



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



Université Claude Bernard



Lyon 1

UFR de MEDECINE LYON EST

2017 - N° 186.

**HYPOTHYROÏDIE FRUSTE ET
VIEILLISSEMENT :
QUELLE PLACE ACCORDER AUX SIGNES
CLINIQUES SELON L'ÂGE ?**

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

A l'Université Claude Bernard Lyon 1

Le 01 septembre 2017

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par M. Robin GOURMELON

Né le 08/06/1990

A Lyon (69002)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président	Frédéric FLEURY
Président du Comité de	Pierre COCHAT
Coordination des Etudes Médicales	
Directrice Générale des Services	Dominique MARCHAND
<u>Secteur Santé</u>	
UFR de Médecine Lyon Est	Doyen : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud- Charles Mérieux	Doyen : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques Et Biologiques (ISPB)	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directeur : Denis BOURGEOIS
Institut des Sciences et Techniques De Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT
<u>Secteur Sciences et Technologie</u>	
UFR de Sciences et Technologies	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T.	Directeur : Christophe VITON
Institut des Sciences Financières Et Assurances (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE
Observatoire de Lyon	Directrice : Isabelle DANIEL
Ecole Supérieure du Professorat Et de l'Education (ESPE)	Directeur : Alain MOUGNIOTTE

Faculté de Médecine Lyon Est
Liste des enseignants 2016/2017

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Classe exceptionnelle Echelon 2

Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Classe exceptionnelle Echelon 1

Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Claris	Olivier	Pédiatrie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Denis	Philippe	Ophthalmologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Finet	Gérard	Cardiologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Mertens	Patrick	Anatomie
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire

Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Filippo	Sylvie	Cardiologie
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Ederly	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénérologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie

Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ryplin	Philippe	Neurologie
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Tilikete	Caroline	Physiologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic	Sandra	Neurologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Crouzet	Sébastien	Urologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
David	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Di Rocco	Federico	Neurochirurgie
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Ducray	François	Neurologie
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Fourmeret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquin-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Lesurtel	Mickaël	Chirurgie générale
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Million	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Peretti	Noël	Nutrition
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie

Rheims	Sylvain	Neurologie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Robert	Maud	Chirurgie digestive
Rossetti	Yves	Physiologie
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Thaumat	Olivier	Néphrologie
Thibault	Hélène	Physiologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Flori	Marie
Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain
Zerbib	Yves

Professeurs associés de Médecine Générale

Lainé	Xavier
-------	--------

Professeurs émérites

Baulieux	Jacques	Cardiologie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Mauguière	François	Neurologie
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Hors classe

Benchaib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Piaton	Eric	Cytologie et histologie

Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah	Quadri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio	Eric	Anatomie

**Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers
Première classe**

Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Confavreux	Cyrille	Rhumatologie
Cozon	Grégoire	Immunologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lesca	Gaëtan	Génétique
Lukaszewicz	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Venet	Fabienne	Immunologie
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

**Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers
Seconde classe**

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Curie	Aurore	Pédiatrie
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Lemoine	Sandrine	Physiologie
Marignier	Romain	Neurologie
Phan	Alice	Dermato-vénérologie
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Pigache	Christophe

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

*« Choisissez un travail que vous aimez et vous n'aurez pas à travailler un seul
jour de votre vie. »*

Confucius

REMERCIEMENTS

Au président du Jury, Monsieur le Pr. Marc BONNEFOY :

Pour avoir accepté de présider ce travail, pour l'intérêt que vous y avez porté, pour votre disponibilité, votre soutien et votre confiance. Je vous témoigne toute ma reconnaissance et mon profond respect. Pouvoir travailler à vos côtés pour continuer à apprendre la belle gériatrie est un honneur.

Aux membres du jury :

Monsieur le Pr. Charles THIVOLET

Pour avoir accepté de juger ce travail, pour votre confiance, votre présence et votre compréhension. Merci pour votre aide au recrutement des données de cette étude. Soyez certain de mon profond respect et de ma considération à votre égard.

Madame le Pr. Claire FALANDRY

Pour avoir accepté de juger ce travail mais également pour la disponibilité que vous m'avez témoignée durant sa réalisation. Je suis très honoré par votre implication. Veuillez recevoir ici le témoignage de mes sincères remerciements.

Monsieur le Dr. Antoine VIGNOLES

Pour avoir accepté sans aucune hésitation de m'apporter l'aide et l'accompagnement nécessaire à la réalisation de cette thèse, pour ton implication et tes conseils avisés. Merci de m'avoir fait découvrir et aimer la gériatrie. Travailler à tes côtés m'aura fait incroyablement progresser sur le plan professionnel mais également personnel. Merci pour ta confiance et pour m'avoir donné l'assurance nécessaire à la poursuite de mon parcours professionnel.

Aux personnes ayant activement participé à l'élaboration de ce travail :

Mme le Pr. Catherine RONIN et Mme Sandrine DONADIO-ANDREI

Pour m'avoir permis de réaliser cette étude à vos côtés, pour votre présence régulière et essentielle. Un merci tout particulier pour votre aide continue à l'élaboration de ce travail et vos nombreux déplacements.

Mme le Dr. Muriel RABILLOUD

Pour votre participation à cette thèse, votre disponibilité. Je vous remercie de m'avoir permis d'accomplir ce travail grâce à votre équipe et aux éléments statistiques que vous avez mis à ma disposition. Veuillez être certains de toute ma considération.

A mes collègues :

Co-internes et séniors, pour votre présence, votre pédagogie, votre soutien, votre compréhension de chaque jour. Un grand merci au Dr. Chuzeville mais également à Marine, Florence, Sophie, Mahdi, Clémence et Marie pour m'avoir tant appris, fait tant aimer la gériatrie et donné l'envie de poursuivre ma vie professionnelle dans cette direction. Merci également à tous les collègues paramédicaux rencontrés, certains devenus des amis, pour avoir rendu ces années de formation enrichissantes et agréables.

A ma famille :

Ma mère, pour m'avoir donné les moyens de réaliser mes projets, pour m'avoir laissé une si grande liberté tout en m'offrant un socle essentiel sur lequel me reposer dans les moments difficiles. Pouvoir toujours compter sur toi n'a pas de prix. Enfin un grand Merci pour n'avoir jamais douté de ma réussite.

Mon père pour avoir toujours su me pousser au maximum de mes capacités, pour m'avoir accompagné et encouragé durant toute ma formation. Merci pour la fierté que j'ai pu lire dans ton regard lors des réussites mais également ton soutien dans les difficultés.

Mon frère, pour tout, pour m'avoir aidé à me construire, m'avoir montré que tout objectif peut être atteint lorsqu'on s'en donne les moyens, quelles que soient les difficultés. Merci de m'avoir supporté pendant toutes ces années, d'avoir toujours cru en moi.

Merci à ma belle-famille d'avoir toujours été là, disponible, bienveillante. Vous avoir rencontré et vous savoir à mes côtés est une chance.

A mes amis,

Aux plus anciens, connus avant la médecine et étant toujours là. Merci de m'avoir suivi, supporté et accompagné. Un merci tout particulier à François pour l'ensemble de son œuvre. Merci à tous mes amis rencontrés durant ces années étudiantes riches en émotions et aujourd'hui plus proches que jamais. Je ne me sens jamais aussi vivant qu'à vos côtés...

Enfin, A ma moitié,

Olivia, ma future femme, pour avoir toujours cru en moi, pour m'avoir fait grandir, pour m'avoir toujours poussé vers l'avant et redonné confiance dans les moments de doute. Pour ta compréhension, pour avoir été là à chaque instant. Tu es ma bouffée d'oxygène.

Enfin merci pour tout le long et merveilleux chemin qui nous attend...

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	15
INTRODUCTION.....	16
PARTIE I : GLANDE THYROÏDE, HYPOTHYROÏDIE FRUSTE ET VIEILLISSEMENT	18
I.1. Vieillessement et physiopathologie thyroïdienne	18
I.1.1. La glande thyroïde.....	18
I.1.2. Hormono-synthèse	18
I.1.3. Axe Thyroïdienne	19
I.1.4. Thyroïde et vieillissement	20
I.2. L'hypothyroïdie fruste	22
I.2.1. Définition et diagnostic	22
I.2.2. Etiologies.....	23
I.2.3. Prévalences.....	24
I.2.4. Hormones et seuils	25
I.2.4.a. Seuil de TSH.....	25
I.2.4.b. Seuil de T4L	26
I.3. Hypothyroïdie et symptomatologie.....	26
I.3.1. Les différents symptômes de l'hypothyroïdie.....	26
I.3.1.a. Syndrome cutanéomuqueux.....	26
I.3.1.b. Syndrome d'hypométabolisme	27
I.3.1.c. Manifestations cardiovasculaires	27
I.3.1.d. Manifestations musculo-tendineuses	28
I.3.1.e. Manifestations neurologiques	28
I.3.1.f. Manifestations rhumatologiques.....	29
I.3.1.g. Manifestations digestives.....	29
I.3.1.h. Manifestations gynécologiques et sexuelles.....	29

I.3.2. Présentations des signes cliniques utilisés dans les divers scores de dépistage de l'hypothyroïdie fruste dans la littérature.	29
PARTIE II : ETUDE	33
II.1. Objectifs	33
II.2. Matériel et méthode	34
II.2.1. Population	34
II.2.2. Serum	35
II.2.3. Signes cliniques	36
II.2.4. Collecte de données	36
II.2.5. L'analyse des données	36
II.3. Résultats	38
II.3.1. Population	38
II.3.2. Statuts thyroïdiens.....	39
II.3.2.a. Comparaison entre les groupes d'âge : <60 ans et ≥60 ans	39
II.3.2.b. Comparaison entre les groupes Euthyroïdiens et SCH	41
II.3.3. Signes cliniques	41
II.3.3.a. Nombre moyen de signes cliniques exprimés.....	41
II.3.3.b. Répartition des individus en fonction du nombre de signes	42
II.3.3.c. Capacité de prédiction des signes cliniques	43
II.3.3.d. Evaluation individuelle de chaque signe clinique	46
PARTIE III : DISCUSSION	51
III.1. Interprétation des résultats principaux.....	51
III.1.1. Un plus grand nombre de signes cliniques était retrouvé en cas de SCH chez les sujets jeunes mais pas chez les plus âgés	51
III.1.2. Quels signes cliniques sont associés à la SCH chez les individus <60 ans et ≥60 ans ?	52
III.1.3. Capacité de prédiction de chaque signe clinique pour l'hypothyroïdie fruste	53
III.1.4. Capacité de prédiction des signes cliniques utilisés conjointement	56

III.1.5. Signes cliniques et Anticorps anti-peroxydase.....	58
III.1.6. Certains signes cliniques sont associés au vieillissement.....	59
III.2. Résultats secondaires : SCH, prévalence et marqueurs biologiques..	62
III.2.1. Prévalence.....	62
III.2.2. Augmentation des valeurs moyennes de TSH avec l'âge.....	63
III.2.3. Intérêt de la réévaluation des seuils de TSH avec l'âge	64
III.2.4. Hypothyroïdie fruste, vieillissement et hormones périphériques	65
III.3. Pauvreté de la symptomatologie de la SCH chez le sujet âgé : quelles conséquences sur le dépistage et la prise en charge ?	66
III.3.1. Répercussions somatiques de l'hypothyroïdie fruste dans la littérature.....	67
III.3.2. Hypothyroïdie fruste et dépistage.....	68
III.3.3. Hypothyroïdie fruste, symptômes et thérapeutiques	69
III.4. Limites et biais complémentaires.....	70
CONCLUSIONS	73
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	75
ANNEXES	82
Annexe 1. Seuils et intervalles physiologiques de T4L utilisés dans les études récentes traitant de la prévalence de l'hypothyroïdie fruste.	82
Annexe 2. Questionnaire de recrutement de la cohorte	83

LISTE DES ABREVIATIONS

AUROC : Aire sous la courbe des caractéristiques de fonctionnement du récepteur (issu de l'anglais « Area Under the Receiver Operating Characteristic curve »)

FN : Faux Négatifs

FP : Faux Positifs

IC : Intervalle de Confiance

IMC : Indice de Masse Corporelle

LR : Rapport de vraisemblance (Issu de l'anglais Likelihood Ratio)

ROC : caractéristique de fonctionnement du récepteur (Issu de l'anglais « Receiver Operating Characteristic »)

SCH : Hypothyroïdie Fruste (Issu de l'anglais « SubClinical Hypothyroidism »)

T3 : Tri-iodothyronine / T3L : Tri-iodothyronine Libre

T4 : Thyroxine / T4L : Thyroxine Libre

TPO : Thyroperoxydase

TRH : Thyréolibérine (Issu de l'anglais « Thyrotropin-Releasing Hormone »)

TSH : Thyrotropine (Issu de l'anglais « Thyroid Stimulating Hormone »)

VN : Vrais Négatifs

VP : Vrais Positifs

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

INTRODUCTION

L'hypothyroïdie fruste (SCH) est une pathologie fréquente dont la prévalence varie entre 1 et 15% dans la population générale, en fonction des études et des zones géographiques (1–6). Cette prévalence augmente notamment avec l'âge et est plus importante chez les femmes (7). C'est ainsi la dysfonction thyroïdienne la plus fréquente chez le sujet âgé, loin devant l'hypothyroïdie franche (8). Elle pourrait toucher jusqu'à 24% des femmes de plus de 60ans selon certaines études (9). Avec le vieillissement progressif de la population, cette prévalence est amenée à encore augmenter. Par conséquent, la prise en charge de l'hypothyroïdie fruste représente un réel enjeu de santé publique.

Les retentissements cliniques retrouvés dans l'hypothyroïdie sont très variés. Lorsqu'elle est fruste, ses conséquences somatiques sont actuellement débattues, et les termes « infraclinique » ou encore « asymptomatique » la définissant sont remis en cause (10,11). Alors que ses retentissements neuro-psychologiques et musculo-squelettiques sont discutés, cette dernière est considérée comme étant un facteur de risque cardiovasculaire à part entière lorsque les taux de TSH (Thyroid Stimulating Hormone) dépassent 10mUI/L dans la population générale (Grade A) (12). Certaines études proposent même de la considérer comme un facteur de risque de coronaropathies dès 7mUI/L (13).

De la même façon, bien que non systématiques, les signes cliniques d'hypothyroïdie sont retrouvés plus fréquemment en cas de SCH que d'euthyroïdie (1). Toutefois, ils ne peuvent se substituer au dosage sérique de TSH pour poser le diagnostic positif de la maladie dans la population générale (Grade A) (12,14). Ces symptômes pourraient en revanche être pris en compte dans le dépistage de la maladie (15), ainsi que dans son évaluation et son suivi, notamment chez les patients présentant des taux de TSH situés entre 4 et 10mUI dont la prise en charge est discutée au cas par cas (12,14,16,17).

Toutefois, étudiés individuellement, les signes cliniques associés à l'hypothyroïdie sont souvent critiqués pour leur manque de sensibilité et de spécificité, et tout particulièrement lorsque cette dernière est fruste. Plusieurs études ont alors proposé leur utilisation en association à travers divers scores, améliorant ainsi leur prédictibilité (1,15,18). En revanche, hormis Zulewski et al, aucun auteur ne semble avoir pris en compte les possibles biais liés à l'âge dans l'établissement de ces scores (15). Or, il a été montré que le

vieillesse avait un effet sur le retentissement clinique dans l'hypothyroïdie patente (19) et auto-immune (20). Il pourrait logiquement en être de même pour l'hypothyroïdie fruste. C'est d'ailleurs ce que nombreux guidelines et revues de littératures suggèrent (16,17). Ils estiment donc qu'une approche adaptée à la personne âgée serait nécessaire (16,17,21,22,23).

La symptomatologie de l'hypothyroïdie fruste n'ayant pas été récemment étudiée, les guidelines traitant de ce sujet s'appuient de ce fait sur des études qui ont pour la plupart plus de 15 ans (1,2,15,18,24,25). Leurs conclusions n'ont pas été réévaluées depuis. Pourtant, les techniques de dosages sériques des hormones thyroïdiennes ont évolué avec l'apparition des dosages de 2eme et 3eme génération, tout comme les normes de TSH définissant l'hypothyroïdie fruste.

De façon plus globale, il n'existe à notre connaissance aucune étude récente ayant évalué directement ces signes cliniques en fonction de l'âge, alors que ce critère semble important dans la prise en charge. Une nouvelle évaluation clinique, prenant en compte le vieillissement et l'utilisation de techniques de mesure biologiques récentes, paraît donc nécessaire pour établir une prise en charge optimale de la SCH.

Suite à ces observations, nous avons donc cherché à étudier la symptomatologie de la SCH en fonction de l'âge des patients. Dans ce travail, nous nous attacherons dans un premier temps présenter la SCH et ses symptômes à travers la littérature. Nous exposerons ensuite les objectifs, la méthodologie et les résultats de notre étude. Enfin nous terminerons par un temps de discussion autour de ces résultats, à travers les hypothèses posées, tout en essayant d'apporter des propositions concrètes pour l'avenir.

PARTIE I : GLANDE THYROÏDE, HYPOTHYROÏDIE FRUSTE ET VIEILLISSEMENT

I.1. Vieillessement et physiopathologie thyroïdienne

I.1.1. La glande thyroïde

La thyroïde est une glande endocrine, divisée en 2 lobes séparés par un isthme, et pouvant être le siège de plusieurs pathologies. Elle est située au niveau du cou, en avant de la trachée. Elle synthétise des hormones thyroïdiennes appelées thyroxine (T4) et tri-iodothyronine (T3). Cette synthèse est régulée par une hormone centrale : la TSH. Les hormones thyroïdiennes ont de nombreuses fonctions dans l'organisme et leur altération peut modifier le fonctionnement de la plupart des organes du corps humain (26).

I.1.2. Hormono-synthèse

La synthèse des hormones thyroïdiennes périphériques est complexe (26,27). Elle fait appel à un oligo-élément dont les réserves sont faibles dans l'organisme et dont l'apport peut être insuffisant : l'Iode.

La première étape consiste en la capture active d'iodures circulants via une pompe spécifique mais saturable et imparfaitement sélective.

Ensuite, la thyroperoxydase (TPO) est une enzyme spécifique liée à la membrane et dont l'activité optimale requiert la présence de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Elle provoque l'oxydation intracellulaire de l'iode, permettant alors à ce dernier de se lier à une glycoprotéine, la thyroglobuline. Cet ensemble constitue les précurseurs des hormones thyroïdiennes (la mono-iodo-tyrosine et la di-iodo-tyrosine), dont le couplage dépend également de la TPO. Ces précurseurs sont ensuite stockés dans la cavité colloïde des follicules thyroïdiens, permettant de pallier aux variations des apports iodés de l'organisme par pinocytose, en fonction des besoins périphériques.

Enfin, la synthèse de la T4 se fait après hydrolyse lysosomiale des précurseurs. Elle est ensuite sécrétée et transportée dans le système général par certaines protéines spécifiques, mais également non spécifiques comme l'albumine.

La totalité de la T4 circulante, hormone inactive a durée de vie longue (7 jours), provient donc de la production thyroïdienne. Elle est ensuite convertie en T3, forme active à

durée de vie courte (1 jour), via l'enzyme 5'-désiodase et en « T3 reverse », une forme inactive, via l'enzyme 5-désiodase. Il est à noter qu'il existe 2 types de 5'-désiodase :

- le type 1 provenant de tissus périphériques (foie, rein, thyroïde et autres) et fortement modulé par l'état nutritionnel de l'individu.

- le type 2 retrouvée dans le système nerveux central, l'hypophyse et la thyroïde. Son activité est majorée en cas d'hypothyroïdie afin de couvrir les besoins du système nerveux central en hormones actives.

Pour ces deux hormones il existe donc des formes libres et des formes associées à des protéines. Ce sont les formes libres qui possèdent la plus grande capacité d'action sur les tissus périphériques.

I.1.3. Axe Thyroïdienne

Le système de régulation majoritaire de ces hormones thyroïdiennes est l'axe thyroïdienne (26,27). Il fait appel à une hormone centrale, la TSH. Cette dernière est sécrétée par l'hypophyse sous le contrôle de la TRH (Thyrotropin Releasing Hormone), hormone provenant de l'hypothalamus. L'ensemble de système fait appel à de nombreux mécanismes de stimulation et de rétrocontrôle négatif complexes (Figure 1).

La TSH agit à différents niveaux dans le contrôle et la stimulation de l'hormonogénèse périphérique : capture de l'iode, iodation de la thyroglobuline, pinocytose, hydrolyse de la thyroglobuline et sécrétion hormonale. Elle entretient également le phénotype des thyrocytes en régulant l'expression et la synthèse de thyroglobuline, des pompes à iodures et de la TPO. Elle constitue aussi un facteur de croissance pour la thyroïde.

Il existe également une autorégulation thyroïdienne pouvant agir à différents niveaux, mais à moindre bruit. En cas d'excès d'iode, elle peut entre autres créer un blocage de l'iodation et de la sécrétion hormonale, appelé « effet Wolff-Chaikoff ». A contrario, en cas de carence iodée, les thyrocytes deviennent plus sensibles à l'action de la TSH. Ainsi, la captation d'iode est d'autant plus faible et plus courte que la glande est riche en iode et inversement.

L'état nutritionnel de l'organisme participe aussi à cette régulation. Ainsi, en cas de jeûne, de dénutrition ou d'hypercatabolisme, la 5'-désiodase est inhibée. Il en résulte une diminution des taux sanguins de T3 et une augmentation de ceux de « T3 reverse ».

Enfin, la dégradation des hormones thyroïdiennes périphériques est hépatique et rénale. Elle fait appel à de nombreux mécanismes dont la conjugaison avec excrétion biliaire,

la désamination-décarboxylation de la chaîne latérale alanine ou encore la désiodation périphérique.

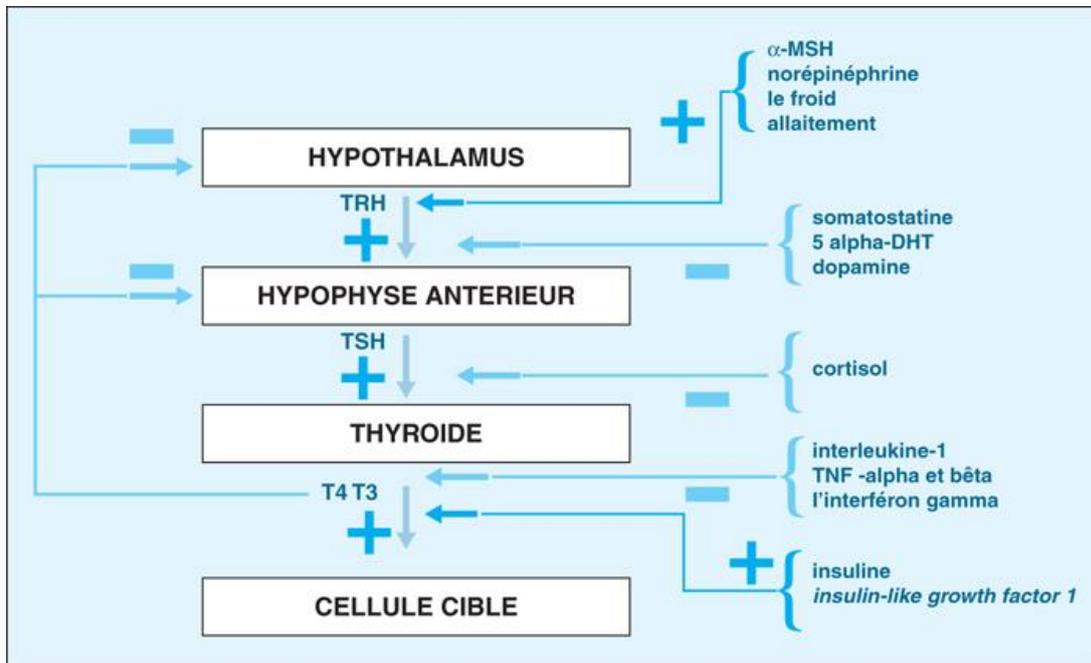


Figure 1. L'axe thyroïdienne, d'après Radhouene Doggui et Jacques Ingrand (28).

