



TRAITER L'HYPOTHYROÏDIE SUBCLINIQUE CHEZ LES
SUJETS ÂGÉS AFIN DE SOULAGER LEURS SYMPTÔMES :

Efficace ou futile

Véronique Griffin, CUMF Notre-Dame

Supervisée par Dre Ouedraogo

Mai 2021

CONFLIT D'INTÉRÊT

Aucun

Hypothyroïdie subclinique

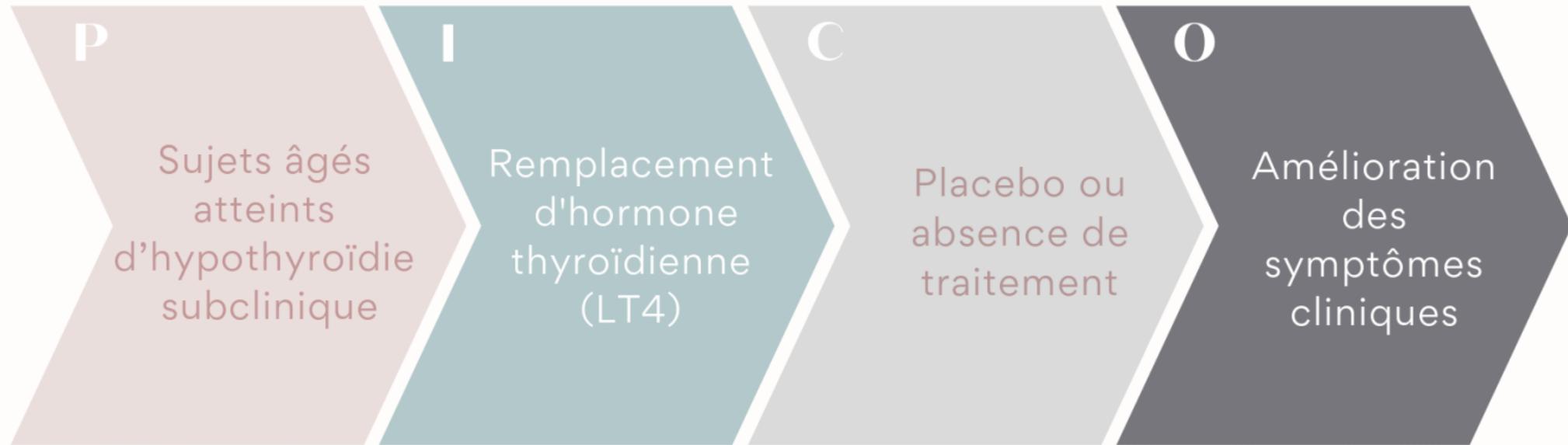
↑ Valeur d'hormone thyroïdienne (TSH) sérique
avec une valeur d'hormone thyroxine libre
(LT4) sérique normale

↑ Prévalence avec l'âge
(8 et 18 % les sujets ≥ 65 ans)

↑ Concentration TSH relié aux changements
physiologiques en lien avec le vieillissement

Symptômes non spécifiques comme la
fatigue, troubles cognitifs ou
changement relié à l'humeur

Question PICO



Méthodologie

Recherche dans les bases de données

1) PubMed

** MESH : (subclinical hypothyroidism OR subclinical hypothyroidy OR Thyroid-Related Symptoms) AND (elderly or old or older or person or people or adult or adults) AND (levothyroxine treatment or L-thyroxine)

** FILTRES : Clinical Study | Clinical trial | Comparative study | Controlled clinical trial | Multicenter study | Observational Study | Randomized controlled trial

** ANNÉES : 2010-2021

2) OvidMedline

** TERMES : (subclinical and hypothyroidism and (erdely or older or old))

** ANNÉES : 2016-2021

Résultats obtenus

1) PubMed = 180 articles

175 articles exclus car ne répondaient pas aux critères d'inclusion

2) OvidMedline = 289 articles

287 articles exclus car ne répondaient pas aux critères d'inclusion

Critères d'inclusion

- 1) **Population** : Sujets âgés d'un moins 65 ans atteints d'hypothyroïdie subclinique
- 2) **Groupe intervention** : Remplacement d'hormone thyroïdienne
- 3) **Groupe témoin** : Placebo ou absence de traitement
- 4) **Issues** : Amélioration de leur symptomatologie

Études retenues

1) PubMed

Deux ECRs

Une analyse secondaire d'un ECR

Une étude imbriquée dans un ECR

Une étude prospective

2) OvidMedline

Un ECR

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

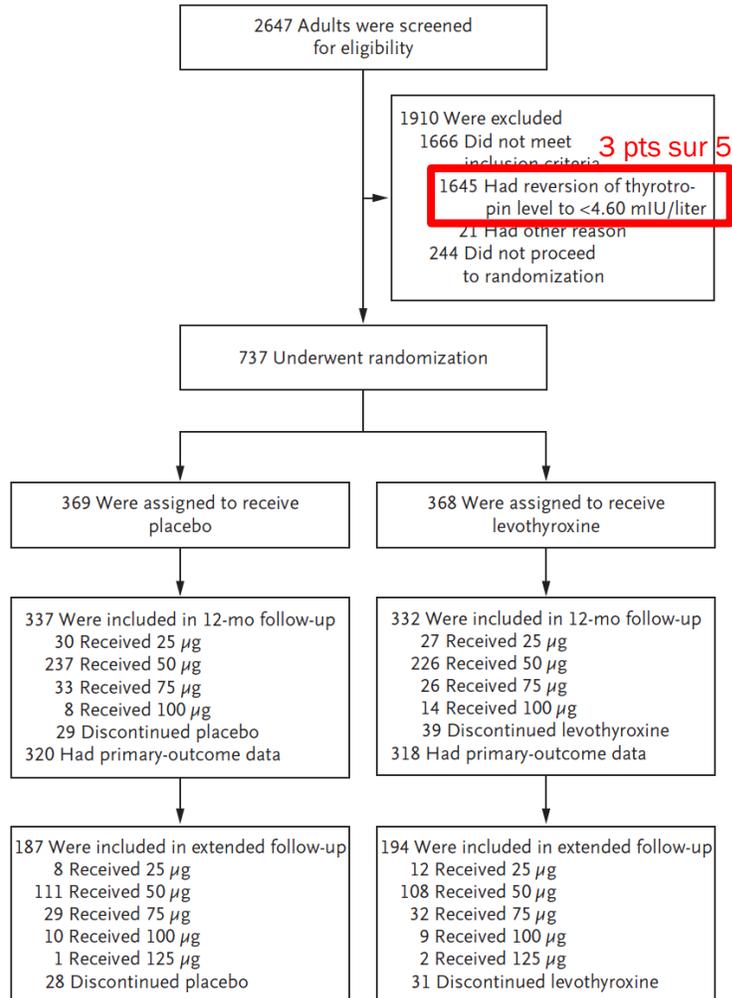
ORIGINAL ARTICLE

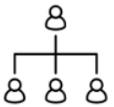
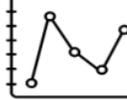
Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism

D.J. Stott, N. Rodondi, P.M. Kearney, I. Ford, R.G.J. Westendorp, S.P. Mooijaart, N. Sattar, C.E. Aubert, D. Aujesky, D.C. Bauer, C. Baumgartner, M.R. Blum, J.P. Browne, S. Byrne, T.-H. Collet, O.M. Dekkers, W.P.J. den Elzen, R.S. Du Puy, G. Ellis, M. Feller, C. Floriani, K. Hendry, C. Hurley, J.W. Jukema, S. Kean, M. Kelly, D. Krebs, P. Langhorne, G. McCarthy, V. McCarthy, A. McConnachie, M. McDade, M. Messow, A. O'Flynn, D. O'Riordan, R.K.E. Poortvliet, T.J. Quinn, A. Russell, C. Sinnott, J.W.A. Smit, H.A. Van Dorland, K.A. Walsh, E.K. Walsh, T. Watt, R. Wilson, and J. Gussekloo, for the TRUST Study Group*

Article 1
TRUST
(2017)

Article 1 TRUST (2017)



<p>Type d'étude</p> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Essai clinique randomisé ▪ Multicentrique → Irlande, Écosse, Suisse et Pays-Bas ▪ Double aveugle
<p>Population</p> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sujets ≥ 65 ans atteints d'hypothyroïdie subclinique persistante <ul style="list-style-type: none"> ○ ↑ TSH entre 4.60-19.99 mIU/L <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 2 valeurs ≥ 3 mois d'écart sur une période max de 3 ans ○ T4 libre N
<p>Échantillonnage</p> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 03/2013 à 11/2016 ▪ N = 737
<p>Intervention</p> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Levothyroxine (n = 368) <ul style="list-style-type: none"> ○ Dose débutant à 50 µg DIE ou 25 µg DIE (< 50 kg ou MCAS) ○ Ajustement posologie selon valeur TSH
<p>Contrôle</p> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Groupe placebo (n = 369) <ul style="list-style-type: none"> ○ Faux ajustement de dose
<p>Issue(s) primaire(s)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Changement p/r au score « Sx hypothyroïdie » sur l'échelle ThyPRO avant et après l'intervention sur 1 an ▪ Changement p/r au score « Fatigue » sur l'échelle ThyPRO avant et après l'intervention sur 1 an
<p>Analyse</p> 	<p>Par intention de traiter</p>

ThyPRO

Score sur 100

Différences significatives de 9

Goitre Symptoms		Tiredness	Impaired Social Life
1a	Sense of fullness in neck	2a	Been tired
1b	Visible swelling in front of neck	2b	Been exhausted
1c	Pressure in throat	2c	Difficulty getting motivated
1d	Pain in front of neck	2d	Felt worn out
1e	Throat pain felt in ears	3a	Full of life
1f	Lump in throat	3b	Energetic
1g	Clear throat often	3c	Able to cope with life
1h	Discomfort swallowing	Cognitive Complaints	
1i	Difficulty swallowing	4a	Problems remembering
1j	Sense of suffocating	4b	Slow or unclear thinking
1k	Hoarseness	4c	Difficulty finding words
Hyperthyroid Symptoms		4d	Been confused
1l	Trembling hands	4e	Difficulty learning
1m	Increased sweating	4f	Difficulty concentrating
1n	Palpitations	Anxiety	
1o	Shortness of breath	5a	Nervous
1p	Sensitive to heat	5b	Afraid or anxious
1r	Increased appetite	5c	Felt tension
1s	Loose stools	5d	Concerned being seriously ill
1t	Upset stomach	5e	Uneasy
Hypothyroid Symptoms		5f	Restless
1q	Sensitive to cold	Depressivity	
1cc	Swollen hands or feet	6a	Sad
1dd	Dry skin	6b	Depressed
1ee	Itching skin	6c	Discouraged
Eye Symptoms		6d	Crying easily
1u	Watery eyes	6e	Unhappy
1v	Bags under the eyes	6f	Happy
1w	Grittiness in eyes	6g	Self-confident
1x	Reduced sight	Emotional Susceptibility	
1y	Pressure in eyes	7a	Difficulty coping
1z	Double vision	7b	Not like yourself
1aa	Pain in eyes	7c	Easily stressed
1bb	Sensitive to light	7d	Mood swings
		7e	Irritable
		7f	Frustrated
		7g	Angry
		7h	Felt in control
		7i	Felt in balance
		9a	Difficulty managing daily life
		9b	Limit leisure activities
		9c	Difficulty participating in life
		9d	Difficulty getting around
		9e	Everything takes longer
		9f	Difficulty managing job
		Impaired Sex Life	
		10a	Negative influence on sex life
		10b	Decreased sexual desire
		Cosmetic Complaints	
		11a	Disease affect appearance
		11b	Unsatisfied with appearance
		11c	Camouflage or mask visible signs
		11d	Bothered by other people looking
		11e	Influence on clothes worn
		11f	Felt too fat
		Overall Quality of Life	
		12	Has your thyroid disease had a negative effect on your quality of life?

Moyennes des scores « Sx hypothyroïdie »

	Placebo	Levo-thyroxine
Moyenne à temps 0	16.9 ± 17.9 (n = 369)	17.5 ± 18.8 (n = 368)
Moyenne à 12 mois	16.7 ± 17.5 (n = 320)	16.6 ± 16.9 (n = 318)
Moyenne de changement à 12 mois	0.2 ± 15.3	0.2 ± 14.4
Différence de moyenne à 12 mois	0.0 (- 2.0 à 2.1) → inclue 0	
Valeur p	0.99	

Moyennes des scores « Fatigue »

	Placebo	Levo-thyroxine
Moyenne à temps 0	25.5 ± 20.3 (n = 369)	25.9 ± 20.6 (n = 368)
Moyenne à 12 mois	28.6 ± 19.5 (n = 320)	28.7 ± 20.2 (n = 318)
Moyenne de changement à 12 mois	3.2 ± 17.7	3.8 ± 18.4
Différence de moyenne à 12 mois	0.4 (- 2.1 à 2.9) → inclue 0	
Valeur p	0.77	

Forces

ECR à double aveugle

Bonne taille d'échantillon

Outil de mesure validé (ThyPRO)

