

Pertinence des soins
Hypothyroïdie
Rapport d'élaboration

Ce rapport est téléchargeable sur :

www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service communication - information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

1. Introduction.....	4
2. Les hypothyroïdies	4
2.1. Hypothyroïdie avérée	4
2.2. Hypothyroïdie fruste	5
3. La problématique.....	7
3.1. Analyse de la pratique en France : enquête de pratique sur les prescriptions de lévothyroxine.....	7
3.2. Conclusion.....	8
4. Objectifs et champ du projet.....	9
5. Méthode de travail.....	9
6. Messages courts et données bibliographiques.....	10
6.1. Thème « Dépistage »	10
6.2. Thème « Diagnostic ».....	11
6.3. Thème « Traitement »	14
6.4. Thème « Suivi d'une personne traitée pour hypothyroïdie ».....	19
7. Réunions du groupe de travail.....	20
7.1. Réunion du 7 septembre 2018	20
7.2. Réunion du 10 janvier 2019.....	21
8. Avis des parties prenantes	26
8.1. Parties prenantes sollicitées.....	26
8.2. Commentaires des parties prenantes	26
9. Participants au groupe de travail	36
10. Bibliographie.....	37
Annexe 1. Stratégie de recherche documentaire.....	39
Annexe 2. Documents de recommandations retenus	41
Fiche descriptive	45

1. Introduction

La Direction générale de la santé a saisi la Haute Autorité de santé (HAS) sur les problématiques liées à la thyroïde. En effet, en 2017, à la demande de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), le laboratoire Merck a modifié la composition du Levothyrox®, principal médicament de substitution en cas d'hypothyroïdies ou de circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH (*thyroid stimulating hormone*). D'après l'ANSM, la nouvelle formule « se caractérise par une amélioration de la stabilité en substance active durant toute la durée de conservation du produit et par la suppression d'un excipient à effet notoire, le lactose » (1). Cette nouvelle formule a également été évaluée par la commission de la transparence de la HAS (avis du 22 mars 2017) qui a considéré que le service médical rendu était important dans les indications de l'AMM mais que ces nouvelles présentations étaient « des compléments de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites » (2).

Suite à la modification de formule, une augmentation très importante des notifications d'effets indésirables a été observée (32 000 en 9 mois au lieu de 10/an en moyenne d'après les associations de patients). L'augmentation des notifications d'effets indésirables a conduit l'ANSM à réaliser une enquête de pharmacovigilance (3), intégrant 12 248 déclarations transmises aux CRPV (en complément des 5 062 prises en compte dans une première enquête). D'après l'ANSM, cette enquête « confirme les constatations de la précédente enquête, à savoir un profil clinique des effets indésirables rapportés avec Levothyrox® nouvelle formule (NF) semblable à celui de Levothyrox® ancienne formule (AF), mais avec une fréquence de signalement totalement inattendue. À partir des observations documentées, elle confirme la survenue possible de déséquilibre thyroïdien quand un patient passe de Levothyrox® AF vers NF » (3).

En effet, dans cette étude, une analyse détaillée de 1 745, notifications pour lesquelles la chronologie de prise de Levothyrox® NF et des dosages de TSH étaient documentés, a été réalisée. Parmi ces 1 745 personnes ayant signalé des effets indésirables, 10 % étaient en hyperthyroïdie, 23 % en hypothyroïdie et 67 % avaient une TSH dans les limites de la normale. Par la suite, une amélioration des symptômes est survenue chez 65 % des personnes qui ont « switché » vers une alternative autre que la « NF », 14 % de celles restées sous « NF » mais avec modification de la posologie et seulement 7 % de celles restées sous « NF » sans modification des doses (3).

La HAS a décidé d'inscrire ce travail sur la pertinence des actes et des prescriptions dans le cadre des hypothyroïdies dans son programme d'amélioration de la pertinence des soins.

En effet, les recommandations institutionnelles et professionnelles sur la prise en charge des personnes atteintes d'hypothyroïdie semblent insuffisamment connues et appliquées par les professionnels de santé, pouvant entraîner une sur ou sous-utilisation des soins, voire une mauvaise utilisation aux différentes étapes du parcours de la personne.

2. Les hypothyroïdies

Les hypothyroïdies se définissent par une insuffisance de sécrétion d'hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde résultant en un état d'hypométabolisme. Elles constituent l'affection thyroïdienne la plus fréquente avec une prévalence de 1 à 2 %, touche principalement les femmes (*sex ratio* 1/10), et survient en moyenne vers 60 ans. Son incidence augmente avec l'âge, en particulier chez la femme ménopausée, et atteint 14/1 000 femmes par an après 75 ans (4).

2.1. Hypothyroïdie avérée

L'hypothyroïdie avérée est une situation définie par la présence de signes cliniques d'hypothyroïdie, une TSH > 4 mUI/l et une T4L basse.

2.1.1. Les symptômes et signes cliniques

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.

La fatigue est un symptôme présent chez la majorité des personnes atteintes d'hypothyroïdie (5-7) mais à très faible spécificité ; elle est évocatrice d'une hypothyroïdie si elle est intense et va en s'accroissant dans la journée ; elle peut s'accompagner d'un envie irrésistible 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 (manque d'entrain, humeurs noires).

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 musculaires¹ (5-7). La frilosité est un symptôme évocateur si elle est acquise ; il en est de même pour la constipation. 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 (5, 6).

Des scores cliniques ont été proposés (8), mais ils ne sont guère utilisés en pratique courante.

Les signes cliniques sont parfois difficiles à identifier, notamment chez les personnes âgées et présentant de multiples pathologies. Chez les personnes âgées, la symptomatologie est souvent atténuée avec moins de symptômes et des signes « classiques » moins souvent présents (9).

2.1.2. Le traitement

Le traitement est généralement purement substitutif et le plus souvent poursuivi à vie. Il consiste en l'administration d'hormones thyroïdiennes dont l'objectif est de faire disparaître les signes cliniques et les troubles fonctionnels ressentis par la personne en restaurant les concentrations hormonales tissulaires en T3 qui est le métabolite actif de la T4. La lévothyroxine entraîne une augmentation de la consommation tissulaire d'oxygène, du métabolisme de base et du rythme cardiaque. Le traitement doit être instauré d'autant plus progressivement que la personne est âgée et que l'hypothyroïdie est profonde et ancienne. Une grande prudence est nécessaire chez la personne avec maladie coronarienne ou à risque de présenter des troubles du rythme cardiaque.

Lorsque l'état d'équilibre est atteint, la surveillance du traitement consiste en un contrôle de la TSH tous les 6 à 12 mois. En cas de modification du taux de TSH sous traitement par lévothyroxine, les causes doivent être recherchées avant de décider une modification prudente, et par paliers, du traitement (4).

À noter que la fourchette de normalité du laboratoire n'est pas celle du patient (notion de **set point**) : il est actuellement admis que la fourchette de normalité du patient est plus étroite que celle du laboratoire ; le résultat d'un dosage (TSH ou T4 libre) peut être pathologique pour une personne alors qu'il est dans l'intervalle de normalité du laboratoire (10-12).

2.2. Hypothyroïdie fruste

L'hypothyroïdie fruste, encore appelée asymptomatique, occulte ou infraclinique, est définie chez des personnes, par un taux de TSH élevé au-delà d'une limite fixée à 4 mUI/l (accord professionnel), confirmé par un deuxième dosage dans le mois qui suit le premier, sans anomalie de la concentration de la T4L (thyroxine libre) (13). Un taux de TSH très élevé contrastant avec une concentration normale de T4L doit faire évoquer la possibilité d'interférences de dosage, notamment chez les personnes ayant bénéficié d'investigations ou de traitements utilisant des anticorps monoclonaux de souris ou ayant une pathologie comportant la présence de facteurs rhumatoïdes.

¹ Certains de ces signes témoignent d'une infiltration cutanée et muqueuse dénommée myxœdème ; ainsi, l'infiltration laryngée explique la raucité acquise de la voix.

Un dosage des anticorps antithyroperoxydase (anti-TPO) est recommandé dans le cadre du bilan étiologique. Un titre élevé a une valeur pronostique quant au risque de conversion en hypothyroïdie patente (grade B). Aucun autre examen complémentaire, notamment aucun dosage des anticorps antithyroglobuline, n'est nécessaire pour confirmer le diagnostic d'hypothyroïdie fruste (13).

L'*European Thyroid Association* (ETA) définit l'hypothyroïdie fruste en deux catégories selon le taux de TSH (10) :

- taux de TSH modérément élevé (4,0-10,0 mUI/L) ;
- taux de TSH plus sévèrement élevé (> 10,0 mUI/L).

Des élévations transitoires et physiologiques de la TSH peuvent survenir.

Des élévations transitoires de la TSH peuvent survenir dans de nombreuses circonstances, comme une thyroïdite subaiguë ou indolore, après l'arrêt de la L-thyroxine, pendant le rétablissement d'une maladie non thyroïdienne importante et pendant le traitement par divers médicaments (par exemple, lithium, amiodarone) (10).

Pour l'ETA, il existe un élargissement de la plage de référence pour la TSH sérique avec l'augmentation de l'âge, de sorte qu'une légère élévation de la TSH (4,0-7,0 mUI/L) chez les personnes âgées (> 80 ans) peut résulter d'une adaptation physiologique au vieillissement (10).

Selon l'ETA, comme les taux de TSH sont en corrélation avec l'indice de masse corporelle et les marqueurs de résistance à l'insuline, les concentrations sériques de TSH > 3,5 mUI/L sont également fréquentes dans l'obésité. Ainsi, l'identification d'une augmentation transitoire de la TSH sérique est importante et peut être réalisée en effectuant des mesures répétées de la TSH. Il est donc avantageux d'attendre la résolution de la maladie transitoire avant de répéter la mesure de la TSH sérique, un intervalle de 2 à 3 mois à partir de la découverte initiale d'une TSH élevée étant raisonnable (10).

2.2.1. Prévalence

La prévalence de l'hypothyroïdie fruste varie selon le seuil de TSH retenu dans les études, le sexe, l'âge et l'origine géographique. À titre indicatif, dans la population française, 1,9 % des hommes et 3,3 % des femmes présentent les critères d'une hypothyroïdie fruste (données SUVIMAX). La prévalence est plus élevée chez les femmes âgées de plus de 60 ans, en cas d'antécédents thyroïdiens ou de traitement potentiellement thyrotoxic (amiodarone, lithium, interféron ou autres cytokines) (13).

2.2.2. Évolution

Environ un tiers des hypothyroïdies frustes va évoluer vers une hypothyroïdie avérée. Un autre tiers verra son taux de TSH se normaliser spontanément (13).

L'incidence annuelle des nouveaux cas d'hypothyroïdie avérée ne semble pas excéder 4/1 000 chez les femmes et est inférieure à 1/1 000 chez les hommes. La présence d'anticorps anti-TPO et le niveau initial d'élévation de la TSH sont deux facteurs prédictifs importants d'évolution vers l'hypothyroïdie avérée (13).

Plus récemment, l'*US Preventive Services Task Force* (14) a réalisé une revue de la littérature sur le dépistage des dysfonctions thyroïdiennes et a noté qu'environ 37 % des personnes avec une hypothyroïdie fruste revenaient à un état euthyroïdien spontanément sans intervention au bout de quelques années. Entre 2 et 5 % des personnes avec une hypothyroïdie fruste développaient une dysfonction thyroïdienne avérée.

En 2018, le *BMJ Best Practice* estimait le risque de progression d'une hypothyroïdie fruste à une hypothyroïdie avérée à 2 à 5 % par an (15). Le risque est plus important chez les personnes avec des anticorps antithyroperoxydase (anti-TPO) positifs.

La *British Thyroid Association* (16) indique que des récupérations spontanées sont décrites chez les sujets avec hypothyroïdie fruste. Cela est plus probable chez ceux ayant des anticorps anti-TPO négatifs, des taux de TSH < 10 mUI/l et dans les 2 ans après le diagnostic.

2.2.3. Répercussions de l'hypothyroïdie fruste

► Répercussions cliniques

Les répercussions cliniques éventuelles sont difficiles à préciser. Elles ne sont ni spécifiques ni discriminantes (13).

- Les effets sur le cœur sont infracliniques et se résument à une altération des paramètres de la fonction diastolique et des capacités contractiles à l'effort, réversibles avec un traitement substitutif (grade B). Une étude met en évidence un risque accru d'insuffisance cardiaque chez les personnes âgées de 70 à 79 ans pour un seuil de TSH à 7 mUI/L. L'hypothyroïdie fruste peut être considérée comme un facteur de risque cardio-vasculaire lorsque la TSH est > 10 mUI/L (grade A).
- Les données concernant les répercussions neuropsychiques et sur la qualité de vie sont inconstantes, disparates et parfois contradictoires. Il n'existe pas de perturbations caractérisées pour une valeur de TSH < 10 mUI/L (grade B).
- Il n'existe pas de répercussions osseuses démontrées (grade A).
- Les répercussions neuromusculaires ne sont ni sensibles, ni spécifiques, et sont infracliniques (grade B) (13).

En 2013, l'ETA indique que les conséquences de l'hypothyroïdie fruste sont variables à différents niveaux et dépendent de la durée et du niveau d'élévation de la TSH. Pour l'ETA, un certain nombre de questions sur l'hypothyroïdie fruste demeurent telles que de savoir si l'hypothyroïdie fruste augmente le risque cardio-vasculaire ou la mortalité, si elle influence négativement des paramètres métaboliques et si elle doit être traitée par lévothyroxine (10).

► Répercussions biologiques

Les répercussions biologiques se limitent à une perturbation plus fréquente du profil lipidique, avec une élévation de la cholestérolémie totale et du LDL-cholestérol partiellement réversible après traitement substitutif. Les anomalies peuvent être considérées comme négligeables pour une valeur de TSH < 10 mUI/L (grade B) (13).

