

L'hypothyroïdie subclinique

Subclinical hypothyroidism

M. Heureux et B. Corvilain

Service d'Endocrinologie, Hôpital Erasme, U.L.B.

RESUME

L'hypothyroïdie subclinique est définie par l'association d'un taux de thyrotropine (TSH) élevé avec des taux de thyroxine (T4) et de tri-iodothyronine (T3) normaux. Cette entité se diagnostique uniquement par les anomalies biologiques.

Les causes de cette maladie sont les mêmes que celles de l'hypothyroïdie avérée.

La plupart des patients avec une hypothyroïdie subclinique devront être traités par de la thyroxine dans le but de normaliser le taux de TSH.

Le traitement préviendra la survenue d'une hypothyroïdie avérée et dans un certain nombre de cas améliorera les symptômes non spécifiques et le profil lipidique.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : 141-7

ABSTRACT

Subclinical hypothyroidism is defined as normal serum free thyroxine and tri-iodothyronine concentrations and a slightly elevated serum thyrotropin (TSH) concentration. Only laboratory results can detect this disorder.

The causes of this disease are the same as those of overt hypothyroidism.

Most patients with subclinical hypothyroidism should be treated with thyroxine aiming to reduce the patient's serum TSH concentration to normal.

Treatment will prevent progression to overt hypothyroidism and in some cases ameliorate non specific symptoms and lipid profile.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : 141-7

Key words : thyroid dysfunction, subclinical hypothyroidism, pregnancy

INTRODUCTION

La notion d'hypothyroïdie subclinique apparaît dans le début des années 70 suite à l'introduction du dosage de la thyrotropine (TSH). L'hypothyroïdie subclinique est généralement définie par l'association d'un taux de TSH élevé avec des taux de thyroxine (T4) et de tri-iodothyronine (T3) normaux. Il n'y a pas ou peu de symptômes ou de signes d'hypothyroïdie et cette pathologie ne peut donc être diagnostiquée que par la réalisation de dosages hormonaux.

ETIOLOGIE

Les causes de l'hypothyroïdie subclinique sont multiples et ne sont pas différentes de celles de l'hypothyroïdie avérée (Tableau 1).

La plupart des patients présentant une hypothyroïdie subclinique souffrent d'une thyroïdite chronique auto-immune comme en témoigne la présence fréquente d'anticorps antithyroïdiens. Une étude réalisée aux Etats-Unis révèle que 54 % des patients présentant une hypothyroïdie subclinique souffrent d'une thyroïdite auto-immune¹. De même, dans une étude

Tableau 1 : Causes de l'hypothyroïdie subclinique.

Causes endogènes

Thyroïdite auto-immune de Hashimoto
Thyroïdite subaiguë de Quervain
(à la phase tardive et souvent transitoire)
Thyroïdite du post-partum
(à la phase tardive et souvent transitoire)

Causes exogènes

Hyperthyroïdie traitée
(traitement médical, chirurgical ou radioactif)
Hypothyroïdie insuffisamment substituée
Médicaments (amiodarone, lithium, iode, etc.)

anglaise, 67 % des femmes et 40 % des hommes ayant une hypothyroïdie subclinique ont une concentration élevée d'anticorps antithyroïdiens².

Deux causes médicamenteuses méritent d'être développées :

- L'amiodarone est utilisée dans la prophylaxie et le traitement de certains troubles du rythme cardiaque. Dans les premiers jours du traitement, une élévation transitoire de la TSH peut se voir mais rarement au-delà 20 mU/L. La TSH revient progressivement à

une concentration normale ou reste un peu élevée du 1^{er} au 3^{ème} mois après l'instauration de l'amiodarone. Le risque de développer une hypothyroïdie est indépendant de la dose et est plus élevé chez les femmes et les personnes âgées³. Lors d'un traitement chronique, on retrouve plus fréquemment des valeurs basses de TSH voire des hyperthyroïdies vraies principalement dans les pays en carence iodée relative⁴. Un bilan thyroïdien doit être réalisé non seulement avant l'instauration d'un traitement par amiodarone mais également en cours de traitement ; la TSH doit être dosée à partir du 3^{ème} mois puis tous les 6 mois³ ; une TSH normale exclut une dysthyroïdie.