Cible thérapeutique de TSH selon les lignes directrices

Faiblesses

Symptomatologie initiale faible

Peu de patients avec TSH > 10 mUI/L

Ø mesure anticorps thyroïdien

Généralisation

Changement des résultats si traitement plus agressif non exclu

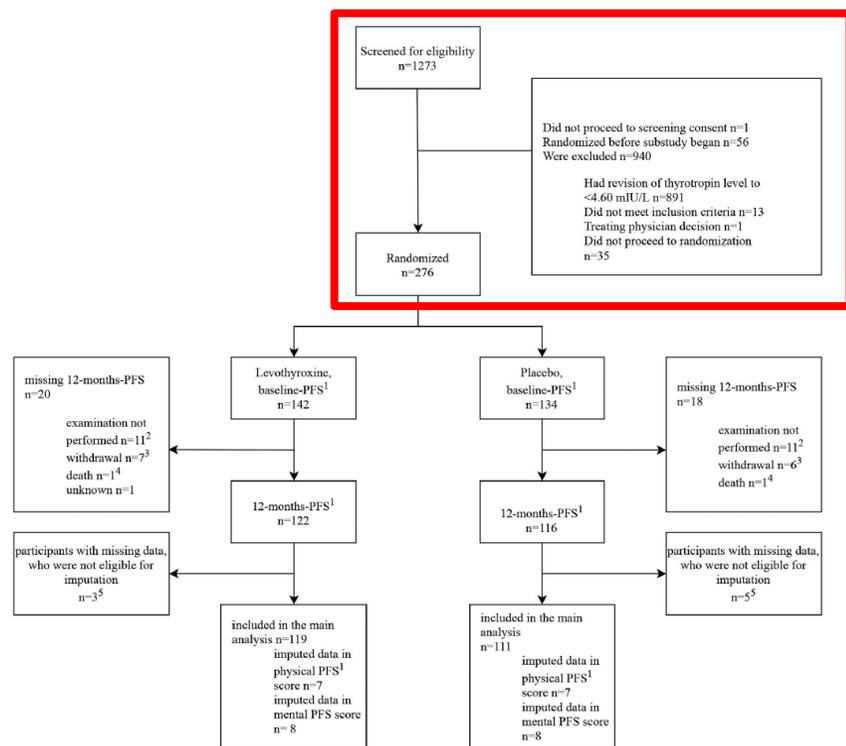
Research Article

Effect of Thyroid Hormone Therapy on Fatigability in Older Adults With Subclinical Hypothyroidism: A Nested Study Within a Randomized Placebo-Controlled Trial

Mirah J. Stuber, MD,¹ Elisavet Moutzouri, MD, PhD,^{1,2,*} Martin Feller, MD, MSc,^{1,2} Cinzia Del Giovane, PhD,¹ Douglas C. Bauer, MD,³ Manuel R. Blum, MD,^{1,2,4,◉} Tinh-Hai Collet, MD,^{5,◉} Jacobijn Gussekloo, MD, PhD,^{6,7} Simon P. Mooijaart, MD, PhD,⁶ Vera J. C. McCarthy, PhD,⁸ Drahomir Aujesky, MD, MSc,² Rudi Westendorp, MD, PhD, MPH,⁹ David J. Stott, MD,¹⁰ Nancy W. Glynn, PhD,^{11,◉} Patricia M. Kearney, MD, PhD,¹² and Nicolas Rodondi, MD, MAS^{1,2}

Article 2
(2020)

Article 2 (2020)



Type d'étude



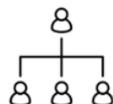
- Étude imbriquée dans l'étude TRUST →
 - Initiée après le début du recrutement

Population



- Idem à l'étude TRUST

Échantillonnage



- Janvier 2014 à décembre 2015
- N = 276

Intervention



- Levothyroxine (n = 142)
 - Idem à l'étude TRUST

Contrôle



- Groupe placebo (n = 134)
 - Idem à l'étude TRUST

Issue(s) primaire(s)



- Changement du score « Pittsburgh Fatigability Scale » après 1 an p/r sous-catégories :
 - Fatigue physique
 - Fatigue mentale

Analyse



Par intention de traiter

Pittsburgh Fatigability Scale (PFS)

Score fatigue physique sur 50
10 questions
(sévère si ≥ 15)

Score fatigue mentale sur 50
10 questions
(sévère si ≥ 13)

Différence clinique significative de 2-3

Examples:	Physical Fatigue					Mental Fatigue					Have you done this activity in the past month?			
	No Fatigue			Extreme Fatigue		No Fatigue			Extreme Fatigue		Yes	No		
Example Activity 1	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5	Yes	No
Example Activity 2	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5	Yes	No
	Physical Fatigue					Mental Fatigue					Have you done this activity in the past month?			
	No Fatigue			Extreme Fatigue		No Fatigue			Extreme Fatigue		Yes	No		
a. Leisurely walk for 30 minutes	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5	Yes	No
b. Brisk or fast walk for 1 hour	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5	Yes	No
c. Light household activity for 1 hour (cleaning, cooking, dusting, straightening up, baking, making beds, dishwashing, watering plants)	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5	Yes	No
d. Heavy gardening or outdoor work for 1 hour (mowing (push), raking, weeding, planting, shoveling snow)	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5	Yes	No
e. Watching TV for 2 hours	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5	Yes	No
f. Sitting quietly for 1 hour	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5	Yes	No
g. Moderate- to high-intensity strength training for 30 minutes (hand-held weights or machines greater than 5 lbs., push-ups)	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5	Yes	No
h. Participating in a social activity for 1 hour (party, dinner, senior center, gathering with family/friends, playing cards, bridge)	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5	Yes	No
i. Hosting a social event for 1 hour (not including preparation time)	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5	Yes	No
j. High-intensity activity for 30 minutes (jogging, hiking, biking, swimming, racquet sports, aerobic machines, dancing, Zumba)	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5	Yes	No

Copyright 2014, University of Pittsburgh. All Rights Reserved.

Pittsburgh Fatigability Scale Scoring Instructions

Physical Fatigability Score: Calculated by summing the physical fatigue rating for each activity (a–j). Score range (0–50) with higher score=greater physical fatigability.

Mental Fatigability Score: Calculated by summing the mental fatigue rating for each activity (a–j). Score range (0–50) with higher score=greater mental fatigability.