3. La problématique

3.1. Analyse de la pratique en France : enquête de pratique sur les prescriptions de lévothyroxine

Une enquête de pratique réalisée par l'ANSM (4) en 2013 a exploré l'utilisation de la lévothyroxine en France. L'analyse s'est faite sur les données de remboursement, à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB), échantillon au 1/97^e représentatif des sujets affiliés aux régimes obligatoires de l'Assurance-maladie, qu'ils aient ou non perçu des remboursements de soins (médicaments inclus). Les analyses ont été effectuées sur la période du 1^{er} janvier 2006 au 31 décembre 2012 et portent sur la population affiliée au régime général. Est considéré « utilisateur » tout sujet ayant reçu au moins une délivrance de lévothyroxine au cours de l'année étudiée. Parmi les utilisateurs, les sujets sans délivrance de lévothyroxine identifiée dans les 365 jours précédant la première délivrance sont considérés « initiateurs ».

Les résultats principaux de cette étude sont :

- le nombre de sujets traités par lévothyroxine dans la population générale en 2012 est estimé à environ 2,9 millions. Chez les affiliés au régime général, la proportion d'« utilisateurs » de lévothyroxine affiliés au régime général a augmenté d'environ 35 % entre 2006 et 2012. En revanche, la proportion d'« initiateurs » reste stable au cours de la période étudiée ;
- un vieillissement de la population traitée est observé entre 2006 et 2012. En 2012, 10,6 % des sujets de 65 ans et plus affiliés au régime général ont eu au moins une délivrance de lévothyroxine ;

- les médecins généralistes de ville sont les premiers primo-prescripteurs :
 - les proportions d'initiations réalisées en ville et à l'hôpital sont restées globalement stables au cours de la période 2007-2012, elles représentaient respectivement 85 % et 14 % des primo-prescriptions en 2012,
 - la répartition des primo-prescriptions de ville entre médecins généralistes et autres spécialistes (dont deux tiers sont des endocrinologues) a été évaluée. Les médecins généralistes représentent la grande majorité des primo-prescripteurs, avec environ trois quarts (74 %) des primo-prescriptions effectuées chez l'ensemble des initiateurs et 85 % chez les initiateurs de 65 ans et plus. Ces observations sont restées globalement stables au cours de la période 2007-2012 ;
- dans 30 % des initiations de traitement par lévothyroxine, on ne retrouve pas un dosage préalable de TSH :
 - un dosage de TSH soumis au remboursement, isolé ou associé à d'autres examens biologiques (hormones thyroïdiennes, anticorps antithyroïdiens), n'a été réalisé que chez environ 70 % des personnes dans les 6 mois précédant la dispensation de lévothyroxine sur la période 2006-2011,
 - la proportion de sujets ayant subi une thyroïdectomie (totale ou partielle) dans les 6 mois précédant l'initiation reste stable autour de 10 % sur la période 2006-2011 ;
- la proportion d'hypothyroïdies potentiellement iatrogènes² est supérieure chez les sujets de 65 ans et plus (environ 29 % *versus* 15 % dans la population des moins de 65 ans).

3.2. Conclusion

L'analyse des bases de données montre que le nombre d'utilisateurs de lévothyroxine a sensiblement augmenté entre 2006 et 2012 et que, parmi les personnes ayant débuté un traitement, environ 30 % n'ont pas eu de dosage de TSH remboursé préalablement à la primo-prescription de lévothyroxine. La primo-prescription de lévothyroxine est principalement effectuée par les médecins généralistes.

Selon l'ANSM, l'augmentation de la prescription de lévothyroxine en France ces deux dernières décennies peut s'expliquer par de multiples facteurs. En particulier, la sensibilisation des médecins et la mise à disposition de techniques d'exploration très sensibles sont à l'origine d'une intensification du dépistage des troubles thyroïdiens. Par ailleurs, la nature physiologique de l'augmentation de la TSH avec l'âge et l'indice de masse corporelle n'est probablement pas toujours prise en compte. Le développement des explorations de la thyroïde (biologique ou par imagerie) conduit à une détection plus large et précoce des hypothyroïdies notamment frustes et des nodules et tumeurs même de très petite taille, ou plus généralement de particularités morphologiques ou fonctionnelles dont on ne sait si elles correspondent à des situations pathologiques. La conséquence peut être une prise en charge médicamenteuse dans le cadre de l'AMM mais dans des indications à la limite du bon usage, pour un produit dont la marge thérapeutique est étroite et qui est souvent prescrit à long terme (4).

Au regard des recommandations françaises et internationales, il apparaît nécessaire de rappeler certains messages de bonne pratique relatifs à l'hypothyroïdie.

² Hypothyroïdies secondaires à certains traitements médicamenteux identifiables dans l'EGB (par exemple : l'amiodarone, les antithyroïdiens de synthèse, les agents de contraste radiographique, le carbonate de lithium, etc.).

4. Objectifs et champ du projet

Objectifs et enjeux du projet

L'objectif de ce projet est de proposer des messages simples de bonne pratique sur la problématique de l'hypothyroïdie, pouvant éventuellement être implémentés dans des logiciels adaptés, visant à améliorer la qualité des soins par la prescription appropriée de bilan thyroïdien et de traitement substitutif.

Développés en coproduction avec les professionnels et les associations de patients, ces messages courts visent à inciter les médecins à renforcer le dialogue avec les personnes suspectes/atteintes d'hypothyroïdie au sujet de leur vécu de cette pathologie, des examens cliniques ou complémentaires, de discuter avec eux des traitements et des interventions les mieux indiqués dans leur cas et d'identifier ceux qui ne sont pas nécessaires.

Les enjeux de cette fiche pertinence sont :

- pour les professionnels de santé : connaître et mettre en œuvre les recommandations sur le diagnostic, le traitement et le suivi de l'hypothyroïdie ;
- pour les personnes dont le diagnostic est en cours ou vivant avec une hypothyroïdie : avoir un suivi, des prescriptions de bilan thyroïdien et de lévothyroxine pertinentes ;
- pour les pouvoirs publics : assurer que toutes les personnes suspectes/atteintes d'hypothyroïdie ont accès à des soins de qualité sur la problématique de l'hypothyroïdie et supprimer des coûts résultant d'actes inutiles ou dangereux, ou symétriquement ceux liés à des retards préjudiciables de diagnostic et de traitement.

Productions liées au projet

Une fiche pertinence contenant des messages courts est mise à disposition des professionnels de santé. Basée sur les recommandations existantes, son objectif est de répondre aux divergences de pratiques identifiées et de diffuser les recommandations.

Population concernée

La fiche concerne les personnes adultes atteintes d'une hypothyroïdie (fruste ou avérée), congénitale ou non, quel que soit l'âge. Elle ne concerne pas certaines situations comme l'insuffisance thyroïdienne centrale (hypothyroïdie centrale), la résistance aux hormones thyroïdiennes et les suites immédiates de thyroïdectomie. Elle ne s'applique pas à la femme enceinte.

Professionnels concernés

Les principaux professionnels concernés sont : endocrinologues, médecins généralistes, biologistes hospitaliers et libéraux, gériatres, cardiologues, gynécologues-obstétriciens.

5. Méthode de travail

La méthode retenue pour l'élaboration des messages « clés » est adaptée de la méthode HAS « Méthode d'élaboration des fiches mémo et des fiches pertinence » (HAS, 2016). L'existence de recommandations françaises et internationales récentes sur le thème permet l'utilisation de cette méthode. La recommandation HAS/SFE de 2007 « Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge » a servi de base à l'élaboration de cette fiche pertinence des soins.

La méthode a comporté plusieurs étapes :

- identification des éléments du diagnostic et du traitement de l'hypothyroïdie faisant l'objet de pratiques non pertinentes ;
- recherche bibliographique et identification des recommandations de bonne pratique françaises et internationales sur ces éléments (voir stratégie de recherche documentaire complète en annexe 1 et recommandations retenues en annexe 2) ;

- rédaction par un groupe de travail d'une version initiale de la fiche pertinence comportant les messages courts basés sur des recommandations consensuelles et sans controverse. Le groupe de travail était constitué d'experts professionnels de santé (un médecin généraliste, un gériatre, une biologiste, trois endocrinologues) et de deux experts associatifs ;
- envoi de la fiche pertinence aux parties prenantes ;
- analyse des avis des parties prenantes ;
- finalisation de la fiche pertinence par le groupe de travail.

Des débats ont encore lieu sur l'hypothyroïdie fruste et l'hypothyroïdie avérée : quels critères retenir pour les différencier ? Quel seuil pour le traitement substitutif ? Qui traiter ? etc. Des travaux seront nécessaires pour compléter cette fiche, notamment l'élaboration de recommandations de bonne pratique, programmées à l'horizon 2020.

Outre ces questions, le groupe de travail a souhaité que plusieurs sujets spécifiques sur l'hypothyroïdie soient abordés dans le travail de recommandations à venir :

- l'hypothyroïdie chez la femme enceinte (avant la conception, pendant la grossesse et en *post-partum*) ;
- l'hypothyroïdie chez la personne âgée ;
- l'hypothyroïdie médicamenteuse ;
- l'insuffisance thyroïdienne (existence de recommandations européennes récentes) ;
- les méthodes d'instauration et d'adaptation posologiques du traitement substitutif ;
- les traitements substitutifs combinés.

La question des indications de l'échographie thyroïdienne est également soulevée.

Par ailleurs, il est à noter que la plupart des recommandations sur l'hypothyroïdie soulignent le besoin en essais contrôlés randomisés bien conduits et sur des durées longues s'agissant d'une pathologie chronique d'évolution lente (notamment concernant les seuils et les traitements).

6. Messages courts et données bibliographiques

6.1. Thème « Dépistage »

6.1.1. Message 1

► Message

En population générale, il n'est pas recommandé de réaliser un dosage de TSH s'il n'y a pas de signes cliniques évocateurs de dysthyroïdie.

La littérature scientifique ne permet pas d'établir l'intérêt d'un dépistage de l'hypothyroïdie en population générale.

► Données bibliographiques

- *US Preventive Services Task Force 2015 (14)* : L'US Preventive Services Task Force a réévalué la littérature sur l'intérêt de réaliser le dépistage des dysfonctions thyroïdiennes. La conclusion de cette revue de la littérature est que les données actuelles sont insuffisantes pour évaluer la balance bénéfiques/risques du dépistage de la dysfonction thyroïdienne chez les adultes asymptomatiques (grade non renseigné).
- *Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism 2013 (17)* : le dosage de la TSH doit être demandé dans les cas où il existe une suspicion clinique d'hypothyroïdie fruste ou comme dépistage dans certains groupes d'individus à haut risque (grade D).
- Société de la thyroïde d'Amérique latine 2013 (18) : elle préconise le dépistage dans des groupes à risque (femmes en âge de procréer et au-delà, notamment femmes de plus de 60 ans [grade A], antécédent

d'irradiation de la thyroïde, antécédent de chirurgie de la thyroïde ou de dysfonctionnement thyroïdien, présence d'anti-TPO, prise de certains médicaments [amiodarone, lithium] [grade A], diabète, syndrome de Sjögren, lupus, polyarthrite rhumatoïde, vitiligo, syndrome de Down, syndrome de Turner, insuffisance cardiaque, dyslipidémie, hyperprolactinémie et anémie [grade B]).

- Haute Autorité de santé/SFE 2007 (13) : 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 ;
 - présence d'anticorps antithyroïdiens ;
 - antécédents de chirurgie ou d'irradiation thyroïdienne ou cervicale ;
 - traitements à risque thyroïdien (amiodarone, lithium, interféron ou autres cytokines).
- *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* (19, 20) : l'AHRQ a publié en 2011 une revue de la littérature sur l'intérêt du dépistage et du traitement de l'hypothyroïdie infraclinique. Cette revue reprenait les données de l'USPSTF de 2004, de la Cochrane de 2007, et a interrogé les bases de données sur la littérature entre 2002 et 2010. L'AHRQ conclut que les bénéfices et les risques du dépistage des dysfonctions thyroïdiennes infracliniques restent mal étudiés. Ils n'ont pas retrouvé d'essai contrôlé randomisé (ECR) évaluant les bénéfices et les risques d'un dépistage de la dysfonction thyroïdienne dans la population générale. Les preuves sont insuffisantes pour évaluer ou quantifier l'effet du dépistage sur les événements cardio-vasculaires et les facteurs de risque cardiaques. Concernant le traitement de l'hypothyroïdie infraclinique aucun ECR n'a comparé directement les stratégies de traitement systématique ou ciblé avec une stratégie de surveillance active. Aucun essai n'a testé la théorie qu'un traitement précoce de l'hypothyroïdie infraclinique pouvait prévenir les événements coronaires ou d'autres maladies cardiaques. À ce jour, il n'est pas certain que le dépistage et le traitement précoce d'une pathologie de la thyroïde soient préférables à l'absence de dépistage et à la surveillance active quand la TSH est modérément anormale. Chez les personnes qui ont été dépistées et qui ont une TSH modérément élevée, la balance des bénéfices et des risques du traitement vs surveillance active est incertaine. Des études récentes indiquent que, chez les personnes âgées, une TSH modérément élevée serait prédictive d'une longévité et d'un meilleur statut fonctionnel. L'AHRQ concluait que des études (RCT) étaient nécessaires.

Par ailleurs, la Caisse nationale de l'assurance maladie (21) rappelle qu'il n'y a pas lieu de dépister systématiquement la population générale asymptomatique. Un dépistage ciblé dans les populations à risque est recommandé :

- antécédent personnel ou familial de pathologie auto-immune ;
- antécédent ou pathologie thyroïdienne : antécédent de thyroïdite subaiguë, etc. ;
- porteur de goitre ;
- antécédent de chirurgie ou d'irradiation thyroïdienne ou cervicale ;
- traitements à effet thyroïdien potentiel (amiodarone, lithium, agents de contraste radiographique iodés, interférons ou autres cytokines).

6.2. Thème « Diagnostic »

6.2.1. Message 2

► Message

En présence de symptômes évocateurs d'hypothyroïdie, il est recommandé de prescrire le dosage de la TSH en première intention. Si le taux de TSH est anormal, il doit être recontrôlé et le dosage de T4L doit être réalisé.

À noter qu'en cas d'hypothyroïdie d'origine centrale, la TSH peut être normale ou basse.

