021;4(2):70-92.
<http://dx.doi.org/10.1002/agm2.12165>
70. Goichot B, Raverot V, Klein M, Vija Racaru L, Abeillon-Du Payrat J, Lairez O, et al. Management of thyroid dysfunctions in the elderly. French Endocrine Society consensus statement 2019. Long version. *Ann Endocrinol* 2020;81(2-3):89-100.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2020.04.010>
71. Birtwhistle R, Morissette K, Dickinson JA, Reynolds DL, Avey MT, Domingo FR, et al. Recommendation on screening adults for asymptomatic thyroid dysfunction in primary care. *CMAJ* 2019;191(46):E1274-E80.
<http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.190395>
72. Borzi AM, Biondi A, Basile F, Vacante M. Diagnosis and treatment of hypothyroidism in old people : a new old challenge. *Wien Klin Wochenschr* 2020;132(5-6):161-7.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00508-019-01579-8>
73. Yang G, Wang Y, Ma A, Wang T. Subclinical thyroid dysfunction is associated with adverse prognosis in heart failure patients with reduced ejection fraction. *BMC Cardiovasc Disord* 2019;19(1):83.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12872-019-1055-x>
74. Chaker L, Cappola AR, Mooijaart SP, Peeters RP. Clinical aspects of thyroid function during ageing. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2018;6(9):733-42.

[http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(18\)30028-7](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(18)30028-7)

75. Blum MR, Bauer DC, Collet TH, Fink HA, Cappola AR, da Costa BR, et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA* 2015;313(20):2055-65.

<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.5161>

76. Ruggeri RM, Trimarchi F, Biondi B. L-Thyroxine replacement therapy in the frail elderly: a challenge in clinical practice. *Eur J Endocrinol* 2017;177(4):R199-R217.

<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-17-0321>

77. Pasqualetti G, Pagano G, Rengo G, Ferrara N, Monzani F. Subclinical hypothyroidism and cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(11):4240-8.

<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-2046>

78. Pasqualetti G, Tognini S, Polini A, Caraccio N, Monzani F. Subclinical hypothyroidism and heart failure risk in older people. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2013;13(1):13-21.

<http://dx.doi.org/10.2174/1871530311313010004>

79. Moon S, Kim MJ, Yu JM, Yoo HJ, Park YJ. Subclinical hypothyroidism and the risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Thyroid* 2018;28(9):1101-10.

<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2017.0414>

80. Du Puy RS, Poortvliet RKE, Mooijaart SP, den Elzen WPJ, Jagger C, Pearce SHS, et al. Outcomes of thyroid dysfunction in people aged eighty years and older: an individual patient data meta-analysis of four prospective studies (towards understanding longitudinal international older people studies consortium). *Thyroid* 2021;31(4):552-62.

<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2020.0567>

81. Thiruvengadam S, Luthra P. Thyroid disorders in elderly: a comprehensive review. *Dis Mon* 2021;67(11):101223.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2021.101223>

82. Zhai X, Zhang L, Chen L, Lian X, Liu C, Shi B, et al. Age-specific serum thyrotropin reference range for the diagnosis of thyroid diseases in older adults: a cross-sectional survey in China. *Thyroid* 2018;28(12):1571-9.

<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2017.0715>

83. Ehrenkranz J, Bach PR, Snow GL, Schneider A, Lee JL, Ilstrup S, et al. Circadian and circannual rhythms in thyroid hormones: determining the tsh and free t4 reference intervals based upon time of day, age, and sex. *Thyroid* 2015;25(8):954-61.

<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2014.0589>

84. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, Beilby JP, Lim EM, et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(5):1554-62.

<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-3020>

85. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):489-99.

<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182>

86. Mohammadi K, Shafie D, Vakhshoori M, Bondariyan N, Rezvanian H, Heidarpour M. Prevalence of amiodarone-induced hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Trends Cardiovasc Med* 2022.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2022.01.001>

87. Shine B, McKnight RF, Leaver L, Geddes JR. Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: a retrospective analysis of laboratory data. *The Lancet* 2015;386(9992):461-8.