Issues primaires

Moyennes des scores « Fatigue physique »

	Placebo	Levo-thyroxine
Moyenne à temps 0	11.1 ± 9.1 (n = 111)	14.7 ± 9.3 (n = 119)
Moyenne à 12 mois	12.4 ± 9.3 (n = 111)	14.8 ± 9.6 (n = 119)
Différence de moyenne à 12 mois	0.2 (- 1.8 à 2.1) → inclue 0	
Valeur p	0.88	

Moyennes des scores « Fatigue mentale »

	Placebo	Levo-thyroxine
Moyenne à temps 0	5.1 ± 6.9 (n = 111)	7.4 ± 8.0 (n = 119)
Moyenne à 12 mois	6.0 ± 8.0 (n = 111)	6.0 ± 7.8 (n = 119)
Différence de moyenne à 12 mois	- 1.0 (- 2.8 à 0.8) → inclue 0	
Valeur p	0.26	

Issues secondaires

Nombre de participants avec fatigue physique sévère

	Placebo	Levo-thyroxine
Nombre de participants à temps 0	33 (29.7)	55 (46.2)
Nombre de participants à 12 mois	41 (36.9)	52 (43.7)
Odds Ratio (IC 95%)	1.0 (0.5 à 1.8) → inclue 1	
Valeur p	0.88	

Nombre de participants avec fatigue mentale sévère

	Placebo	Levo-thyroxine
Nombre de participants à temps 0	14 (12.6)	27 (22.7)
Nombre de participants à 12 mois	20 (18)	19 (16.0)
Odds Ratio (IC 95%)	0.6 (0.3 à 1.4) → inclue 1	
Valeur p	0.23	

Forces

Forces de l'étude TRUST

Outil de mesure validé et objectif pour évaluer la fatigue

Faiblesses

Inclusion des patients indépendamment de leur niveau de fatigues initial

Représentation limitée d'une population très fatiguée

Plusieurs pertes au suivi (38)

Peu de patients avec TSH > 10 mUI/L (4 %)

Randomisation non équivalente entre les deux groupes p/r patients atteints de Db

Annals of Internal Medicine

ORIGINAL RESEARCH

L-Thyroxine Therapy for Older Adults With Subclinical Hypothyroidism and Hypothyroid Symptoms

Secondary Analysis of a Randomized Trial

Maria de Montmollin, MD; Martin Feller, MD, MSc; Shanthi Beglinger, MBChB, MBIolSci; Alex McConnachie, PhD; Drahomir Aujesky, MD, MSc; Tinh-Hai Collet, MD; Ian Ford, PhD; Jacobijn Gussekloo, MD, PhD; Patricia M. Kearney, MD, PhD, MPH; Vera J.C. McCarthy, PhD, MA, BSc(Hons); Simon Mooijaart, MD, PhD; Rosalinde K.E. Poortvliet, MD, PhD; Terence Quinn, MD; David J. Stott, MD; Torquil Watt, MD, PhD, DMSc; Rudi Westendorp, MD, PhD; Nicolas Rodondi, MD, MAS; and Douglas C. Bauer, MD

Article 3
(2020)

Article 3 (2020)

Type d'étude 	<ul style="list-style-type: none">▪ Analyse secondaire de l'étude TRUST →<ul style="list-style-type: none">○ Chez le sous-groupe de patients avec symptômes sévères
Population 	<ul style="list-style-type: none">▪ Idem à l'étude TRUST
Échantillonnage 	<ul style="list-style-type: none">▪ Utilise la population TRUST<ul style="list-style-type: none">○ Score « Sx hypothyroïdie » séparé en deux sous-groupes<ul style="list-style-type: none">▪ > 30 (sévere) → n = 132 (20.7%)▪ ≤ 30 → n = 506○ Score « Fatigue » séparé en deux sous-groupes<ul style="list-style-type: none">▪ > 40 (sévere) → n = 133 (20.8%)▪ ≤ 40 → n = 505
Intervention 	<ul style="list-style-type: none">▪ Levothyroxine<ul style="list-style-type: none">○ Idem à l'étude TRUST
Contrôle 	<ul style="list-style-type: none">▪ Groupe placebo<ul style="list-style-type: none">○ Idem à l'étude TRUST
Issue(s) primaire(s) 	<ul style="list-style-type: none">▪ Changement p/r au score « Sx hypothyroïdie » sur l'échelle ThyPRO avant et après l'intervention sur 1 an<ul style="list-style-type: none">○ Chez les sujets atteints de Sx hypothyroïdie sévère initialement○ Comparaison de l'effet entre les deux sous-groupes selon score initial▪ Changement p/r au score « Fatigue » sur l'échelle ThyPRO avant et après l'intervention sur 1 an<ul style="list-style-type: none">○ Chez les sujets atteints de fatigue sévère○ Comparaison de l'effet entre les deux sous-groupes selon score initial
Analyse 	Par intention de traiter

Moyennes des scores « Sx hypothyroïdie »
sévères soit > 30

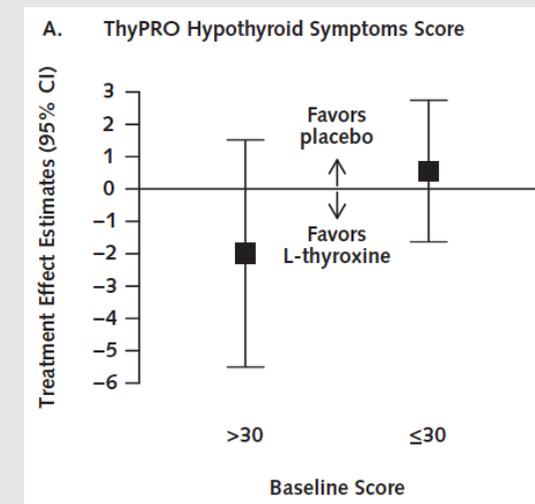
	Placebo (n = 66)	Levo-thyroxine (n = 66)
Moyenne à temps 0	45.2 (14.7)	45.1 (14.5)
Moyenne à 12 mois	34.8 (21)	32.8 (20.9)
Moyenne de changement à 12 mois (IC 95%)	- 10.4 (- 15.3 à - 5.4)	- 12.3 (-16.6 à - 8.0)
Différence de moyenne à 12 mois (IC 95%)	- 2.0 (- 5.5 à 1.5) → inclue 0	
Valeur p	0.27	

Moyennes des scores « Sx hypothyroïdie »
faibles soit ≤ 30

	Placebo (n = 254)	Levo-thyroxine (n = 252)
Moyenne à temps 0	9.0 (8.5)	8.9 (8.6)
Moyenne à 12 mois	12.0 (12.8)	12.4 (12.8)
Moyenne de changement à 12 mois (IC 95%)	2.9 (1.4 à 4.5)	3.5 (2.1 à 4.9)
Différence de moyenne à 12 mois (IC 95%)	0.6 (-1.6 à 2.7) → inclue 0	
Valeur p	0.62	

Issues primaires

Ø évidence que l'effet
Levo-thyroxine diffère
entre ceux qui ont des
scores initiaux sévères
vs ceux qui ont des
scores initiaux faibles
P interaction = 0.20