I.1.4. Thyroïde et vieillissement

La thyroïde est comme l'ensemble du corps soumise à des changements au cours du vieillissement (27).

Sur le plan macroscopique, seuls 15% des sujets de plus de 60 ans ne présentent aucune modification de taille ni de forme de leur thyroïde. De même, l'apparition de nodules atteint pratiquement la totalité des personnes âgées de plus de 90ans.

Sur le plan microscopique, il est le plus souvent observé une apparition de macro et micro-follicules ainsi que des infiltrats lymphoïdes. La dilatation des follicules en macrofollicules est la plus fréquente des altérations. Ils peuvent se regrouper en kystes comme chez 40% des hommes et 50% des femmes. Parallèlement des microfollicules, dont les capacités fonctionnelles sont variables, apparaissent et sont présents chez 60% des hommes et 75% des femmes après 60ans. Ces derniers voient leurs capacités pour la captation d'iode, l'iodation de la thyroglobuline, l'endocytose, les fonctions enzymatiques ou encore la réponse à la TSH modifiées. Par ailleurs, des foyers d'infiltrats lymphocytaires touchent 35% des hommes et 50% des femmes, indépendamment de facteurs environnementaux. Ces derniers semblent être

à la fois la cible et la source des dysthyroïdies auto-immunes, la proximité des microfollicules semblant favoriser l'apparition d'antigènes.

L'ensemble de ces modifications crée une hétérogénéité morphologique et fonctionnelle de la glande thyroïde chez le sujet âgé. Elles peuvent participer à la diminution intrinsèque de sécrétion des hormones thyroïdiennes. Le vieillissement immunitaire, conjugué aux agressions extrinsèques et au déséquilibre lymphocytaire thyroïdien, permettrait le développement d'un infiltrat lymphocytaire massif et d'une destruction progressive du parenchyme thyroïdien jusqu'à entraîner une hypothyroïdie subclinique puis franche. Cela n'est toutefois pas encore clairement établi dans la littérature.

Enfin, sur le plan métabolique, le vieillissement serait associé à un défaut de captation d'iode ainsi qu'à des diminutions de clairance rénale et thyroïdienne de l'iode. Par ailleurs, les hormones thyroïdiennes périphériques vieillissent également. Leurs actions au niveau des récepteurs nucléaires varient avec l'âge notamment par altération de leur liaison nucléaire avec les cellules mononucléaires. Pour la T4, il existerait une diminution du nombre de récepteurs compensée par une augmentation de leur affinité de liaison. En parallèle, de l'activité de la 5' desiodase de type 1 deviendrait moins performante et provoquerait donc une baisse de conversion de T4 en T3.

Ces altérations anatomiques, histologiques et métaboliques constituent donc un facteur d'instabilité thyroïdienne. Elles peuvent ainsi affecter la réponse de l'organe aux stimuli des facteurs extrinsèques tels que l'iode, les agents auto-immuns ou encore les infections. Cela peut en partie expliquer la prévalence plus importante des pathologies thyroïdiennes chez les sujets âgés. Cependant ces modifications, indépendamment des pathologies en découlant, sont également liées au vieillissement physiologique de la thyroïde. Elles permettent à l'organisme de synthétiser une quantité suffisante d'hormones pour assurer un fonctionnement métabolique adéquat. Par ailleurs les modifications physiologiques dues au vieillissement de l'ensemble du corps peuvent aussi participer aux modifications de l'expression de la maladie selon l'âge des individus (27). Une analyse et une prise en charge adaptée des pathologies thyroïdiennes chez le sujet âgé semble donc pertinente et nécessaire.

I.2. L'hypothyroïdie fruste

I.2.1. Définition et diagnostic

L'hypothyroïdie est définie par la présence d'un déficit en hormones thyroïdiennes (12,26). Ce dernier est plus fréquemment secondaire à une atteinte primitive de la glande thyroïde. Dans ce cas, afin de compenser ce déficit en hormones périphériques, la TSH est retrouvée élevée par levée du rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes au niveau hypophysaire. L'hypothyroïdie est alors le plus souvent fruste, la thyroxine libre (T4L) étant retrouvée normale et la TSH peu élevée, dépassant rarement 10 mUI/L. Lorsque la T4L devient basse, l'hypothyroïdie devient patente et la TSH est alors plus élevée, souvent supérieure à 20 mUI/L.

Plus rarement, ce déficit peut être dû à une atteinte hypothalamo-hypophysaire. Dans ce cas, la TSH peut être soit basse, soit normale, soit légèrement élevée. En revanche le taux de T4L est systématiquement abaissé. Lors de ce type d'atteinte, l'hypothyroïdie n'est donc jamais fruste.

L'hypothyroïdie fruste, parfois appelée « asymptotique », « occulte » ou « infraclinique », est donc définie par l'association d'un taux de TSH élevé et d'un taux normal de T4L (12). La triiodothyronine libre (T3L) n'est prise en compte ni dans la définition ni dans la prise en charge de la maladie.

Nous pouvons classer les hypothyroïdies frustes en deux groupes :

- Les hypothyroïdies frustes dites « compensées », où la T4L est légèrement diminuée mais reste dans la norme.
- Les hypothyroïdies frustes « vraies », où le taux de T4L n'est pas modifié.

Un dosage des anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) peut être effectué dans le cadre du bilan étiologique. Un titre élevé a une valeur pronostique quant au risque de conversion en hypothyroïdie patente (grade B) (12). Ce dernier est d'environ 3% par an soit un risque de conversion de 30% à 10 ans d'évolution. A contrario, environ 70% des hypothyroïdies frustes resteront stables ou régresseront spontanément (12).

Par conséquent, avant d'envisager tout bilan, le diagnostic d'hypothyroïdie fruste doit être confirmé par un deuxième dosage de TSH pathologique dans le mois qui suit le premier,

sans apparition d'anomalie de la concentration de la T4L, et ce en présence ou non de signes cliniques évoquant une hypothyroïdie.

Aucun autre examen complémentaire, notamment aucun dosage des anticorps anti-thyroglobuline, n'est nécessaire pour confirmer le diagnostic d'hypothyroïdie fruste (12).

I.2.2. Etiologies

Les principales étiologies de l'hypothyroïdie fruste sont similaires à celles de l'hypothyroïdie patente (29). Les plus fréquentes sont :

- La thyroïdite d'Hashimoto (thyroïdite lymphocytaire auto-immune chronique) qui se caractérise par une inflammation commune de la glande thyroïdienne par présence d'auto-anticorps thyroïdiens.
- Les maladies infiltratives de la thyroïde (plus rarement)
- Un traitement récent par iode radioactif, chirurgie thyroïdienne ou radiothérapie externe du cou
- Un traitement par interféron alpha ou par interleukine 2
- Un traitement par amiodarone ou par psychotropes (lithium)
- Le per et post-partum

Il faut distinguer de ces étiologies les cas d'hypothyroïdies avérées imparfaitement contrôlées par un traitement substitutif. Ce dernier peut être rendu inadapté par la présence d'interaction médicamenteuse (inhibiteurs de pompes à protons, antiémétiques sels d'aluminium, fer sulfate, carbonate de calcium, œstrogènes, colestyramine, résines d'échanges ioniques, phénobarbital, carbamazépine), de posologies inadaptées ou encore d'une inobservance thérapeutique de la part du patient. Dans ce cas, il est possible de retrouver des taux d'hormones périphériques corrigés par le traitement, mais un dosage de TSH toujours pathologique. Ces patients ne sont pas considérés comme hypothyroïdiens frustes.

Il faut également faire attention aux autres causes d'augmentations isolées, ou inappropriées, de la TSH pouvant faussement faire conclure à une hypothyroïdie fruste comme la présence entre autres d'adénomes hypophysaires thyrotropes ou les états de résistance tissulaire aux hormones thyroïdiennes.

I.2.3. Prévalences

L'HAS établit que, dans la population française en 2007, 1,9% des hommes et 3,3% des femmes présentent une hypothyroïdie fruste (12) d'après les données de la cohorte SU.VI.MAX (30).

Dans la littérature internationale, ces prévalences sont variables, oscillant entre 1% et 15% de la population générale selon les études. Plusieurs de ces prévalences sont listées dans le Tableau 1.

Année de parution	Auteurs	Nationalité	Prévalence de la SCH
1995	Vanderpump MP et al. (3)	Royaume-Uni	Hommes : 2,8% Femmes : 7,5%
2000	GJ. Canaris et al. (1)	USA	9,0%
2002	JG. Hollowell et al. (2)	USA	4,3%
2006	EH. Hoogendoorn et al. (7)	Pays Bas	4.0%
2006	AR. Cappola (5)	USA	15%
2011	IM. Benseñor et al. (31)	Brésil	Hommes: 6,1%, femmes: 6,7%
2013	BO. Asvold et al. (6)	Norvège	1995-97: femmes 3,0%, hommes 2,1%. 2006-08: femmes 1,1%, hommes 1%.
2014	AP. Delitala et al. (32)	Italie (Sardaigne)	4,7%
2015	M. Hidalgo et al. (33)	Espagne	9.2%

Tableau 1. Prévalences de la SCH issues de la littérature

Cette prévalence aurait tendance à augmenter avec l'âge, est plus importante chez les femmes que chez les hommes et dépend de l'ethnie de la population étudiée ainsi que des zones géographiques. Ainsi, l'hypothyroïdie fruste serait la dysfonction thyroïdienne la plus fréquente chez le sujet âgé (5 à 6%), suivie par l'hypothyroïdie manifeste, l'hyperthyroïdie manifeste et l'hyperthyroïdie infraclinique (8).

Or, la diminution du taux de natalité dans le monde, conjuguée à l'augmentation constante de l'espérance de vie, se traduit par un vieillissement régulier de la population générale, tout particulièrement dans les pays en voie de développement. Ainsi, la croissance

des 65 ans ou plus sera environ 3,5 fois plus rapide que celle de la population générale mondiale d'ici à 2025–2030 (34). La prévalence de l'hypothyroïdie fruste est donc amenée à augmenter rapidement et de façon importante, impliquant un réel enjeu de santé publique à court et long terme.

I.2.4. Hormones et seuils

I.2.4.a. Seuil de TSH

L'ensemble des seuils de TSH utilisés dans les études pour définir une SCH sont décidés par accord professionnel et varient donc d'une étude à l'autre. Ils sont listés dans le Tableau 2.

En France, selon les dernières recommandations de bonnes pratiques professionnelles établies par la Haute Autorité de santé et la Société Française d'Endocrinologie, la TSH est considérée comme élevée au-delà d'une limite fixée à 4 mUI/L par accord professionnel (12).

L'établissement d'un seuil universel est un sujet actuellement très discuté mais les normes supérieures avoisinant 4 mUI/L sont actuellement les plus fréquemment utilisées et correspondent aux recommandations de la HAS (4.0 mUI/L) (12), de la American Thyroid Association et de la American Association of Clinical Endocrinologists (4.12 mUI/L) (14). Un seuil minimum de taux de TSH entre 4.0 et 4.12 mUI/L semble donc être le plus adéquat pour définir une hypothyroïdie fruste dans une étude.

Année de parution	Auteurs	Nationalité	Seuil de TSH utilisé
1977	Vanderpump MP et al. (3)	Royaume-Uni	> 6,0 mUI/L
2000	GJ. Canaris et al. (1)	USA	> 5,1 mUI/L
2002	JG. Hollowell et al. (2)	USA	> 4,5 mUI/L
2006	EH. Hoogendoorn et al. (7)	Pays Bas	> 4,0 mUI/L
2006	AR. Cappola (5)	USA	> 4,5 mUI/L
2009	P. Iglesias et al. (8)	Espagne	> 5,0 mUI/L
2011	IM. Benseñor et al. (31)	Brésil	> 4,5 mUI/L
2012	AP. Bremner et al. (35)	Australie	> 4,0 mUI/L
2012	B. Delemer et al. (4)	France	> 4,0 mUI/L
2013	BO. Asvold et al. (6)	Norvège	> 4,5 mUI/L
2014	AP. Delitala et al. (32)	Italie	> 4,0 mUI/L

Tableau 2. Seuils de TSH retenus dans différentes études pour définir la SCH.

Par ailleurs il est à noter que la borne de 10 mUI/L est utilisée pour séparer la SCH en deux groupes dont la prise en charge sera différente. En effet, comme la présence d'anticorps anti-TPO, un taux de TSH >10 mUI/L majore significativement le risque de conversion d'une SCH en hypothyroïdie patente et justifie alors la mise en place d'un traitement substitutif systématique (12,17).

I.2.4.b. Seuil de T4L

Tout comme la TSH, les normes de T4L sont en fait définies par les laboratoires, ajustées sur la sensibilité de détection des automates utilisés lors des analyses biologiques. Il n'existe aucun consensus et nous retrouvons autant de bornes différentes que de type d'automate. Ces dernières restent inscrites entre des valeurs minimales et maximales de respectivement 7,7 et 25,7 pmol/L (cf. Annexe 1).

Afin de garder une comparabilité optimale entre chaque patient lors de la réalisation d'une étude sur la SCH, l'utilisation du même type d'automate pour analyser la T4L de l'ensemble de la population étudiée paraît donc primordiale.

I.3. Hypothyroïdie et symptomatologie

I.3.1. Les différents symptômes de l'hypothyroïdie

La séméiologie de l'hypothyroïdie est variable et peut toucher l'ensemble de l'organisme à différents degrés (27). Elle dépend de l'origine, de la profondeur et de l'ancienneté de l'hypothyroïdie. Seuls les symptômes les plus précoces devraient donc apparaître lorsqu'elle est fruste.

I.3.1.a. Syndrome cutanéomuqueux

Il est discret mais précoce dans l'hypothyroïdie. Il débute par une infiltration palpébrale, périorbitaire et du dos des mains, accompagnée d'une sècheresse et d'une froideur cutanée ainsi que d'une pâleur des téguments. Parfois la peau peut apparaître jaunâtre par baisse de transformation du carotène en vitamine A (carotinodermie). La prise de poids est habituelle mais modérée et correspond à la surcharge hydrique de l'organisme. L'infiltration de la muqueuse ORL par de la substance mucoïde provoque rapidement l'apparition d'une rauçité de la voix et de ronchopathie.

Lorsque la pathologie est plus avancée une atteinte des phanères apparaît, débutant par une dépilation discrète de la queue des sourcils, mais pouvant aller jusqu'à une dépilation globale, importante, associée une fragilité unguéale.

Enfin dans les cas très évolués et rares de nos jours, il est possible d'observer un myxœdème avec infiltration de la langue, ronchopathie majeure, hypertrophie gingivale et infiltration cutanée majeure, diffuse, provoquant un état d'anasarque non dépressible. Cette aggravation peut provoquer un retentissement neurologique sévère avec coma profond. Cette infiltration peut également concerner les séreuses et provoque des polysérites. Des atteintes pleurales, péritonéales et synoviales, mais également péricardiques, peuvent être observées, pouvant évoluer en tamponnade en cas d'absence totale de prise en charge.

Ces infiltrations sont favorisées par la richesse de la substance mucoïde en mucopolysaccharides et en acide hyaluronique, capables de lier une grande quantité d'eau. Parallèlement, les observations ultrastructurales de ces tissus ont relevé une altération des fibres élastiques de la peau en cas de raréfaction de la thyroxine en milieu de culture. Cette carence en thyroxine provoquerait une diminution de la synthèse du collagène et de l'hydroxyproline.

1.3.1.b. Syndrome d'hypométabolisme

La frilosité et la froideur cutanée sont des symptômes très précoces. La constipation est également d'apparition rapide devenant quasi constante en cas d'hypothyroïdie avérée. Elle correspond à une hypotonie intestinale par ralentissement de la contractilité des fibres musculaires lisses. L'asthénie, le ralentissement intellectuel, la somnolence, la bradypnée et la bradycardie apparaissent dans les formes modérées ou évoluées d'hypothyroïdie, et sont peu spécifiques. Par ailleurs, la consommation, et donc le besoin d'oxygène, sont diminués. Cela explique la rareté voire l'absence de cyanose et d'insuffisance cardiaque associés à ces symptômes.

1.3.1.c. Manifestations cardiovasculaires

En plus de l'infiltration péricardique et des bradycardies abordées ci-dessus, il peut également exister une infiltration myocardique (œdème interstitiel, dilatation des myofibrilles, fibrose). Il peut apparaître une diminution du débit cardiaque par réduction de la force contractile du myocarde, accompagnée d'un ralentissement de la dilatation des cavités cardiaques en diastole, réversibles après administration d'hormones thyroïdiennes. Mais ces symptômes sont plutôt d'apparition tardive.

Le vrai danger de l'hypothyroïdie est l'atteinte coronarienne qui semble très précoce. Son mécanisme d'action est entre autres lié aux anomalies lipidiques induites par l'hypothyroïdie. Ces anomalies apparaîtraient dès le stade d'hypothyroïdie fruste comme ont pu le montrer de nombreuses études (36,37). L'insuffisance coronarienne est habituellement cliniquement silencieuse mais bien visible sur les coronarographies. Elle peut néanmoins se révéler brutalement par des symptômes d'ischémie myocardique, tels que l'angor ou l'infarctus.

1.3.1.d. Manifestations musculo-tendineuses

Les principales manifestations de ce type sont la fatigabilité et les crampes musculaires précoces. Un syndrome pseudo-myotonique peut se manifester, avec contraction et décontraction lentes, ce qui le différencie de la vraie myotonie qui ne touche que la décontraction. Sur le plan histologique, nous retrouvons la présence intramusculaire de fibrose annulaire, d'une altération des mitochondries, d'une perte de la striation des myofibrilles et des dépôts de glycogène et de polysaccharides.

Par ailleurs l'analyse des réflexes achilléens retrouve un allongement de la contraction/décontraction du triceps sural de façon très sensible mais son manque de spécificité ne permet pas son utilisation en remplacement des dosages biologiques. En effet, ce dernier est retrouvé notamment dans le diabète, la maladie de Parkinson, la sarcoïdose, l'anémie de Biermer et lors de divers effets iatrogéniques.

Une apnée du sommeil peut également être retrouvée par myopathie des muscles intercostaux et du diaphragme. Enfin, on peut observer parfois des tendinites par infiltration mucoïdes et lymphocytaires des fibres tendineuses.

1.3.1.e. Manifestations neurologiques

La plainte la plus classique est la présence de neuropathies périphériques avec paresthésies des extrémités majorées la nuit. Un syndrome du canal carpien peut également apparaître, avec acroparesthésies dus à des dépôts endo- et péri-nerveux de saccharides comprimant le nerf médian. Le même mécanisme explique l'apparition d'une baisse de l'audition par atteinte du nerf cochléaire.

Dans des cas d'hypothyroïdie patente, il est possible d'observer des atteintes centrales avec des démyélinisations segmentaires, une dégénérescence axonale, une augmentation des granules de glycogène dans la gaine de Schwann. Une atteinte cérébelleuse peut être parfois retrouvée, avec une ataxie associée à une dyskinésie et exceptionnellement à une dysarthrie.

L'atteinte la plus grave est le coma myxœdémateux, évoqué précédemment, au pronostique sombre mais heureusement assez rare de nos jours.

1.3.1.f. Manifestations rhumatologiques

L'hypothyroïdie favorise l'arthrose des genoux, des mains et des chevilles, avec infiltration synoviale et périarticulaire. Le risque d'accès de crises de gouttes est majoré par hyperuricémie. Dans les cas auto-immuns ou post-radioactifs, il a été référencé une acropathie thyroïdienne irréversible avec hippocratisme digital et hypertrophie phalangienne, associée à une ophtalmopathie basedowienne et un myxœdème pré tibial.

1.3.1.g. Manifestations digestives

En dehors de la constipation précédemment citée, elles sont pratiquement absentes en cas d'hypothyroïdie fruste. Il peut être exceptionnellement constaté un iléus paralytique avec paralysie vésicale uniquement dans les cas très évolués de la maladie. Un mécanisme similaire appliqué à la vésicule biliaire associée aux dyslipidémies explique la fréquence plus importante de lithiases cholestéroliques et de syndrome dyspeptique chez les patients atteints d'hypothyroïdie.

1.3.1.h. Manifestations gynécologiques et sexuelles

Elles concernent essentiellement les individus en âge de procréer. Il existe une réponse accrue des cellules lactotropes à la TRH sécrétée en plus grande quantité par l'hypothalamus lors d'une hypothyroïdie. Parfois asymptomatique, il peut en revanche apparaître chez certaines patientes une galactorrhée ou des troubles du cycle menstruel (aménorrhées, spanioménorrhées, ménorragie) ainsi qu'une perte de libido et une stérilité.

Chez l'homme, une impuissance est fréquemment rapportée mais insuffisamment corrigée par traitement substitutif. Il existe également une altération de la spermatogénèse, ainsi qu'une diminution des taux de testostérone totale et libre et de dihydrotestostérone.

I.3.2. Présentations des signes cliniques utilisés dans les divers scores de dépistage de l'hypothyroïdie fruste dans la littérature.

Les symptômes d'hypothyroïdie sont donc très variés, mais souvent peu nombreux et modestes lorsqu'elle est fruste. Leur présence a été évaluée dans de rares études qui ont constaté que les patients atteints d'hypothyroïdie fruste avaient une prévalence plus élevée de

symptômes que les témoins euthyroïdiens, ce qui a remis la symptomatologie au cœur de la prise en charge (1,38).

Ainsi, Kong et al. ont retrouvé que le gain de poids était un des symptômes les plus courants, dans leur étude ciblant une population de femmes atteintes d'hypothyroïdie fruste (39). Les symptômes tels que la fatigue, l'intolérance au froid, la constipation, les douleurs musculaires, la perte de cheveux et la peau sèche sont également cités chez Hennessey JV et al. dans leur revue de littérature (16).

Il semble donc judicieux dans une étude sur la symptomatologie de l'hypothyroïdie fruste de s'appuyer sur la littérature et de sélectionner les symptômes les plus précoces de la maladie.