[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61842-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61842-0)

88. Huang CJ, Chen PJ, Chang JW, Huang DF, Chang SL, Chen SA, et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in Taiwan: a retrospective cohort study. *Int J Clin Pharm* 2014;36(2):405-11.

<http://dx.doi.org/10.1007/s11096-013-9910-9>

89. Zhao C, Wang Y, Xiao L, Li L. Effect of levothyroxine on older patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol* 2022;13:913749.

<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.913749>

90. Chrysant SG. The current debate over treatment of subclinical hypothyroidism to prevent

cardiovascular complications. *Int J Clin Pract* 2020;74(7):e13499.
<http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.13499>

91. Tsai TY, Tu YK, Munir KM, Lin SM, Chang RH, Kao SL, et al. Association of hypothyroidism and mortality in the elderly population: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(6).
<http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgz186>

92. Segna D, Bauer DC, Feller M, Schneider C, Fink HA, Aubert CE, et al. Association between subclinical thyroid dysfunction and change in bone mineral density in prospective cohorts. *J Intern Med* 2018;283(1):56-72.
<http://dx.doi.org/10.1111/joim.12688>

93. Zhu H, Zhang J, Wang J, Zhao X, Gu M. Association of subclinical thyroid dysfunction with bone mineral density and fracture: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Endocrine* 2020;67(3):685-98.
<http://dx.doi.org/10.1007/s12020-019-02110-9>

94. Zhao T, Chen BM, Zhao XM, Shan ZY. Subclinical hypothyroidism and depression: a meta-analysis. *Translational psychiatry* 2018;8(1):239.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41398-018-0283-7>

95. Aubert CE, Floriani C, Bauer DC, da Costa BR, Segna D, Blum MR, et al. Thyroid function tests in the reference range and fracture: individual participant analysis of prospective cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(8):2719-28.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2017-00294>

96. Baumgartner C, da Costa BR, Collet T-H, Feller M, Floriani C, Bauer DC, et al. Thyroid function within the normal range, subclinical hypothyroidism, and the risk of atrial fibrillation. *Circulation* 2017;136(22):2100-16.
<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028753>

97. Chaker L, Baumgartner C, den Elzen WP, Collet TH, Ikram MA, Blum MR, et al. Thyroid function within the reference range and the risk of stroke: an individual participant data analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(11):4270-82.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2016-2255>

98. Akintola AA, Jansen SW, van Bodegom D, van der Grond J, Westendorp RG, de Craen AJ,

et al. Subclinical hypothyroidism and cognitive function in people over 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci* 2015;7:150.
<http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2015.00150>

99. Lyko C, Blum MR, Abolhassani N, Stuber MJ, Del Giovane C, Feller M, et al. Thyroid antibodies and levothyroxine effects in subclinical hypothyroidism: a pooled analysis of two randomized controlled trials. *J Intern Med* 2022.
<http://dx.doi.org/10.1111/joim.13544>

100. Wildisen L, Feller M, Del Giovane C, Moutzouri E, Du Puy RS, Mooijaart SP, et al. Effect of levothyroxine therapy on the development of depressive symptoms in older adults with subclinical hypothyroidism: an ancillary study of a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2021;4(2):e2036645.
<http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.36645>

101. Mooijaart SP, Du Puy RS, Stott DJ, Kearney PM, Rodondi N, Westendorp RGJ, et al. Association between levothyroxine treatment and thyroid-related symptoms among adults aged 80 years and older with subclinical hypothyroidism. *JAMA* 2019;322(20):1977-86.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.17274>

102. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijaart SP, et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017;376(26):2534-44.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603825>

103. Virgini VS, Wijsman LW, Rodondi N, Bauer DC, Kearney PM, Gussekloo J, et al. Subclinical thyroid dysfunction and functional capacity among elderly. *Thyroid* 2014;24(2):208-14.
<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2013.0071>

104. Somwaru LL, Arnold AM, Joshi N, Fried LP, Cappola AR. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(4):1342-5.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-1696>