Moyennes des scores « fatigue » sévères soit > 40

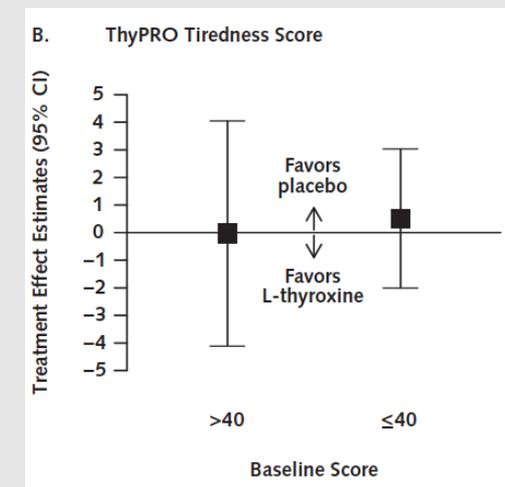
	Placebo (n = 68)	Levo-thyroxine (n = 65)
Moyenne à temps 0	57.4 (13.5)	56.0 (12.8)
Moyenne à 12 mois	46.5 (21.5)	47.1 (25.2)
Moyenne de changement à 12 mois (IC 95%)	- 10.9 (- 16.0 à - 5.8)	- 8.9 (-14.5 à -3.3)
Différence de moyenne à 12 mois (IC 95%)	0.0 (- 4.1 à 4) → inclue 0	
Valeur p	0.99	

Moyennes des scores « fatigue » faibles soit ≤ 40

	Placebo (n = 252)	Levo-thyroxine (n = 253)
Moyenne à temps 0	16.7 (10.8)	16.8 (11.3)
Moyenne à 12 mois	23.7 (15.8)	23.9 (15.6)
Moyenne de changement à 12 mois (IC 95%)	7.0 (5.2 à 8.8)	7.1 (5.2 à 9.1)
Différence de moyenne à 12 mois (IC 95%)	0.5 (- 2.0 à 3.0) → inclue 0	
Valeur p	0.69	

Issues primaires

∅ évidence que l'effet
Levo-thyroxine diffère
entre ceux qui ont des
scores initiaux sévères
vs ceux qui ont des
scores initiaux faibles
P interaction = 0.81



Forces

Forces de l'étude TRUST

Inclut patients vraiment symptomatiques comparé à la population générale

Score « Sx hypothyroïdie » : 45 vs 14

Score « fatigue » : 57 vs 35

Faiblesses

Faiblesses de l'étude TRUST

Peu de patients avec TSH > 10 mUI/L (5/132 et 8/133)

Plusieurs pertes au suivi (68)

Petite taille échantillon

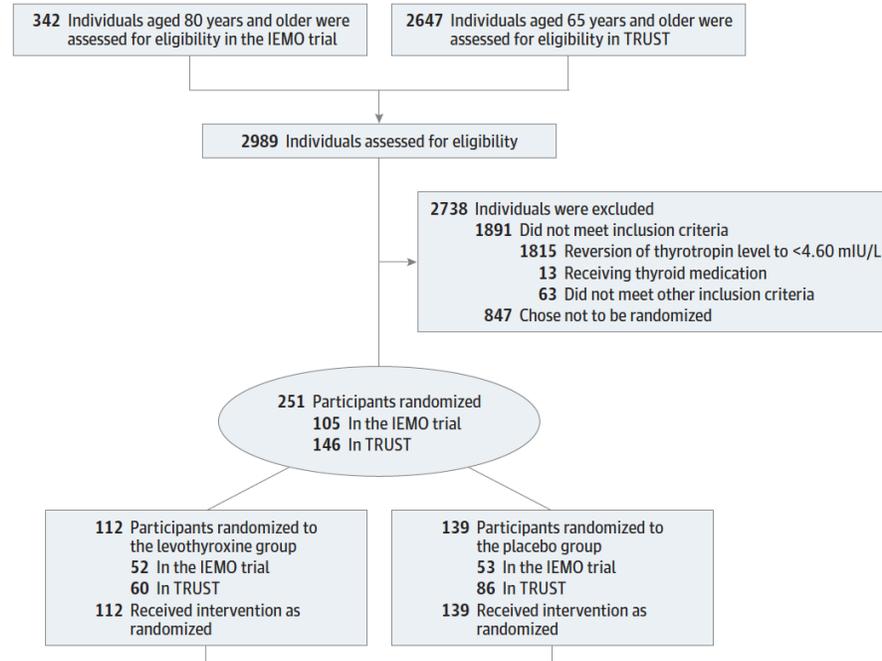
JAMA | **Original Investigation**

Association Between Levothyroxine Treatment and Thyroid-Related Symptoms Among Adults Aged 80 Years and Older With Subclinical Hypothyroidism

Simon P. Mooijaart, MD, PhD; Robert S. Du Puy, MD; David J. Stott, MD; Patricia M. Kearney, MD, PhD; Nicolas Rodondi, MD, MAS; Rudi G. J. Westendorp, MD, PhD; Wendy P. J. den Elzen, PhD; Iris Postmus, PhD; Rosalinde K. E. Poortvliet, MD, PhD; Diana van Heemst, PhD; Barbara C. van Munster, MD, PhD; Robin P. Peeters, MD, PhD; Ian Ford, PhD; Sharon Kean; Claudia-Martina Messow, PhD; Manuel R. Blum, MD; Tinh-Hai Collet, MD; Torquil Watt, MD, PhD; Olaf M. Dekkers, MD, PhD; J. Wouter Jukema, MD, PhD; Johannes W. A. Smit, MD, PhD; Peter Langhorne, MD, PhD; Jacobijn Gussekloo, MD, PhD

Article 4
(2019)

Article 4 (2019)

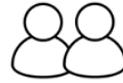


Type d'étude



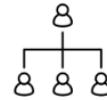
- Analyse prospective de données provenant de 2 essais cliniques randomisés impliquant sujets âgés ≥ 80 ans
 - Modèles d'étude similaire : ECR + double aveugle + gr. contrôle

Population



- Étude TRUST → Utilise le sous-groupe de patients âgés ≥ 80 ans
- Institute for Evidence-Based Medicine in Old Age (EIMO) 80-plus thyroid trial = ECR
 - Communauté Pays-Bas et Suisse
 - Recruté mai 2014 à mai 2017

Échantillonnage



- Pour l'analyse prospective → combinaison des deux sous-groupes pour obtenir qu'un seul grand échantillon
 - N = 251
 - Sous-groupe TRUST → n = 146
 - Sous-groupe EIMO → n = 105

Intervention



- Levothyroxine (n = 112)
 - Dose débutant à 50 μg DIE ou 25 μg DIE (< 50 kg ou MCAS)

Contrôle



- Groupe placebo (n = 139)
 - Faux ajustement de dose

Issue(s) primaire(s)



- Changement p/r au score « Sx hypothyroïdie » sur l'échelle ThyPRO avant et après l'intervention sur 1 an
- Changement p/r au score « Fatigue » sur l'échelle ThyPRO avant et après l'intervention sur 1 an

Analyse



Par intention de traiter

Moyennes des scores « Sx hypothyroïdie »

	Placebo	Levo-thyroxine
Moyenne à temps 0	19.8 (19.6)	21.7 (19.5)
Moyenne à 12 mois	17.4 (18.1)	19.3 (18.2)
Différence de moyenne à 12 mois	1.27 (-2.69 à 5.23) → inclue 0	
Valeur p	0.53	

