

Hypothyroïdie infraclinique: faut-il encore traiter les personnes âgées?

Implications cliniques d'une nouvelle étude en médecine de famille

Drs TINH-HAI COLLET^a, GERASIMOS P. SYKIOTIS^a, CAROLE E. AUBERT^b, CHRISTINE BAUMGARTNER^b, MANUEL R. BLUM^b, MARTIN FELLER^c, Prs CHRISTOPH STETTLER^d et NICOLAS RODONDI^e

Rev Med Suisse 2018; 14: 470-4

L'hypothyroïdie infraclinique, soit un taux élevé d'hormone thyroïdienne (TSH) et une thyroxine normale, est plus fréquente chez les femmes et après 65 ans. Cette condition est associée à une élévation du risque cardiovasculaire, en particulier lors de TSH > 10,0 mU/l. Bien que l'hypothyroïdie franche soit peu fréquente (prévalence de 0,3%), la lévothyroxine est devenue le médicament le plus prescrit aux Etats-Unis, alors que ses indications restent controversées. L'étude européenne TRUST a montré l'absence d'amélioration des scores de fatigue et d'hypothyroïdie chez des personnes âgées ≥ 65 ans avec hypothyroïdie infraclinique sous lévothyroxine, ainsi qu'une absence de bénéfice pour la tension artérielle, le poids, la force et la cognition. Nous proposons ici d'adapter les recommandations internationales sur l'hypothyroïdie infraclinique.

Subclinical hypothyroidism: should we still treat elderly patients? Clinical implications of a new trial in primary care

Subclinical hypothyroidism, defined as an elevated level of thyrotropin hormone (TSH) and normal thyroxine, is more frequent in women and above 65 years old. This condition is associated with an increased cardiovascular risk, in particular with TSH > 10,0 mIU/L. Although overt hypothyroidism is rare (prevalence of 0,3%), levothyroxine has become the most prescribed medication in the US, while its indications are still debated. The European-funded TRUST trial showed no improvement in Hypothyroid Symptoms and Tiredness scores among patients ≥ 65 years with subclinical hypothyroidism treated with levothyroxine, and no improvement in blood pressure, weight, muscle strength and cognition. The results of this study call for a revision of the current international recommendations on the treatment of subclinical hypothyroidism.

INTRODUCTION

L'hypothyroïdie infraclinique (HI) est fréquente, touchant 8% des femmes et 3% des hommes en bonne santé habituelle.

^aService d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, CHUV, 1011 Lausanne, ^bClinique universitaire de médecine interne générale, Hôpital de l'île, Université de Berne, 3000 Berne, ^cPoliclinique médicale, Clinique universitaire de médecine interne générale, Hôpital de l'île, et Berner Institut für Hausarztmedizin (BIHAM), Université de Berne, 3000 Berne, ^dDivision de diabétologie, endocrinologie, nutrition clinique et métabolisme (UDEM), Hôpital de l'île, Université de Berne, 3000 Berne
Tinh-Hai.Collet@chuv.ch | Gerasimos.Sykiotis@chuv.ch
CaroleElodie.Aubert@insel.ch | Christine.Baumgartner@ucsf.edu
Manuel.Blum@insel.ch | Nicolas.Rodondi@insel.ch | Martin.Feller@insel.ch
Christoph.Stettler@insel.ch

La prévalence augmente avec l'âge pour atteindre jusqu'à 8-18% des personnes > 65 ans.¹ Bien que l'hypothyroïdie franche reste peu fréquente avec une prévalence stable d'environ 0,3%, la lévothyroxine (LT4) est devenue le médicament le plus prescrit aux Etats-Unis.²

L'HI est définie par une hormone thyroïdienne (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) élevée, alors que la thyroxine libre (T4L) est dans la norme. Les seuils de TSH (hormone thyroïdienne) restent sujets à discussion et nous proposons un intervalle de 4,5 à 20,0 mU/l dans les études décrites ci-dessous, alors que l'intervalle de référence de la T4L dépend du kit de laboratoire utilisé.

