



INAMI-RIZIV

Réunion de consensus – 24 novembre 2022

**La prise en charge de l'hypothyroïdie et l'usage rationnel des hormones thyroïdiennes**



RÉSUMÉ DE L'ANALYSE  
DE LA LITTÉRATURE

.be



**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE  
MALADIE-INVALIDITÉ  
SERVICE DES SOINS DE SANTÉ**  
Comité d'évaluation des pratiques  
médicales en matière de médicaments

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE-  
EN INVALIDITEITSVERZEKERING  
DIENST GENEESKUNDIGE VERZORGING**  
Comité voor de evaluatie van de  
medische praktijk inzake geneesmiddelen

# **Prise en charge de l'hypothyroïdie et usage rationnel des hormones thyroïdiennes**

Revue de la littérature :  
document de synthèse

**Réunion de consensus**  
24 novembre 2022  
Auditorium Lippens (Bibliothèque Royale)  
Bruxelles

Cette revue de la littérature a été effectuée par le CBIP.

### **Chercheurs**

Chercheur principal :

Natasja Mortier, MD (CBIP)

Autres chercheurs:

Barbara Bosier, Pharm, PhD (CBIP)

Griet Goesaert, MD (CBIP)

Abdelbari Baitar, MSc, PhD (CBIP)

### **Traduction**

Marian & Alain Thysebaert - De Coene

# Tables des matières

<b>TABLES DES MATIÈRES .....</b>	<b>1</b>
<b>1 ABREVIATIONS.....</b>	<b>1</b>
<b>2 METHODOLOGIE .....</b>	<b>3</b>
2.1 INTRODUCTION .....	3
2.2 QUESTIONS POSEES AU JURY .....	3
2.3 MISSIONS DU GROUPE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE.....	5
2.3.1 <i>Guides de pratique clinique</i> .....	7
2.3.2 <i>Types d'études</i> .....	8
2.3.3 <i>Critères de recherches spécifiques</i> .....	10
2.4 STRATEGIE DE RECHERCHE .....	18
2.4.1 <i>Principes de la recherche systématique</i> .....	18
2.4.2 <i>Documents sources</i> .....	18
2.4.3 <i>Détails de la stratégie de recherche</i> .....	18
2.5 PROCEDURE DE SELECTION.....	19
2.6 ÉVALUATION DE LA QUALITE DES PREUVES DISPONIBLES .....	19
2.7 RESUME DES RESULTATS DES ETUDES .....	22
<b>3 REFLEXIONS CRITIQUES DU GROUPE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE.....</b>	<b>23</b>
3.1 PORTEE DE LA REVUE .....	23
3.1.1 <i>Populations</i> .....	23
3.1.2 <i>Interventions</i> .....	23
3.1.3 <i>Critères de jugement</i> .....	24
3.2 REMARQUES GENERALES .....	24
3.2.1 <i>Résultats statistiquement non significatifs</i> .....	24
3.2.2 <i>Anticorps thyroïdiens</i> .....	24
3.3 REMARQUES AU SUJET DE CERTAINS CHAPITRES SPECIFIQUES .....	25
3.3.1 <i>Guides de pratique</i> .....	25
3.3.2 <i>Compléments alimentaires</i> .....	25
3.3.3 <i>Personnes âgées</i> .....	26
3.3.4 <i>Grossesse et problèmes de fertilité</i> .....	26
3.3.5 <i>Goitre multinodulaire euthyroïdien</i> .....	27
3.3.6 <i>Fatigue chronique et stratégie anti-âge</i> .....	28
3.3.7 <i>Obésité</i> .....	28
<b>4 INFORMATIONS GENERALES SUR LES GUIDES DE PRATIQUE SELECTIONNES.....</b>	<b>29</b>
4.1 GUIDES DE PRATIQUE SELECTIONNES.....	29
4.1.1 <i>Hypothyroïdie et hypothyroïdie subclinique</i> .....	29
4.1.2 <i>Hypothyroïdie et femmes enceintes, femmes présentant des problèmes de fertilité</i> .....	29
4.1.3 <i>Hypothyroïdie et obésité</i> .....	29
4.1.4 <i>Symptomatologie : fatigue chronique</i> .....	30
4.1.5 <i>Symptomatologie : traitement suppressif dans le goitre multinodulaire euthyroïdien</i> .....	30
<b>5 RECOMMANDATIONS DES GUIDES DE PRATIQUE .....</b>	<b>31</b>
5.1 HYPOTHYROÏDIE AVEREE .....	31
5.2 HYPOTHYROÏDIE SUBCLINIQUE.....	32

5.3	HYPOTHYROÏDIE CHEZ LES PERSONNES AGEES .....	34
5.4	HYPOTHYROÏDIE CHEZ LES FEMMES ENCEINTES ET LES FEMMES AYANT DES PROBLEMES DE FERTILITE.....	34
5.4.1	<i>Femmes enceintes</i> .....	34
5.4.2	<i>Femmes présentant des problèmes de fertilité</i> .....	39
5.5	HYPOTHYROÏDIE ET POIDS CORPOREL .....	42
5.6	APPROCHE BASEE SUR LA SYMPTOMATOLOGIE VERSUS PARAMETRES BIOCHIMIQUES .....	43
5.6.1	<i>Symptomatologie ou paramètres biochimiques</i> .....	43
5.6.2	<i>Fatigue</i> .....	44
5.6.3	<i>Anti-âge</i> .....	44
5.6.4	<i>Traitement supprimeur en cas de goitre multinodulaire euthyroïdien</i> .....	45
5.6.5	<i>T3 versus T4</i> .....	45
5.7	SUIVI, EFFETS INDESIRABLES ET INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES .....	46
<b>6</b>	<b>RESUME ET CONCLUSIONS DE LA REVUE DE LA LITTERATURE. COMPLEMENTS .....</b>	<b>48</b>
6.1	LODE VS PLACEBO POUR L' HYPOTHYROÏDIE AVEREE .....	48
6.2	LODE VS PLACEBO POUR L' HYPOTHYROÏDIE SUBCLINIQUE .....	48
6.3	SELENIUM VS PLACEBO POUR L' HYPOTHYROÏDIE AVEREE .....	48
6.4	SELENIUM VERSUS PAS DE TRAITEMENT POUR L' HYPOTHYROÏDIE SUBCLINIQUE .....	48
6.5	FER VS PLACEBO POUR L' HYPOTHYROÏDIE SUBCLINIQUE OU AVEREE.....	49
6.6	OMEGA 3 VS PLACEBO POUR L' HYPOTHYROÏDIE SUBCLINIQUE OU AVEREE .....	49
6.7	VITAMINE D DANS L' HYPOTHYROÏDIE OU L' HYPOTHYROÏDIE SUBCLINIQUE. ....	50
<b>7</b>	<b>RESUME ET CONCLUSIONS DE LA REVUE DE LITTERATURE. ADULTES AGES .....</b>	<b>52</b>
7.1	LEVOTHYROXINE VS PLACEBO POUR LES ADULTES AGES (65+) PRESENTANT UNE HYPOTHYROÏDIE SUBCLINIQUE.....	52
7.2	LEVOTHYROXINE VS PLACEBO POUR LES ADULTES AGES (80+) PRESENTANT UNE HYPOTHYROÏDIE SUBCLINIQUE.....	59
7.3	LEVOTHYROXINE VS PLACEBO POUR LES ADULTES AGES (65+) AVEC HYPOTHYROÏDIE SUBCLINIQUE ET DES ANTECEDENTS DE MALADIE CARDIO-VASCULAIRE .....	64
7.4	LEVOTHYROXINE VS PLACEBO POUR LES ADULTES AGES (65+) AVEC HYPOTHYROÏDIE SUBCLINIQUE, SANS ANTECEDENTS DE MALADIE CARDIO-VASCULAIRE .....	65
<b>8</b>	<b>RESUME ET CONCLUSIONS DE LA REVUE DE LA LITTERATURE. GROSSESSE. ....</b>	<b>68</b>
8.1	LEVOTHYROXINE VERSUS PLACEBO OU PAS DE TRAITEMENT CHEZ LES FEMMES ENCEINTES PRESENTANT UNE HYPOTHYROÏDIE SUBCLINIQUE .....	68
8.2	LEVOTHYROXINE VERSUS PLACEBO OU PAS DE TRAITEMENT CHEZ LES FEMMES ENCEINTES PRESENTANT UNE HYPOTHYROÏDIE SUBCLINIQUE ET DES ANTECEDENTS DE FAUSSES COUCHES A REPETITION .....	73
8.3	LEVOTHYROXINE VERSUS PLACEBO OU PAS DE TRAITEMENT CHEZ LES FEMMES ENCEINTES EUTHYROÏDIENNES POSITIVES POUR LES ANTICORPS ANTI-TPO .....	77
8.4	LEVOTHYROXINE VERSUS PLACEBO OU PAS DE TRAITEMENT CHEZ LES FEMMES EUTHYROÏDIENNES, POSITIVES POUR LES ANTICORPS ANTI-TPO AVEC DES FAUSSES-COUCHES A REPETITION.....	82
<b>9</b>	<b>RESUME ET CONCLUSIONS DE LA REVUE DE LITTERATURE. INFERTILITE .....</b>	<b>87</b>
9.1	LEVOTHYROXINE VS PLACEBO CHEZ LES FEMMES AVEC DES PROBLEMES DE FERTILITE ET UNE MALADIE THYROÏDIENNE AUTO-IMMUNITAIRE EUTHYROÏDIENNE.....	87
9.2	LEVOTHYROXINE VERSUS PLACEBO POUR LES FEMMES AVEC UNE FERTILITE REDUITE, UNE MALADIE THYROÏDIENNE AUTO-IMMUNITAIRE EUTHYROÏDIENNE ET UNE HYPOTHYROÏDIE SUBCLINIQUE .....	89
<b>10</b>	<b>RESUME ET CONCLUSIONS DE LA REVUE DE LA LITTERATURE. OBESITE .....</b>	<b>91</b>
10.1	LEVOTHYROXINE VS PLACEBO POUR L'OBESITE .....	91
<b>11</b>	<b>RESUME ET CONCLUSIONS DE LA REVUE DE LA LITTERATURE. ANTI-AGE.....</b>	<b>92</b>

11.1	LEVOTHYROXINE VS PLACEBO POUR L'ANTI-AGE .....	92
<b>12</b>	<b>RESUME ET CONCLUSIONS DE LA REVUE DE LA LITTERATURE. SYNDROME DE FATIGUE CHRONIQUE....</b>	<b>93</b>
12.1	LEVOTHYROXINE VS PLACEBO POUR LE SYNDROME DE FATIGUE CHRONIQUE.....	93
<b>13</b>	<b>RESUME ET CONCLUSIONS DE LA REVUE DE LA LITTERATURE. GOITRE MULTINODULAIRE EUTHYROÏDIEN</b>	<b>94</b>
13.1	LEVOTHYROXINE VS PLACEBO OU PAS DE TRAITEMENT POUR LE GOITRE MULTINODULAIRE EUTHYROÏDIEN.....	94
<b>14</b>	<b>INFORMATIONS DE SÉCURITÉ SUPPLÉMENTAIRES PROVENANT D'AUTRES SOURCES .....</b>	<b>97</b>
14.1	HORMONES THYROIDIENNES/THYROID HORMONES .....	97
14.1.1	<i>Contre-indications de la lévothyroxine/ Contraindications of levothyroxine .....</i>	<i>97</i>
14.1.2	<i>Effets indésirables de la lévothyroxine.....</i>	<i>97</i>
14.1.3	<i>Effet indésirable de la liothyronie : .....</i>	<i>98</i>
14.1.4	<i>Interactions des hormones thyroïdiennes/Interactions of thyroid hormones.....</i>	<i>98</i>
14.1.5	<i>Précautions particulières pour les hormones thyroïdiennes .....</i>	<i>99</i>
14.1.6	<i>Hormones thyroïdiennes durant la grossesse et l'allaitement/Thyroid hormones in pregnancy and lactation .....</i>	<i>99</i>
14.1.7	<i>Surdosage d'hormones thyroïdiennes /Thyroid hormone overdose .....</i>	<i>100</i>
14.1.8	<i>Abus d'hormones thyroïdiennes/Thyroid hormone misuse.....</i>	<i>100</i>
14.1.9	<i>Administration des hormones thyroïdiennes /Administration of thyroid hormones .....</i>	<i>101</i>
14.2	IODE ET IODURES .....	101
14.2.1	<i>Effets indésirables .....</i>	<i>102</i>
14.2.2	<i>Interactions .....</i>	<i>102</i>
14.2.3	<i>Précautions particulières.....</i>	<i>103</i>
14.2.4	<i>Grossesse et allaitement .....</i>	<i>103</i>
14.2.5	<i>Administration.....</i>	<i>103</i>
14.3	SÉLÉNIUM .....	104
14.3.1	<i>Effets indésirables/side effects.....</i>	<i>104</i>
14.3.2	<i>Précautions particulières.....</i>	<i>104</i>
14.4	VITAMINE D .....	104
14.4.1	<i>Contre-indications.....</i>	<i>104</i>
14.4.2	<i>Effets indésirables .....</i>	<i>104</i>
14.4.3	<i>Précautions particulières.....</i>	<i>105</i>
14.4.4	<i>Interactions .....</i>	<i>105</i>
14.4.5	<i>Surdosage .....</i>	<i>105</i>
14.4.6	<i>Grossesse et allaitement.....</i>	<i>106</i>
14.5	FER.....	106
14.5.1	<i>Contre-indications.....</i>	<i>106</i>
14.5.2	<i>Effets indésirables .....</i>	<i>106</i>
14.5.3	<i>Interactions .....</i>	<i>107</i>
14.5.4	<i>Précautions particulières.....</i>	<i>107</i>
14.5.5	<i>Surdosage/Overdosage.....</i>	<i>107</i>
14.6	ACIDE GRAS OMÉGA 3 .....	108
14.6.1	<i>Effets indésirables .....</i>	<i>108</i>
14.6.2	<i>Interactions .....</i>	<i>108</i>
14.6.3	<i>Précautions particulières.....</i>	<i>108</i>
<b>15</b>	<b>REFERENCES.....</b>	<b>110</b>





## 1 Abréviations

ART assisted reproductive technology

BMD: Bone Mineral Densitometry

CI: confidence interval

CO: crossover RCT

CVD: cardiovascular disease

DB: double blind

EQ-5D: EuroQol 5 dimensions

ft4: free T4

HR: hazard ratio

HRQoL: Health Related Quality of Life

ITT: intention-to-treat analysis

MA: meta-analysis

MD: mean difference

MID: minimally important difference

n: number of patients

N: number of studies

NR: not reported

NS: not statistically significant

NT: no statistical test

OL: open label

PG: parallel group

PO: primary outcome

QoL: Quality of life

RPL: recurrent pregnancy loss

SAE: Serious adverse event: Serious adverse event was defined as any untoward medical occurrence that resulted in death, was life-threatening, required inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, or resulted in persistent or significant disability/incapacity.

SB: single blind

HSC: hypothyroïdie subclinique

SCH : subclinical hypothyroidism

SD: standard deviation

SS: statistically significant

T4: levothyroxine

TAI thyroid antibodies

Tg-Ab: thyroglobulin antibody

TPO-Ab: thyroid peroxidase antibodies

TSH: thyroid stimulating hormone

VAS: Visual Analogue Scale



## 2 Méthodologie

### 2.1 Introduction

Cette revue de la littérature a été effectuée en préparation de la conférence de consensus **“Prise en charge de l’hypothyroïdie et usage rationnel des hormones thyroïdiennes”**, qui aura lieu le 24 novembre 2022.

### 2.2 Questions posées au jury

Les questions posées au jury, telles qu'elles ont été formulées par le comité organisateur de l'INAMI, sont les suivantes :

#### 1. Introduction générale : le concept général d’hypothyroïdie

- a. Quels sont les critères diagnostiques de l'hypothyroïdie ?
- b. Quelles sont les causes possibles de l'hypothyroïdie ?
- c. Comment faire le diagnostic ? Quels sont les tests/examens indispensables ? Et lesquels ne sont pas nécessaires ?
- d. Quelles sont les options pharmaco-thérapeutiques (classes thérapeutiques) ?
- e. L'alimentation et/ou les compléments alimentaires jouent-ils un rôle, et, si oui, lequel ?

#### 2. Hypothyroïdie subclinique

- a. Quels sont les critères diagnostiques de l'hypothyroïdie subclinique ?
  - i. Ces critères sont-ils valables pour tous les patients ou faut-il faire des différences pour certaines populations (autre celles discutées aux points 3.a.i. et 4.a.i.) ?
  - ii. Y a-t-il une variation de la valeur seuil de la TSH selon l'âge, le sexe, l'ethnie ? Si oui, quelle est la valeur seuil ?
- b. Quels autres tests/examens peuvent être utiles pour établir ce diagnostic ?
- c. Quel intérêt préventif et thérapeutique l'alimentation et les compléments alimentaires offrent-ils ?
- d. Y a-t-il une place pour la pharmacothérapie en cas d'hypothyroïdie subclinique, et, si oui, laquelle ?

#### 3. Hypothyroïdie et personnes âgées

- a.
  - i. Quels sont les critères diagnostiques de « l'hypothyroïdie subclinique » chez les personnes âgées ?
  - ii. Quels sont les critères diagnostiques de « l'hypothyroïdie » chez les personnes âgées ?
- b. Quand traiter les personnes âgées ? Quels sont les critères ?
- c. Comment traiter cette population ?
  - i. Du point de vue pharmacologique
  - ii. Du point de vue non-pharmacologique

- d. Comment assurer le suivi ?

#### **4. Hypothyroïdie chez les femmes enceintes et les femmes ayant des problèmes de fertilité**

- a. Grossesse
  - i. 1) Quels sont les critères diagnostiques de « l'hypothyroïdie subclinique » chez la femme enceinte ?  
2) Quels sont les critères diagnostiques de « l'hypothyroïdie » chez la femme enceinte ?
  - ii. Est-il recommandé d'effectuer un dépistage thyroïdien dans cette population particulière ?
  - iii. Comment traiter cette population ? L'alimentation et les compléments alimentaires ont-ils un rôle à jouer en la matière, et, si oui, lequel ?
  - iv. Comment assurer le suivi ?
- b. Problèmes de fertilité
  - i. 1) Comment établir un lien entre la fertilité et l'hypothyroïdie subclinique ? Quels tests/examens sont utiles et lesquels ne le sont pas ?  
2) Comment établir un lien entre la fertilité et l'hypothyroïdie ? Quels tests/examens sont utiles et lesquels ne le sont pas ?
  - ii. Est-il recommandé d'effectuer un dépistage en cas d'infertilité ?
  - iii. Comment traiter cette population ? L'alimentation et les compléments alimentaires ont-ils un rôle à jouer dans ce cas, et, si oui, lequel ?
  - iv. Comment assurer le suivi ?

#### **5. Hypothyroïdie et poids corporel**

- a. Existe-t-il un lien (de causalité) entre le poids corporel et l'hypothyroïdie ?
- b. Y a-t-il des modifications de la fonction thyroïdienne en cas d'obésité (IMC  $\geq$  30) ?
- c. Quels sont les critères diagnostiques d'une hypothyroïdie traitable chez les patients obèses ?
- d. Utilité/inutilité de l'administration d'hormones thyroïdiennes chez les patients obèses sans hypothyroïdie ?

#### **6. Approche basée sur la symptomatologie versus les paramètres biochimiques**

- a. Qu'est ce qui prédomine dans l'ajustement du traitement de l'hypothyroïdie : la symptomatologie ou les paramètres biochimiques ? Y a-t-il une place pour le dosage T3 libre versus T4 libre ?
- b. Hormis une hypothyroïdie avérée, quel est l'intérêt d'un traitement par hormones thyroïdiennes pour les entités cliniques suivantes :
  - i. Lutte contre la « fatigue » ?
  - ii. Stratégie anti-âge ?
  - iii. Traitement suppressif en cas de goitre multinodulaire euthyroïdien ?
- c. Y a-t-il dans le traitement une place pour la T3 (triiodothyronine) versus T4 (thyroxine) ?  
Y a-t-il une place pour un traitement combiné T4 et T3 ?

## 7. Surveillance du traitement médicamenteux, des effets indésirables et des éventuelles interactions médicamenteuses

- a. Comment suivre - de façon concrète – le traitement médicamenteux d'un patient souffrant d'hypothyroïdie ?  
(L'accent est mis ici sur le suivi en première ligne)
- b. Quels sont les effets indésirables de la médication ? Comment les gérer ?
- c. Peut-on passer d'une préparation d'hormones thyroïdiennes à une autre sans problème ? Cela requiert-t-il un suivi spécifique ?
- d. Quelles sont les éventuelles interactions médicamenteuses à prendre en compte ?
  - i. Quels sont les médicaments qui modifient l'absorption des hormones thyroïdiennes ?
  - ii. Quels sont les médicaments qui modifient la clearance hépatique des hormones thyroïdiennes ?
  - iii. Quels sont les médicaments qui vont entraîner une éventuelle hypothyroïdie ?

## 2.3 Missions du groupe de recherche bibliographique

Le comité organisateur a spécifié comme suit la mission de recherche bibliographique :

- Discuter des **guides de pratique clinique sélectionnés**.
  - Voir 2.3.1 pour les critères d'inclusion des guides de pratique.
- Réaliser une revue de la littérature :
  - Rechercher et rapporter des **RCT ou des synthèses méthodiques / méta-analyses de RCT** pertinentes afin d'apporter une réponse à certaines questions de recherche.
  - Voir 2.3.2 pour l'information sur les critères d'inclusion par type d'étude et 2.3.3 pour les détails des recherches.
  - Discuter de l'information provenant de **sources supplémentaires** pour des informations sur la sécurité, les contre-indications, les sous-groupes spécifiques, les précautions et le monitoring.
- Voir chapitre "**14 Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources**".

Le tableau ci-dessous donne un aperçu de la mission du groupe de recherche bibliographique par question du jury. Nous mentionnons également le chapitre où se trouvent les résultats.

Question 1 – Concept général de l'hypothyroïdie
<ul style="list-style-type: none"><li>• Un orateur expert répondra à cette question.</li><li>• Bien que ne faisant pas partie de notre mission de recherche, un aperçu des recommandations des <b>guides de pratique</b> sélectionnés se trouve au chapitre 5.1</li><li>• Les RCT qui évaluent l'utilisation thérapeutique des compléments alimentaires pour l'hypothyroïdie sont discutés au chapitre 6. Les détails des études peuvent être trouvés dans l'annexe.</li></ul>
Question 2 – Hypothyroïdie subclinique

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le groupe de recherche bibliographique discutera des <b>guides de pratique</b> sélectionnés au chapitre 5.2</li> <li>• Le groupe de recherche bibliographique réalisera une revue de la littérature des <b>RCT ou des synthèses méthodiques / méta-analyses</b> de RCT évaluant l'usage thérapeutique des compléments alimentaires pour l'HSC au chapitre 6. Des détails des études se trouvent au chapitre 15 de l'annexe.</li> <li>• Des <b>informations supplémentaires de sécurité</b> au sujet des compléments alimentaires se trouvent au chapitre 14.</li> <li>• Un orateur expert fera des commentaires et communiquera des informations supplémentaires.</li> </ul>
Question 3 – Hypothyroïdie et personnes âgées
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le groupe de recherche bibliographique discutera des <b>guides de pratique</b> sélectionnés. Cette discussion se trouve au chapitre 5.3.</li> <li>• Le groupe de recherche bibliographique réalisera une revue de la littérature des <b>RCT ou des synthèses méthodiques / méta-analyses</b> de RCT au sujet du traitement par la lévothyroxine. Les résultats de la revue de la littérature se trouvent au chapitre 7 et les détails à l'annexe 16.</li> <li>• <b>Des informations de sécurité supplémentaires</b> au sujet de la lévothyroxine se trouvent au chapitre 14.</li> <li>• Un orateur expert fera des commentaires et communiquera des informations supplémentaires.</li> </ul>
Question 4 – Hypothyroïdie chez les femmes enceintes et les femmes ayant des problèmes de fertilité
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le groupe de recherche bibliographique discutera des <b>guides de pratique</b> sélectionnés. Cette discussion se trouve au chapitre 5.4.</li> <li>• Le groupe de recherche bibliographique réalisera une revue de la littérature des <b>RCT ou des synthèses méthodiques / méta-analyses</b> de RCT au sujet du traitement par la lévothyroxine. Les résultats de la revue de la littérature se trouvent aux chapitres 8 et 9 et les détails aux annexes 17 et 18.</li> <li>• <b>Des informations de sécurité supplémentaires</b> au sujet de la lévothyroxine se trouvent au chapitre 14.</li> <li>• Un orateur expert fera des commentaires et communiquera des informations supplémentaires.</li> </ul>
Question 5 – Hypothyroïdie et poids corporel
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le groupe de recherche bibliographique discutera des <b>guides de pratique</b> sélectionnés. Cette discussion se trouve au chapitre 5.5.</li> <li>• Le groupe de recherche bibliographique réalisera une revue de la littérature des <b>RCT ou des synthèses méthodiques / méta-analyses</b> de RCT au sujet du traitement par la lévothyroxine. Les résultats de la revue de la littérature se trouvent au chapitre 10 et les détails à l'annexe 19.</li> <li>• <b>Des informations de sécurité supplémentaires</b> au sujet de la lévothyroxine se trouvent au chapitre 14.</li> <li>• Un orateur expert fera des commentaires et communiquera des informations supplémentaires.</li> </ul>
Question 6 – Approche basée sur la symptomatologie versus les paramètres biochimiques.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le groupe de recherche bibliographique discutera des <b>guides de pratique</b> sélectionnés. Cette discussion se trouve au chapitre 5.6.</li> <li>• Le groupe de recherche bibliographique réalisera une revue de la littérature des <b>RCT ou des synthèses méthodiques / méta-analyses</b> de RCT au sujet du traitement par la lévothyroxine dans le syndrome de fatigue chronique, l'anti-âge et le goitre multinodulaire</li> </ul>

euthyroïdien. Les résultats de la revue de la littérature se trouvent aux chapitres 11-13 et les détails aux annexes 20-22.

- **Des informations de sécurité supplémentaires** au sujet de la lévothyroxine se trouvent au chapitre 14.
- Un orateur expert fera des commentaires et communiquera des informations supplémentaires.

Question 7 - Surveillance du traitement médicamenteux, des effets indésirables et des éventuelles interactions médicamenteuses

- Le groupe de recherche bibliographique discutera des **guides de pratique** sélectionnés. Cette discussion se trouve au chapitre 5.7.
- **Des informations de sécurité supplémentaires** se trouvent au chapitre 14.
- Un orateur expert fera des commentaires et communiquera des informations supplémentaires.

### 2.3.1 Guides de pratique clinique

Les guides de pratique clinique (GPC) seront sélectionnés et approuvés en concertation avec le comité organisateur, sur base de leur pertinence pour la situation belge et de certains critères de qualité :

- Date de publication : seuls les GPC publiés à partir de 2017 sont sélectionnés. Des exceptions sont possibles lorsque seuls des GPC plus anciens sont disponibles sur un sujet précis.
- Évaluation de la qualité : uniquement les GPC qui font état des niveaux de preuve et de recommandation (*Levels of evidence / recommendation*) sont sélectionnés.
- Synthèse méthodique : le GPC doit reposer sur une bonne recherche et une revue systématique de la littérature.

Pour évaluer la rigueur d'élaboration des guides de pratique clinique, les GPC recevront un score pour le domaine "Rigueur d'élaboration" (*Rigour of development*), selon la Grille Agree II. De plus amples informations sont disponibles sur <http://www.agreetrust.org/>.<sup>1</sup>

Le tableau ci-dessous résume les éléments évalués dans ce domaine selon la Grille Agree II. <sup>1</sup>

No.	Description of the item
7	Systematic methods were used to search for evidence
8	The criteria for selecting the evidence are clearly described
9	The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described
10	The methods for formulating the recommendations are clearly described
11	Health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.
12	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
13	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication
14	A procedure for updating the guideline is provided

Table : Items assessed by the domain "Rigour of development" in Agree II score.

Les scores des domaines sont calculés en additionnant tous les scores des éléments individuels du domaine et en traduisant le résultat en pourcentage du score maximal pour ce domaine. Le score du domaine 'Rigueur d'élaboration' peut être appliqué pour évaluer le processus utilisé pour la collecte et la synthèse des preuves, les méthodes pour formuler les recommandations et les mettre à jour, tout en faisant preuve de prudence lors de leur interprétation, car l'attribution de ce score est également subjective et le score résultant est dès lors potentiellement contestable.

Dans la rubrique sur les GPC, les scores des domaines sont mentionnés pour chaque guide de pratique clinique, tels qu'ils sont évalués par le groupe de recherche bibliographique.

Le groupe de recherche bibliographique indiquera en outre si le GPC a été réalisé de concert avec d'autres groupes intéressés (autres professionnels de la santé, pharmaciens, personnel infirmier... ou représentants des patients) et si ces GPC s'adressent également à ces groupes.

Les similarités et les divergences entre les GPC seront signalées.

### 2.3.2 Types d'études

Nous examinerons des méta-analyses (MA), des synthèses méthodiques (SM ou SR), des RCT et des études observationnelles (de cohorte).

Les études sélectionnées doivent satisfaire à certains critères pour être incluses dans notre revue.

#### Méta-analyses et synthèses méthodiques

- La question de recherche correspond à celle de la présente revue de la littérature
- Recherche systématique dans plusieurs banques de données
- Résultats rapportés de manière systématique
- Inclusion d'études randomisées contrôlées
- Les critères de jugement cliniquement pertinents (qui correspondent à nos critères sélectionnés) sont rapportés
- Uniquement des comparaisons directes (pas de méta-analyses en réseau)

Si certaines études incluses dans une méta-analyse ne satisfont pas à tous les critères d'inclusion de notre revue de la littérature en vue de notre Conférence de Consensus (elle peut par exemple inclure certaines études sur un échantillon plus réduit, ou des études avec des médicaments qui ne sont pas disponibles sur le marché belge), cette méta-analyse peut être incluse dans notre revue si nous



jugeons qu'elle est suffisamment pertinente. Auquel cas les divergences avec nos critères d'inclusion seront clairement discutées.

## **RCT**

- La question de recherche correspond à celle de la présente revue de la littérature
- Mise en aveugle : les études non-aveugles (ouvertes) ne sont pas incluses
- Nombre minimum de participants : 40 par groupe (bras) d'étude. Pour des études comportant plusieurs groupes de traitement, nous considérons le nombre de participants dans les comparaisons pertinentes pour notre recherche.
- Essais de phase III (pas d'essais de phase II).
- Les analyses (en sous-groupe) post hoc sont exclues.