Moyennes des scores « Fatigue »

	Placebo	Levo-thyroxine
Moyenne à temps 0	25.1 (19.5)	25.2 (21.5)
Moyenne à 12 mois	28.7 (19.9)	28.2 (20.0)
Différence de moyenne à 12 mois	- 0.10 (- 4.51 à 4.31) → inclue 0	
Valeur p	0.96	

Forces

Deux ECRs à double aveugle

Forces de l'étude TRUST

Bonne représentation des patients
≥ 80 ans atteints hypothyroïdie subclinique

Faiblesses

Généralisation à la population plus
symptomatique ou ethnicité

Discontinuité du Tx chez 32 % des patients

∅ mesure anticorps thyroïdien

Randomisation non équivalente entre les
deux groupes p/r patients atteints MCAS

Et l'étude EIMO ... manque d'information

ORIGINAL ARTICLE

Endocrine Care

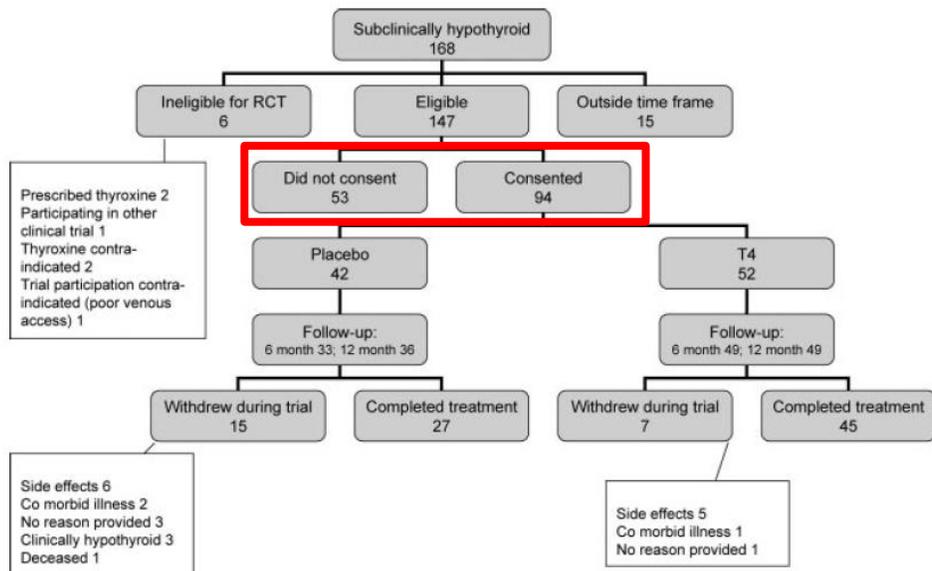
A Randomized Controlled Trial of the Effect of Thyroxine Replacement on Cognitive Function in Community-Living Elderly Subjects with Subclinical Hypothyroidism: The Birmingham Elderly Thyroid Study

J. Parle, L. Roberts, S. Wilson, H. Pattison, A. Roalfe, M. S. Haque, C. Heath, M. Sheppard, J. Franklyn, and F. D. R. Hobbs

College of Medical and Dental Sciences, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham B152TT, United Kingdom

Article 5
(2010)

Article 5 (2010)

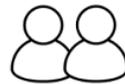


Type d'étude



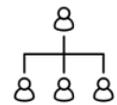
- Essai clinique randomisé
- Double aveugle

Population



- Sujets ≥ 65 ans atteints d'hypothyroïdie subclinique
 - Niveau TSH > 5.5 mUI/L (0.4-5.5) | LT4 N

Échantillonnage



- Population provenant des communautés du Royaume-Uni
 - Première ligne
 - Recrutée à partir d'une étude transversale communautaire
- N = 147

Intervention



- Levothyroxine (n = 52)
 - Dose débutant 25 μ g DIE
 - Test de fonction thyroïdienne (TSH) q8 semaine pour atteinte une TSH dans l'intervalle de la normale (euthyroïdie)

Contrôle



- Groupe placebo (n = 42)
 - Faux ajustement de dose

Issue(s) primaire(s)



- Évaluation du MMSE (mini-mental)
 - Statut cognitif en milieu clinique et recherche
- « Middlesex Elderly Assessment of Mental State » (MEAMS)
 - Évaluation de l'orientation, l'apprentissage, la mémoire, le calcul, la perception, l'attention et le langage
- « Trail-Making Test A and B »
 - Évaluation fonction exécutive

Analyse



Par intention de traiter

Issues primaires

TABLE 3. Thyroid function over time

Group	Baseline		6 months			12 months		
	TSH [median, (IQR), range]	Free T ₄ [median, (IQR), range]	TSH [median, (IQR), range]	Free T ₄ [median, (IQR), range]	Proportion in euthyroid range	TSH [median, (IQR), range]	Free T ₄ [median, (IQR), range]	Proportion in euthyroid range
	T ₄	6.6 (6–8.5), 5.6–28.9	12.9 (11.7–13.7), 9.4–16.8	4.0 (2.7–4.6), 0.8–20.6	15.4 (14.9–17.4), 9.5–19.4	82.2%	3.7 (2.8–4.9), 0.2–6.9	16.2 (14.2–17.3), 12.8–24.8
Placebo	6.65 (5.9–8.3), 5.6–20.5	12.45 (11.4–13.2), 9.6–16.7	6.4 (5.0–8.5), 1.2–19.0	12.5 (11.2–14.2), 9.6–21.1	34.5%	5.45 (3.9–9.2), 0.9–17.3	12.85 (11.4–14.4), 9.7–22.2	50.0%

Significant difference in TSH level between the placebo and T₄ groups at both 6 and 12 months (Mann-Whitney U test $z = 5.1, P < 0.0001$; $z = 3.8, P = 0.0002$).