105. Hubalewska-Dydejczyk A, Trofimiuk-Müldner M, Ruchala M, Lewiński A, Bednarczuk T, Zgliczyński W, et al. Thyroid diseases in pregnancy: guidelines of the Polish Society of

Endocrinology. Endokrynol Pol 2021;72(5):425-88.
<http://dx.doi.org/10.5603/EP.a2021.0089>

106. American College of Obstetricians and Gynecologists. Thyroid disease in pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 223. Obstet Gynecol 2020;135(6):e261-e74.
<http://dx.doi.org/10.1097/aog.0000000000000389>
3

107. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. Thyroid 2017;27(3):315-89.
<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2016.0457>

108. Belgian Health Care Knowledge Centre, Gyselaers W, Jonckheer P, Ahmadzai N, Ansari M, Carville S, et al. What are the recommended clinical assessment and screening tests during pregnancy? Brussels: KCE; 2015.
https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_248_assessments_and_test_during_pregnancy_Report_0_0.pdf

109. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. Eur Thyroid J 2014;3(2):76-94.
<http://dx.doi.org/10.1159/000362597>

110. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012;97(8):2543-65.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-2803>

111. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid 2011;21(10):1081-125.
<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2011.0087>

112. Vila L, Velasco I, Gonzalez S, Morales F, Sanchez E, Laila JM, et al. Detection of thyroid dysfunction in pregnant women: universal

screening is justified. Endocrinologia y nutricion 2012;59(9):547-60.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2012.06.014>

113. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Routine prenatal thyroid-stimulating hormone testing: evidence-based guidelines. Rapid response report. Ottawa: CADTH; 2016.
<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2016/RB1038%20Thyroid%20Screening%20Final.pdf>

114. Jouyandeh Z, Hasani-Ranjbar S, Qorbani M, Larijani B. Universal screening versus selective case-based screening for thyroid disorders in pregnancy. Endocrine 2015;48(1):116-23.
<http://dx.doi.org/10.1007/s12020-014-0385-9>

115. Spencer L, Bubner T, Bain E, Middleton P. Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health ; 2015.

116. Rotondi M, Capelli V, Chiovato L, Nappi RE. 2017 ATA guidelines on the management of thyroid dysfunctions in pregnancy: what do OB/GYNs need to know? Gynecol Endocrinol 2019;35(4):276-9.
<http://dx.doi.org/10.1080/09513590.2018.1532496>

117. Dhillon-Smith RK, Coomarasamy A. TPO antibody positivity and adverse pregnancy outcomes. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2020;34(4):101433.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2020.101433>

118. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, Cheed V, Baker K, Farrell-Carver S, et al. Levothyroxine in women with thyroid peroxidase antibodies before conception. N Engl J Med 2019;380(14):1316-25.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812537>

119. van Dijk MM, Vissenberg R, Fliers E, van der Post JAM, van der Hoorn M-LP, de Weerd S, et al. Levothyroxine in euthyroid thyroid peroxidase antibody positive women with recurrent pregnancy loss (T4LIFE trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology 2022;10(5):322-9.
[http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(22\)00045-6](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(22)00045-6)