► Données bibliographiques

- *British Thyroid Association 2016 (16)* : le diagnostic d'hypothyroïdie primaire est basé sur les caractéristiques cliniques de l'hypothyroïdie, soutenues par des preuves biochimiques qui sont une TSH sérique élevée associée à une faible T4 libre (hypothyroïdie manifeste) ou à une T4 libre normale (hypothyroïdie infraclinique). L'hypothyroïdie primaire ne doit pas être diagnostiquée chez les personnes dont la TSH sérique est normale et dont la fonction hypophysaire est intacte (1/++0).
- *US Preventive Services Task Force 2015 (14)* : le dosage de la TSH est le test de première intention pour évaluer la fonction thyroïdienne. Ce test doit être répété plusieurs fois pendant 3 à 6 mois afin de confirmer ou d'infirmer une concentration anormale de TSH. Un dosage de T4L chez les personnes avec une TSH anormale de manière persistante permet de différencier une hypothyroïdie fruste ou avérée (grade non renseigné).
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) 2014 (22) : le dosage de la T4L ne doit pas être prescrit en tant qu'analyse de première intention pour le diagnostic d'une maladie thyroïdienne. Il est recommandé de doser la TSH sérique d'abord et la T4L seulement si le résultat de la TSH est anormal. La T4L est recommandée :
 - si on soupçonne une maladie hypophysaire ou hypothalamique ;
 - au cours du traitement pour hyperthyroïdie ;
 - pour le suivi des personnes recevant une thérapie de remplacement avec thyroxine tant que la TSH est augmentée.
- *Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism adults 2013 (17)* : une hypothyroïdie fruste est diagnostiquée par dosages biochimiques avec un taux de TSH $\geq 4,5$ mUI/L malgré un taux de T4 libre normal quand les autres causes d'augmentation de TSH sont exclues (grade D).
- *European Thyroid Association 2013 (10)* : le dosage de la T4L est nécessaire pour éliminer une hypothyroïdie avérée (grade non renseigné).
- Société de la thyroïde d'Amérique latine 2013 (18) : pour exclure une hypothyroïdie fruste chez un patient à risque, un dosage initial de TSH est recommandé. Si la TSH est augmentée, un nouveau dosage de TSH associé à un dosage de T4L doit être réalisé 2-3 mois après pour confirmer le diagnostic (grade D).
- *American Association of Clinical Endocrinologists/American Thyroid Association 2012 (23)* : en dehors de la grossesse, l'évaluation de la T4 libre dans le sérum doit être effectuée à la place de la T4 totale dans l'évaluation de l'hypothyroïdie (en plus de la TSH) (grade A, niveau de preuve 1).

La Caisse nationale de l'assurance maladie (21) rappelle qu'en première intention, le dosage isolé de TSH est suffisant pour le diagnostic et la surveillance des dysthyroïdies dans la quasi-totalité des cas. Le dosage de la T4L doit être limité :

- aux 2 à 3 premiers mois du traitement d'une hyperthyroïdie puis à la surveillance des hyperthyroïdies traitées par ATS seuls ;
- au suivi initial des patients recevant une thérapie de remplacement par thyroxine tant que la TSH est augmentée ;
- et aux rares situations où on soupçonne une maladie hypophysaire ou hypothalamique.

6.2.2. Message 3

► Message

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. La positivité des anti-TPO est associée avec 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. Le dosage d'autres anticorps antithyroïdiens n'est pas indiqué.

► Données bibliographiques

- Société de la thyroïde d'Amérique latine 2013 (18) : elle recommande le dosage des anti-TPO pour confirmer l'auto-immunité en présence d'une hypothyroïdie primaire (grade C). En cas de positivité des anti-TPO, leur dosage ne doit pas être répété (grade B). Le dosage des anti-TPO et une échographie thyroïdienne chez les personnes avec une hypothyroïdie fruste sont utiles pour prédire un risque élevé de progression vers une hypothyroïdie avérée (grade A).
- *American Association of Clinical Endocrinologists/American Thyroid Association* 2012 (23) : le dosage des anti-TPO doit être envisagé :
 - dans l'évaluation de personnes atteintes d'hypothyroïdie fruste (grade B, niveau de preuve 1). Si les anti-TPO sont positifs, l'évolution vers l'hypothyroïdie avérée survient avec une fréquence de 4,3 % par an vs 2,6 % par an quand les anti-TPO sont négatifs ;
 - pour diagnostiquer une thyroïdite auto-immune quand une maladie nodulaire thyroïdienne d'origine auto-immune est suspectée (grade D, niveau de preuve 4).
- Haute Autorité de santé/SFE 2007 (13) : « Un dosage des anticorps antithyroperoxydase (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 patente (grade B). Aucun autre examen complémentaire, notamment aucun dosage des anticorps anti-thyroglobuline, n'est nécessaire pour confirmer le diagnostic d'hypothyroïdie fruste. »

6.2.3. Message 4

► Message

Si le taux de TSH n'est que modérément élevé (entre 4 et 10 mUI/L) et que la T4 est normale, il est recommandé de doser à nouveau la TSH et la T4L à distance après les dosages initiaux avant de décider de débiter, ou non, un traitement.

Le taux de TSH peut être transitoirement augmenté sans diminution de la T4L et redevenir normal par la suite. 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.

► Données bibliographiques

- *Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism* 2013 (17) : une hypothyroïdie fruste persistante ou progressive doit être différenciée d'une augmentation temporaire du taux de TSH qui peut régresser durant le suivi, notamment chez les personnes avec un taux de TSH ≤ 10 mUI/L. Le dosage de la TSH doit être répété initialement dans les 3 mois pour confirmer une hypothyroïdie fruste persistante (grade D).
- *European Thyroid Association* 2013 (10) : un taux de TSH sérique initialement élevé, avec une T4L dans les valeurs de référence, devrait être étudié avec une mesure répétée des deux dosages (TSH sérique et T4L), et un dosage des anti-TPO, de préférence après un intervalle de 2 à 3 mois (grade fort, niveau de preuve 2). Si la TSH est revenue à la normale, il n'est pas nécessaire de répéter cet examen si la personne est asymptomatique, sans goitre ni anticorps antithyroïdien.
- Société de la thyroïde d'Amérique latine 2013 (18) : elle recommande pour confirmer le diagnostic d'hypothyroïdie fruste de répéter les dosages (TSH et T4L) 2 à 3 mois plus tard (grade D).
- Haute Autorité de santé/SFE 2007 (13) : l'hypothyroïdie fruste, encore appelée asymptomatique, occulte ou infraclinique, est définie par un taux de TSH élevé au-delà d'une limite fixée à 4 mUI/l (accord professionnel), confirmé 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.

6.2.4. Message 5

► Message

Dans le diagnostic initial d'une hypothyroïdie, il n'y a pas lieu de prescrire un dosage de T3L.

Le diagnostic biologique initial d'une hypothyroïdie est basé sur le dosage de la TSH et de la T4L. L'intérêt du dosage de la T3L dans le diagnostic initial d'une hypothyroïdie n'est pas démontré. De plus, ce dosage expose à des explorations, voire des traitements inutiles en cas d'abaissement isolé 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.

► Données bibliographiques

- *British Thyroid Association 2016 (16)* : le dosage de la T3 libre n'est pas recommandé pour le diagnostic ou la surveillance de l'hypothyroïdie, car son intérêt n'est pas démontré (1/+00).
- *European Thyroid Association 2013 (10)* : il n'y a pas mention du dosage de la T3 mais seulement de la TSH et de la T4 pour le diagnostic de l'hypothyroïdie fruste.
- *American Association of Clinical Endocrinologists/American Thyroid Association 2012 (23)* : le dosage de la T3 totale ou de la T3 libre ne doit pas être réalisé pour diagnostiquer l'hypothyroïdie (grade A).

Analyse de la littérature correspondante : le dosage sérique de la T3, totale ou libre, a une utilité limitée dans l'hypothyroïdie car les taux sont souvent normaux en raison de l'hyperstimulation du tissu thyroïdien restant fonctionnel par une TSH élevée et de la régulation positive de l'iodothyronine déiodinase de type 2. De plus, les taux de T3 sont faibles en l'absence de maladie thyroïdienne chez les personnes atteintes d'une maladie grave en raison de la réduction de la conversion périphérique de T4 en T3 et de l'inactivation accrue de l'hormone thyroïdienne.

- Haute Autorité de santé/SFE 2007 (13) : dans la recommandation de 2007, il n'y a pas mention du dosage de la T3 mais seulement de la TSH et de la T4.

La Caisse nationale de l'assurance maladie rappelle que la prescription du dosage de la T3L doit être exceptionnelle (21).

6.3. Thème « Traitement »

6.3.1. Message 6

► Message

Le traitement par lévothyroxine ne doit pas être initié sans qu'il ne soit réalisé au préalable au moins un dosage de TSH.

Une enquête de pratique menée en 2013 à partir des données de remboursement de l'Assurance maladie a montré que dans 30 % des initiations de traitement par lévothyroxine, on ne retrouvait pas un dosage préalable de TSH.

► Données bibliographiques

- *American Association of Clinical Endocrinologists/American Thyroid Association 2012 (23)* : le traitement par hormones thyroïdiennes ne doit pas être utilisé pour traiter des symptômes évocateurs d'hypothyroïdie sans confirmation biologique du diagnostic (grade B, niveau de preuve 2).

6.3.2. Message 7

► Message

En cas d'hypothyroïdie fruste, si le taux de TSH est supérieur à 10 mUI/L lors de 2 examens successifs, un traitement par lévothyroxine doit être discuté avec la personne.

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. Cette association est moins évidente chez les personnes âgées chez qui une élévation modérée de la TSH peut témoigner d'adaptations physiologiques. 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.

► Données bibliographiques

Les recommandations s'accordent sur l'opportunité d'un traitement par lévothyroxine si le taux de TSH est supérieur à 10 mUI/L (10, 13, 17, 18, 23).

- *British Thyroid Association* 2016 (16) : n'aborde pas le sujet du seuil de TSH à partir duquel un traitement substitutif est recommandé.
- *Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism* 2013 (17) : le consensus recommande un traitement substitutif pour toutes les personnes avec une hypothyroïdie fruste persistante et un taux de TSH \geq 10 mUI/L en raison du risque plus élevé de progression vers une hypothyroïdie avérée, l'insuffisance cardiaque, la maladie artérielle coronarienne et la mortalité (grade A). Il existe aussi des études de cohorte avec des preuves indirectes montrant des bénéfices au traitement de l'hypothyroïdie fruste sur le risque cardiovasculaire et la mortalité.
- *European Thyroid Association* 2013 (10) : même en l'absence de symptômes, un traitement substitutif avec de la L-thyroxine est recommandé pour les personnes jeunes (< 65 ans) avec un taux de TSH > 10 mUI/L (grade fort, niveau de preuve 2).
- Société de la thyroïde d'Amérique latine 2013 (18) : elle préconise de traiter systématiquement toutes les personnes avec un taux de TSH > 10 mUI/L, car à ce niveau de TSH, les personnes ont une probabilité accrue de progression vers une maladie avérée et un risque plus élevé d'insuffisance cardiaque congestive, de maladie cardio-vasculaire et de mortalité (grade A).
- *American Association of Clinical Endocrinologists/American Thyroid Association* 2012 (23) : les personnes dont le taux de TSH est supérieur 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, niveau de preuve 1).
- Haute Autorité de santé/SFE 2007 (13) : le bénéfice attendu du traitement thyroïdique dépend de la valeur initiale de la TSH, du contexte clinique, biologique et thérapeutique et du risque de conversion en hypothyroïdie avérée. En raison de l'impact globalement modéré du traitement, il est recommandé de distinguer trois situations :
 - risque élevé de conversion (TSH > 10 mUI/L et/ou présence d'anti-TPO) : le traitement est recommandé ;
 - risque faible de conversion (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 conversion) ou d'une hypercholestérolémie.

Chez les personnes âgées de plus de 60-65 ans, les recommandations européennes et sud-américaines mettent en exergue la nécessité d'une prise de décision prudente et au cas par cas (10, 17, 18).

- *Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism* 2013 (17) : chez les personnes âgées de plus de 65 ans atteintes d'hypothyroïdie fruste, le traitement n'est recommandé que lorsque la TSH est > 10 mUI/L en raison notamment du risque d'insuffisance cardiaque plus élevé dans cette situation (grade A). Le traitement n'est pas recommandé pour améliorer les symptômes ou la qualité de vie (grade A). Les fortes doses de lévothyroxine chez les personnes âgées peuvent entraîner l'augmentation du risque de fibrillation auriculaire (grade A) et d'ostéoporose chez la femme ménopausée (grade B).
- *European Thyroid Association* 2013 (10) : chez les personnes âgées atteintes d'hypothyroïdie fruste, le traitement doit être individualisé, progressif et surveillé de près (grade fort, niveau de preuve 2). Il est par ailleurs précisé dans l'argumentaire des recommandations que la décision de traitement chez les personnes de plus de 60-70 ans doit prendre en compte le taux de TSH, le risque cardio-vasculaire de la personne, ses comorbidités et sa fragilité.
- Société de la thyroïde d'Amérique latine 2013 (18) : le traitement par hormone thyroïdienne n'est pas recommandé en routine chez les personnes âgées (> 65 ans) ou très âgées (> 80 ans) atteintes d'hypothyroïdie fruste avec une TSH < 10 mUI/L (grade A). Le traitement n'est pas recommandé chez les personnes âgées atteintes d'hypothyroïdie fruste si le but est d'améliorer les fonctions cognitives (grade A). Chez les personnes de plus de 65 ans, le traitement peut être envisagé au cas par cas (grade D).