Cependant, l'ensemble des études ayant traité de la symptomatologie de l'hypothyroïdie fruste ont été confrontées à un manque de sensibilité et de spécificité de cette dernière. Plusieurs auteurs ont alors réalisé des scores prenant en compte les symptômes les plus fréquents, sensibles et spécifiques de l'hypothyroïdie afin de les appliquer à l'évaluation de la SCH (Tableau 3).

Billewicz et al. 1969 (18)	Zulewski et al. 1997 (15)	Canaris et al. 1997 (40)	Canaris et al. 2000 (1)	Jorde et al. 2006 (41)
Diminution de la transpiration	Constipation	Voix rauque	Constipation	Constipation
Peau sèche	Peau sèche	Voix grave	Peau sèche	Peau sèche
Frilosité	Peau froide	Peau sèche	Intolérance au froid	Peau froide
Prise de poids	Peau rugueuse	Perte des cheveux	Yeux gonflés	Frilosité
Constipation	Diminution de la transpiration	Frilosité	Mauvaise mémoire	Paresthésie
Raucité de la voix	Gonflements périorbitaires	Fatigue	Ralentissement de la pensée	Prise de poids
Surdité	Paresthésie	Yeux gonflés	Faiblesse musculaire	Cheveux secs
Mouvements lents	Prise de poids	Crampes musculaires	Fatigue	�d�me de main
Peau rugueuse	Enrouement	Faiblesse musculaire	Crampes musculaires,	Gonflement des pieds
Peau froide	Diminution de l'audition	constipation	Enrouement	Faiblesse musculaire
Gonflement p�riorbital	Ralentissement des mouvements actifs	D�prime		Crampes musculaires
Fréquence cardiaque	Réflexes achilléens retardés	Ralentissement psychique		Ongles fragiles
Reflexes achilléens ralentis		Perte de mémoire		Engourdissement des extrémités
		Difficultés en mathématiques		Asthénie
		Règles irrégulières		Essoufflement
		Règles plus abondantes.		Voix grave

Tableau 3. Signes cliniques utilisés dans les études traitant de la symptomatologie de la SCH.

La première échelle pondérée a été proposée par Billewicz et al en 1969, dont le but était de parvenir à diagnostiquer la maladie sans dosage biologique (18). Ils ont retrouvé 13 symptômes significatifs pour l'hypothyroïdie, fruste et franche confondues, mais dont la puissance était insuffisante pour remplacer les dosages sériques de la TSH.

Canaris et al. ont publié une étude en 1997 (40) cherchant à établir une corrélation entre le taux de TSH et la symptomatologie de l'hypothyroïdie. Les 15 critères cliniques utilisés étaient sélectionnés à partir d'une compilation de 29 symptômes issus de la littérature et des travaux de précédents investigateurs. Ils ont ensuite demandé à des médecins internistes et endocrinologue de sélectionner ceux qu'ils rencontraient le plus fréquemment chez des patients en hypothyroïdie.

Les symptômes d'hypothyroïdie retenus par Canaris et al dans l'étude COLORADO (1), sont inspirés de la liste proposée par Billewicz et al. (18). Ils préconisaient dans cette

étude l'utilisation d'une échelle avec plusieurs symptômes pondérés et non de chaque symptôme isolément.

Zulewski et al. ont quant à eux inclus 332 sujets et avaient pour but l'évaluation des signes et symptômes de l'hypothyroïdie franche et fruste via un nouveau score clinique (15). Ils ont décrit et intégré dans leur étude 12 symptômes en se basant sur les observations de Billewicz et al. (18). Ces symptômes ont été choisis car ils présentaient de meilleures spécificités et/ou sensibilités pour l'hypothyroïdie. Huit de ces symptômes avaient une sensibilité supérieure à 50% et 10 avaient une spécificité supérieure à 80%, dont 4 supérieur à 92%. Ils ont ensuite été intégrés dans une échelle normée et facile d'utilisation : la présence de chaque symptôme était cotée 1 point. Ce nouveau score pouvait compter de 0 point (aucun symptôme retrouvé) à 12 points (les 12 symptômes sont présents).

En utilisant cet outil, 62% de tous les hypothyroïdiens patents et 24% des patients hypothyroïdiens subcliniques pourraient être classés comme cliniquement hypothyroïdiens contre respectivement 42% et 6% en utilisant la définition de l'indice de Billewicz. Ce résultat pouvait donc suggérer une supériorité diagnostique du score de Zulewski et al.. Cependant, l'analyse de la relation entre sensibilité et spécificité sont très similaires pour les deux méthodes de notation. Comparé à l'indice de Billewicz, le principal avantage de la nouvelle échelle est son système de notation pratique et simple (15).

Les signes cliniques utilisés dans cette étude semblent donc être les plus performants pour l'évaluation clinique de la SCH. Il a ainsi été cité par plusieurs revues de littérature sur la SHC comme celle de Bernadette Biondi et al. de 2008 (42) et reprise dans plusieurs études comme une étude menée Rolf Jorde et al. en Norvège en 2006 (41).

PARTIE II : ETUDE

II.1. Objectifs

L'hypothyroïdie fruste est donc une pathologie fréquente dont la prévalence est amenée à augmenter à l'avenir. Sa prise en charge représente un réel enjeu de santé publique.

Les signes cliniques retrouvés dans l'hypothyroïdie lorsqu'elle est fruste sont variés mais mal connus. Ils présentent un manque de sensibilité et de spécificité, ce qui pourrait être en partie la conséquence de biais liés au vieillissement. Leur présence reste pourtant un motif fréquent de dosage de TSH en pratique clinique courante. En parallèle, il est fréquent, en pratique médicale courante, de retrouver la réalisation d'un dépistage systématique de la SCH chez le sujet âgé, motivé par l'incertitude concernant son expression clinique, associée à une forte prévalence et de possibles conséquences somatiques dans cette population.

Ainsi, parmi les questions les plus soulevées actuellement, nous retrouvons la méconnaissance des particularités de l'hypothyroïdie fruste chez le sujet âgé et l'absence de prise en charge adaptée dans cette population à risque.

Dans notre étude, notre hypothèse est donc que l'hypothyroïdie fruste présente une expression clinique bien particulière chez le sujet âgé. Nous avons donc tenu à savoir si la présence de cette pathologie chez des sujets de plus et moins de 60 ans, et dont le statut thyroïdien n'était pas connu auparavant, était associée à l'apparition d'une symptomatologie qualitativement et quantitativement différente. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à définir quels signes cliniques étaient les plus sensibles et spécifiques pour chaque groupe d'âge, et avons cherché à évaluer leur pouvoir de prédiction pour la SCH. Nous avons enfin répertorié les taux d'hormones thyroïdiennes (TSH, T4L et T3L) et la présence ou non d'une auto-immunité (Anticorps anti-TPO) afin d'évaluer un éventuel lien entre des variations biologiques et des différences de symptomatologie pour chaque groupe d'âge.

II.2. Matériel et méthode

II.2.1. Population

Cette étude clinique a été soutenue par l'Agence Nationale de la Recherche (BiotecS-TSH Testing 2010), approuvée par le Comité de Protection du Peuple et enregistrée à ClinicalTrials.gov (NCT01997554). Elle a également été approuvée par la Commission d'évaluation de l'éthique de l'établissement pour les études humaines.

Les personnes admissibles étaient des personnes majeures, âgées de 18 ans ou plus et ayant donné leur consentement écrit. Les critères d'exclusion étaient la grossesse, la suspicion d'hyperthyroïdie, l'absence de cotisation au système de sécurité sociale français, la privation de liberté soumise au contrôle judiciaire, les personnes juridiquement protégées ou incapables d'exprimer leur consentement.

Ainsi, entre mars 2012 et août 2014, 1623 personnes ont été recrutées dans les départements d'Endocrinologie et de Gériatrie du centre hospitalier Lyon Sud (France) et dans les départements d'Endocrinologie et de Médecine Nucléaire du centre hospitalier de Chambéry (France).

Dans un second temps, les patients présentant une TSH <0.17 mUI/L (hyperthyroïdiens) ou une TSH élevée (>4.05 mUI/L) avec un taux abaissé de T4L (<11.5 pmol/L) (hypothyroïdiens), ainsi que les patients présentant un carcinome différencié de la thyroïde ou un traitement par lévothyroxine ont été exclus. La prise de traitements anti-dépresseurs, d'interféron, de lithium et d'amiodarone a également été référencée pour chaque patient.

L'étude a donc finalement été basée sur 1338 individus. Les patients (âgés de 18 à 98 ans) ont été classés dans deux groupes, ayant tous une T4L ≥ 11.5 pmol/L (Figure 2) : le groupe « Euthyroïdiens » présentant un niveau de TSH normal (0,17-4,05 mUI/L inclus) et le groupe « SCH » avec un taux de TSH $>4,05$ mUI/L. Chacun de ces groupes était ensuite divisé en deux sous-groupes selon leur âge : <60 ans (respectivement « Euthyroïdiens jeunes » et « SCH jeunes ») et ≥ 60 ans (respectivement « Euthyroïdiens âgés » et « SCH âgés »). L'âge de 60 ans a été retenu conformément aux données du rapport mondial sur le vieillissement et la santé de l'OMS de 2016. (43)

L'auto-immunité semblant avoir un rôle important dans l'hypothyroïdie dans la littérature (12), nous avons également réalisé une analyse en sous-groupes de patients présentant un taux de TSH entre 4,1 et 10,0 mUI/L, correspondant à une hypothyroïdie fruste présentant un risque moins important d'évolution vers une hypothyroïdie vraie et ne

nécessitant pas de traitement systématique (12). Nous avons réparti ces patients selon leur statut immunitaire : absence d'anticorps anti-TPO (≤ 30 kU/L, groupe « TPO - ») ou dosages d'anticorps anti-TPO positifs (>30 kU/L, groupe « TPO + »).

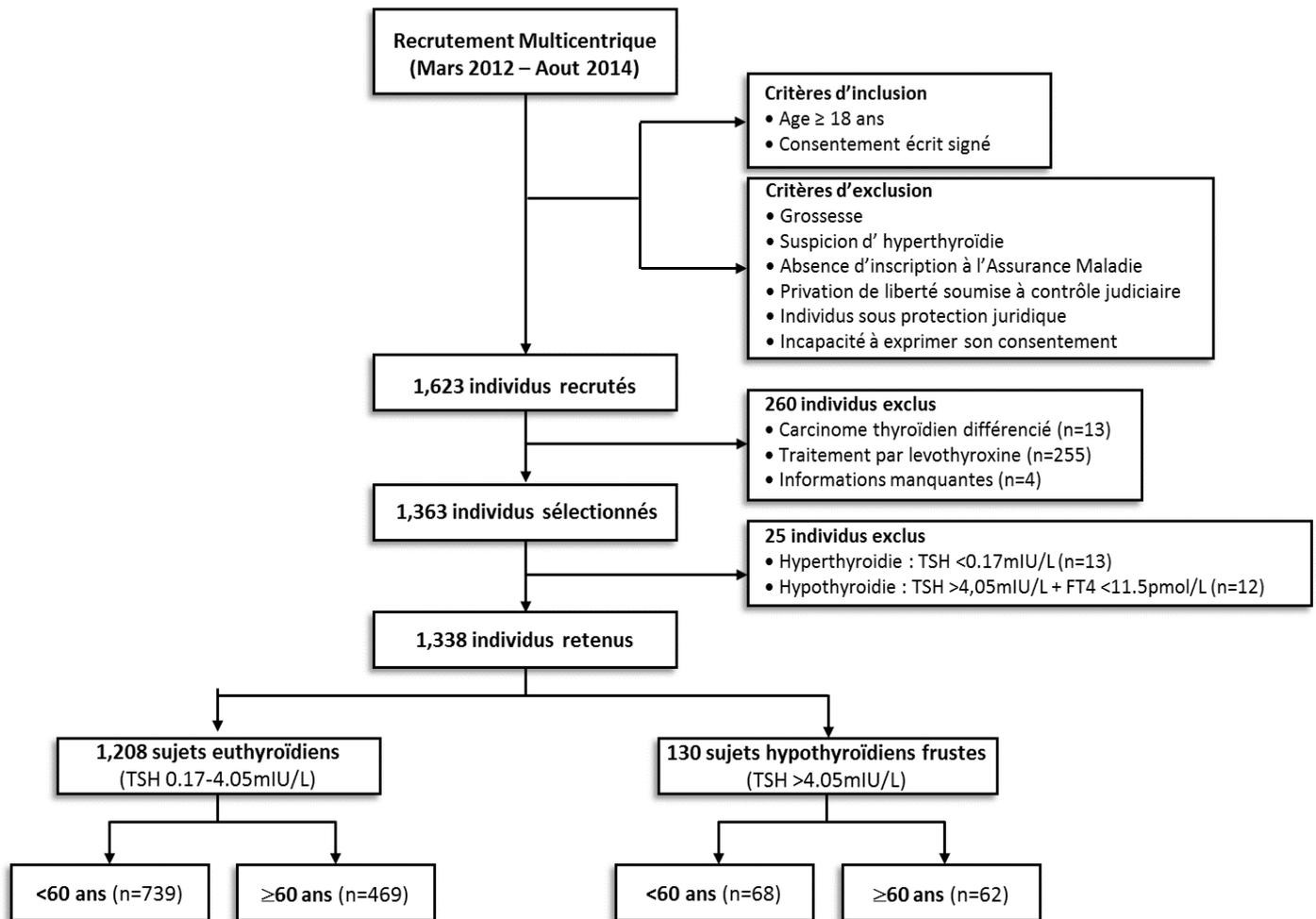


Figure 2. Organigramme du processus de recrutement, sélection et exclusion de la cohorte

II.2.2. Sérum

Les échantillons de sérum ont été obtenus au moment de l'inclusion. Nous n'avons pas réalisé de suivi pour cette étude. Chaque échantillon de sérum a été analysé pour obtenir une mesure du taux de TSH (Beckman-Coulter, IM3712-IM3713, bornes normales : 0,17-4,05 mUI/L, Villepinte, France), de T4L (IM1363, norme >11.5 pmol/L, Beckman Coulter, Villepinte, France), de T3L (IM1579, Beckman Coulter, Villepinte, France) et des anticorps anti-TPO (RIA, ThermoFisher Scientific BRAHMS, Asnières, France). Le rapport T3L/T4L a été calculé, pouvant refléter le degré d'activité de conversion de T4 à T3 extrathyroïdienne.

Les seuils minimaux d'hormones pour définir la SCH dans notre étude étaient donc de 4.05 mUI/L pour la TSH et de 11.5 pmol/L pour la T4L.

II.2.3. Signes cliniques

L'âge, le sexe, la taille, le poids ainsi que l'absence ou la présence des signes cliniques d'hypothyroïdie suivants ont été rapportés pour chaque patient comme décrit par Zulewski et al. : diminution de la transpiration, enrouement de la voix, paresthésies, peau sèche, peau froide, peau grossière (épaisse et rugueuse), constipation, baisse de l'audition, la prise de poids, les mouvements lents et les poches périorbitaires (15). Ces données ont été obtenues par un questionnaire réalisé auprès des patients par les médecins de chaque service, et mis à disposition en Annexe 2. Seuls les réflexes ostéotendineux évalué par Zulewski et al. dans leur étude n'ont pas été répertoriés.

Chaque signe clinique rattaché à l'hypothyroïdie a été étudié chez les sujets hypothyroïdiens frustes (TSH >4,05 mUI/L) et euthyroïdiens (0,17-4,05 mUI/L) dans chaque groupe d'âge.

II.2.4. Collecte de données

Les données démographiques, cliniques et biologiques ont été saisies dans des formulaires de rapport de cas, spécifiquement conçus par l'adjoint de recherche clinique responsable de cette étude. Une base de données électronique a ensuite été réalisée par une société spécialisée externe (ClinInfo, Lyon). La présence de formulaires de consentement correctement remplis pour tous les patients inscrits a été suivie d'une surveillance périodique et exhaustive par le Département de la recherche clinique et de l'innovation des Hospices Civils de Lyon. Dans le cas de formulaires de consentement manquants ou mal remplis, les patients ont été exclus de l'étude et leur sérum a été détruit.

II.2.5. L'analyse des données

Les mesures de significativité entre les groupes ont été calculées en utilisant l'analyse de variance (ANOVA), le test du χ^2 ainsi que le test exact de Fisher. Les calculs ont été effectués à l'aide de l'Analysis ToolPak (programme Microsoft Excel add-in).

La sensibilité (Se) de chaque signe a été calculée en utilisant la formule : $Se = VP / (VP + FN)$, où VP correspond aux vrai positifs et FN aux faux négatif. La spécificité (Sp) de

chaque signe a été calculée en utilisant la formule : $Sp = VN / (VN + FP)$, où VN correspond aux vrais négatifs et FP aux faux Positifs.

Les valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) ont été calculées à l'aide de la formule de Bayes. Le ratio de vraisemblance (LR) a été calculé selon la formule : $LR = [VP / (VP + FN)] / [FP / (FP + VN)]$. Il correspond à un ratio de deux probabilités : la probabilité d'un signe clinique donné chez les personnes atteintes d'une maladie divisée par la probabilité de ce signe clinique chez les personnes sans la maladie. Ainsi, $LR = [VP / (VP + FN)] / [FP / (FP + VN)]$.

Les performances diagnostiques de chacun des signes cliniques étudiés, chez les sujets âgés de moins de 60 ans et chez les sujets âgés de 60 ou plus, ont été quantifiées par l'estimation de leur sensibilité, spécificité et ratios de vraisemblance positifs et négatifs avec leur intervalle de confiance à 95%.

Un modèle de régression logistique a été utilisé pour quantifier l'effet des signes cliniques étudiés et obtenir les valeurs prédites de probabilité d'hypothyroïdie frustrée. La performance diagnostique de la combinaison des signes cliniques étudiés a été quantifiée par la construction de courbes de mesure de performance empiriques (Courbes ROC : Receiver Operating Characteristic), à partir des valeurs prédites par le modèle de régression logistique et l'estimation de l'aire sous la courbe ROC, avec son intervalle de confiance à 95%. Cette analyse a été réalisée sur l'ensemble des sujets inclus, chez les sujets âgés de moins de 60 ans et chez ceux âgés de 60 ans ou plus. Les aires sous la courbe ROC ont été estimées par la méthode non paramétrique de DeLong. L'analyse a été réalisée avec le logiciel SPSS version 21 et le logiciel R version 3.2.1.

La valeur de p retenue pour conclure à une différence statistiquement significative pour l'ensemble des résultats était une valeur <0.05 . Les valeurs de p <0.01 ont également été mentionnées lorsqu'elles étaient obtenues.

II.3. Résultats

II.3.1. Population

Une cohorte de 1 338 sujets a été recrutée et répartie dans 4 groupes, comme décrit dans la section « Matériel et Méthode », et détaillé dans le Tableau 4.

Une concentration anormale de TSH sérique (>4,05 mUI/L) a été observée chez 130 sujets (9,7%). Nous avons observé une tendance à retrouver cette prévalence plus élevée chez les personnes âgées que dans la population plus jeune (11,7% versus (vs) 8,4%, $p = 0.06$).

De façon générale, les sujets SCH présentaient plus souvent des anticorps anti-TPO que les sujets euthyroïdiens (36.9% (48/130) vs 14.7% (178/1208), $p < 0.01$).

	COHORTE TOTALE : N=1338 (1208 EUTHYROÏDIENS (90.3%) + 130 SCH (9.7%))			
	<60 ans (n=807)		≥60 ans (n=531)	
	Euthyroïdiens 91.6% (n=739)	SCH 8.4% (n=68)	Euthyroïdiens 88.3% (n=469)	SCH 11.7% (n=62)
HOMMES	266	24	220	29
FEMMES	473	44	249	33
AGE MOYEN (ANNEES)	42.9	42.7	71	72.7
TAILLE MOYENNE (CM)	167.2	167	165.5	165
POIDS MOYEN (KG)	86.9	86.7	79.7	83.6
TPO -	632	37	398	45
TPO +	107	31	71	17
AMIODARONE	2	0	7	1
PSYCHOTROPES	91	11	67	10
INTERFERON	0	0	0	0
LITHIUM	0	0	0	0

Tableau 4. Caractéristiques et répartition de la cohorte étudiées, pour chaque groupe d'âge

Par ailleurs, le pourcentage d'individus présentant un taux de TSH entre 4,05 et 10,0 mUI/L associé à un taux négatif d'anticorps anti-TPO était plus élevé chez les personnes « âgées » (7,9% vs 4,6% pour les sujets ≥60ans et <60ans respectivement), mais de façon non

significative ($p = 0.10$). Le pourcentage de patients présentant des anticorps anti-TPO n'était pas différent entre les 2 groupes d'âge (3,0 % vs 3,5% pour les sujets ≥ 60 ans et < 60 ans respectivement, $p = 0.10$), cf. Tableau 5.

	Cohorte totale (n=1338)	<60 ans (n=807)	≥ 60 ans (n=531)
<i>Sous-groupes TSH 4.05-10.0 mUI/L</i>			
TPO -	79 (5.9%)	37 (4.6%)	42 (7.9%)
TPO +	44 (3.3%)	28 (3.5%)	16 (3.0%)

Tableau 5. Répartition des patients présentant un taux de TSH entre 4,05 et 10,0 mUI/L en fonction de la présence ou non d'Anticorps Anti-TPO.

II.3.2. Statuts thyroïdiens

II.3.2.a. Comparaison entre les groupes d'âge : < 60 ans et ≥ 60 ans

Le taux moyen de TSH était plus élevé chez les individus ≥ 60 ans par rapport au groupe plus jeune (2.36 mUI/L vs 2.14 mUI/L, $p < 0.05$) dans l'ensemble de la cohorte.

En revanche, au sein de chacun des groupes « Euthyroïdiens » et « SCH », cette différence entre les sujets jeunes et âgés n'était plus significative (Figure 3A).

Concernant l'analyse des hormones périphériques, une baisse globale des taux de T3L a été trouvée chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes. Cependant cette différence n'est statistiquement significative que dans le groupe des euthyroïdiens ($p < 0.01$) (figure 3B).

Dans chacun des groupes SCH et Euthyroïdiens, les taux de T4L sont similaires entre les deux catégories d'âge (Figure 3C). En conséquence, le rapport T3L/T4L diminue faiblement mais significativement avec le vieillissement (0.26 vs 0.27, $p < 0.01$), et plus particulièrement pour les patients ayant un taux de TSH normal (0.27 vs 0.28, $p < 0.01$) (Figure 3D).