120. Hamblin PS, Sheehan PM, Allan C, Houlihan CA, Lu ZX, Forehan SP, et al. Subclinical hypothyroidism during pregnancy: the Melbourne public hospitals consensus. *Int Med J* 2019;49(8):994-1000.
<http://dx.doi.org/10.1111/imj.14210>
121. Korevaar TIM, Derakhshan A, Taylor PN, Meima M, Chen L, Bliddal S, et al. Association of thyroid function test abnormalities and thyroid autoimmunity with preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2019;322(7):632-41.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.10931>
122. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JAM, Goddijn M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011;17(5):605-19.
<http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmr024>
123. Korevaar TIM, Pop VJ, Chaker L, Goddijn M, de Rijke YB, Bisschop PH, et al. Dose dependency and a functional cutoff for TPO-antibody positivity during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(2):778-89.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2017-01560>
124. Dhillon-Smith RK, Tobias A, Smith PP, Middleton LJ, Sunner KK, Baker K, et al. The prevalence of thyroid dysfunction and autoimmunity in women with history of miscarriage or subfertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(8).
<http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa302>
125. Maraka S, Singh Ospina NM, Mastorakos G, O'Keeffe DT. Subclinical hypothyroidism in women planning conception and during pregnancy: who should be treated and how? *Journal of the Endocrine Society* 2018;2(6):533-46.
<http://dx.doi.org/10.1210/jo.2018-00090>
126. Sun X, Hou N, Wang H, Ma L, Sun J, Liu Y. A meta-analysis of pregnancy outcomes with levothyroxine treatment in euthyroid women with thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(4).
<http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgz217>
127. Ding Z, Liu Y, Maraka S, Abdelouahab N, Huang HF, Fraser WD, et al. Pregnancy and neonatal outcomes with levothyroxine treatment in women with subclinical hypothyroidism based on new diagnostic criteria: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol* 2021;12:797423.
<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.797423>
128. Dong AC, Stagnaro-Green A. Differences in diagnostic criteria mask the true prevalence of thyroid disease in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2019;29(2):278-89.
<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2018.0475>
129. Shinohara DR, Santos TdS, de Carvalho HC, Lopes LCB, Günther LSA, Aristides SMA, et al. Pregnancy complications associated with maternal hypothyroidism: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2018;73(4):219-30.
<http://dx.doi.org/10.1097/OGX.000000000000000547>
130. Korevaar TIM, Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13(10):610-22.
<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2017.93>
131. Parretti H, Okosieme O, Vanderpump M. Current recommendations in the management of hypothyroidism: developed from a statement by the British Thyroid Association Executive. *BJGP* 2016;66(651):538-40.
<http://dx.doi.org/10.3399/bjgp16X687493>
132. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *N Engl J Med* 2017;376(9):815-25.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1606205>
133. Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, Yao X, Sangaralingham LR, Singh Ospina NM, et al. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. *BMJ* 2017;356:i6865.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i6865>
134. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Alavi Majd H, Azizi F. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *Eur J Endocrinol* 2017;176(2):253-65.
<http://dx.doi.org/10.1530/eje-16-0548>
135. Knosgaard L, Andersen S, Hansen AB, Vestergaard P, Andersen SL. Classification of

maternal thyroid function in early pregnancy using repeated blood samples. *Eur Thyroid J* 2022;11(2).
<http://dx.doi.org/10.1530/ETJ-21-0055>

136. Lewandowski KC, Garnysz K, Horzelski W, Kawalec J, Budzen K, Grzesiak M, et al. Subclinical thyroid dysfunction in the first trimester of pregnancy: 'Disease' versus physiological (pulsatile) variation in TSH concentrations. *Clin Endocrinol* 2020;93(6):739-45.
<http://dx.doi.org/10.1111/cen.14256>

137. Jiao XF, Zhang M, Chen J, Wei Q, Zeng L, Liu D, et al. The impact of levothyroxine therapy on the pregnancy, neonatal and childhood outcomes of subclinical hypothyroidism during pregnancy: An updated systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Front Endocrinol* 2022;13:964084.
<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.964084>

138. Korevaar TIM. The upper limit for TSH during pregnancy: why we should stop using fixed limits of 2.5 or 3.0 mU/l. *Thyroid Res* 2018;11:5.
<http://dx.doi.org/10.1186/s13044-018-0048-7>

139. Wang H, Gao H, Chi H, Zeng L, Xiao W, Wang Y, et al. Effect of levothyroxine on miscarriage among women with normal thyroid function and thyroid autoimmunity undergoing in vitro fertilization and embryo transfer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318(22):2190-8.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.18249>

142. Geng X, Chen Y, Wang W, Ma J, Wu W, Li N, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and pregnancy outcomes of levothyroxine sodium tablet administration in pregnant women complicated with hypothyroidism. *Ann Palliat Med* 2022;11(4):1441-52.
<http://dx.doi.org/10.21037/apm-22-269>