## **Autres sources pour la sécurité, les contre-indications, sous-groupes spécifiques, précautions et monitoring**

- Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP)
  - *Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium/Répertoire Commenté des Médicaments(1)*
  - *Folia Pharmacotherapeutica*
- Martindale: The complete drug reference, 40th edition(2)

## **Certaines publications seront exclues pour des raisons pratiques :**

- Publications non disponibles dans des bibliothèques belges
- Publications en langues autres que le néerlandais, le français, l'allemand et l'anglais
- Études non publiées

### 2.3.3 Critères de recherches spécifiques

#### 2.3.3.1 Hypothyroïdie subclinique, nutrition

Population	Personnes avec une hypothyroïdie (subclinique)  <u>Critères d'exclusion</u> Supplémentation préopératoire à des patients subissant une thyroïdectomie
Interventions	Iode, sélénium, fer, oméga 3, vitamine D Placebo / pas de traitement
Comparaisons	Supplément vs placebo ou pas de traitement
Critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"><li>● Mortalité</li><li>● Qualité de vie</li><li>● Morbidité cardio-vasculaire, ischémie cardiaque, insuffisance cardiaque</li><li>● Arythmie</li><li>● AVC</li><li>● TSH/T4 (valeurs atteintes)</li><li>● Symptômes (scores symptomatiques)</li><li>● Effets indésirables<ul style="list-style-type: none"><li>○ Total des effets indésirables</li><li>○ Effets indésirables sévères</li><li>○ Ostéoporose, arythmie</li></ul></li></ul>
Concept de l'étude	RCT Pas d'analyses post hoc Durée de traitement minimale : 3 mois Minimum 40 participants par groupe (bras) de traitement

### 2.3.3.2 Personnes âgées

Population	Personnes âgées (65+) présentant une hypothyroïdie Personnes âgées présentant une hypothyroïdie subclinique
Interventions	Lévothyroxine (T4) Placebo / pas de traitement
Comparaisons	T4 vs placebo / pas de traitement Objectif thérapeutique TSH / T4 libre A vs objectif de traitement TSH / T4 libre B (en cas de traitement par T4)
Critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Mortalité</li> <li>● Qualité de vie</li> <li>● Morbidité cardio-vasculaire, ischémie cardiaque, insuffisance cardiaque</li> <li>● Arythmie</li> <li>● AVC</li> <li>● TSH / T4 (valeurs atteintes)</li> <li>● Symptômes (scores des symptômes)</li> <li>● Effets indésirables <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Total des effets indésirables</li> <li>○ Effets indésirables sévères</li> <li>○ Ostéoporose, arythmie</li> </ul> </li> </ul>
Concept de l'étude	RCT En aveugle (pour les critères de jugement subjectifs) Pas d'analyses post hoc Durée de traitement minimale : 6 mois Minimum 40 participants par groupe (bras) de traitement

### 2.3.3.3 Grossesse

Population	Femmes enceintes présentant une hypothyroïdie Femmes enceintes présentant une hypothyroïdie subclinique (définition peut inclure euthyroïdie avec auto-immunité)
Interventions	Lévothyroxine (T4) Placebo/pas de traitement
Comparaisons	T4 vs placebo / pas de traitement Objectif thérapeutique TSH / T4 libre A vs cible du traitement TSH / T4 libre B (en cas de traitement par T4)
Critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"><li>● Mortalité</li><li>● Qualité de vie</li><li>● Critères de jugement obstétricaux</li><li>● Critères de jugement néonataux</li><li>● Effets indésirables<ul style="list-style-type: none"><li>○ Total des effets indésirables</li><li>○ Effets indésirables sévères</li><li>○ Ostéoporose, arythmie</li></ul></li></ul>
Concept de l'étude	RCT Pas d'analyses post hoc Pas de durée minimale de traitement / de suivi Minimum 40 participants par groupe (bras) de traitement

### 2.3.3.4 Infertilité

Population	Femmes avec des problèmes de fertilité présentant une hypothyroïdie Femmes avec des problèmes de fertilité présentant une hypothyroïdie subclinique Femmes avec des problèmes de fertilité et anticorps TPO (euthyroïdie)
Interventions	Lévothyroxine (T4) Placebo/pas de traitement
Comparaisons	T4 vs placebo / pas de traitement Objectif thérapeutique TSH/T4 libre A vs cible du traitement TSH/T4 libre B (en cas de traitement par T4)
Critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Mortalité</li> <li>● Qualité de vie</li> <li>● Critères de jugement en matière de grossesse</li> <li>● Critères de jugement obstétricaux</li> <li>● Critères de jugement néonataux</li> <li>● Effets indésirables <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Total des effets indésirables</li> <li>○ Effets indésirables sévères</li> <li>○ Ostéoporose, arythmie</li> </ul> </li> </ul>
Concept de l'étude	RCT Pas d'analyses post hoc Pas de durée de traitement minimale Minimum 40 participants par groupe (bras) de traitement

### 2.3.3.5 Obésité

Population	Patients présentant une obésité et une hypothyroïdie subclinique Patients obèses sans hypothyroïdie
Interventions	Lévothyroxine (T4) Placebo / pas de traitement
Comparaisons	T4 vs placebo / pas de traitement
Critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"><li>● Perte de poids</li><li>● Mortalité</li><li>● Qualité de vie</li><li>● Morbidité cardio-vasculaire, ischémie cardiaque, insuffisance cardiaque</li><li>● Arythmie</li><li>● AVC</li><li>● Symptômes (scores des symptômes)</li><li>● Effets indésirables<ul style="list-style-type: none"><li>○ Total des effets indésirables</li><li>○ Effets indésirables sévères</li><li>○ Ostéoporose, arythmie</li></ul></li></ul>
Concept de l'étude	RCT En aveugle Pas d'analyses post hoc Minimum 40 participants par groupe (bras) de traitement

### 2.3.3.6 Fatigue

Population	Syndrome de fatigue chronique avec ou sans TSH élevé ou d'autres anomalies des paramètres fonctionnels thyroïdiens
Interventions	Lévothyroxine (T4) Triiodothyronine (T3) Traitement combiné par T3 et T4 Placebo / pas de traitement
Comparaisons	Traitement par hormones thyroïdiennes vs Placebo / pas de traitement
Critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"><li>● Mortalité</li><li>● Qualité de vie</li><li>● Scores des symptômes (fatigue)</li><li>● Effets indésirables<ul style="list-style-type: none"><li>○ Total des effets indésirables</li><li>○ Effets indésirables sévères</li><li>○ Ostéoporose, arythmie</li></ul></li></ul>
Concept de l'étude	RCT En aveugle Pas d'analyses post hoc Période de traitement minimale 6 mois Minimum 40 participants par groupe (bras) de traitement

### 2.3.3.7 Anti-âge

Population	Aucune restriction
Interventions	Lévothyroxine (T4) Triiodothyronine (T3) Traitement combiné par T3 et T4 Placebo / pas de traitement
Comparaisons	Traitement par hormones thyroïdiennes vs Placebo / pas de traitement
Critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"><li>● Mortalité</li><li>● Qualité de vie</li><li>● Scores des symptômes</li><li>● Effets indésirables<ul style="list-style-type: none"><li>○ Total des effets indésirables</li><li>○ Effets indésirables sévères</li><li>○ Ostéoporose, arythmie</li></ul></li></ul>
Concept de l'étude	RCT En aveugle Pas d'analyses post hoc Période de traitement minimale 6 mois Minimum 40 participants par groupe (bras) de traitement



### 2.3.3.8 Goitre multinodulaire euthyroïdien

Population	Goitre multinodulaire non toxique  <u>Critères d'exclusion</u> Emploi prophylactique d'hormone thyroïdienne en prévention de rechute du goitre après chirurgie
Interventions	Lévothyroxine (T4) Placebo / pas de traitement
Comparaisons	T4 vs placebo/ pas de traitement
Critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"><li>● Mortalité</li><li>● Qualité de vie</li><li>● Réduction de volume du goitre</li><li>● Soulagement des symptômes (globe, dysphonie, dysphagie, dyspnée...)</li><li>● Effets indésirables<ul style="list-style-type: none"><li>○ Total des effets indésirables</li><li>○ Effets indésirables sévères</li><li>○ Ostéoporose, arythmie</li></ul></li></ul>
Concept de l'étude	RCT Aveuglé (pour les critères de jugement subjectifs) Pas d'analyses post hoc Minimum 40 participants par groupe (bras) de traitement

## 2.4 Stratégie de recherche

### 2.4.1 Principes de la recherche systématique

*Les RCT, méta-analyses et synthèses méthodiques pertinentes ont été recherchées à l'aide d'une approche par paliers.*

Initialement, nous avons recherché les synthèses méthodiques de grande envergure de producteurs fiables d'informations EBM (NICE, AHRQ, the Cochrane Library, synthèses méthodiques pour les guides de pratique inclus) qui répondent à certaines ou à toutes nos questions de recherche. Une ou plusieurs synthèses méthodiques ont alors été sélectionnées comme document de base. Toutes les références de publications pertinentes ont été recherchées manuellement à partir de ces sources.

Dans un deuxième temps, nous avons recherché de façon systématique dans la banque de données électronique Medline (PubMed) les études contrôlées et randomisées (RCT), les méta-analyses et les synthèses méthodiques parues après la date de recherche dans nos synthèses méthodiques sélectionnées.

*Les Guides de pratique clinique ont été recherchés au départ des liens vers les "evidence-based guidelines" disponibles sur le site Internet du CEBAM ([www.cebam.be](http://www.cebam.be)). Ceux-ci comportent des liens vers les guides de pratique nationaux et internationaux les plus fréquemment consultés, ainsi que des liens vers les moteurs de recherche de guides de pratique comme la G-I-N.*

### 2.4.2 Documents sources

Les synthèses méthodiques suivantes ont été sélectionnées comme documents sources et comme points de départ pour retrouver les publications pertinentes pour notre revue de la littérature :

Sujet	Document source
Personnes âgées	NICE 2019(3) Thyroid disease: assessment and management
Goitre multinodulaire euthyroïdien	NICE 2019(3) Thyroid disease: assessment and management
Compléments : sélénium	NICE 2019(3) Thyroid disease: assessment and management
Compléments : iode	NICE 2019(3) Thyroid disease: assessment and management

Pour toutes ces questions de recherche, une chaîne de recherche a été développée pour chercher dans Medline via Pubmed, depuis la date de recherche du document de base sélectionné jusqu'au 1<sup>er</sup> juin 2022. Aucun document de base n'a pu être retrouvé pour tous les autres sujets, et une recherche sans date initiale a été effectuée dans Medline.

### 2.4.3 Détails de la stratégie de recherche

Les stratégies de recherche complètes sont décrites au chapitre 23.

## 2.5 Procédure de sélection

Deux chercheurs ont sélectionné les références pertinentes, indépendamment l'un de l'autre. Les différences d'opinion ont été résolues par consensus après discussion. Une première sélection des références a été effectuée sur base du titre et de l'abstract (résumé). Lorsque le titre et le résumé ne suffisaient pas pour prendre une décision, l'article a été lu dans sa totalité pour décider de son inclusion ou de son exclusion.

Le chapitre « 2.3.3 Critères de recherches spécifiques » mentionne les critères d'inclusion et d'exclusion des différents types d'études, notamment les populations, interventions, critères de jugement et critères d'étude pertinents.

La sélection des médicaments et compléments étudiés était basée sur des discussions avec des experts du comité organisateur.

La liste des articles exclus après lecture du texte intégral se trouve au chapitre 24.

## 2.6 Évaluation de la qualité des preuves disponibles

Nous avons fait appel au système GRADE pour évaluer la qualité des preuves disponibles. Dans d'autres systèmes utilisant des "niveaux de preuve", une méta-analyse est souvent considérée comme le niveau de preuve le plus élevé. Cependant, le système GRADE n'évalue que la qualité des études originales. En effet, la sommation ou non des résultats dans une méta-analyse ne change rien à la qualité des preuves.

Le système GRADE est centré sur les critères de jugement. Ce qui signifie que la qualité des preuves est évaluée pour chaque critère de jugement, dans chaque étude.

Le système GRADE évalue les éléments suivants :

<b>Study design</b>		+ 4	RCT
		+ 2	Observational
		+ 1	Expert opinion
<b>Study quality</b>		- 1	Serious limitation to study quality
		- 2	Very serious limitation to study quality
<b>Consistency</b>		- 1	Important inconsistency
<b>Directness</b>		- 1	Some uncertainty about directness
		- 2	Major uncertainty about directness
<b>Imprecision</b>		- 1	Imprecise or sparse data
<b>Publication bias</b>		- 1	High probability of publication bias
For observational studies	Evidence of association	+ 1	Strong evidence of association (RR of >2 or <0.5)
		+ 2	Very strong evidence of association (RR of >5 or <0.2)
	Dose response gradient	+ 1	Evidence of a dose response gradient (+1)
	Confounders	+ 1	All plausible confounders would have reduced the effect
<b>SUM</b>		<b>4</b>	<b>HIGH quality of evidence</b>

	3	MODERATE quality of evidence
	2	LOW quality of evidence
	1	VERY LOW quality of evidence

Table. Items assessed by the GRADE system

Le critère "biais de publication" n'a pas été évalué dans cette revue de la littérature.

Nous avons respecté la méthode de travail suivante lors de l'évaluation des différents critères :

### **Concept de l'étude (Study design)**

Des RCT et des études observationnelles sont incluses dans cette revue de la littérature. Au départ, les RCT reçoivent un score de qualité de preuve ÉLEVÉ (4 points), les études observationnelles un score de qualité de preuve FAIBLE (2 points). Des points peuvent être soustraits pour des éléments dont on juge qu'ils comportent un risque important de biais.

### **Qualité de l'étude (Study quality)**

Nous avons tenu compte des critères suivants pour évaluer la qualité méthodologique des RCT :

- **Randomisation** : Si la méthode utilisée pour générer la séquence de randomisation était décrite, était-elle adéquate (table de nombres aléatoires, créée par ordinateur, pile ou face...) ou inadéquate (alternance, date de naissance, matricule hospitalier...) ?
- **Secret de l'attribution (allocation concealment)** : Si la méthode d'attribution était décrite, était-elle dissimulée de manière adéquate (répartition centrale...) ou inadéquate (programme ouvert, enveloppes non scellées...) ?
- **Mise en aveugle** : Qui a été mis en aveugle (en insu) ? Participants / personnel / évaluateurs. Si la méthode de mise en aveugle était décrite, était-elle adéquate (placebo identique, placebo actif...) ou inadéquate (comparaison entre comprimé et injection sans double placebo...) ?
- **Données manquantes pour les critères de jugement** : Suivi, description des exclusions et des abandons (drop-outs), ITT
- **Notification sélective des critères de jugement**

La qualité des études incluses est évaluée lorsqu'une méta-analyse ou une synthèse méthodique est utilisée. L'évaluation GRADE ne tient pas compte de la qualité de la méta-analyse ou de la synthèse méthodique, mais uniquement de la qualité des RCT incluses dans la méta-analyse ou la synthèse méthodique.

### **Application dans GRADE :**

Des points étaient retirés si l'un des critères ci-dessus était considéré comme induisant un risque de biais élevé pour un critère de jugement donné.

Par exemple :

La non mise en aveugle des participants ne diminue pas la validité des résultats lors de la prise en compte du critère de jugement "mortalité", mais réduira la validité lors de la prise en compte d'un critère de jugement subjectif comme la douleur. Un point sera dès lors retiré pour le critère de jugement "douleur".

Un taux de suivi faible en cas d'absence d'analyse en ITT augmentera le risque de biais. Le cas échéant, un point sera soustrait.

### **Concordance (Consistency)**

Une bonne "concordance" signifie que plusieurs études obtiennent un résultat comparable ou concordant. La concordance ne peut être évaluée si une seule étude est disponible. Ce fait sera mentionné dans le rapport de synthèse comme "NA" (non applicable).

La concordance est appréciée par le groupe de recherche bibliographique sur base de l'ensemble des études disponibles. Pour ce faire, les critères suivants sont pris en compte :

- La signification statistique
- La direction de l'effet si la signification statistique n'est pas atteinte. Par exemple, si un effet statistiquement significatif est atteint dans 3 études et ne l'est pas dans 2 autres, mais avec un résultat non significatif dans le même sens que les autres études, ces résultats sont considérés comme concordants.
- La pertinence clinique : si 3 études montrent un résultat non significatif, alors qu'une quatrième étude montre un résultat statistiquement significatif mais sans pertinence clinique, ces résultats sont considérés comme concordants.
- Pour des méta-analyses : hétérogénéité statistique.

### **Caractère direct (Directness)**

Le caractère direct reflète la possibilité de généraliser les données d'une étude vers la population réellement concernée (validité externe). Des points peuvent être soustraits si la population d'étude, l'intervention en question et le groupe témoin ou les critères de jugement étudiés ne sont pas pertinents. Un point est également retiré en cas de comparaisons indirectes.

### **Imprécision (Imprecision)**

Un point peut être retiré pour imprécision si l'intervalle de confiance à 95% englobe le point de dommages évaluables ET le point de bénéfices évaluables (par exemple RR avec un IC à 95% de  $\leq 0,5$  à  $\geq 1,5$ )

### **Considérations supplémentaires pour les études observationnelles**

Pour les études observationnelles, si aucun point n'est déduit pour un risque de biais dans une des catégories ci-dessus, un point peut être ajouté s'il y a une large ampleur de l'effet (donc un rapport de cotes élevé), s'il existe des preuves d'un gradient dose-effet ou (très rarement) si une évaluation de tous les facteurs de confusion plausibles ou autres risques de biais augmentent notre confiance dans l'effet estimé.

### **Application de GRADE lorsqu'il existe plusieurs études pour un seul critère de jugement :**

Des points sont uniquement retirés si les problèmes méthodologiques ont un impact important sur le résultat. Aucun point n'est déduit si une petite étude de mauvaise qualité confirme les résultats de deux grandes études de bonne qualité.

De plus amples informations sont disponibles sur le site web du groupe de travail GRADE :

<http://www.gradeworkinggroup.org>

## 2.7 Résumé des résultats des études

Le rapport complet comprend :

- Un résumé (exhaustif) des guides de pratique sélectionnés.
- Les tableaux des preuves (en anglais) des synthèses méthodiques ou des RCT sur lesquels reposent les réponses aux questions de recherche.
- Un bref résumé des résultats sous forme de tableau synoptique et de texte, avec une évaluation de la qualité des preuves retrouvées selon une version adaptée du système GRADE (en anglais).

Le rapport de synthèse comprend :

- Un (bref) résumé des guides de pratique sélectionnés.
- Un bref résumé des résultats sous forme de tableau synoptique et de texte, avec une évaluation de la qualité des preuves retrouvées selon une version adaptée du système GRADE.

Les conclusions ont été débattues et adaptées dans des discussions entre les auteurs de la recherche de littérature du groupe de recherche bibliographique.

## 3 Réflexions critiques du groupe de recherche bibliographique

### 3.1 Portée de la revue

Le comité organisateur s'est concentré sur les questions entourant l'hypothyroïdie manifeste ou subclinique et l'utilisation de la lévothyroxine, en considérant les controverses existantes sur ce sujet et les nombreuses questions sans réponse dans la pratique clinique. Ce manque de clarté est généralement dû à l'absence de preuves probantes. Dans ces circonstances, nous nous attendions à ce que notre recherche documentaire ne produise pas beaucoup d'études éligibles pour notre analyse, ce qui fût le cas.

Face au manque de preuves d'efficacité, le principe de prudence revêt une importance cruciale. C'est particulièrement vrai pour des populations qui sont plus exposées aux effets indésirables et aux interactions, comme les personnes âgées et les femmes enceintes.

En consultation avec le Comité organisateur, nous avons défini les populations spécifiques, les interventions, les comparaisons et les critères de jugement à rapporter et pour lesquels une recherche bibliographique s'imposait. Les populations étudiées, les interventions et les résultats sont abordés ici en bref. De plus amples détails sur les populations étudiées, les interventions, les comparaisons et les résultats sont disponibles au point 2.3.3. Critères de recherche spécifiques

#### 3.1.1 Populations

La plupart des questions de recherche ne concernaient pas la population générale présentant une hypothyroïdie (subclinique).

Nous avons recherché des études effectuées sur les populations spécifiques suivantes :

- Personnes âgées
- Femmes enceintes
- Femmes avec des problèmes de fertilité
- Sujets avec un goitre multinodulaire euthyroïdien
- Personnes avec un syndrome de fatigue chronique
- Personnes traitées dans le cadre d'une stratégie anti-âge
- Sujets présentant une obésité (et euthyroïdiens)

#### 3.1.2 Interventions

Notre rapport s'est essentiellement concentré sur la lévothyroxine (T4), la seule hormone thyroïdienne enregistrée comme médicament en Belgique.

Cependant, la T3 est parfois utilisée dans la pratique ou demandée par les patients, et elle peut être importée par le pharmacien suite à une demande écrite. Pour cette raison, nous avons également recherché des preuves de l'efficacité et de la sécurité de la T3 dans des indications limitées (voir chapitre 5.6.5 : recommandations sur la T3 vs T4 ; chapitre 11 : anti-âge ; chapitre 12 : syndrome de fatigue chronique ; et chapitre 13 : goitre multinodulaire euthyroïdien). L'utilité de ce traitement doit certainement être remise en question, étant donné le manque de preuves sur son efficacité et sa sécurité à long terme.

Nous avons également cherché des preuves de l'efficacité et de la sécurité de certains compléments alimentaires dans le traitement de l'hypothyroïdie (subclinique).

### 3.1.3 Critères de jugement

Nous nous sommes surtout concentrés sur des critères de jugement forts. Il s'agit de critères de jugement qui sont réellement importants pour le patient, comme la mortalité, la qualité de vie, la charge des symptômes.

Nous avons également rapporté les taux de TSH et de T4. Il importe de souligner qu'il ne s'agit pas de critères de jugement forts. La normalisation de la TSH ne peut pas être le seul but du traitement.

La qualité de vie et la charge des symptômes sont des critères de jugement forts. Cependant, ils sont subjectifs et dès lors plus difficiles à quantifier et plus susceptibles de biais, en particulier si le traitement n'était pas ou incomplètement mis en aveugle. Les études font généralement appel à des échelles de symptômes pour évaluer des symptômes subjectifs et la qualité de vie.

Une échelle fiable est validée et une Différence Importante Minimale (DIM) est définie : la plus petite différence avec laquelle un patient ressent réellement une amélioration.

Nous avons également mentionné les effets indésirables à partir des études. Or, les RCT ne sont généralement pas conçues pour détecter ces effets indésirables. Certains effets indésirables ne se manifestent qu'après un délai considérable et la durée des études est souvent insuffisante pour les mettre en évidence. Certains effets indésirables sont rares et, souvent, le nombre de participants inclus dans l'étude est insuffisant pour les détecter.

## 3.2 Remarques générales

### 3.2.1 Résultats statistiquement non significatifs

Une large majorité des résultats de ce rapport n'étaient pas statistiquement significatifs. Cela signifie-t-il qu'il n'y a réellement pas de différence entre la lévothyroxine et le comparateur ? Si l'étude est de qualité élevée et que l'intervalle de confiance est étroit, il y a de bonnes chances qu'il n'y ait réellement pas de différence en terme d'efficacité. Cependant, il est également possible qu'en réalité, il y ait une différence, mais que l'étude ne soit pas d'envergure suffisante (qu'elle manque de puissance) pour le démontrer. Un intervalle de confiance large est souvent un signe de manque de puissance de l'étude pour détecter une différence dans un critère de jugement donné. La différence réelle peut se situer à n'importe quel endroit au sein de cet intervalle de confiance. Il se peut en outre qu'il y ait en fait une différence, mais que l'étude n'a pas examiné la population, l'intervention ou le critère de jugement adéquat ou qu'elle était conçue de façon méthodologiquement inadéquate.

Nous rapportons un GRADE pour chaque résultat, qui reflète une estimation de la fiabilité du résultat. Il est également important d'en tenir compte pour des résultats statistiquement non significatifs.

### 3.2.2 Anticorps thyroïdiens



Dans le présent rapport, le rôle des anticorps thyroïdiens (comme les anticorps anti-TPO et anti-Tg) n'a été examiné que pour le sujet "grossesse et problèmes de fertilité".

Certains auteurs ont suggéré que les anticorps thyroïdiens pourraient également jouer un rôle dans d'autres populations. La présence d'anticorps thyroïdiens pourrait augmenter le risque futur d'hypothyroïdie(4). La question est de savoir s'il existe une sous-population de sujets avec ces auto-anticorps qui aurait avantage à recevoir un traitement par la lévothyroxine. Ceci n'a pas été adéquatement étudié.

### **3.3 Remarques au sujet de certains chapitres spécifiques**

#### **3.3.1 Guides de pratique**

Nous avons recherché les guides de pratique publiés au cours des 5 dernières années qui émettaient des recommandations au sujet du traitement de l'hypothyroïdie (subclinique) dans différentes populations. Nous avons sélectionné les guides de pratique qui mentionnaient les niveaux de preuve dans leurs recommandations et qui reposaient sur une bonne recherche et une revue systématique de la littérature.

Nous avons fait exception pour les guides de pratique intensément utilisées en pratique comme le guide de pratique de l'ATA, qui ne satisfait sur tous les points pas à nos critères de sélection, mais qui est suivi par des spécialistes du monde entier, ou pour des guides de pratique publiés il y a plus de 5 ans lorsque nous n'en trouvions pas de plus récents couvrant certains sujets.

Nous avons regroupé et comparé les recommandations de différents guides de pratique pour mettre en évidence les similarités et les divergences.

Cependant, il n'était pas toujours évident de savoir si les recommandations s'appliquaient à une population exactement identique de patients. Par exemple, la définition de l'hypothyroïdie subclinique n'était pas la même dans toutes les recommandations et pour toutes les populations. Par conséquent, il est possible que certaines recommandations comparées se réfèrent en réalité à des populations (légèrement) différentes.

Certains guides de pratique (en particulier ceux au sujet des problèmes thyroïdiens au cours de la grossesse et dans le cadre des problèmes de fertilité) sont assez spécialisée par nature. Nous demandons que le Jury tienne compte des missions d'un professionnel de la santé de première ligne en matière de diagnostic, de traitement et de suivi.

#### **3.3.2 Compléments alimentaires**

Nous n'avons pas trouvé de RCT contre placebo ou pas de traitement concernant l'utilisation de compléments alimentaires pour le traitement de l'hypothyroïdie avérée ou subclinique avec un suivi de 6 mois ou plus.

Dès lors, nous avons inclus des études d'une durée plus courte que celle mentionnée comme durée minimale. Nous avons trouvé une étude sur la vitamine D dans l'hypothyroïdie et une étude sur le sélénium dans l'hypothyroïdie subclinique.

Ces études ne font état que de critères de jugement biochimiques et d'aucun critère de jugement fort. Comme nous avons exposé ci-dessus, ces derniers sont indispensables pour évaluer l'impact clinique réel sur les patients.

### 3.3.3 Personnes âgées

Nous n'avons pas trouvé de RCT évaluant l'efficacité et la sécurité de la lévothyroxine chez les sujets âgés présentant une hypothyroïdie avérée.

Les études évaluait la lévothyroxine comme traitement de l'hypothyroïdie subclinique telle que déterminée par le taux de TSH.

Des critères de jugement tels que les symptômes de dépression, fatigue et la fonction cardiaque ont été évalués. Il s'agit en effet de critères cliniques importants.

Or, en moyenne, les participants de l'étude n'avaient initialement pas de charge symptomatique importante. En pratique, on n'envisagerait probablement pas d'instaurer un traitement à la lévothyroxine chez ces patients avec une hypothyroïdie subclinique diagnostiquée exclusivement sur base de résultats biochimiques.

Il est plus probable, en pratique, qu'un patient se présente avec certaines plaintes de fatigue ou de symptômes dépressifs, après quoi une hypothyroïdie subclinique est diagnostiquée sur base des examens.

Il serait utile de vérifier si la lévothyroxine est efficace dans une population avec une hypothyroïdie subclinique ET des symptômes prononcés (comme des symptômes de dépression ou fatigue). Aucune étude n'a été effectuée chez des sujets (âgés) avec une charge symptomatique plus importante.

Une étude a analysé les critères de jugement cardio-vasculaires dans une population plus âgée avec des antécédents de maladie cardio-vasculaire. Cependant, des intervalles de confiance très larges suggèrent que l'étude manquait de puissance pour détecter quelque différence.

Enfin, ces études incluaient très peu de patients avec un taux initial de TSH supérieur à 10 mUI/L, et dès lors nous ne pouvons tirer aucune conclusion au sujet de l'efficacité et de la sécurité de la lévothyroxine chez ces patients. Or, c'est précisément chez les patients avec un taux de TSH supérieur à 10 mUI/L que le guide de pratique NICE 2019 recommande d'envisager le traitement par la lévothyroxine (quel que soit l'âge).

### 3.3.4 Grossesse et problèmes de fertilité

Nous n'avons pas trouvé de RCT évaluant le traitement par la lévothyroxine versus pas de traitement ou placebo chez des femmes enceintes avec une hypothyroïdie avérée, probablement pour des motifs d'éthique.

Nous avons rencontré plusieurs difficultés dans la sélection et la notification des essais concernant le traitement par la lévothyroxine chez les femmes enceintes avec une hypothyroïdie subclinique :

**1) La définition de l'hypothyroïdie (subclinique) chez la femme enceinte ne concorde pas entre les différents guides de pratique et entre les études, et a été modifiée au cours du temps.**

Le seuil pour le diagnostic de l'hypothyroïdie subclinique varie d'une étude à l'autre. L'auto-immunité (statut d'anticorps anti-TPO) est parfois utilisée comme critère pour instaurer un traitement par la lévothyroxine, incluant les femmes euthyroïdiennes, positives pour les anticorps anti-TPO.

**2) La plupart des essais et des synthèses méthodiques ont évalué la lévothyroxine chez la femme enceinte avec (des combinaisons de) plusieurs caractéristiques distinctes supplémentaires.**

- Taux de TSH

- Statut des anticorps anti-TPO
- Fausses-couches à répétition (*recurrent pregnancy loss*, RPL)
- Problèmes de fertilité, avec ou sans reproduction assistée

Il n’y avait pas de synthèses méthodiques de qualité suffisante regroupant toutes les femmes enceintes avec une hypothyroïdie subclinique. La plupart des synthèses méthodiques s’accordaient à dire que les caractéristiques rapportées ci-dessus représentaient différentes populations et que la lévothyroxine pourrait avoir des effets différents chez tous ces groupes de population. Il est douteux que les résultats de ces études puissent être extrapolés à toutes les femmes enceintes (ou à toutes les femmes avec des problèmes de fertilité).