Ce diagnostic fondé sur les résultats de laboratoire est souvent asymptomatique ou se présente avec des symptômes peu spécifiques: fatigue, perte de force musculaire, intolérance au froid, constipation, prise de poids, baisse de fonction cognitive et de mémoire. En effet, les hormones thyroïdiennes circulantes ont un impact sur plusieurs organes et systèmes de régulation physiologique,^{3,4} comme détaillé ci-dessous.

MALADIES ASSOCIÉES À L'HYPOTHYROIDIE INFRACLINIQUE DANS LES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

L'HI est associée à certaines complications dans des études observationnelles, avec des résultats parfois discordants en raison des différentes populations étudiées et de leur petite taille, de la définition variable de la fonction thyroïdienne et des critères de jugement étudiés.⁵

Pour unifier les résultats de ces études observationnelles avec des définitions communes et permettre des analyses de sous-groupe, tout en évitant certains biais méthodologiques, un grand projet de méta-analyse de données individuelles des participants a été lancé en 2008 (*Thyroid Studies Collaboration* (TSC), investigateur principal N.R.). Cette collaboration scientifique analysant les données individuelles de plus de 73 000 participants dans 18 cohortes prospectives sur cinq continents a mis en évidence les complications de l'HI décrites ci-dessous. La TSC a aussi étudié les effets de l'hyperthyroïdie infraclinique (TSH abaissée et T4L normale) et dans l'intervalle de référence de la TSH, sujets qui ne sont pas l'objet du présent article.

Risque cardiovasculaire

L'HI est associée à un risque accru d'événement et de mortalité cardiovasculaire (CV),⁶ d'insuffisance cardiaque⁷ et d'accident vasculaire cérébral,⁸ mais pas de fibrillation auriculaire.⁹ Ces risques semblent surtout être présents lors de TSH > 10,0 mU/l.

Risque de fractures

L'analyse de plus de 70 000 participants n'a pas retenu d'effets de l'HI sur le risque de fractures, seulement dans l'hyperthyroïdie infraclinique.¹⁰

Cognition et fonction thyroïdienne

Une méta-analyse se basant sur les résultats globaux des études, sans analyse des données individuelles, ne montrait pas de lien entre HI et perte cognitive.¹¹

CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LE TRAITEMENT DE L'HYPOTHYROIDIE INFRACLINIQUE

Comme pour l'hypothyroïdie franche (T4L abaissée), le traitement de l'HI se fait par substitution de LT4 en prise quotidienne avec un suivi de la TSH. Ce médicament est devenu ces dernières années le plus prescrit aux Etats-Unis et le troisième médicament au Royaume-Uni.² Comme l'hypothyroïdie franche est bien plus rare et sa prévalence stable à environ 0,3%, il est probable que la majorité des patients prennent de la LT4 dans un contexte d'HI. De plus, la pratique clinique semble varier fortement entre pays et selon les situations.¹²

Toutefois, les décisions thérapeutiques fondées uniquement sur des données observationnelles sont sujettes à plusieurs biais et ne permettent pas de définir de façon fiable quels patients verront leurs symptômes ou leur pronostic améliorés. Il n'est aussi pas clair à partir de quel seuil de TSH ou sur la base de quel(s) symptôme(s) il faudrait prescrire la LT4. Finalement, une substitution trop importante peut amener à une hyperthyroïdie infraclinique, voire franche, et entraîner une perte de densité osseuse¹³ et d'autres complications CV, comme une fibrillation auriculaire.³

Le traitement de l'HI devrait idéalement se fonder sur des preuves scientifiques provenant d'essais randomisés contrôlés.^{14,15} Malheureusement, les études précédentes étaient limitées dans leur nombre de participants, leur durée de suivi et avaient plusieurs biais méthodologiques.^{15,16}

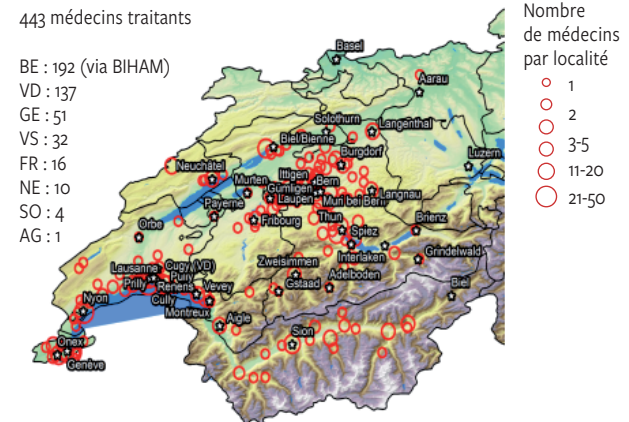
ÉTUDE TRUST

Le plus grand essai randomisé contrôlé à ce jour comparant la substitution par LT4 vs placebo vient d'être publié.¹⁷ L'étude TRUST (Thyroid hormone Replacement for Untreated older adults with Subclinical hypothyroidism – a randomized placebo controlled Trial), soutenue par un fonds européen, est le fruit d'une collaboration entre des investigateurs de quatre

FIG 1 Carte des médecins traitants impliqués en Suisse dans l'étude TRUST¹⁷

BIHAM: Berner Institut für Hausarztmedizin.

Carte de Suisse occidentale représentant le nombre de médecins installés par localité ayant été impliqués dans l'étude TRUST¹⁷ par des cercles de taille variable et répartis par canton.



pays, dont la Suisse. Le recrutement a pu se faire grâce au concours indispensable des médecins internistes généralistes installés (figure 1).

L'étude TRUST a inclus des volontaires de ≥ 65 ans avec une HI persistante, définie comme une TSH de 4,60 à 19,99 mU/l à deux occasions à trois mois d'intervalle minimum, et une T4L normale.¹⁷ Les participants ont été randomisés entre placebo et LT4. La LT4 était débutée à 50 µg par jour (25 µg en

TABLEAU 1 Caractéristiques des participants à l'inclusion dans l'étude TRUST¹⁷

CV: cardiovasculaire; SD: déviation standard; T4: thyroxine; TSH: hormone thyroïdienne (*thyroid-stimulating hormone*).

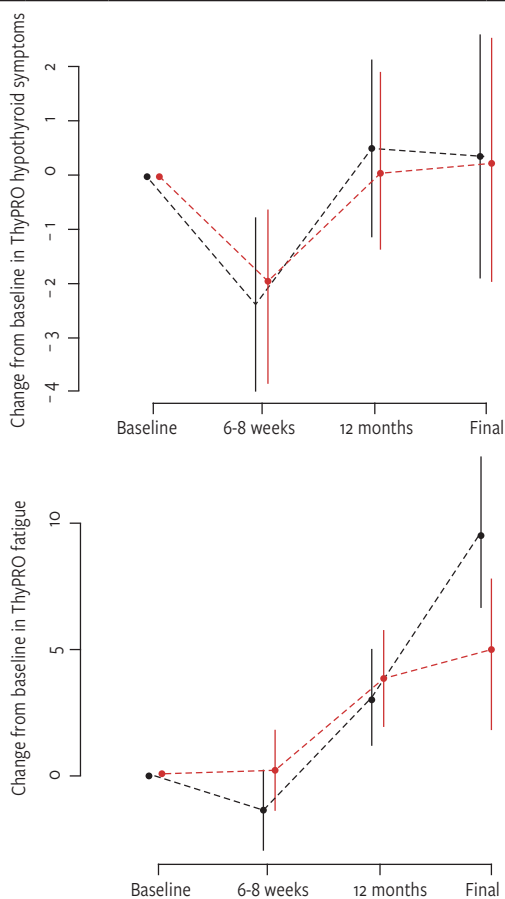
Les données sont présentées sous forme soit de pourcentage de la population, soit de moyenne ± SD, soit de médiane (percentile 25 – percentile 75, en cas de distribution non normale).

Caractéristique	Groupe placebo (n = 369)	Groupe lévothyroxine (n = 368)
Age moyen	74,8 ± 6,8	74,0 ± 5,8
Proportion de femmes	53,7%	53,8%
Poids < 50 kg	1,4%	1,4%
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	27,7 ± 4,6	28,1 ± 5,3
Maladies préexistantes		
• Cardiopathie ischémique	13,6%	13,6%
• Fibrillation auriculaire	12,0%	12,4%
• Hypertension artérielle	50,0%	52,2%
• Diabète	14,7%	17,1%
• Tabagisme actif	8,9%	7,9%
Nombre de médicaments	4 (2-6)	4 (2-6)
Mini-Mental State Examination	29 (28-30)	29 (27-30)
Laboratoire		
TSH médiane (mU/l)	5,76 (5,10-6,94)	5,73 (5,12-6,83)
TSH min – max (mU/l)	4,60-17,60	4,60-17,60
T4 libre (pmol/l)	13,3 ± 1,9	13,4 ± 2,1
Durée de suivi (mois)	17,3 (12,0-24,4)	18,0 (11,0-25,4)

(Adapté de réf.¹⁷).

FIG 2 Evolution des critères de jugement principaux dans l'étude TRUST¹⁷

Les données sont présentées sous forme soit de moyenne ± intervalle de confiance aux différents moments de mesure de l'étude TRUST, adapté de Stott et coll.¹⁷ Les scores d'hypothyroïdie et de fatigue font partie du questionnaire ThyPRO (Thyroid-Related Quality of Life Patient-Reported Outcome). Ils sont comptabilisés sur une échelle de 0 à 100, un score plus élevé indiquant plus de symptômes associés à l'hypothyroïdie ou plus de fatigue, respectivement. La différence minimale pour être cliniquement significative pour chaque score a été estimée à 9 points.



cas de poids < 50 kg ou d'antécédents de coronaropathie), puis la dose était ajustée pour une TSH cible de 0,40 à 4,59 mU/l toutes les 6-8 semaines, puis annuellement. Les participants, investigateurs et médecins traitants restaient en aveugle pendant la durée de l'étude, avec un ajustement simulé des doses de placebo.

Au total, 737 participants (âge moyen 74 ans, 54% de femmes) ont été randomisés pour la LT₄ ou placebo (dose médiane 50 µg). Plus de 90% ont continué l'étude pour un suivi médian de 17,3 mois (tableau 1). La TSH moyenne était de 6,4 mU/l à l'entrée pour rapidement atteindre 3,6 mU/l après 12 mois de traitement actif, alors qu'elle baissait moins sous placebo (TSH 5,5 mU/l).

Le critère de jugement principal évaluait la qualité de vie, les symptômes d'hypothyroïdie et la fatigue (questionnaire ThyPRO). Les scores de qualité de vie liée à l'HI étaient inchangés dans les deux groupes à 12 mois, mais le score de fatigue semblait plus baisser avec la LT₄ dans le suivi complet de l'étude (différence de 3,5 sur une échelle de 100 points, p = 0,05, figure 2).

Il n'y avait pas d'autre différence dans les critères de jugement secondaires, notamment la qualité de vie en général, la cognition, la force musculaire, les activités de la vie quotidienne, la pression artérielle et le poids. Il n'y avait pas non plus de différence pour les critères de jugement CV, mais avec une puissance statistique limitée vu le nombre d'événements. De manière rassurante, il n'y avait pas plus d'événements indésirables (tableau 2). A noter que le petit nombre de participants avec TSH > 10,0 mU/l empêche de tirer des conclusions définitives pour ce sous-groupe, mais les analyses de sous-groupes ne montraient pas de différence dans les résultats.

Le recrutement a été rendu difficile en raison de la normalisation de la TSH à la deuxième prise de sang, chez trois volontaires sur cinq avant inclusion. En effet, ce phénomène de normalisation de la TSH après un 2^e contrôle est fréquent et souligne l'importance de répéter le bilan thyroïdien à distance (voir ci-dessous).

TABLEAU 2 Critères de jugement cliniques et événements indésirables dans l'étude TRUST¹⁷

IC: intervalle de confiance; SAE: événements indésirables graves (serious adverse events).

	Tous (n = 737)	Placebo (n = 369)	Lévothyroxine (n = 368)	Hazard ratio (IC 95%)
Critères de jugement cliniques				
• Événement cardiovasculaire, n (%)	38 (5,2)	20 (5,4)	18 (4,9)	0,89 (0,47 à 1,69)
• Décès d'origine cardiovasculaire, n (%)	3 (0,4)	1 (0,3)	2 (0,5)	-
• Décès d'autre cause, n (%)	15 (2,0)	5 (1,4)	10 (2,7)	1,91 (0,65 à 5,60)
Événements indésirables sérieux (SAE)				
• Nombre de patients avec ≥ 1 SAE	181 (24,6)	103 (27,9)	78 (21,2)	0,94 (0,88 à 1,00)
• Nombre de SAE dans le groupe	343	201	142	-
Événements indésirables				
• Fibrillation auriculaire nouvelle, n (%)	24 (3,3)	13 (3,5)	11 (3,0)	0,80 (0,35 à 1,80)
• Insuffisance cardiaque, n (%)	9 (1,2)	6 (1,6)	3 (0,8)	-
• Fracture, n (%)	17 (2,3)	8 (2,2)	9 (2,4)	1,06 (0,41 à 2,76)
• Ostéoporose nouvelle, n (%)	7 (0,9)	4 (1,1)	3 (0,8)	-
• Arrêt définitif du traitement de l'étude, n (%)	160 (21,7)	79 (21,4)	81 (22,0)	1,06 (0,78 à 1,44)
• Retrait du suivi, n (%)	41 (5,6)	22 (6,0)	19 (5,2)	0,84 (0,46 à 1,56)

(Adapté de réf.¹⁷).

FAUT-IL TRAITER L'HYPOTHYROÏDIE INFRACLINIQUE CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES?

Avant de traiter une HI, il convient d'exclure d'autres affections qui affectent l'axe thyroïdienne, puis de confirmer la persistance de l'HI.

Diagnostic différentiel d'une élévation de la TSH

La TSH peut être augmentée après une maladie aiguë, une situation nommée *euthyroid sick syndrome* ou *non-thyroidal illness syndrome*. Ceci est probablement le reflet d'une réponse physiologique pour réduire les dépenses énergétiques en phase aiguë, suivie d'une phase de résolution où la TSH s'élève, n'excédant en général pas 20 mU/l.

L'insuffisance surrénalienne inaugurale peut aussi entraîner une élévation transitoire de la TSH, qui se normalise quelques jours après la substitution en hydrocortisone. En cas de symptôme évocateur, il est primordial de ne pas manquer ce diagnostic différentiel et toujours débiter la substitution en hydrocortisone avant la LT4.

Les autres causes d'élévation de la TSH peuvent être l'introduction d'amiodarone, de métoprolol ou de ritonavir, une insuffisance rénale, une interférence analytique du dosage de la TSH, rarement une hypothyroïdie centrale, un adénome hypophysaire sécrétant la TSH (TSHome) ou une résistance à l'hormone thyroïdienne.

Confirmer la persistance de l'hypothyroïdie infraclinique

En raison de la fréquence de l'*euthyroid sick syndrome* et de la variation de la TSH dans la journée, nous proposons de toujours répéter le bilan thyroïdien face à une constellation d'HI. Le 2^e bilan s'effectue au moins 2-3 mois plus tard et en dehors d'une affection aiguë dans les semaines précédentes. Si l'HI est confirmée, on peut y ajouter une recherche d'anticorps antithyropéroxydase (anti-TPO), prédicteurs d'un risque augmenté d'évolution vers l'hypothyroïdie franche, mais dont le rôle dans la décision de traiter reste controversé.

Comment traiter l'hypothyroïdie infraclinique persistante

Dans l'étude TRUST, la substitution en LT4 chez les personnes ≥ 65 ans n'avait pas d'impact sur les symptômes évocateurs d'hypothyroïdie.¹⁷ Toutefois, cette étude n'avait pas la puissance statistique nécessaire pour évaluer l'impact sur les événements CV et le nombre de participants avec TSH $> 10,0$ mU/l était relativement faible (5%), empêchant de tirer des conclusions définitives pour ce sous-groupe.

Vu l'absence de résultats définitifs pour ces situations, notre approche clinique se fonde aussi sur les recommandations internationales de l'ETA¹⁸ et de l'ATA,¹⁹ qui seront probablement mises à jour à la lumière de l'étude TRUST. Une décision partagée avec le patient est nécessaire en l'absence de preuves scientifiques tangibles sur tous les aspects:¹⁵

- HI marquée avec une TSH $\geq 10,0$ mU/l: une substitution est probablement recommandée aux patients $< 65-70$ ans

et devrait être discutée après 70 ans en cas de symptômes compatibles, anti-TPO positifs ou comorbidités CV, avec une décision partagée vu qu'il s'agit d'un avis d'experts sans preuve basée sur des études randomisées.

- HI modérée avec TSH $< 10,0$ mU/l: selon les recommandations actuelles, un traitement d'essai peut être discuté au cas par cas pour les patients $< 65-70$ ans en cas de goitre, d'anti-TPO positifs ou des comorbidités CV. Cependant, l'étude TRUST n'a montré aucun bénéfice pour tous les critères de jugement chez les personnes ≥ 65 ans et il n'y a donc pas de preuve scientifique probante de bénéfice dans ce groupe. Pour des personnes ≥ 65 ans, il semble plus raisonnable de ne pas traiter et de suivre l'évolution biologique annuelle sans traitement.
- Si un traitement est initié, celui-ci se fait avec la LT4 exogène et non pas la triiodothyronine (T3 exogène) qui reste du domaine de la recherche. La dose initiale est habituellement de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de poids corporel/jour chez les jeunes patients et 25-50 $\mu\text{g}/\text{jour}$ chez les personnes âgées ou avec comorbidités.
- Un contrôle à 6-8 semaines permettra d'ajuster le dosage selon le laboratoire, pour une cible de TSH de 0,5-2,5 mU/l chez les jeunes et 1-5 mU/l chez les personnes > 70 ans.

Dans les situations de doute quant à l'étiologie, en cas de goitre ou d'antécédent de radiothérapie, un avis spécialisé endocrinologique peut être utile. Soulignons la situation spécifique de l'hypothyroïdie pendant la grossesse qui nécessite un bilan thyroïdien dans les quelques jours et des contrôles fréquents avec un suivi spécialisé, qui n'est pas l'objet de cet article.

CONCLUSIONS ET FUTURES ÉTUDES

L'étude TRUST récemment publiée a montré l'absence de bénéfices de la LT4 sur les symptômes d'hypothyroïdie et de fatigue, ainsi que les critères de jugement secondaires. En cas d'HI avec une TSH $> 10,0$ mU/l, un traitement est le plus souvent recommandé sur la base d'avis d'experts (que 5% des patients dans TRUST). Suite à l'étude TRUST, il ne semble pas y avoir de bénéfice de traiter les personnes avec une TSH $< 10,0$ mU/l.

Vu la puissance de l'étude TRUST, il n'est pas possible de répondre avec certitude quant au risque CV lié à l'HI. D'autres groupes de recherche pourraient aborder cette question dans le futur, mais aucune grande étude avec un recrutement assez important pour aborder le risque CV n'est en cours à notre connaissance. D'autre part, l'étude TRUST pour les personnes très âgées (> 80 ans) est encore en cours aux Pays-Bas et nous renseignera sur l'utilité et les possibles effets secondaires de la LT4 au grand âge.

Nous proposons ici une approche prudente pour le diagnostic et le traitement de l'HI et attendons avec intérêt les futures recommandations après l'étude TRUST.

Remerciements: Les auteurs et investigateurs de l'étude TRUST tiennent à remercier les patients inclus dans l'étude et leurs familles, tous les membres des équipes de recherche, ainsi que les médecins traitants impliqués dans le recrutement (figure 1).

Financement et conflits d'intérêts: Les auteurs de cet article ont participé à des publications de la Thyroid Studies Collaboration (N.R. investigateur principal) et au déroulement de l'étude TRUST (tous les coauteurs; N.R. investigateur principal pour la Suisse). Ces travaux de recherche ont été soutenus par des fonds de recherche de l'Union européenne (programme EU-FP7-HEALTH-2011, grant 278148), du Fonds national suisse (SNSF 320030-150025, N.R.), de la Fondation Velux (Projet 974a) et de la Fondation suisse de cardiologie. Les autres projets de recherche des auteurs sont soutenus par le Fonds national suisse (T.H.C., C.B., M.R.B., N.R.), la Fondation Leenaards (G.P.S.) et la Société suisse d'endocrinologie et diabétologie (T.H.C., G.P.S.). Les auteurs n'ont pas de conflit d'intérêts potentiels à déclarer.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'hypothyroïdie infraclinique est une constellation de laboratoire fréquemment trouvée dans la population, a une prévalence qui augmente avec l'âge et chez les femmes, et est associée avec un risque cardiovasculaire accru si la TSH est > 10,0 mU/l
- Les indications au traitement substitutif par lévothyroxine varient entre les recommandations internationales et les avis d'experts, et sont appliquées de façon variable en pratique clinique
- L'étude TRUST récemment publiée a montré l'absence d'effets de la lévothyroxine sur les symptômes d'hypothyroïdie et de fatigue, ainsi que les critères de jugement secondaires comme la tension artérielle, le poids, la force musculaire et la cognition
- En cas d'hypothyroïdie infraclinique avec une TSH > 10,0 mU/l, un traitement est le plus souvent recommandé sur la base d'avis d'experts. Suite à l'étude TRUST, il ne semble pas y avoir de bénéfice de traiter les personnes avec une TSH < 10,0 mU/l

1 Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *JAMA Intern Med* 2000;160:526-34.

2 Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S, Ospina NS, Montori VM, Brito JP.

Levothyroxine overuse: time for an about face? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:246-8.

3 **Floriani C, Gencer B, Collet TH, Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular

diseases: 2016 update. *Eur Heart J* 2017; epub ahead of print.

4 Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008;29:76-131.

5 Baumgartner C, Blum MR, Rodondi N. Subclinical hypothyroidism: summary of evidence in 2014. *Swiss Med Wkly* 2014;144:w14058.

6 Rodondi N, Elzen den WPJ, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010;304:1365-74.

7 Gencer B, Collet TH, Virgini VS, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation* 2012;126:1040-9.

8 Chaker L, Baumgartner C, Elzen den WPJ, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of stroke events and fatal stroke: An individual participant data analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2181-91.

9 Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA Intern Med* 2012;172:799-809.

10 Blum MR, Bauer DC, Collet TH, et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA* 2015;313:2055-65.

11 Rieben C, Segna D, da Costa BR, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of cognitive decline: A meta-analysis of prospective cohort studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:4945-54.

12 Elzen den WPJ, Lefèbre-van de Fliert AA, Virgini VS, et al. International variation in GP treatment strategies for subclinical hypothyroidism in older adults: a case-based survey. *Br J Gen Pract* 2015;65:e121-32.

13 Abrahamsen B, Jørgensen HL, Laulund AS, et al. The excess risk of major osteoporotic fractures in hypothyroidism is driven by cumulative hyperthyroid as opposed to hypothyroid time: An observational register-based time-resolved cohort analysis. *J Bone Miner Res* 2015;30:898-905.

14 Villar HCCE, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. Villar HCCE, ed. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;87(3):CD003419.

15 **Rugge JB, Bougatsos C, Chou R. Screening and treatment of thyroid dysfunction: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015;162:35-45.

16 Goichot B, Pearce SHS. Subclinical thyroid disease: Time to enter the age of evidence-based medicine. *Thyroid* 2012;22:765-8.

17 **Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017;376:2534-44.

18 **Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: Management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013;2:215-28.

19 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;22:1200-35.

* à lire

** à lire absolutement