143. Bein M, Yu OHY, Grandi SM, Frati FYE, Kandil I, Filion KB. Levothyroxine and the risk of adverse pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocrine Disord* 2021;21(1):34.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12902-021-00699-5>

144. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Amiri M, Bidhendi Yarandi R, Azizi F. Levothyroxine

treatment and pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2019;300(4):805-19.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00404-019-05245-2>

145. Rao M, Zeng Z, Zhou F, Wang H, Liu J, Wang R, et al. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019;25(3):344-61.
<http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmz003>

146. Yamamoto JM, Benham JL, Nerenberg KA, Donovan LE. Impact of levothyroxine therapy on obstetric, neonatal and childhood outcomes in women with subclinical hypothyroidism diagnosed in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ open* 2018;8(9):e022837.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022837>

147. Maraka S, Ospina NMS, O'Keeffe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2016;26(4):580-90.
<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2015.0418>

148. Reid SM, Middleton P, Cossich MC, Crowther CA, Bain E. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy ; 2013.

149. Vissenberg R, van den Boogaard E, van Wely M, van der Post JA, Fliers E, Bisschop PH, et al. Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2012;18(4):360-73.
<http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dms007>

150. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(4):1699-707.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-2009>

151. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Minooee S, Rahmati M, et al. Effects of levothyroxine on pregnant women with subclinical hypothyroidism, negative for thyroid

- peroxidase antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(3):926-35.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2017-01850>
152. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(9):E44-8.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-0340>
153. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Thyroid antibody positivity in the first trimester of pregnancy is associated with negative pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(6):E920-4.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-0026>
154. Wang X, Zhang Y, Tan H, Bai Y, Zhou L, Fang F, et al. Effect of levothyroxine on pregnancy outcomes in women with thyroid autoimmunity: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2020;114(6):1306-14.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.06.034>
155. Kraut E, Farahani P. A systematic review of clinical practice guide-line's recommandations on levothyroxine therapy alone versus combination therapy (LT4 plus LT3) for hypothyroidism. *Clin Invest Med* 2015;38(6):E305-13.
157. Hubalewska-Dydejczyk A, Gietka-Czernel M, Trofimiuk-Muldner M, Zgliczynski W, Ruchala M, Lewinski A, et al. Thyroid diseases and fertility disorders - Guidelines of the Polish Society of Endocrinology. *Endokrynol Pol* 2022;73(4):645-79.
<http://dx.doi.org/10.5603/EP.a2022.0069>
158. Donovan L, Cockwell H, Tallon N, Yamamoto J. Opinion de comité n°407 : Pathologie thyroïdienne et infertilité. *JOGC* 2020;42(10):1283-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2020.08.003>
159. Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open* 2018;(2).
<http://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoy004>
160. American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril* 2015;104(3):545-53.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.05.028>
161. Busnelli A, Cirillo F, Levi-Setti PE. Thyroid function modifications in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2021;116(1):218-31.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.01.029>
162. Gracia CR, Morse CB, Chan G, Schilling S, Prewitt M, Sammel MD, et al. Thyroid function during controlled ovarian hyperstimulation as part of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2012;97(3):585-91.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.12.023>
163. Alnot-Burette J, Nakib I, Lipere A, Delemer B, Graesslin O. Etude de la fonction thyroïdienne chez les femmes infertiles au cours de la stimulation ovarienne dans le cadre de FIV. *Gynecol Obstet Fertil* 2016;44(3):156-62.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2016.01.007>
164. Dong AC, Morgan J, Kane M, Stagnaro-Green A, Stephenson MD. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2020;113(3):587-600.e1.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.11.003>
165. Xie J, Jiang L, Sadhukhan A, Yang S, Yao Q, Zhou P, et al. Effect of antithyroid antibodies on women with recurrent miscarriage: a meta-analysis. *Am J Reprod Immunol* 2020;83(6):e13238.
<http://dx.doi.org/10.1111/aji.13238>
166. Poppe K, Autin C, Veltri F, Kleynen P, Grabczan L, Rozenberg S, et al. Thyroid autoimmunity and intracytoplasmic sperm injection outcome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2017-02633>
167. Leiva P, Schwarze JE, Vasquez P, Ortega C, Villa S, Crosby J, et al. There is no association between the presence of anti-thyroid antibodies and increased reproductive loss in pregnant women after ART: a systematic review and meta-analysis ; 2017.
168. He H, Jing S, Gong F, Tan YQ, Lu GX, Lin G. Effect of thyroid autoimmunity per se on