<input type="checkbox"/> <60 ans	<input checked="" type="checkbox"/> ≥60 ans	Significativité entre les groupes d'âge: * p<0.05; ** p<0.01	Significativité entre les groupes de TSH : † p<0.05; †† p<0.01
----------------------------------	---	---	---

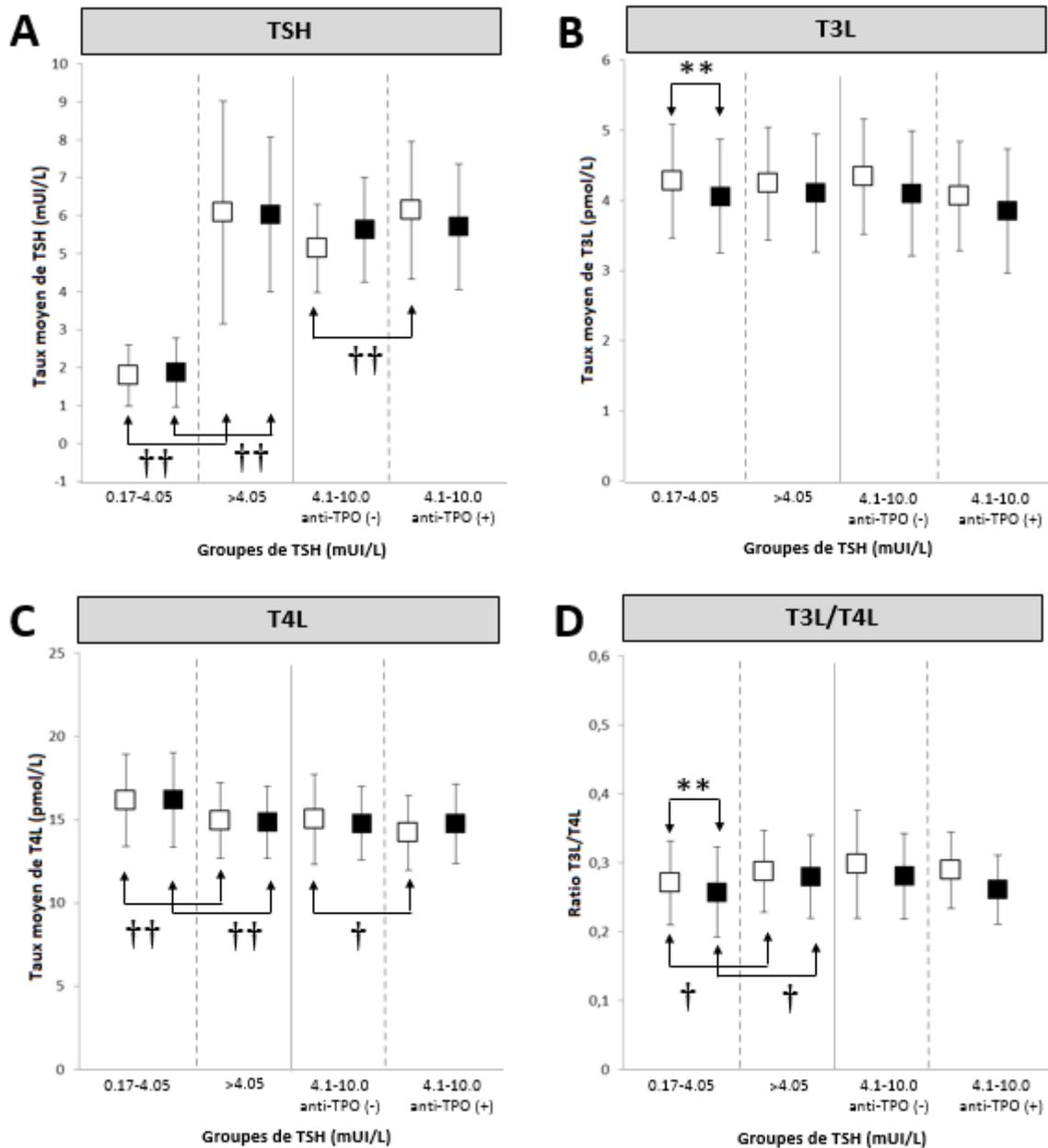


Figure 3. Moyenne des taux de TSH (A), FT3 (B) et FT4 (C) et ratios FT3/FT4 (D) en fonction des différents groupes de TSH.

Les astérisques indiquent une différence significative entre les groupes d'âge (**, p<0.01) et les croix entre les groupes de TSH normale (0.17-4.05mIU/L) et élevée (>4.05mIU/L) TSH et entre les sous-groupes avec absence/présence d'anticorps anti-TPO (†, p<0.05; ††, p<0.01).

II.3.2.b. Comparaison entre les groupes « Euthyroïdiens » et « SCH »

Dans la figure 3, nous avons également comparé les sujets euthyroïdiens et SCH au sein de chaque groupe d'âge.

Comme attendu, le taux moyen de TSH était plus élevé dans le groupe SCH que dans le groupe « Euthyroïdiens » ($p < 0.01$).

Dans la population présentant un taux de TSH entre 4,1 et 10,0 mUI/L, le taux de TSH moyen était significativement plus élevés lorsque des anticorps anti-TPO étaient détectés, mais uniquement chez des sujets de moins de 60ans (6.14 mUI/L vs 5.14 mUI/L, $p < 0.01$) (figure 3A).

Concernant les hormones périphériques, les taux de T3L ne sont pas différents entre les groupes des hypothyroïdiens frustes et des euthyroïdiens (figure 3B).

Les valeurs de T4L diminuent significativement lorsque la TSH est > 4.05 mUI/L. Cette différence est retrouvée pour les deux groupes d'âge avec respectivement 16.17 pmol/L vs 14.96 pmol/L ($p < 0.01$) de taux moyen chez les sujets jeunes, et 16.20pmol/L vs 14.85pmol/L ($p < 0.01$) chez les plus âgés (figure 3C). En cas de SCH, le taux de T4L est plus particulièrement abaissé en présence d'une auto-immunité (TPO +) dans les deux groupes d'âge, mais de façon significative uniquement chez les sujets < 60 ans (15.02 pmol/L vs 14.22 pmol/L, $p < 0.05$).

De cette diminution du taux de T4L sans diminution de T3L résulte une augmentation du rapport T3L/T4L pour les deux groupes d'âge en cas de TSH > 4.05 mUI/L (0.29 vs 0.27, $p < 0.05$ chez les sujets jeunes et 0.28 vs 0.26, $p < 0.05$ chez les sujets âgés) (figure 3D).

II.3.3. Signes cliniques

II.3.3.a. Nombre moyen de signes cliniques exprimés

Dans les deux groupes d'âge, le nombre de signes cliniques était faiblement, mais positivement, corrélé à l'augmentation des taux de TSH ($p < 0,01$).

Pour chaque groupe d'âge, nous avons comparé dans le Tableau 6 le nombre de signes cliniques moyen exprimés par les individus SCH à celui des sujets euthyroïdiens.

La SCH n'était pas associée à une augmentation du nombre de signes cliniques chez les individus ≥ 60 ans. (2.3 vs 1.9 pour les euthyroïdiens, $p = 0.16$), contrairement aux sujets de moins de 60 ans (respectivement 2.6 vs 1.6, $p < 0.01$).

Par ailleurs, le nombre moyen de signes cliniques différait entre les individus < 60 ans et ≥ 60 ans uniquement chez les sujets euthyroïdiens de la cohorte (respectivement 1.6 vs 1.9,

p <0.01). Pour les sujets hypothyroïdiens frustes, le nombre moyen de symptômes exprimés par les plus jeunes rejoint même celui des plus âgés (respectivement 2.3 vs 2.6, p =0.41).

Le nombre de signe clinique n'augmentait pas avec la diminution des taux de T4L (p =0.74 pour les « jeunes », p =0.71 pour les « âgés »).

Aucune différence significative du nombre de signes n'a été détectée en présence ou en absence d'anticorps anti-TPO pour les deux groupes d'âge.

	<60 years	≥60 years
Euthyroïdiens**	1.6±1.6 (n=739)	1.9±1.7 (n=469)
SCH	2.6±2.1 (n=68)	2.3±2.3 (n=62)
<i>SCH 4.1-10.0mIU/L :</i>		
anti-TPO -	2.4±1.9 (n=37)	1.8±2.0 (n=42)
anti-TPO +	3.0±2.3 (n=28)	2.7±2.3 (n=16)

Tableau 6. Nombre moyen de signes cliniques rapportés par les patients, en fonction de leur statut thyroïdien.

Les résultats présentés sont des moyennes avec leurs écarts types. Les astérisques expriment une différence significative entre les groupes <60 et ≥60 ans (**, P<0.01). Les croix expriment une différence significative entre les groupes de TSH et les sous-groupes Ac antiTPO + et -. (††, P<0.01).

II.3.3.b. Répartition des individus en fonction du nombre de signes

La figure 4 présente l'analyse du pourcentage de sujets ayant signalé aucun, 1, 2 ou au moins 3 signes cliniques selon leur âge et leur taux de TSH sérique.

La figure 4A présente les résultats de cette analyse dans la cohorte entière. Dans la population euthyroïdienne, la proportion de sujet ne présentant aucun signe était la plus représentée (32.1%), (p <0.05). A l'inverse, les sujets SCH étaient plus susceptibles d'exprimer au moins 3 signes (38.5%) (p <0.05).

Chez les individus <60ans (Figure 4B), la proportion de sujets ne présentant aucun signe était plus importante dans le groupe euthyroïdien que dans le groupe SCH (respectivement 35.3% vs 19.1%, p <0.01). A contrario un plus grand nombre de sujets présentaient au moins 3 signes en cas de SCH (42.6% vs 25%, p <0.01).

En se focalisant sur le groupe ayant un taux de TSH entre 4.05 et 10.0 mUI/L, une plus forte proportion de sujets tendait à exprimer au moins 3 signes cliniques en cas de présence d'anticorps anti-TPO (53,6% vs 37,8% en l'absence d'anti-TPO, p =0.20). A contrario, la

proportion de sujets ne présentant aucun signe tendait à diminuer (10.7%, vs 21.6% en l'absence d'anti-TPO, $p=0.32$).

Chez les sujets ≥ 60 ans (Figure 4C), des profils similaires ont été trouvés, quel que soit leur taux de TSH. Ainsi 27.1% du groupe « Euthyroïdiens âgés » vs 29% du groupe « SCH âgés » ne présentaient aucun signe et respectivement 34.4% et 33.9% présentaient 3 signes cliniques ou plus ($p=0.96$).

Dans le groupe âgé ayant un taux de TSH entre 4.1 et 10.0 mUI/L, un pourcentage peu différent de patients sans signe apparent a été constaté en l'absence ou en présence d'anticorps anti-TPO (respectivement 33.3% vs 25%, $p=0.75$) tandis qu'en cas de présence d'anticorps anti-TPO, il existait un pourcentage plus élevé, mais toujours non significatif, de patients avec au moins 3 signes cliniques (26.2% des « TPO- » vs 43.8% des « TPO+ », $p=0.21$).

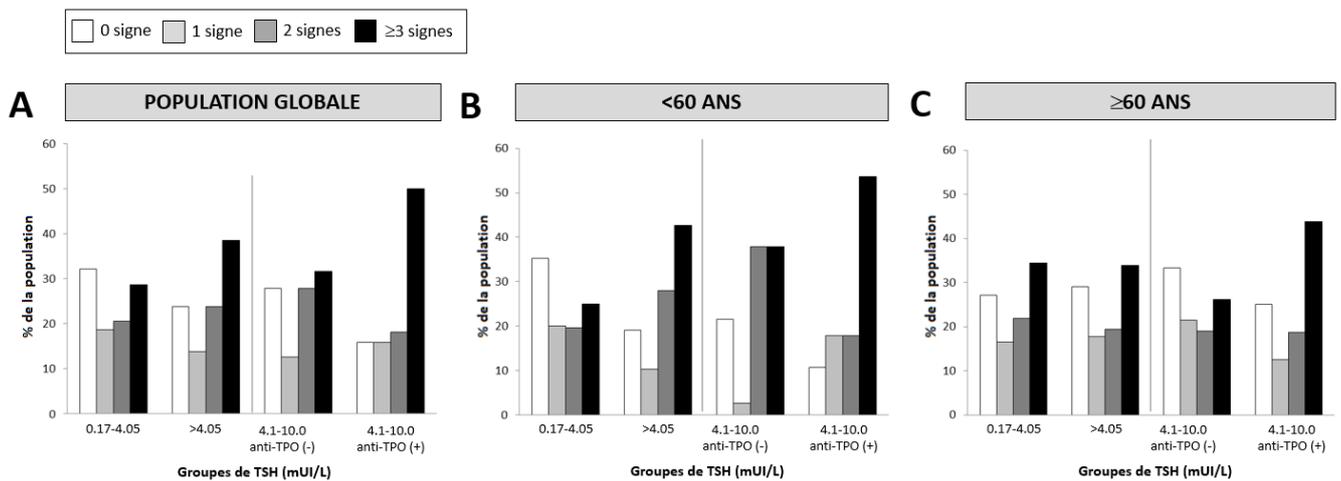


Figure 4. Pourcentage de sujets rapportant 1, 2 ou au moins 3 signes cliques en fonction des groupes de TSH et de TPO.

Les données pour la population générale (A), les sujets <60 ans (B) et ≥ 60 ans (C) sont ici présentées.

II.3.3.c. Capacité de prédiction des signes cliniques

Nous avons étudié la capacité de ces signes cliniques à prédire la SCH à travers un modèle de prédiction les réunissant. Nous avons réalisé pour cela une analyse par courbes ROC construites à partir des valeurs prédites de probabilité d'hypothyroïdie fruste pour ce modèle, en prenant en compte l'âge et le sexe des patients (Figure 5).

Chez les sujets âgés de 60 ans ou plus, tous sexes confondus, on retrouvait une aire sous la courbe ROC (AUROC) estimée à 62,4% (IC95% [54,9% - 69,9%]).

Selon ce modèle de prédiction, le gonflement périorbitaire (OR 2.42 ; IC95% [1.01-5.84], $p < 0.01$) et la peau grossière (OR 7.37 ; IC95% [2.48-21.85], $p < 0.01$) étaient significativement associés à la probabilité de retrouver une hypothyroïdie fruste.

Chez les sujets âgés de moins de 60 ans, l'AUROC était estimée à 68% (IC95% [61% - 75%]).

Dans cette population, les signes cliniques associés à la maladie étaient : la prise de poids (OR 1.75 ; IC95% [1.02-3.03] ; $p < 0.01$), et la peau grossière, (OR 6.64 ; IC95% [1.93-22.81] ; $p < 0.01$).

Nous retrouvions une différence entre les 2 aires sous la courbe (62.4% vs 68%). Cependant cette dernière n'est pas statistiquement significative ($p = 0,28$) (Courbe 1).

Chez les femmes de moins de 60 ans, l'AUROC construite à partir des probabilités prédites par le modèle, était estimée à 71% (IC95% [62 - 80%]).

En utilisant ce modèle statistique, les signes cliniques significativement associés à la probabilité de retrouver une hypothyroïdie fruste dans cette population étaient : la peau grossière (OR 10,7 ; IC 95% [2,32 ; 49,34] ; $p < 0.01$), la peau froide (OR 2,1 ; IC 95% [1,06 ; 4,16] ; $p < 0.05$) et la prise de poids (OR 2,01 ; IC 95% [1,01 ; 4,0] ; $p < 0.05$).

Chez les femmes de 60ans et plus l'AUROC était estimée à 70,5% (IC95% [60,8 - 80%]) et seule la peau grossière était associée de façon statistiquement significative à l'hypothyroïdie fruste dans ce groupe (OR 6,6 ; IC95% [1,6 ; 26,9] ; $p < 0.01$).

Il n'existait pas de différence significative entre ces deux AUROC.

Chez les hommes de moins de 60ans, l'AUROC construite à partir des probabilités prédites par le modèle, a été estimée à 68,8% (IC95% [55,9 - 81,7%]) (Courbe 3).

Dans ce groupe, aucun des critères n'était associé de façon statistiquement significative à la probabilité de retrouver une hypothyroïdie fruste en utilisant les probabilités prédites par le modèle.

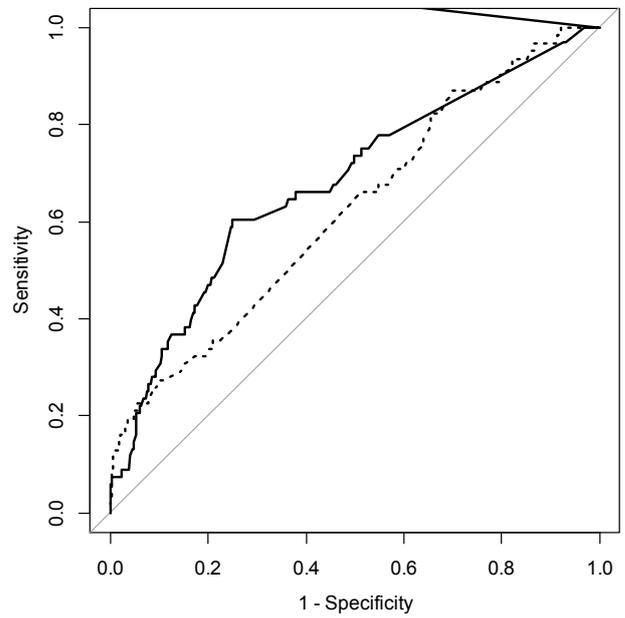
Chez les hommes de 60ans et plus, l'AUROC construite à partir des probabilités prédites par le modèle a été estimée à 67,2% (IC95% [57,2 - 77,3%]).

Seule la peau grossière était alors associée de façon statistiquement significative à la présence d'une hypothyroïdie fruste (OR 7,9 ; IC 95% [1,2 ; 51,0] ; $p = 0,03$).

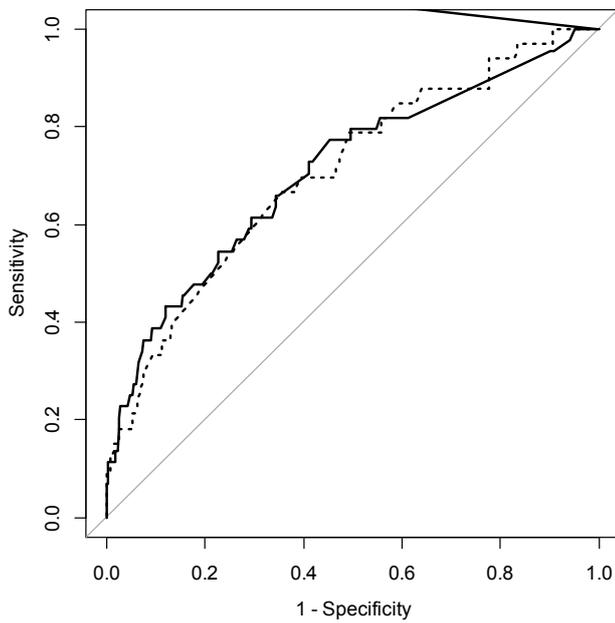
Il n'existait pas de différence significative entre ces deux AUROC.

Courbe 1. ROC pour l'ensemble de la cohorte

— <60 ans
..... ≥60 ans



Courbe 2. ROC pour les femmes



Courbe 3. ROC pour les hommes

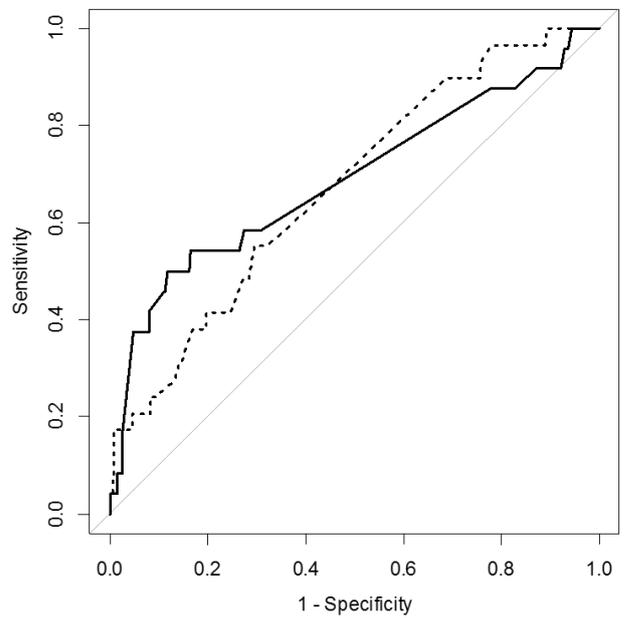


Figure 5. Courbes ROC pour l'ensemble des signes cliniques en fonction de l'âge (<60 ans et ≥60 ans)

II.3.3.d. Evaluation individuelle de chaque signe clinique

De façon générale, les signes cliniques étudiés présentaient de bonnes spécificités : de 71 à 99% chez les sujets <60 ans, et de 63 à 98% chez les individus ≥60 ans (Tableau 7).

Par conséquent, ces 11 signes cliniques présentaient tous de bonnes VPN, et ce dans les deux groupes d'âge (>90%) (Tableau 8).

Quatre signes cliniques présentaient une spécificité élevée (≥95%) chez les sujets <60 ans (gonflement périorbitaire, mouvements lents, peau grossière et sudation diminuée), contre seulement 2 dans le groupe ≥60 ans (mouvements lents et peau grossière).

Quatre signes cliniques avaient une spécificité significativement plus élevée d'après les intervalles de confiance (IC) chez le sujet jeune comparativement aux sujets âgés : peau sèche, constipation, baisse de l'audition, gonflement périorbitaire.

Les sensibilités étaient généralement faibles pour les deux groupes : <45% pour la population plus jeune et <30% pour la personne âgée (Tableau 7). Les VPP étaient par conséquent mauvaises dans les deux groupes d'âge, (<50%), et plus particulièrement chez les sujets ≥60 ans (Tableau 8).

	Se % (IC 95%)		Sp % (IC 95%)	
	<60 ans	≥60 ans	<60 ans	≥60 ans
Diminution de transpiration	9 (0.02–0.16)	8 (0.01–0.15)	95 (0.93-0.97)	92 (0.90-0.95)
Voix rauque	26 (0.16-0.37)	23 (0.12-0.33)	86 (0.83-0.88)	81 (0.78-0.85)
Paresthésies	37 (0.25-0.49)	27 (0.16-0.39)	77 (0.74-0.80)	75 (0.71-0.79)
Peau sèche	37 (0.25-0.49)	37 (0.25-0.49)	72 (0.69-0.75)	63 (0.58-0.67)
Peau grossière	10 (0.03-0.18)	15 (0.05-0.24)	99 (0.98-0.99)	97 (0.96-0.99)
Peau froide	37 (0.25-0.49)	19 (0.09-0.29)	75 (0.72-0.78)	77 (0.73-0.81)
Constipation	29 (0.18-0.41)	16 (0.07-0.26)	82 (0.79-0.85)	75 (0.72-0.79)
Baisse de l'audition	12 (0.04-0.20)	29 (0.17-0.41)	91 (0.89-0.93)	79 (0.75-0.82)
Prise de poids	47 (0.35-0.59)	31 (0.19-0.42)	71 (0.68-0.75)	76 (0.72-0.80)
Mouvements ralentis	4 (0.00-0.09)	6 (0.00-0.13)	99 (0.99-1.00)	98 (0.97-0.99)
Gonflement périorbitaire	10 (0.03-0.18)	16 (0.07-0.26)	97 (0.96-0.98)	93 (0.91-0.95)

Tableau 7. Sensibilités (Se) and Spécificités (Sp) de chaque signe clinique pour la SCH.

	VPP (%)		VPN (%)	
	<60 ans	≥60 ans	<60 ans	≥60 ans
Diminution de transpiration	14.17	11.70	91.93	88.30
Voix rauque	14.55	13.82	92.69	88.81
Paresthésies	12.86	12.52	93.02	88.58
Peau sèche	10.81	11.70	92.57	88.30
Peau grossière	47.84	39.85	92.30	89.60
Peau froide	11.95	9.86	92.85	87.77
Constipation	12.87	7.82	92.64	87.08
Baisse de l'audition	10.89	15.47	91.85	89.36
Prise de poids	12.94	14.61	93.59	89.26
Mouvements ralentis	11.92	28.44	91.83	88.72
Gonflement périorbitaire	23.41	23.25	92.16	89.31

Tableau 8. Valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) de chacun des signes cliniques pour la SCH.

La VPP correspond à la probabilité que la personne soit réellement malade si son test est positif. La VPN correspond à la probabilité que la personne n'ait pas la maladie si son test est négatif.

Grâce à ces données, les rapports de vraisemblance (LR) ont pu être calculés pour chaque signe clinique (Tableau 9).

La plupart des LR+ pour les symptômes individuels étaient <2,0. Seules les poches périorbitaires, les mouvements lents et la peau grossière présentaient des LR+ dépassant 2,0 pour les deux groupes d'âge.

Nous observons également que l'ensemble des LR apparaissaient globalement moins performants chez les sujets ≥60 ans.

Ainsi, chez les sujets <60 ans, 8 des 11 signes présentaient un LR+ significativement supérieur à 1 dont 3 avaient également un LR- significativement inférieur à 1 : Paresthésie, peau grossière et prise de poids.

Chez les sujets ≥60 ans, seuls le gonflement périorbitaire et la peau grossière présentaient des LR+ significativement supérieurs à 1. Cette dernière est également la seule à obtenir un LR- significativement inférieur à 1.

	LR +		LR -	
	<60 ans	≥60 ans	<60 ans	≥60 ans
Diminution de transpiration	1.80 [0.79 ; 4.1]	1.00 [0.41 ; 2.45]	0.96 [0.89 ; 1.04]	1.00 [0.92 ; 1.08]
Voix rauque	1.86 [1.2 ; 2.9]	1.21 [0.74 ; 1.99]	0.86 [0.74 ; 0.99]	0.95 [0.82 ; 1.1]
Paresthésies	1.61 [1.15 ; 2.26]	1.08 [0.7 ; 1.67]	0.82 [0.68 ; 0.99]	0.97 [0.83 ; 1.14]
Peau sèche	1.32 [0.95 ; 1.84]	1.00 [0.71 ; 1.4]	0.88 [0.73 ; 1.03]	1.00 [0.82 ; 1.2]
Peau grossière	10.00 [4.0 ; 25.0]	5.00 [2.2 ; 11.4]	0.91 [0.84 ; 0.99]	0.88 [0.79 ; 0.98]
Peau froide	1.48 [1.06 ; 2.07]	0.82 [0.48 ; 1.4]	0.84 [0.7 ; 1.01]	1.05 [0.92 ; 1.2]
Constipation	1.61 [1.08 ; 2.4]	0.64 [0.35 ; 1.15]	0.87 [0.74 ; 1.02]	1.12 [0.99 ; 1.26]
Baisse de l'audition	1.33 [0.67 ; 2.6]	1.38 [0.9 ; 2.1]	0.97 [0.89 ; 1.06]	0.90 [0.76 ; 1.06]
Prise de poids	1.62 [1.2 ; 2.1]	1.29 [0.86 ; 1.94]	0.75 [0.6 ; 0.94]	0.91 [0.76 ; 1.08]
Mouvements ralentis	4 [1.02 ; 15.7]	3.00 [0.95 ; 9.5]	0.97 [0.92 ; 1.02]	0.96 [0.9 ; 1.02]
Gonflement périorbitaire	3.33 [1.5 ; 7.5]	2.29 [1.2 ; 4.4]	0.93 [0.86 ; 1.01]	0.90 [0.81 ; 1.01]

Tableau 9. Rapports de vraisemblance positifs (LR+) et négatifs (LR-) de chacun des 11 signes cliniques pour l'hypothyroïdie fruste.

Les valeurs avec IC significatifs sont présentées en gras

Nous avons ensuite comparé la présence de chacun des signes cliniques entre les deux groupes d'âge (<60 ans vs ≥60 ans) dans une population exclusivement euthyroïdienne, (figure 6A).

Le groupe de personnes âgées présentait alors un pourcentage plus élevé de personnes souffrant d'une diminution de transpiration ou d'une raucité de la voix ($p < 0.05$), ainsi que d'une sècheresse de la peau, de constipation, d'une baisse de l'audition ou d'un gonflement périorbitaire ($p < 0,01$), soient 6 des 11 signes étudiés. Aucun signe clinique n'était retrouvé de façon plus fréquente dans le groupe des sujets jeunes.

Une comparaison équivalente dans la population atteinte de SCH ne retrouvait pratiquement aucune différence significative dans le type de signes cliniques retrouvés entre les sujets <60 ans et ≥60 ans (figure 6B). Nous avons seulement constaté de façon isolée une représentation plus importante de la baisse de l'audition chez les personnes âgées en cas de SCH ($p < 0,05$). Parallèlement, la peau froide était le seul signe observé plus fréquemment chez les sujets jeunes que chez leurs aînés ($p < 0,05$).

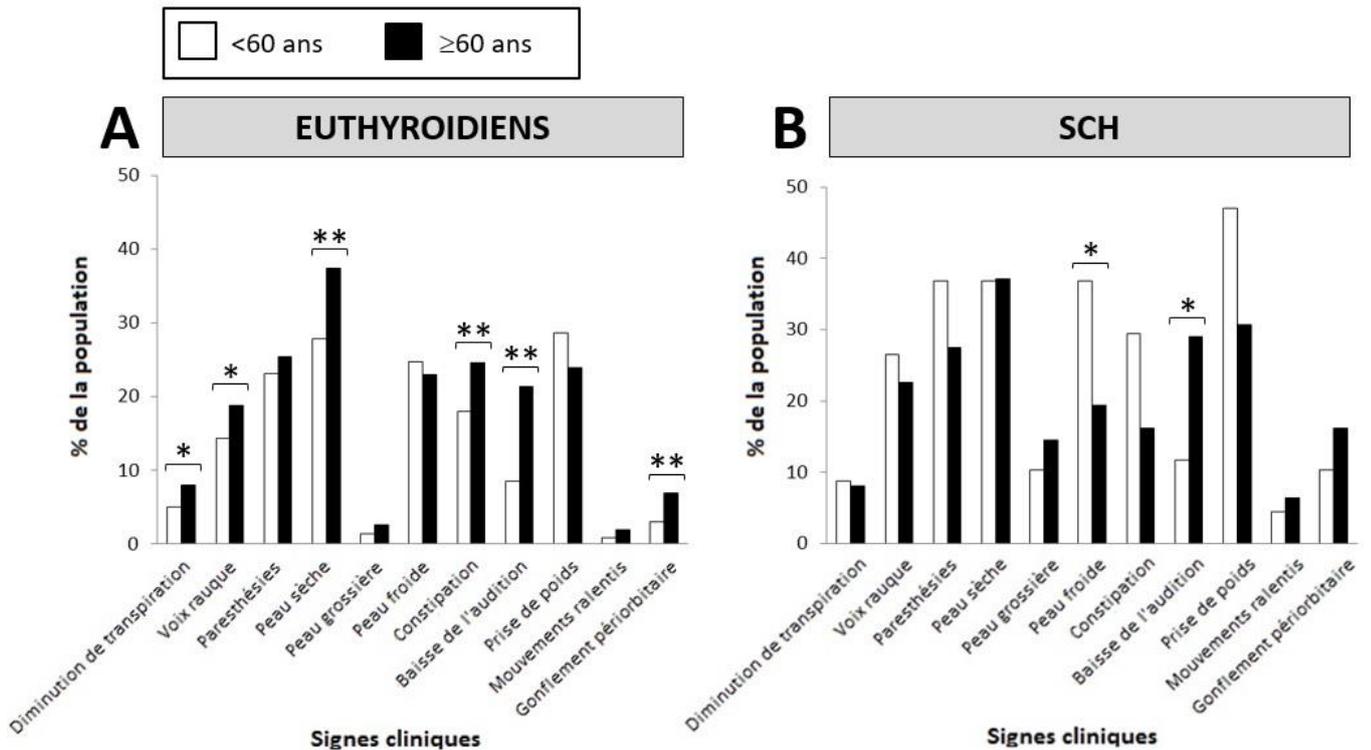


Figure 6. Comparaison du pourcentage de sujets présentant chacun des signes cliniques en fonction de l'âge pour les groupes Euthyroïdiens et SCH.

NB : *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$.

Enfin, dans la Figure 7, nous avons analysé pour chaque groupe d'âge le pourcentage de patients présentant chacun des signes cliniques individuellement, en fonction de leur statut thyroïdien (« Euthyroïdiens » vs « SCH »).

Dans le groupe <60 ans, 8 des 11 signes étaient retrouvés de façon bien plus importante lorsque la TSH était supérieure à 4,05 mUI/L : les paresthésies, la peau froide et la constipation ($p < 0,05$) ainsi que la raucité de la voix, la peau grossière, la prise de poids, le ralentissement des mouvements et le gonflement périorbitaire ($p < 0,01$). En revanche, dans le groupe ≥ 60 ans, seul le pourcentage de sujets se plaignant de mouvements ralentis, de gonflement périorbitaire ($p < 0,05$) ou de peau grossière ($p < 0,01$) était majoré en cas de SCH.

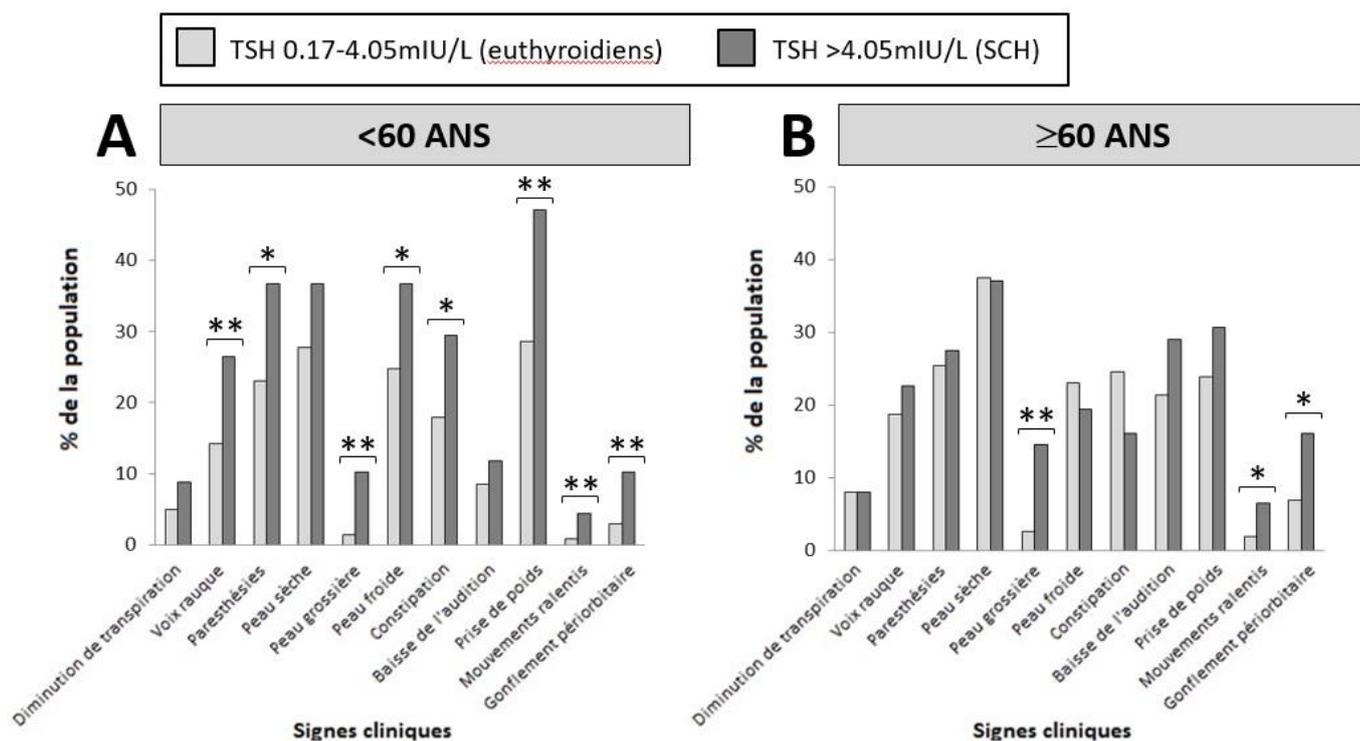


Figure 7. Comparaison du pourcentage de sujets présentant chacun des signes cliniques en fonction de leur statut thyroïdien pour les groupes < 60ans et ≥60 ans

NB : *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$.

Nous avons également comparé l'incidence de ces signes cliniques en fonction de la présence ou non d'anticorps anti-TPO dans le groupe de sujets présentant une SCH avec une TSH entre 4.1 et 10.0 mUI/L.

En cas d'absence de ces anticorps, la seule différence significative retrouvée entre les individus <60 ans et ≥60 ans a été une diminution du pourcentage de sujets présentant une prise pondérale ($p < 0,05$). Chez les individus présentant un taux élevé d'anticorps anti-TPO, aucune différence n'a été retrouvée entre ces groupes d'âge.

Chez les sujets ≥60 ans, seuls les pourcentages de sujets souffrant de constipation ($p < 0,05$) ou de gonflement périorbitaire ($P < 0,01$) étaient plus importants en cas de présence des anticorps anti-TPO.

Enfin, toujours en cas de présence d'anticorps anti-TPO, le pourcentage de sujets se plaignant de ralentissement des mouvements a augmenté chez les sujets <60 ans ($p < 0,05$).

PARTIE III : DISCUSSION

L'hypothyroïdie fruste est donc une pathologie à forte prévalence, cette dernière augmentant avec l'âge. Sa symptomatologie est mal établie et pourrait varier avec l'âge. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer si la présence d'une SCH était accompagnée d'une symptomatologie hypothyroïdienne différente entre des sujets âgés (≥ 60 ans) et des sujets plus jeunes (< 60 ans).

III.1. Interprétation des résultats principaux

III.1.1. Un plus grand nombre de signes cliniques était retrouvé en cas de SCH chez les sujets jeunes mais pas chez les plus âgés

Pour les individus de moins de 60 ans, nous avons retrouvé une association significative entre l'augmentation du nombre de signes cliniques exprimés et l'élévation du taux de TSH sérique ($p < 0.01$). Cela avait également été observé par Zulewski et al (15) pour leurs patients présentant une SCH. A notre connaissance, aucune étude n'est parvenue à expliquer cette association et son mécanisme reste donc flou.

Nous avons également constaté que le nombre moyen de signes cliniques exprimés par les patients SCH était supérieur à celui du groupe euthyroïdien chez les individus de moins de 60 ans (Tab.2 2.6 vs 1.6, $p < 0.05$). Nous retrouvons cette tendance dans la figure 4 où 42.6% des sujets jeunes présentaient au moins 3 symptômes en cas d'hypothyroïdie fruste contre seulement 25% en cas d'euthyroïdie ($p < 0.01$).

Le fait de signaler un plus grand nombre de signes cliniques a donc augmenté la probabilité de retrouver la maladie dans ce groupe. Des observations similaires ont été faites par Cooper et al. (38), ainsi que par Canaris et al. (1) mais leurs cohortes étaient composées d'individus de tout âge. Dans cette dernière étude très puissante (25 862 participants) les hypothyroïdiens frustes présentaient en moyenne 13.8% des symptômes étudiés contre 12.1% chez les euthyroïdiens ($p < 0.05$).

Les sujets de moins de 60 ans présentent donc un plus grand nombre de signes cliniques d'hypothyroïdie en cas de SCH.

En revanche chez les sujets plus âgés, le nombre de signes cliniques augmentait significativement mais très faiblement avec l'élévation des taux de TSH ($p < 0.01$). Par conséquent, le nombre moyen de signes cliniques présentés par le groupe « SCH âgé » n'était pas significativement différent de celui du groupe « Euthyroïdiens âgés » (respectivement 2.3 vs 1.9, $p = 0.16$). Logiquement, les pourcentages de patients ≥ 60 ans présentant au moins 3 symptômes étaient alors similaires entre ces deux groupes (respectivement 33.9% vs 34.4%, $p < 0.01$). Ces résultats sont en accord avec les conclusions de Bembem et al. (25).

Le nombre de signes cliniques exprimés ne semble donc pas être un bon déterminant d'hypothyroïdie fruste chez les individus ≥ 60 ans.

III.1.2. Quels signes cliniques sont associés à la SCH chez les individus < 60 ans et ≥ 60 ans ?

Nous avons étudié de façon distincte la présence de signes cliniques chez des individus < 60 ans et ≥ 60 ans, présentant ou non une SCH. Cette analyse a montré qu'en cas de SCH, la présence de divers signes cliniques était évidente pour le groupe âgé de moins de 60 ans. Elle l'était beaucoup moins pour les personnes ≥ 60 ans.

En effet, dans le groupe < 60 ans, 8 des 11 symptômes voyaient le pourcentage de sujets les exprimant augmenter significativement en cas d'hypothyroïdie fruste : le gonflement périorbitaire, les mouvements lents, l'augmentation de poids, la constipation, la peau froide, la peau grossière, la paresthésie et la voix enrouée (Figure 7).

Ces symptômes sont pour la plupart les témoins de l'infiltration cutanéomuqueuse et de l'hypométabolisme retrouvés dans l'hypothyroïdie. Leur présence dans la SCH peut s'expliquer par le fait que ces deux catégories de symptômes sont décrites dans la littérature comme étant précoces dans l'évolution de la maladie (27). Ils peuvent ensuite se majorer et donner à terme des tableaux de ralentissement psycho-moteurs importants, de très grande asthénie, de bradypnées ou encore de myxoedèmes allant jusqu'au coma dans des cas très avancés d'hypothyroïdie (27,44). Cette précocité explique que les symptômes sélectionnés dans notre étude sont pertinents pour étudier l'hypothyroïdie fruste, à l'inverse des signes plus tardifs d'hypothyroïdie. Ils sont par ailleurs en grande partie similaires aux signes décrits comme étant les plus fréquents dans l'hypothyroïdie patente par Jeffrey R. Garber et al. : peau sèche, sensibilité au froid, fatigue, myalgies, modification de la voix et constipation (14).

Dans le groupe ≥ 60 ans, seuls le gonflement périorbitaire, les mouvements lents et la peau grossière étaient retrouvés plus fréquemment en cas d'hypothyroïdie fruste (Figure 7). Ces signes sont donc moins nombreux chez le sujet âgé mais sont tout de même témoins d'une infiltration cutané-muqueuse et d'un hypométabolisme à bas bruit.

Ces données démontrent bien que l'hypothyroïdie fruste n'est pas une pathologie asymptomatique, en accord avec les conclusions de Duntas LH (10) et Wiersinga WM (11), même si cela reste à nuancer chez le sujet âgé.

En effet, nous avons vu que 8 signes cliniques étaient présents de façon plus fréquente en cas de SCH chez les sujets jeunes. Leur utilisation paraît donc pertinente dans l'évaluation de la pathologie dans cette population. En revanche chez le sujet âgé, seuls 3 de ces signes apparaissaient avec la SCH, traduisant une franche pauci-symptomatologie de la maladie dans ce groupe. Les signes précoces d'hypothyroïdie semblent donc être de meilleurs outils d'évaluation de la SCH chez les sujets jeunes que chez les sujets âgés, comme cela semble être le cas pour l'hypothyroïdie franche (20).

Afin d'explorer cette piste, nous avons alors étudié les capacités de chacun de ces symptômes à prédire la SCH individuellement, mais également à travers un modèle statistique les réunissant, pour chacun des groupes d'âge de notre cohorte.

III.1.3. Capacité de prédiction de chaque signe clinique pour l'hypothyroïdie fruste

De façon générale, l'ensemble des signes présentaient une bonne spécificité. En effet, chez les sujets jeunes, la totalité des signes étudiés avaient une spécificité supérieure à 70%, dont 4 supérieurs à 95% (gonflement périorbitaire, mouvements lents, peau grossière et diminution de transpiration). Chez le sujet âgé, 10 des 11 signes avaient une spécificité supérieure à 70%, dont 2 supérieures à 95% (mouvements lents et peau grossière). Ainsi on retrouve de fortes valeurs prédictives négatives, supérieures à 90%, pour l'ensemble de ces symptômes dans les deux groupes d'âge. Le nombre de faux positifs est donc fortement limité dans notre étude.

Par rapport à l'étude de Zulewski et al. (15), notre évaluation en fonction de l'âge a permis d'améliorer la spécificité de 5 de ces symptômes chez les sujets jeunes (gonflement périorbitaire, ralentissement des mouvements, peau grossière, peau sèche, diminution de

transpiration) mais seulement 2 chez les sujets âgés (peau grossière et diminution de transpiration). En parallèle, 9 des 11 signes présentaient une meilleure spécificité dans la population <60 ans que dans celle ≥60 ans, dont 4 de façon significative : peau sèche, constipation, baisse de l'audition et gonflement périorbitaire. Lors d'une analyse de cohorte sur la SCH, ne pas séparer les sujets âgés des plus jeunes pourrait donc conduire à une sous-estimation des spécificités des signes cliniques chez ces derniers.

Il faut toutefois noter que ces fortes spécificités peuvent être favorisées par le déséquilibre d'effectif entre les groupes de malades et de non malades dans notre cohorte (respectivement 9.7% et 90.3%) qui potentialise les chances de retrouver des vrais négatifs.

Concernant la sensibilité, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes d'âge. De façon générale, les sensibilités étaient faibles, de sorte que ne pas signaler un symptôme n'a pas exclu la maladie. Les mauvaises valeurs prédictives positives associées ont suggéré la présence d'un nombre élevé de faux négatifs dans les deux groupes d'âge, comme ce qui avait pu être constaté par Canaris et al. (1) et Zulewski et al. (15).

Malgré certains résultats de spécificité plus élevés dans notre étude, la plupart des valeurs de sensibilité et spécificité que nous avons retrouvées étaient assez proches de celles de Zulewski et al. (15). Il est intéressant de remarquer que ces derniers avaient bien séparé la SCH et l'hypothyroïdie patente pour évaluer la capacité de prédiction de leur score pour chacune d'elles. Cependant les calculs des sensibilités et spécificités des signes cliniques disponibles dans leur article concernaient l'hypothyroïdie globale, c'est-à-dire franche et fruste mélangées. Nous pourrions donc en conclure que les signes cliniques ont les mêmes capacités diagnostiques pour l'hypothyroïdie fruste que pour la patente. Toutefois cette conclusion paraît hâtive et probablement exagérée. En effet, cette similarité peut être due au fait que la cohorte d'hypothyroïdiens évaluée par Zulewski et al. présentait de plus gros sous-effectifs de patients SCH que d'hypothyroïdiens patents, et que les cas d'hypothyroïdie sévère et très symptomatiques sont rares.

Enfin, pour chaque symptôme, les rapports de vraisemblance (LR) ont été calculés pour exprimer la probabilité que chacun d'eux soit signalé par une personne ayant une TSH élevée (>4,05 mUI/L) par opposition à une personne euthyroïdienne (0,17-4,05 mUI/L). Ainsi, un LR+ supérieur à 1 indique que la présence du symptôme est un bon indicateur de présence de la pathologie, d'autant plus s'il se rapproche de 10, alors qu'un LR- inférieur à 1

indique que la présence de ce symptôme tend à exclure la maladie, d'autant s'il est inférieur à 0.1.

Chez les sujets <60 ans les 8 signes apparaissant avec la SCH cités ci-dessus présentaient un LR+ significativement supérieur à 1. Seuls trois de ces signes avaient également un LR- significativement inférieur à 1 : Paresthésies, peau grossière et prise de poids. Ces mauvais LR- s'expliquent entre autres par le manque de sensibilité de l'ensemble des signes étudiés.

Chez les sujets ≥ 60 ans, seuls 2 symptômes présentaient un bon LR+ : le gonflement périorbitaire et la peau grossière. Cette dernière est également la seule à obtenir un LR- significativement inférieur à 1 dans cette population. Le ralentissement des mouvements présentait également un bon LR+ (3.0) mais non significatif.

La capacité de prédiction individuelle de ces 8 signes chez les individus jeunes, et de ces 2 signes retrouvés chez les plus âgés, semblent donc acceptable. Nous notons toutefois que la majorité de ces LR+ étaient modestes ($< 2,0$) et globalement plus faibles chez les sujets ≥ 60 ans. En parallèle, les LR- étaient pour la plupart proches de 1 de telle sorte que ne pas signaler le symptôme n'éliminait pas la maladie. Ce pouvoir de prédiction est donc à nuancer.

Nous pouvons toutefois retenir que le LR+ des gonflements périorbitaires et de la peau grossière dans les deux groupes d'âge, ainsi que celui des mouvements lents chez les moins de 60 ans, dépassaient significativement 2,0. Ils présentaient donc un fort pouvoir prédictif pour la SCH. Nous retrouvons notamment une capacité de diagnostic importante par la présence de cette peau grossière chez le sujet âgé avec un LR+ à 5. Cela peut s'expliquer par le contraste entre l'épaississement et la rugosité cutanée apparaissant avec l'hypothyroïdie et le processus de vieillissement de la peau qui a plutôt tendance à s'affiner (45,46).

Hormis ces exceptions, la présence de chacun des signes était donc associée de façon peu importante à la présence de la maladie. La plupart des signes présentaient une bonne spécificité mais souffraient d'un manque de sensibilité. Leur utilisation indépendante les uns des autres ne semble donc pas être un prédicateur suffisamment performant d'hypothyroïdie fruste, d'autant plus chez le sujet âgé.

III.1.4. Capacité de prédiction des signes cliniques utilisés conjointement

Le manque de sensibilité et les faibles VPP présenté par les symptômes pour l'hypothyroïdie franche et fruste a mené plusieurs auteurs à proposer l'utilisation de différentes combinaisons de symptômes comme outil de diagnostic ou de dépistage. Plusieurs études ont ainsi évalué la symptomatologie de l'hypothyroïdie via divers scores simples (1,15,19,20,24,25,40) ou pondérés (18,47). Il a été suggéré que ces scores devaient être adaptés à la population étudiée (24).

Parmi ces études, seules quelques-unes ont pu étudier la capacité de leur score à dépister l'hypothyroïdie franche et fruste via l'utilisation de courbes ROC (1,20,25,40). La majorité d'entre elles ont pu retrouver que ces combinaisons de signes cliniques étaient plus performantes que l'utilisation des symptômes seuls. Toutefois ces résultats étaient insuffisants pour remplacer le dosage de TSH qui reste donc le gold standard diagnostique.

Plus récemment, Allan Carlé et al. ont également utilisé des AUROC pour évaluer la capacité de dépistage des signes cliniques pour l'hypothyroïdie patente auto-immune en fonction de l'âge de leurs patients (20). Ils avaient alors retrouvé que l'utilisation des symptômes d'hypothyroïdie était un bon outil, discriminant, pour identifier cette forme d'hypothyroïdie chez les jeunes patients, principalement masculins (AUROC 0.91 vs 0.84 pour les femmes). En revanche, ils ne parvenaient pas à l'identifier chez les personnes âgées, surtout de sexe féminin (AUROC, 0.64).

Dans une autre étude, Doucet et al. (19) ont comparé la présentation des symptômes chez des patients nouvellement diagnostiqués hypothyroïdiens à travers 18 symptômes et 6 signes. 15 symptômes et 5 signes présentaient des prévalences plus élevées en cas d'hypothyroïdie patente. Seuls 4 d'entre eux étaient significatifs, probablement en raison du faible nombre de patients. Ils ont également signalé un nombre moyen moins élevé de symptômes chez les patients plus âgés (6,6 vs 9,3). Malheureusement, aucun calcul de pouvoir discriminatif n'a été fourni.

Au final, seuls Bembem et al. (25) ont réalisé une analyse d'un score dédié à la SCH. Ces derniers ont testé, chez des sujets âgés de plus de 65ans, l'association de 5 et 11 de ces symptômes. Leur évaluation par AUROC a conclu à une mauvaise prédictibilité des symptômes chez ces patients. Malheureusement, aucune valeur de pouvoir discriminatif n'a été fournie. Cette étude est toujours utilisée comme référence dans différentes guidelines actuelles. Elle est pourtant très ancienne (1994) et utilisait pour un faible effectif (283 sujets) ainsi que des normes de TSH obsolètes.

Notre étude a permis de réactualiser ces données. Ainsi, l'analyse par AUROC de nos 11 symptômes selon l'âge rendait compte d'une mauvaise capacité de prédiction de la SCH dans les deux catégories d'âge. Nous remarquons tout de même un pouvoir prédictif un peu plus important chez les sujets jeunes que les sujets âgés. Cependant, cela ne reste qu'une tendance car cette différence n'était pas significative (respectivement 68% vs 62.4%, $p=0,28$). Cela peut en partie s'expliquer par la différence d'effectifs entre notre population <60 ans et ≥ 60 ans mais également par le manque de sensibilité de l'ensemble des signes, quel que soit l'âge de la population étudiée. Nous pouvons également noter le faible nombre de sujets très âgés dans notre population ≥ 60 ans pouvant minimiser la différence entre les deux groupes d'âge de certains de nos résultats.

Chez les femmes de <60 ans et ≥ 60 ans, il n'existe pas de différence significative entre leurs AUROC. La capacité de prédiction de l'ensemble des symptômes pour l'hypothyroïdie fruste n'est donc pas différente en fonction de l'âge chez la femme. En revanche, la peau grossière utilisée dans ce modèle semblait être de nouveau un bon prédicteur dans les deux groupes d'âge. Il en était de même pour la prise de poids et la peau froide chez les patientes <60 ans. Chez les hommes, les courbes se croisent et leur comparaison n'est donc pas informative. Nous remarquons cependant que les signes cliniques semblent être plus spécifiques chez les hommes jeunes et plus sensibles chez les hommes plus âgés.

Enfin, nous avons pu constater que les AUROC sont meilleurs chez les sujets féminins que masculins, et présentent donc une meilleure capacité de prédiction, ce qui est fréquemment retrouvé dans la littérature traitant de l'hypothyroïdie (48) mais pas systématique (20).

L'évaluation de la performance prédictive de nos 11 signes réunis à travers un modèle statistique a permis de mettre en avant plusieurs constats selon l'âge des patients.

Tout d'abord, quel que soit l'âge, l'ensemble de nos valeurs de prédiction se rapprochait de celles obtenues pour l'hypothyroïdie par Canaris et al. dans leurs populations de tous âges. Ces derniers trouvaient des valeurs d'AUC entre 0.64 et 0.72 (1,40). Comme pour l'étude de Zulewski et al. (15), cela peut s'expliquer par la prévalence beaucoup plus importante de SCH que d'hypothyroïdie patente dans leur cohorte, ce qui viendrait donc diminuer la force de prédiction des symptômes dans l'hypothyroïdie patente.

De plus, si nous réalisons une comparaison similaire en tenant compte de l'âge des patients, ce constat est à nuancer.

En effet, l'AUROC que nous avons obtenue pour notre population de femmes de 60 ans et plus était de 0.70. Carlé et al. avaient retrouvé une valeur d'AUROC proche de la nôtre pour l'hypothyroïdie patente (AUROC 0.64), dans leur population de femmes âgées (20). L'utilisation d'une association de symptômes paraît donc présenter une performance similaire et largement insuffisante dans l'hypothyroïdie du sujet âgé, qu'elle soit franche ou fruste.

En revanche, concernant les sujets jeunes, tous sexes confondus, nous avons retrouvé des scores de prédiction pour la SCH nettement plus faibles que ceux mis en avant par Carlé et al pour l'hypothyroïdie patente (AUROC 0.71 et 0.69 vs 0.91 et 0.84, respectivement) (20). Cela conforte l'idée de la présence d'une symptomatologie plus importante en cas de déficit en hormones thyroïdiennes périphériques chez les individus <60 ans hypothyroïdiens.

Cette observation suggère que chez le sujet âgé, les signes cliniques d'hypothyroïdie sont de mauvais prédicteurs à tout stade de la maladie, ce qui pourrait ne pas être le cas chez les sujets jeunes.

De façon générale, l'ensemble de ces données démontrent que l'utilisation conjointe de l'ensemble de ces symptômes n'est pas un moyen suffisant de dépistage ni de diagnostic de la SCH, et tout particulièrement chez les sujets âgés. L'utilisation de ce type de modèle statistique a toutefois de nouveau permis de mettre en avant la présence de la peau grossière comme marqueur prédictif de la SCH dans les deux catégories d'âge.

III.1.5. Signes cliniques et Anticorps anti-peroxydase

Les signes cliniques étaient donc moins manifestes chez les sujets âgés. Cela est cependant à nuancer en cas de présence d'anticorps anti-TPO. En effet, ces derniers pourraient avoir une incidence sur le nombre de symptômes retrouvés en cas de SCH. Dans notre étude, les sujets hypothyroïdiens frustes, jeunes et âgés, paraissaient présenter de façon plus fréquente au moins 3 symptômes lorsque leur taux d'anticorps anti-TPO était positif (53.6% vs 37.8%, $p = 0.20$ pour les sujets jeunes, 43.8% vs 26.2%, $p = 0.21$ pour les plus âgés). Le manque de significativité de ces résultats peut largement s'expliquer par un manque d'effectif dans ces sous-groupes et ne permet donc pas d'affirmer cette tendance.

Toutefois, en regardant de façon plus précise la corrélation entre la présence de chacun des symptômes et celle d'anticorps anti-TPO, nous constatons plusieurs associations significatives. En effet la constipation, mais surtout le gonflement périorbitaire, étaient présents plus fréquemment en cas de taux positifs d'anticorps anti-TPO dans le groupe ≥ 60

ans ($p < 0.05$). Chez le sujet jeune, les mouvements lents étaient également dans cette situation.

Les signes cliniques d'infiltration cutanéomuqueuse comme le gonflement périorbitaire semblent donc être le témoin d'une auto-immunité thyroïdienne chez les sujets âgés présentant une SCH.

La présence d'anticorps anti-TPO dans l'hypothyroïdie fruste est un facteur de risque important d'évolution vers l'hypothyroïdie franche (12). Notre hypothèse est que leur présence chez la personne âgée évoque la présence d'un réel trouble thyroïdien, et non d'une augmentation physiologique de TSH. Le risque de retrouver des symptômes d'hypothyroïdie serait alors plus important chez ces patients que chez ceux n'exprimant pas d'anticorps anti-TPO car ils seraient plus à risque de présenter une réelle altération de leur fonction thyroïdienne.

Au total, ces résultats suggèrent que l'élévation de la TSH ne serait pas associée à la présence de constipation et de signes d'infiltration cutanéomuqueuse chez les sujets âgés, sauf si des anticorps anti-TPO sont détectés. La présence de ces signes en cas d'hypothyroïdie fruste avérée pourrait tout particulièrement encourager le praticien à rechercher une auto-immunité dans cette population.

III.1.6. Certains signes cliniques sont associés au vieillissement

L'ensemble de ces données ont montré que les signes cliniques étaient moins pertinents pour évaluer une SCH chez le sujet âgé que chez le sujet jeune. Cela peut largement s'expliquer par de nombreux biais liés au vieillissement.

En effet, nous avons retrouvé que dans la population euthyroïdienne, les patients âgés de 60 ans ou plus présentaient un nombre moyen de signes cliniques d'hypothyroïdie significativement plus important que les patients plus jeunes (1.6 vs 1.9 signes, $p < 0.01$). Six de ces signes étaient plus fréquemment signalés par les sujets âgés que par les sujets jeunes en euthyroïdie : le gonflement péri-orbitaire, la baisse de l'audition, la constipation, la peau sèche ($p < 0.01$), le raucissement de la voix et la diminution de transpiration (Fig. 6, $p < 0.05$). Cette observation concorde bien avec les données observées par Zulewski et al.. Leurs patients de 55ans et plus présentaient également plus de signes que ceux de moins de 55ans (15).

Cela suggère que chez les sujets âgés, plusieurs symptômes d'hypothyroïdie peuvent être retrouvés plus fréquemment que chez les individus plus jeunes, sans pour autant qu'une SCH

ne soit présente. Ces signes seraient donc soumis à un biais de confusion lié à l'âge et pourraient être interprétés par excès ou à tort comme des symptômes pathologiques de la fonction thyroïdienne chez le sujet âgé.

La première de nos hypothèses expliquant ce constat est que ces symptômes pouvaient être des variantes du vieillissement physiologique, et non des conséquences de la SCH.

Par exemple, la présence d'une peau sèche et d'un défaut de sudation chez le sujet âgé peut s'expliquer par de nombreux facteurs (45,46). Pour commencer, le vieillissement cutané intrinsèque est caractérisé par une altération du tissu élastique, un aplatissement de la jonction dermo-épidermique et une diminution du nombre de mélanocytes, lui donnant un aspect pâle et sec. Parallèlement, l'activité des glandes sébacées, sudoripares, eccrines et apocrines diminue, contribuant à une certaine sécheresse cutanée. Enfin, le défaut d'hydratation fréquent dans cette population entre également en cause et peut s'expliquer au moins en partie par la réduction de la sensibilité des récepteurs de la soif - osmorécepteurs - et les modifications du métabolisme de l'arginine-vasopressine avec l'âge.

De même, le vieillissement naturel de l'appareil cochléo-vestibulaire s'accompagne d'une perte progressive de l'audition. Ce dernier porte essentiellement sur les sons aigus et est à l'origine d'une presbyacousie de profondeur variable selon les individus (49).

Enfin, le temps de transit intestinal est ralenti chez le sujet âgé par diminution du péristaltisme et des plaintes de constipation sont fréquemment retrouvées dans cette population (50).

Il est également intéressant de remarquer qu'en réalité la quasi-totalité des signes cliniques que nous avons étudiés peuvent être présents au cours du vieillissement physiologique.

Ainsi la modification de la composition corporelle associée à une prise de poids sont bien connues chez le sujet âgé. Le vieillissement s'accompagne à poids constant, d'une majoration de la masse grasse, tout particulièrement viscérale, et d'une réduction proportionnelle de la masse maigre, surtout en cas de sédentarité (51,52).

Le ralentissement psychomoteur est également courant avec l'avancée en âge. De nombreuses modifications neuropathologiques et neurobiologiques du système nerveux central ont ainsi été décrites. En effet, après 60 ans le nombre de motoneurones diminue chez l'être humain, s'accompagnant d'une dégénérescence des axones correspondants et d'une diminution de certains neurotransmetteurs intracérébraux comme l'acétylcholine (53). Alors

que les fonctions motrices et sensibles centrales sont peu altérées par ces modifications, le système nerveux voit apparaître une augmentation des temps de réaction (54).

Ce ralentissement dans la motricité globale peut également trouver son explication dans des altérations musculosquelettiques physiologiques. En effet, le vieillissement du muscle squelettique se traduit au plan histologique par une diminution de la densité en fibres musculaires, notamment des fibres de type II, qui ont des capacités de contractions rapides et interviennent dans des mouvements de haute cinétique. Au plan anatomique il existe une réduction de la masse musculaire, appelée sarcopénie, s'accompagnant au plan fonctionnel d'une diminution de la force musculaire et donc des capacités motrices (51).

Enfin l'altération du système nerveux périphérique peut être à l'origine d'une altération de la sensibilité. Cela s'explique par la diminution du nombre de fibres fonctionnelles induisant une augmentation des temps de conduction des nerfs périphériques (55).

Une seconde hypothèse expliquant la présence de ces signes en absence de SCH chez le sujet âgé peut être l'existence de conséquences iatrogéniques favorisées par la polymédication retrouvée dans cette population (56). Par exemple on peut retenir le ralentissement psychomoteur dû aux traitements psychotropes, médicaments les plus utilisés en gériatrie, après les traitements à visée cardiovasculaire (57). De même, la constipation peut être causée par des traitements anticholinergiques, certains antidépresseurs ou encore les opioïdes (58). Un autre exemple est la prise de poids due aux corticothérapies administrées au long cours pour de nombreuses pathologies, notamment rhumatismales (59). Le cumul de ces traitements sur l'ordonnance d'une personne âgée peut donc favoriser l'apparition de divers symptômes.

En ce qui concerne notre cohorte, hormis les traitements pouvant altérer la fonction thyroïdienne, notamment l'amiodarone ou les antidépresseurs, les ordonnances complètes de chaque patient ont été fournies, mais n'ont pas été répertoriées lors de l'inclusion. Toutefois cette polymédication étant bien connue et admise pour être très fréquente chez les sujets âgés (56,57), notre cohorte ne déroge probablement pas à ce constat.

Enfin une autre de nos hypothèses est que ces symptômes soient des manifestations extra-thyroïdiennes de diverses pathologies aiguës ou chroniques dont la prévalence est plus importante chez le sujet âgé. Cela a d'ailleurs pu être suggéré par plusieurs auteurs à travers la littérature (18,42,60). Ainsi les pathologies neurodégénératives peuvent engendrer des troubles sensitivomoteurs ; les troubles ostéoarticulaires de type arthrose peuvent provoquer

des conflits nerveux périphériques, et donc des paresthésies, ou encore les plus fortes prévalences de l'insuffisance cardiaque et du diabète de type 2 peuvent majorer le risque de prise pondérale (55).

III.2. Résultats secondaires : SCH, prévalence et marqueurs biologiques

L'ensemble des données exposées ci-dessus peuvent donc expliquer le manque de pertinence des signes cliniques rattachés à l'hypothyroïdie fruste chez le sujet âgé, par rapport aux sujets plus jeunes. En effet, nous avons pu constater la présence de divers signes d'hypothyroïdie lors d'une SCH chez un sujet <60 ans, mais également que cette symptomatologie était beaucoup plus insidieuse et aspécifique au-delà de cet âge.

Le manque de fiabilité de ces signes pose donc la question de l'importance à leur accorder dans la prise en charge de la SCH, et ce notamment chez le sujet âgé chez qui la pathologie semble présenter une prévalence importante et des spécificités biologiques particulières.

III.2.1. Prévalence

L'hypothyroïdie fruste est donc une pathologie fréquente dont la prévalence semble augmenter avec l'âge. En France, cette prévalence était de 1,9 % chez les hommes et 3,3 % chez les femmes, d'après la HAS de 2007 (12), se basant sur les données de la cohorte SU.VI.MAX recrutée en 1994 (30).

20 ans plus tard, cette prévalence s'élève à 9.7% dans notre étude. Elle est supérieure mais comparable aux données retrouvées dans diverses études internationales : 9% (1) à 15% (5) aux USA, 5.6% (8) à 9,2% (33) en Espagne, 2.8% à 7.5% en Grande-Bretagne (3), ou encore 6.1 à 6.7% au Brésil (31).

Plusieurs éléments peuvent expliquer que nous retrouvons une prévalence plus élevée dans notre étude que celle de la cohorte SU.VI.MAX.

Tout d'abord, cette dernière a uniquement inclus des sujets ayant entre 35 et 60 ans. La généralisation de ses conclusions à la population générale paraît donc discutable. Notre cohorte étant en revanche composée de patients de tout âge, nos résultats sont probablement

plus proches de la prévalence réelle de la SCH dans la population générale en France. Toutefois, cette conclusion est à nuancer.

En effet, le recrutement dans notre étude étant exclusivement hospitalier, notre résultat peut souffrir du biais de sélection dit de Berkson, parfois appelé biais d'admission. Il résulte de la probabilité différente d'être admis à l'hôpital parmi différents groupes étudiés. Dans ce cas, la prévalence pourrait être légèrement surestimée, même si les patients de notre cohorte ne présentaient aucune plainte initiale en rapport avec une hypothyroïdie et que leur statut thyroïdien n'était pas connu jusqu'alors. Le fait d'avoir effectué notre recrutement en milieu hospitalier, et notamment en service d'endocrinologie, a également eu pour conséquence l'obtention d'un IMC (Indice de Masse Corporel) moyen relativement élevé dans notre cohorte. Or, dans l'étude NHANES III (2), une augmentation de la TSH de 3,8% pour les hommes et 4,0% pour les femmes a été observée pour chaque augmentation de catégorie d'IMC. D'autres études ont mis en avant des observations similaires (42,61). La présence de cet IMC moyen élevé dans notre étude a donc pu majorer la prévalence de la SCH dans la cohorte.

Enfin, notre étude retrouve la tendance d'une augmentation non négligeable de cette prévalence avec l'âge, déjà observée dans plusieurs études (3,62). En effet, 11,7% des sujets ayant 60 ans ou plus présentaient une SCH dans notre cohorte, contre 8,4% chez ceux ayant moins de 60 ans, tous sexes confondus ($p = 0.06$). L'inclusion de nombreux patients de plus de 60 ans dans notre cohorte peut donc également expliquer cette augmentation de prévalence.

III.2.2. Augmentation des valeurs moyennes de TSH avec l'âge

Comme nous avons pu le voir, la prévalence de la SCH semble augmenter avec l'âge. Cela pourrait néanmoins s'expliquer par une hausse physiologique du taux sérique moyen de TSH en lien direct avec le vieillissement. En effet, une telle hausse a pu être observée dans diverses études ces dernières années, avec des variations plus ou moins importantes. (2,35,63-66).

Ainsi dans la cohorte NHANES III (2), les seuils médians de TSH et leur écarts-types pour chaque groupe d'âge de 20-29, 60-69, 70-79, et ≥ 80 ans étaient respectivement de 1.26 (0.40-3.56), 1.67 (0.49-4.33), 1.76 (0.45-5.90), et 1.90 (0.33-7.50) mUI/l.

Les hypothèses expliquant ce phénomène sont nombreuses et son mécanisme est mal connu. Ainsi, de nombreux auteurs supposent que l'augmentation de la TSH pourrait résulter d'une diminution de la bioactivité de la TSH avec l'âge (35,67). Alexandra P. Bremner et al.

envisagent également que les thyrotropes hypothalamiques (TRH) présentaient une diminution de sensibilité à la rétroaction négative exercée par les hormones thyroïdiennes chez le sujet âgé. En parallèle, il existerait d'après eux une baisse de la réactivité de la glande thyroïde à la TSH (35).

Monzani et al. mettent également en cause cette perte de bioactivité de la TSH avec l'âge (67). Ces derniers envisagent qu'il pourrait également se développer chez les personnes âgées une modification progressive du seuil de réponse hypophysaire par diminution de la sensibilité aux hormones thyroïdiennes périphériques. Cela induirait alors une suppression de la rétroaction de la TSH, ainsi que des altérations complexes de la sécrétion de T3 et T4, devenant apparentes seulement avec une sénescence extrême. Une autre de leur hypothèse serait que le pic nocturne de sécrétion de TSH peut être perdu avec l'âge, ce qui serait également en faveur de dysfonctionnements hypothalamiques liés à la sénescence.

Alternativement, il a été proposé que le stress oxydatif impliqué dans la production d'hormones thyroïdiennes pourrait endommager au long cours les cellules thyroïdiennes (68).

Enfin, L.Boucai et al (64) ajoutent à ces hypothèses l'apparition de modifications dans le système de glycosylation de la TSH avec le vieillissement, pouvant expliquer une sécrétion plus importante de cette dernière par la glande thyroïde. Ils mettent également en cause un plus haut risque d'iatrogénie par polymédication chez les sujets âgés, majorant les variations de TSH.

Dans notre étude ce dernier argument semble limité car la présence de molécules perturbant le système de régulation thyroïdien les plus courantes (amiodarone, lithium, interféron et antidépresseurs) n'était pas plus importante dans la population âgée de notre cohorte ($p=0.13$).

L'ensemble de ces hypothèses justifieraient la nécessité de concentrations de TSH plus élevées chez les sujets âgés pour maintenir des concentrations suffisantes d'hormones thyroïdiennes périphérique, et notamment de T4L, sans être pour autant le témoin d'une dysthyroïdie.

III.2.3. Intérêt de la réévaluation des seuils de TSH avec l'âge

De nombreux auteurs remettent donc en question l'aspect pathologique de l'élévation de la TSH avec l'âge. Celle-ci pourrait être liée directement au vieillissement physiologique de la thyroïde.

Par conséquent, la plupart de ces auteurs souhaiteraient une réévaluation des seuils de TSH en fonction de l'âge, en considérant une faible élévation de ces taux comme un mécanisme d'adaptation physiologique au vieillissement (62,65,66). Cela entraînerait une diminution de la prévalence de l'hypothyroïdie fruste chez les sujets âgés, se rapprochant ainsi de celle d'une population jeune (62).

Cette reconsidération des seuils permettrait également de limiter le suivi de sujets considérés à tort comme malades à cause d'élévation physiologiques modérées de TSH. Cette réévaluation aurait une forte implication en termes de santé publique et d'économie de la santé puisqu'un suivi clinico-biologique au minimum annuel est actuellement recommandé pour les patients SCH (12). Par ailleurs, cela participerait à mieux étudier et prendre en charge les sujets réellement malades. En effet, l'utilisation de seuils inadaptés pourrait expliquer en partie la pauvreté de la symptomatologie retrouvée dans les cohortes comme la nôtre puisque des sujets euthyroïdiens, et donc asymptomatiques, pourraient être considérés à tort comme hypothyroïdiens frustes.

III.2.4. Hypothyroïdie fruste, vieillissement et hormones périphériques

Nous avons constaté que le taux moyen de T4L diminuait dans chaque groupe d'âge en cas de SCH, ce qui n'est pas le cas de la T3L.

Pour rappel, la forme majoritaire de l'hormone thyroïdienne circulant dans le sang est la T4, produite exclusivement par la glande thyroïde. En revanche, alors qu'un cinquième de la production nette de T3 est réalisée par la glande thyroïde, les 80% restants proviennent de la conversion extrathyroïdienne de T4, au sein même des tissus cibles. Sous forme libre, la T3 est ensuite 3 à 5 fois plus active (69).

Dans notre étude, nous avons constaté que les taux de T4L diminuaient en cas de SCH dans chacun des deux groupes d'âge de patients. En revanche nous n'avons pas trouvé de relation significative entre cette baisse et l'augmentation du nombre moyen de signes cliniques ($p = 0.74$ et $p = 0.71$). Les taux de T3L restaient quant à eux inchangés entre les groupes euthyroïdiens et SCH dans chacune des catégories d'âge.

La diminution du taux de T4L lors d'une SCH est donc insuffisante pour majorer le nombre de manifestations cliniques. Cela peut simplement s'expliquer par le fait que la T4L était une hormone moins active sur les tissus périphériques que la T3L (69). Il pourrait également exister un mécanisme d'adaptation favorisant la conversion de T4 en T3 pour garder des taux d'hormones actives inchangés dans la circulation. Cela expliquerait alors la

stabilité des taux de T3L dans chacun des groupes d'âge en cas de présence ou non de SCH associée à une baisse des niveaux de T4L et donc à une augmentation du ratio T3L/T4L (Figure 3).

Nous avons également pu étudier dans cette étude l'influence du vieillissement sur les hormones périphériques, indépendamment de la présence ou non d'une SCH.

Ainsi nous avons observé que, si les taux de T3L ne sont pas perturbés dans la SCH, ils semblent néanmoins influencés par le vieillissement.

Ainsi, chez les individus ≥ 60 ans, nous avons constaté une diminution du taux moyen de T3L par rapport aux sujets jeunes, et de façon significative en cas de taux de TSH < 4.05 mUI/L. En revanche les taux de T4L restaient cette fois inchangés dans les deux groupes d'âge, ayant pour conséquence une diminution du ratio T3L/T4L. Cette absence de modifications des taux sériques de T4L chez les sujets âgés, malgré des valeurs moyennes de TSH plus élevées, a pu également être constatée par Bremner et al. (35). Cela peut refléter une conversion plus faible de T4L en T3L dans le cadre du processus de vieillissement, comme le suggère récemment Strich et al. (70) ou par une diminution de l'activité de la 5'-deiodinase en charge de la conversion T4L à T3L, tel que trouvé par Donda et al. en étudiant des rats âgés (71). Enfin, une élévation du taux moyen de TSH chez les sujets ≥ 60 ans malgré une stabilité du taux de T4L est en faveur d'une baisse de bioactivité de la TSH avec le vieillissement.

III.3. Pauvreté de la symptomatologie de la SCH chez le sujet âgé : quelles conséquences sur le dépistage et la prise en charge ?

Comme nous avons pu le voir, des modifications de la fonction thyroïdienne semblent apparaître au cours du vieillissement. L'augmentation modérée des niveaux de TSH et les modifications dans la distribution des hormones périphériques pourraient être considérées à tort comme pathologiques chez le sujet âgé, amenant à largement surestimer la prévalence de la SCH dans cette population. Malgré le manque de fiabilité des signes cliniques pour dépister la SCH, ces constats remettent en cause l'intérêt d'un dépistage systématique et confortent donc les recommandations actuelles de l'HAS (12). Ce dernier pourrait toutefois se justifier en cas de conséquences somatiques importantes et avérées de l'hypothyroïdie fruste sur la santé des individus âgés.

III.3.1. Répercussions somatiques de l'hypothyroïdie fruste dans la littérature

Nous avons pu voir que chez les sujets âgés, la symptomatologie de l'hypothyroïdie fruste était peu marquée, voire pratiquement absente.

De même, dans la littérature, ses conséquences musculo-squelettiques (72,73), neuro-cognitives (16,17,41,74) ou encore sur l'autonomie (75,76) et la qualité de vie (77) sont loin d'être établies. Leur présence semble peu évidente et est soumise à débat. En effet, la grande majorité de ces études ne retrouvaient pas d'association entre la SCH et les différentes altérations somatiques suspectées.

En ce qui concerne les conséquences cardio-vasculaires, l'influence de la SCH ne paraît pas plus certaine. D'une part, plusieurs études ont montré une influence non négligeable de la SCH sur les insuffisances et décompensations cardiaques (78,79), ainsi que sur l'infarctus du myocarde et les artériopathies telles que les coronaropathies et les athéroscléroses aortiques (36,37). De même il pourrait exister une association positive entre la dyslipidémie et l'hypothyroïdie fruste, majorée chez les femmes et les sujets âgés (1,80). Mais d'autre part, de nombreuses études ne retrouvent pas ces associations (5,81,82,83). Ces dernières évoquent donc une absence d'effets majeurs de la SCH sur la fonction cardiovasculaire, et notamment sur la mortalité cardiovasculaire.

Concernant la mortalité toutes causes, certaines études ont pu retrouver une association significative avec l'hypothyroïdie fruste. Ainsi, Grossman A et al. ont constaté une association significative entre l'augmentation de la mortalité chez les personnes âgées dès une valeur de seuil de TSH $>6,35$ mUI/L (84). De la même façon, Tseng et al. ont retrouvé un risque majoré de mortalité par toutes causes (RR = 1.53, IC95% [1.11–2.11] vs 1.30, IC95% [1.02–1.66] dans la population générale) au cours d'un suivi de cohorte durant 10 ans (85). Rodondi et al. ont également retrouvé une mortalité majorée pour les 65-79ans (13).

A contrario, de nombreuses études n'ont pas retrouvé d'association significative entre l'hypothyroïdie fruste et la mortalité (63,76,81,86). Quelques-unes d'entre elles ont même constaté une association entre de faibles augmentations de TSH et un accroissement de la longévité au-delà de 85 ans (76,86).

Les conséquences somatiques de la SCH sont donc mal établies, paraissant à ce jour peu évidentes. Cependant, tout comme la présence des signes cliniques étudiés dans notre étude, ces dernières pourraient être légèrement sous estimées à cause de l'utilisation de seuils de TSH trop bas chez le sujet âgé (16).

III.3.2. Hypothyroïdie fruste et dépistage

Devant ces incertitudes, le dépistage de l'hypothyroïdie fruste dans une population âgée est un sujet soumis à controverses, et ce depuis de nombreuses années (87).

Ainsi, en 1998, l'American College of Physicians recommandait une évaluation de la fonction thyroïdienne pour les femmes âgées de plus de 50 ans avec un ou plusieurs symptômes évocateurs (21). En 2002, l'American Association of Clinical Endocrinologists le recommandait de façon systématique chez les patients âgés, en particulier pour les femmes (23), et l'American Academy of Family Physicians le recommandait également pour les patients âgés de plus de 60 ans, indépendamment du sexe (22). Egalement en faveur du dépistage, l'American Thyroid Association recommandait en 2005 le dépistage tous les 5 ans des femmes et des hommes dès 35 ans (88). A l'inverse, en 1996, le Royal Collège of Physicians of London ne recommandait pas le dépistage systématique, ni pour les adultes ni pour les personnes âgées (89). En 2007, l'HAS est en accord avec cette conduite à tenir, estimant qu'il n'y a pas lieu de réaliser un dépistage systématique de l'hypothyroïdie fruste (12).

Pour dépister la SCH chez le sujet âgé, nous avons donc vu que de ne pouvoir compter sur la présence de symptômes, hormis celle d'une peau grossière, posait la question de la nécessité d'un dépistage biologique systématique dans cette population. Devant les résultats de notre étude, associés au manque de preuves évidentes d'effets musculosquelettiques et neurocognitifs ou encore de conséquences sur l'autonomie ou la qualité de vie de l'hypothyroïdie fruste dans la littérature, ce type de dépistage dans la population générale paraît déraisonnable. Cela vient donc conforter les recommandations de l'HAS.

Cependant, comme nous avons pu le voir, ses répercussions sur la morbi-mortalité sont largement débattues et seuls les effets cardiovasculaires délétères de la SCH, encore incertains mais potentiellement sévères, semblent pouvoir justifier son évaluation chez un patient gériatrique. Il faudrait néanmoins réaliser des études interventionnelles puissantes, contrôlées contre placebo, afin de statuer sur cette proposition. Un dépistage personnalisé, ciblant les personnes âgées aux comorbidités nombreuses, et notamment cardiovasculaires, pourrait être alors discuté.

Concernant les sujets <60 ans, les signes cliniques étaient présents de façon plus importante chez les individus SCH que chez les euthyroïdiens. Ainsi, en plus des critères actuels de dépistage, la présence de certains de ces signes comme les gonflements

périorbitaires ou la présence d'une peau grossière pourraient toutefois justifier un dosage de TSH dans cette population, contrairement à ce qui a pu être préconisé en France pour le moment (12). Nos observations confortent également les conclusions de plusieurs guidelines et articles préconisant l'utilisation des symptômes comme outils de suivi de la maladie ou comme mesures cliniques objectives pour mesurer la gravité de l'hypothyroïdie dans cette population (12,14,17).

III.3.3. Hypothyroïdie fruste, symptômes et thérapeutiques

Tout d'abord, il faut rappeler que la découverte d'un taux anormal de TSH nécessite un contrôle et un suivi, quelle que soit la décision thérapeutique retenue. Ainsi, en cas de SCH avérée, un suivi mensuel puis annuel avec réévaluation clinique, dosage de TSH et éventuellement recherche d'anomalies lipidiques doit être réalisé afin de surveiller l'évolution de la maladie (12,27).

Concernant la prise en charge thérapeutique, aucune étude interventionnelle puissante, contrôlée et randomisée n'a été menée pour évaluer l'impact d'un traitement sur la diminution de la morbi-mortalité chez ces patients hypothyroïdiens frustes. Certaines études comme celle de Razvi et al. ont comparé les taux de mortalité dans des groupes traités et non traités, et n'ont pas observé de diminution de mortalité chez les sujets âgés contrairement aux sujets jeunes (90). Hélas, leur manque de puissance statistique et l'incertitude des seuils à utiliser rendent ces conclusions difficilement généralisables.

En ce qui concerne l'utilisation des symptômes dans la démarche thérapeutique, notre étude non interventionnelle peut simplement aider à déterminer quels signes cliniques sont les plus évocateurs de la maladie. En revanche, elle ne permet pas de conclure à un bénéfice ou non du traitement sur les symptômes et donc de leur intérêt dans la décision thérapeutique quel que soit l'âge des patients. Leur utilisation comme critères secondaires a été conseillée jusqu'ici dans certaines méta-analyses (16) et guidelines (12,17) mais reste débattue (87).

Cependant une étude très récente a clairement remis en cause l'intérêt d'un traitement substitutif de la SCH pour améliorer les symptômes et la qualité de vie chez les patients âgés. Ainsi David J. Stot et al. ont réalisé un essai en double aveugle, randomisé, contrôlé par placebo, en parallèle, impliquant 737 adultes âgés de moins de 65 ans et qui avaient une hypothyroïdie fruste persistante (91). Les deux principaux critères de jugement ont été la modification à 1 an d'un score de symptômes et d'un score de fatigue issu d'un questionnaire

évaluant la qualité de vie. Ils n'ont trouvé aucune différence entre le groupe traité et le groupe placebo concernant l'évolution du score de symptômes d'hypothyroïdie : $0,2 \pm 15,3$ dans le groupe placebo et $0,2 \pm 14,4$ dans le groupe lévothyroxine (différence entre les groupes : $0,0$; IC95% [-2,0-2,1]). Il en était de même pour le score de fatigue : $3,2 \pm 17,7$ et $3,8 \pm 18,4$ respectivement (différence entre les groupes : $0,4$; IC95% [2,1-2,9]). Aucun effet bénéfique de la lévothyroxine n'a été observé non plus sur leurs résultats secondaires.

Enfin, quelques méta-analyses et études de faible puissance, mais contrôlées et randomisées, ont toutefois retrouvé un effet positif du traitement par L-Thyroxine sur la dyslipidémie (92-94) et sur les effets cardiovasculaires (95,96). Mais ces anomalies sont considérées comme négligeables pour une valeur de TSH <10 mUI/l par l'HAS et un traitement doit de tout façon être initié en cas de TSH >10 mUI/L (12). L'intérêt d'un tel traitement pour des niveaux de TSH entre 4 et 10 mUI/L paraît largement discutable.

Ainsi l'utilisation des symptômes dans la décision thérapeutique de l'hypothyroïdie fruste chez le sujet âgé paraît inadéquate selon la littérature. En revanche c'est un sujet qui mérite un approfondissement chez les individus plus jeunes. Des études complémentaires interventionnelles, puissantes, randomisées et contrôlées, établissant des preuves fortes de l'effet bénéfique ou non d'un traitement substitutif, et notamment sur la morbi-mortalité, dans l'hypothyroïdie fruste paraissent nécessaires. Dans l'attente de ce type d'étude, la prise en charge thérapeutique de l'hypothyroïdie fruste devrait être discutée au cas par cas, le désir d'améliorer d'éventuels symptômes ne devant pas motiver la mise en place d'un traitement substitutif. Cela est d'autant plus vrai chez le sujet âgé pour qui le risque de sur-traitement et d'iatrogénie est fréquemment exposé dans la littérature (42,74).

III.4. Limites et biais complémentaires

Notre étude multicentrique prospective et utilisant une large cohorte, présente tout de même plusieurs limites qu'il convient d'exposer, venant s'ajouter à celles mises en avant précédemment.

De façon générale, il existe une limite biologique dans le diagnostic des dysthyroïdies dont fait partie la SCH. En effet, les biais de mesures sériques de TSH sont une cause d'erreur

diagnostique fréquente et peuvent donc concerner les analyses que nous avons effectuées dans cette étude. En médecine de laboratoire, environ 41 à 55% des mesures de TSH sont erronées (97). Ainsi l'analyse d'un même échantillon par deux laboratoires et donc deux automates différents retrouve des valeurs de TSH pouvant varier de plusieurs dixièmes (98). Les facteurs influençant les taux de TSH, comme la réalisation de son prélèvement le matin du fait de sa variation circadienne, sont pris en compte au mieux par les techniques de mesures actuelles, mais cela reste imparfait. Les valeurs sériques de TSH, hautement active in vivo, sont actuellement estimées par rapport à une norme internationale (IS) ne correspondant pas à l'activité biologique réelle de cette dernière. Ainsi les TSH fortement actives ou altérées ne sont pas distinguées par les techniques de mesures actuelles (99). En conséquence, le taux de TSH sérique ne reflèterait donc pas la stimulation fonctionnelle réelle de la glande thyroïde (100). Étant donné que chez les personnes âgées, les taux élevés de TSH n'étaient pas associés à une réponse thyroïdienne adaptée, ni à la présence de signes cliniques d'hypothyroïdie, nous pouvons logiquement soupçonner chez elles la présence plus importante de TSH présentant une faible activité (101). Il serait donc nécessaire de mieux évaluer les taux de TSH bioactive dans cette population.

Une seconde limite résidait dans nos effectifs. Malgré un recrutement en partie en service de gériatrie hospitalière, notre cohorte présente peu de sujets très âgés (>85 ans) ce qui ne permet pas de généraliser les conclusions de notre étude à ce type de population. De même, nous retrouvions peu de sujets âgés et jeunes présentant une TSH >10 mUI/L ce qui a pu diminuer la puissance de nos résultats pour ces patients.

Par ailleurs, le manque de patients dans certaines catégories d'âge du groupe SCH n'a pas permis de subdiviser les groupes selon des tranches d'âges plus resserrées. En effet le manque de puissance en découlant ne permettait pas d'atteindre un seuil de significativité suffisant pour l'ensemble de nos résultats.

Puis comme nous avons pu le préciser précédemment, les participants étant recrutés uniquement en région Rhône-Alpes-Auvergne et en milieu hospitalier, les caractéristiques démographiques de ce groupe peuvent ne pas être totalement généralisables, et ce même si aucun antécédent thyroïdien n'était retrouvé chez eux.

Par ailleurs, pour des raisons pratiques, le signe clinique « reflexes achilléens ralentis » présent dans l'échelle proposée par Zulewski dont nous nous sommes inspirés n'avait pas été recherché lors du recrutement de notre cohorte, ce qui ne nous a pas permis d'étudier cette

échelle dans notre population. Nous avons également délibérément choisi de ne pas étudier des signes comme la fatigue, la fréquence cardiaque et la tension artérielle car il a été montré que ces signes n'étaient pas significativement associés à l'hypothyroïdie fruste (15).

Enfin, en plus des éventuels biais apportés par certaines variables inconnues ou ne pouvant être contrôlées dans la population étudiée, nous n'avons pu récupérer le statut de tabagisme de nos patients. Nous n'avons donc pas pu inclure ces données dans nos analyses multivariées. Or, le tabac semble être un facteur de perturbation mineur de la TSH présent dans certaines études sur le sujet (2,102), même si cela n'est pas encore certain (61). Cependant le biais en résultant sur notre étude semble négligeable, ce dernier critère étant souvent absent des études étudiant la SCH retrouvées dans la littérature. (1)

Nom, prénom du candidat : GOURMELON Robin

CONCLUSIONS



Notre étude confirme que la symptomatologie de l'hypothyroïdie fruste diffère en fonction de l'âge du patient. Ainsi, alors que des signes cliniques apparaissent avec la SCH chez le sujet de moins de 60ans, leur présence est bien moins évidente chez le sujet âgé. En effet, la plupart de ces signes sont retrouvés plus fréquemment chez le sujet de moins de 60ans lorsqu'il présente une TSH >4.05mUI/L. Ils peuvent donc avoir un intérêt dans l'évaluation et le suivi de la maladie dans cette population. En revanche, chez le sujet âgé, seuls les signes cliniques évocateurs d'infiltration cutanéomuqueuse pourraient être éventuellement pris en compte, semblant suggérer une étiologie auto-immune. En effet, la présence de ces derniers est associée à des dosages positifs d'anticorps anti-TPO dans notre étude. Ainsi, lorsque ces signes cliniques évocateurs d'hypothyroïdie sont retrouvés chez le sujet jeune, les praticiens devraient être encouragés à rechercher cette dernière, même fruste. A contrario, chez le sujet âgé, la présence de ces symptômes qui ne sont pas spécifiques ne peut pas justifier de dosage de TSH.

L'utilisation de ces signes dans le dépistage de la maladie ne peut se substituer au dosage du taux sérique de TSH. Ce dernier reste donc le gold standard, et ce, quel que soit l'âge de la population étudiée.

Par ailleurs, quels que soient les groupes, l'augmentation du taux moyen de TSH dans la population de 60ans et plus ne s'accompagne pas d'une baisse du taux de T4L. Cela suggère une baisse de la bio-activité de la TSH avec le vieillissement.