Deux revues systématiques ont retrouvé un risque plus élevé de morbidité/mortalité coronarienne (30) et d'insuffisance cardiaque (31) chez les personnes atteintes d'hypothyroïdie fruste avec une TSH > 10mUI/L :

- Rodondi et al. ont inclus dans leur revue les études de cohorte prospectives ayant comparé le risque de morbidité/mortalité coronarienne dans un groupe de personnes atteintes d'hypothyroïdie fruste et chez des personnes euthyroïdiennes (30). La recherche bibliographique a porté sur les bases Medline et EMBASE de 1950 au 31 mai 2010 (pas de restriction de langage). Au total, les données individuelles de 55 287 personnes issues de 11 études de cohorte ont été analysées (parmi lesquelles 3 450 avaient une hypothyroïdie fruste). Les risques de morbidité et de mortalité coronarienne augmentaient avec les taux de TSH (respectivement $p < 0,001$ et $p = 0,005$) ; après ajustement sur l'âge, le sexe et les facteurs de risque cardiovasculaires pré-existants (TA, tabagisme, cholestérol total, diabète), ils étaient associés de manière significative avec un taux de TSH entre 10 et 19,9 mUI/L : HR=1,86 (IC 95% 1,22-2,82) pour la morbidité coronarienne, HR=1,54 (IC 95% 1,07-2,28) pour la mortalité coronarienne.
- Gencer et al. ont inclus dans leur revue les études de cohorte prospectives ayant comparé le d'insuffisance cardiaque dans un groupe de personnes atteintes d'hypothyroïdie fruste et chez des personnes euthyroïdiennes (31). La recherche bibliographique a porté sur les bases Medline et EMBASE de 1950 à juin 2011 (pas de restriction de langage). Au total, les données individuelles de 25 390 personnes issues de 6 études de cohorte ont été analysées (parmi lesquelles 2 070 avaient une hypothyroïdie fruste). Le risque d'insuffisance cardiaque augmentait avec les taux de TSH ($p < 0,01$) ; après ajustement sur l'âge, le sexe et les facteurs de risque cardiovasculaires pré-existants, le risque d'insuffisance cardiaque était significativement plus élevé chez les personnes avec un taux de TSH entre 10 et 19,9 mUI/L : HR=1,59 (IC 95% 1,15-2,19).

Néanmoins, aucune étude randomisée incluant un effectif suffisant de patients n'a mis en évidence d'effet de la lévothyroxine sur la morbidité ou la mortalité cardiovasculaire chez les personnes atteintes d'hypothyroïdie fruste.

L'étude TRUST (24), publiée en 2017, est une étude contrôlée randomisée en double aveugle, européenne, multicentrique, ayant comparé deux groupes de personnes de plus de 65 ans atteintes d'hypothyroïdie fruste : un groupe (n = 368) a reçu de la lévothyroxine et un autre (n = 369) un placebo. Le critère d'évaluation principal était le changement du score de qualité de vie à 1 an (symptômes et fatigue) ; le critère secondaire était les événements cardio-vasculaires. L'âge moyen des personnes était de 74 ans et 54 % étaient des femmes. Le taux moyen de TSH à l'inclusion était de $6,4 \pm 2,0$ mUI/l (extrêmes 4,6 à 20). À noter que moins de 5 % des patients de cette étude avaient une TSH > 10 mUI/L. Le suivi médian était de 17 mois.

L'étude n'a pas permis de montrer de bénéfice clinique du traitement par thyroxine à 1 an : les scores de symptômes et de fatigue ne différaient pas de manière significative entre les groupes, même si le taux moyen de TSH était significativement plus faible dans le groupe traité : 3,6 mUI/l dans le groupe lévothyroxine vs 5,5 mUI/l dans le groupe placebo. La réduction de la TSH a atteint son maximum au bout de 6 à 8 semaines. Aucune différence

significative d'événements et de mortalité cardio-vasculaires n'a été observée. Le groupe traité par thyroxine ne présentait pas plus d'effets indésirables, ni d'arrêts de traitements que le groupe placebo.

Une méta-analyse récente a retrouvé une diminution significative de la TSH mais pas d'amélioration significative de la qualité de vie et des symptômes d'hypothyroïdie chez des sujets adultes atteints d'hypothyroïdie fruste et traités par traitement hormonal thyroïdien (25). Cette méta-analyse incluait principalement des personnes avec TSH entre 4 et 10 mUI/L et n'est pas de nature à modifier le message.

Étaient incluses dans la méta-analyse les études contrôlées randomisées ayant comparé un groupe de personnes traitées par hormones thyroïdiennes (triiodothyronine, thyroxine) pendant au moins 1 mois et un groupe ayant eu un placebo ou n'ayant pas reçu de traitement ; le suivi minimum requis était de 3 mois. La recherche bibliographique a porté sur les bases Medline, EMBASE, *clinicalTrials.gov*, *Web of Science*, *Cochrane Library*, *Central, Emcare*, et *Academic Search Premier* jusqu'en juillet 2018 (pas de restriction de langage). Le critère d'évaluation principal était la qualité de vie générale et la qualité de vie liée aux symptômes d'hypothyroïdie ; les symptômes dépressifs, la fatigue, les fonctions cognitives, la douleur, la force musculaire, la tension artérielle, l'indice de masse corporelle (IMC), les événements cardio-vasculaires, la mortalité et les effets secondaires étaient des critères d'évaluation secondaires.

Au total, 21 études ont été retenues (2 192 patients randomisés). L'âge moyen variait de 32 à 74 ans, le pourcentage de femmes de 46 à 100 % et le taux initial de TSH de 4,4 à 12,8 mUI/l. Seules 2 études (n = 99) incluaient des personnes avec TSH > 10 mUI/L. Le traitement par hormone thyroïdienne (durée 3 à 18 mois) était associé avec une diminution significative du taux de TSH par rapport au placebo (0,5-3,7 mUI/L vs 4,6-14,7 mUI/L) ; la qualité de vie ne différait pas de manière significative entre les groupes (n = 796 ; DMS³ - 0,11; IC 95 % - 0,25 à 0,03 ; I2 = 66,7 %), de même que les symptômes d'hypothyroïdie (n = 858 ; DMS, 0,01 ; IC 95 % - 0,12 à 0,14 ; I2 = 0,0 %). Les autres critères secondaires évalués (dont la tension artérielle) ne différaient pas non plus de manière significative entre les groupes. La qualité des données était jugée modérée à élevée. À noter le poids important de l'étude TRUST dans la méta-analyse (33 % des patients).

6.3.3. Message 8

► Message

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.

Le dosage de la T4L peut être utile s'il y a une difficulté d'équilibration ou une discordance entre la clinique et la biologie.

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, des modulations du traitement et/ou de nouveaux dosages biologiques.

► Données bibliographiques

Les recommandations s'accordent sur le dosage de la TSH quelques semaines après le début du traitement (10, 16, 18, 23) (le plus souvent 6-8 semaines après) et après un changement de dose (18, 23) ou de spécialité (23, 26, 27). La Société de la thyroïde d'Amérique latine (18), l'INESSS (22) et la Caisse nationale de l'assurance maladie (21) indiquent que le dosage de la T4 peut être utile au début du traitement par lévothyroxine, notamment tant que la TSH est augmentée.

- *British Thyroid Association* 2016 (16) : le but du traitement substitutif est de restaurer le bien-être physique et psychologique de la personne et de ramener le taux de TSH dans des valeurs normales (1/++0). Après initia-

³ Différence moyenne standardisée : l'effet du traitement était considéré comme faible si la DMS était à 0,2, modéré si elle était à 0,5 et élevée à 0,8.

tion d'un traitement de substitution, la TSH devrait être contrôlée 6-8 semaines après et la dose de lévothyroxine ajustée jusqu'à ce que la TSH soit stable. La TSH devrait être contrôlée ensuite 4 à 6 mois après puis annuellement (1/+00).

- *American Thyroid Association 2014 (27)* : parce que l'utilisation de spécialités différentes peut entraîner une variation des taux de TSH, un changement de formulation de lévothyroxine nécessite un nouveau dosage de TSH (niveau de preuve bas, recommandation faible).
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) 2014 (22) : le dosage de la T4L est recommandé, notamment pour le suivi des personnes recevant une thérapie de remplacement avec thyroxine tant que la TSH est augmentée.
- *European Thyroid Association 2013 (10)* : le taux de TSH devrait être réévalué 2 mois après l'initiation du traitement substitutif et les adaptations du traitement réalisées en fonction.
- Société de la thyroïde d'Amérique latine 2013 (18) : elle recommande le dosage de TSH 6 à 8 semaines après tout changement de dose de lévothyroxine ou tout changement de traitement puis annuellement après atteinte de l'euthyroïdie. La T4L peut être dosée dans les débuts du traitement (grade D).
- *American Association of Clinical Endocrinologists/American Thyroid Association 2012 (23)* : chez les personnes traitées pour hypothyroïdie, un dosage de TSH est recommandé 4 à 8 semaines après le début du traitement ou après un changement de dose ou de présentation. Une fois la dose adéquate de lévothyroxine déterminée, le dosage de TSH devrait être réalisé 6 mois après puis tous les 12 mois, voire plus fréquemment si la situation clinique le nécessite (grade B, niveau de preuve 2).

En 2018, l'ANSM a rappelé que « En cas de changement entre 2 spécialités à base de lévothyroxine, une surveillance est nécessaire. Chez certains patients, le maintien de l'équilibre thérapeutique doit être confirmé par une évaluation clinique, voire biologique si nécessaire au travers d'un contrôle de TSH réalisé entre 6 et 8 semaines après le changement de traitement » (26).

Par ailleurs, la Caisse nationale de l'assurance maladie (21) rappelle qu'en première intention, le dosage isolé de TSH est suffisant pour le diagnostic et la surveillance des dysthyroïdies dans la quasi-totalité des cas. Le dosage de la T4L est indiqué notamment au suivi initial des patients recevant une thérapie de remplacement par thyroxine tant que la TSH est augmentée.

6.3.4. Message 9

► Message

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.

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.

Les conditions de prise du médicament (notamment par rapport aux repas) et les modalités de surveillance doivent être explicitées.

► Données bibliographiques

Plusieurs recommandations soulignent la nécessité de ne pas changer de traitement par lévothyroxine quand une personne est bien équilibrée avec une spécialité :

- *American Thyroid Association 2014 (27)* : les « switches » en différentes spécialités de lévothyroxine pourraient potentiellement entraîner des variations des doses administrées et doivent être généralement évités (niveau de preuve bas, recommandation faible).
- Société de la thyroïde d'Amérique latine 2013 (18) : pour prévenir les variations de bioéquivalence entre différents produits, il est suggéré d'éviter les changements de lévothyroxine pendant le traitement (grade D).

L'ANSM rappelle que « Pour les patients traités par les spécialités pérennes sur le marché qui sont bien équilibrés et sans effet indésirable, il n'y a pas lieu de changer le traitement » (26).

Deux documents élaborés par l'*American Thyroid Association (ATA)*, l'*Endocrine Society (ES)* et l'*American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)* ont été transmis par l'Association française des malades de la thyroïde concernant les risques liés au changement de spécialité de lévothyroxine (28, 29).

6.4. Thème « Suivi d'une personne traitée pour hypothyroïdie »

6.4.1. Message 10

► Message

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.

L'examen annuel doit permettre de vérifier l'efficacité du traitement sur les symptômes d'hypothyroïdie et sur la TSH ainsi que sa bonne tolérance par la personne. Si dans l'intervalle la personne ressent la réapparition de symptômes évocateurs de déséquilibre thyroïdien, il est nécessaire qu'elle consulte son médecin.

► Données bibliographiques

- *British Thyroid Association* 2016 (16) : une fois qu'une personne est équilibrée, il est recommandé de vérifier la TSH sérique chaque année (1/+00).
- *European Thyroid Association* 2013 (10) : une fois que les personnes atteintes d'hypothyroïdie fruste ont commencé le traitement par L-thyroxine, la TSH sérique doit être surveillée au moins une fois par an par la suite (grade fort, niveau de preuve 2).
- Société de la thyroïde d'Amérique latine 2013 (18) : elle recommande une surveillance annuelle une fois l'euthyroïdie atteinte (grade D).
- *American Association of Clinical Endocrinologists/American Thyroid Association* 2012 (23) : les personnes traitées pour une hypothyroïdie établie doivent avoir des mesures de la TSH sérique effectuées 4-8 semaines après le début du traitement ou après un changement de dose ou de présentation. Une fois qu'une dose de remplacement adéquate a été déterminée, les mesures de TSH périodiques doivent être effectuées après 6 mois et ensuite à des intervalles de 12 mois, ou plus fréquemment si la situation clinique en décide autrement (grade B, niveau de preuve 2).

7. Réunions du groupe de travail

7.1. Réunion du 7 septembre 2018

En préambule, le champ de la fiche pertinence a été précisé : la fiche concerne les différentes formes d'hypothyroïdies de l'adulte (frustes ou avérées), congénitales ou non, quel que soit l'âge. Elle ne concerne pas certaines situations comme l'insuffisance thyroïdienne centrale (hypothyroïdie centrale), la résistance aux hormones thyroïdiennes et les suites immédiates de thyroïdectomie. Elle ne s'applique pas à la femme enceinte. Il a été précisé que cette fiche était destinée aux professionnels de santé : endocrinologues, médecins généralistes, biologistes, cardiologues, gériatres. Les membres du groupe de travail ont souhaité ajouter à cette liste les gynécologues-obstétriciens concernés, même si la femme enceinte n'est pas le champ de cette fiche, car l'hypothyroïdie concerne principalement les femmes, tout au long de leur vie, notamment au moment de la ménopause. Le groupe a insisté sur la nécessité d'associer l'ensemble des parties prenantes (organismes professionnels et associations de patients) à la validation et à l'endossement de cette fiche pertinence.

Il a été rappelé que les messages contenus dans la fiche pertinence ne devaient s'appuyer que sur des recommandations déjà existantes et faisant l'objet d'un consensus. D'autres sujets nécessitant des recommandations ont été listés par le groupe de travail et devront être traités lors du prochain travail de recommandations prévu en 2020 :

- l'hypothyroïdie chez la femme enceinte (avant la conception, pendant la grossesse et en *post-partum*) ;
- l'hypothyroïdie chez la personne âgée ;
- l'hypothyroïdie médicamenteuse ;
- l'insuffisance thyroïdienne (existence de recommandations européennes récentes) ;
- les méthodes d'instauration et d'adaptation posologique du traitement substitutif ;
- les traitements substitutifs combinés.

Par ailleurs, il a été souligné l'opportunité d'élaborer un outil de décision partagé concernant la réalisation d'une échographie thyroïdienne face à la suspicion d'un nodule thyroïdien.

Le groupe a souhaité :

- que soit clarifié dans la fiche et le rapport d'élaboration ce qui relève de l'hypothyroïdie fruste et ce qui relève de l'hypothyroïdie avérée, et définir les deux situations ;
- que soit rappelée la marge thérapeutique étroite de la lévothyroxine ;
- insister sur l'importance de prendre en compte non seulement la biologie mais aussi la clinique et le ressenti de la personne pour le diagnostic, l'instauration du traitement et le suivi.