assisted reproduction treatment outcomes: a meta-analysis. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology* 2016;55(2):159-65.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2015.09.003>

169. Busnelli A, Paffoni A, Fedele L, Somigliana E. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2016;22(6):775-90.
<http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmw019>

170. Jin L, Wang M, Yue J, Zhu G-J, Zhang B. Association between TSH level and pregnancy outcomes in euthyroid women undergoing IVF/ICSI: a retrospective study and meta-analysis. *Current medical science* 2019;39(4):631-7.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11596-019-2084-5>

171. Zhao T, Chen BM, Zhao XM, Shan ZY. Meta-analysis of ART outcomes in women with different preconception TSH levels. *RB&E* 2018;16(1):111.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12958-018-0424-0>

172. Zhang Y, Liu Y, Li Z, Guan Y. Comparison of reproductive outcomes in subclinical hypothyroidism women with high-normal versus low-normal thyroid-stimulating hormone levels after treatment with levothyroxine. *Clin Endocrinol* 2022.
<http://dx.doi.org/10.1111/cen.14802>

173. Akhtar MA, Agrawal R, Brown J, Sajjad Y, Craciunas L. Thyroxine replacement for subfertile

women with euthyroid autoimmune thyroid disease or subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019;Issue 6:CD011009.

<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011009.pub2>

174. Rao M, Zeng Z, Zhao S, Tang L. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *RB&E* 2018;16(1):92.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12958-018-0410-6>

175. Li J, Shen J, Qin L. Effects of levothyroxine on pregnancy outcomes in women with thyroid dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Altern Ther Health Med* 2017;23(2):49-58.

176. Velkeniers B, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Unuane D, Tournaye H, Haentjens P. Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update* 2013;19(3):251-8.
<http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dms052>

Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail/lecture :

Association française des malades de la thyroïde (AFMT)
Association Vivre sans thyroïde (VST)
Collège de la médecine générale (CMG)
Conseil national professionnel de biologie médicale
Conseil national professionnel de gériatrie
Conseil national professionnel de gynécologie et obstétrique et gynécologie médicale (CNP-GO et GM)
Conseil national professionnel des infirmiers en pratique avancée

Conseil national professionnel des internistes
Conseil national professionnel Sages-femmes (CNP-SF)
Conseil national professionnel de la pharmacie d'officine et pharmacie hospitalière (CNP-POPH)
Société française de biologie clinique (SFBC)
Société française d'endocrinologie (SFE)
Union pour la prévention et la gestion des crises sanitaires (UPGCS)

Groupe de travail

Pr Jean-Michel Petit, président du groupe de travail, endocrinologue, Dijon

Dr Camille Buffet, chargée de projet, endocrinologue, Paris

Dr Léa Demarquet, chargée de projet, endocrinologue, Nancy

Dr Keitly Mensah, chargée de projet, médecin de santé publique, Paris

Dr Manuel Sanchez, chargé de projet, gériatre, Paris

Sabine Benoliel, cheffe de projet et chargée de projet SBP, HAS, Saint-Denis

Pr Emmanuel Andres, médecine interne, Strasbourg

Mme Béate Bartès, représentante de patients ou d'usagers (VST), Léguerivain

Dr Nicole Bornsztein, médecin généraliste, Évry

Dr Florence Boux de Casson, biologiste, Angers

M. Jean-Marc Comas, représentant de patients ou d'usagers (AFMT), Brive-la-Gaillarde

Pr Philippe Cornet, médecin généraliste, Bry-sur-Marne

Dr Maryse Gareaux-Lionne, pharmacienne, Pluméliau

Pr Lionel Groussin Rouiller, endocrinologue, Paris

Dr Isabelle Heron, gynécologie obstétrique, Rouen

Dr Patrick Hindlet, pharmacien, Paris

Pr Pierre Jouanny, gériatre, Dijon

Mme Élodie Nicol, infirmière de pratique avancée, Habère-Poche

Mme Annie Notelet, représentante de patients ou d'usagers (UPGCS)