TABLE 4. Depression and cognitive function scores over time

Score	Group	6 months					12 months					P value ^b
		Baseline, mean (SE)	n	Mean (SE)	Adjusted ^a mean (SE)	Group difference between adjusted means (95% CI)	n	Mean (SE)	Adjusted ^a mean (SE)	Group difference between adjusted means (95% CI)		
HADS	T ₄	3.38 (0.37)	49	3.92 (0.40)	3.78 (0.27)	0.28 (–0.56–1.11)	49	3.61 (0.36)	3.55 (0.27)	0.18 (–0.64–1.00)	0.82	
	Placebo	2.88 (0.45)	33	3.18 (0.43)	3.50 (0.32)		36	3.31 (0.47)	3.37 (0.31)			
MEAMS	T ₄	11.72 (0.13)	46	11.67 (0.07)	11.56 (0.09)	–0.02 (–0.32–0.27)	46	11.78 (0.07)	11.67 (0.09)	0.07 (–0.21–0.36)	0.57	
	Placebo	11.21 (0.16)	32	11.47 (0.16)	11.58 (0.11)		36	11.44 (0.20)	11.60 (0.11)			
MMSE	T ₄	28.26 (0.30)	48	28.90 (0.19)	29.00 (0.38)	1.19 (0.01–2.36)	46	28.28 (0.29)	28.24 (0.38)	0.03 (–1.12–1.17)	0.18	
	Placebo	28.17 (0.36)	33	27.82 (0.91)	27.82 (0.45)		36	28.25 (0.37)	28.22 (0.43)			
SCOLP	T ₄	1.91 (0.46)	49	1.43 (0.38)	1.04 (0.30)	0.21 (–0.71–1.14)	49	1.69 (0.43)	1.29 (0.30)	–0.44 (0.46–1.36)	0.59	
	Placebo	0.71 (0.57)	33	0.39 (0.54)	0.82 (0.36)		36	0.22 (0.58)	0.84 (0.35)			
Trail Making A	T ₄	45.72 (2.32)	49	47.65 (3.28)	46.54 (2.62)	–3.33 (–11.39–4.73)	48	44.52 (2.62)	45.33 (2.63)	–1.44 (–9.42–6.53)	0.52	
	Placebo	50.29 (2.81)	33	49.00 (4.82)	49.87 (3.11)		36	46.97 (3.55)	46.78 (3.05)			
Trail Making B	T ₄	110.57 (15.89)	49	106.61 (8.73)	104.24 (7.71)	–14.00 (–37.83–9.82)	48	96.67 (9.62)	100.65 (7.75)	–13.46 (–37.15–10.22)	0.95	
	Placebo	131.46 (19.72)	32	119.13 (18.56)	118.24 (9.21)		34	108.38 (14.12)	114.11 (9.07)			
Trail Making B–A	T ₄	65.76 (14.81)	49	58.96 (6.42)	57.97 (6.75)	–11.01 (–31.98–9.96)	48	52.15 (6.53)	54.55 (6.80)	–12.72 (–33.50–8.06)	0.86	
	Placebo	82.63 (18.38)	32	70.31 (14.21)	68.97 (8.14)		34	63.76 (11.72)	67.27 (7.97)			

^a Adjusted by baseline score.

^b Group by time interaction.

Forces

ECR à double aveugle

Outils de mesure validés

Proportion majoritaire (84 %) du groupe Levo-thyroxine ayant atteint l'euthyroïdie

Faiblesses

Problème d'échantillonnage

Prévalence + faible dans l'étude transversale communautaire que prévue

Randomisation pré-consentement

Une seule valeur TSH valide

Thyroid Related Quality of Life in Elderly with Subclinical Hypothyroidism and Improvement on Levothyroxine is Distinct from that in Young Patients (TSAGE)

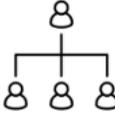
Authors

Stefanie Recker¹, Richard Voigtländer¹, Anja Viehmann¹, Karin Dunschen¹, Helena Kerp¹, Karin Frank-Raue², Gudrun Leidig-Bruckner², Dieter Graf³, Sebastian Lederbogen⁴, Johannes W. Dietrich⁵, Rainer Görge⁶, Georg Brabant⁷, Uwe Völker⁸, Torquil Watt⁹, Denise Zwanziger¹, Lars Christian Moeller¹, Dagmar Führer¹

Les phrases ayant captées mon attention dans l'abstract de l'article : « We found significantly lower QoL in both young and old patients with subclinical hypothyroidism compared to age-matched healthy individuals. Higher scores on follow-up were found in all patients irrespective of age, indicating better QoL on LT4 therapy. »

Article 6
TSAGE
(2019)

Article 6 (2019)

Type d'étude 	<ul style="list-style-type: none">▪ Étude prospective longitudinale « thyroid Study of Age in Germany » (TSAGE)<ul style="list-style-type: none">○ Étudiant la qualité de vie chez les patients avec troubles de la thyroïde (hypothyroïdie et hypothyroïdie subclinique)
Population 	<ul style="list-style-type: none">▪ Sous-groupe de sujets < 40 ans et > 60 ans avec un diagnostic de novo d'hypothyroïdie subclinique non-traitée<ul style="list-style-type: none">○ Concentration sérique TSH > 8 mIU/L○ Thyroïdite auto-immune (autoanticorps de la peroxydase thyroïdienne élevés)
Échantillonnage 	<ul style="list-style-type: none">▪ Population provenant d'Allemagne▪ 2013 à 2016▪ N = 46 → mais seuls 28 patients ont complété les formulaires à 6 mois
Intervention 	<ul style="list-style-type: none">▪ Levothyroxine
Issue(s) primaire(s) 	<ul style="list-style-type: none">▪ Qualité de vie évaluée par<ul style="list-style-type: none">○ Questionnaire SF-36 (2^e version allemande)○ Questionnaire ThyPRO
Analyse 	<ul style="list-style-type: none">▪ Comparaison<ul style="list-style-type: none">○ Impact de la qualité de vie chez les jeunes vs les sujets âgés atteints hypothyroïdie subclinique à temps 0 (T1) et à 6 mois (T2)○ Des deux sous-groupes avec des personnes en santé du même âge et du même sexe (provenant Allemagne)

Issues primaires

► **Table 3** Impact of age and levothyroxine substitution on SF-36 scales.

	Old patients (n = 11)				Young patients (n = 17)			
	Baseline	Follow-up	Change	p-Value	Baseline	Follow-up	Change	p-Value
Physical function	-15 ± 31	-11 ± 30	4	0.642	-7 ± 14	-1 ± 10	6	0.039
Physical problems **	-37 ± 42	-15 ± 43	22	0.029	-10 ± 27	1 ± 18	9	0.104
Body pain	-12 ± 40	-5 ± 42	7	0.284	-5 ± 26	0 ± 17	5	0.411
General health	-14 ± 20	-6 ± 26	8	0.139	-9 ± 18	-8 ± 26	1	0.686
Vitality	-25 ± 18	-13 ± 21	12	0.036	-14 ± 20	-10 ± 21	4	0.225
Social Function	-33 ± 27	-26 ± 29	7	0.523	-9 ± 15	1 ± 12	8	0.003
Emotional problems **	-41 ± 43	-34 ± 50	7	0.678	-20 ± 39	-6 ± 30	14	0.312
Mental health	-18 ± 17	-18 ± 17	0	0.146	-4 ± 15	-4 ± 15	0	0.151
MCS	-5 ± 13	-1 ± 15	4	0.55	-2 ± 7	0 ± 5	2	0.045
PCS	-15 ± 11	-13 ± 13	2	0.068	-6 ± 10	-3 ± 9	3	0.216

► **Table 4** Impact of age and levothyroxine substitution on ThyPRO items.