Le groupe a travaillé sur les différents messages de la fiche pertinence.

- Thème dépistage : il y avait consensus du groupe sur l'absence d'indication du dosage de TSH en population générale en l'absence de signes cliniques évocateurs d'hypothyroïdie.
- Thème diagnostic :
 - Le groupe était d'accord sur le fait que, pour le diagnostic initial d'une hypothyroïdie, la TSH est un examen de première intention et qu'en cas de TSH anormale, il est nécessaire de doser la T4L. En revanche, une TSH normale ne permet pas d'affirmer l'euthyroïdie (notamment dans le cas des hypothyroïdies d'origine centrale). Il faut par ailleurs prendre en compte le *set point* (point d'équilibre) de chaque personne, la clinique et le ressenti de la personne. Il a été rappelé que la TSH réagissait de façon logarithmique aux variations de T4 (une petite variation de T4 entraîne une grande variation de TSH). Par ailleurs, il a été souhaité que soient précisés dans le rapport les signes cliniques de l'hypothyroïdie qui sont souvent peu spécifiques et variables.
 - Une discussion a eu lieu sur l'intérêt du dosage de la T3L en diagnostic initial. La T3 reflète moins bien la fonction thyroïdienne que la T4 et son dosage est moins fiable. La T3 peut rester normale en présence

d'une hypothyroïdie modérée et s'abaisser dans des circonstances ne comportant pas de pathologie thyroïdienne. Le dosage de la T3L n'a donc pas d'intérêt dans le diagnostic initial d'une hypothyroïdie.

- ▶ Il y avait consensus du groupe sur l'intérêt de répéter le dosage de TSH 2-3 mois après en cas de TSH entre 4 et 10 mUI/L du fait de la possibilité d'une augmentation de TSH transitoire non liée à une pathologie thyroïdienne. Il a également été souligné l'intérêt de répéter le dosage dans le cadre du diagnostic initial devant la persistance de signes cliniques évocateurs d'hypothyroïdie. Par ailleurs, les valeurs de référence pour la TSH ont été discutées, notamment le seuil à 4 mUI/L. En l'absence de nouvelle recommandation sur ce sujet, le groupe n'a pas modifié le message sur ce point.
- ▶ Le GT a souhaité qu'un message soit inséré concernant le dosage des anti-TPO. Ce dosage n'a pas d'intérêt pour le diagnostic initial d'hypothyroïdie mais il est utile pour en déterminer l'étiologie auto-immune et pour évaluer le risque d'évolution d'une hypothyroïdie fruste vers une hypothyroïdie avérée. Il a été précisé qu'en cas de positivité des anti-TPO, il était inutile de renouveler le dosage. Le groupe a également insisté sur l'absence d'indications pour le dosage des autres anticorps antithyroïdiens.
- Thème traitement :
 - ▶ Le groupe de travail a insisté sur la nécessité d'un dosage préalable de TSH avant toute initiation de traitement compte tenu des mauvaises pratiques de prescription sur ce point (voir l'enquête menée en 2013 par l'ANSM à partir du SNIIRAM).
 - ▶ Il y avait consensus du groupe sur la recommandation de traitement par lévothyroxine en cas d'hypothyroïdie fruste, si le taux de TSH est supérieur à 10 mUI/L de manière persistante (sur au moins 2 dosages). Une mention sur l'évaluation de la balance bénéfique/risque plus incertaine chez la personne âgée a été rajoutée.
 - ▶ Le groupe a souhaité insérer un message sur les indications du dosage de la TSH lors de l'initiation/l'adaptation du traitement substitutif : dosage 6 à 8 semaines après le traitement substitutif ou après un changement de dose. Ce message est complété par d'autres conseils concernant les modalités d'initiation/d'adaptation du traitement : importance d'être à l'écoute des symptômes de la personne traitée qui doit consulter si les symptômes persistent, nécessité d'une surveillance adaptée en cas de changement de spécialité compte tenu de la marge thérapeutique étroite de la thyroxine. Par ailleurs, le groupe a souligné l'importance d'éviter tout changement de spécialité quand une personne est bien équilibrée sous traitement.
 - ▶ Il y avait consensus du groupe sur le fait de doser la TSH annuellement chez la personne bien équilibrée sous traitement par lévothyroxine. Néanmoins, le groupe a rappelé que le suivi devait être clinique, à l'écoute de la personne et non pas seulement biologique. De même, quand on dit que la personne est bien équilibrée sous traitement, il faut comprendre équilibre au plan clinique avec disparition des symptômes et au plan biologique.

7.2. Réunion du 10 janvier 2019

La deuxième réunion du GT avait pour objectif de finaliser la fiche pertinence Hypothyroïdie après recueil de l'avis des parties prenantes. Ainsi, pour chacun des messages, les réponses des parties prenantes ont été relues, analysées et discutées par le GT.

Les discussions du groupe de travail ont été les suivantes :

Préambule

Dans cette fiche pertinence sur l'hypothyroïdie, on entend par :

- hypothyroïdie fruste : situation définie par un taux de thyrostimuline (TSH) élevé au-delà d'une limite fixée à 4 mUI/L sur au moins 2 prélèvements à 2-3 mois d'intervalle, sans anomalie de la concentration de thyroxine libre (T4L), ~~en présence ou non de signes cliniques évoquant une hypothyroïdie~~. L'hypothyroïdie fruste se substitue au terme d'hypothyroïdie infraclinique ou biologique ou compensée ;
- hypothyroïdie avérée : situation définie par la présence de signes cliniques d'hypothyroïdie, une TSH > 4 mUI/L et une T4L basse.

Cette fiche ne concerne pas certaines situations comme l'insuffisance thyroïdienne (hypothyroïdie centrale), la résistance aux hormones thyroïdiennes et les suites immédiates de thyroïdectomie. Elle ne s'applique pas à la femme enceinte.

Il est rappelé qu'en raison de la variabilité et de la non spécificité des signes cliniques et fonctionnels de l'hypothyroïdie, le diagnostic, la décision thérapeutique et le suivi reposent sur l'écoute, le dialogue et l'analyse clinique et biologique.

La discussion a porté sur la définition de l'hypothyroïdie fruste et sur la demande de l'AFMT de remplacer « en présence ou non de signes cliniques » par « peu ou pas de signes cliniques ».

Le GT a supprimé la notion de présence ou absence de signes cliniques compte tenu :

- de la variabilité de présentation clinique en cas d'hypothyroïdie fruste ;
- de la définition biologique dans les recommandations internationales ;
- du risque d'inciter des personnes asymptomatiques à se faire dépister si l'absence de signes cliniques était ainsi mentionnée alors que le dépistage en population générale asymptomatique n'est pas recommandé.

Le groupe a souligné de nouveau l'importance de l'écoute et du dialogue avec la personne. Comme l'a demandé l'AVST, la dernière phrase du préambule sur ce sujet a donc été surlignée en gras.

Le groupe a ainsi considéré que la substitution du terme d'hypothyroïdie infraclinique ou biologique par hypothyroïdie fruste était en soi un vrai progrès.

⇒ Accord de tous les participants à la réunion sur les modifications réalisées.

Message 1

En population générale, il n'est pas recommandé de réaliser un dosage de TSH s'il n'y a pas de signes cliniques évocateurs de dysthyroïdie.

La littérature scientifique ne permet pas d'établir l'intérêt d'un dépistage de l'hypothyroïdie en population générale.

La discussion a porté sur l'ajout d'une recommandation de dosage de TSH chez la personne âgée demandé par le CNP de gériatrie.

Le GT n'a pas retenu cette proposition car :

- les symptômes et signes cliniques sont souvent peu spécifiques dans cette population qui est également la plus à risque de dépistages et de traitements non justifiés ;
- la TSH est souvent perturbée (augmentée ou abaissée) en cas de maladie aiguë, d'hospitalisation et du fait de certains médicaments. L'hospitalisation n'est donc pas un moment pertinent pour diagnostiquer une dysthyroïdie chez la personne âgée ;
- l'ajout d'une recommandation de dosage de TSH chez la personne âgée risquerait de conduire à une surprescription. Par ailleurs, la mention de symptômes non spécifiques chez la personne âgée risquerait de brouiller le message qui concerne la population générale ;
- les dysthyroïdies chez la personne âgée font actuellement l'objet de travaux au sein de la SFE.

⇒ Accord de tous les participants à la réunion sur l'absence de modification du message.

Message 2

En présence de symptômes évocateurs d'hypothyroïdie, il est recommandé de prescrire le dosage de la TSH en première intention. Si le taux de TSH est anormal, il doit être recontrôlé et le dosage de T4L doit être réalisé.

À noter qu'en cas d'hypothyroïdie d'origine centrale, la TSH peut être normale ou basse.

La discussion a porté sur le dosage de la T4L en même temps que la TSH en première intention.

Le groupe a souligné une nouvelle fois les variations possibles des taux de TSH chez une même personne et la nécessité de ne pas traiter « dans l'urgence » mais après avoir pris le temps de confirmer le diagnostic et d'en discuter avec la personne en prenant en compte son ressenti et la clinique.

En revanche, si le biologiste constate que la TSH est élevée, il peut être amené à réaliser un dosage de T4L sur le même tube, **après avoir obtenu l'accord du prescripteur** (art. L 6211-8 du CSP).

⇒ Accord de tous les participants à la réunion sur l'absence de modification du message.

Message 3

Le dosage des anticorps anti-TPO n'est pas nécessaire pour le diagnostic d'hypothyroïdie. En revanche, il est utile pour rechercher une origine auto-immune éventuelle de la maladie. La positivité des anti-TPO est associée avec un risque plus élevé d'évolution qui augmente le risque évolutif d'une hypothyroïdie fruste vers une hypothyroïdie avérée.

En cas de positivité des anti-TPO, il est inutile de renouveler le dosage. Le dosage d'autres anticorps anti-thyroïdiens n'est pas indiqué.

La discussion a porté sur l'intérêt du dosage des anticorps antithyroglobuline. Leur dosage n'est actuellement pas recommandé car la recherche de ces anticorps peut être positive sans pathologie thyroïdienne.

Par ailleurs, le groupe a souhaité modifier le message pour mieux prendre en compte le risque d'évolution vers une hypothyroïdie avérée associée avec la présence d'anti-TPO mais non pas « due » aux anti-TPO.

⇒ Accord de tous les participants à la réunion sur les modifications réalisées.

Message 4

Si le taux de TSH n'est que modérément élevé (entre 4 et 10 mU/l) et que la T4 est normale, ou si les signes cliniques sont très évocateurs d'hypothyroïdie, il est recommandé de doser à nouveau la TSH et la T4L 2-3 mois à distance après le premier dosage les dosages initiaux avant de décider de débiter, ou non, un traitement.

Le taux de TSH peut être transitoirement augmenté sans diminution de la T4L et redevenir normal par la suite. 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.**

La discussion a porté sur le maintien dans le message de la mention « ou si les signes cliniques sont très évocateurs d'hypothyroïdie ». Cette phrase a été mal comprise après une relecture interne à la HAS : elle complique le message principal dont l'objectif est d'inciter le praticien à bien confirmer le diagnostic d'hypothyroïdie avant de proposer un traitement à la personne, tout en prenant en compte le ressenti de la personne et la clinique ; un point a été rajouté dans ce sens dans le message.

⇒ Accord de tous les participants à la réunion sur les modifications réalisées.

Message 5

Dans le diagnostic initial d'une hypothyroïdie, il n'y a pas lieu de prescrire un dosage de T3L.

Le diagnostic biologique initial d'une hypothyroïdie est basé sur le dosage de la TSH et de la T4L. L'intérêt du dosage de la T3L dans le diagnostic initial d'une hypothyroïdie n'est pas démontré. De plus, ce dosage expose à des explorations, voire des traitements inutiles en cas d'abaissement isolé 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.

La discussion a porté sur l'intérêt du dosage de la T3 L et la proposition de l'AVST de la doser au cours du suivi du traitement.

Le GT n'a pas retenu cette proposition compte tenu du fait que :

- le message ne porte que sur le diagnostic initial et non pas sur le suivi du sujet traité. Ce point ainsi que l'adaptation des posologies seront largement discutés lors des prochaines recommandations qui seront élaborées par la HAS ;
- au cours du diagnostic initial, le dosage de la T3L n'a pas démontré son intérêt ; on risquerait de traiter la biologie et non pas la personne.

⇒ Accord de tous les participants à la réunion sur l'absence de modification du fond du message.

Message 6

Le traitement par lévothyroxine ne doit pas être initié sans qu'il ne soit réalisé au préalable au moins un dosage de TSH.

Une enquête de pratique menée en 2013 à partir des données de remboursement de l'assurance maladie a montré que dans 30% des initiations de traitement par lévothyroxine, on ne retrouvait pas un dosage préalable de TSH.

Les parties prenantes n'ont pas demandé de correction sur le message.

⇒ Accord de tous les participants à la réunion sur l'absence de modification du message.

Message 7

En cas d'hypothyroïdie fruste, si le taux de TSH est supérieur à 10 mUI/L lors de 2 examens successifs, un traitement par lévothyroxine est recommandé doit être discuté avec la personne.

Le but du traitement par lévothyroxine est de prévenir l'évolution vers une hypothyroïdie avérée et ses conséquences. La balance bénéfique/risque du traitement dans cette situation chez les personnes âgées reste incertaine et doit être évaluée au cas par cas.

La discussion a porté sur la demande de précision de l'âge des personnes âgées.

Le groupe ne peut pas répondre à la question de l'âge qui dépend de l'état de la personne. En revanche, il a souhaité que « est recommandé » soit remplacé par « doit être discuté avec la personne » car on est dans une situation d'hypothyroïdie fruste avec T4L normale et il est nécessaire avant de traiter de prendre en compte notamment la clinique et le ressenti de la personne atteinte d'hypothyroïdie.

⇒ Accord de tous les participants à la réunion sur les modifications réalisées.

Message 8

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.

Le dosage de la T4L peut être utile s'il y a une difficulté d'équilibration ou une discordance entre la clinique et la biologie.

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, des modulations du traitement et/ou de nouveaux dosages biologiques.