Dr Véronique Raverot, biologiste, Bron

Dr Matthieu Roustit, pharmacologue, Grenoble

Dr Julie Sarfati, endocrinologue, Paris

Mme Anh-Chi Ton, sage-femme, Paris

Dr Jean Tramalloni, radiologue, Nantes

Dr Hélène Vollot, endocrinologue, Hagondange

Valérie Lindecker-Cournil, cheffe de projet SEAP, HAS, Saint-Denis

Groupe de lecture

Dr Juliette Abeillon, endocrinologue, Bron

Mme Yveline Auzou, usager du système de santé, Paris

Mme Laura Bernard, sage-femme, Einville-au-Jard

Dr Jacques Birgé, médecin généraliste, Boulay-Moselle

Dr Fidéline Bonnet-Serrano, endocrinologue, Paris

Pr Françoise Borson-Chazot, endocrinologue, Bron

Dr Claire Bournaud, endocrinologue, Roanne

Dr Séverine Brabant, biologiste, Paris

Dr Claire Briet, endocrinologue, Angers

Dr Thierry Brillac, médecin généraliste, Toulouse

Dr Caroline Bourgeois, endocrinologue, Épinal	Dr Magali Haissaguerre, endocrinologue, Bordeaux
Dr Lucas Bouys, endocrinologue, Paris	Mme Isabelle Hugonnard, usager du système de santé, Abeau
Dr Laure Cabanes, cardiologue, Paris	Dr Christian Jamin, endocrinologue gynécologue, Paris
Mme Élise Carboullec, usager du système de santé, Pleubian	Pr Pauline Jeanmougin, médecin généraliste, Nantes
Pr Philippe Caron, endocrinologue, Toulouse	Dr Rodolphe Jeannin, médecin généraliste, Évry
Pr Nathalie Chabbert-Buffet, endocrinologie et médecine de la reproduction, Paris	Mme Astrid Krikorian, usager du système de santé, Paris
Dr Gérard Chabrier, endocrinologue, Strasbourg	Dr Miriam Ladsous, endocrinologue, Lille
Dr Thierry Chianeau, biologiste, Limoges	Mme Marie-Ange Lagarde, usager du système de santé, Mandièvre
Pr Sylvie Chollet-Martin, biologiste, Paris	Dr Dalila Lalej, endocrinologue, Pontault-Combault
Dr Anaïs Cloppet-Fontaine, gériatre, Paris	Dr Hélène Lasolle, endocrinologue, Bron
Dr Annette Delabar, médecin généraliste, Évry	Dr Mariannick Le Bot, pharmacienne, Brest
Dr Delphine Drui, endocrinologue, Nantes	Dr Brendan Le Dare, pharmacien, Rennes
Dr Fanny Durig, gériatre, Issy-les-Moulineaux	Dr Monique Leban, biologiste, Paris
Dr Stéphane Ederhy, cardiologue, Paris	Dr Emmanuelle Lecornet-Sokol, endocrinologue, Paris
Dr Carole Emile, biologiste, Montfermeil	Dr Gaëlle Lethielleux, endocrinologue, Paris
Dr Sylvie Epelboin, gynécologie obstétrique et médecine de la reproduction, Paris	Dr Luigi Maione, endocrinologue, Le Kremlin-Bicêtre
Dr Stéphanie Espiard, endocrinologue, Lille	Dr Pierre Mesthe, médecin généraliste, Tarbes
Dr Sébastien Fontaine, endocrinologue, Toulouse	Dr Hervé Monpeyssen, endocrinologue, Paris
Dr Alain Gautier, endocrinologue, Sévigné	Dr Isabelle Oliver-Petit, endocrinologue pédiatre, Toulouse
Dr Agnès Georges-Walryck, biologiste, Bordeaux	Dr Anne-Cécile Paepegaey, endocrinologue, Villeurbanne
Dr Michel Gerson, endocrinologue, Strasbourg	Dr Marie Puerto, endocrinologue, Pessac
Dr Édouard Ghanassia, endocrinologue, Sète	Pr Geneviève Plu-Bureau, gynécologue médicale, Paris
Dr Serge Gilberg, médecin généraliste, Paris	Dr Isabelle Raingeard, endocrinologue, Montpellier
Pr Bernard Goichot, endocrinologue, Strasbourg	Dr Caroline Rosales, endocrinologue, Paris
Dr Claire Gourbesville, endocrinologie et médecine de la reproduction, Caen	Dr Corinne Sault, biologiste, Lyon
Dr Jacques Grichy, médecin généraliste, Montlignon	Pr Frédérique Savagner, biologiste, Toulouse
Dr Solenne Gricourt, gynécologue médicale, Paris	Dr Florence Scheffler, gynécologue médicale, Amiens
Dr Solange Grunenwald, endocrinologue, Toulouse	Dr Yannick Schmitt, médecin généraliste, Lingolsheim
Dr David Guénet, biologiste, Caen	Dr Élisabeth Steyer, médecin généraliste, Talange
Dr Cécile Guérard-Detuncq, pharmacienne, Pont Audemer	Dr Marie Tardieu, cheffe du pôle endocrinologie, diabétologie, gynécologie, obstétrique, urologie, allergologie, pneumologie, ORL, ANSM, Saint-Denis
Pr Jean Guibourdenche, biologiste, Paris	Dr Aurélie Terminet, gériatre, Montpellier
Pr Pierre-Jean Guillausseau, médecin interniste, Paris	Dr Marie Vermalle, endocrinologue, Marseille
M. Jacques Guillet, usager du système de santé, Agen	