	Old patients T1 (n = 11)				Young patients (n = 17)			
	Baseline	Follow-up	Change	p-Value	Baseline	Follow-up	Change	p-Value
Goiter symptoms	38 ± 22	36 ± 17	-2	0.657	28 ± 11	28 ± 9	0	0.87
Hyperthyroid symptoms	44 ± 16	46 ± 16	+2	0.556	35 ± 11	34 ± 9	-1	0.607
Hypothyroid Symptoms	37 ± 20	35 ± 18	-2	0.518	29 ± 10	29 ± 12	0	0.1
Eye symptoms	41 ± 20	39 ± 23	-2	0.456	31 ± 10	34 ± 18	+3	0.648
Tiredness	62 ± 8	54 ± 11	-8	0.038	57 ± 10	59 ± 9	+2	0.562
Cognitive problems	55 ± 26	47 ± 22	-8	0.226	41 ± 20	34 ± 16	-7	0.032
Anxiety	61 ± 21	56 ± 19	-5	0.021	49 ± 33	37 ± 19	-12	0.137
Depressivity	57 ± 17	57 ± 18	0	1	50 ± 11	53 ± 35	+3	0.779
Emotional susceptibility	59 ± 17	55 ± 13	-4	0.05	53 ± 13	50 ± 12	-3	0.022
Social impairment	45 ± 24	40 ± 23	-5	0.452	27 ± 10	24 ± 12	-3	0.492
Impaired day life	55 ± 23	43 ± 18	-12	0.013	36 ± 15	28 ± 8	-8	0.01
Impaired sex life	54 ± 26	50 ± 15	-4	0.0191	28 ± 19	25 ± 9	-3	0.351
Cosmetic complaints	35 ± 18	33 ± 14	-2	0.33	32 ± 16	27 ± 12	-5	0.119

Que des faiblesses, mais ...

Étude prospective longitudinale

Petit échantillon

Pas de groupe contrôle

∅ explication qu'en à cette comparaison avec groupe de personnes en santé du même âge

Supposant que les personnes âgées avec hypothyroïdie subclinique ont une qualité de vie très affectée (telle qu'illustrée dans cet article) comparativement au personnes âgées en santé de la population

Et qu'un traitement avec L-thyroxine pourraient les ramener à une qualité de vie similaire aux personnes âgées en santé du même groupe d'âge

Est-ce suffisant pour être en faveur de ce traitement ?

Conclusion

- Selon les études avec bonne méthodologie (ECR), il n'y a pas de bénéfices à traiter avec levo-thyroxine les patients âgés atteints d'hypothyroïdie subclinique pour soulager leurs symptômes
- Pistes à explorer...
 - Population âgée non représentée dans ces études :
 - TSH > 10 mIU/L
 - Anticorps thyroïde (TPO)
 - Reprendre l'idée de l'étude 6 avec une méthodologie plus rigoureuse

Références

Informations générales hypothyroïdie subclinique

- Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA*. 2019 Jul 9;322(2):153-160. doi: 10.1001/jama.2019.9052. PMID: 31287527.
- Redford C, Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? *Post Reprod Health*. 2017 Jun;23(2):55-62. doi: 10.1177/2053369117705058. Epub 2017 Apr 13. PMID: 28406057.
- Fatourechhi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(1):65-71. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60809-4. PMID: 19121255; PMCID: PMC2664572.

Articles

- Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijaart SP, Sattar N, Aubert CE, Aujesky D, Bauer DC, Baumgartner C, Blum MR, Browne JP, Byrne S, Collet TH, Dekkers OM, den Elzen WPJ, Du Puy RS, Ellis G, Feller M, Floriani C, Hendry K, Hurley C, Jukema JW, Kean S, Kelly M, Krebs D, Langhorne P, McCarthy G, McCarthy V, McConnachie A, McDade M, Messow M, O'Flynn A, O'Riordan D, Poortvliet RKE, Quinn TJ, Russell A, Sinnott C, Smit JWA, Van Dorland HA, Walsh KA, Walsh EK, Watt T, Wilson R, Gussekloo J; TRUST Study Group. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2017 Jun 29;376(26):2534-2544. doi: 10.1056/NEJMoa1603825. Epub 2017 Apr 3. PMID: 28402245.
- Stuber MJ, Moutzouri E, Feller M, Del Giovane C, Bauer DC, Blum MR, Collet TH, Gussekloo J, Mooijaart SP, McCarthy VJC, Aujesky D, Westendorp R, Stott DJ, Glynn NW, Kearney PM, Rodondi N. Effect of Thyroid Hormone Therapy on Fatigability in Older Adults With Subclinical Hypothyroidism: A Nested Study Within a Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020 Sep 16;75(9):e89-e94. doi: 10.1093/gerona/glaa123. PMID: 32577745; PMCID: PMC7494024.
- de Montmollin M, Feller M, Beglinger S, McConnachie A, Aujesky D, Collet TH, Ford I, Gussekloo J, Kearney PM, McCarthy VJC, Mooijaart S, Poortvliet RKE, Quinn T, Stott DJ, Watt T, Westendorp R, Rodondi N, Bauer DC. L-Thyroxine Therapy for Older Adults With Subclinical Hypothyroidism and Hypothyroid Symptoms: Secondary Analysis of a Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020 Jun 2;172(11):709-716. doi: 10.7326/M19-3193. Epub 2020 May 5. PMID: 32365355.
- Mooijaart SP, Du Puy RS, Stott DJ, Kearney PM, Rodondi N, Westendorp RGJ, den Elzen WPJ, Postmus I, Poortvliet RKE, van Heemst D, van Munster BC, Peeters RP, Ford I, Kean S, Messow CM, Blum MR, Collet TH, Watt T, Dekkers OM, Jukema JW, Smit JWA, Langhorne P, Gussekloo J. Association Between Levothyroxine Treatment and Thyroid-Related Symptoms Among Adults Aged 80 Years and Older With Subclinical Hypothyroidism. *JAMA*. 2019 Nov 26;322(20):1977-1986. doi: 10.1001/jama.2019.17274. PMID: 31664429; PMCID: PMC6822162.
- Parle J, Roberts L, Wilson S, Pattison H, Roalfe A, Haque MS, Heath C, Sheppard M, Franklyn J, Hobbs FD. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Aug;95(8):3623-32. doi: 10.1210/jc.2009-2571. Epub 2010 May 25. PMID: 20501682.
- Recker S, Voigtländer R, Viehmann A, Dunschen K, Kerp H, Frank-Raue K, Leidig-Bruckner G, Graf D, Lederbogen S, Dietrich JW, Görges R, Brabant G, Völker U, Watt T, Zwanziger D, Moeller LC, Führer D. Thyroid Related Quality of Life in Elderly with Subclinical Hypothyroidism and Improvement on Levothyroxine is Distinct from that in Young Patients (TSAGE). *Horm Metab Res*. 2019 Sep;51(9):568-574. doi: 10.1055/a-0897-8785. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31505703.