~~Il est rappelé que la lévothyroxine est une molécule à marge thérapeutique étroite et que tout changement de spécialité nécessite une surveillance adaptée.~~

Message supplémentaire

Pour les personnes traitées par des spécialités sur le marché, qui sont bien équilibrées et sans effet indésirable, il n'y a pas lieu de changer de traitement.

Il est rappelé que la lévothyroxine est un médicament à marge thérapeutique étroite et que tout changement de spécialité nécessite une surveillance adaptée.

Les conditions de prise du médicament (notamment par rapport aux repas) et les modalités de surveillance doivent être explicitées.

La discussion a porté sur :

- l'ajout d'un message sur le fait de ne pas changer de traitement si la personne est bien équilibrée avec une spécialité sur le marché : ce message suit la recommandation de l'ANSM. Il est proposé d'en faire un nouveau message indépendant du message 8. Le groupe a par ailleurs souhaité insister sur l'importance de prendre son traitement au bon moment, notamment par rapport aux repas, et de bien l'expliquer à la personne ;
- la mise en place progressive du traitement chez certaines personnes âgées, notamment avec maladie coronarienne. Selon le groupe, cette pratique n'est pas toujours justifiée. L'ajout d'une mention sur ce point dans le message risquerait de brouiller l'objectif principal qui est de bien surveiller la personne traitée, notamment au début.

⇒ Accord de tous les participants à la réunion sur les modifications réalisées.

Message 9

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.

L'examen annuel doit permettre de vérifier l'efficacité du traitement sur les symptômes d'hypothyroïdie et sur la TSH ainsi que sa bonne tolérance par la personne. Si dans l'intervalle, la personne ressent la réapparition de symptômes **évocateurs de déséquilibre thyroïdien thyroïdiens**, il est nécessaire qu'elle consulte son médecin.

La discussion a porté sur :

- la demande d'ajout d'une information sur le *set point* : cette notion repose sur le fait que chez chaque personne, la TSH varie dans un intervalle donné, parfois plus étroit que l'intervalle de référence. Le groupe n'a pas souhaité insister sur cette notion dans le message qui est par ailleurs explicitée dans le rapport long. En effet, c'est une notion très conceptuelle et il apparaît plus important au groupe de travail de prendre en compte le ressenti de la personne ;
- concernant l'ajustement des doses de lévothyroxine, ce sujet sera traité dans les prochaines recommandations qui seront élaborées par la HAS.

⇒ Accord de tous les participants à la réunion sur les modifications réalisées.

8. Avis des parties prenantes

8.1. Parties prenantes sollicitées

- Association française des malades de la thyroïde
- Association Vivre sans thyroïde
- Collège de la médecine générale
- Conseil national professionnel de biologie médicale
- Conseil national professionnel de cardiologie
- Conseil national professionnel de gériatrie
- Conseil national professionnel de gynécologie-obstétrique
- Société française d'endocrinologie

8.2. Commentaires des parties prenantes

COMMENTAIRES FORME

Éléments (+)

Partie prenante	Commentaire
Association française des malades de la thyroïde	-
Association Vivre sans thyroïde	-
Collège de la médecine générale	Fiche très pertinente et pratique. Sa mise à disposition des médecins de différentes spécialités, sa diffusion, doivent être larges et fortes à la hauteur des enjeux des données présentées (30 % de prescription de levothyroxine sans dosage de TSH préalable !!)
CNP de biologie médicale	-
CNP de cardiologie	Pas de réponse
CNP de gériatrie	-
CNP de gynécologie-obstétrique	Pas de réponse
Société française d'endocrinologie	-

Éléments (-)

Partie prenante	Commentaire
Association française des malades de la thyroïde	-
Association Vivre sans thyroïde	-
Collège de la médecine générale	Quelques corrections de coquilles dans le rapport long : Page 5 : paragraphe 2.2 répétition est définie Même paragraphe, présentant peu ou pas « de » signes Page 12 : fois pendant 3 à – mois ???!!! Page 15 : pour TOUTES les personnes

Partie prenante	Commentaire
CNP de biologie médicale	-
CNP de cardiologie	Pas de réponse
CNP de gériatrie	-
CNP de gynécologie-obstétrique	Pas de réponse
Société française d'endocrinologie	-

COMMENTAIRES « PREAMBULE »

Dans cette fiche pertinence sur l'hypothyroïdie, on entend par :

- hypothyroïdie fruste : situation définie par un taux de thyroïdostimuline (TSH) élevé au-delà d'une limite fixée à 4 mUI/l sur au moins 2 prélèvements à 2-3 mois d'intervalle, sans anomalie de la concentration de thyroxine libre (T4L), en présence ou non de signes cliniques évoquant une hypothyroïdie. L'hypothyroïdie fruste se substitue au terme d'hypothyroïdie infraclinique ou biologique ou compensée ;
- hypothyroïdie avérée : situation définie par la présence de signes cliniques d'hypothyroïdie, une TSH > 4 mUI/l et une T4L basse.

Cette fiche ne concerne pas certaines situations comme l'insuffisance thyroïdienne (hypothyroïdie centrale), la résistance aux hormones thyroïdiennes et les suites immédiates de thyroïdectomie. Elle ne s'applique pas à la femme enceinte.

Il est rappelé qu'en raison de la variabilité et de la non spécificité des signes cliniques et fonctionnels de l'hypothyroïdie, le diagnostic, la décision thérapeutique et le suivi reposent sur l'écoute, le dialogue et l'analyse clinique et biologique.

Partie prenante	Commentaire
Association française des malades de la thyroïde	A <i>"en présence ou non de signes cliniques (...)"</i> ce qui signifie que la définition s'applique à <i>"quel que soit"</i> nous préférons de beaucoup "peu ou pas de signes cliniques (...)" qui fait clairement la différence avec les "hypothyroïdies avérées"
	Proposition « hypothyroïdie fruste : situation définie par un taux de thyroïdostimuline (TSH) élevé au-delà d'une limite fixée à 4 mUI/l, sur au moins 2 prélèvements à 2-3 mois d'intervalle, sans anomalie de la concentration de thyroxine libre (T4L), en présence ou non avec peu ou pas de signes cliniques évoquant une hypothyroïdie. L'hypothyroïdie fruste se substitue au terme d'hypothyroïdie infraclinique ou biologique ou compensée ; »
Association Vivre sans thyroïde	Tout à fait d'accord ! Surtout avec la dernière phrase (peut-être même mettre en gras « le diagnostic, la décision thérapeutique et le suivi reposent sur l'écoute, le dialogue et l'analyse clinique et biologique » ?)
Collège de la médecine générale	RAS
CNP de biologie médicale	-
CNP de cardiologie	Pas de réponse
CNP de gériatrie	-
CNP de gynécologie-obstétrique	Pas de réponse
Société française d'endocrinologie	-

COMMENTAIRES « MESSAGE 1 – DÉPISTAGE »

En population générale, il n'est pas recommandé de réaliser un dosage de TSH s'il n'y a pas de signes cliniques évocateurs de dysthyroïdie.

La littérature scientifique ne permet pas d'établir l'intérêt d'un dépistage de l'hypothyroïdie en population générale.

Partie prenante	Commentaire
Association française des malades de la thyroïde	
Association Vivre sans thyroïde	Tout a fait d'accord
Collège de la médecine générale	RAS
CNP de biologie médicale	-
CNP de cardiologie	Pas de réponse
CNP de gériatrie	Oui en population générale, mais pas forcément en population âgée. Ne peut-on pas ajouter : « Chez la personne âgée, il est légitime de réaliser un repérage de l'hypothyroïdie par un dosage de la TSH lors d'un évènement de santé important (comme une hospitalisation), ou lors d'une symptomatologie atypique (asthénie, perte d'autonomie) ».
CNP de gynécologie-obstétrique	Pas de réponse
Société française d'endocrinologie	-

COMMENTAIRES « MESSAGE 2 – DIAGNOSTIC »

En présence de symptômes évocateurs d'hypothyroïdie, il est recommandé de prescrire le dosage de la TSH en première intention. Si le taux de TSH est anormal, il doit être recontrôlé et le dosage de T4L doit être réalisé.

À noter qu'en cas d'hypothyroïdie d'origine centrale, la TSH peut être normale ou basse.

Partie prenante	Commentaire
Association française des malades de la thyroïde	<p>Nous souhaitons très vivement que soit clairement ouverte la possibilité pour le praticien de prescrire en 1ère intention un dosage de "T4L "simultanément avec celui de la "TSH" à tout le moins en cas de signes cliniques "très évocateurs" d'une Hypothyroïdie avérée"</p> <p>En termes de santé : Le "rapport bénéfique /risque" est incontestable : Il n'y a aucune espèce de risque supplémentaire à faire "TSH+T4L " par rapport à "TSH seule" et pour les patients chez qui la T4 serait effectivement basse cela permet d'intervenir un gain de 3 à 4 mois pour initier le traitement et donc pour faire disparaître leurs troubles</p> <p>En terme de d'économies (de bouts de chandelle, ...) : Le surcoût de TSH+T4L" en 1ère intention n'est que de 6 € 75 !!!. Si l'on prend en compte le surcoût inéluctable d'une 2ème consultation et d'un 2ème dosage ces 6€75 pour tous les dosages de TSH anormaux en 1ère intention ces quelques € sont plus que largement économisés. Il est des économies immédiates qui deviennent rapidement coûteuses.</p> <p>Mais pour nous l'essentiel c'est de ne pas prolonger inutilement les effets "évitablement" d'une Hypothyroïdie non traitée.</p> <p>Proposition « En présence de symptômes évocateurs d'hypothyroïdie, il est recommandé de prescrire le dosage de la TSH en première intention. Si le taux de TSH est anormal, il doit être recontrôlé et le dosage de T4L doit être réalisé. En présence d'un faisceau de signes cliniques d'une Hypothyroïdie avérée, il peut être indiqué de prescrire TSH +T4L en 1ère intention À noter qu'en cas d'hypothyroïdie d'origine centrale, la TSH peut être normale ou basse. »</p>
Association Vivre sans thyroïde	Si, malgré une TSH normale, les symptômes sont très évocateurs d'une hypothyroïdie (et que d'autres pathologies et carences ont été écartées), vérifier la T4L.
Collège de la médecine générale	RAS
CNP de biologie médicale	-
CNP de cardiologie	Pas de réponse
CNP de gériatrie	-
CNP de gynécologie-obstétrique	Pas de réponse
Société française d'endocrinologie	-

COMMENTAIRES « MESSAGE 3 – DIAGNOSTIC »

Le dosage des anticorps anti-TPO n'est pas nécessaire pour le diagnostic d'hypothyroïdie. En revanche, il est utile pour rechercher une origine auto-immune éventuelle de la maladie qui augmente le risque évolutif d'une hypothyroïdie fruste vers une hypothyroïdie avérée.

En cas de positivité des anti-TPO, il est inutile de renouveler le dosage. Le dosage d'autres anticorps antithyroïdiens n'est pas indiqué.

Partie prenante	Commentaire
Association française des malades de la thyroïde	-
Association Vivre sans thyroïde	En l'absence d'anti-TPO, le dosage des anticorps anti-Tg peut éventuellement apporter une information supplémentaire (présence d'une thyroïdite) ?
Collège de la médecine générale	RAS
CNP de biologie médicale	-
CNP de cardiologie	Pas de réponse
CNP de gériatrie	Mal formulé. Ne faut-il pas remplacer : « ... augmente le risque évolutif d'une hypothyroïdie... » Par « ... augmente le risque d'évolution d'une hypothyroïdie... »
CNP de gynécologie-obstétrique	Pas de réponse
Société française d'endocrinologie	-

COMMENTAIRES « MESSAGE 4 – DIAGNOSTIC »

Si le taux de TSH n'est que modérément élevé (entre 4 et 10 mU/l), que la T4 est normale, ou si les signes cliniques sont très évocateurs d'hypothyroïdie, il est recommandé de doser à nouveau la TSH et la T4L 2-3 mois après le premier dosage avant de décider de débiter, ou non, un traitement.

Le taux de TSH peut être transitoirement augmenté sans diminution de la T4L et redevenir normal par la suite. C'est pourquoi il est nécessaire de confirmer le diagnostic par de nouveaux dosages.

Partie prenante	Commentaire
Association française des malades de la thyroïde	-
Association Vivre sans thyroïde	Oui
Collège de la médecine générale	RAS
CNP de biologie médicale	Si le taux de TSH n'est que modérément élevé (entre 4 et 10 mU/l) <u>et que la T4L est normale ou que</u> les signes cliniques sont très évocateurs d'hypothyroïdie, il est recommandé
CNP de cardiologie	Pas de réponse
CNP de gériatrie	-
CNP de gynécologie-obstétrique	Pas de réponse
Société française d'endocrinologie	-

COMMENTAIRES « MESSAGE 5 – DIAGNOSTIC »

Dans le diagnostic initial d'une hypothyroïdie, il n'y a pas lieu de prescrire un dosage de T3L.

Le diagnostic biologique initial d'une hypothyroïdie est basé sur le dosage de la TSH et de la T4L. L'intérêt du dosage de la T3L dans le diagnostic initial d'une hypothyroïdie n'est pas démontré. De plus, ce dosage expose à des explorations, voire des traitements inutiles en cas d'abaissement isolé 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.

Partie prenante	Commentaire
Association française des malades de la thyroïde	-
Association Vivre sans thyroïde	Au cours du traitement, il peut être utile de doser la T3L en cas de persistance des symptômes malgré une TSH et T4L normales, pour vérifier l'existence d'un problème de conversion de la T4 en T3.
Collège de la médecine générale	RAS
CNP de biologie médicale ce syndrome de « basse T3 » est fréquent au cours de certains états pathologiques
CNP de cardiologie	Pas de réponse
CNP de gériatrie	-
CNP de gynécologie-obstétrique	Pas de réponse
Société française d'endocrinologie	Pourquoi la restriction dans le diagnostic INITIAL. Il n'est pas fait mention de circonstances où ce serait utile

COMMENTAIRES « MESSAGE 6 – TRAITEMENT »

Le traitement par lévothyroxine ne doit pas être initié sans qu'il ne soit réalisé au préalable au moins un dosage de TSH.

Une enquête de pratique menée en 2013 à partir des données de remboursement de l'assurance maladie a montré que dans 30% des initiations de traitement par lévothyroxine, on ne retrouvait pas un dosage préalable de TSH.