- Les sels de lithium sont utilisés dans la prophylaxie et le traitement des psychoses maniaco-dépressives (affections bipolaires) et comme prophylaxie des dépressions endogènes récidivantes. Le lithium a la particularité de se concentrer dans la thyroïde où il exerce plusieurs actions, notamment celle d'inhiber la sécrétion des hormones thyroïdiennes ce qui favorise le développement d'une hypothyroïdie et d'un goitre surtout en présence d'anticorps antithyroïdiens⁵. La prévalence de l'hypothyroïdie chez les patients traités par lithium est de 10,4 % mais augmente chez les femmes de plus de 50 ans⁶. L'hyperthyroïdie sur prise de lithium est plus rare.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Une TSH élevée avec des taux de T4 et T3 normaux n'implique pas nécessairement le diagnostic d'hypothyroïdie subclinique. Plusieurs médicaments et situations peuvent élever la TSH sans que cela ne soit le signe d'un déficit en hormones thyroïdiennes (Tableau 2).

Les interférences médicamenteuses et les maladies intercurrentes sont les causes les plus fréquentes surtout chez la personne âgée et doivent être exclues avant de poser le diagnostic d'hypothyroïdie subclinique.

- L'action antipsychotique des neuroleptiques s'exerce via l'inhibition des récepteurs dopaminergiques centraux. Les conséquences endocriniennes de l'effet antidopaminergique sont notamment une hyperprolactinémie et l'augmentation de la TSH⁷.
- Les antiémétiques apparentés aux neuroleptiques (métoclopramide et dompéridone) augmentent éga-

lement la TSH sérique par le même mécanisme⁸.

- Au contraire, un traitement par la dopamine ou par des corticoïdes entraîne une inhibition de la sécrétion hypophysaire de TSH telle que les patients avec une hypothyroïdie primaire non substituée peuvent avoir une concentration de TSH normale¹⁰.

La confirmation d'une interférence médicamenteuse se vérifiera après l'arrêt du traitement.

D'autres situations peuvent influencer les dosages hormonaux, comme au décours d'une psychose aiguë ou d'une maladie sévère, mais ne correspondent pas à la définition de l'hypothyroïdie subclinique⁹.

EPIDEMIOLOGIE

La mise en évidence par le clinicien d'une hypothyroïdie subclinique est devenue fréquente du fait d'un dépistage biologique thyroïdien plus habituel. Dans deux études de population, la prévalence de l'hypothyroïdie subclinique varie de 7,5 à 8,5 % chez les femmes et 2,8 à 4,4 % chez hommes^{2,12}. Par ailleurs, le risque de trouver des anticorps antithyroïdiens positifs et une hypothyroïdie subclinique est plus élevé chez la femme que chez l'homme et augmente avec l'âge. Il existe une relation entre l'augmentation de la fréquence des anticorps antithyroïdiens et l'âge ; le pic d'incidence coïncide avec la ménopause dans 21 % des cas¹³. La prévalence de l'hypothyroïdie subclinique peut atteindre 15 % chez les femmes de plus de 60 ans².

Selon la " *Whickham study* ", le risque d'avoir une TSH augmentée est majoré en présence d'anticorps antithyroïdiens. Une TSH > 6 mU/L est 3 fois plus fréquente chez la femme (7,5 %) que chez l'homme (2,8 %) et se retrouve plus fréquemment chez les femmes de plus de 45 ans. De surcroît, on retrouve des anticorps antithyroïdiens positifs chez 67 % des femmes et 40 % des hommes ayant une TSH > 6mU/L mais seulement chez 8 % des femmes et 2,2 % des hommes ayant une TSH normale¹¹.

De nombreuses études ont été publiées sur l'épidémiologie de l'hypothyroïdie subclinique. Le Tableau 3 en représente une synthèse récente.

L'hypothyroïdie subclinique est plus fréquente chez les patients souffrant d'un diabète de type 1¹⁸ ou d'autres pathologies auto-immunes. Dans certaines études, jusqu'à 2,2 % des femmes enceintes présentent une hypothyroïdie subclinique¹⁹.

EVOLUTION NATURELLE DE L'HYPOTHYROIDIE SUBCLINIQUE

Une proportion importante des patients avec une hypothyroïdie subclinique vont finalement développer une hypothyroïdie avérée.

Quelques études ont étudié l'évolution des patients ayant une hypothyroïdie subclinique. L'évolution vers l'hypothyroïdie avérée va dépendre principalement

Tableau 2 : Facteurs responsables d'une TSH élevée sans hypothyroïdie subclinique¹¹.

Médicaments
Neuroleptiques (chlorpromazine et halopéridol)
Antiémétiques (dompéridone et métoclopramide)
Cytokines (IF a et IL2)
Furosémide
Maladies intercurrentes (surtout en phase de convalescence)
Résistance aux hormones thyroïdiennes
Adénome hypophysaire à TSH
Maladies psychiatriques aiguës
Déficiência en glucocorticoïdes
Insuffisance rénale terminale
Hyperprolactinémie
Interférences du dosage
Sécrétion inhabituelle de TSH en fin de nuit

Tableau 3 : Prévalence et distribution de l'augmentation de la TSH et de l'hypothyroïdie subclinique (HS) d'après James et al¹⁴ avec ajout de 3 références récentes¹⁵⁻¹⁷.

Etudes	année	nombre	âge (ans)	% TSH élevée ou HS			% HS avec	
				hommes	femmes	total	TSH < 10	AC+
Tunbridge	1997	2.779	18+	2,8	7,5	5,3	~ 70	60
Nystrom	1981	1.283	44+		6,2	6,2	80 ^a	
Falenberg	1983	1.442	60+		1,4	1,4		54
Sawin	1985	2.139	60+	5,7	13,6	10,3	57	
Okamura	1987	1.251	40+	5,3	3,4	4,2	74	25
Parle	1991	1.193	60+	2,9	11,6	7,9	62	60
Konno	1993	4.110	25+	0,7	3,0	1,3	> 55	45
Konno	1994	1.061	20+			3,8	63	20
Vanderpump	1995	1.704	38+			3,4	~ 85	~ 72
Danese	1997	4.036	25+	1,1		1,1		42
Knudsen	1999	2.613	41+	0,2	1,2	0,7		78
Canaris	2000	25.862	18+			9,0	74	
Hak	2000	1.149	55+		10,8	10,8		49
Pirich	2000	1.922	30+	0,6	1,6	1,1	77	27
Steinmetz ¹⁵	2000	4.403	45-70			3,8	90 ^b	40
Lovisselli ^{16*}	2001	8.040	6-15			0,96	97	~ 16
Fatourechi ¹⁷	2003	6.802	30+				39	21

a : TSH < 14 et b : TSH < 12.

* région modérément carencée en iode (~ 80 µg/j).

de deux facteurs ; la présence d'anticorps antithyroïdiens et le taux de TSH de départ¹³.

Chez les femmes, l'incidence annuelle de survenue d'une hypothyroïdie avérée est de 4,3 % en présence d'une TSH élevée (> 6mU/L) et d'anticorps antithyroïdiens, elle diminue à 2,6 % en présence uniquement d'un taux de TSH élevé et à 2,1 % si seuls les anticorps antithyroïdiens sont présents. Dès lors, pour un même taux de TSH de départ, le risque d'évoluer vers une hypothyroïdie clinique sera fortement influencé par la présence d'anticorps antithyroïdiens. Chez l'homme, la même tendance est observée mais le petit nombre de sujets masculins ne permet pas de calculer les effets indépendants de ces différents facteurs de risque¹³.

En outre, si les valeurs de TSH considérées comme normales dans cette étude étaient situées entre 0,5-4,5 mU/L, une concentration de TSH > 2mU/L était déjà associée à une augmentation du risque de développer une future hypothyroïdie (Figure 1).

CONSEQUENCES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DE L'HYPOTHYROIDIE SUBCLINIQUE

Par définition, les patients souffrant d'une hypothyroïdie subclinique sont asymptomatiques. Toutefois, des enquêtes plus approfondies montrent que certains signes ou symptômes même s'ils sont peu spécifiques se retrouvent plus fréquemment chez les patients présentant une hypothyroïdie subclinique^{20,24}.

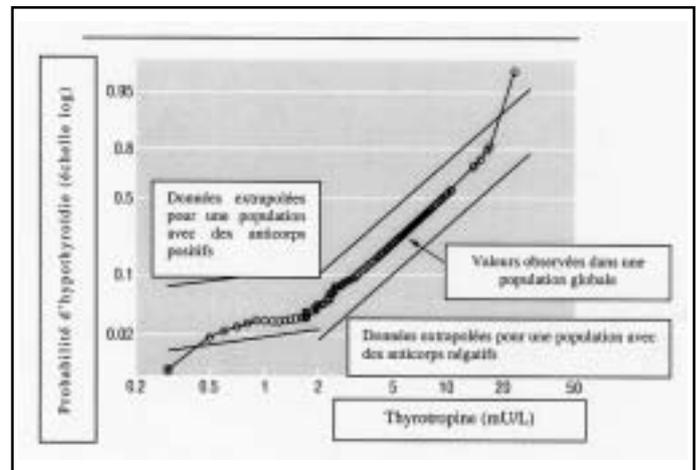


Figure 1 : Risque de développer une hypothyroïdie avérée après 20 ans en fonction du taux de TSH de départ selon la présence ou l'absence d'anticorps antithyroïdiens (d'après Vanderpump et al¹³).

Comme le déficit en hormones thyroïdiennes est peu important, il n'est pas étonnant que l'intensité des symptômes soit faible et que le métabolisme et le fonctionnement des organes ne s'écartent de la normale que de manière mineure.

Néanmoins avec le temps, ces dysfonctionnements mineurs pourraient avoir des répercussions importantes sur l'organisme comme par exemple les modifications du métabolisme lipidique qui pourraient favoriser l'apparition de maladies cardiovasculaires (Tableau 4).

Tableau 4 : Signes et symptômes de l'hypothyroïdie subclinique^{11,20}.

Manifestations classiques de l'hypothyroïdie		
Asthénie	Aspect bouffi du visage	Dépression
Peau sèche et épaisse	Transpiration	Trouble de la concentration
Perte de cheveux	Constipation	Bradycardie
Intolérance au froid	Prise de poids	Hyporéflexie
Raucité de voix	Lenteur des mouvements	Paresthésies et crampes musculaires
Anomalies biologiques		Autres conséquences systémiques
Augmentation du LDL-cholestérol		Maladies cardiovasculaires athéromateuses
Augmentation de l'Apo B		Trouble de la contractilité cardiaque
Hyperprolactinémie		Troubles neuropsychologiques (mnésiques et dépressifs)
Augmentation des CPK		Infertilité et trouble du cycle menstruel
Anémie macrocytaire		Avortement spontané

Dans l'espoir d'objectiver au maximum les signes et symptômes présents dans l'hypothyroïdie subclinique, certains ont utilisé un score clinique d'hypothyroïdie dans le but d'estimer la sévérité de l'hypothyroïdie tissulaire²¹.

Les symptômes et signes ayant les plus grandes valeurs prédictives sont l'hyporéflexie, la lenteur des mouvements, l'aspect bouffi du visage, la transpiration, la peau épaisse et sèche, le gain de poids, les paresthésies et la constipation.

La bradycardie et l'intolérance au froid sont des symptômes ayant une mauvaise valeur prédictive tant positive que négative.

Dans cette pathologie, il existe une corrélation étroite entre le taux de TSH et les paramètres reflétant l'hypothyroïdie tissulaire tels que la concentration de cholestérol total et les réflexes ostéo-tendineux faisant suspecter qu'il existe un *continuum* de signes et symptômes entre l'hypothyroïdie subclinique et l'hypothyroïdie avérée.

TRAITEMENT (FIGURE 2)

La question fondamentale concernant l'hypothyroïdie subclinique est l'évaluation de la nécessité de traiter des patients ayant des plaintes peu spécifiques voire aucune plainte. Face à ces patients, deux questions devront être envisagées :

- le patient est-il à risque d'évoluer vers une hypothyroïdie vraie ?
- le patient pourrait-il dès à présent tirer un bénéfice d'un traitement par hormones thyroïdiennes ?

Si le sentiment du clinicien est que le taux de TSH élevé représente une première étape dans l'évolution vers une hypothyroïdie avérée, un traitement devra sans doute être prescrit. Les patients ayant une hypothyroïdie subclinique probablement évolutive tels ceux qui furent traités antérieurement par iode radioactif pour une thyrotoxicose ou porteurs d'anticorps antithyroïdiens devront être pris en charge. Le traitement reste controversé dans les autres cas.

A une époque où " *Evidence Based Medicine* " est devenue la règle, il est intéressant d'analyser les études réalisées en double aveugle visant à étudier l'efficacité du traitement par hormones thyroïdiennes. Les études randomisées (T4 *versus* placebo) réalisées en double aveugle se sont focalisées principalement sur les concentrations en lipoprotéines, sur la fonction cardiaque, sur les performances cognitives et certains symptômes subjectifs.

L'hypothyroïdie subclinique est considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire car associée dans la plupart des études à une augmentation du cholestérol total et du *low-density lipoprotein* cholestérol (LDL) et à une réduction du *high-density lipoprotein* cholestérol (HDL)²⁰. Une méta-analyse des études d'interventions réalisées entre 1976 et 1995 conclut que bien que l'hypothyroïdie soit 2 à 3 fois plus fréquente parmi la population ayant un taux de cholestérol total élevé, la plupart des patients avec une hypothyroïdie subclinique n'ont qu'une augmentation modérée (0 à 30 %) du taux de cholestérol total²². L'effet du traitement par la thyroxine sur le profil lipidique montre une réduction moyenne du taux de cholestérol total et du LDL-cholestérol d'environ 5 % lors de la normalisation de la TSH^{20,24}. Il faut néanmoins rappeler qu'une chute du cholestérol total de 5 % pourrait être associée à une diminution du risque cardiovasculaire de 10 %²³.

Certaines études comportant un petit nombre de sujets suggèrent une diminution de la concentration des lipoprotéines lors du traitement de l'hypothyroïdie subclinique uniquement si la TSH est > à 10 mU/L²⁴.

Il faut toutefois noter que la " *Whickham study* " ne révèle pas d'association entre une TSH élevée et un risque augmenté d'insuffisance coronaire ou de dyslipidémie.

Cependant, un rapport plus récent de la " *Rotterdam study* " conclut que les patients avec une hypothyroïdie subclinique ont une augmentation de la prévalence d'athérosclérose aortique et d'infarctus myocardique et ce indépendamment du taux de cholestérol total suggérant qu'il existe d'autres facteurs qui contribuent à l'augmentation du risque d'athérosclérose

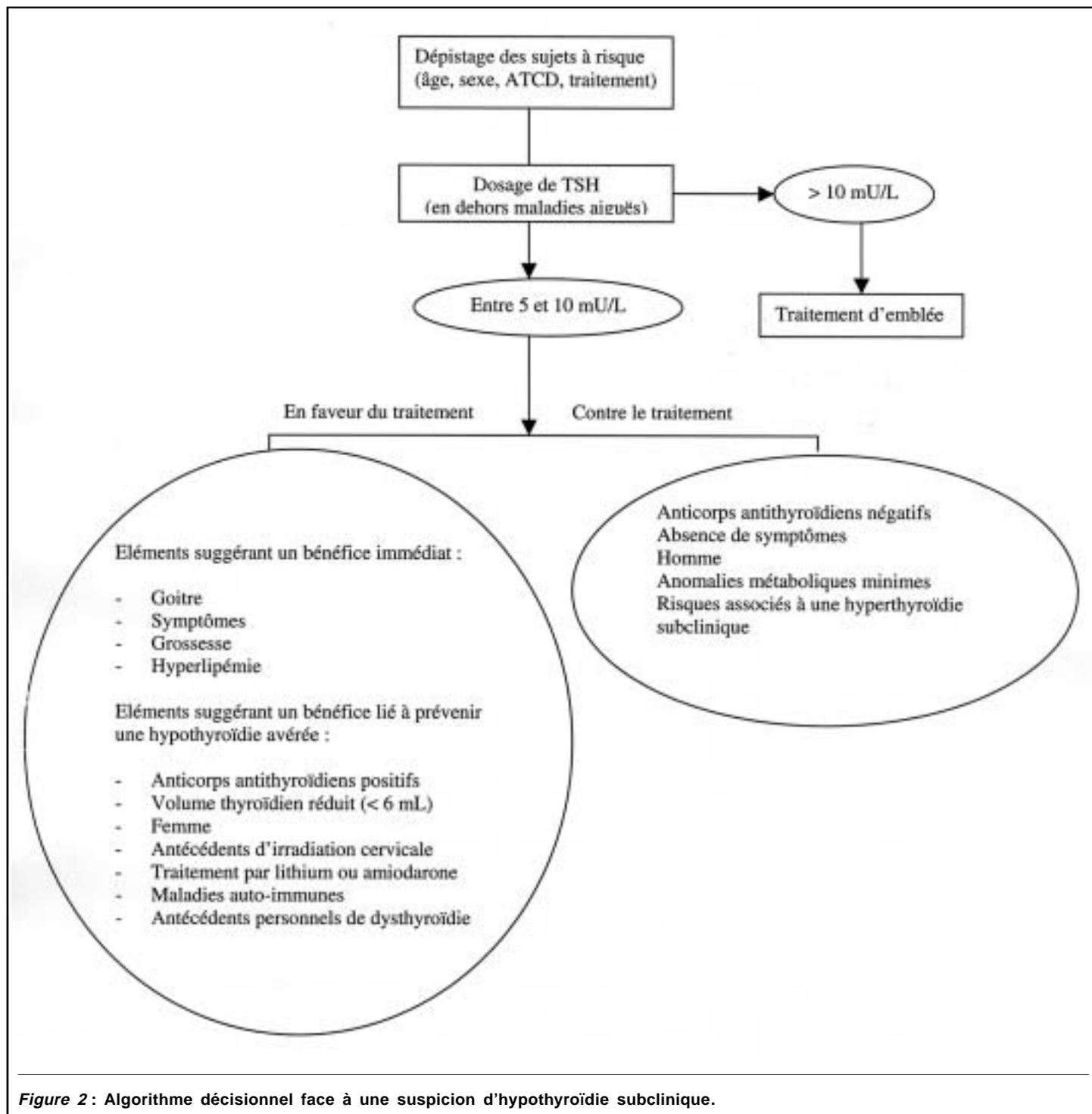


Figure 2 : Algorithme décisionnel face à une suspicion d'hypothyroïdie subclinique.

chez ces patients²⁵.

Ces contradictions apparentes entre les différentes études proviennent probablement de la définition variable de l'hypothyroïdie subclinique et de l'hétérogénéité des sujets étudiés au niveau de l'âge, du sexe et de l'ethnie.

Il n'y a aucun doute que les sujets présentant une hypothyroïdie subclinique avec une TSH > à 10 mU/L bénéficient du traitement en ce qui concerne les paramètres étudiés mais de tels individus constituent une minorité des hypothyroïdies subcliniques. La majorité des sujets (55-85 %) ont une élévation modérée de la TSH (entre 5 et 10 mU/L)²⁰ et des anomalies

biologiques minimales souvent peu modifiées par un traitement par la L-thyroxine.

Quelques études randomisées contrôlées ont également évalué l'effet de la L-thyroxine sur la fonction cardiaque et ont rapporté un bénéfice modeste^{20,24}.

La plupart des patients avec une hypothyroïdie subclinique ont au moins un symptôme pouvant être relié au diagnostic¹¹. Un nombre limité d'essais randomisés contrôlés incluant un petit nombre de patients ayant une hypothyroïdie subclinique montre que la L-thyroxine améliore sensiblement les symptômes d'hypothyroïdie dans 25 à 50 % des cas²⁶ y compris les symptômes neuropsychiatriques²⁰. Cependant, dans la

plupart de ces essais, la population étudiée était constituée de femmes âgées ou ayant une TSH très augmentée.

Néanmoins, en accord avec ces différents éléments, la plupart des auteurs recommandent un traitement précoce de l'hypothyroïdie subclinique afin de prévenir une morbidité ultérieure associée au développement d'une hypothyroïdie avérée.

La " *Whickham study* " estime que cette progression est de 2 à 5 % par an, le risque augmentant en présence d'une TSH > à 10 mU/L et d'anticorps antithyroïdiens positifs. Le traitement des patients avec une TSH moins élevée pourrait également prévenir la formation d'un goitre. Le traitement vise à ramener la concentration de la TSH à des valeurs normales, ce qui est habituellement atteint avec une dose de 1 µg/kg/j (50 à 75 µg)²⁷.

En absence de preuves formelles, le bénéfice d'instaurer un traitement à long terme chez des patients peu symptomatiques et *a fortiori* sans anticorps antithyroïdiens, sans goitre et avec une TSH entre 5 et 10 mU/L doit être contrebalancé par l'augmentation de la morbidité associée à la suppression involontaire du taux de TSH par une dose excessive de L-thyroxine et donc à l'apparition d'une hyperthyroïdie iatrogène. L'étude de Framingham a montré que les personnes âgées (> 60 ans) avec une diminution de la TSH ont 3 fois plus de risque de développer une fibrillation auriculaire dans les 10 années à venir que les personnes ayant une TSH normale¹⁴.

Helfand et coll. constatent que dans trois études contrôlées en double aveugle (traitement par T4 *versus* placebo), quelques patients ont dû être retirés de l'étude car ils avaient présenté des manifestations franches de toxicité de la L-thyroxine à savoir, l'anxiété, la tachycardie, l'exacerbation d'un angor et la fibrillation auriculaire²⁴.

S'il n'existe pas de contre-indication clinique et après avoir informé le patient des risques et des bénéfices potentiels, on peut initier un traitement par L-thyroxine et réévaluer après un an si le patient semble en avoir tiré un bénéfice.

DEPISTAGE

Etant donné le manque de spécificité des manifestations cliniques, le diagnostic de l'hypothyroïdie subclinique est essentiellement basé sur les examens biologiques.

Un dépistage systématique n'est pas recommandé et même si certains le préconisent chez la femme de plus de 50 ans²⁴, cette attitude reste controversée. Dès lors, pour augmenter la rentabilité du dépistage, il est important de repérer les sujets à risque de développer une hypothyroïdie tels que les personnes âgées, à prédominance féminine et les personnes ayant des antécédents personnels et/ou familiaux

compte tenu de la forte hérédité des pathologies thyroïdiennes.

Il n'existe pas de consensus concernant les indications du dépistage de l'hypothyroïdie subclinique. Le Tableau 5 représente des recommandations récentes publiées par Weetman après revue de la littérature²⁸. A ce tableau, nous avons ajouté la grossesse vu le risque pour le fœtus lié à une hypothyroïdie subclinique non diagnostiquée de la femme enceinte^{29,30}.

Tableau 5 : Indications de dépistage de l'hypothyroïdie subclinique²⁸.

Etablie

- Status post-traitement d'une hyperthyroïdie
- Status post-irradiation cervicale
- Patients traités par lithium ou amiodarone
- Patients ayant bénéficié d'une chirurgie ou d'une irradiation hypophysaire (inclure également le dosage de T4 libre)

Probablement utile

- Diabète type 1 avant grossesse
- Antécédent de thyroïdite du post-partum
- Infertilité inexplicée
- Femmes > 40 ans avec plaintes atypiques
- Dépression et maladies bipolaires
- Syndrome de Turner
- Syndrome de Down
- Maladie Addison auto-immune
- Grossesse^{29,30}

Discutable

- Cancer du sein
- Démence
- Patients avec antécédents familiaux de thyroïdite auto-immune
- Grossesse à la recherche d'une thyroïdite du post-partum
- Œdème idiopathique
- Obésité

CONCLUSIONS

L'hypothyroïdie subclinique reste un diagnostic essentiellement biologique. Les plaintes sont non spécifiques et confondues bien souvent chez les sujets âgés avec le processus du vieillissement.

Les bénéfices éventuels d'un traitement par L-thyroxine doivent être contrebalancés par les risques associés à une hyperthyroïdie subclinique iatrogène. Seule une TSH élevée associée à une grossesse nécessite une prise en charge immédiate. Dans tous les autres cas, un traitement hormonal substitutif sera instauré soit si on pense améliorer un signe ou symptôme (goitre, fatigue, etc.) soit si l'histoire clinique évoque une hypothyroïdie potentiellement évolutive (présence d'anticorps antithyroïdiens, volume thyroïdien réduit, etc.). L'intérêt du traitement doit être réévalué après 6 mois à 1 an.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hamburger JI, Meier DA, Szpunar WE : Factitious elevation of thyrotropin in euthyroid patients. N Engl J Med 1985 ; 313 : 267-8
2. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R et al : The spectrum of thyroid disease in a community : the Whickham survey. Clin Endocrinol 1977 ; 7 : 481-93

3. Newman CM, Price A, Davies DW, Gray TA, Weetman AP : Amiodarone and the thyroid : a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. *Heart* 1998 ; 79 : 121-7
4. Martino E, Safran M, Aghini-Lombardi F et al : Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann Intern Med* 1984 ; 101 : 28-34
5. Brocchetta A, Mossa P, Velluzzi F, Mariotti S, Zampo MD, Loviselli A : Ten-year follow-up of thyroid function in lithium patients. *J Clin Psychopharmacol* 2001 ; 21 : 594-8
6. Johnston AM, Eagles JM : Lithium associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *Br J Psychiatry* 1999 ; 175 : 336-9
7. Grunder G, Wetzel H, Schlosser R et al : Neuroendocrine response to antipsychotics : effects of drug type and gender. *Biol Psychiatry* 1999 ; 45 : 89-97
8. Lombardi G, Iodice M, Mileto P, Merola B, Penza N, Annunziato L : Prolactin and TSH response to TRH and metoclopramide before and after L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. *Neuroendocrinology* 1986 ; 43 : 676-8
9. Frankart L, Van Nes MC : La thyroïde du sujet âgé. *Ann Endocrinol (Paris)* 1998 ; 59 : 59-66
10. Cavalieri RR : The effects of nonthyroid disease and drugs on thyroid function tests. *Med Clin North Am* 1991 ; 75 : 27-39
11. Arem R, Escalante D : Subclinical hypothyroidism : epidemiology, diagnosis, and significance. *Adv Intern Med* 1996 ; 41 : 213-50
12. Bagchi N, Brown TR, Parish RF : Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban US community. *Arch Intern Med* 1990 ; 150 : 785-7
13. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM et al : The incidence of thyroid disorders in the community : a twenty-year follow-up of the Whickham survey. *Clin Endocrinol* 1995 ; 43 : 55-68
14. Chu JW, Crapo LM : The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 4591-9
15. Steinmetz J, Spyckerelle Y, De Talance N, Founier B, Boulanger M, Giordanella JP : Factors of variation and reference values for TSH in 45-70 years women. *Ann Endocrinol* 2000 ; 61 : 501-7
16. Loviselli A, Velluzzi F, Mossa P et al : The Sardinian autoimmunity study : 3. Studies on circulating antithyroid antibodies in Sardinian schoolchildren : relationship goiter prevalence and thyroid function. *Thyroid* 2001 ; 11 : 849-57
17. Fatourehchi V, Lankarani M, Schryver PG, Vanness DJ, Long KH : Factors influencing clinical decisions to initiate thyroxine therapy for patients with mildly increased serum thyrotropin (5,1-10 mU/L). *Mayo Clin Proc* 2003 ; 78 : 554-60
18. Gray RS, Borseley DQ, Steh J et al : Prevalence of subclinical thyroid failure in insulin dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1980 ; 50 : 1034-7
19. Glinoe D : The regulation of thyroid function in pregnancy : pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endoc Rev* 1997 ; 18 : 404-33
20. McDermott MT, Ridgway EC : Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 4585-90
21. 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 : 771-6
22. Tanis BC, Westendorp RGJ, Smelt AHM : Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism : a re-analysis of intervention studies. *Clin Endocrinol* 1996 ; 44 : 643-9
23. Yusuf S, Wittes J, Friedman L : Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA* 1988 ; 260 : 2259-63
24. Helfand M, Redfern C : Screening for thyroid disease : An update. *Ann Intern Med* 1998 ; 129 : 144-58
25. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JCM : Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women : The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000 ; 132 : 270-8
26. Cooper DS, Halpern R, Wood LC et al : L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism : A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984 ; 101 : 18-24
27. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR : Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med* 1993 ; 119 : 492-500
28. Weetman AP : Hypothyroidism : screening and subclinical disease. *BMJ* 1997 ; 314 : 1175-8
29. Glinoe D, Rhihi M, Grün JP, Kinthaert J : Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 79 : 197-204
30. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC et al : Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 549-55

Correspondance et tirés à part :

M. HEUREUX
Hôpital Erasme
Service d'Endocrinologie
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles

Travail reçu le 8 septembre 2003 ; accepté dans sa version définitive le 20 janvier 2004.