Le fait de ne pouvoir compter sur la présence de symptômes spécifiques chez le sujet âgé pose donc la question de la nécessité d'un dépistage systématique de la SCH dans cette population. Cependant le manque actuel de données factuelles concernant la présence d'effets musculosquelettiques et neurocognitifs francs, ou encore de conséquences avérées sur l'autonomie ou la qualité de vie, de

Nom, prénom du candidat : GOURMELON Robin

l'hypothyroïdie fruste n'incitent pas à en systématiser le dépistage. Les répercussions de la SCH sur la morbi-mortalité sont largement débattues et seuls les effets cardiovasculaires délétères de la SCH semblent pouvoir justifier son dépistage chez un patient gériatrique. Un dépistage ciblé chez les patients âgés, aux comorbidités nombreuses, notamment cardiovasculaires, paraît envisageable afin d'établir pour eux un suivi rapproché et personnalisé.

Au total la prise en compte des spécificités du sujet âgé est nécessaire dans le dépistage de la SCH. La réévaluation des seuils de TSH selon l'âge et/ou l'amélioration des techniques de dosage semblent indispensables dans cette population fragile.

Le Président de la thèse,

Nom et Prénom du Président

Signature

GROUPEMENT HOSPITALIER SUD

Centre Hospitalier Lyon Sud

69495 Pierre Bénite Cedex

Service de Médecine Gériatrique

Pavillon AE - Michel Perret

Professeur **MARS BONNEFOY**

Vu :

**Pour Le Président de l'Université
Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est**



Professeur Gilles RODE



Vu et permis d'imprimer

Lyon, le **29 JUIN 2017**

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch. Intern. Med.* 2000;160:526-534.
2. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2002;87(2):489-499.
3. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow up of Wickham survey. *Clin Endocrinol.* 1995;43:55-68.
4. Delemer B, Aubert JP, Nys P, Landron F, Bouée S. An observational study of the initial management of hypothyroidism in France: The ORCHIDÉE study. *European Journal of Endocrinology.* 2012;167(6):817–823. doi: 10.1530/eje-11-1041.
5. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA.* 2006;295(9):1033-1041.
6. Asvold BO, Vatten LJ, Bjørø T. Changes in the prevalence of hypothyroidism. The HUNT Study in Norway. *Eur. J. Endocrinol.* 2013;169:613-620.
7. Hoogendoorn EH, Hermus AR, de Vegt F, et al. Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase antibodies in a population with borderline sufficient iodine intake: influences of age and sex. *Clin. Chem.* 2006;52:104-111.
8. Iglesias P, Munoz A, Prado F, Guerrero MT, Macias MC, et al. Alterations in thyroid function tests in aged hospitalized patients: prevalence, aetiology and clinical outcome. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2009;70: 961–967
9. Sawin CT, Chopra D, Azizi F, Mannix JE, Bacharach P. The aging thyroid: increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. *JAMA.* 1979;242(3):247-250.
10. Duntas LH. Subclinical hypothyroidism: a misnomer in search of a new name. *Thyroid.* 2001;11(4):361-362.
11. Wiersinga WM. Guidance in subclinical hyperthyroidism and subclinical hypothyroidism: are we making progress?. *European thyroid journal.* 2015;4(3):143-148.
12. Haute Autorité de Santé. Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. Recommandations Professionnelles. 2007.
13. Rodondi N, Den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, Bremner A. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA.* 2010;304(12):1365-1374.
14. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2012;22(12):1200-1235.

15. 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):771-776. doi.org/10.1210/jcem.82.3.3810.
16. Hennessey JV, Espaillet R. Diagnosis and Management of Subclinical Hypothyroidism in elderly adults: a review of the literature. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2015;63(8):1663-1673.
17. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur. Thyroid. J.* 2013;2:215-28.
18. Billewicz WZ, Chapman RS, Crooks J, Day ME, Gossage J, Wayne E, Young JA. Statistical methods applied to the diagnosis of hypothyroidism, *Q. J. Med.* 1969 Apr;38(150):255-66.
19. Doucet J, Trivalle CH, Chassagne PH, et al. Does age play a role in clinical presentation of hypothyroidism?. *Journal of the American Geriatrics Society.* 1994;42(9):984-986.
20. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Andersen S, Laurberg P. Hypothyroid symptoms fail to predict thyroid insufficiency in old people: a population-based case-control study. *The American journal of medicine* 2016;129(10):1082-1092.
21. American College of Physicians. Clinical guideline. Screening for thyroid diseases. *Ann Intern Med.* 1998;129(2):141-158.
22. American Academy of Family Physicians: Summary of Policy Recommendations for Periodic Health Examinations. Leawood, KS: American Academy of Family Physicians;2002.
23. American Association of Clinical Endocrinologists. American Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr. Pract.* 2002;8(6):457-469.
24. Seshadri MS, Samuel BU, Kanagasabapathy AS, Cherian AM. (1989). Clinical scoring system for hypothyroidism. *Journal of general internal medicine.* 1989;4(6):490-492.
25. Bembien DA, Hamm RM, Morgan L, Winn P, Davis A, Barton E. Thyroid disease in the elderly. Part 2. Predictability of subclinical hypothyroidism. *Journal of family practice.* 1994;38(6):583-588.
26. Le collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques, 3^{ème} édition. *Elsevier Masson.* 2016.
27. Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wémeau JL. La thyroïde (des concepts à la pratique clinique). *Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS.* 2001.
28. Doggui R, Ingrand J. Free thyroxine immunoassay: analytical review. *Annales de biologie clinique.* 2015;73(2):199-211.
29. Pluta RM, Burke AE, Glass RM. Subclinical Hypothyroidism. *JAMA.* 2010;304(12):1402. doi:10.1001/jama.304.12.1402
30. Hercberg S, Preziosi P, Briançon S, et al. A primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular diseases and cancers in a general population: the SU. VI. MAX study-design, methods, and participant characteristics. *Controlled clinical trials.* 1998;19(4):336-351.

31. Benseñor IM, Goulart AC, Lotufo PA, Menezes PR, Scazufca, M. Prevalence of thyroid disorders among older people: results from the São Paulo Ageing & Health Study. *Cadernos de saude publica*. 2011;27(1):155-161.
32. Delitala AP, Pilia MG, Ferreli L, et al. Prevalence of unknown thyroid disorders in a Sardinian cohort. *European journal of endocrinology*. 2014;171(1):143-149.
33. Mariscal Hidalgo AI, Lozano Alonso JE, Vega Alonso T. Prevalence and clinical characteristics of subclinical hypothyroidism in an opportunistic sample in the population of Castile-León (Spain). *Gaceta sanitaria*. 2015;29(2):105-111.
34. Lang PO, Aspinall R. Immunosenescence and herd immunity: with an ever-increasing aging population do we need to rethink vaccine schedules?. *Expert review of vaccines*. 2012;11(2):167-176.
35. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ., et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 2012;97(5):1554-1562.
36. Hak, AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Annals of internal medicine*. 2000;132(4):270-278.
37. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, et al. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(7):2372-2382.
38. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. (1984). L-Thyroxine Therapy in Subclinical Hypothyroidism A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Annals of internal medicine*. 1984;101(1):18-24.
39. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *The American journal of medicine*. 2002;112(5):348-354.
40. Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC. (1997). Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease?. *Journal of general internal medicine*. 1997;12(9):544-550.
41. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, Nyrnes A, Sundsfjord J, Jenssen TG. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(1):145-153.
42. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine reviews*. 2007;29(1):76-131.
43. Organisation mondiale de la Santé. Rapport mondial sur le vieillissement et la santé. 2016;ISBN:9789242565041.
44. Ono Y, Ono S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Tanaka Y. Clinical characteristics and outcomes of myxedema coma: Analysis of a national inpatient database in Japan. *J. Epidemiol*. 2017 Mar;27(3):117-122.

45. Makrantonaki E., Zouboulis CC, William J. Characteristics and pathomechanisms of endogenously aged skin. *Dermatology*. 2007;214(4):352-360. doi:10.1159/000100890.
46. El-Domyati M, Attia S, Saleh F, Brown D, Birk DE, et al. Intrinsic aging vs. photoaging: a comparative histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of skin. *Exp. Dermatol*. 2002;11:398-405.
47. Murray IP. The clinical diagnosis of thyroid disease. *Med J Aust*. 1964;1:827-831.
48. Carle A, Pedersen IB, Knudsen N, et al. Gender differences in symptoms of hypothyroidism: a population-based DanThyr study. *Clin Endocrinol. (Oxf)*. 2015;83:717-725
49. Gates GA, Mills JH. Presbycusis. *The Lancet*. 2005;366:1111–1120. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67423-5
50. Camilleri M, Lee J, Viramontes B, Bharucha A, Tangalos E. Insights into the pathophysiology and mechanisms of constipation, irritable bowel syndrome, and diverticulosis in older people. *J. Am. Geriatr. Soc*. 2000;48:1142–1150. doi: 10.1111/j.1532-5415.2000.tb04793.x.
51. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, et al. Sarcopenia. *J. Lab. Clin. Med*. 2001;137:231–43.
52. Ritz P. Modifications du métabolisme énergétique et de la composition corporelle au cours du vieillissement. *Traité de nutrition de la personne âgée. Springer Paris*. 2009;3-10.
53. Kawamura Y, Okazaki H, O'brien PC, Dyck PJ. Lumbar motoneurons of man: I) number and diameter histograms of alpha and gamma axons and ventral roots. *J. Neuropathol. Exp. Neurol*. 1977;36:853-860.
54. Duchateau J. Enoka RM. Neural adaptations with chronic activity patterns in able-bodied humans. *Am. J. Phys. Med. Rehabil*. 2002;8:S17-S27
55. Collège National des Enseignants en Gériatrie (CNEG), 3eme édition. *Elsevier Masson*. 2014.
56. Auvray L, Sermet C. Consommations et prescriptions pharmaceutiques chez les personnes âgées: Un état des lieux. *Gérontologie et société*. 2002 ;103(4):13-27. doi:10.3917/g.s.103.0013.
57. Fourier A, Letenneur L, Dartigues J, Decamps A, Bégaud B. Medication consumption by the elderly living at home and in institution on the basis of the Paquid cohort : frequency of polymedication and psychotropic drug use. *La Revue de gériatrie*. 1996;21(7):473-482.
58. Zeino Z, Sisson G, Bjarnason I. Adverse effects of drugs on small intestine and colon. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2010;24(2):133-41.
- 59 : Fardet L, Flahault A, Kettaneh A, Tiev KP, Toledano C, Cabane J. Histoire naturelle de la lipodystrophie cervicofaciale cortico-induite : suivi prospectif d'une cohorte de 37 patients. *Rev. Med. Interne*. 2007;28:825-831.
60. Samuels MH. Subclinical thyroid disease in the elderly. *Thyroid*. 1998;8(9):803–813
61. Åsvold BO, Bjørø T, Vatten LJ. Association of serum TSH with high body mass differs between smokers and never-smokers. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(12):5023-5027.

62. Veltri F, Rocha FO, Willems D, et al. Prevalence of thyroid dysfunction and autoimmunity in the older population and implications of age-specific reference ranges. *Clin. Chim. Acta.* 2016;465:34-39
63. Waring AC, Arnold AM, Newman AB, Bůžková P, Hirsch C, Cappola AR. Longitudinal changes in thyroid function in the oldest old and survival: the cardiovascular health study all-stars study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2012;97(11):3944-3950.
64. Boucai L, Surks MI. Reference limits of serum TSH and free T4 are significantly influenced by race and age in an urban outpatient medical practice. *Clinical endocrinology.* 2009;70(5):788-793.
65. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(12):4575-4582.
66. Atzmon G, Barzilai N, Hollowell JG, et al. Extreme longevity is associated with increased serum thyrotropin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(4):1251-1254.
67. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N. Age-related modifications in the regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Horm Res.* 1996;46:107-12.
68. Vitale G, Salvioli S, Franceschi C. Oxidative stress and the ageing endocrine system. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013;9:228-40.
69. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J. Clin. Invest.* 2012;122(9):3035-43.
70. Strich D, Karavani G, Edri S, Gillis D. TSH enhancement of FT4 to FT3 conversion is age dependent. *Eur. J. Endocrinol.* 2016;175(1):49-54.
71. Donda A, Lemarchand-Béraud T. Aging alters the activity of 5'-deiodinase in the adenohypophysis, thyroid gland, and liver of the male rat. *Endocrinology.* 1989;124(3):1305-9
72. Moon MK, Lee YJ, Choi SH, et al. Subclinical hypothyroidism has little influences on muscle mass or strength in elderly people. *Journal of Korean medical science.* 2010;25(8):1176-1181.
73. Simonsick EM, Newman AB, Ferrucci L, et al. Subclinical hypothyroidism and functional mobility in older adults. *Archives of internal medicine.* 2009;169(21):2011-2017.
74. Parle J, Roberts, L, Wilson, S, et al. A randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community-living elderly subjects with subclinical hypothyroidism: the Birmingham Elderly Thyroid study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2010;95(8):3623-3632.
75. E Silva SO, Chan IT, Santos MAL, et al. Impact of thyroid status and age on comprehensive geriatric assessment. *Endocrine* 2014;47(1):255-265.
76. Gussekloo J, van Exel E, de Craen, AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA.* 2004;292(21):2591-2599.
77. Park YJ, Lee EJ, Lee YJ, et al. Subclinical hypothyroidism (SCH) is not associated with metabolic derangement, cognitive impairment, depression or poor quality of life (QoL) in elderly subjects. *Archives of gerontology and geriatrics.* 2010;50(3):68-73.

78. 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;CIRCULATIONAHA-112.
79. Nanchen D, Gusssekloo J, Westendorp RG et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97(3):852-861.
80. Tognini S, Polini A, Pasqualetti G, et al. Age and gender substantially influence the relationship between thyroid status and the lipoprotein profile: results from a large cross-sectional study. *Thyroid*. 2012;22(11):1096-1103.
81. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *The Lancet* 2001;358(9285):861-865.
82. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: A metaanalysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93(8):2998-3007.
83. Hyland KA, Arnold AM, Lee JS, et al. Persistent subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98:533–540.
84. Grossman A, Weiss A, Koren-Morag N, Shimon I, Beloosesky Y, Meyerovitch J. Subclinical thyroid disease and mortality in the elderly: a retrospective cohort study. *The American journal of medicine*. 2016;129(4):423-430.
85. Tseng FY, Lin WY, Lin CC, et al. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for all-cause and cardiovascular mortality in adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;60(8):730-737.
86. He YH, Chen XQ, Yan DJ, et al. Thyroid function decreases with age and may contribute to longevity in chinese centenarians' families. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015;63(7):1474-1476.
87. Bensenor IM, Olmos RD, Lotufo PA. Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management. *Clinical interventions in aging*. 2012;7:97.
88. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Consensus Statement #1: Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *Thyroid*. 2005;15(1):24-28.
89. Vanderpump MP, Allquist JA, Franklyn JA, et al. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. The Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the Endocrinology and Diabetes Committee of the Royal College of Physicians of London, and the Society of Endocrinology. *BMJ*. 1996;313(7056):539–544

90. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch. Intern. Med.* 2012;172(10):811-817.
91. Stot DJ, Rodondi N, Kearney PM, et al. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.* 2017;376:2534-2544.
92. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87(4):1533-1538.
93. Teixeira PFS, Reuters VS, Ferreira MM, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism reduces atherogenic lipid levels in a placebo-controlled double-blind clinical trial. *Horm. Metab. Res.* 2008;40(01):50-55.
94. Monzani F, Caraccio N, Kozàkowà M, et al: Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89(5):2099-2106.
95. Razvi S, Weaver JU, Butler T J, Pearce SH. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch. Intern. Med.* 2012;172(10):811-817.
96. Vitale G, Fatti LM, Prolo S, et al. Screening for hypothyroidism in older hospitalized patients with anemia: A new insight into an old disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2010;58(9):1825-1827.
97. Steele BW, Wang E, Klee GG, et al. Analytic bias of thyroid function tests: analysis of a College of American Pathologists fresh frozen serum pool by 3900 clinical laboratories. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2005;129(3):310-7
98. Ismail AA. On the diagnosis of subclinical hypothyroidism. *Br. J. Gen. Pract.* 2007;57(545):1000-1001.
99. Szkudlinski MW, Fremont V, Ronin C, Weintraub BD. Thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor structure-function relationships. *Physiol Rev.* 2002;82(2):473-502.
100. Donadio-Andréi S, Chikh K, Heuclin C, Kuczewski E, Charrié A, Gauchez AS, Ronin C. Variability among TSH measurements can be reduced by combining a glycoengineered calibrator to epitope-defined immunoassays. *Eur. Thy. J.* 2017;6:3-11.
101. Estrada JM, Soldin D, Buckey TM, Burman KD, Soldin OP. Thyrotropin isoforms: implications for thyrotropin analysis and clinical practice. *Thyroid.* 2014;24(3):411-23.
102. Belin RM, Astor BC, Powe NR, Ladenson PW. Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2004;89(12):6077-6086.

ANNEXES

Annexe 1. Seuils et intervalles physiologiques de T4L utilisés dans les études récentes traitant de la prévalence de l'hypothyroïdie fruste.

Année de parution	Auteurs	Nationalité	Intervalle de T4L utilisé
2006	EH. Hoogendoorn et al. (7)	Pays Bas	8,0 – 22,0 pmol/L
2009	P. Iglesias et al. (8)	Espagne	11,0 – 23,0 pmol/l
2011	IM. Benseñor et al. (31)	Brésil	7,7 – 23,0 pmol/L
2012	AP. Bremner et al. (35)	Australie	> 9pmol/L
2012	B. Delemer et al. (4)	France	> 10.6pmol/L
2013	BO. Asvold et al. (6)	Norvège	9,0 – 19,0 pmol/l
2014	AP. Delitala et al. (32)	Italie	11,4 – 22,5 pmol/L

Annexe 2. Questionnaire de recrutement de la cohorte

 <p>Hôpitaux de Lyon</p> <p>Groupement Hospitalier Sud</p>	<h3>FICHE CLINICO-BIOLOGIQUE</h3>	<p>Version 01 Date : 24/01/2012</p>
---	-----------------------------------	--

DEMOGRAPHIE, EXAMEN CLINIQUE

Nom et prénom du patient : _____

Date naissance : __ / __ / ____

Poids : ____ Kg

Taille : ____ cm

DIAGNOSTIC CLINIQUE EVOQUE :

Hypothyroïdie

Euthyroïdie

Cancer thyroïdien différencié

Ce tableau est à remplir en cochant simplement dans la colonne de droite « présent » ou « absent » pour chaque symptôme ou signe recherché :

Symptômes ou signes cliniques recherchés	Examen	Présent	Absent				
Diminution de la transpiration	Transpiration dans une pièce chaude ou au cours d'une chaude journée (été)						
Enrouement	Modification de la voix de conversation ou de chant						
Paresthésie	Sensation subjective						
Peau sèche	Sècheresse de la peau, notée spontanément, nécessitant un traitement						
Peau « grossière »	Examiner rugosité et épaissement de peau au niveau des mains, des avant-bras et des coudes						
Peau froide	Comparer la température des mains avec celles de l'examineur						
Constipation	Habitudes intestinales, utilisation de laxatifs						
Diminution de l'audition	Diminution progressive de l'audition						
Augmentation de poids	Augmentation de poids enregistrée, vêtements trop petits						
Mouvements lents	Observer le patient ôtant ses vêtements						
Gonflement péri-orbitaire							
SOMME DES SYMPTOMES ET SIGNES	TOTAL	<table style="border: none;"> <tr> <td style="border: none;"> _ _ </td> <td style="border: none;">/</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">12</td> <td style="border: none;"></td> </tr> </table>	_ _	/	12		
_ _	/						
12							

Mini Mental State Evaluation (MMSE)	(que pour les patients du Court Séjour Gériatrique)	Score : _ _ / 30
--	---	-----------------------

TRAITEMENTS EN COURS :

Traitement	oui	non
Levothyrox		
Thyrogen		
Amiodarone (Cordarone,...)		
Interféron		
Lithium		
Antidépresseurs (autres)		
.....		

Date :

Signature médecin :

GOURMELON Robin

HYPOTHYROÏDIE FRUSTE ET VIEILLISSEMENT : QUELLE PLACE ACCORDER AUX SIGNES CLINIQUES SELON L'ÂGE ?

RESUME :

Objectif : L'objectif principal de cette étude était d'évaluer si la présence d'une hypothyroïdie fruste (SCH) était accompagnée d'une symptomatologie hypothyroïdienne différente en fonction de l'âge des patients.

Matériel et Méthode : Onze signes cliniques d'hypothyroïdie sélectionnés depuis la littérature ont été prospectivement répertoriés dans cet essai multicentrique. Nous avons évalué la SCH dans une population « jeune » (<60 ans) et « âgée » ≥60 ans) à travers le dosage sérique de TSH, T4L, T3L et d'anticorps anti-TPO. Les signes cliniques ont été étudiés chez les patients SCH vs Euthyroïdiens dans chaque groupe.

Résultats : De 2012 à 2014, 807 individus « jeunes » et 531 « âgés » ont été inclus. Dans le groupe « âgé », une présence paradoxalement plus élevée de signes cliniques a été retrouvée dans la population euthyroïdienne (1.9 vs 1.6 dans le groupe « jeune », $p < 0.01$), mais pas dans la population SCH (2.3 vs 2.6 dans le groupe « jeune », $p = 0.41$). Le nombre moyen de signes cliniques était plus important en présence de SCH uniquement dans le groupe « jeune » (2.6 vs 1.6, $p < 0.01$). Le pourcentage de sujets présentant au moins 3 signes augmentait en cas de SCH chez les individus <60 ans (42.6% vs 25.0%, $p < 0.01$) mais pas chez leurs aînés (34.4% vs 33.9%, $p = 0.96$). Dans la population ≥60 ans, seuls 3 signes cliniques étaient présents plus fréquemment en cas de SCH ($p < 0.05$), contre 8 chez les individus plus jeunes ($p < 0.05$). La capacité de prédiction des signes pour la SCH était insuffisante dans les deux groupes (AUROC 62.4% vs 68%, $p = 0.28$). Le taux moyen de TSH était plus élevé chez les sujets « âgés » (2.36 mUI/L vs 2.14 mUI/L, $p < 0.05$), et le ratio T3L/T4L plus faible (0.26 vs 0.27, $p < 0.01$), illustrant une probable perte de bioactivité de la TSH.

Conclusions : Les signes cliniques d'hypothyroïdie fruste apparaissent de façon plus importante avant 60 ans. Ils sont de mauvais outils d'évaluation chez le sujet âgé et leur présence ne devrait pas motiver de dosage de TSH à la recherche d'une SCH dans cette population. Une réévaluation des seuils de TSH en fonction de l'âge et l'établissement de techniques de dosage appropriées pour les individus âgés sont nécessaires.

MOTS CLES : Hypothyroïdie fruste, signes cliniques, vieillissement, thyrotropine, thyroxine

JURY :

Président :	Monsieur le Professeur Marc BONNEFOY
Membres assesseurs :	Monsieur le Professeur Charles THIVOLET
	Madame le Professeur Claire FALANDRY
	Monsieur le Docteur Antoine VIGNOLES

DATE DE SOUTENANCE : 1^{er} Septembre 2017

ADRESSE DE L'AUTEUR : 25 rue du Bourbonnais, 69009, LYON
r.gourmelon@hotmail.fr