Partie prenante	Commentaire
Association française des malades de la thyroïde	
Association Vivre sans thyroïde	Tout a fait d'accord.
Collège de la médecine générale	RAS
CNP de biologie médicale	-
CNP de cardiologie	Pas de réponse
CNP de gériatrie	-
CNP de gynécologie-obstétrique	Pas de réponse
Société française d'endocrinologie	-

COMMENTAIRES « MESSAGE 7 – TRAITEMENT »

En cas d'hypothyroïdie fruste, si le taux de TSH est supérieur à 10 mUI/l lors de 2 examens successifs, un traitement par l'évothyroxine est recommandé.

Le but du traitement par l'évothyroxine est de prévenir l'évolution vers une hypothyroïdie avérée et ses conséquences. La balance bénéfice/risque du traitement dans cette situation chez les personnes âgées reste incertaine et doit être évaluée au cas par cas.

Partie prenante	Commentaire
Association française des malades de la thyroïde	
Association Vivre sans thyroïde	Oui
Collège de la médecine générale	RAS
CNP de biologie médicale	Préciser la population ciblée par le terme « personnes âgées » = à remplacer par « patients de plus de 65 ans ? 70 ans ? autre ? »
CNP de cardiologie	Pas de réponse
CNP de gériatrie	-
CNP de gynécologie-obstétrique	Pas de réponse
Société française d'endocrinologie	-

COMMENTAIRES « MESSAGE 8 – TRAITEMENT »

Le dosage de la TSH est recommandé 6-8 semaines après le début du traitement par l'évothyroxine ou après tout changement de dose ou de spécialité.

Le dosage de la T4L peut être utile s'il y a une difficulté d'équilibration ou une discordance entre la clinique et la biologie.

Lors de l'instauration ou de toute modification du traitement par l'évothyroxine, 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, des modulations du traitement et/ou de nouveaux dosages biologiques.

Il est rappelé que la l'évothyroxine est une molécule à marge thérapeutique étroite et que tout changement de spécialité nécessite une surveillance adaptée.

Partie prenante	Commentaire
Association française des malades de la thyroïde	<p>Affirmer que " compte tenu des risques de tout changement de spécialité il n'y a pas lieu de modifier un traitement cliniquement et biologiquement satisfaisant,</p> <p>Il s'agit là d'une donnée connue de longue date et toujours d'actualité. Nous souhaitons très vivement que la Bibliographie annexée au "Rapport soit complétée, comme notre représentant dans le Groupe de travail l'avait demandé, par 2 références majeures : " Joint Statement on the U.S. Food and Drug Administration's Decision Regarding Bioequivalence of Levothyroxine Sodium" Juin 2004) et " HENNESSEY et al. - Endocr Prat mai 2010- "Adverse event reporting in patients treated with levothyroxine".</p> <p>Vous noterez d'ailleurs dans sa dernière version le "document de l'ANSM à remettre aux patients" (avril 2018) dit à peu près la même chose que ce que nous demandons: "Si votre équilibre thyroïdien est maintenu ou en voie d'équilibre avec votre traitement actuel il n'y a pas lieu d'en changer" Une telle formulation nous conviendrait tout à fait.</p>

Partie prenante	Commentaire
	<p>C'est là une exigence forte des dizaines de milliers de patients qui ont été gravement victimes d'une substitution autoritaire qui leur a été imposée alors qu'ils étaient, souvent depuis des années, bien équilibrés cliniquement et biologiquement avec leur traitement précédent.</p> <p>Ajoutons que rappeler, pour la Lévothyroxine comme pour tout autre traitement, que <i>"l'on ne change une équipe qui gagne"</i> (ou dit autrement <i>"tout traitement efficace et bien toléré"</i>) devrait constituer une <i>"recommandation de base"</i> qu'il nous étonne, hélas, d'avoir à rappeler.</p> <p>Vous comprendrez donc qu'il s'agisse pour nous d'un point "FONDAMENTAL" sur lequel nous ne sommes pas disposés à transiger.</p> <p>Proposition « Il est rappelé que la lévothyroxine est une molécule à marge thérapeutique étroite et que compte tenu des risques de tout changement de spécialité il n'y a pas lieu de modifier un traitement cliniquement et biologiquement satisfaisant, et que tout changement de dose ou de spécialité nécessite une surveillance adaptée ».</p>
Association Vivre sans thyroïde	Oui
Collège de la médecine générale	Insister un peu plus sur cette marge thérapeutique étroite de la levothyroxine (qui peut être doit être expliquée au patient) qui a entraîné des problèmes de suivi et de dialogue ainsi que de crédibilité du corps médical face aux patients.
CNP de biologie médicale	-
CNP de cardiologie	Pas de réponse
CNP de gériatrie	-
CNP de gynécologie-obstétrique	Pas de réponse
Société française d'endocrinologie	<p>6-8 semaines après le début du traitement ou tout changement de dose... La répétition de « après » peut prêter à confusion et être compris comme immédiatement après changement.</p> <p>De plus le délai de 6-8 semaines démarre dès le début du TTT si la dose totale est administrée d'emblée, mais après l'arrivée à la dose calculée et prévue de thyroxine lorsque l'on introduit le ttt de façon progressive (sujet âgé)</p>

COMMENTAIRES « MESSAGE 9 – SUIVI D'UNE PERSONNE TRAITÉE POUR HYPOTHYROÏDIE »

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.

L'examen annuel doit permettre de vérifier l'efficacité du traitement sur les symptômes d'hypothyroïdie et sur la TSH ainsi que sa bonne tolérance par la personne. Si dans l'intervalle, la personne ressent la réapparition de symptômes thyroïdiens, il est nécessaire qu'elle consulte son médecin.

Partie prenante	Commentaire
Association française des malades de la thyroïde	Proposition Si dans l'intervalle, la personne ressent la réapparition de symptômes évocateurs de déséquilibre thyroïdien, il est nécessaire qu'elle consulte son médecin.
Association Vivre sans thyroïde	Notion du « set-point » ... En cas de persistance des symptômes d'hypothyroïdie malgré une TSH normale, si

Partie prenante	Commentaire
	les résultats laissent de la marge, essayer de voir si un ajustement de quelques microgrammes apporte une amélioration. Si malgré une TSH relativement basse et une T4 plutôt haute, les symptômes persistent, envisager un problème de conversion T4:T3 (voir point 5).
Collège de la médecine générale	RAS
CNP de biologie médicale	-
CNP de cardiologie	Pas de réponse
CNP de gériatrie	-
CNP de gynécologie-obstétrique	Pas de réponse
Société française d'endocrinologie	-

AUTRES COMMENTAIRES

Partie prenante	Commentaire
Association française des malades de la thyroïde	<p>Vous nous avez soumis une "FICHE DE PERTINENCE" et un "RAPPORT" (plus long et exhaustif) qui ont été rédigés avec la participation de diverses "parties prenantes" et notamment d'un des médecins de notre Association.</p> <p>Celui-ci nous a fait part de sa satisfaction quant à la qualité du travail et de l'écoute mutuelle au sein de ce groupe. Et de la qualité de vos représentantes. Qu'elles en soient vivement remerciées.</p> <p>Nous nous félicitons que sur de nombreux points les documents initiaux aient pu évoluer pour aboutir à des rédactions le plus souvent consensuelles.</p> <p>Ce projet de document a été étudié par notre "Conseil Scientifique" qui vous fait 3 propositions de modifications de la "FICHE".</p> <p>Vous les trouverez ci joint sous forme de "suivi de modifications sous Word" 'les éléments supprimés sont "en rouge", ceux qui s'y substituent "en bleu". Nous vous joignons un petit document explicatif.</p> <p>Nous insistons sur le caractère à nos yeux fondamental de l'ajout que nous souhaitons voir inscrit dans le "Message 8".</p> <p>S'agissant du "Rapport" il est trop volumineux pour que des suggestions rédactionnelles soient possibles. Nous souhaitons simplement que, si comme nous le souhaitons, nos propositions de modifications de la Fiche sont acceptées, des rédactions équivalentes soient insérées dans le "Rapport".</p>
Association Vivre sans thyroïde	<p>Document très bien fait et qui sera très utile. Mais nous craignons qu'une certaine catégorie de patients risque de rester sous-diagnostiquée et sous-traitée : ceux dont l'hypophyse n'est pas très réactive, chez qui la TSH n'est pas vraiment fiable et reste en-dessous de 4 malgré une T4L et T3L basses (sans qu'il s'agisse d'une véritable hypothyroïdie centrale).</p> <p>Important, <u>la clinique doit primer</u> : certains patients peuvent avoir besoin d'un traitement malgré des résultats encore « normaux », mais déjà très limités : TSH tout en haut de la norme, T4L (et T3L) tout en bas ... avec symptômes très évocateurs.</p> <p>Par ailleurs, souligner les différences individuelles (set-point) et l'importance d'un ajustement « fin » (beaucoup de médecins ne prescrivent que par dosages standard, ajoutant ou retirant 25 mcg, alors qu'il vaut souvent mieux, quand les résultats sont proches de l'objectif, de n'ajuster que par 12,5 ou même 6,25 mcg à la fois ...)</p> <p>3ème point, les personnes qui convertissent mal la T4 en T3 : indiquer que la T3L n'est pas utile au diagnostic initial, mais peut parfois être utile en cours de traite-</p>

Partie prenante	Commentaire
	ment (point 5)
Collège de la médecine générale	RAS
CNP de biologie médicale	-
CNP de cardiologie	Pas de réponse
CNP de gériatrie	-
CNP de gynécologie-obstétrique	Pas de réponse
Société française d'endocrinologie	-

9. Participants au groupe de travail

Dr Valérie Ertel-Pau et Dr Valérie Lindecker-Cournil, cheffes de projet du service évaluation de la pertinence des soins et amélioration des pratiques et des parcours, HAS

Dr Stéphanie Schramm, adjointe à la cheffe du service évaluation de la pertinence des soins et amélioration des pratiques et des parcours, HAS

Dr Gérard Chabrier, endocrinologue, Strasbourg

Pr Philippe Cornet, médecin généraliste, Paris

Dr Michel Gerson, endocrinologue, Colmar

Pr Bernard Goichot, endocrinologue, Strasbourg

Mme Muriel Londres, usager du système de santé, Pantin

Dr Marie-Liesse Piketty, biologiste, Paris

Dr Manuel Sanchez, gériatre, Paris

Dr Philippe Sopena, médecin généraliste/membre d'une association d'usagers du système de santé, Paris

10. Bibliographie

1. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Levothyrox® (levothyroxine) comprimés sécables nouvelle formule : suivi des patients à risque pendant la période de transition. Lettre aux professionnels de santé. Saint-Denis: ANSM; 2017.
<http://www.ansm.sante.fr/content/download/102363/1298187/version/1/file/DHPC-levothyrox-170302.pdf>
2. Haute Autorité de santé. Levothyroxine sodique. Avis de la commission de la transparence du 22 mars 2017. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017.
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16064_LEVOTHYROX_QD_INS_Avis2_CT16064.pdf
3. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Enquête de pharmacovigilance Levothyrox®. Saint-Denis: ANSM; 2018.
http://ansm.sante.fr/content/download/115249/1458453/version/2/file/Rapport_Levothyrox_CT-30-01-2018.pdf
4. 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.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2771abb19e99145678d17afb57c5ae0d.pdf
5. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Hypothyroid symptoms and the likelihood of overt thyroid failure: a population-based case-control study. *Eur J Endocrinol* 2014;171(5):593-602.
6. Chittawar S, Nagdeote A, Nair A, Kawre K, Dutta D. Spectrum of clinical symptomatology and its resolution following levothyroxine supplementation in primary and subclinical hypothyroidism: An Indian perspective. *Thyroid Res Pract* 2018;15:29-33.
7. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160(4):526-34.
8. Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(3):771-6.
9. Doucet J, Trivalle C, Chassagne P, Perol MB, Vuillermet P, Manchon ND, *et al.* Does age play a role in clinical presentation of hypothyroidism? *J Am Geriatr Soc* 1994;42(9):984-6.
10. European Thyroid Association, Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, *et al.* 2013 ETA Guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013;2(4):215-28.
11. Gerson M. Bon usage de la lévothyroxine chez l'adulte. Première partie : traitement substitutif de l'hypothyroïdie périphérique avérée. *Médecine* 2011;5(7):209-12.
12. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(3):1068-72.
13. Haute Autorité de santé, Société française d'endocrinologie. Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hypothyroidies_frustes_recommandations_vf.pdf
14. U.S. Preventive Services Task Force, LeFevre ML. Screening for thyroid dysfunction. *Ann Intern Med* 2015;162(9):641-50.
15. BMJ Best Practice. Primary hypothyroidism. London: BMJ; 2018.
<https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/535/pdf/535.pdf>
16. British Thyroid Association, Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, Boelaert K, Dayan C, *et al.* Management of primary hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2016;84(6):799-808.
17. Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, Sgarbi JA, Teixeira PF, Maciel LM, Mazeto GM, Vaisman M, *et al.* The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013;57(3):166-83.
18. Latin American Thyroid Society, Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, Andrada NC, *et al.* Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013;57(4):265-91.
19. Agency for Healthcare Research and Quality. Screening and treatment of subclinical hypothyroidism or hyperthyroidism. Executive summary. Rockville: AHRQ; 2011.
https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/related_files/hypothyroidism-hyperthyroidism-screening-treatment_executive.pdf
20. Agency for Healthcare Research and Quality. Screening and treatment of subclinical hypothyroidism or hyperthyroidism. Rockville: AHRQ; 2011.
https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/hypothyroidism-hyperthyroidism-screening-treatment_research.pdf

21. Caisse nationale de l'assurance maladie. Exploration et surveillance biologique thyroïdienne. Paris: CNAMTS; 2014.
https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/4967/document/exploration-surveillance-thyroïdienne_assurance-maladie.pdf
22. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Usage judicieux de 14 analyses biomédicales. Québec: INESSS; 2014.
https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Webinaires/Juin_2014/INESSS_Rapport-Usage_judicieux_14_analyses_biomedicales.pdf
23. American Association of Clinical Endocrinologists, Association AT, Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, *et al.* Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults. *Endocr Pract* 2012;18(6):988-1028.
24. Stott DJ, Rodondi N, Bauer DC. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017;377(14):e20.
25. Feller M, Snel M, Moutzouri E, Bauer DC, de Montmollin M, Aujesky D, *et al.* Association of thyroid hormone therapy with quality of life and thyroid-related symptoms in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;320(13):1349-59.
26. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Diversification de l'offre thérapeutique pour les patients atteints de troubles de la thyroïde. Saint-Denis: ANSM; 2018.
https://ansm.sante.fr/content/download/110671/1402129/version/4/file/LEVOTHYROXINE_document-professionnels-mai2018.pdf
27. American Thyroid Association, Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, *et al.* Guidelines for the treatment of hypothyroidism. *Thyroid* 2014;24(12):1670-751.
28. American Thyroid Association, Endocrine Society, American Association of Clinical Endocrinologists. Joint statement on the U.S. Food and Drug Administration's decision regarding bioequivalence of levothyroxine sodium. *Thyroid* 2004;14(7):486.
29. Hennessey JV, Malabanan AO, Haugen BR, Levy EG. Adverse event reporting in patients treated with levothyroxine: results of the pharmacovigilance task force survey of the American Thyroid Association, American Association of Clinical Endocrinologists, and the Endocrine Society. *Endocr Pract* 2010;16(3):357-70.
30. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, *et al.* Thyroid Studies Collaboration: Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010; 304: 1365–1374.
31. Gencer B, Collet TH, Virgini V, *et al.* Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from six prospective cohorts. *Circulation* 2012; 126: 1040–1049

Annexe 1. Stratégie de recherche documentaire

1. 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 les bases de données.