Dans ce document, nous avons décidé de rapporter deux synthèses méthodiques qui incluent les populations qui correspondent le plus aux questions du jury :

- Femmes enceintes euthyroïdiennes et positives pour les anticorps anti-TPO (quel que soit le statut de fausses-couches à répétition, de reproduction naturelle ou assistée)
- Femmes enceintes avec une hypothyroïdie subclinique (quel que soit le statut des anticorps anti-TPO, de fausses-couches à répétition, de reproduction naturelle ou assistée)

Pour ces raisons, certaines études incluses dans les parties sur la grossesse et sur les problèmes de fertilité se chevauchent.

### 3) Les traitements étaient différents entre les études quant à :

- La posologie : certaines études administraient des doses fixes, d’autres une dose adaptée au poids corporel, d’autres adaptaient la dose pour atteindre un taux cible de TSH.
- L’âge gestationnel lors de l’instauration de la lévothyroxine.

D’autres difficultés étaient des problèmes méthodologiques importants dans de nombreuses études, en particulier celles concernant la lévothyroxine au cours de la grossesse.

#### 3.3.5 Goitre multinodulaire euthyroïdien

Nous n’avons pas retrouvé de RCT incluant spécifiquement des participants avec le diagnostic de goitre multinodulaire euthyroïdien.

Nous avons rapporté une synthèse méthodique (Bandeira-Echtler 2014(5)) qui incluait des RCT sur la lévothyroxine pour des nodules thyroïdiens bénins. Les RCT de cette synthèse méthodique incluaient surtout des participants avec le diagnostic d’un nodule bénin solitaire. La plupart spécifiait que les participants devaient également être euthyroïdiens. Aucune ne spécifiait le diagnostic de “goitre multinodulaire euthyroïdien”. Cependant, nous avons choisi de rapporter cette synthèse méthodique, parce que l’introduction de la synthèse déclarait :

*Citation : Un nodule thyroïdien cliniquement solitaire est un gonflement discret au sein d’une glande thyroïde par ailleurs normale à la palpation. La très grande majorité de ces nodules se compose de follicules irrégulièrement agrandis, contenant du colloïde en abondance (nodules adénomateux bénins). Lors de la chirurgie, on constate un goitre multinodulaire chez près de la moitié des individus avec des nodules apparemment solitaires à l’examen clinique.”(5)*

Cependant, il reste incertain si les résultats de cette synthèse méthodique peuvent être appliqués à tous les patients avec un goitre multinodulaire euthyroïdien.

### **3.3.6 Fatigue chronique et stratégie anti-âge**

Nous n'avons pas trouvé de RCT qui étudiait l'emploi de la lévothyroxine, de la triiodothyronine (T3), ou d'une association de T4 et de T3 chez des sujets avec un syndrome de fatigue chronique ou dans une stratégie anti-âge.

Dès lors, l'emploi de T4 et/ou de T3 dans le syndrome de fatigue chronique ou la stratégie anti-âge ne repose sur aucune preuve issue d'essais cliniques.

L'impact de la lévothyroxine sur la fatigue chez les personnes âgées avec une hypothyroïdie subclinique (donc pas le syndrome de fatigue chronique) a également été étudié mais il importe de remarquer qu'il s'agissait de sujets avec une faible charge de symptômes initiale. Nous ne pouvons donc pas tirer de conclusions sur l'efficacité de la lévothyroxine chez les personnes âgées avec la fatigue comme plainte majeure.

### **3.3.7 Obésité**

Nous n'avons pas trouvé de RCT correspondant à nos critères d'inclusion qui examinaient l'efficacité ou la sécurité de la lévothyroxine dans l'obésité (sans hypothyroïdie avérée ou subclinique). Dès lors, l'utilisation de la lévothyroxine pour obtenir une perte de poids n'est soutenue par aucune preuve. Nous avons cité les recommandations d'un guide de pratique concernant le traitement de l'hypothyroïdie à l'aide de la lévothyroxine chez des patients obèses.

## 4 Informations générales sur les guides de pratique sélectionnés

### 4.1 Guides de pratique sélectionnés

Les guides de pratique sélectionnés et leurs abréviations telles qu'utilisées dans le présent rapport sont mentionnés dans les tableaux ci-dessous.

#### 4.1.1 Hypothyroïdie et hypothyroïdie subclinique.

Abbreviation	Guideline
<b>NICE 2019(3)</b>	Thyroid disease: assessment and management; NICE guideline NG145; 2019.
<b>BMJ 2019(6)</b>	Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, et al.; Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline; 2019.
<b>BTA 2016(7)</b>	Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, et al.; Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee; 2016.

Table 1: Selected guidelines and their abbreviations as used in this report.

#### 4.1.2 Hypothyroïdie et femmes enceintes, femmes présentant des problèmes de fertilité

Abbreviation	Guideline
<b>ATA 2017(8)</b>	Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al.; Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum; 2017
<b>ETA 2014(9)</b>	John Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, et al.; European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children; 2014
<b>ETA 2021(10)</b>	Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L et al., European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction, 2021
<b>ASRM 2015(11)</b>	Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; 2015

Table 2: Selected guidelines and their abbreviations as used in this report.

#### 4.1.3 Hypothyroïdie et obésité

Abbreviation	Guideline
--------------	-----------

<b>ESE 2020(12)</b>	Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, et al. ; European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity; 2020
<b>NHG 2020(13)</b>	NHG-werkgroep: Van Binsbergen JJ, Langens FNM, Dapper ALM, et al.; NHG-Standaard, Obesitas (M95) ; 2020.
<b>VA/DoD 2020(14)</b>	Department of Veterans Affairs, Department of Defense ; VA/DoD Clinical practice guideline for the management of adult overweight and obesity ; U.S. 2020.

**Table 3:** Selected guidelines and their abbreviations as used in this report.

#### 4.1.4 Symptomatologie : fatigue chronique

<b>Abbreviation</b>	<b>Guideline</b>
<b>NICE Fatigue(15)</b>	Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management; NICE guideline; NG206; 2021
<b>DEGAM 2017(16)</b>	Müdigkeit; S3-Leitlinie; DEGAM, AWMF 053-002; 2017.

**Table 4:** Selected guidelines and their abbreviations as used in this report.

#### 4.1.5 Symptomatologie : traitement suppressif dans le goitre multinodulaire euthyroïdien

<b>Abbreviation</b>	<b>Guideline</b>
<b>AACE/ACE/AME 2016(17)</b>	Gharib H, Papini E, Garber JR, et al.; American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnostic and the management of thyroid nodules; 2016 update

**Table 5:** Selected guidelines and their abbreviations as used in this report.

## 5 Recommandations des guides de pratique

### 5.1 Hypothyroïdie avérée

*Le groupe de recherche bibliographique n'a pas été prié de rapporter les recommandations au sujet du diagnostic de l'hypothyroïdie, mais quelques informations au sujet du diagnostic ont été retrouvées dans les guides de pratique sélectionnés. Elles sont mentionnées dans le présent document à titre contextuel.*

#### **Diagnostic de l'hypothyroïdie avérée : critères et examens**

Les deux guides de pratique (NICE 2019 et BTA 2016) précisent que le diagnostic de l'hypothyroïdie repose sur des preuves biochimiques d'un taux sérique élevé de TSH et d'un taux réduit de T4 libre.

BTA 2016 ajoute que l'hypothyroïdie primaire ne doit pas être diagnostiquée chez des sujets avec un taux sérique normal de TSH alors que la fonction hypophysaire est par ailleurs intacte. BTA mentionne en outre que la signification des taux sériques perturbés de T3 dans la fourchette de référence ou d'un taux sérique de T3 légèrement réduit est inconnue.

NICE 2019 recommande, pour les adultes chez qui une dysfonction thyroïdienne est suspectée, mais sans dysfonction thyroïdienne secondaire (maladie hypophysaire), de :

- mesurer d'abord la TSH seule.  
ENSUITE
- si le taux de TSH dépasse la fourchette de référence, mesurer la T4 libre dans le même échantillon
- si le taux de TSH est inférieur à la fourchette de référence, mesurer la T4 libre et la T3 libre dans le même échantillon.

En cas de confirmation de l'hypothyroïdie, seul NICE 2019 recommande d'envisager le dosage des anticorps anti-TPO pour les adultes avec un taux de TSH dépassant la fourchette de référence, mais non de répéter le test des anticorps anti-TPO.

En cas de suspicion d'une dysfonction thyroïdienne secondaire (troubles hypophysaires), NICE 2019 recommande d'envisager la mesure de la TSH et de la T4 libre.

Selon NICE 2019, ces examens doivent être répétés (pas avant 6 semaines après le dosage le plus récent) si les symptômes s'aggravent ou si de nouveaux symptômes se développent.

#### **Traitement de l'hypothyroïdie**

Les deux guides de pratique (NICE 2019 et BTA 2016) s'accordent sur la lévothyroxine comme traitement recommandé de l'hypothyroïdie.

Selon NICE 2019, la lévothyroxine doit être envisagée à :

- la dose de 1,6 µg/kg/jour (arrondie aux 25 µg les plus proches) pour les adultes < 65 ans avec une hypothyroïdie primaire et sans antécédents de maladie cardio-vasculaire.
- la dose de 25 à 50 µg/jour avec titration pour les adultes de ≥ 65 et les adultes avec des antécédents de maladie cardio-vasculaire.

BTA 2016 ne mentionne pas de schéma posologique spécifique.

### **Compléments alimentaires**

BTA 2016 (d'après l'ATA) recommande de ne pas utiliser de compléments alimentaires, de nutraceutiques ni d'autres produits en vente libre, ni chez des sujets euthyroïdiens ni en cas d'hypothyroïdie et met particulièrement en garde contre l'administration de doses pharmacologiques d'iode en raison du risque de thyrotoxicose et d'hypothyroïdie (glande thyroïde intacte, susceptible de dérèglement supplémentaire).

NICE 2019 n'était pas à même de faire des recommandations au sujet des compléments d'iode ou de sélénium en raison du manque de preuves.

## 5.2 Hypothyroïdie subclinique

### **Diagnostic de hypothyroïdie subclinique : critères, examens, différentes populations de patients, valeurs seuil**

**Définition** : dans tous les guides de pratique : TSH sérique élevée associée à un taux sérique normal de T4 libre.

*Une fourchette de référence pour un taux normal de TSH est mentionnée dans certains guides de pratique :*

- ASRM 2015 : limite supérieure de la fourchette normale 4,5 – 5,0 mUI/L.
- ASRM 2015 : fourchette de référence du taux sérique de TSH entre 0,41 et 6,10 mUI/L
- BTA 2016 : fourchette de référence du taux sérique entre 0,4 et 4,0 mUI/L.

Les deux guides de pratique posent que les preuves en faveur du rétrécissement de la fourchette de référence du taux sérique de TSH ne sont pas convaincantes.

### **Anticorps anti-TPO :**

- NICE 2019 et BTA 2016 : la présence d'anticorps peut suggérer une maladie thyroïdienne sous-jacente et peut influencer la probabilité d'un retour à la normale de la TSH après le traitement.
- NICE 2019 recommande d'envisager le dosage des anticorps anti-TPO chez les adultes avec un taux de TSH supérieur à la fourchette de référence, mais pas de répéter le dosage des anticorps anti-TPO.

### **T3 :**

- BTA 2016 : la signification de perturbations des taux sériques de T3 dans la fourchette de référence ou de T3 sérique légèrement réduite est inconnue.

### **Différentes populations de patients :**

- NICE 2019 : la plupart des études considéraient un seuil à 65 ans. C'est pourquoi, NICE 2019 a décidé de définir les adultes âgés comme ayant plus de 65 ans, et d'émettre des recommandations séparées pour ce groupe.
- BMJ 2019 : leurs recommandations ne s'appliquent pas aux femmes essayant de devenir enceintes ni à des patients avec un taux de TSH > 20 mUI/L et pourraient ne pas être



applicables aux patients avec des symptômes sévères ou de jeunes adultes (par exemple ceux  $\leq 30$  ans).

#### Seuil de TSH :

- BTA 2016 : un rétablissement spontané chez des sujets avec une hypothyroïdie subclinique est plus probable chez les sujets négatifs pour les anticorps antithyroïdiens, des taux sériques de TSH inférieurs à 10 mUI/L, et au cours des deux premières années après le diagnostic. La distribution de la TSH évolue progressivement vers des taux plus élevés avec l'âge.
- BTA 2016 et ASRM 2015 : la fourchette de référence varie dans diverses communautés ethniques, pendant la grossesse et avec l'âge.

### **Pharmacothérapie pour l'hypothyroïdie subclinique**

NICE 2019 recommande de :

- Considérer la lévothyroxine pour les adultes présentant une hypothyroïdie subclinique et un taux de TSH de 10 mUI/L ou plus lors de 2 mesures différentes à trois mois d'intervalle,
- considérer un essai de 6 mois avec la lévothyroxine pour les adultes de moins de 65 ans avec une hypothyroïdie subclinique et un taux de TSH au-dessus de la fourchette de référence mais inférieur à 10 mUI/L lors de 2 mesures différentes à trois mois d'intervalle **ET** des symptômes d'hypothyroïdie.
- Si les symptômes ne s'améliorent pas, nouvelle mesure de la TSH et adapter la dose; si les symptômes persistent lorsque le taux sérique de TSH est dans la fourchette de référence, envisager d'arrêter la lévothyroxine.

À l'opposé, BMJ 2019 émet une forte recommandation contre les hormones thyroïdiennes chez les adultes présentant une hypothyroïdie subclinique. Chez ces adultes, les cliniciens devraient plutôt surveiller la progression ou la résolution de la dysfonction thyroïdienne. BMJ 2019 remarque également que les guides de pratique recommandent généralement des hormones thyroïdiennes pour les adultes avec des taux de TSH supérieurs à 10 mUI/L et propose une synthèse des recommandations en vigueur provenant de diverses organisations.

ASRM 2015 remarque qu'il n'y a pas d'avantage (profil lipidique et/ou risque cardio-vasculaire) du traitement pour un taux de TSH entre 5 et 10 mUI/L et mentionne que la valeur positivement prédictive de l'hypothyroïdie d'un taux de TSH entre 2,5 et 5 mUI/L est faible alors qu'il existe un risque potentiel (perte osseuse chez les femmes).

En cas de non traitement de l'hypothyroïdie subclinique ou chez les adultes ayant interrompu le traitement par la lévothyroxine pour l'hypothyroïdie subclinique, NICE 2019 recommande de surveiller la TSH et la T4 libre : une fois par an (si les patients présentent des signes suggérant une maladie thyroïdienne sous-jacente) ou une fois tous les 2 à 3 ans (si les patients ne présentent pas de signes suggérant une maladie thyroïdienne sous-jacente). BMJ 2019 propose également des visites régulières et des prises de sang pour suivre la progression ou la résolution sans autres spécifications.

BTA 2016 ne formule aucune recommandation ni commentaire au sujet de la prise en charge de l'hypothyroïdie subclinique.

### **Compléments alimentaires**

Aucun guide de pratique n'a formulé de recommandations spécifiques au sujet de l'emploi de compléments alimentaires en cas d'hypothyroïdie subclinique.

## 5.3 Hypothyroïdie chez les personnes âgées

### Diagnostic de l'hypothyroïdie subclinique et avérée chez les personnes âgées

Aucun guide de pratique ne formule de recommandations spécifiques au sujet de critères pour le diagnostic de l'hypothyroïdie subclinique ou avérée chez les personnes âgées.

### Prise en charge de l'hypothyroïdie chez les personnes âgées

NICE 2019 recommande d'envisager l'instauration de la lévothyroxine à la dose de 25 à 50 µg par jour, avec une titration pour les adultes âgés de 65 ans et plus et les adultes avec des antécédents de maladie cardio-vasculaire.

### Prise en charge de l'hypothyroïdie subclinique chez les personnes âgées

BMJ 2019 ainsi que NICE 2019 ne recommandent pas un traitement de routine avec la lévothyroxine pour l'hypothyroïdie subclinique chez les adultes âgés.

NICE 2019 pose que la lévothyroxine doit être prise en considération pour (tous) les adultes avec un taux de TSH de 10 mUI/L ou plus, mais pas pour les adultes âgés de 65 ans et plus avec une TSH dépassant la fourchette de référence mais inférieure à 10 mUI/L.

Le comité BMJ 2019 admet que la possibilité de nuire contribue à une forte recommandation contre le traitement de routine à la lévothyroxine. BMJ 2019 mentionne également qu'il existe une grande certitude qu'il n'y a guère de différence en qualité de vie en général, symptômes liés à la thyroïde, symptômes dépressifs, fatigue, fonction cognitive, force musculaire, et indice de masse corporelle.

BTA 2016 suggère que, chez les sujets âgés, des taux sériques plus élevés de TSH et réduits de T4 libre mais dans la fourchette euthyroïdienne sont associés à un risque réduit de nombreux effets indésirables, notamment la mortalité.

### Suivi de l'hypothyroïdie chez les personnes âgées

Aucun des guides de pratique ne formule de recommandations spécifiques au sujet du suivi de l'hypothyroïdie subclinique ou avérée chez les personnes âgées.

## 5.4 Hypothyroïdie chez les femmes enceintes et les femmes ayant des problèmes de fertilité

### 5.4.1 Femmes enceintes

Aucun commentaire spécifique ni recommandation n'a été formulée par les guides de pratique NICE 2019 ou BMJ 2019 concernant la grossesse, à l'exception de NICE 2019 qui formule une recommandation générale pour informer comment une maladie thyroïdienne et les médicaments peuvent affecter une grossesse et la fertilité.

### **Diagnostic de l'hypothyroïdie subclinique et avérée : critères, dépistage**

#### Critères

BTA 2016, ATA 2017 et ETA 2014 recommandent la détermination de fourchettes de référence spécifiques trimestrielles basées sur la population pour le TSH sérique. La détermination des fourchettes de référence, par l'évaluation des données de la population locale représentatives de la pratique d'un prestataire de soins de santé, ne devrait inclure que les femmes enceintes sans troubles thyroïdiens connus, avec un apport optimal d'iode et un statut négatif pour les anticorps anti-TPO (ATA 2017).

Si des fourchettes de référence de la TSH internes ou transférables spécifiques pour la grossesse ne sont pas disponibles,

- BTA 2016 propose la fourchette de référence de la TSH sérique :
  - 0,4–2,5 mUI/L au cours du premier trimestre
  - 0,4–3,0 mUI/L au cours des deuxième et troisième trimestres
- ATA 2017 propose une limite supérieure de référence d'environ 4,0 mUI/L
- ETA 2014 propose une limite supérieure de référence de :
  - 2,5 mUI/L au premier trimestre ;
  - 3,0 mUI/L au deuxième trimestre ;
  - 3,5 mUI/L au troisième trimestre.

Les fourchettes de référence spécifiques pour les méthodes et les trimestres au cours de la grossesse doivent être appliquées à la mesure de la T4 libre sérique (ATA 2017, ETA 2014).

#### Dépistage

ATA 2017 ainsi que ETA 2014 mentionnent les effets bénéfiques du traitement par la lévothyroxine sur les critères de jugement obstétricaux mais font également état de preuves insuffisantes concernant le dépistage de taux anormaux de TSH au début de la grossesse, et donc :

- ATA 2017 manque de formuler quelque recommandation, ni pour ni contre mais recommande de doser la TSH sérique en présence d'un des facteurs de risque suivants :

1. Antécédents d'hypothyroïdie/hyperthyroïdie ou présence de symptômes/signes de dysfonctionnement thyroïdien
2. Positivité connue d'anticorps ou présence d'un goitre
3. Antécédents d'irradiation de la tête et du cou ou de chirurgie thyroïdienne
4. Age > 30 ans
5. Diabète de type 1 ou autres troubles auto-immunitaires
6. Antécédents de fausse couche, accouchement prématuré, infertilité
7. Grossesses multiples précédentes ( $\geq 2$ )
8. Antécédents familiaux de maladie auto-immunitaire thyroïdienne ou de dysfonction thyroïdienne
9. Obésité morbide ( $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ )

10. Prise d'amiodarone ou de lithium, ou administration récente de produits de contraste radiologiques iodés

11. Résidence dans un territoire connu pour une carence modérée à sévère en iode

- ETA 2014 ne recommande pas de dépistage systématique pour l'hypothyroïdie subclinique, mais ajoute que la majorité des auteurs (C.D., A.H.-D., J.L., R.N.) recommandent un dépistage systématique en raison des effets bénéfiques du traitement par la lévothyroxine sur une hypothyroïdie avérée méconnue, sur les critères de jugement obstétricaux et le fait qu'une approche ciblée passera à côté d'un important pourcentage de femmes avec une hypothyroïdie subclinique, en particulier les femmes légèrement carencées en iode.

ATA 2017 ne recommande pas un dépistage universel pour détecter des taux faibles de T4 libre chez les femmes enceintes. Les femmes enceintes devraient plutôt être dépistées verbalement lors de la visite prénatale initiale, à la recherche de tout antécédent de dysfonction thyroïdienne.

ASRM 2015 ne recommande pas de tester les anticorps anti-TPO en routine, mais admet que les tests peuvent être envisagés si des valeurs de TSH sont plusieurs fois  $> 2,5$  mIU/L ou lorsque des facteurs de risque de maladie thyroïdienne sont présents. Si des anticorps anti-TPO sont détectés, il importe de vérifier le taux de TSH et un traitement est à envisager si le taux de TSH dépasse 2,5 mUI/L.

#### Diagnostic

ETA 2014 recommande de mesurer la TSH au début de la grossesse. Si la TSH est élevée, la T4 libre et les anticorps anti-TPO doivent être mesurés. Face à une TSH élevée et des anticorps anti-TPO négatifs, les anticorps anti-Tg doivent être mesurés. ATA 2017 recommande d'évaluer le statut d'anticorps anti-TPO chez les femmes enceintes lorsque le taux de TSH dépasse 2,5 mUI/L.

Les dosages de la T4 totale et de la T4 libre conviennent tous deux comme test de la fonction thyroïdienne au cours de la grossesse (ETA 2014).

La mesure de la T4 totale (avec une fourchette de référence adaptée à la grossesse) est une façon très fiable d'estimer les taux d'hormone au cours de la dernière partie de la grossesse. Une estimation précise des taux de T4 libre est également possible en calculant un index T4 libre (ATA 2017).

## Prise en charge de l'hypothyroïdie

### Hypothyroïdie avérée

BTA 2016, ATA 2017 et ETA 2014 recommandent le traitement de l'hypothyroïdie avérée avant la conception et au cours de la grossesse à l'aide de T4, en vue d'atteindre la fourchette de référence. Il est judicieux de cibler un taux de TSH dans la moitié inférieure de la fourchette de référence spécifique du trimestre (ATA 2017) ou en-dessous de 2,5 mUI/L (ATA 2017 et ETA 2014).

### Femmes hypothyroïdiennes déjà traitées à l'aide de lévothyroxine avant la conception

L'augmentation de la lévothyroxine peut varier de 25 à 50%, selon l'étiologie de l'hypothyroïdie et les taux de TSH avant la grossesse (ETA 2014).

ATA 2017 recommande d'augmenter la dose de LT4 d'environ 20 à 30% (c'est-à-dire deux comprimés supplémentaires par semaine en plus de la dose actuelle du patient) et de le notifier d'urgence au soignant pour un dosage rapide et une évaluation par après.

### Hypothyroïdie avérée après l'accouchement

ATA 2017 recommande de réduire la LT4 à la dose d'avant la conception. Un test supplémentaire de la fonction thyroïdienne doit être effectué environ 6 semaines après l'accouchement.

Les femmes chez qui la LT4 est instaurée au cours de la grossesse entrent en ligne de compte pour interrompre la LT4, en particulier lorsque la dose de LT4 est  $\leq 50 \mu\text{g}/\text{jour}$ . Si la LT4 est interrompue, la TSH sérique doit être évaluée dans les 6 semaines environ.

### Hypothyroïdie subclinique

ETA 2014 recommande en général un traitement par la lévothyroxine de la hypothyroïdie subclinique apparaissant avant la conception ou durant la grossesse.

- La LT4 doit assurer la normalisation des taux de TSH dans du sérum maternel dans la fourchette de référence spécifique du trimestre de la grossesse ou un taux de TSH  $< 2,5 \text{ mUI/L}$  pour les femmes désirant concevoir.
- Pour les patientes nouvellement diagnostiquées avec une hypothyroïdie subclinique au cours de la grossesse, une dose initiale de  $1,20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$  est recommandée (ETA 2014).

ARSM 2015 recommande de traiter lorsque la TSH est  $> 2,5 \text{ mUI/L}$  au cours du premier trimestre de la grossesse.

ATA 2017 formule des recommandations en fonction de la fourchette :

- Le traitement par LT4 est recommandé pour
  - Les femmes positives pour les anticorps anti-TPO avec une TSH supérieure à la fourchette spécifique de la grossesse.
  - Les femmes négatives pour les anticorps anti-TPO avec une TSH supérieure à  $10,0 \text{ mUI/L}$ .
- Le traitement par LT4 peut être envisagé pour :
  - Les femmes positives pour les anticorps anti-TPO avec un taux de TSH  $> 2,5 \text{ mUI/L}$  et en-dessous de la limite supérieure de la fourchette de référence spécifique de la grossesse.

- Les femmes négatives pour les anticorps anti-TPO et les femmes négatives pour les anticorps anti-TPO avec un taux de TSH supérieur à la fourchette spécifique de la grossesse et inférieur à 10,0 mUI/L.
- Le traitement par LT4 n'est pas recommandé pour les femmes négatives aux anticorps anti-TPO avec une TSH normale (TSH dans la fourchette de référence spécifique de la grossesse ou < 4,0 mUI/L si indisponible).

#### Hypothyroïdie subclinique après l'accouchement

ETA 2014 recommande de réduire la dose de LT4 à la dose d'avant la conception.

Les femmes diagnostiquées avec une hypothyroïdie subclinique au cours de la grossesse avec une TSH inférieure à 5 mUI/L et négatives pour les anticorps anti-TPO pourraient arrêter la lévothyroxine après l'accouchement, avec un contrôle de la fonction thyroïdienne 6 semaines après l'accouchement.

Les femmes diagnostiquées avec une hypothyroïdie subclinique au cours de la grossesse doivent être réévaluées 6 mois et 1 an après l'accouchement afin d'établir les besoins persistants de lévothyroxine (ETA 2014).

#### Autres préparations d'hormone thyroïdienne

BTA 2016 émet des recommandations spécifiques contre le traitement par l'association LT4 + LT3 au cours de la grossesse. ATA 2017 et ETA 2014 ne recommandent pas d'autres préparations thyroïdiennes que la T4, telles que la T3 ou la poudre de thyroïde.

### Rôle des compléments alimentaires ?

#### Iode

ATA 2017 et ETA 2014 ainsi que l'OMS (comme mentionné dans ATA 2017) recommandent un apport quotidien d'iode de 250 µg durant la grossesse et la lactation. Cette dose ne peut dépasser 500 µg/jour. Tous deux remarquent que ceci est habituellement réalisé par une supplémentation avec une formule contenant 150 µg d'iode/jour, idéalement dès avant la conception.

ATA 2017 recommande de l'iodure de potassium comme forme iodée, 3 mois avant une grossesse envisagée, et constate que les stratégies peuvent exiger une adaptation selon le pays d'origine.

ATA 2017 met particulièrement en garde contre des compléments alimentaires comme des algues et certaines préparations d'iode qui peuvent contenir de très grandes quantités d'iode (plusieurs milliers de fois la limite quotidienne supérieure).

L'Institute of Medicine (comme mentionné dans ATA 2017) recommande comme cibles pour l'apport total individuel d'iode (alimentaire et complément) :

- 150 µg/jour pour les femmes planifiant une grossesse,
- 220 µg/jour pour les femmes enceintes,
- 290 µg/jour pour les femmes donnant le sein,
- La limite supérieure tolérable de l'apport quotidien en iode est de 1100 µg/jour chez tous les adultes, y compris les femmes enceintes.

ATA 2017 remarque que de nombreux pays d'Europe, **y compris la Belgique**, la république Tchèque, le Danemark, la France, la Lettonie, la Norvège, l'Espagne et le Royaume-Uni ont enregistré une carence significative en iode dans leurs populations enceintes.

Dans des pays pauvres et des régions où l'incorporation d'iode dans le sel ni les compléments quotidiens d'iode ne sont réalisables, une dose annuelle unique d'environ 400 mg d'huile iodée peut être administrée aux femmes enceintes et aux femmes en âge de procréer comme mesure temporaire de protection des populations vulnérables. Ceci ne devrait pas être appliqué comme stratégie à long terme ou dans les régions où d'autres options sont disponibles (ATA 2017).

ATA 2017 pose qu'il n'est pas nécessaire d'instaurer une supplémentation en iode chez les **femmes enceintes traitées pour une hyperthyroïdie** ou prenant de la LT4.

ETA 2014 spécifie également que l'efficacité et les effets indésirables de la prophylaxie iodée avec ou sans traitement par la lévothyroxine restent à établir chez les femmes avec une **hypothyroïdie subclinique**.

#### Sélénium

ATA 2017 ne recommande pas la supplémentation en sélénium pour le traitement des femmes positives pour les anticorps anti-TPO durant la grossesse.

### **Suivi de l'hypofonction thyroïdienne chez les femmes enceintes**

ATA 2017 recommande de suivre les **femmes avec une hypothyroïdie subclinique avérée** (traitée ou non) ou **celles à risque** d'hypothyroïdie (comme les patientes euthyroïdiennes mais positives pour les anticorps anti TPO ou anti-Tg, après une héli-thyroïdectomie, ou traitées à l'iode radioactif) avec :

- une mesure de la TSH sérique toutes les 4 semaines jusqu'à la mi-grossesse.
- au moins une fois vers les 30 semaines de grossesse.

ETA 2014 recommande de suivre l'**hypothyroïdie subclinique** durant la grossesse en contrôlant les taux de TSH :

- toutes les 4 à 6 semaines au cours du premier trimestre
- une fois pendant le deuxième et troisième trimestre

Pour les femmes avec une hypothyroïdie traitée de façon adéquate, ATA 2017 ne recommande aucun autre test maternel ni fœtal (comme des échographies fœtales en série, tests anténatals et/ou prise de sang ombilical) au-delà de la mesure de la fonction thyroïdienne maternelle, sauf besoin en raison d'autres circonstances de la grossesse. Les femmes présentant une maladie de Graves' effectivement traitée par ablation à l'aide d'iode 131 ou chirurgie font exception. Elles exigent un suivi des anticorps des récepteurs de la TSH (anti-TR).

Pour les **femmes hypothyroïdiennes** traitées par LT4 qui **planifient une grossesse**, ATA 2017 recommande d'évaluer la TSH sérique avant la conception, et d'ajuster la dose de LT4 pour obtenir un taux de TSH entre la limite de référence inférieure et 2,5 mUI/L.

## **5.4.2 Femmes présentant des problèmes de fertilité**

### **Relation entre l'hypofonction thyroïdienne et les problèmes de fertilité**

#### Hypothyroïdie avérée

ETA 2021 suggère que l'hypothyroïdie avérée est associée à un risque accru d'effets indésirables sur la fertilité ainsi que des complications précoces ou tardives au cours de la grossesse.

#### Hypothyroïdie subclinique

ASRM 2015 rapporte qu'il y a insuffisamment de preuves que l'hypothyroïdie subclinique (définie comme un taux de TSH > 2,5 mUI/L avec une T4 libre normale) serait associée à une infertilité. C'est également suggéré par ETA 2021. Cependant, ETA 2021 remarque que l'association avec des critères de jugement défavorables en matière de fertilité semblent apparaître à des taux de TSH > 4,0 mUI/L.

#### Auto-immunité

Selon ASRM 2015 il y a de bonnes preuves que l'auto-immunité thyroïdienne est associée avec des fausses couches et des preuves crédibles qu'elle est associée à une infertilité. ETA 2021 rapporte une prévalence accrue d'anticorps anti-thyroïdiens (TAI) (essentiellement anti-TPO) chez les femmes avec des fausses couches à répétition et une fertilité réduite et associée avec des taux réduits d'hormone anti-müllérienne (AMH).

#### **Dépistage de l'hypofonction thyroïdienne chez les femmes avec des problèmes de fertilité**

ATA 2017 pose qu'il n'y a pas de preuves suffisantes pour recommander pour ou contre un dépistage systématique de taux anormaux de TSH avant la conception, à l'exception de femmes envisageant une reproduction assistée ou celles présentant une positivité d'anticorps anti-TPO.

Tant ATA 2017 que ETA 2021 recommandent l'évaluation de la TSH sérique pour toutes les femmes cherchant de l'aide pour une infertilité. Le même point de vue est considéré comme raisonnable par ASRM 2015.

ETA 2021 recommande également le dépistage d'anticorps anti-TPO et mentionne que les anticorps anti-Tg peuvent être ajoutés systématiquement, selon les règles des autorités réglementaires locales. ETA 2021 suggère un dépistage des anticorps anti-Tg chez les femmes à fertilité réduite avec des taux de TSH > 2,5 mUI/L et sans taux accru d'anticorps anti-TPO.

ETA 2021 recommande également le dépistage de la TSH sérique et de l'auto-immunité chez

- les femmes avec une insuffisance ovarienne primaire (POI) et une réserve ovarienne réduite (DOR),
- les femmes subfertiles avec une subfertilité inexplicée,
- les femmes subfertiles à la fin de leur âge de procréation (c'est-à-dire  $\geq 35$  ans).

ASRM 2015 ne recommande pas le dosage systématique des anticorps anti-TPO mais suggère de le considérer si les valeurs de la TSH sont plusieurs fois > 2,5 mUI/L ou en présence d'autres facteurs de risque de maladie thyroïdienne.

ASRM estime également que, si des anticorps anti-TPO sont détectés, les taux de TSH doivent être vérifiés.

#### **Prise en charge de l'hypofonction thyroïdienne**



### Hypothyroïdie avérée

ATA 2017 et ETA 2021 s'accordent à recommander le traitement par la LT4 pour les femmes infertiles avec une hypothyroïdie avérée et qui désirent une grossesse.

### Hypothyroïdie subclinique

ATA 2017 pose qu'il n'y a pas de preuves suffisantes pour déterminer si le traitement par la LT4 améliore la fertilité chez les femmes présentant une hypothyroïdie subclinique, négatives pour les auto-anticorps thyroïdiens et qui tentent une conception naturelle (sans techniques de reproduction assistée). Elle reconnaît qu'il pourrait être envisagé en raison de sa capacité de prévenir la progression vers une hypothyroïdie plus significative une fois la grossesse obtenue et le risque minimum inhérent aux doses faibles (25 à 50 µg/jour).

Par contre, ETA 2021 et ARSM 2015 recommandent un traitement par LT4 lorsque les valeurs de la TSH dépassent 4,0 mUI/L pour maintenir les taux en-dessous de 2,5 mUI/L.

ASRM 2015 ajoute que si les taux de TSH avant la grossesse se situent entre 2,5 et 4 mUI/L, les options de prise en charge comprennent soit le suivi des taux, et le traitement lorsque la TSH > 4 mUI/L, ou le traitement à la lévothyroxine pour maintenir la TSH < 2,5 mUI/L.

### Auto-immunité

ATA 2017 manque de formuler quelque recommandation au sujet du traitement par LT4 pour les femmes **euthyroïdiennes** non enceintes, positives pour les auto-anticorps thyroïdiens qui tentent une conception naturelle (sans TRA) étant donné que les preuves sont insuffisantes pour déterminer s'il améliore la fertilité.

ETA 2021 :

- recommande le traitement par LT4 chez les femmes avec des anticorps thyroïdiens et des taux de **TSH > 4,0 mUI/L** pour maintenir les taux de TSH < 2,5 mUI//L.
- suggère le traitement au cas par cas par LT4 chez les femmes subfertiles avec des anticorps thyroïdiens et un taux sérique de **TSH > 2,5 mUI/L** pour permettre une réserve ovarienne optimisée et un développement embryonnaire optimisé.

ARSM 2015 affirme considérer le traitement si des **anticorps anti-TPO** sont détectés **et le taux de TSH dépasse 2,5 mUI/L**.

### Rôle des compléments alimentaires

Aucun guide de pratique ne formule de recommandations spécifiques au sujet de l'emploi de compléments alimentaires pour une hypofonction thyroïdienne chez les femmes avec des problèmes de fertilité.

### Suivi de l'hypofonction thyroïdienne chez les femmes ayant des problèmes de fertilité

Aucun guide de pratique ne formule de recommandations spécifiques concernant le suivi de la fonction thyroïdienne chez les femmes présentant des problèmes de fertilité.

## 5.5 Hypothyroïdie et poids corporel

### **Relation entre l'hypothyroïdie et le poids corporel/modification de la fonction thyroïdienne dans l'obésité**

NICE 2019 et BMJ 2019 ne formulent aucune recommandation spécifique ni commentaires.

ESE 2020 est un guide de pratique concernant le bilan endocrinien dans l'obésité qui a spécifiquement discuté le lien entre la fonction thyroïdienne et le poids corporel. D'autres guides de pratique étaient plus généralisés sur l'obésité et n'ont pas fait état de cette relation.

ESE 2020 recommande que la perte de poids dans l'obésité soit mise au premier plan comme la clef pour rétablir les perturbations hormonales.

- Prévalence accrue de l'hypothyroïdie subclinique, démontrée dans l'obésité
- L'obésité n'est pas provoquée par d'autres maladies endocriniennes ni troubles hormonaux
- Pour la plupart des hormones (TSH, cortisol, testostérone), l'équilibre correct est rétabli après la perte de poids.
- L'hypothyroïdie contribue à un profil lipidique défavorable, et augmente potentiellement le risque vasculaire.
- Le traitement de l'hypothyroïdie avérée ne produit qu'une perte de poids modeste (habituellement moins de 10%), ce qui indique que l'obésité sévère n'est généralement pas secondaire à l'hypothyroïdie.
- Des études longitudinales suggèrent que des changements des hormones thyroïdiennes sont un effet secondaire de l'augmentation de poids corporel plutôt que sa cause. Ce qui suggère que, dans l'obésité, l'augmentation de la TSH sérique (en absence d'auto-anticorps thyroïdiens) est probablement une réponse adaptative plutôt que l'effet primaire.

### Dépistage

ESE 2020 recommande que tous les patients obèses soient testés pour la fonction thyroïdienne, tout en tenant compte de médicaments ou de compléments alimentaires interférant avec les mesures hormonales. Des avis similaires ont été formulés par VA/DoD 2020 et NHG 2020.

### **Prise en charge de l'hypothyroïdie chez les patients obèses**

ESE 2020 recommande qu'une hypothyroïdie avérée (TSH élevée et T4 libre réduite) soit traitée en cas d'obésité, quel que soit le statut d'anticorps.

ESE 2020 : les mêmes valeurs normales des taux d'hormones valent pour les patients obèses que pour les sujets de poids normal.

VA/DoD 2020 : la normalisation de l'état d'hypothyroïdie est associée à une faible perte de poids (typiquement moins d'1 kg), qui ne persiste pas au-delà de 12 à 24 mois.

BTA 2016 (d'après l'ATA) considère que les preuves des avantages sont insuffisantes pour recommander que le traitement par LT4 soit ciblé pour atteindre un taux sérique de TSH dans le bas de la normale et un taux sérique de T3 dans le haut de la normale chez les patients avec une hypothyroïdie, y compris ceux en excès pondéral.

NICE 2019 et BMJ 2019 ne formulent aucune recommandation spécifique ni commentaires.

### **Hormones thyroïdiennes pour les patients obèses sans hypothyroïdie**

BTA 2016 (d'après l'ATA) et ESE 2020 recommandent de ne pas traiter l'obésité à l'aide de LT4 ou de LT3 chez les sujets euthyroïdiens.

Va/DoD 2020, bien que ne faisant pas de recommandation formelle, met en garde contre les risques (en particulier cardiaques, oculaires, osseux et neuropsychiatriques) associés à une hyperthyroïdie et mentionne que la création intentionnelle d'un état d'hyperthyroïdie est fortement déconseillé pour une perte de poids.

NICE 2019 et BMJ 2019 ne formulent aucune recommandation spécifique ni commentaires.

## **5.6 Approche basée sur la symptomatologie versus paramètres biochimiques**

### **5.6.1 Symptomatologie ou paramètres biochimiques**

#### **Symptomatologie et paramètres biochimiques**

##### Hypothyroïdie

NICE 2019 et BTA 2016 : le but est de maintenir les taux de TSH dans la fourchette de référence lors du traitement de l'hypothyroïdie primaire. Les deux guides recommandent de considérer un bien-être optimal (en ajustant la dose de lévothyroxine si les symptômes persistent (NICE 2019) et pour éviter un surtraitement (thyrotoxicose iatrogène).

NICE 2019: le retour du taux de TSH à la fourchette de référence peut prendre 6 mois.

BTA 2016 (d'après l'ATA) :

- Les symptômes seuls manquent de sensibilité et de spécificité et ne sont dès lors pas recommandés pour juger du caractère adéquat du remplacement en l'absence d'une évaluation biochimique. Les symptômes doivent être suivis, mais considérés dans le contexte des valeurs de la TSH sérique, des comorbidités pertinentes et d'autres causes potentielles.
- Les données font défaut sur les instruments établis utilisés pour la mesure des symptômes de l'hypothyroïdie, pour leur sensibilité et leur spécificité dans le contexte clinique quotidien pour recommander leur utilisation en clinique de routine.

BTA 2016 (d'après l'ATA) recommande de prendre en compte les symptômes des patients et d'évaluer d'autres causes si les patients traités pour une hypothyroïdie mais avec un taux sérique de TSH normal continuent de percevoir un état de santé suboptimal. Ils suggèrent (d'après l'ATA) la vigilance envers une maladie chronique, la présence de maladies auto-immunitaires associées, d'une auto-immunité thyroïdienne en soi (indépendamment de la fonction thyroïdienne), et l'inadéquation du traitement par LT4 pour la restauration des taux physiologiques de T4 et de T3 dans le sérum et les tissus comme explication de la persistance des symptômes.

Selon BTA 2016 (d'après l'ATA), les preuves de bénéfices sont insuffisantes pour recommander qu'un traitement par LT4 soit ciblé pour atteindre des taux sériques de TSH dans le bas de la

normale ou un taux sérique de T3 dans le haut de la normale chez les patients avec une hypothyroïdie.

BTA 2016 (d'après l'ATA) ne recommande pas le taux sérique de T3 comme cible thérapeutique dans la prise en charge de l'hypothyroïdie. La signification des perturbations des taux sériques de T3 au sein de la fourchette de référence, ou d'un taux sérique de T3 légèrement réduit, n'est pas connue.

BTA 2016 (d'après l'ATA) ne recommande pas les biomarqueurs tissulaires de l'action de l'hormone thyroïdienne pour l'utilisation en clinique de routine, hors du contexte de la recherche.

NICE 2019 recommande de surveiller les symptômes et "Si les symptômes ne s'améliorent pas après avoir commencé la lévothyroxine, mesurer à nouveau la TSH et si le taux reste élevé, ajuster la dose. Si les symptômes persistent alors que la TSH sérique est dans la plage de référence, envisager d'arrêter la lévothyroxine et suivre les recommandations sur la surveillance de l'hypothyroïdie subclinique non traitée et la surveillance après l'arrêt du traitement. "

BMJ 2019 recommande de ne pas traiter l'hypothyroïdie subclinique et ne formule dès lors aucune recommandation ni commentaire au sujet de l'évaluation du traitement.

## 5.6.2 Fatigue

### **Fatigue**

BTA 2016 (d'après l'ATA) recommande de ne pas traiter par LT4 chez les patients présentant des symptômes non spécifiques et des marqueurs biochimiques normaux de la fonction thyroïdienne, comme la LT4 n'a pas de rôle à jouer dans une telle situation. NICE fatigue recommande également de ne pas donner quelque médicament ou complément pour corriger un syndrome de fatigue chronique.

Tant NICE fatigue que DEGAM 2017 recommandent d'effectuer un test de laboratoire, y compris le dosage de la TSH si la fatigue chronique est de premier abord inexplicée.

NICE 2019 et BMJ 2019 ne formulent aucune recommandation spécifique ni commentaires.

## 5.6.3 Anti-âge

### **Anti-âge**

BTA 2016 (d'après l'ATA) se prononce contre l'utilisation du traitement par la LT4 chez les patients présentant des symptômes non spécifiques et des marqueurs biochimiques normaux de la fonction thyroïdienne, étant donné qu'il n'existe aucun rôle pour la LT4 dans cette situation.

NICE 2019 et BMJ 2019 ne formulent aucune recommandation spécifique ni commentaires concernant une stratégie anti-âge.

## 5.6.4 Traitement supprimeur en cas de goitre multinodulaire euthyroïdien

### Traitement supprimeur en cas de goitre multinodulaire euthyroïdien

NICE 2019 ne recommande pas de traitement pour les adultes avec un agrandissement non malin de la thyroïde, une fonction thyroïdienne normale et des symptômes légers ou absents, sauf en cas de difficultés respiratoires ou d'inquiétude clinique, par exemple, en raison d'un rétrécissement marqué des voies respiratoires (NICE 2019).

AACE/ACE/AME 2016 ne recommande pas le traitement supprimeur pour des nodules bénins mais **recommande un remplacement non supprimeur de LT4** pour les jeunes patients avec une hypothyroïdie subclinique et des nodules bénins. Le traitement non supprimeur par LT4 ou la supplémentation en iode peut être envisagée pour les jeunes patients avec un petit goitre nodulaire et des taux de TSH en haut de la normale.

Un traitement non supprimeur par LT4 n'est pas recommandé pour prévenir une rechute après une lobectomie lorsque la TSH sérique reste dans la fourchette normale.

NICE 2019 et BTA 2016 ne formulent aucune recommandation spécifique ni commentaires.

## 5.6.5 T3 versus T4

### T3 versus T4

NICE 2019 et BTA 2016 (d'après l'ATA et l'ETA) recommandent tous deux la LT4 comme traitement de première ligne de l'hypothyroïdie.

### Autres préparations d'hormones thyroïdiennes

NICE 2019 recommande de ne pas proposer la liothyronine (seule ou en association) ou un extrait naturel de thyroïde pour l'hypothyroïdie primaire, en raison du manque de preuves qu'il apporte des avantages sur la monothérapie par lévothyroxine, et parce que les effets indésirables à long terme sont incertains.

Tout en ne formulant pas de recommandations formelles, BTA 2016 signale (d'après l'ATA) qu'il existe des preuves non convaincantes pour appuyer l'emploi en routine de LT3 ou d'extraits thyroïdiens et qu'il existe des inquiétudes potentielles quant à leur sécurité. BTA 2016 ajoute (d'après l'ATA) que des essais cliniques contrôlés, à long terme, utilisant une forme à action plus prolongée de la LT3 s'imposent, avant d'envisager l'approbation du traitement par LT3 synthétique en routine clinique.

### Traitement combiné par LT4 + LT3

Tant BTA 2016 que NICE 2019 recommandent de ne pas utiliser l'association LT4 + LT3 chez les patients avec une hypothyroïdie. LT4 + LT3 n'est pas recommandée durant la grossesse ni chez les patients présentant des arythmies cardiaques (BTA 2016, d'après l'ATA).

BTA 2016 ajoute :

- En cas de suspicion d'allergie à un excipient d'une préparation standard d'hormone thyroïdienne impossible à éviter, il peut être judicieux d'utiliser des produits combinés (d'après l'ATA).
- LT4 + LT3 devrait être considérée comme **une approche expérimentale** chez les patients hypothyroïdiens compliants, traités par LT4 présentant des plaintes persistantes malgré des valeurs sériques de la TSH dans la fourchette de référence (d'après l'ETA). Aucun essai ne doit être entrepris hors des études formelles (d'après l'ATA).
- Si un essai est administré,
  - Les patients doivent, sans ambiguïté, ne pas avoir bénéficié de la LT4,
  - Il doit être entrepris après discussion ouverte sur les avantages incertains, les risques probables de sur-remplacement et le manque de données de sécurité à long terme, et le consentement du patient doit être documenté,
  - Il doit être supervisé par des endocrinologues accrédités.
- Les recherches futures visant à déterminer s'il existe des sous-groupes de population traités pour une hypothyroïdie et qui pourraient bénéficier d'un traitement combiné sont encouragées (d'après l'ATA).
- Il se peut que de nombreux cliniciens ne pensent pas qu'un essai de traitement avec l'association LT4/LT3 soit justifié. Leur jugement clinique doit être considéré comme valide.
- La préférence pour le traitement combiné par LT4 + LT3 peut être influencée par des polymorphismes des gènes de voies de synthèse de l'hormone thyroïdienne, spécifiquement les transporteurs et désiodinases de l'hormone thyroïdienne (d'après l'ETA). Cependant, une détermination génétique n'est pas recommandée (d'après l'ATA) comme guide de sélection du traitement.

BTA 2016 donne également des recommandations (d'après l'ETA) pour l'administration et le suivi du traitement combiné par LT4 + LT3 :

- Instaurer LT4 + LT3 au rapport pondéral entre 13 :1 et 20 :1 de LT4/LT3.
- La LT4 peut être administrée en une dose quotidienne, et la dose quotidienne de LT3 doit (si possible) être répartie en deux doses, une avant le petit-déjeuner, et la plus importante avant le coucher.
- Les préparations combinées disponibles contiennent un rapport LT4/LT3 inférieur à 13:1. Il est donc recommandé d'utiliser des comprimés séparés de LT4 et de LT3.
- LT4 + LT3 doit être suivi par des tests de fonction thyroïdienne LT4 et LT3 dans des échantillons de sang prélevés avant la dose matinale, et ciblant une fourchette normale.
- Si un ajustement de la dose du traitement combiné LT4 + LT3 est nécessaire pour atteindre des taux sériques dans la fourchette normale, il est préférable de modifier la dose de LT3.
- Interrompre le traitement après 3 mois en l'absence d'amélioration.

## 5.7 Suivi, effets indésirables et interactions médicamenteuses

### Suivi du traitement

NICE 2019 procure une liste d'informations qu'ils recommandent de donner aux patients avec une maladie thyroïdienne, et leur famille et leurs soignants au sujet de leur affection et de leur médication (lévothyroxine).

Tant NICE 2019 que BTA 2016 recommandent le suivi de la TSH après instauration de la LT4 pour une hypothyroïdie primaire, jusqu'à un taux stable.

- NICE 2019 recommande tous les 3 mois (un taux stable signifie deux mesures similaires dans la fourchette de référence, à 3 mois de distance).
- BTA 2016 recommande des intervalles de 6 à 8 semaines jusqu'à stabilisation et ensuite tous les 4 à 6 mois sans autres spécifications supplémentaires.

Tous deux recommandent un dosage annuel de la TSH après stabilisation.

Pour les adultes chez qui les symptômes d'hypothyroïdie persistent après l'instauration de la lévothyroxine, NICE 2019 recommande également de considérer la mesure de la T4 libre et de la TSH.

#### Hypothyroïdie subclinique

BMJ 2019 propose des visites régulières à long terme et des prises de sang pour le suivi des taux d'hormones, sans spécifier les intervalles.

#### **Effets indésirables**

BTA 2016 prend position contre la suppression intentionnelle de la TSH sérique à l'aide de traitement de substitution de l'hormone thyroïdienne à forte dose (TSH sérique < 0,1 mUI/L) étant donné que ceci comporte un risque d'effets indésirables comme des arythmies cardiaques, y compris fibrillation auriculaire, accidents vasculaires cérébraux, ostéoporose et fractures. Ceci est particulièrement vrai pour les personnes âgées et les femmes ménopausées.

Dans le contexte de l'hypothyroïdie subclinique, pour les sujets jeunes, BMJ 2019 s'inquiète au sujet d'effets indésirables cardio-vasculaires à long terme et du risque d'un retard de diagnostic d'une autre affection comme des troubles de l'humeur. Pour les personnes plus âgées, BMJ 2019 s'inquiète au sujet d'un signal d'effet indésirable (mortalité). BMJ 2019 fait état d'un risque de surdosage et de symptômes d'hyperthyroïdie.

#### **Switch entre les préparations**

Selon BTA 2016 la prescription de la marque ou du fournisseur ne sont pas considérées comme nécessaires vu que la grande majorité des patients reçoivent de la LT4. Ceci était justifié par la recommandation issue de The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency assurant la qualité et la concordance des comprimés de LT4 sur le marché du Royaume-Uni.

#### **Interactions**

Les guides de pratique ne formulent aucune recommandation spécifique ni commentaires concernant les interactions.

## 6 Résumé et conclusions de la revue de la littérature. Compléments

### 6.1 Iode vs placebo pour l'hypothyroïdie avérée

Une synthèse méthodique (NICE 2019(3)) a recherché des RCT évaluant la supplémentation en iode vs placebo dans l'hypothyroïdie (avérée).

Aucune RCT n'a été retrouvée.

Nous n'avons pas identifié d'autres RCT correspondant à nos critères d'inclusion.

### 6.2 Iode vs placebo pour l'hypothyroïdie subclinique

Une synthèse méthodique (NICE 2019(3)) a recherché des RCT évaluant la supplémentation en iode vs placebo dans l'hypothyroïdie subclinique.

Aucune RCT n'a été retrouvée.

Nous n'avons pas identifié d'autres RCT correspondant à nos critères d'inclusion.

### 6.3 Sélénium vs placebo pour l'hypothyroïdie avérée

Une synthèse méthodique (NICE 2019(3)) a recherché des RCT évaluant la supplémentation en sélénium vs placebo dans l'hypothyroïdie avérée.

Aucune RCT n'a été retrouvée.

Nous n'avons pas identifié d'autres RCT correspondant à nos critères d'inclusion.

### 6.4 Sélénium versus pas de traitement pour l'hypothyroïdie subclinique

Selenium versus no treatment for subclinical hypothyroidism due to Hashimoto's thyroiditis			
Bibliography: Pirola 2016			
Outcomes	N° of participants (studies)	Results	Quality of the evidence (GRADE)



Follow up			
<b>Participants with restored euthyroidism (TSH ≤ 4,5 mIU/L)</b>	196 (192 analyzed) 1 study 4 months	Selenium: 30/96 (31,3%) No treatment: 3/96 (3,1%)  <b>P&lt;0.0001</b> <b>SS</b> <b>More participants with restored euthyroidism with selenium</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 high risk of selective reporting, unclear funding, open label Consistency: NA Directness: -1 single center Imprecision: -1 (small number of events)

Nous avons retrouvé, dans la liste de références d'une synthèse, une RCT en ouvert (Pirola 2016) comparant la supplémentation en sélénium (83 µg/jour) à pas de traitement dans une population de patients avec une hypothyroïdie subclinique due à la thyroïdite de Hashimoto. La durée de la supplémentation était de 4 mois.

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'évaluation des résultats : le risque de biais dû à une notification sélective était élevé : il n'est pas fait état d'effets indésirables, aucune définition du critère de jugement primaire n'est mentionnée dans le texte ; seulement une partie des résultats des critères de jugement TSH/T4 libre/anticorps anti-TPO ont été analysés pour le sélénium versus pas de traitement. Le sponsor de l'étude n'est pas mentionné. Il n'est pas clair si la nature ouverte de cette étude aurait pu influencer les mesures du critère de jugement objectif.

Dans une population avec une **hypothyroïdie subclinique due à la thyroïdite de Hashimoto**, la supplémentation en **sélénium** a entraîné **plus de rétablissements d'euthyroidie** par rapport à pas de traitement.

*GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 6.5 Fer vs placebo pour l'hypothyroïdie subclinique ou avérée

Nous n'avons pas identifié de RCT correspondant à nos critères d'inclusion

## 6.6 Oméga 3 vs placebo pour l'hypothyroïdie subclinique ou avérée

Nous n'avons pas identifié de RCT correspondant à nos critères d'inclusion

## 6.7 Vitamine D dans l'hypothyroïdie ou l'hypothyroïdie subclinique.

Il n'existe que peu d'études au sujet de la vitamine D dans l'hypothyroïdie.

Nous avons retrouvé quelques études qui ne correspondaient pas à nos critères d'inclusion, à cause de l'ampleur de l'échantillon, de la durée ou de l'absence de notification des critères de jugement pertinents. (Voir l'annexe et la liste des études exclues). Le but de la plupart de ces études était d'évaluer l'effet de la vitamine D sur les anticorps anti-TPO dans les troubles thyroïdiens auto-immunitaires.

Nous avons pu trouver une étude correspondant à notre question de recherche et à nos critères d'inclusion (voir ci-dessous).

### Vitamine D versus placebo chez les patients hypothyroïdiens

<b>Vitamin D 50.000 IU 1x/w versus placebo in hypothyroid patients</b>			
Bibliography: Talaei 2018(18)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>TSH change from baseline (PO)</b>	201 1 study	VIT D $-0.4 \pm 0.6 \mu\text{IU/mL}$ Pla $+0.1 \pm 2.0 \mu\text{IU/mL}$  P = 0.02  SS in favour of vit D	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 unclear reporting on exclusion, age..., short study duration Consistency: NA Directness: short duration, see Study quality Imprecision: -1 low number of participants
<b>T4 change from baseline (PO)</b>	201 1 study	Vit D $+0.2 \pm 3.0 \mu\text{g/dL}$ Pla $-0.3 \pm 2.7 \mu\text{g/dL}$  P=0.22 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 unclear reporting, short study duration Consistency: NA Directness: short duration, see Study quality Imprecision: -1 low number of participants
<b>T3 change from baseline (PO)</b>	201 1 study	Vit D $0.01 \pm 0.6 \mu\text{g/dL}$ Pla $-0.1 \pm 0.5 \mu\text{g/dL}$  P=0.23 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 unclear reporting, short study duration Consistency: NA Directness: short duration, see Study quality Imprecision: -1 low number of participants
<b>Adverse events</b>	201 1 study	<i>'No side effects were reported following the consumption of vitamin D supplements in participants throughout the study'</i>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2 unclear reporting, no short study duration, Consistency: NA Directness: short duration, see Study quality Imprecision: -1 low number of participants

Dans cette RCT, l'administration de 50.000 UI de vitamine D par semaine était comparée au placebo chez 201 patients iraniens avec une hypothyroïdie et avec des doses stables de lévothyroxine, âgés de 20 à 60 ans.

La durée de l'essai était de 12 semaines.

Le but de l'étude était d'évaluer l'effet de la vitamine D sur la fonction thyroïdienne.

*Quelques problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'évaluation des résultats.*

- *Il s'agit d'une étude d'ampleur réduite, de courte durée. Idéalement, nous aimerions étudier un groupe de patients plus important et les suivre pendant beaucoup plus longtemps, l'hypothyroïdie étant une maladie chronique.*
- *La dose de vitamine D est assez élevée par rapport au Résumé des Caractéristiques du Produit en Europe.*
- *L'étude présente en outre des problèmes de qualité : par exemple, aucun critère d'exclusion n'est mentionné, aucun critère de jugement de sécurité prédéfini à analyser, aucune mention du sexe des participants ainsi que quelques problèmes de mise en aveugle.*

À 12 semaines, il y avait une baisse statistiquement significative de la TSH dans le groupe sous vitamine D par rapport au groupe sous placebo.

Il n'y avait pas de modification statistiquement significative des taux de T4 ou de T3.

**GRADE : Qualité de preuve FAIBLE**

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Les auteurs de l'étude expliquent qu'aucun effet indésirable n'était rapporté après la consommation de vitamine D tout au long de l'étude. Cependant, les auteurs ne décrivent pas s'ils ont évalué ces effets indésirables dans cette étude et comment.

**GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE**

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 7 Résumé et conclusions de la revue de littérature. Adultes âgés

### 7.1 Lévothyroxine vs placebo pour les adultes âgés (65+) présentant une hypothyroïdie subclinique

<b>T4 vs placebo for older adults (65+) with subclinical hypothyroidism</b>			
Bibliography: Stott 2017(4); Gencer 2020(19); Gonzalez 2019(20); Stuber 2020(21); Wildisen 2021(22), Zijlstra 2021(23)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Change in the Hypothyroid Symptoms score (PO)* at one year</b>  from the ThyPRO (thyroid-specific) questionnaire  <i>range of scale is 0 to 100, with higher scores indicating more symptoms; minimum clinically important difference: 9 points</i>	737 (1 study) 12 months	Levothyroxine: 16.6±16.9 Placebo: 16.7±17.5 Difference (95% CI): 0.0 (-2.0 to 2.1)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 primary outcome changed Consistency: NA Directness: -1; 98% white population Imprecision: ok
<b>Tiredness score (PO)* at one year</b>  from the ThyPRO (thyroid-specific) questionnaire  <i>range of scale is 0 to 100, with higher scores indicating more tiredness; minimum clinically important difference: 9 points</i>	737 (1 study) 12 months	Levothyroxine: 28.7±20.2 Placebo: 28.6±19.5 Difference (95% CI): 0.4 (-2.1 to 2.9)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 primary outcome changed Consistency: NA Directness: -1; 98% white population Imprecision: ok
<b>Health-related quality of life</b>  EQ-5D descriptive score	737 (1 study) 12 months	Levothyroxine: 0.833±0.191 Placebo: 0.853±0.212 Difference (95% CI): -0.025 (-0.050 to 0.000)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1; 98% white population Imprecision: ok

<p>(non-thyroid-specific questionnaire) range from -0.59 to 1.00, with higher scores indicating better quality of life</p>		<p>P=0.05 NS</p>	
<p><b>Health-related quality of life</b></p> <p>EQ-5D VAS score (non-thyroid-specific questionnaire)</p> <p>range from 0 to 100, with higher scores indicating better quality of life</p>	<p>737 (1 study) 12 months</p>	<p>Levothyroxine: 77.3±15.6 Placebo: 77.4±13.7 Difference (95% CI): -1.3 (-3.2 to 0.6)</p> <p>NS</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1; 98% white population Imprecision: ok</p>
<p><b>TSH (mIU/L)</b></p>	<p>737 (1 study) 12 months</p>	<p>Levothyroxine: 3.63±2.11 Placebo: 5.48±2.48 Difference (95% CI): -1.92 (-2.24 to -1.59)</p> <p><b>SS</b> <b>P &lt;0.001</b></p> <p><b>Lower TSH with levothyroxine</b></p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1; 98% white population Imprecision: ok</p>
<p><b>Hyperthyroid Symptoms score</b></p> <p>The score on the Hyperthyroid Symptoms scale was recorded as a measure of possible adverse effects (on a scale from 0 to 100, with higher scores indicating more symptoms; minimum clinically important difference has</p>	<p>737 (1 study) 12 months</p>	<p>Levothyroxine: 10.5±10.8 Placebo: 10.3±11.3 Difference (95% CI): 0.6 (-0.7 to 1.3)</p> <p>NS</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1; 98% white population Imprecision: ok</p>

been estimated as 9 points).			
<b>LVEF (% ±SD) (PO)</b> (systolic function)	217 (185 analysed) (1 study) Median 18,4 months	Levothyroxine: 62,7 ± 7,9 Placebo: 62,5 ± 7,4 Difference (95% CI): 0,4 (-1,8 to 2,5)  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: -1 dropout, no ITT Consistency: NA Directness: -1; 98% white population Imprecision: ok
<b>E/e' (mean ±SD)</b> (PO) <i>Ratio between mitral peak velocity of early filling to early diastolic mitral annular velocity</i>  (diastolic function)	217 (185 analysed) (1 study) Median 18,4 months	Levothyroxine: 10,6 ± 3,7 Placebo: 10,1 ± 3,3 Difference (95% CI): 0.4 (-0,7 to 1,4)  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: -1 dropout, no ITT Consistency: NA Directness: -1; 98% white population Imprecision: ok
<b>All-cause death</b> n (%)	842 (2 studies) Median 17 months	Levothyroxine: 12 (209%) Placebo: 9 (2.1%)  HR (95%CI) 1.28 (0.54 – 3.03) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1; 98% white population Imprecision: -1 (wide CI)
<b>Serious adverse event</b> Participants with ≥1 SAE N(%)	217 (185 analysed) (1 study) Median 18,4 months	Levothyroxine: 30/109 (27,5%) Placebo: 35/108 (32,4%)  <i>No statistical analysis</i>	NA
<b>Serious adverse event</b> Number of events, n	842 (2 studies) Median 17 months	Levothyroxine: 90 (21.4%) Placebo: 116 (27.5%)  <b>HR (95%CI) 0.73 (0.55 – 0.96)</b> <b>SS fewer serious adverse events with levothyroxine</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1; 98% white population Imprecision: ok
<b>Lumbar spine BMD Changes after one year treatment (%)</b>  <i>105 analysed</i>	217 (105 analysed) (1 study) 12 months	Levothyroxine: 0,8 Placebo: -0,6 Difference (95% CI): 1,4 (-0,1 to 2,9)  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: -1 dropout, no ITT Consistency: NA Directness: -1; 98% white population Imprecision: ok
<b>Total hip BMD</b> Changes after one year treatment (%)	217 (196 analysed) (1 study) 12 months	Levothyroxine: -0,5 Placebo: 0,7 Difference (95% CI): -1,3 (-3,1 to 0,6)  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: -1 dropout, no ITT Consistency: NA Directness: -1; 98% white population Imprecision: ok

<b>Femoral neck BMD</b> Changes after one year treatment (%)	217 (113 analysed) (1 study) 12 months	Levothyroxine: -0,6 Placebo: -0,4 Difference (95% CI): -0,2(-1,1 to 0,7)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 dropout, no ITT Consistency: NA Directness: -1; 98% white population Imprecision: ok
<i>113 analysed</i>		NS	
<b>Fatigability - Physical score (PO)</b>  <i>(The Pittsburgh Fatigability Scale (PFS) physical and mental subscores range from 0 to 50 with higher scores indicating greater fatigability)</i>	276 (230 analysed) (1 study) 12 months	Levothyroxine: Baseline 14,7 ± 9,3 at 1 year 14,8 ± 9,6  Placebo: Baseline 11,1 ± 9,1 at 1 year 12,4 ± 9,3  Adjusted Between-Group Difference (95% CI): 0,2 (-1,8 to 2,1)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 dropout, no ITT Consistency: NA Directness: -1; 99% white population Imprecision: ok
<b>Fatigability - Mental score (PO)</b>  <i>(The Pittsburgh Fatigability Scale (PFS) physical and mental subscores range from 0 to 50 with higher scores indicating greater fatigability)</i>	276 (230 analysed) (1 study) 12 months	Levothyroxine: Baseline 7,4 ± 8,0 at 1 year 6,0 ± 7,8  Placebo: Baseline 5,1 ± 6,9 at 1 year 6,0 ± 8,0  Adjusted Between-Group Difference (95% CI): -1,0 (-2,8 to 0,8)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 dropout, no ITT Consistency: NA Directness: -1; 99% white population Imprecision: ok
<b>Change in GDS-15 score</b>  <i>GDS-15, 15-item Geriatric Depression Scale Questionnaire (range, 0-15; higher scores indicate more severe depressive symptoms; minimal clinically important difference, 2 points)</i>	472 (427 analysed) (1 study) 12 months	Levothyroxine mean (SD) Baseline 1,26 (1,85) At 12 months 1,39 (2,13)  Placebo mean (SD) Baseline 0,96 (1,58) At 12 months 1,07 (1,67)  Unadjusted mean difference at 12 months (95%CI) 0.32 (-0.05 to 0.68)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 dropout, no ITT Consistency: NA Directness: -1; 98% white population Imprecision: ok

		NS	
		Adjusted* mean difference at 12 months (95%CI) 0.15 (-0.15 to 0.46) NS	
		<i>*Adjusted for age, sex, GDS-15 score at baseline, levothyroxine dose at baseline, and country.</i>	
<b>Fatal and non-fatal cardiovascular event</b>	842 (2 studies) Median 17 months	Levothyroxine: 19 (4.5%) Placebo: 25 (5.9%) HR (95%CI) 0.74 (0.41-1.35) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1; 98% white population Imprecision: -1 (wide CI)
<b>New-onset atrial fibrillation</b>	842 (2 studies) 12 months	Levothyroxine: 11 (2.6%) Placebo: 15 (3.6%) HR (95%CI) 0.69 (0.32 – 1.52) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1; 98% white population Imprecision: -1 (wide CI)
<b>New-onset heart failure</b>	842 (2 studies) 12 months	Levothyroxine: 4 (1.0%) Placebo: 9 (2.1%) HR (95%CI) 0.41 (0.13 – 1.35) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1; 98% white population Imprecision: -1 (wide CI)

Stott 2017 (étude TRUST) était une RCT en double aveugle qui a évalué la lévothyroxine versus placebo chez les adultes de 65 ans ou plus présentant une hypothyroïdie subclinique (définie comme une TSH entre 4,60 et 19,99 mUI/L et des taux de thyroxine libre dans la fourchette de référence).

Gencer 2020 ; Gonzalez 2019 ; Stuber 2020 ; Wildisen 2021 étaient quatre sous-études préplanifiées, dans lesquelles différents critères de jugement étaient évalués au sein d'une sous-population de l'étude de Stott 2017.

Zijlstra 2021 était une sommation pré-spécifiée de résultats individuels de l'étude TRUST, avec les résultats de IEMO80+, une étude avec un protocole identique à TRUST, sauf l'inclusion exclusive de sujets âgés de 80 ans ou plus.

Plusieurs problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans les résultats :

- Le critère de jugement primaire planifié dans le protocole de Stott 2017 a été modifié. (Citation : *“Nous avons initialement planifié les événements cardio-vasculaires et la qualité de vie spécifique pour la thyroïde comme les deux critères de jugement primaires. Or, ce plan fut modifié au cours de l'étude pour des scores de qualité de vie spécifiques de la thyroïde, comme les deux critères de jugement primaires et les événements cardio-vasculaires comme critère de jugement secondaire lorsqu'il devint évident que l'étude manquerait de puissance*



*pour les événements cardio-vasculaires, en raison des délais et des difficultés de recrutement.”).*

- La population recrutée était très homogène pour la race (98% caucasienne), ce qui n’est peut-être pas le reflet fidèle de la population dans la vie réelle.
- Les sous-études n’ont pas analysé les résultats en intention de traiter réelle. La population analysée (ceux qui ont réalisé des tests supplémentaires au cours du suivi) peut différer de la population totale incluse.

Il n’y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour les **scores de changement en symptômes hypothyroïdiens (sur base du questionnaire ThyPRO spécifique de la thyroïde) chez les adultes âgés (65+) présentant une hypothyroïdie subclinique.**

*GRADE : FAIBLE qualité de preuve*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n’y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour les **scores de changement en fatigue (sur base du questionnaire ThyPRO spécifique de la thyroïde) chez les adultes âgés (65+) présentant une hypothyroïdie subclinique.**

*GRADE : FAIBLE qualité de preuve*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n’y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour les **changements en qualité de vie liée à la santé chez les adultes âgés (65+) présentant une hypothyroïdie subclinique.**

*GRADE : qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

**Chez les adultes âgés (65+) présentant une hypothyroïdie subclinique,** le traitement par la **lévothyroxine** a entraîné un **taux réduit de TSH** par rapport au placebo.

*GRADE : qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n’y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour les **symptômes hyperthyroïdiens (score sur la Hyperthyroid Symptoms Scale) chez les adultes âgés (65+) présentant une hypothyroïdie subclinique.**

*GRADE : qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n’y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour la **fraction d’éjection du ventricule gauche (fonction systolique) chez les adultes âgés (65+) présentant une hypothyroïdie subclinique.**

*GRADE : FAIBLE qualité de preuve*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour **E'/E (fonction diastolique)** chez **les adultes âgés (65+) présentant une hypothyroïdie subclinique.**

*GRADE : FAIBLE qualité de preuve*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour la **mortalité toutes causes** chez **les adultes âgés (65+) présentant une hypothyroïdie subclinique.**

*GRADE : FAIBLE qualité de preuve*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Chez les adultes **âgés (65+) présentant une hypothyroïdie subclinique**, le traitement par la lévothyroxine a entraîné **moins d'effets indésirables sévères** que placebo.

*GRADE : qualité de preuve MODÉRÉE.*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour les **modifications de la densitométrie osseuse (DMO) de la colonne lombaire, de la hanche totale et du col du fémur** chez **les adultes âgés (65+) présentant une hypothyroïdie subclinique.**

*GRADE : FAIBLE qualité de preuve.*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour la **fatigabilité (score physique ou mental de la Pittsburgh Fatigability Scale)** chez **les adultes âgés (65+) présentant une hypothyroïdie subclinique.**

*GRADE : FAIBLE qualité de preuve*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour les **changements du score dans le Geriatric Depression Scale Questionnaire (GDS-15)** chez **les adultes âgés (65+) présentant une hypothyroïdie subclinique.**

*GRADE : FAIBLE qualité de preuve*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour le **nombre d'évènements cardiovasculaires fatals ou non-fatals** chez **les adultes âgés (65+) présentant une hypothyroïdie subclinique.**

GRADE : FAIBLE qualité de preuve.

Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour la **survenue de fibrillation auriculaire de novo chez les adultes âgés (65+) présentant une hypothyroïdie subclinique.**

GRADE : FAIBLE qualité de preuve.

Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour la **survenue d'insuffisance cardiaque de novo chez les adultes âgés (65+) présentant une hypothyroïdie subclinique.**

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

## 7.2 Lévothyroxine vs placebo pour les adultes âgés (80+) présentant une hypothyroïdie subclinique

T4 vs placebo for older adults ( 80+) with subclinical hypothyroidism			
Bibliography: Mooijaart 2019(24)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Change in the Hypothyroid Symptoms score (PO)* at one year from the ThyPRO (thyroid-specific) questionnaire  <i>range of scale is 0 to 100, with higher scores indicating more symptoms; minimum clinically important difference: 9 points</i>	251 (1 study)	Levothyroxine mean (SD) Baseline 21,7 (19,5) At 12 months 19,3 (18,2)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:ok Consistency: NA Directness: -1 (99% white population) Imprecision: ok
		Placebo mean (SD) Baseline 19,8 (19,6) At 12 months 17,4 (18,1)	
		Adjusted* difference at 12 months (95%CI) 1,27 (-2,69 to 5,23)	
		NS	
		* Adjusted difference was estimated in linear regression models predicting change from baseline to 12-month visit (95% CI) with study site, sex, and randomization dose as	

		<i>stratification variables and study as random effect.</i>	
<p>Tiredness score (PO)* at one year from the ThyPRO (thyroid-specific) questionnaire</p> <p><i>range of scale is 0 to 100, with higher scores indicating more tiredness; minimum clinically important difference: 9 points</i></p>	251 (1 study)	<p>Levothyroxine mean (SD) Baseline 25,2 (21,5) At 12 months 28,2 (20,0)</p> <p>Placebo mean (SD) Baseline 25,1 (19,5) At 12 months 28,7 (19,9)</p> <p>Adjusted* difference at 12 months (95%CI) -0,10 (-4,51 to 4,31)</p> <p>NS</p> <p><i>* Adjusted difference was estimated in linear regression models predicting change from baseline to 12-month visit (95% CI) with study site, sex, and randomization dose as stratification variables and study as random effect.</i></p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b></p> <p>Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (99% white population) Imprecision: ok</p>
TSH (mIU/L)	251 (1 study)	<p>Levothyroxine mean (SD) Baseline 6,50 (1,80) At 12 months 3,69 (1,81)</p> <p>Placebo mean (SD) Baseline 6,20 (1,48) At 12 months 5,49 (2,21)</p> <p>Adjusted* difference at 12 months (95%CI) -1,97 (-2,49 to -1,45) <b>P&lt;0.001</b> <b>SS</b> <b>Lower TSH with levothyroxine</b></p> <p><i>* Adjusted difference was estimated in linear regression models predicting change from baseline to 12-month visit (95% CI) with study site, sex, and randomization dose as</i></p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b></p> <p>Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (99% white population) Imprecision: ok</p>

		<i>stratification variables and study as random effect.</i>	
Death from any cause	251 (1 study)	Levothyroxine 5/112 (4,5%) Placebo 4/139 (2,9%)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (99% white population) Imprecision: -1 (broad CI)
		Estimated risk difference (95%CI) HR 1,39 (0,37 to 5,19) NS	
Cardiovascular death	251 (1 study)	Levothyroxine 0/112 (0%) Placebo 1/139 (0,7%)	NA
		<i>No statistical analysis</i>	
Fatal or nonfatal cardiovascular event	251 (1 study)	Levothyroxine 7/112 (6,3%) Placebo 14/139 (10,1%)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (99% white population) Imprecision: -1 (broad CI)
		Estimated risk difference (95%CI) HR 0,60 (0,24 to 1,50) NS	
Serious adverse events Events (n)	251 (1 study)	Levothyroxine 53 Placebo 61	NA
		<i>No statistical analysis</i>	
Serious adverse events Participants with >1 serious adverse event	251 (1 study)	Levothyroxine 33/112 (29,5%) Placebo 40/139 (28,8%)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (99% white population) Imprecision: ok
		Estimated risk difference (95%CI) -0,01 (-0,04 to 0,01) NS	
New-onset atrial fibrillation	251 (1 study)	Levothyroxine 4/112 (3,6%) Placebo 6/139 (4,3%)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (99% white population) Imprecision: ok
		Estimated risk difference (95%CI) 0,00 (-0,02 to 0,03) NS	
Heart failure	251 (1 study)	Levothyroxine 3/112 (2,7%) Placebo 6/139 (4,3%)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (99% white population) Imprecision: ok
		Estimated risk difference (95%CI) 0,01 (-0,03 to 0,05) NS	
Fracture	251 (1 study)	Levothyroxine 4/112 (3,6%) Placebo 5/139 (3,6%)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (99% white population) Imprecision: ok
		Estimated risk difference (95%CI)	

	0,00 (-0,04 to 0,03) NS
--	----------------------------

Mooijaart 2019 était une analyse planifiée de façon prospective des données d'une RCT incluant des personnes âgées (plus de 80 ans) présentant une hypothyroïdie subclinique, et un sous-groupe de participants âgés de 80 ans ou plus d'une seconde RCT (Stott 2017, voir ci-dessus), en vue d'évaluer l'effet de la lévothyroxine versus placebo.

Les deux RCT faisaient appel à la même définition de l'hypothyroïdie subclinique (taux élevés de thyrotropine (4,6 - 19,9 mUI/L) et des taux de T4 libre dans la fourchette de référence de laboratoire).

La lévothyroxine était instaurée à la dose de 50 µg par jour (ou 25 µg si le poids corporel était inférieur à 50 kg ou si le patient présentait une maladie cardiaque coronarienne) et titrée pour obtenir une cible de TSH de 0,40 à 4,59 mUI/L.

Plusieurs problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans les résultats :

- La population recrutée était très homogène pour la race (99% caucasienne), ce qui n'est peut-être pas le reflet fidèle de la population dans la vie réelle.
- 32% des participants ont interrompu le traitement (les nombres et les motifs étaient similaires entre les groupes traités), ce qui peut avoir créé un biais dans les résultats.

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et le placebo pour le changement du **score des symptômes de l'hypothyroïdie** (à partir du questionnaire ThyPRO spécifique à la thyroïde) chez les **adultes plus âgés (80+) souffrant d'hypothyroïdie subclinique**.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et le placebo pour le changement du **score de fatigue** (du questionnaire ThyPRO spécifique à la thyroïde) chez les **adultes âgés (80+) atteints d'hypothyroïdie subclinique**.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Chez les **adultes âgés (80+) atteints d'hypothyroïdie subclinique**, le traitement par lévothyroxine a entraîné des taux de **TSH plus faibles** que le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et le placebo en ce qui concerne **les décès**, quelle

qu'en soit la cause, chez les **adultes âgés (80 +) atteints d'hypothyroïdie subclinique**.

*GRADE : FAIBLE qualité de preuve*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Les **preuves sont insuffisantes** pour évaluer les **décès cardiovasculaires** ou le nombre **d'événements indésirables graves** chez les **adultes âgés (80+) atteints d'hypothyroïdie subclinique**.

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et le placebo pour les **événements cardiovasculaires fatals et non fatals** chez les adultes plus **âgés (80+) atteints d'hypothyroïdie subclinique**.

*GRADE : FAIBLE qualité de preuve*

*Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y a **pas eu de différence** entre la lévothyroxine et le placebo pour le nombre de participants présentant **au moins un effet indésirable grave** chez les adultes **âgés (80+) atteints d'hypothyroïdie subclinique**.

*GRADE : Qualité de preuve MODEREE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et le placebo pour la **fibrillation auriculaire de novo** chez les **adultes âgés (80+) atteints d'hypothyroïdie subclinique**.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et le placebo pour **l'insuffisance cardiaque** chez les **adultes âgés (80+) atteints d'hypothyroïdie subclinique**.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et le placebo pour **les fractures** chez les **adultes âgés (80+) atteints d'hypothyroïdie subclinique**.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

### 7.3 Lévothyroxine vs placebo pour les adultes âgés (65+) avec hypothyroïdie subclinique et des antécédents de maladie cardio-vasculaire

Levothyroxine vs placebo for older adults (65+) with subclinical hypothyroidism and with a history of cardiovascular disease			
Bibliography: Zijlstra 2021(23)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Fatal and non-fatal cardiovascular event</b>	302 (2 studies) median 17 months	Levothyroxine: 11 (7.3%) Placebo: 14 (9.3%)  HR (95%CI) 0.77 (0.35-1.71) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: Consistency: ok Directness: -1; 98% white population Imprecision: -1 (broad CI)
<b>Death from any cause</b>	302 (2 studies) median 17 months	Levothyroxine: 7 (4.6%) Placebo: 4 (2.6%)  HR (95%CI) 1.60 (0.46 – 5.53) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: Consistency: ok Directness: -1; 98% white population Imprecision: -1 (broad CI)
<b>Serious adverse event</b>	302 (2 studies) median 17 months	Levothyroxine: 47 (31.1%) Placebo: 56 (37.1%)  HR (95%CI) 0.82 (0.55 – 1.20) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: Consistency: ok Directness: -1; 98% white population Imprecision: -1 (broad CI)
<b>New-onset atrial fibrillation</b>	302 (2 studies) 12 months	Levothyroxine: 2 (1.3%) Placebo: 7 (4.6%)  HR (95%CI) 0.29 (0.06 – 1.42) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: Consistency: ok Directness: -1; 98% white population Imprecision: -1 (broad CI)
<b>New-onset heart failure</b>	302 (2 studies) 12 months	Levothyroxine: 3 (2.0%) Placebo: 5 (3.3%)  HR (95%CI) 0.53 (0.13 – 2.24) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: Consistency: ok Directness: -1; 98% white population Imprecision: -1 (broad CI)

Zijlstra 2021 était une sommation pré-spécifiée de résultats individuels de l'étude TRUST, avec les résultats de IEMO80+, une étude avec un protocole identique à TRUST, sauf l'inclusion exclusive de sujets âgés de 80 ans ou plus.

Zijlstra a effectué des analyses stratifiées pour des patients avec ou sans antécédents de maladie cardio-vasculaire lors de l'inclusion.



Plusieurs problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans les résultats :

- La population recrutée était très homogène pour la race (98% caucasienne), ce qui n'est peut-être pas le reflet fidèle de la population dans la vie réelle.
- Les résultats montrent une grande imprécision pour tous les critères de jugement, ce qui suggère que l'étude manque de puissance pour détecter une différence.

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour les **événements cardio-vasculaires fatals et non-fatals chez les adultes âgés (65+) avec une hypothyroïdie subclinique et des antécédents de maladie cardio-vasculaire.**

*GRADE : FAIBLE qualité de preuve.*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour les **décès toutes causes confondues chez les adultes âgés (65+) avec une hypothyroïdie subclinique et des antécédents de maladie cardio-vasculaire.**

*GRADE : FAIBLE qualité de preuve.*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour les **effets indésirables sévères chez les adultes âgés (65+) avec une hypothyroïdie subclinique et des antécédents de maladie cardio-vasculaire.**

*GRADE : FAIBLE qualité de preuve.*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour la **survenue de fibrillation auriculaire de novo chez les adultes âgés (65+) avec une hypothyroïdie subclinique et des antécédents de maladie cardio-vasculaire.**

*GRADE : FAIBLE qualité de preuve.*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour la **survenue d'insuffisance cardiaque de novo chez les adultes âgés (65+) avec une hypothyroïdie subclinique et des antécédents de maladie cardio-vasculaire.**

*GRADE : FAIBLE qualité de preuve.*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

#### **7.4 Lévothyroxine vs placebo pour les adultes âgés (65+) avec hypothyroïdie subclinique, sans antécédents de maladie cardio-vasculaire**

**Levothyroxine vs placebo for older adults (65+) with subclinical hypothyroidism without a history of cardiovascular disease**

Bibliography: Zijlstra 2021(23)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Fatal and non-fatal cardiovascular event</b>	540 (2 studies) median 17 months	Levothyroxine: 8 (3.0%) Placebo: 11 (4.1%)  HR (95%CI) 0.70 (0.28 -1.74) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: Consistency: ok Directness: -1; 98% white population Imprecision: -1 (broad CI)
<b>Death from any cause</b>	540 (2 studies) median 17 months	Levothyroxine: 5 (1.9%) Placebo: 5 (1.8%)  HR (95%CI) 0.97 (0.27 – 3.52) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: Consistency: ok Directness: -1; 98% white population Imprecision: -1 (broad CI)
<b>Serious adverse event</b>	540 (2 studies) median 17 months	Levothyroxine: 43 (16.0%) Placebo: 60 (22.1%)  <b>HR (95%CI) 0.65 (0.44 – 0.97)</b> <b>SS fewer serious adverse events with levothyroxine</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: Consistency: ok Directness: -1; 98% white population Imprecision: ok
<b>New-onset atrial fibrillation</b>	540 (2 studies) 12 months	Levothyroxine: 9 (3.3%) Placebo: 8 (3.0%)  HR (95%CI) 0.97 (0.36 – 2.62) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: Consistency: ok Directness: -1; 98% white population Imprecision: -1 (broad CI)
<b>New-onset heart failure</b>	540 (2 studies) 12 months	Levothyroxine: 1 (0.4%) Placebo: 4 (1.5%)  HR (95%CI) 0.28 (0.03 – 2.25) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: Consistency: ok Directness: -1; 98% white population Imprecision: -1 (broad CI)

Zijlstra 2021 était une sommation pré-spécifiée de résultats individuels de l'étude TRUST, avec les résultats de IEMO80+, une étude avec un protocole identique à TRUST, sauf l'inclusion exclusive de sujets âgés de 80 ans ou plus.

Zijlstra a effectué des analyses stratifiées pour des patients avec ou sans antécédents de maladie cardio-vasculaire lors de l'inclusion.

Plusieurs problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans les résultats :

- La population recrutée était très homogène pour la race (98% caucasienne), ce qui n'est peut-être pas le reflet fidèle de la population dans la vie réelle.
- Les résultats montrent une grande imprécision pour tous les critères de jugement, ce qui suggère que l'étude manque de puissance pour détecter une différence.

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour les **évènements cardio-vasculaires fatals et non-fatals chez les adultes âgés (65+) avec une hypothyroïdie subclinique et sans antécédents de maladie cardio-vasculaire.**

*GRADE : FAIBLE qualité de preuve.*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour les **décès toutes causes confondues chez les adultes âgés (65+) avec une hypothyroïdie subclinique et sans antécédents de maladie cardio-vasculaire.**

*GRADE : FAIBLE qualité de preuve.*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il avait **moins d'effets indésirables sévères** avec la lévothyroxine qu'avec placebo **chez les adultes âgés (65+) avec une hypothyroïdie subclinique et sans antécédents de maladie cardio-vasculaire.**

*GRADE : qualité de preuve MODÉRÉE.*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour la **survenue de fibrillation auriculaire de novo chez les adultes âgés (65+) avec une hypothyroïdie subclinique et sans antécédents de maladie cardio-vasculaire.**

*GRADE : FAIBLE qualité de preuve.*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour la **survenue d'insuffisance cardiaque de novo chez les adultes âgés (65+) avec une hypothyroïdie subclinique et sans antécédents de maladie cardio-vasculaire.**

*GRADE : FAIBLE qualité de preuve.*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 8 Résumé et conclusions de la revue de la littérature. Grossesse.

### 8.1 Lévothyroxine versus placebo ou pas de traitement chez les femmes enceintes présentant une hypothyroïdie subclinique

<b>Levothyroxine versus placebo or no treatment in pregnant women with subclinical hypothyroidism</b>			
Bibliography: Ding 2021(25) including Nazarpour 2018(26), Casey 2017(27), Nazarpour 2017(28) Additional RCT's: Mir 2022(29), Leng 2022(30) and Costantine 2020(31)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Live birth</b>	227 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	78/112 vs 71/115 p value: 0.210 NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2 (risk of unbalanced treated and control groups and risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness:-2 (study in China only include TPO-Ab negative women) Imprecision:-1 (no CI and total number of events < in the studies)
<b>Preterm birth</b>	895 (3 studies) 8-20 w gestation until delivery	39/464 vs 58/431 OR: 0.40 (95%CI: 0.15 to 1.11) NS I <sup>2</sup> : 65 %	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-1 (risk of unbalanced treated and control groups and risk of selective data reporting in 2 studies, no ITT in these two studies) Consistency:-1 (heterogeneity in the MA) Directness:-1 (1 medium study in China only include TPO-Ab negative women, 1 small study included women with assisted reproduction) Imprecision:-1 (wide CI and low number of events in the studies)
	80 (1 study) 15-18 w gestation until delivery	4/41 vs 4/39 p value 0.941 NS	
	227 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	2/112 vs 7/115 p value: 0.097 NS	
<b>Pregnancy loss</b>	677 (1 study) 8-20 w gestation until delivery	4/339 vs 7/338 OR: 0.56 (95%CI: 0.16 to 1.95) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-1 (risk of unbalanced treated and control groups and risk of selective data reporting in 2 studies, no ITT in these two studies) Consistency:-1 (1 study with higher % of events) Directness:-1 (1 medium study in China only include TPO-Ab negative women, 1 small study included women with assisted reproduction) Imprecision:-1 (wide CI and low number of events in the studies)
	80 (1 study) 15-18 w gestation until delivery	3/41 vs 2/39 p value 0.686 NS	
	227 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	24/112 vs 22/115 p value: 0.667 NS	
<b>Gestational hypertension</b>	677 (1 study)	33/339 vs 36/338 OR: 0.90 (95%CI: 0.55 to 1.49)	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b>

	8-20 w gestation until delivery	NS	Study quality:-1 (risk of unbalanced treated and control groups and risk of selective data reporting in 1 study, no ITT in this one)
	227 (1 study)	5/112 vs 3/115 p value: 0.448	Consistency: ok
	First trimester until delivery, max 1 year	NS	Directness:-1 (1 medium study in China only include TPO-Ab negative women, 1 small study included women with assisted reproduction)
			Imprecision:-1 (wide CI and low number of events in the studies)
<b>Preeclampsia</b>	677 (1 study)	22/339 vs 20/338 p value: 0.76	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b>
	8-20 w gestation until delivery	NS	Study quality:-1 (risk of unbalanced treated and control groups and risk of selective data reporting in 1 study, no ITT in this one)
	227 (1 study)	1/112 vs 2/115 p value: 0.577	Consistency: -1 (difference in % of events between studies)
	First trimester until delivery, max 1 year	NS	Directness:-1 (1 medium study in China only include TPO-Ab negative women, 1 small study included women with assisted reproduction)
			Imprecision:-1 (no CI but low number of events in the studies)
<b>Gestational diabetes</b>	677 (1 study)	25/339 vs 22/338 OR: 1.14 (95%CI: 0.63 to 2.07)	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b>
	8-20 w gestation until delivery	NS	Study quality:-1 (risk of unbalanced treated and control groups and risk of selective data reporting in 1 study, no ITT in this one)
	227 (1 study)	4/112 vs 7/115 p value: 0.378	Consistency: ok
	First trimester until delivery, max 1 year	NS	Directness:-1 (1 medium study in China only include TPO-Ab negative women, 1 small study included women with assisted reproduction)
			Imprecision:-1 (wide CI and low number of events in the studies)
<b>Placental abruption</b>	677 (1 study)	1/339 vs 5/338 OR: 0.20 (95%CI: 0.02 to 1.70)	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b>
	8-20 w gestation until delivery	NS	Study quality:-1 (risk of unbalanced treated and control groups and risk of selective data reporting in 1 study, no ITT in this one)
	227 (1 study)	0/112 vs 1/115 p value: 0.323	Consistency: ok
	First trimester until delivery, max 1 year	NS	Directness:-1 (1 medium study in China only include TPO-Ab negative women, 1 small study included women with assisted reproduction)
			Imprecision:-1 (wide CI and low number of events in the studies)
<b>Premature rupture of membrane</b>	677 (1 study)	33/339 vs 27/338 OR: 1.24 (95%CI: 0.73 to 2.12)	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b>
	8-20 w gestation until delivery	NS	Study quality:-1 (risk of unbalanced treated and control groups and risk of selective data

	80 (1 study) 15-18 w gestation until delivery	3/41 vs 1/39 p value 0.330 NS	reporting in 1 study, no ITT in this one Consistency: ok Directness:-1 (1 medium study in China only include TPO-Ab negative women, 1 small study included women with assisted reproduction) Imprecision:-1 (wide CI and low number of events in the studies)
	227 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	6/112 vs 1/115 p value: 0.051 NS	
<b>Small for gestational age</b>	677 (1 study) 8-20 w gestation until delivery	33/339 vs 27/338 OR: 1.24 (95%CI: 0.73 to 2.12) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality:-1 (risk of unbalanced treated and control groups and risk of selective data reporting in 1 study, no ITT in this one) Consistency: -1 (difference in % of events between studies) Directness:-1 (1 medium study in China only include TPO-Ab negative women) Imprecision:-1 (no CI but low number of events in the studies)
	227 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	1/112 vs 2/115 p value: 0.577 NS	
<b>Macrosomia</b>	227 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	2/112 vs 7/115 p value: 0.546 NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2 (risk of unbalanced treated and control groups and risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness:-2 (study in China only include TPO-Ab negative women) Imprecision:-1 (no CI and total number of events < in the studies)
<b>Asphyxia neonatorum</b>	227 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	0/112 vs 1/115 p value: 0.323 NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2 (risk of unbalanced treated and control groups and risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness:-2 (study in China only include TPO-Ab negative women) Imprecision:-1 (no CI and total number of events < in the studies)
<b>Maternal depressive symptom score, third trimester gestation</b>  (CES-D scale, from 0 to 60, higher scores indicating greater symptoms of depression)	245 (1 study) 8-20 w gestation, until 1 year post-partum	CES-D score 10 [5, 15] vs 10 [5, 17] p value: 0.46 NS	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality:-1 (underpowered, unclear concealment, unclear risk of detection bias, unclear risk of attrition bias) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (no CI but low number of events)
<b>Maternal depressive</b>	245 (1 study)	6 [3, 11] vs 6 [3, 12] p value: 0.79	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality:-1 (underpowered, unclear concealment, unclear

<b>symptom score ,1 year post-partum</b> (CES-D scale, from 0 to 60, higher scores indicating greater symptoms of depression)	8-20 w gestation, until 1 year post-partum	NS	risk of detection bias, unclear risk of attrition bias) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (no CI but low number of events)
<b>Percentage of women positive for depression, third trimester gestation</b> (CES-D score $\geq$ 16)	245 (1 study) 8-20 w gestation, until 1 year post-partum	24.3% vs 30.1% p value: 0.34 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 (underpowered, unclear concealment, unclear risk of detection bias, unclear risk of attrition bias) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (no CI but low number of events)
<b>Percentage of women positive for depression, 1 year post-partum</b> (CES-D score $\geq$ 16)	245 (1 study) 8-20 w gestation, until 1 year post-partum	9.7% vs 15.8% p value: 0.19 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 (underpowered, unclear concealment, unclear risk of detection bias, unclear risk of attrition bias) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (no CI but low number of events)

SR Ding était une synthèse méthodique évaluant les critères de jugement en matière de grossesse et néonataux de la lévothyroxine versus placebo ou pas de traitement chez les femmes avec un diagnostic d'hypothyroïdie subclinique (définie comme un taux de TSH supérieur à 4,0 mUI/L et inférieur à 10,0 mUI/L) au cours de la grossesse.

Cette synthèse a inclus des RCT ou des études de cohortes. Seules les 3 RCT retrouvées sont considérées dans la présente synthèse.

Une étude incluse dans la revue portait sur des femmes enceintes négatives pour les anticorps anti-TPO avec une hypothyroïdie subclinique définie comme un taux de TSH entre 2,5 et 10 mUI/L. Une étude portait à la fois sur des femmes enceintes euthyroïdiennes et des femmes avec hypothyroïdie subclinique, positives pour les anticorps anti-TPO. Pour ces deux études, les données des femmes avec un taux de TSH > 4,0 mUI/L ont été extraites et incluses dans la méta-analyse. La troisième étude concernait des femmes enceintes avec une hypothyroïdie subclinique, définie par un taux de TSH > 4,0 mUI/L, sans mention du statut d'anticorps anti-TPO de ces femmes. Mais il est supposé être représentatif pour l'ensemble de la population.

Des RCT supplémentaires ont été retrouvées :

La RCT Mir a évalué la lévothyroxine versus pas de traitement chez des femmes enceintes avec une hypothyroïdie subclinique, définie par un taux de TSH de 2,5 à 3,9 mUI/L au cours du premier trimestre ou de 3 à 4,1 mUI/L au cours des second et troisième trimestres dans un centre iranien. Cette étude a inclus des femmes ayant conçu naturellement, par FIV ou sous médication. Cette étude a inclus des patients sous traitement et des groupes témoins qui n'étaient pas équilibrés quant au taux de TSH et au pourcentage de grossesses après conception naturelle.

La RCT de Leng était une étude chinoise évaluant la lévothyroxine versus placebo chez des femmes enceintes, avec une hypothyroïdie subclinique, négatives pour les anticorps anti-TPO, ayant conçu naturellement. Les grossesses en cours au moment de la mesure des critères de jugement, susceptibles d'influencer d'autres critères de jugement, étaient statistiquement plus fréquentes dans le groupe témoin.

La RCT Costantine a évalué la lévothyroxine versus pas de traitement chez des femmes enceintes avec une hypothyroïdie subclinique. Aucune information n'a été donnée quant au statut anti-TPO. Les femmes qui rapportaient des diagnostics cliniques de dépression, d'autres troubles psychiatriques et de médicaments antidépresseurs lors de l'inclusion étaient exclues.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'évaluation des résultats :*

- *Les 3 études incluses dans la méta-analyse étaient de bonne qualité et ont été évaluées comme à faible risque de biais. Pour le critère de jugement d'accouchement prématuré, nous avons cependant dû rétrograder pour des hétérogénéités entre les études incluses dans la méta-analyse. Il y avait également un risque de biais en raison du suivi incertain, de déséquilibre dans la population et de notification sélective des données dans deux RCT.*
- *L'analyse de la méta-analyse a également inclus des études de cohorte qui ne sont pas incluses selon notre méthodologie. C'est pourquoi nous avons uniquement rapporté l'analyse de sous-groupes ainsi que des données partielles provenant exclusivement de RCT.*
- *Le score GRADE était rétrogradé pour le caractère indirect à cause de la population incluse dans les RCT de Leng et de Mir*
- *Nous avons rétrogradé la plupart des critères de jugement pour imprécision en raison des intervalles de confiance larges dans les données de la méta-analyse et du faible nombre d'évènements dans les RCT de Leng et de Mir.*
- *La taille des RCT incluses était généralement petite.*
- *Plusieurs valeurs confondantes susceptibles de créer un biais n'ont pas été systématiquement rapportées pour les groupes sous traitement et témoins, notamment le statut en iode, le statut en anticorps anti-TPO, l'ethnicité, l'IMC...*
- *Les études différaient du point de vue de la définition de la fourchette d'hypothyroïdie subclinique de la population incluse, de l'âge gestationnel et du diagnostic et de l'instauration du traitement par la lévothyroxine, du dosage et/ou de la posologie de la lévothyroxine.*
- *La RCT Costantine n'a atteint que 82% de l'échantillon planifié, ce qui pourrait empêcher la détection d'un effet.*

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine, placebo et pas de traitement **pour les naissances en vie** chez **les femmes enceintes avec une hypothyroïdie subclinique**.

*GRADE : TRÈS FAIBLE qualité de preuve.*

*Nous avons une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine, placebo et pas de traitement pour les différents **critères de jugement gestationnels (accouchement prématuré, fausse couche, hypertension**



gestationnelle, prééclampsie, diabète gestationnel, décollement placentaire, rupture prématurée des membranes) chez les femmes enceintes avec une hypothyroïdie subclinique.

GRADE pour ces différents critères de jugement : TRÈS FAIBLE qualité de preuve.

Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine, placebo et pas de traitement pour les différents critères de jugement néonataux (faible poids en fonction de l'âge gestationnel, macrosomie, asphyxie néonatale) chez les femmes enceintes avec une hypothyroïdie subclinique.

GRADE pour ces différents critères de jugement : TRÈS FAIBLE qualité de preuve.

Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine, placebo et pas de traitement pour les symptômes de dépression maternels et pour le nombre de femme femmes positives pour la dépression chez les femmes enceintes avec une hypothyroïdie subclinique.

GRADE pour ces différents critères de jugement : FAIBLE qualité de preuve.

Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

## 8.2 Lévothyroxine versus placebo ou pas de traitement chez les femmes enceintes présentant une hypothyroïdie subclinique et des antécédents de fausses couches à répétition

Levothyroxine versus placebo or no treatment in pregnant women subclinical hypothyroidism and a history of recurrent pregnancy loss			
Bibliography: RCT: Leng 2022(30)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Live birth	267 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	92/131 vs 64/136 p value <.001 SS in favour of levothyroxine	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality:-2 (unblinded, unclear allocation concealment, risk of unbalanced treated and control groups and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness:-2 (study in China only include TPO-Ab negative women) Imprecision:-1 (no CI and total number of events < in the studies)
Preterm birth	267 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	11/131 vs 22/136 p value: 0.054 NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality:-2 (unblinded, unclear allocation concealment, risk of unbalanced treated and control groups and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA

			Directness:-2 (study in China only include TPO-Ab negative women) Imprecision:-1 (no CI and total number of events < in the studies)
<b>Pregnancy loss</b>	267 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	28/131 vs 54/136 <b>p value &lt;.001</b> <b>SS in favour of levothyroxine</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2 (unblinded, unclear allocation concealment, risk of unbalanced treated and control groups and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness:-2 (study in China only include TPO-Ab negative women) Imprecision:-1 (no CI and total number of events < in the studies)
<b>Gestational hypertension</b>	267 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	6/131 vs 3/136 p value: 0.283 NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2 (unblinded, unclear allocation concealment, risk of unbalanced treated and control groups and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness:-2 (study in China only include TPO-Ab negative women) Imprecision:-1 (no CI and total number of events < in the studies)
<b>Preeclampsia</b>	267 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	Levothyroxine: 0/131 No treatment: 0/136	Insufficient evidence
<b>Gestational diabetes</b>	267 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	8/131 vs 1/136 p value: 0.015 <b>SS in favour of no treatment</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2 (unblinded, unclear allocation concealment, risk of unbalanced treated and control groups and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness:-2 (study in China only include TPO-Ab negative women) Imprecision:-1 (no CI and total number of events < in the studies)
<b>Placental abruption</b>	267 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	1/131 vs 1/136 p value: 0.979 NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2 (unblinded, unclear allocation concealment, risk of unbalanced treated and control groups and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness:-2 (study in China only include TPO-Ab negative women)

			Imprecision:-1 (no CI and total number of events < in the studies)
<b>Premature rupture of membrane</b>	267 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	0/131 vs 0/136	Insufficient evidence
<b>Small for gestational age</b>	267 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	8/131 vs 3/136 p value: 0.109 NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2 (unblinded, unclear allocation concealment, risk of unbalanced treated and control groups and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness:-2 (study in China only include TPO-Ab negative women) Imprecision:-1 (no CI and total number of events < in the studies)
<b>Macrosomia</b>	267 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	0/131 vs 3/136 p value: 0.087 NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2 (unblinded, unclear allocation concealment, risk of unbalanced treated and control groups and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness:-2 (study in China only include TPO-Ab negative women) Imprecision:-1 (no CI and total number of events < in the studies)
<b>Asphyxia neonatorum</b>	267 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	0/131 vs 2/136 p value: 0.164 NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2 (unblinded, unclear allocation concealment, risk of unbalanced treated and control groups and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness:-2 (study in China only include TPO-Ab negative women) Imprecision:-1 (no CI and total number of events < in the studies)

Dans cette étude, la RCT de Leng, la lévothyroxine versus pas de traitement a été évaluée chez des femmes enceintes avec des antécédents de fausses couches à répétition qui avaient conçu naturellement et présentaient une hypothyroïdie subclinique (définie comme un taux de TSH entre 2,5 et 10,0 mUI/L) et négatives pour les anticorps anti-TPO.

*Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'évaluation des résultats :*

- *L'étude a été rétrogradée à cause du risque dû au manque de mise en aveugle, au secret de l'attribution incertain, à la possibilité de présence d'un groupe asymétrique en raison du critère de jugement non pré-spécifié de la grossesse en cours, du suivi incertain, et du risque incertain de*

*notification sélective à cause d'informations manquantes au sujet du manque de femmes avec une hypothyroïdie subclinique positives pour les anticorps anti-TPO, absence d'intention de traiter.*

- *L'étude a été rétrogradée pour le caractère indirect parce que seuls deux centres en Chine ont participé et les femmes incluses avec une hypothyroïdie subclinique étaient toutes négatives pour les anticorps anti-TPO, ce qui n'est pas représentatif de la population de femmes avec une hypothyroïdie subclinique.*
- *Aucun intervalle de confiance n'est mentionné mais le nombre d'évènements était faible, entraînant une imprécision.*

Chez les **femmes avec une hypothyroïdie subclinique et des antécédents de fausses couches à répétition**, la **lévothyroxine** a entraîné **plus de naissances en vie** par rapport à pas de traitement.  
*GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE.*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Chez les **femmes avec une hypothyroïdie subclinique et des antécédents de fausses couches à répétition**, la **lévothyroxine** a entraîné **un risque réduit de fausse couche** par rapport à pas de traitement.

*GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE.*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Chez les **femmes avec une hypothyroïdie subclinique et des antécédents de fausses couches à répétition**, la **lévothyroxine** a entraîné **un risque accru de diabète gestationnel** par rapport à pas de traitement.

*GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE.*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence** entre la **lévothyroxine** et pas de traitement pour d'autres **critères de jugement obstétricaux (accouchement prématuré, hypertension gestationnelle, décollement placentaire)** chez les **femmes avec une hypothyroïdie subclinique et des antécédents de fausses couches à répétition**.

*GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE pour ces critères de jugement.*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Nous ne disposons **pas de données suffisantes** pour comparer le risque de **prééclampsie** et de **rupture prématurée des membranes** chez les **femmes avec une hypothyroïdie subclinique et des antécédents de fausses couches à répétition**.

Il n'y avait **pas de différence** entre la **lévothyroxine** et pas de traitement pour d'autres **critères de jugement néonataux (petite taille pour l'âge gestationnel, macrosomie, asphyxie néonatale)** chez les **femmes avec une hypothyroïdie subclinique et des antécédents de fausses couches à répétition**.

*GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE pour ces critères de jugement.*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

### 8.3 Lévothyroxine versus placebo ou pas de traitement chez les femmes enceintes euthyroïdiennes positives pour les anticorps anti-TPO

<b>Levothyroxine versus placebo or no treatment in pregnant euthyroid TPO-Ab+ women</b>			
Bibliography: Wang 2020(32) including Negro 2005(33), Negro 2006(34), Negro 2016(35), Nazarpour 2017(28), Wang 2017(36), Dhillon-Smith 2019(37) Additional RCT: Leng 2022(30)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Live birth</b>	1626 (3 studies) before and/or throughout pregnancy until delivery	287/813 vs 285/813 RR: 1.00 (95% CI: 0.88 to 1.15) NS I <sup>2</sup> : 8%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: OK Directness: -1 (only included women with infertility and assisted reproduction, included some SCH) Imprecision: ok
	81 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	34/41 vs 35/40 p value: 0.562 NS	
<b>Preterm birth</b>	2179 in total 1354 analysed (live birth or pregnant women) (5 studies) Before and/or throughout pregnancy until 3 days after delivery	69/672 vs 96/682 RR: 0.69 (95% CI: 0.45 to 1.06) NS I <sup>2</sup> : 45%	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (risk of bias, risk of unbalance group, comparison, confounding treatment) Consistency: ok Directness: -1 (women with infertility and assisted reproduction, some SCH) Imprecision: -1 (CI)
	81 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	2/41 vs 6/40 p value: 0.127 NS	
<b>Pregnancy loss</b>	2265 in total 1427 analysed (confirmed pregnancy) (6 studies) before and/or throughout pregnancy until 3 days after delivery	121/708 vs 143/719 RR: 0.87 (95% CI: 0.70 to 1.07) NS I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (risk of bias, risk of unbalance group, comparison, confounding treatment) Consistency: OK Directness: -1 (women with infertility and assisted reproduction) Imprecision: ok

	81 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	4/41 vs 3/40 p value: 0.718 NS	
<b>Clinical pregnancy</b>	1626 in total 1226 analysed (total or confirmed pregnancy) (3 studies) before and/or throughout pregnancy until delivery	368/606 vs 382/617 RR: 0.98 (95%CI: 0.93 to 1.04) NS I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (risk of bias, risk of unbalance group, comparison) Consistency: ok Directness: -1 (only included women with infertility and assisted reproduction, distinct reference group) Imprecision: ok
<b>Ectopic pregnancy</b>	1540 in total 1140 analysed (total or confirmed pregnancy) (2 studies)	3/566 vs 11/574 RR: 0.34 (95%CI: 0.08 to 1.53) NS I <sup>2</sup> : 18%	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (risk of bias, risk of unbalance group, comparison) Consistency: OK Directness: -1 (only included women with infertility and assisted reproduction, distinct reference group) Imprecision: -1 (CI)
<b>Gestational hypertension</b>	81 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	2/41 vs 4/40 p value: 0.379 NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (unblinded, unclear allocation concealment, and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: na Directness: -1 (study in China) Imprecision: -1 (no CI and total number of events < in the studies)
<b>Preeclampsia</b>	81 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	Levothyroxine: 0/41 No treatment: 0/40	Insufficient evidence
<b>Gestational diabetes</b>	81 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	2/41 vs 3/40 p value: 0.624, NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (unblinded, unclear allocation concealment, and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: na Directness: -1 (study in China) Imprecision: -1 (no CI and total number of events < in the studies)

<b>Placental abruption</b>	81 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	0/41 vs 0/40	Insufficient evidence
<b>Premature rupture of membrane</b>	81 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	0/41 vs 2/40 p value: 0.147 NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (unblinded, unclear allocation concealment, and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: na Directness: -1 (study in China) Imprecision: -1 (no CI and total number of events < in the studies)
<b>Small for gestational age</b>	81 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	2/41 vs 2/40 p value: 0.980 NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (unblinded, unclear allocation concealment, and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: na Directness: -1 (study in China) Imprecision: -1 (no CI and total number of events < in the studies)
<b>Macrosomia</b>	81 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	3/41 vs 1/40 p value: 0.317 NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (unblinded, unclear allocation concealment, and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: na Directness: -1 (study in China) Imprecision: -1 (no CI and total number of events < in the studies)
<b>Asphyxia neonatorum</b>	81 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	0/41 vs 1/40 p value: 0.308 NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (unblinded, unclear allocation concealment, and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: na Directness: -1 (study in China) Imprecision: -1 (no CI and total number of events < in the studies)
<b>Neonatal admission in intensive care unit</b>	1071 in total 493 analysed (total or live birth) (2 studies) before and/or throughout	29/248 vs 36/245 RR: 0.49 (0.08 to 3.07) NS I <sup>2</sup> : 83 %	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: OK Consistency: -1 Directness: -1 (mainly women with infertility and assisted reproduction, distinct reference group)

	pregnancy until delivery		Imprecision:-1 (CI and low number of event)
<b>Birth weight</b>	1071 in total 493 analysed (total or live birth) (2 studies) before and/or throughout pregnancy until delivery	Mean difference: -0.02 (95%CI: -0.12 to 0.08) NS I <sup>2</sup> : 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 (mainly women with infertility and assisted reproduction, distinct reference group) Imprecision: ok

Wang 2020 était une synthèse méthodique évaluant les critères de jugement en matière de grossesse et néonataux de la lévothyroxine versus placebo ou pas de traitement chez des femmes avec une auto-immunité anti-TPO. La synthèse inclut 6 études parmi lesquelles 3 études ont été effectuées chez des femmes avec des problèmes de fertilité, bénéficiant d'une reproduction assistée. Une petite étude incluait à la fois des femmes euthyroïdiennes et avec une hypothyroïdie subclinique, 4 autres études ont enrôlé des femmes euthyroïdiennes sur base d'un seuil de TSH maximal supérieur à 2,5 mUI/L. Selon les valeurs seuil considérées, les femmes avec un taux de TSH dépassant 2,5 mUI/L pouvaient être considérées comme présentant une hypothyroïdie subclinique.

Une RCT supplémentaire a été retrouvée (Leng 2022) qui évaluait en Chine la lévothyroxine versus pas de traitement chez des femmes enceintes, positives pour les anticorps anti-TPO, avec un taux normal de TSH (inférieur à 2,5 mUI/L) et après conception naturelle.

Certains problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'évaluation des résultats :

- Dans trois études, l'utilisation de l'analyse en ITT était incertaine selon le critère de jugement (parfois analysé parmi des grossesses confirmées, ou naissances en vie), l'analyse de la méta-analyse a été effectuée en ITT pour tous les critères de jugement.
- Une grande étude avait un faible risque de biais, une petite étude avait un risque incertain, et quatre études avaient un risque élevé, surtout en raison du manque de mise en aveugle de l'intervention.
- Dans une étude de taille moyenne avec une analyse par protocole, la lévothyroxine était administrée à près de la moitié du groupe témoin au cours du suivi, ce qui pourrait indiquer une confusion du traitement.
- Une petite étude a été rétrogradée pour un risque dû au manque de mise en aveugle, un secret d'allocation incertain, un suivi incertain, un risque incertain de notification sélective à cause d'informations manquantes au sujet du manque de femmes avec une hypothyroïdie subclinique, positives pour les anticorps anti-TPO, absence d'intention de traiter.
- Des femmes infertiles bénéficiant d'une reproduction assistée ne correspondent pas à la population générale. Selon le seuil de TSH, certaines femmes incluses doivent être considérées comme présentant une hypothyroïdie subclinique.



Il n'y avait pas de différence entre la **lévothyroxine** et le placebo ou pas de traitement pour les **naissances en vie** chez les **femmes enceintes euthyroïdiennes, positives pour les anticorps anti-TPO**.

*GRADE : qualité de preuve MODÉRÉE.*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de différence entre la **lévothyroxine** et le placebo ou pas de traitement pour les **fausses couches** chez les **femmes enceintes euthyroïdiennes, positives pour les anticorps anti-TPO**.

*GRADE : qualité de preuve FAIBLE.*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de différence entre la **lévothyroxine** et le placebo ou pas de traitement pour les **grossesses cliniquement extra-utérines** chez les **femmes enceintes euthyroïdiennes, positives pour les anticorps anti-TPO**.

*GRADE pour ces critères de jugement: qualité de preuve FAIBLE.*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de différence entre la **lévothyroxine** et le placebo ou pas de traitement pour les autres **critères de jugement obstétricaux (accouchement prématuré, grossesse extra-utérine, hypertension gestationnelle, diabète gestationnel, rupture prématurée des membranes)** chez les **femmes enceintes euthyroïdiennes, positives pour les anticorps anti-TPO**.

*GRADE pour ces critères de jugement : qualité de preuve TRÈS FAIBLE.*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Nous ne disposons pas de **données suffisantes** pour comparer le risque de **prééclampsie** et de **décollement placentaire** chez les **femmes enceintes euthyroïdiennes, positives pour les anticorps anti-TPO**.

Il n'y avait pas de différence entre la **lévothyroxine** et le placebo ou pas de traitement pour les **critères de jugement néonataux (petite taille pour l'âge gestationnel, macrosomie, asphyxie néonatale, admission en néonatalogie)** chez les **femmes enceintes euthyroïdiennes, positives pour les anticorps anti-TPO**.

*GRADE pour ces critères de jugement : qualité de preuve TRÈS FAIBLE.*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de différence entre la **lévothyroxine** et le placebo ou pas de traitement pour le **poids à la naissance** chez les **femmes enceintes euthyroïdiennes, positives pour les anticorps anti-TPO**.

*GRADE : qualité de preuve MODÉRÉE.*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 8.4 Lévothyroxine versus placebo ou pas de traitement chez les femmes euthyroïdiennes, positives pour les anticorps anti-TPO avec des fausses-couches à répétition

<b>Levothyroxine versus placebo or no treatment in euthyroid TPO-Ab positive pregnant women with recurrent pregnancy loss</b>			
Bibliography: RCT's: Leng 2022(30) and Van Dijk 2022(38)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Live birth</b>	83 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	38/42 vs 28/41 p value: 0.012 <b>SS in favour of levothyroxine</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (unblinded, unclear allocation concealment, and unclear risk of selective data reporting, unbalanced group-and follow up, but ITT)
	187 (1 study) Before conception until 28 d post-delivery, maximum 2-year	47/94 vs 45/93 RR (95% CI): 1.03 (0.77 to 1.38) NS	Consistency: -1 (different results) Directness: -1 one study in China and one study using normal conception the other both normal and assisted reproduction, different TSH thresholds. Imprecision: -1 (CI and low number of event)
<b>Preterm birth</b>	83 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	3/42 vs 3/41 p value: 0.976 NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (unblinded, unclear allocation concealment, and unclear risk of selective data reporting, unbalanced group and follow up, no ITT)
	187 (1 study) Before conception until 28 d post-delivery, maximum 2-year	4/69 vs 3/73 RR (95% CI): 1.41 (0.33 to 6.08) NS	Consistency: ok Directness: -1 study in China and one study using normal conception the other both normal and assisted reproduction, different TSH thresholds. Imprecision: -1 (CI and total number of events is low)
<b>Pregnancy loss</b>	83 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	3/42 vs 11/41 p value: 0.017 <b>SS in favour of levothyroxine</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (unblinded, unclear allocation concealment, and unclear risk of selective data reporting, unbalanced group and follow up, no ITT)
	187 (1 study) Before conception until 28 d post-delivery, maximum 2-year	16/69 vs 24/73 RR (95% CI): 0.71 (0.41 to 1.21) NS	Consistency: -1 (different results) Directness: -1 study in China and one study using normal conception the other both normal and assisted reproduction, different TSH thresholds.

			Imprecision: -1 (CI and total number of events is low)
<b>Pregnancy</b>	187 (1 study) Before conception until 28 d post-delivery, maximum 2-year	69/94 vs 73/93 RR (95% CI): 0.94 (0.81 to 1.12) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality:-1 (unclear risk of selective data reporting, unbalanced group and follow up, no ITT) Consistency: NA Directness: -1 both normal and assisted reproduction, different TSH thresholds. Imprecision: -1 (low number of event)
<b>Ongoing pregnancy at 12 w</b>	187 in total 142 analysed (total pregnancy) (1 study) Before conception until 28 d post-delivery, maximum 2-year	49/69 vs 24/73 RR (95% CI): 1.08 (0.85 to 1.37) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality:-1 (unclear risk of selective data reporting, unbalanced group and follow up, no ITT) Consistency: NA Directness: -1 both normal and assisted reproduction, different TSH thresholds. Imprecision: -1 (low number of event)
<b>Ectopic pregnancy</b>	187 in total 142 analysed (total pregnancy) (1 study) Before conception until 28 d post-delivery, maximum 2-year	2/69 vs 3/73 (4%) RR (95% CI): 0.71 (0.12 to 4.09) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality:-1 (unclear risk of selective data reporting, unbalanced group and follow up, no ITT) Consistency: NA Directness: -1 both normal and assisted reproduction, different TSH thresholds. Imprecision: -1 (low number of event)
<b>Pregnancy of unknown location</b>	187 in total 142 analysed (total pregnancy) (1 study) Before conception until 28 d post-delivery, maximum 2-year	4/69 vs 1/73 (1%) RR (95% CI): 4.23 (0.48 to 36.93) NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality:-1 (unclear risk of selective data reporting, unbalanced group and follow up, no ITT) Consistency: NA Directness: -1 both normal and assisted reproduction, different TSH thresholds. Imprecision: -1 (low number of event)
<b>Gestational hypertension</b>	83 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	0/42 vs 2/41 p value: 0.147 NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (unblinded, unclear allocation concealment, and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness: -1 (study in China) Imprecision: -1 (no CI and total number of events low)

<b>Preeclampsia</b>	83 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	Levothyroxine: 0/42 No treatment: 1/41 p value: 0.309, NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (unblinded, unclear allocation concealment, and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness: -1 (study in China) Imprecision: -1 (no CI and total number of events low)
<b>Gestational diabetes</b>	83 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	4/42 vs 1/41 p value: 0.175 NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (unblinded, unclear allocation concealment, and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness: -1 (study in China) Imprecision: -1 (no CI and total number of events low)
<b>Placental abruption</b>	83 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	0/42 vs 0/41	No enough evidence
<b>Premature rupture of membrane</b>	83 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	1/42 vs 0/41 p value: 0.320, NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (unblinded, unclear allocation concealment, and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness: -1 (study in China) Imprecision: -1 (no CI and total number of events low)
<b>Small for gestational age</b>	83 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	3/42 vs 0/41 p value: 0.081 NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (unblinded, unclear allocation concealment, and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness: -1 (study in China) Imprecision: -1 (no CI and total number of events low)
<b>Macrosomia</b>	83 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	0/42 vs 1/41 p value: 0.309 NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -1 (unblinded, unclear allocation concealment, and unclear risk of selective data reporting, no ITT) Consistency: NA Directness: -1 (study in China) Imprecision: -1 (no CI and total number of events low)
<b>Asphyxia neonatorum</b>	83 (1 study) First trimester until delivery, max 1 year	0/42 vs 0/41	No enough evidence

<b>Survival 28 days of neonatal life</b>	187 in total 142 analysed (total pregnancy) (1 study) Before conception until 28 d post-delivery, maximum 2-year	49/69 vs 45/73 (62%) RR (95% CI): 1.11 (0.87 to 1.41) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-1 (unclear risk of selective data reporting, unbalanced group and follow up, no ITT) Consistency: NA Directness: -1 both normal and assisted reproduction, different TSH thresholds. Imprecision: -1 (low number of event)
<b>Serious adverse event</b>	187 (1 study) Before conception until 28 d post-delivery, maximum 2-year	7/94 vs 7/93 (8%) RR (95% CI): 1.00 (0.92 to 1.09) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-1 (unclear risk of selective data reporting, unbalanced group and follow up, no ITT) Consistency: NA Directness: -1 both normal and assisted reproduction, different TSH thresholds. Imprecision: -1 (low number of event)

L'étude de Leng 2022 a évalué la lévothyroxine versus pas de traitement chez des femmes enceintes, positives pour les anticorps anti-TPO, avec un taux normal de TSH (défini comme inférieur à 2,5 mUI/L) et des fausses couches à répétition.

L'étude Van Dijk 2022 a évalué la lévothyroxine versus placebo chez des femmes enceintes, positives pour les anticorps anti-TPO avec un taux de TSH normal et des fausses couches à répétition. Les femmes tentant de concevoir avec ou sans technologie de reproduction assistée ont été incluses. Pour la TSH, l'intervalle de référence le plus courant était 0,5 – 5,0 mUI/L. Selon les valeurs seuil considérées, les femmes avec un taux de TSH dépassant 2,5 mUI/L pouvaient être considérées comme présentant une hypothyroïdie subclinique.

Les populations incluses dans les deux études étaient différentes selon les seuils de taux de TSH pour le statut d'euthyroïdie. Une des études a également inclus des femmes faisant appel à la reproduction assistée. Les deux études différaient au sujet de l'âge gestationnel lors de l'inclusion, et quant à l'instauration du traitement. La dose de lévothyroxine et la posologie était différente entre les deux études.

*D'autres considérations méthodologiques limitent notre confiance dans l'évaluation des résultats :*

- 1 étude avait un secret d'allocation incertain et n'était pas mise en aveugle,
- 1 étude avait un suivi incertain et un risque de groupes d'intervention et témoin déséquilibrés, seul le critère de jugement primaire a été notifié sur base de l'intention de traiter,
- 2 études ont été évaluées comme ayant un risque de biais de notification.
- La taille des études est petite, ce qui pourrait signifier qu'elles manquent de puissance pour détecter un effet.

Chez les **femmes enceintes, euthyroïdiennes, positives pour les anticorps anti-TPO, avec des antécédents de fausses couches à répétition**, la lévothyroxine a entraîné **plus de naissances en vie**

par rapport à pas de traitement dans une étude et n'a entraîné **aucune différence** par rapport à placebo dans une autre étude.

*GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE.*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.GRADE:*

Chez les **femmes enceintes, euthyroïdiennes, positives pour les anticorps anti-TPO, avec des antécédents de fausses couches à répétition**, la **lévothyroxine** a entraîné **moins de fausses couches** par rapport à pas de traitement dans une étude et n'a entraîné **aucune différence** par rapport à placebo dans une autre étude.

*GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE.*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.GRADE:*

Il n'y avait **pas de différence** entre la **lévothyroxine** et le placebo ou pas de traitement pour d'autres **critères de jugement obstétricaux (accouchement prématuré, grossesse et grossesse en cours, grossesse extra-utérine et grossesse de localisation inconnue, hypertension gestationnelle, prééclampsie, diabète gestationnel, rupture prématurée des membranes)** chez les **femmes enceintes euthyroïdiennes, positives pour les anticorps anti-TPO, avec des antécédents de fausses couches à répétition.**

*GRADE pour ces critères de jugement : qualité de preuve TRÈS FAIBLE.*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence** entre la **lévothyroxine** et le placebo ou pas de traitement pour les **critères de jugement néonataux (petite taille pour l'âge gestationnel, macrosomie, survie à 28 jours d'âge néonatal)** chez les **femmes enceintes euthyroïdiennes, positives pour les anticorps anti-TPO, avec des antécédents de fausses couches à répétition.**

*GRADE pour ces critères de jugement : qualité de preuve TRÈS FAIBLE.*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Nous ne disposons pas de données suffisantes pour comparer le **risque de décollement placentaire et d'asphyxie du nouveau-né, chez les femmes enceintes euthyroïdiennes, positives pour les anticorps anti-TPO, avec des antécédents de fausses couches à répétition.**

Il n'y avait **pas de différence** entre la **lévothyroxine** et placebo ou pas de traitement pour **des effets indésirables sévères chez les femmes enceintes euthyroïdiennes, positives pour les anticorps anti-TPO, avec des antécédents de fausses couches à répétition.**

*GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE.*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 9 Résumé et conclusions de la revue de littérature. Infertilité

### 9.1 Lévothyroxine vs placebo chez les femmes avec des problèmes de fertilité et une maladie thyroïdienne auto-immunitaire euthyroïdienne

<b>Levothyroxine vs placebo in women with fertility problems and euthyroid auto-immune thyroid disease</b>			
Bibliography: SR Akhtar 2019 (39), including Negro 2005(33) and Wang 2017(36); Dhillon-Smith 2019(37)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Live birth rate</b>	686 (2 studies)	Levothyroxine 111/343 No levothyroxine 107/343 RR: 1,04 (95%CI 0,83 to 1,29)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 (different doses/treatment targets of intervention) Imprecision: ok
	952 (1 study)	Levothyroxine: 176/470 (37,4%) Placebo: 178/470 (37,9%) RR 0,97 (95%CI 0,83 to 1,14)  NS	
<b>Miscarriage</b>	686 (2 studies)	Levothyroxine 19/343 No levothyroxine 23/343 RR: 0,83 (95%CI 0,47 to 1,46)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 (different doses/treatment targets of intervention) Imprecision: -1 (broad confidence interval)
	952 (1 study)	Levothyroxine: 75/266 (28,2%) Placebo: 81/274 (29,6%) RR 0,95 (95%CI 0,73 to 1,23)  NS	
<b>Clinical pregnancy rate</b>	686 (2 studies)	Levothyroxine 131/343 No levothyroxine 134/343 RR: 0,98 (95%CI 0,81 to 1,18)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 (different doses/treatment targets of intervention) Imprecision: ok
	952		

	(1 study)	Levothyroxine: 266/470 (56,6%) Placebo: 274/470 (58,3%) RR 0,97 (95%CI 0,88 to 1,07)	
		NS	
<b>Birth weight (g)</b>	375 (1 study)	Levothyroxine: 3226±660 Placebo: 3262±668 MD -35 (95%CI -168 to 97)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (intervention single dose – not to target) Imprecision: ok
		NS	
<b>Apgar score at 1 minute median (IQR)</b>	375 (1 study)	Levothyroxine: 9 (9-9) Placebo: 9(8-9) MD 0.1 (95%CI -0.2 to 0.4)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (intervention single dose – not to target) Imprecision: ok
		NS	
<b>Apgar score at 5 minutes median (IQR)</b>	375 (1 study)	Levothyroxine: 9 (9-10) Placebo: 9(9-10) MD 0.0 (95%CI -0.2 to 0.2)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (intervention single dose – not to target) Imprecision: ok
		NS	
<b>Serious adverse events Total number of participants experiencing a SAE (either maternal or neonatal)</b>	952 (1 study)	Levothyroxine: 28/470 (6%) Placebo: 18/470 (4%)  p-value 0.14 NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (intervention single dose – not to target) Imprecision: ok

Ahktar était une synthèse méthodique Cochrane qui a évalué l'effet de la lévothyroxine versus placebo ou pas de traitement chez des femmes bénéficiant d'un traitement de reproduction assistée, avec des antécédents de fertilité réduite et avec une hypothyroïdie subclinique ou une maladie thyroïdienne auto-immunitaire euthyroïdienne.

La synthèse a retrouvé 2 RCT faisant état de grossesse et de critères de jugement néonataux chez des femmes euthyroïdiennes avec une maladie thyroïdienne auto-immunitaire. De la lévothyroxine a été administrée, soit en une dose ajustée pour le poids dans une étude ou titrée pour atteindre un taux de TSH dans une autre.

Cette Cochrane notifiait des critères de jugement dans une population de femmes avec une hypothyroïdie subclinique, avec ou sans anticorps anti-TPO. Cependant, ces résultats reposaient sur 1 RCT avec 32 participantes par groupe de traitement. Dès lors, nous avons exclu ces analyses sur base de leur ampleur d'échantillon insuffisante.

Une RCT supplémentaire (Dhillon-Smith 2019) a été retrouvée. Cette RCT a évalué la lévothyroxine versus placebo chez des femmes avec des antécédents de fausses couches ou d'infertilité, euthyroïdiennes et positives pour les anticorps anti-TPO, et qui tentaient de concevoir soit



naturellement, soit par des procédures de conception assistée. Dans cette étude, une dose quotidienne de 50 µg de lévothyroxine a été comparée au placebo.

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour le **taux de naissances en vie** chez les **femmes avec des problèmes de fertilité et une maladie thyroïdienne auto-immunitaire euthyroïdienne**.

*GRADE : qualité de preuve MODÉRÉE.*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour les **fausses couches** chez les **femmes avec des problèmes de fertilité et une maladie thyroïdienne auto-immunitaire euthyroïdienne**.

*GRADE : qualité de preuve FAIBLE.*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour le **taux de grossesses cliniques** chez les **femmes avec des problèmes de fertilité et une maladie thyroïdienne auto-immunitaire euthyroïdienne**.

*GRADE : qualité de preuve MODÉRÉE.*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour le **poids à la naissance, le score APGAR (après 1 et 5 minutes)** chez les nouveau-nés de **femmes avec des problèmes de fertilité et une maladie thyroïdienne auto-immunitaire euthyroïdienne**.

*GRADE : qualité de preuve MODÉRÉE.*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour les **effets indésirables sévères** chez les **femmes (ou leurs nouveau-nés) avec des problèmes de fertilité et une maladie thyroïdienne auto-immunitaire euthyroïdienne**.

*GRADE : qualité de preuve MODÉRÉE.*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 9.2 Lévothyroxine versus placebo pour les femmes avec une fertilité réduite, une maladie thyroïdienne auto-immunitaire euthyroïdienne et une hypothyroïdie subclinique

Levothyroxine versus placebo for subfertile women with euthyroid autoimmune thyroid disease and subclinical hypothyroidism			
Bibliography: Dhillon-Smith 2019(37)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)

<b>Live birth after at least 34 weeks</b>  <b>TSH at baseline &gt;2,5 mIU/L</b>	288 (1 study)	Levothyroxine: 55/145 (37,9%) Placebo: 58/143 (40,6%) RR 0,91 (95%CI 0,69 to 1,20)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 (subpopulation; treatment dose) Imprecision: -1 (broad CI)
---	------------------	---	---

Une RCT (Dhillon-Smith 2019) a évalué la lévothyroxine versus placebo chez des femmes avec des antécédents de fausses couches ou d'infertilité, euthyroïdiennes et positives pour les anticorps anti-TPO, et qui tentaient de concevoir naturellement ou par conception assistée.

Dans cette RCT une sous-analyse pré-spécifiée de femmes avec un taux de TSH > **2,5 mUI/L** a été effectuée.

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour le **taux de naissances en vie après au moins 34 semaines** chez les **femmes avec des problèmes de fertilité, une maladie thyroïdienne auto-immunitaire euthyroïdienne et un taux de TSH > 2,5 mUI/L**.

*GRADE : qualité de preuve FAIBLE.*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 10 Résumé et conclusions de la revue de la littérature. Obésité

### 10.1 Lévothyroxine vs placebo pour l'obésité

Une synthèse méthodique (Kaptein 2009(40)) a recherché des RCT ou des études observationnelles prospectives évaluant la T4 ou la T3 vs placebo chez des sujets adultes, obèses.

Aucune RCT correspondant à nos critères d'inclusion n'a été retrouvée.

Nous n'avons pas identifié de RCT supplémentaires correspondant à nos critères d'inclusion.

## **11 Résumé et conclusions de la revue de la littérature. Anti-âge**

### **11.1 Lévothyroxine vs placebo pour l'anti-âge**

Nous n'avons pas identifié de RCT correspondant à nos critères d'inclusion.

## **12 Résumé et conclusions de la revue de la littérature. Syndrome de fatigue chronique**

### **12.1 Lévothyroxine vs placebo pour le syndrome de fatigue chronique**

Nous n'avons pas identifié de RCT correspondant à nos critères d'inclusion.

## 13 Résumé et conclusions de la revue de la littérature. Goitre multinodulaire euthyroïdien

### 13.1 Lévothyroxine vs placebo ou pas de traitement pour le goitre multinodulaire euthyroïdien

Levothyroxine vs placebo or no treatment for euthyroid multinodular goiter			
Bibliography: Bandeira-Echtler 2014(5)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Nodule volume reduction ≥50%</b>	958 (10 studies) 6 months-2years	Levothyroxine 80/489 Control 46/469  RR 1,57 (95%CI 1,04 to 2,38)  <b>SS</b> <b>More nodule volume reduction with levothyroxine</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1 (small studies, risk of incomplete outcome data and selective reporting) Consistency: ok Directness: -1 (solitary nodule) Imprecision: ok
<b>Adverse events: participants without signs of hyperthyroidism</b>	270 (3 studies) 12-18 months	<i>No meta-analysis performed because of considerable heterogeneity</i>  Papini 1993:  Levothyroxine 27/51 Control 47/50 <b>RR 0,56 (95%CI 0,43 to 0,74)</b> <b>SS</b> <b>More signs of hyperthyroidism with levothyroxine</b>  La Rosa 1995:  Levothyroxine 23/23 Control 23/23 RR 1 (95%CI 0,92 to 1,09) NS  Wemeau 2002 :  Levothyroxine 53/64 Control 53/59 RR 0,92 (95%CI 0,8 to 1,06) NS	<b>⊕⊖⊖⊖ VERY LOW</b> Study quality: -1 (small studies, high risk of bias for subjective outcomes, unclear risk of incomplete outcome data) Consistency: -1 (heterogeneity) Directness: -1 (solitary nodule) Imprecision: ok

<b>Adverse events: participants without nodule volume increase &gt; 50%</b>	551	Levothyroxine 193/278	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (small studies, high risk of incomplete outcome data and selective reporting in largest study) Consistency: ok Directness: -1 (solitary nodule) Imprecision: ok
	(3 studies)	Control 174/273	
	12 months	RR 1,1 (95%CI 0,99 to 1,22)	
		NS	

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse Cochrane de Bandeira-Echtler a recherché toutes les RCT avec la lévothyroxine, la sclérothérapie par injection percutanée (PEI), la photo-coagulation interstitielle au laser (LP), le traitement d'ablation par radiofréquence guidé par ultrasons (RF), le traitement d'ablation par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) ou le traitement d'ablation par micro-ondes guidé par ultrasons (MW) chez des participants avec un diagnostic établi de nodules thyroïdiens bénins.

Un certain nombre de problèmes méthodologiques limitent notre confiance dans l'évaluation des résultats : de nombreuses études incluses étaient de petite taille (< 40 participants par groupe étudié), ce qui peut signifier qu'elles manquaient de puissance pour détecter des effets indésirables ; un risque élevé de biais pour des critères de jugement subjectifs (comme les évaluateurs n'étaient mis en aveugle que pour les ultrasons), et un risque incertain à élevé d'avoir des données de critères de jugement incomplètes ou des notifications sélectives dans les études plus importantes.

Une incertitude supplémentaire est le diagnostic du goitre multinodulaire euthyroïdien. Les RCT dans cette synthèse méthodique ont généralement inclus des participants avec un nodule bénin solitaire. La plupart a spécifié que les participants doivent également être euthyroïdiens. Aucune ne spécifie le diagnostic de "goitre multinodulaire euthyroïdien". Cependant, nous avons choisi de signaler cette synthèse méthodique parce que l'introduction déclare :

*Citation : "Un nodule thyroïdien cliniquement solitaire est un gonflement discret au sein d'une glande thyroïde par ailleurs normale à la palpation. La très grande majorité de ces nodules se compose de follicules irrégulièrement agrandis, contenant du colloïde en abondance (nodules adénomateux bénins). Lors de la chirurgie, on constate un goitre multinodulaire chez près de la moitié des individus avec des nodules apparemment solitaires à l'examen clinique."*

Chez les **patients avec un goitre multinodulaire euthyroïdien**, la lévothyroxine a entraîné **une réduction de volume nodulaire plus importante** par rapport au placebo.

*GRADE : qualité de preuve FAIBLE.*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Chez les **patients avec un goitre multinodulaire euthyroïdien**, le risque de **symptômes d'hyperthyroïdie** avec la lévothyroxine versus placebo est **incertain et contradictoire**.

*GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE.*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence** entre la lévothyroxine et placebo pour les **participants sans augmentation de volume de plus de 50%** chez les **patients avec un goitre multinodulaire euthyroïdien**.

*GRADE : qualité de preuve FAIBLE.*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*



## 14 Informations de sécurité supplémentaires provenant d'autres sources

*Concernant les hormones thyroïdiennes, en Belgique seules des spécialités à base de lévothyroxine sont sur le marché. Il est toutefois possible de réaliser une prescription de liothyronine ou d'une association liothyronie+lévothyroxine. Ces spécialités sont disponibles à l'étranger et peuvent être facilement importées par les pharmaciens au moyen d'une demande écrite. Le terme générique « hormones thyroïdiennes » a été utilisé sauf si autrement précisé dans nos documents sources. En ce qui concerne l'iode et le sélénium, il n'y a pas de spécialité sur le marché belge, mais il existe de nombreux compléments alimentaires permettant une supplémentation en iode ou en sélénium. C'est pourquoi les informations supplémentaires de sécurité pour la liothyronine, l'iode et le sélénium ont tout de même été ajoutées dans ce document.*

### 14.1 Hormones thyroïdiennes/Thyroid hormones

#### 14.1.1 Contre-indications de la lévothyroxine/ Contraindications of levothyroxine

- Hyperthyroïdie non traitée (41)

#### 14.1.2 Effets indésirables de la lévothyroxine

La lévothyroxine est un médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite (41) .

- Symptômes d'hyperthyroïdie, surtout en cas de doses trop élevées ou d'augmentation trop rapide de la dose: agitation, anxiété, insomnie, perte de poids(41) , tremblements (42), hypertension, palpitations et arythmies cardiaques (41) , tachycardie, douleur angineuse, maux de tête, faiblesse et crampes musculaires, intolérance à la chaleur, transpiration, bouffées vasomotrices (2), coup de chaleur (41), fièvre, irrégularités menstruelles, diarrhée et vomissements (2). Ces effets indésirables disparaissent généralement après une réduction de la posologie ou un arrêt temporaire du traitement (2).
- Rarement: diminution de la densité osseuse en cas de traitement prolongé chez la femme ménopausée (41) .

L'hyperthyroïdie est un facteur de risque connu d'ostéoporose et, théoriquement, l'hormonothérapie thyroïdienne peut également être un facteur de risque. Une analyse de plus de 3000 patients issus de 63 études a permis de résumer les données disponibles : il a été souligné que les résultats actuels étaient complexes et confus et que la mauvaise qualité méthodologique rendait difficile la comparaison des résultats. Il a été conclu que ni la dose de lévothyroxine ni la durée du traitement n'avaient de relation avec la densité minérale osseuse. (2)

Pour les femmes ménopausées, en particulier celles qui ont des antécédents d'hyperthyroïdie, l'étude recommande de surveiller les taux d'hormones thyroïdiennes afin d'éviter l'hyperthyroïdie clinique et de dépister les facteurs de risque d'ostéoporose. Une étude cas-témoins rétrospective<sup>2</sup> a révélé une association significative entre l'utilisation actuelle de lévothyroxine et l'augmentation du risque de fracture chez les personnes âgées de plus de 70 ans, avec une forte relation dose-réponse. Un risque accru subsistait chez les

personnes qui avaient arrêté leur traitement à la lévothyroxine au cours des 6 mois précédents. (2)

- Des élévations des tests de la fonction hépatique ont été signalées(2).
- Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir(2).
- Une crise thyroïdienne a parfois été signalée après une intoxication massive ou chronique(2).
- Convulsions, arythmies cardiaques, insuffisance cardiaque, coma et décès sont survenus(2).
- Les hormones thyroïdiennes peuvent occasionnellement précipiter ou exacerber un syndrome myasthénique préexistant(2).

#### 14.1.3 Effet indésirable de la liothyronie :

Voir lévothyroxine (selon Martindale).

#### 14.1.4 Interactions des hormones thyroïdiennes/Interactions of thyroid hormones

- Diminution de l'absorption de la  $T_4$  en cas d'association au fer, au calcium, aux antiacides, aux produits à base de soja et aux résines échangeuses d'anions; un intervalle de 3 à 4 heures entre les prises est indiqué(41) .
- Diminution de l'absorption de la  $T_4$  (en lien avec la modification du pH gastrique) en cas de traitement chronique par IPP(41) .
- Les hormones thyroïdiennes renforcent les effets des anticoagulants oraux(2). Effet accru des antagonistes de la vitamine K par dégradation accélérée des facteurs de coagulation(41) .
- Diminution des concentrations plasmatiques de  $T_4$  en cas de traitement par des barbituriques, la carbamazépine, la phénytoïne, les estrogènes (par voie orale), la rifampicine ou les inhibiteurs de la protéase virale (41) .  
Une induction enzymatique augmente le métabolisme des hormones thyroïdiennes, ce qui entraîne une réduction des concentrations sériques d'hormones thyroïdiennes (2).
- Les androgènes réduisent la concentration de la globuline de liaison, ce qui peut entraîner une hyperthyroïdie clinique lorsqu'ils sont administrés à des femmes ménopausées sous traitement substitutif par lévothyroxine(2).
- L'amiodarone peut inhiber la désiodation de la thyroxine en tri-iodothyronine, entraînant une diminution de la concentration de tri-iodothyronine avec une augmentation de la concentration de tri-iodothyronine inactive(2).
- Certains médicaments comme le lithium agissent directement sur la glande thyroïde et inhibent la libération d'hormones thyroïdiennes entraînant une hypothyroïdie clinique(2).
- Les effets de la lévothyroxine chez les patients hypothyroïdiens peuvent être diminués par l'utilisation de sertraline, pouvant nécessiter une augmentation de la dose de lévothyroxine(2).
- Le propranolol peut inhiber la désiodation de la thyroxine en tri-iodothyronine, entraînant une diminution de la concentration de tri-iodothyronine et une augmentation de la concentration de tri-iodothyronine inactive(2).
- Des cas d'hypothyroïdie et de moins bons contrôles d'hypothyroïdie ont été rapportés lors de la prise concomitante d'orlistat et de lévothyroxine. Ceci pourrait être dû à une diminution de l'absorption des sels iodés et/ou de la lévothyroxine. Il peut être nécessaire d'adapter la dose de lévothyroxine ou de prendre les deux médicaments à des moments

différents de la journée (43). Les informations sur les produits sous licence aux États-Unis recommandent de surveiller les patients pour des changements dans la fonction thyroïdienne s'ils prennent à la fois de la lévothyroxine et de l'orlistat ; au moins 4 heures d'intervalle est indiqué entre l'administration des deux médicaments(2).

#### **14.1.5 Précautions particulières pour les hormones thyroïdiennes**

- Les hormones thyroïdiennes doivent être utilisées avec une extrême prudence chez les patients souffrant de troubles cardiovasculaires, notamment angine de poitrine, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde et hypertension (2) : les hormones thyroïdiennes accélèrent le rythme cardiaque et augmentent la consommation d'oxygène du myocarde (41) . Des doses initiales plus faibles, des augmentations plus petites et des intervalles plus longs entre les augmentations doivent être utilisés si nécessaire. Un ECG effectué avant de commencer le traitement par la lévothyroxine peut aider à distinguer l'ischémie myocardique sous-jacente des changements induits par l'hypothyroïdie (2).
- La lévothyroxine doit être introduite très progressivement chez les patients âgés et ceux souffrant d'hypothyroïdie de longue date (2); (41), afin d'éviter toute augmentation soudaine de la demande métabolique(2).
- La lévothyroxine ne doit pas être administrée aux patients présentant une insuffisance surrénalienne sans couverture corticoïde adéquate, sinon la thérapie de remplacement thyroïdien pourrait précipiter une crise surrénalienne aiguë. Un diagnostic et un remplacement rapide des corticostéroïdes peuvent empêcher le développement d'une crise potentiellement mortelle. Il a été souligné qu'une augmentation de la concentration d'hormones stimulant la thyroïde seule n'implique pas nécessairement une hypothyroïdie chez les patients souffrant d'insuffisance corticosurrénale chronique. Même l'hypothyroïdie confirmée chez ces patients peut ne pas être permanente. (2)
- Des précautions sont également nécessaires lorsque la lévothyroxine est administrée à des patients atteints de diabète sucré ou de diabète insipide(2).
- Les hormones thyroïdiennes peuvent affecter le seuil de crise et des précautions sont nécessaires lorsque la lévothyroxine est administrée à des patients épileptiques(2).

#### **14.1.6 Hormones thyroïdiennes durant la grossesse et l'allaitement/Thyroid hormones in pregnancy and lactation**

- Dès le début de la grossesse, une augmentation de la dose de lévothyroxine est recommandée chez les femmes présentant une hypothyroïdie (besoin accru d'hormones thyroïdiennes pendant la grossesse; risque pour la mère et l'enfant en cas de sous-dosage). Il est recommandé de surveiller régulièrement la fonction thyroïdienne. (41)
- La plupart des autorités considèrent que les hormones thyroïdiennes ne traversent pas facilement la barrière placentaire. Un transfert placentaire a été signalé, mais en quantité si limitée qu'une mère ayant des concentrations physiologiques de thyroxine et de tri-iodothyronine ne fournirait pas des concentrations d'hormones thyroïdiennes normales à un fœtus souffrant d'hypothyroïdie congénitale. (2)
- Une revue systématique et une méta-analyse ont indiqué que la présence d'auto-anticorps thyroïdiens chez des femmes ayant une fonction thyroïdienne normale était fortement associée à un risque accru de fausse couche et de naissance prématurée. Certaines données suggèrent qu'un traitement par lévothyroxine à faible dose pendant la grossesse peut réduire ces risques, mais d'autres études sont nécessaires. (2)

- Des quantités minimales d'hormones thyroïdiennes sont distribuées dans le lait maternel. Les dernières directives disponibles de l'American Academy of Pediatrics ont noté qu'aucun effet n'avait été observé chez les nourrissons allaités dont les mères prenaient de la lévothyroxine et, à ce titre, considèrent son utilisation comme généralement compatible avec l'allaitement. (2)
- Bien que la lévothyroxine présente dans le lait maternel soit insuffisante pour traiter une hypothyroïdie chez le nouveau-né qui tète, il a été suggéré qu'elle pouvait masquer la détection d'une hypothyroïdie chez ce nouveau-né. Cependant, le BNF considère que les quantités impliquées sont trop faibles pour affecter les tests d'hypothyroïdie néonatale. (2)

#### 14.1.7 Surdosage d'hormones thyroïdiennes /Thyroid hormone overdose

Les symptômes de thyrotoxicose peuvent survenir dans les 6 premières heures suivant l'ingestion de liothyronine, mais peuvent être retardés de 2 à 5 jours après l'ingestion de lévothyroxine, en raison du temps nécessaire à la conversion métabolique en liothyronine.

- Les symptômes de thyrotoxicose signalés comprennent : fièvre, arythmies, tachycardie, augmentation de la pression artérielle, confusion, agitation, complications neurologiques et coma.

(2)

Le surdosage de lévothyroxine nécessite une période de suivi prolongée car les symptômes peuvent être retardés jusqu'à 6 jours en raison de la conversion périphérique progressive de la lévothyroxine en tri-iodothyronine; des glucocorticoïdes peuvent être administrés pour inhiber cette conversion.

(2)

- Traitement du surdosage :
  - est généralement symptomatique et favorable.
  - Le propranolol peut être utile pour contrôler les symptômes d'une hyperactivité sympathique.
  - Le National Poisons Information Service du Royaume-Uni déclare que les avantages de la décontamination gastrique en cas de surdosage aigu de lévothyroxine sont incertains. Le charbon actif par voie orale peut être envisagé pour un adulte ou un enfant se présentant dans l'heure suivant l'ingestion de doses supérieures à 100 microgrammes / kg.
  - La diurèse et l'hémodialyse n'améliorent pas l'élimination car les hormones thyroïdiennes sont fortement liées aux protéines. Il a également été conclu que la plasmaphérèse et l'hémoperfusion n'apportent aucun avantage clinique significatif.

(2)

#### 14.1.8 Abus d'hormones thyroïdiennes/Thyroid hormone misuse

##### Obésité/Obesity

- Les médicaments thyroïdiens ont été essayés dans le traitement de l'obésité chez les patients euthyroïdiens, mais ils ne produisent qu'une perte de poids temporaire, principalement de masse maigre, et peuvent produire des effets indésirables graves, en particulier des complications cardiaques. Une hypothyroïdie a également été signalée lorsque ces

médicaments ont été supprimés chez des patients précédemment euthyroïdiens traités pour une obésité simple.

- La lévothyroxine semble avoir été abusée par certains athlètes pour favoriser la perte de poids; la liothyronine a été abusée de la même manière. (2)

#### 14.1.9 Administration des hormones thyroïdiennes /Administration of thyroid hormones

- L'effet thérapeutique maximal de la lévothyroxine orale régulière peut ne pas être atteint avant plusieurs semaines et la réponse aux modifications de la posologie est lente. De même, les effets peuvent persister pendant plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.
- La lévothyroxine est administrée sous forme de sel de sodium en une seule dose quotidienne. Son absorption peut être irrégulière et il est probablement préférable de la prendre à jeun, généralement avant le petit-déjeuner.
- En cas d'hypothyroïdie, une dose orale initiale de 50 à 100 microgrammes de lévothyroxine sodique par jour peut être augmentée de 25 à 50 microgrammes à des intervalles d'environ 3 à 4 semaines jusqu'à ce que le déficit thyroïdien soit corrigé et qu'une dose d'entretien soit établie. La dose d'entretien se situe habituellement entre 100 et 200 microgrammes par jour.
- Chez les patients âgés de plus de 50 ans, chez ceux qui souffrent d'une maladie cardiaque ou chez ceux qui présentent une hypothyroïdie sévère de longue date, le traitement doit être introduit plus progressivement : une dose initiale de 12,5 à 50 microgrammes par jour, augmentée par paliers de 12,5 à 25 microgrammes à des intervalles allant de 2 à 8 semaines environ, peut être appropriée, pour aboutir à des doses d'entretien habituelles comprises entre 50 et 200 microgrammes par jour.
- Bien que la lévothyroxine soit habituellement prise le matin à jeun pour traiter l'hypothyroïdie, une étude contrôlée a révélé une amélioration des concentrations d'hormones thyroïdiennes lorsque la dose était administrée le soir. Aucun changement significatif des concentrations de lipides plasmatiques ou de la qualité de vie des patients n'a été observé.

La recommandation selon laquelle la lévothyroxine doit être prise à jeun a également été remise en question, notamment parce qu'elle pourrait entraîner des problèmes d'observance chez les nourrissons et les enfants. Les organismes experts américains ont suggéré que l'administration cohérente en ce qui concerne le moment et les repas est plus importante que la présence ou l'absence d'aliments (bien que l'administration avec du fer ou du calcium doive être évitée). En outre, les préparations pour nourrissons à base de soja peuvent altérer l'absorption de la lévothyroxine, et des tests fréquents peuvent être nécessaires, en particulier en cas de changement de préparation.

- La lévothyroxine sodique peut être administrée par injection intraveineuse. Elle a également été administrée par voie intramusculaire. Dans le coma myxœdémateux (hypothyroïdien), une dose de 300 à 500 microgrammes par injection intraveineuse peut être administrée initialement. D'autres doses de 50 à 100 microgrammes peuvent être administrées quotidiennement jusqu'à ce que le patient soit cliniquement stable et puisse tolérer des doses orales. (2)

## 14.2 Iode et iodures

### 14.2.1 Effets indésirables

- Les effets indésirables comprennent un goût métallique, une salivation accrue, une bouche brûlante ou douloureuse. Il peut y avoir des symptômes de type coryza, ainsi qu'un gonflement et une inflammation de la gorge et des glandes salivaires. Les yeux peuvent être irrités et gonflés et il peut y avoir une augmentation du larmoiement. Un œdème pulmonaire, une dyspnée et un bronchospasme peuvent se développer. Les réactions cutanées comprennent des éruptions acnéiformes légères ou, plus rarement, des éruptions sévères (iododermie).
- D'autres effets signalés comprennent la dépression, l'insomnie, l'impuissance, les maux de tête et les troubles gastro-intestinaux. Des effets corrosifs sur le tractus gastro-intestinal, des vomissements, des douleurs abdominales et des diarrhées sanglantes peuvent survenir.
- L'iode et les iodures ont des effets variables sur la thyroïde et peuvent produire une hyperthyroïdie (le phénomène Iod-Basedow ou Jod-Basedow) ainsi qu'un goitre et une hypothyroïdie. Ces derniers sont également apparus chez des enfants nés de mères ayant pris des iodures pendant leur grossesse. L'organisme peut isoler l'iodure à partir de diverses sources, notamment une alimentation riche en iode, ou certains désinfectants et médicaments contenant de l'iode (amiodarone).
- Bien que l'iode soit nécessaire à la production des hormones thyroïdiennes, des quantités excessives peuvent provoquer une hyperthyroïdie, voire un goitre paradoxal et une hypothyroïdie.
- Les réactions d'hypersensibilité aux iodures peuvent inclure urticaire, angioedème, hémorragie cutanée ou purpuras, fièvre, arthralgie, lymphadénopathie et éosinophilie.
- De fortes doses ou une utilisation prolongée d'iodures peuvent entraîner une série d'effets indésirables, souvent appelés "iodisme", dont certains ressemblent à des réactions d'hypersensibilité.
- La toxicité systémique peut entraîner une hypotension, une tachycardie, une fièvre, des céphalées, un délire, une acidose métabolique et une insuffisance rénale. Une insuffisance circulatoire due à un choc, un œdème pulmonaire, une pneumonie d'aspiration ou une asphyxie peut survenir. Des cas de décès ont été signalés. La sténose œsophagienne est une complication possible si le patient survit au stade aigu.
- Une toxicité rétinienne a été observée en cas de surdosage d'iodate de potassium.
- Les besoins quotidiens normaux sont de 100 à 300 microgrammes. Des quantités de 500 microgrammes à 1 mg par jour n'ont probablement aucun effet indésirable sur la fonction thyroïdienne dans la plupart des cas. (2)

### 14.2.2 Interactions

- Les effets de l'iode et des iodures sur la thyroïde peuvent être modifiés par d'autres composés, notamment l'amiodarone et le lithium (2).
- Des cas d'hypothyroïdie et de moins bon contrôle d'une hypothyroïdie ont été rapportés lors de la prise concomitante d'orlistat et de lévothyroxine. Ceci pourrait être dû à une diminution de l'absorption des sels iodés et/ou de la lévothyroxine. Il peut être nécessaire d'adapter la dose de lévothyroxine ou de prendre les deux médicaments à des moments différents de la journée. (43).

### 14.2.3 Précautions particulières

- La prudence s'impose si l'on prend des préparations contenant de l'iode ou des iodures pendant de longues périodes, et ces préparations ne devraient pas être prises régulièrement pendant la grossesse, sauf si une supplémentation en iode est nécessaire.
- La prudence est également de mise lorsqu'on administre de l'iode ou des iodures à des enfants.
- Les patients âgés de plus de 45 ans ou présentant des goitres nodulaires sont particulièrement sensibles à l'hyperthyroïdie lorsqu'ils reçoivent une supplémentation en iode. Des doses réduites doivent donc être utilisées et la supplémentation en huile iodée peut ne pas être appropriée. (2)

### 14.2.4 Grossesse et allaitement

- L'iode est concentré par la glande mammaire dans le lait maternel pour assurer un apport suffisant au nourrisson allaité. Comme cela dépend de l'apport alimentaire maternel, l'OMS recommande un apport quotidien en iode de 200 microgrammes pour les femmes qui allaitent.
- Le BNFC considère que le traitement par l'iode ou les iodures est une contre-indication à l'allaitement. Cependant, les dernières directives disponibles de l'Académie américaine de pédiatrie considéraient qu'un tel traitement était éralement compatible avec l'allaitement maternel, tout en notant que des cas de goitre ou d'effets sur la fonction thyroïdienne avaient été signalés. (2)

### 14.2.5 Administration

- Pour la prophylaxie et le traitement de la carence en iode, il peut être administré sous forme d'iodure de potassium, d'iodate de potassium ou d'huile iodée. L'iodure de sodium a également été utilisé.
- Au Royaume-Uni, l'apport nutritionnel de référence (RNI) pour les adultes est de 140 microgrammes (1,1 micromoles) d'iode par jour et aux États-Unis, l'apport nutritionnel recommandé (RDA) est de 150 microgrammes par jour.
- Le Conseil international pour le contrôle des troubles dus à la carence en iode, l'UNICEF et l'OMS recommandent les apports journaliers en iode suivants :
  - 90 microgrammes pour les nourrissons et les enfants jusqu'à l'âge de 59 mois.
  - 120 microgrammes pour les enfants de 6 à 12 ans
  - 150 microgrammes pour les adolescents et les adultes
  - 200 à 250 microgrammes pour les femmes enceintes et allaitantes.
- L'iode ou les iodures peuvent supprimer la fonction thyroïdienne néonatale et il est généralement recommandé d'éviter les composés iodés pendant la grossesse. Cependant, lorsqu'il est essentiel de prévenir le goitre néonatal et le crétinisme, la supplémentation en iode ne doit pas être refusée aux femmes enceintes.
- La supplémentation en iode s'est avérée efficace pour prévenir les lésions cérébrales chez le fœtus, à condition qu'elle soit administrée à la mère au cours du premier ou du deuxième trimestre ; un traitement plus tardif au cours de la grossesse n'a pas permis d'améliorer l'état neurologique, bien qu'une certaine amélioration du développement ait été observée et que l'hypothyroïdie soit corrigée.
- L'OMS a déclaré que dans les régions où les troubles dus à la carence en iode sont modérés à graves, l'huile iodée administrée avant ou à n'importe quel stade de la gestation est

bénéfique. Les doses suivantes sont recommandées<sup>9</sup> pendant la grossesse et pendant un an après l'accouchement :

- 480 mg par voie intramusculaire une fois par an, ou
- 300 à 480 mg par voie orale une fois par an, ou
- 100 à 300 mg par voie orale tous les 6 mois
- Les femmes fertiles non enceintes peuvent recevoir :
- 480 mg par voie intramusculaire une fois par an, ou
- 400 à 960 mg par voie orale une fois par an, ou
- 200 à 480 mg par voie orale tous les 6 mois

(2)

## 14.3 Sélénium

### 14.3.1 Effets indésirables/side effects

- Surdosage aigu: troubles gastro-intestinaux, spasmes musculaires. (41) Les symptômes caractéristiques de la toxicité du sélénium sont une odeur d'ail ou une haleine aigre, des vomissements et des troubles gastro-intestinaux, une agitation, une hypersalivation, des spasmes musculaires, une hémolyse, une nécrose hépatique, un œdème cérébral et pulmonaire, un coma et la mort. (2)
- Surdosage chronique: atteinte de la peau et des phanères (41) tels que perte d'ongles et de cheveux et dermatite(2), neuropathie périphérique(41) , effets toxiques sur la fonction endocrinienne, hépatotoxicité, troubles gastro-intestinaux, et effets dermatologiques (2). On a également suggéré une neurotoxicité et un risque accru de sclérose latérale amyotrophique (2).

### 14.3.2 Précautions particulières

- Les taux sériques de sélénium doivent être régulièrement contrôlés (41) .

## 14.4 Vitamine D

### 14.4.1 Contre-indications

- Hypercalcémie, calcification métastatique (41) .

### 14.4.2 Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, constipation, sensation de soif, polyurie, stupeur et calcifications tissulaires en cas d'intoxication (41) .



### 14.4.3 Précautions particulières

- La vitamine D doit être utilisée avec prudence chez les nourrissons, qui peuvent être plus sensibles à l'hypercalcémie, et chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou de calculs, ou de maladie cardiaque, qui pourraient présenter un risque accru de lésions organiques en cas d'hypercalcémie (2).
- Un contrôle de la calcémie est recommandé en cas de traitement à des doses supérieures à 800 UI de vitamine D par jour, ou en cas d'utilisation de calcitriol, de calcifédiol ou d'alfacalcidol. Aux doses prophylactiques classiques, un tel contrôle n'est pas nécessaire (41).
- Une surveillance similaire est recommandée chez les nourrissons s'ils sont allaités par des mères recevant des doses pharmacologiques de vitamine D (2).
- Les concentrations plasmatiques de phosphate doivent être contrôlées pendant le traitement par la vitamine D afin de réduire le risque de calcification ectopique (2).

### 14.4.4 Interactions

- Risque accru d'hypercalcémie en cas d'association de la vitamine D au calcium (2); (41), diurétiques thiazides ou phosphate (2).
- L'utilisation de certains antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, et primidone(2)) augmente les besoins en vitamine D, dont ils accélèrent la dégradation(41).
- La rifampicine et l'isoniazide peuvent réduire l'efficacité de la vitamine D(2).
- Les corticostéroïdes peuvent contrecarrer l'effet de la vitamine D(2).
- Le kétoconazole peut inhiber le métabolisme du paricalcitol et ces médicaments et ces médicaments devraient être utilisés prudemment en association. Il convient d'être prudent lors de l'utilisation du paricalcitol avec d'autres inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450(2).

### 14.4.5 Surdosage

- Un apport excessif en vitamine D entraîne le développement d'une hyperphosphatémie ou d'une hypercalcémie (2) accompagnée de faiblesse musculaire, d'apathie, de maux de tête, d'anorexie, de nausées et de vomissements, de douleurs osseuses, de calcifications ectopiques, de protéinurie, d'hypertension et d'arythmies cardiaques (RCM et Martindale). Les effets associés de l'hypercalcémie comprennent l'hypercalciurie, la calcification ectopique et les lésions rénales et cardiovasculaires. L'hypercalcémie chronique peut entraîner une calcification vasculaire généralisée, une néphrocalcinose et une détérioration rapide de la fonction rénale (2); (41).
- Les symptômes de surdosage comprennent : anorexie, lassitude, nausées, vomissements, constipation ou diarrhée, polyurie, nycturie, transpiration, maux de tête, soif, somnolence et vertige. La tolérance interindividuelle à la vitamine D varie considérablement ; les nourrissons et les enfants sont généralement plus sensibles à ses effets toxiques. La vitamine doit être retirée en cas de toxicité. Il a été affirmé que la supplémentation alimentaire en vitamine D peut être préjudiciable aux personnes recevant déjà un apport adéquat par l'alimentation et l'exposition au soleil, puisque la différence entre les concentrations thérapeutiques et toxiques est relativement faible. (2)
- Les formes les plus puissantes de la vitamine D, telles que l'alfacalcidol et le calcitriol, pourraient raisonnablement présenter un plus grand risque de toxicité ; cependant, leurs effets s'inversent rapidement lors de l'arrêt du traitement. (2)

#### 14.4.6 Grossesse et allaitement

- Des rapports ont noté une augmentation des besoins en préparations de vitamine D pendant la grossesse pour le traitement de l'hypoparathyroïdie. La dose nécessaire a tendance à augmenter pendant la deuxième moitié de la grossesse.
- L'hypercalcémie pendant la grossesse peut entraîner des troubles congénitaux chez la progéniture et une hypoparathyroïdie néonatale. Cependant, les risques pour le fœtus d'une hypoparathyroïdie maternelle non traitée sont considérés comme plus importants que les risques d'hypercalcémie dus au traitement par la vitamine D.
- L'American Academy of Pediatrics considère que l'utilisation de la vitamine D est généralement compatible avec l'allaitement, bien qu'elle recommande, comme d'autres, que le nourrisson soit étroitement surveillé pour détecter une hypercalcémie ou des manifestations cliniques de toxicité de la vitamine D si la mère prend des doses pharmacologiques de vitamine D. (2)

### 14.5 Fer

#### 14.5.1 Contre-indications

- Hémochromatose, surcharge en fer, transfusions sanguines répétées (41) .
- Fer dextran (i.v.): insuffisance hépatique sévère, hépatite (41) .

#### 14.5.2 Effets indésirables

##### 14.5.2.1 Administration orale

- Troubles digestifs (41) , irritations gastro-intestinales et douleurs abdominales avec nausées et vomissements. Ces effets indésirables irritants sont généralement liés à la quantité de fer élémentaire prise plutôt qu'au type de préparation (2).
- Diarrhée ou constipation, noircissement des selles (41) .
- Préparations orales liquides et comprimés effervescents: aussi coloration réversible des dents (il est préférable de les boire avec une paille) (41) .

##### 14.5.2.2 Administration intraveineuse,

- Surtout avec le complexe fer-dextran: hypotension (surtout en cas d'administration intraveineuse rapide) pouvant aller jusqu'au choc; réactions d'hypersensibilité généralisées allant jusqu'à l'anaphylaxie sévère, avec un risque accru chez les patients souffrant d'affections allergiques telles l'asthme ou l'eczéma, et chez les patients atteints d'affections immunitaires ou inflammatoires. (41)
- Administration intramusculaire: douleur et coloration brunâtre, parfois irréversible, de la peau au niveau du site d'injection(41) .
- Un surdosage peut entraîner une intoxication grave, surtout chez les enfants(41) .
- *Especially with iron-dextran complex: hypotension (especially with rapid intravenous administration) to shock; generalized hypersensitivity reactions to severe anaphylaxis, with*

*an increased risk in patients with allergic conditions such as asthma or eczema, and in patients with immune or inflammatory conditions.(41)*

- *Intramuscular administration: pain and brownish discoloration, sometimes irreversible, of the skin at the injection site(41) .*
- *Overdose can lead to severe intoxication, especially in children(41) .*

### 14.5.3 Interactions

- Les sels de fer ne sont pas bien absorbés par voie orale, et les aliments peuvent nuire davantage à leur absorption (2).
- Diminution de l'absorption entre autres des bisphosphonates, de la lévodopa, de la lévothyroxine, des quinolones et des tétracyclines en cas d'utilisation concomitante de fer (41) .
- Diminution de l'absorption du fer en cas d'utilisation concomitante entre autres d'antiacides, de sels de calcium (41) , de magnésium, de suppléments minéraux(2), de tétracyclines, de quinolones, de produits laitiers, de café ou de thé (41) .
- Les sels de zinc peuvent également diminuer l'absorption du fer(2).
- Un intervalle d'au moins 2 à 3 heures est recommandé entre la prise de fer et celle d'autres médicaments(41) .
- La réponse au fer peut être retardée chez les patients recevant du chloramphénicol par voie systémique (2).
- Certains agents, comme l'acide ascorbique et l'acide citrique, peuvent en fait augmenter l'absorption du fer(2).

### 14.5.4 Précautions particulières

- Il est déconseillé d'administrer du fer sans connaître la cause de la carence en fer.
- L'administration du fer pendant ou après le repas diminue les troubles gastro-intestinaux mais en diminue aussi l'absorption.
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.
- Les préparations orales peuvent aggraver les troubles digestifs chez les personnes présentant une maladie inflammatoire intestinale.
- Administration intraveineuse: l'administration d'une dose-test ne permet pas de prédire une réaction anaphylactique. Pendant l'administration intraveineuse et après celle-ci, il convient de surveiller le patient et d'avoir du matériel de réanimation sous la main. (41)
- Les produits à base de fer ne doivent pas être administrés aux patients recevant des transfusions sanguines répétées(2).
- Les traitements ferriques oraux et parentéraux ne doivent pas être utilisés ensemble(2).

### 14.5.5 Surdosage/Overdosage

Le surdosage aigu en fer peut être divisé en quatre phases.

- première phase, jusqu'à 6 heures après l'ingestion orale : toxicité gastro-intestinale, notamment vomissements et diarrhée. Les autres effets peuvent inclure des troubles cardiovasculaires tels que l'hypotension, des modifications métaboliques, notamment l'acidose et l'hyperglycémie, et une dépression du SNC allant de la léthargie au coma. Les patients ne présentant qu'une intoxication légère ou modérée ne dépassent généralement pas cette première phase.

- deuxième phase, qui n'est pas toujours observée, 6 à 24 heures après l'ingestion : elle se caractérise par une rémission temporaire ou une stabilisation clinique.
- troisième phase, 12 à 48 heures après l'ingestion : la toxicité gastro-intestinale réapparaît, accompagnée d'un choc, d'une acidose métabolique, d'une léthargie sévère ou d'un coma, d'une nécrose hépatique et d'un ictère, d'une hypoglycémie, de troubles de la coagulation, d'une oligurie ou d'une insuffisance rénale, et d'une possible dysfonction myocardique.
- quatrième phase : peut se produire plusieurs semaines après l'ingestion et se caractérise par une obstruction gastro-intestinale et éventuellement des lésions hépatiques tardives.

Des quantités relativement faibles de fer peuvent produire des symptômes de toxicité. Il a été déclaré que plus de l'équivalent de 20 mg/kg de fer pouvait entraîner certains symptômes de toxicité et que la toxicité est probable avec des doses contenant plus de l'équivalent d'environ 60 mg/kg de fer ; l'équivalent de 200 à 250 mg/kg de fer est considéré comme potentiellement fatal. Les concentrations sériques de fer ont également été utilisées comme indication de la gravité du surdosage. (2)

Surdosage pendant la grossesse : Des données limitées sur le traitement du surdosage en fer pendant la grossesse provenant du UK National Teratology Information Service, suggèrent que le traitement par la desferrioxamine ne doit pas être interrompu s'il est cliniquement indiqué. La plupart des grossesses ont eu une issue normale. Une revue de la littérature sur le surdosage en fer chez les femmes enceintes a révélé que les femmes présentant des concentrations maximales de fer sérique supérieures ou égales à 4 microgrammes/ml étaient plus fréquemment symptomatiques, mais qu'il n'y avait pas de relation entre le niveau maximal de fer et la fréquence des avortements spontanés, des accouchements prématurés, des anomalies congénitales ou des décès périnataux ou maternels. Cependant, les femmes présentant une toxicité ferrique de stade 3, c'est-à-dire se manifestant par une insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, étaient plus susceptibles d'avorter spontanément, d'accoucher prématurément ou de mourir. (2)

## 14.6 Acide gras oméga 3

### 14.6.1 Effets indésirables

- Dyspepsie et autres troubles gastro-intestinaux (41) notamment des nausées, des éructations, des vomissements, une distension abdominale, une diarrhée et une constipation (2).
- élévation modérée des enzymes hépatiques (41) .
- Rare: éruption cutanée, urticaire, saignements(41) .

### 14.6.2 Interactions

- Potentialisation de l'effet des antagonistes de la vitamine K lorsqu'ils sont utilisés simultanément avec des doses élevées d'acides gras oméga-3 (41) .

### 14.6.3 Précautions particulières

- Les préparations varient considérablement en termes de concentration et de pureté. Certaines préparations contiennent des quantités importantes de vitamines A et D et leur utilisation à long terme pourrait entraîner une toxicité.
- Il existe une possibilité théorique de carence en vitamine E en cas d'utilisation prolongée, bien que de nombreuses préparations contiennent de la vitamine E en tant qu'antioxydant.
- La valeur calorifique élevée et la teneur en cholestérol de certaines préparations ont suscité des inquiétudes.

- Les acides gras oméga-3 ont une activité antithrombotique et doivent être administrés avec prudence aux patients souffrant de troubles hémorragiques ou à ceux qui reçoivent des anticoagulants ou d'autres médicaments affectant la coagulation.
- La fonction hépatique doit être surveillée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, en particulier s'ils reçoivent des doses élevées.
- La prudence peut également être requise chez les patients asthmatiques sensibles à l'aspirine car les acides gras oméga-3 peuvent affecter la synthèse des prostaglandines. (2)

## 15 Références

1. BCFI. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. <https://www.bcfibe.nl/chapters> [last accessed: 01/06/2022].
2. Brayfield A. Martindale: The Complete Drug Reference (40th ed.). London: Pharmaceutical Press; 2020.
3. NICE. Thyroid disease: assessment and management. NICE Guideline 2019.
4. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijaart SP, et al. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *The New England journal of medicine* 2017;376: 2534-44.
5. Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Richter B. Levothyroxine or minimally invasive therapies for benign thyroid nodules. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;2014: Cd004098.
6. Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, Heen AF, Feller M, Moutzouri E, et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ* 2019;365: l2006.
7. Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, Boelaert K, Dayan C, Gurnell M, et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clinical endocrinology* 2016;84: 799-808.
8. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017;27: 315-89.
9. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *European thyroid journal* 2014;3: 76-94.
10. Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. *European thyroid journal* 2021;9: 281-95.
11. Medicine PCotASfR. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertility and sterility* 2015;104: 545-53.
12. Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, van Hulsteijn L, Ledoux S, Monteiro MP, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *European journal of endocrinology* 2020;182: G1-g32.
13. Van Binsbergen JJ, Langens FNM, Dapper ALM, et al. Obesitas (M95). NHG 2020.
14. Group TMOAOaOW. VA/DoD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF ADULT OVERWEIGHT AND OBESITY. Department of Veterans Affairs, Department of Defense 2020.
15. NICE. Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management. NICE Guideline 2021.
16. DEGAM. Müdigkeit. AWMF online 2017.
17. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedus L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules - 2016 Update Appendix. *Endocrine Practice* 2016;22: 1-60.
18. Talaei A, Ghorbani F, Asemi Z. The Effects of Vitamin D Supplementation on Thyroid Function in Hypothyroid Patients: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Indian journal of endocrinology and metabolism* 2018;22: 584-8.
19. Gencer B, Moutzouri E, Blum MR, Feller M, Collet TH, Delgiovane C, et al. The Impact of Levothyroxine on Cardiac Function in Older Adults With Mild Subclinical Hypothyroidism: A Randomized Clinical Trial. *The American journal of medicine* 2020;133: 848-56.e5.
20. Gonzalez Rodriguez E, Stuber M, Del Giovane C, Feller M, Collet TH, Löwe AL, et al. Skeletal Effects of Levothyroxine for Subclinical Hypothyroidism in Older Adults: A TRUST Randomized Trial Nested Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2020;105.

21. Stuber MJ, Moutzouri E, Feller M, Del Giovane C, Bauer DC, Blum MR, et al. Effect of Thyroid Hormone Therapy on Fatigability in Older Adults With Subclinical Hypothyroidism: A Nested Study Within a Randomized Placebo-Controlled Trial. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2020;75: e89-e94.
22. Wildisen L, Feller M, Del Giovane C, Moutzouri E, Du Puy RS, Mooijaart SP, et al. Effect of Levothyroxine Therapy on the Development of Depressive Symptoms in Older Adults With Subclinical Hypothyroidism: An Ancillary Study of a Randomized Clinical Trial. *JAMA network open* 2021;4: e2036645.
23. Zijlstra LE, Jukema JW, Westendorp RGJ, Du Puy RS, Poortvliet RKE, Kearney PM, et al. Levothyroxine Treatment and Cardiovascular Outcomes in Older People With Subclinical Hypothyroidism: Pooled Individual Results of Two Randomised Controlled Trials. *Frontiers in endocrinology* 2021;12: 674841.
24. Mooijaart SP, Du Puy RS, Stott DJ, Kearney PM, Rodondi N, Westendorp RGJ, et al. Association Between Levothyroxine Treatment and Thyroid-Related Symptoms Among Adults Aged 80 Years and Older With Subclinical Hypothyroidism. *Jama* 2019;322: 1977-86.
25. Ding Z, Liu Y, Maraka S, Abdelouahab N, Huang HF, Fraser WD, et al. Pregnancy and Neonatal Outcomes With Levothyroxine Treatment in Women With Subclinical Hypothyroidism Based on New Diagnostic Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in endocrinology* 2021;12: 797423.
26. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Minooe S, Rahmati M, et al. Effects of Levothyroxine on Pregnant Women With Subclinical Hypothyroidism, Negative for Thyroid Peroxidase Antibodies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2018;103: 926-35.
27. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *The New England journal of medicine* 2017;376: 815-25.
28. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Alavi Majd H, Azizi F. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *European journal of endocrinology* 2017;176: 253-65.
29. Mir F, Chiti H, Mazloomzadeh S. Short-Term Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Subclinical Hypothyroidism: A Comparative Approach of Iranian and American Guidelines. *Journal of thyroid research* 2022;2022: 9315250.
30. Leng T, Li X, Zhang H. Levothyroxine treatment for subclinical hypothyroidism improves the rate of live births in pregnant women with recurrent pregnancy loss: a randomized clinical trial. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2022;38: 488-94.
31. Costantine MM, Smith K, Thom EA, Casey BM, Peaceman AM, Varner MW, et al. Effect of Thyroxine Therapy on Depressive Symptoms Among Women With Subclinical Hypothyroidism. *Obstetrics and gynecology* 2020;135: 812-20.
32. Wang X, Zhang Y, Tan H, Bai Y, Zhou L, Fang F, et al. Effect of levothyroxine on pregnancy outcomes in women with thyroid autoimmunity: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and sterility* 2020;114: 1306-14.
33. Negro R, Mangieri T, Coppola L, Presicce G, Casavola EC, Gismondi R, et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Human reproduction (Oxford, England)* 2005;20: 1529-33.
34. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006;91: 2587-91.
35. Negro R, Schwartz A, Stagnaro-Green A. Impact of Levothyroxine in Miscarriage and Preterm Delivery Rates in First Trimester Thyroid Antibody-Positive Women With TSH Less Than 2.5 mIU/L. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2016;101: 3685-90.

36. Wang H, Gao H, Chi H, Zeng L, Xiao W, Wang Y, et al. Effect of Levothyroxine on Miscarriage Among Women With Normal Thyroid Function and Thyroid Autoimmunity Undergoing In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2017;318: 2190-8.
37. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, Cheed V, Baker K, Farrell-Carver S, et al. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *The New England journal of medicine* 2019;380: 1316-25.
38. van Dijk MM, Vissenberg R, Fliers E, van der Post JAM, van der Hoorn MP, de Weerd S, et al. Levothyroxine in euthyroid thyroid peroxidase antibody positive women with recurrent pregnancy loss (T4LIFE trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2022;10: 322-9.
39. Akhtar MA, Agrawal R, Brown J, Sajjad Y, Craciunas L. Thyroxine replacement for subfertile women with euthyroid autoimmune thyroid disease or subclinical hypothyroidism. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019;6: Cd011009.
40. Kaptein EM, Beale E, Chan LS. Thyroid hormone therapy for obesity and nonthyroidal illnesses: a systematic review. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009;94: 3663-75.
41. BCFI. Hitteslag en maligne hyperthermie door geneesmiddelen. *Folia Pharmacotherapeutica* 2022.
42. BCFI. Tremor van medicamenteuze oorsprong. *Folia Pharmacotherapeutica* 2018.
43. BCFI. Geneesmiddelenbewaking: ongewenste effecten van orlistat. *Folia Pharmacotherapeutica* 2010.





Réunion de Consensus organisée par l'INAMI,  
Service des soins de santé, Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

[Impression](#) : INAMI