Expertes auditionnées

Dr Léopoldine Bricaire, endocrinologie et médecine de la reproduction, Paris
Pr Sophie Christin-Maitre, endocrinologie et médecine de la reproduction, Paris
Dr Laetitia Jacquesson, endocrinologie et médecine de la reproduction, Paris

Autres participants

Denis-Jean David, adjoint chef de service SEAP, HAS, Saint-Denis

Carole Giraud, cheffe de projet SEAP, HAS, Saint-Denis

Irena Guzina, cheffe de projet SEAP, HAS, Saint-Denis

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Abréviations et acronymes

AMP	Assistance médicale à la procréation
Anti-Tg	Anticorps antithyroglobuline
Anti-TPO	Anticorps antithyroperoxydase
AT	Adénome toxique
ATS	Antithyroïdiens de synthèse
AOMI	Artérite oblitérante des membres inférieurs
AVC	Accident vasculaire cérébral
ECG	Électrocardiogramme
ECR	Essai clinique randomisé
FA	Fibrillation atriale
FCR	Fausses couches à répétition
FIV	Fécondation in vitro
GMNT	Goitre multinodulaire toxique
GDS	Geriatric Depression Scale
HAS	Haute Autorité de santé
hCG	Hormone chorionique gonadotrophine
ICSI	Injection intracytoplasmique de sperme
IMC	Indice de masse corporelle
LSN	Limite supérieure de la normale
LT4	Lévothyroxine
LT3	Liothyronine
MMSE	Mini Mental State Examination
NFS	Numération formule sanguine
OB	Orbitopathie basedowienne
ROSP	Rémunération sur objectifs de santé publique
SA	Semaine d'aménorrhée
SG	Semaine de grossesse
SU.VI.MAX	Supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants
T4L	Thyroxine libre
T3L	Triiodothyronine libre
TRAK	Anticorps antirécepteur de la TSH
TSH	Thyréostimuline

Retrouvez tous nos travaux sur

www.has-sante.fr