Tableau 1. Stratégie de recherche dans les bases de données Medline et Embase.

Type d'étude/sujet	Période	Nombre de références
Termes utilisés		
Hypothyroïdie		
Recommandations	01/2008 – 03/2018	153
Étape 1	<i>thyroid diseases/mot clé sans son arborescence OR hypothyroidism OR hyperthyroidism OR thyroiditis OR thyroid nodule)/de OR (hypothyroidism OR hyperthyroidism OR thyroid nodule*)/ti</i>	
ET		
Étape 2	<i>(consensus OR guideline* OR position paper OR recommendation* OR statement*)/ti OR (Health Planning Guidelines OR Consensus Development OR Practice Guideline)/de OR (Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH OR Guideline OR Practice Guideline)/pt</i>	

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract

2. Sites consultés

Ont été consultés les sites Internet institutionnels, les sites des organismes publiant des recommandations ou des rapports d'évaluation technologique ainsi que les sites des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – ANSM
Ameli

Association francophone de chirurgie endocrinienne – AFCE

Bibliothèque interuniversitaire de santé - BIUS

Bibliothèque médicale Lemanissier

Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMef

Expertises collectives de l'INSERM

Haute Autorité de santé - HAS

Ministère des Solidarités et de la Santé

ORL France

Société française d'endocrinologie - SFE

Société française de médecine générale – SFMG

Société française de radiologie – SFR

Société française d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou – SFORL

Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ

American Academy of Family Physicians - AAFP

American Association of Clinical Endocrinologists - AACE

American Association of Endocrine Surgeons – AAES

American College of Physicians – ACP

American Thyroid Association – ATA

Australian Clinical Practice Guidelines

Best Practice

British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons - BAETS

British Association of Surgical Oncology - BASO

British Thyroid Association - BTA

British Thyroid Foundation - BTF

Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE

Centre for Reviews and Dissemination databases

Clinical Practice Guidelines Portal

CMA Infobase

Cochrane Library

Collège des médecins du Québec
College of Physicians and Surgeons of Alberta - CPSA
Department of Health - DH
Endocrine Society
European Society for Paediatric Endocrinology - ESPE
European Society of Endocrinology - ESE
European Thyroid Association - ETA
Guidelines and Audit Implementation Network - GAIN
Guidelines and Protocols Advisory Committee - GPAC
Guidelines International Network - GIN
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux - INESSS
Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI
Kaiser Clinical guidelines
National Guideline Clearinghouse - NGC
National Health and Medical Research Council - NHMRC
National Health Services - NHS
National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
National Institutes of Health - NIH
New Zealand Guidelines Group - NZGG
NHS Evidence
Public Health England
Royal Australasian College of Surgeons - RACS
Royal Australian College of General Practitioners - RACGP
Royal College of General Practitioners - RCGP
Royal College of Physicians
Royal College of Surgeons of England - RCSE
Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN
Singapore Ministry of Health
Société scientifique de médecine générale (Belgique) - SSMG
Society for Endocrinology
Thyroid Federation International
Toward Optimized Practice
Tripdatabase
U.S. Preventive Services Task Force - USPSTF
Veterans affairs, Dep. of Defense Clinical practice guidelines

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

3. Résultats

Nombre de références identifiées : 236
Nombre de références analysées : 89
Nombre de références retenues : 29

4. Veille

En complément, une mise à jour a été effectuée sur les bases de données jusqu'en octobre 2018.

Annexe 2. Documents de recommandations retenus

Tableau 2. Méthode d'élaboration des documents de recommandations retenus

Promoteur, date de publication (année), référence	Titre	Méthode d'élaboration	Grade des recommandations/niveau de preuve
		Revue systématique de la littérature : oui (base Medline, période de recherche NR) + recommandations de l'ATA et de l'ETA	Méthode de gradation GRADE
<i>British Thyroid Association</i> , 2016 (16)	<i>Management of primary hypothyroidism</i>	Consensus professionnel parmi les membres de l'association + relecture par des sociétés savantes d'endocrinologie, de biologie, de médecins généralistes et par des associations de patients	Force des recommandations : - 1 : forte - 2 : faible
		Actualisation de recommandations de 2011	Niveau de preuve des études : +++ : élevé ++0 : modéré
		Pas de financement externe des recommandations	+00 : faible
		Conflits d'intérêts déclarés	000 : insuffisant
<i>U.S. Preventive Services Task Force</i> , 2015 (14)	<i>Screening for thyroid dysfunction</i>	Revue systématique de la littérature : oui (bases Ovid Medline, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, the Cochrane Database of Systematic Reviews, de 2002 à juillet 2014)	Grade des recommandations: - A : intervention recommandée, certitude élevée d'un bénéfice substantiel - B : intervention recommandée, certitude élevée d'un bénéfice modéré ou certitude modérée d'un bénéfice modéré - C : intervention recommandée pour certains patients selon l'avis du médecin et les préférences du patient, certitude modérée d'un bénéfice faible - D : intervention non recommandée, certitude modérée ou élevée que l'intervention n'a pas de bénéfice ou que les risques sont supérieurs aux bénéfices - I : les preuves sont insuffisantes pour évaluer la balance bénéfice/risque de l'intervention
		Relecture externe (7 experts) + consultation publique	
		Pas de financement privé des recommandations	
		Conflits d'intérêts déclarés : absence	
		Actualisation des recommandations de 2004	

Promoteur, date de publication (année), référence	Titre	Méthode d'élaboration	Grade des recommandations/niveau de preuve
American Association, (27)	Thyroid Guidelines for the treatment of hypothyroidism 2014	Revue systématique de la littérature : oui (base Medline, période de recherche NR) Groupe de travail pluriprofessionnel : 5 méthodologistes, 7 endocrinologues dont 1 pédiatrique, 1 spécialiste en éthique Relecture externe par les membres de l'ATA. Pas de financement par l'industrie des recommandations Conflits d'intérêts déclarés : absence	Grade des recommandations : - fortes : bénéfiques clairement supérieurs aux risques ou inversement - faibles : plus faible balance bénéfice/risque
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, 2014 (22)	Usage judicieux de 14 analyses biomédicales	Revue systématique de la littérature : oui (bases Medline, Cochrane, UpToDate, période de recherche : jusqu'en mai 2013) Comité scientifique interne à l'INESSS + relecture externe par 8 experts Financement : fonds publics Conflits d'intérêts déclarés : absence	Grade des recommandations et niveau de preuve en fonction des sources retenues
European Association, (10)	Thyroid 2013 2013 ETA Guideline: management of subclinical hypothyroidism	Revue systématique de la littérature : oui (base Medline, période de recherche 1970-mars 2013), articles retenus : recommandations de bonne pratique, évaluations technologiques et revues systématiques Consensus professionnel parmi les membres de l'association Pas de financement externe des recommandations Conflits d'intérêts déclarés : absence	Méthode de gradation GRADE Force des recommandations : - forte : recommandation cliniquement importante, applicable à la plupart des patients, des circonstances - faible : recommandation applicable à certains patients ou certaines circonstances Niveau de preuve des études : 1 : élevé : essais randomisés 2 : modéré : essais randomisés de faible puissance ou études observationnelles de grande taille 3 : faible : séries de cas, rapports de cas, avis d'experts

Promoteur, date de publication (année), référence	Titre	Méthode d'élaboration	Grade des recommandations/niveau de preuve
<i>Latin American Thyroid Society</i> , 2013 (18)	<i>Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism</i>	Revue systématique de la littérature : oui (bases Medline, Lilacs, SciELO, période de recherche NR) Consensus professionnel parmi les membres de la société Financement : NR Conflits d'intérêts déclarés : absence	Grade des recommandations sur le diagnostic: - A : basée sur des études de cohorte prospectives, unicentriques, évaluation par rapport à un <i>gold standard</i> - B : basée sur des études de cohorte exploratoires ou sur le suivi de patients du groupe contrôle d'essais randomisés ; études uni ou multicentriques, prospectives ou rétrospectives - C : basée sur des études cas-témoins ou séries de cas ou études de cohorte de faible qualité - D : avis d'experts Grade des recommandations sur le traitement : - A : basée sur des essais randomisés (avec intervalles de confiance des résultats étroits) - B : basée sur des essais randomisés de moindre qualité ou des études de cohorte ou cas-témoins de bonne qualité - C : basée sur des séries de cas ou des études de cohorte ou cas-témoins de moindre qualité - D : avis d'experts
<i>Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism</i> , 2013 (17)	<i>The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults</i>	Revue systématique de la littérature : oui (bases Medline, Embase, SciELO ciLilacs, période de recherche NR) Consensus professionnel parmi les membres de l'association Financement externe des recommandations : NR Conflits d'intérêts déclarés : absence	Grade des recommandations : - A : basée sur des études expérimentales ou observationnelles de bon niveau de preuve - B : basée sur des études expérimentales ou observationnelles de moins bon niveau de preuve - C : basée sur des études non contrôlées - D : basée sur des avis d'experts
<i>American Association of Clinical Endocrinologists et American Thyroid Association</i> (23)	<i>Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults</i>	Revue systématique de la littérature : oui (base Medline, période de recherche NR) Consensus professionnel parmi les membres de l'association Financement externe des recommandations : NR Conflits d'intérêts déclarés	Grade des recommandations : - A : basée sur des études de niveau 1 (essais contrôlés randomisés) ou 2 (études contrôlées prospectives randomisées (faible effectif) ou non + consensus des 2/3 des professionnels - B : basée sur des études de niveau 1, 2 ou 3 (autres études) + consensus des 2/3 des professionnels - C : basée sur des études de niveau 2 ou 3 ou avis d'experts + consensus des 2/3 des professionnels

Promoteur, date de publication (année), référence	Titre	Méthode d'élaboration	Grade des recommandations/niveau de preuve
Haute Autorité de Santé/SFE, 2007 (13)	<i>Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge</i>	<p>Revue systématique de la littérature : oui (base Medline, Pascal, <i>the Cochrane Library</i>, période de recherche : de janvier 1992 à septembre 2006)</p> <p>Groupe de travail pluridisciplinaire (endocrinologues, médecin interniste, médecins généralistes, biologiste, gynécologues, psychiatre) et groupe de lecture pluridisciplinaire (endocrinologues, médecin interniste, médecins généralistes, biologiste, gynécologues, psychiatre, gériatres, pédiatres)</p> <p>Financement des recommandations : fonds publics</p>	<p>- D : basée sur des études de niveau 3 ou avis d'experts +/- consensus des 2/3 des professionnels</p> <p>Grade des recommandations de la HAS :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A : preuve scientifique établie : fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées - B : présomption scientifique : fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte - C : faible niveau de preuve : fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4)

Fiche descriptive

Titre	Fiche pertinence « Hypothyroïdie »
Méthode de travail	Méthode d'élaboration des fiches mémo et des fiches pertinence (HAS, 2016)
Objectif(s)	Améliorer la qualité des soins par la prescription appropriée de bilan thyroïdien et de traitement substitutif
Patients ou usagers concernés	La fiche concerne les personnes adultes atteintes d'une hypothyroïdie (fruste ou avérée), congénitale ou non, quel que soit l'âge. Elle ne concerne pas certaines situations comme l'insuffisance thyroïdienne centrale (hypothyroïdie centrale), la résistance aux hormones thyroïdiennes et les suites immédiates de thyroïdectomie. Elle ne s'applique pas à la femme enceinte
Professionnel(s) concerné(s)	Principalement endocrinologues, médecins généralistes, biologistes hospitaliers et libéraux, gériatres, cardiologues, gynécologues-obstétriciens
Demandeur	Direction générale de la santé
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation de la pertinence des soins et amélioration des pratiques et des parcours
Financement	Fonds publics
Pilotage du projet	Coordination : V. ERTEL-PAU et V. LINDECKER-COURNIL (cheffes de projet, HAS, service évaluation de la pertinence des soins et amélioration des pratiques et des parcours) (cheffe de service : MH. RODDE-DUNET, adjointe : S. SCHRAMM) Secrétariat : I. LE PUIL
Recherche documentaire	De janvier 2008 à octobre 2018 (cf. stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 1) Réalisée par V. HENRY, avec l'aide de Y. LOMBRY (cheffe du service documentation – veille : F. PAGES)
Auteurs du rapport d'élaboration	V. ERTEL-PAU et V. LINDECKER-COURNIL (cheffes de projet, HAS, service évaluation de la pertinence des soins et amélioration des pratiques et des parcours)
Participants	Organismes professionnels et associations de patients et d'usagers, groupe de travail, parties prenantes consultées : cf. liste des participants
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur https://dpi.sante.gouv.fr
Validation	Adoption par le Collège de la HAS en mars 2019
Autres formats	-
Documents d'accompagnement	Fiche pertinence Hypothyroïdie, téléchargeable sur www.has-sante.fr



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr