

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2017

2017 TOU3 1547

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Aline HERTZOG

le 24 mai 2017

**Troubles de l'absorption des hormones thyroïdiennes :
Etude de la cohorte de 65 patients du CHU de Toulouse
et du profil de leurs tests de charge en lévothyroxine**

Directeur de thèse : Pr Philippe CARON

JURY

Monsieur le Professeur Pierre GOURDY	Président
Monsieur le Professeur Philippe CARON	Assesseur
Monsieur le Professeur Laurent ALRIC	Assesseur
Madame le Professeur Béatrice DULY-BOUHANICK	Assesseur
Monsieur le Docteur Antoine BENNET	Suppléant



A Monsieur le Professeur Pierre GOURDY,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Je vous remercie pour vos connaissances partagées et vos nombreux enseignements dispensés tout au long de mon internat.

Je vous remercie également pour votre disponibilité, votre patience, votre pertinence et votre encadrement dans la rédaction de mon mémoire.

Votre rigueur, votre investissement, et vos qualités humaines sont un modèle.

Soyez assuré de toute ma gratitude et de ma profonde admiration.

A Monsieur le Professeur Philippe CARON,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse, de m'avoir confié ce sujet, et de m'avoir accompagné et encadré tout au long de ce travail. Votre aide a été précieuse.

Je vous remercie pour votre grande disponibilité, vos nombreuses relectures, votre patience, votre réactivité, et vos multiples encouragements.

Merci également pour l'ensemble de vos enseignements, pour votre accueil chaleureux dans votre service, et votre bonne humeur constante.

Soyez assuré de toute ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Laurent ALRIC,

Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury.

Je tiens à vous remercier pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Soyez assuré de toute ma considération.

A Madame le Professeur Béatrice DULY-BOUHANICK,

Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury.

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger mon travail.

Je souhaite vous adresser mes remerciements respectueux et ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Antoine BENNET,

Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury.

Je vous remercie pour vos nombreux enseignements, et l'ensemble des connaissances que vous prenez le temps de partager avec les personnes qui vous entourent, en particulier avec les internes.

Merci également pour votre disponibilité, et pour m'avoir aidée à approfondir ma réflexion tout au long de ce travail de thèse.

L'étendue de votre savoir et votre passion de l'endocrinologie sont sources d'admiration.

Ce fut un grand plaisir et un honneur de pouvoir apprendre à vos côtés.

Soyez assuré de ma gratitude et de ma profonde estime.

Merci à l'ensemble des médecins m'ayant accompagné durant ces longues études, pendant mon externat d'abord, puis pendant mon internat. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre gentillesse, et le partage de votre savoir et de votre expérience. J'avais entendu dire avant de choisir le D.E.S d'Endocrinologie, Diabète, et Maladies Métaboliques, qu'intégrer cette spécialité à Toulouse équivalait à évoluer dans un monde de « Bisounours ». Je peux affirmer à présent que cette rumeur est réelle, et je ne regrette pas mon choix. Merci à chacun d'entre vous pour votre volonté de partager votre passion autour de cette belle spécialité que nous exerçons :

A Madame le Professeur Hélène HANAIRE, pour votre chaleureux accueil dans votre service lors de mon tout premier semestre d'abord, mais aussi pour votre disponibilité, votre écoute, vos nombreux enseignements dispensés tout au long de mon internat, et votre implication dans mon futur à Carcassonne.

A Monsieur le Professeur Patrick RITZ, pour m'avoir encadré au cours de mon dernier semestre d'internat, pour votre savoir partagé, et pour votre disponibilité.

A Delphine VEZZOSI, pour ton aide précieuse et tes conseils avisés. A Emilie MONTASTIER, pour ton écoute, ta grande disponibilité, ton partage d'expérience, et ta douceur. A Monelle BERTRAND pour ta disponibilité, et ta gentillesse. A Vincent MELKI pour le partage de ta passion pour les pompes à insuline et tous les derniers gadgets, mais aussi pour tes discussions sur l'aviron, le foie gras, le bassin d'arcachon...

A Maeva GUILLAUME, pour ton aide précieuse dans la rédaction de mon mémoire, tes relectures multiples, et ta réactivité.

A l'ensemble des médecins du service de Diabétologie de Rangueil, et en particulier au Dr Florence LABROUSSE, au Dr Nelly PUECH, au Dr Maria MATTA, au Dr Cécile CAUBEL, au Dr Jacques MARTINI, au Dr Marie-Christine CHAUCHARD, au Dr Florence COUSTY.

A l'ensemble des chefs de clinique, aux côtés desquels j'ai appris et grandi : merci à Alex pour tes encouragements, ton soutien, les restos et les goûters, merci à Emilie L. pour ton énergie, ton rire communicatif, et tes gâteaux, merci à Camille pour ta bienveillance, ta rigueur, ton écoute attentive, et pour les soirées jeux, merci à Solange pour ton enthousiasme, ton sens de l'humour, ta bonne humeur, et tes anecdotes.

A l'ensemble des médecins qui m'ont encadré en dehors du CHU et m'ont accueilli chaleureusement, en particulier au Dr Isabelle OLIVER, au Dr Slimane ZERDOUD, et au Dr Frédérique OLIVIER. Mais aussi à Magali COUSTOLS-VALAT, qui m'a permis de découvrir le monde du libéral au cours de ma disponibilité. Merci de ta sympathie et de ta confiance.

Au Dr Joël BERTIN pour l'opportunité que vous m'offrez de venir exercer au sein de votre unité, et pour l'enthousiasme que vous montrez à m'accueillir. Au Dr Samia BENALI, et au Dr Danièle VIDAL. Merci pour votre confiance.

A l'ensemble des équipes soignantes, infirmier(e)s, aide-soignante, diététiciens, psychologues, aux côtés desquels j'ai eu le plaisir et la chance de travailler. A l'ensemble des secrétaires qui ont tapé mes centaines de courriers avec tant de patience tout au long de l'internat. Vous étiez un peu ma deuxième famille, et vous avez grandement facilité le déroulement de ces quatre années d'internat. Merci pour votre présence, votre écoute, votre générosité. Une pensée toute particulière à Françoise, Kiki, Pujol, Dindonnette, Sylvie P. et Sylvie B., Sonia, MFR, Nelly, et Sandrine.

Tout particulièrement un grand merci à ma famille, et à cette deuxième famille que forment mes amis.

A mes parents, pour votre soutien de tous les instants, votre amour inconditionnel, votre présence permanente à mes côtés, vos multiples encouragements. Merci pour votre aide précieuse dans la rédaction et la correction de cette thèse. Je vous aime.

A Romain et à Violaine, merci aussi pour votre soutien, votre écoute, les week-ends à Paris, et votre expertise en Excel et en anglais. Merci à Gabrielle bien sûr, dont les photos joyeuses me donnent le sourire dès le matin.

A Sophie et Jean-Marc. Cela me touche beaucoup que vous ayez fait le déplacement jusqu'à Toulouse, et que vous soyez toujours présents lors de mes passages à Strasbourg. Merci de votre présence.

A Walid, pour ta patience, ton réconfort, ton soutien, et tous les petits plats que tu m'as préparé les soirs où je travaillais jusque tard sur cette thèse.

A Mamie Pinal et Mamie Dolly. A mes oncles, tantes et cousins, et au reste de ma famille.

A la mémoire aussi de ceux qui nous ont quitté.

Aux G9 : à Amé d'abord et à notre super coloc, merci pour tous ces moments passés ensembles rue de l'Epine, pour ton humour et ton amour des photos d'animaux ridicules, et pour ta présence malgré les kilomètres qui nous séparent. A Raph, à MS (et Leïla !), à Marion, à Hélène, à Suzy, à Gégé, à Chrichri (et Clémence !). Si vous saviez comme je vous kiffe les filles ! Pour toutes ces vacances passées ensembles, ces week-ends, ces repas au STIFT, ces soirées, ces pauses à la Bibal... Toutes ces anecdotes que je ressasse en rigolant. J'espère que le parti du G9 vivra éternellement, et que l'on continuera à ragoter ensembles longtemps, même après être devenues de petites vieilles. La relève est déjà assurée !

A ceux avec qui j'ai partagé les bancs de la fac de Strasbourg (et d'ailleurs) : à Thomas, à Céline, à Philippe, à Charlotte et Antoine, à Augustin, à Pierre-Marie. En souvenir des bons moments qu'on a pu passer ensembles, dommage qu'ils se fassent plus rare.

A mes amies de toujours, qui me supportent depuis le primaire, et que je revois à chaque fois avec plaisir comme si rien n'avait changé : à Stéphanie et à Judith. Je ne vous oublie pas malgré les années qui nous ont éloignées.

Merci à vous tous que j'ai eu la chance de rencontrer depuis que je suis arrivée à Toulouse, ma ville d'adoption.

A Marie, ma toute première cointerne. Tu m'as vu arrivée perdue et apeurée le premier jour de stage de mon internat. Merci pour ta douceur, ta gentillesse, ta bonne humeur. Le temps a bien passé, après trois déménagements, deux grossesses, un mariage, et tu es toujours là. Merci aussi à Olivier, et à Martin (et à Julien ?).

A tous les internes du D.E.S. avec qui je passe toujours de très bons moments. A Claire (et à Jéjé), à Sophie (à quand le prochain Batbat ?), à Mohammed, à Magaly, à Sarah, à Céline, à Chloé, à Hélène, à Leïla, à Pauline H., à Laurie, à Paupau, à Alex, et à Aurore. Cela a été un réel plaisir de partager cet internat avec vous tous.

Une pensée toute particulière à Audrey, sur son île de Martinique. Merci pour nos fous rires, ton enthousiasme, ta joie de vivre. Promis, je viens très vite te voir !

A Lucile R., pour tes encouragements, ta réassurance, ton oreille attentive, et nos goûters.

A Lucile, ma diététicienne préférée. Merci pour ton écoute, tes conseils avisés, et nos soirées en terrasse (je me souviendrais toujours de la première !). Tu me manques, reviens !

Aux cadurciens, en particulier à Marie et Caroline (bientôt la Grèce !), mais aussi à Duc-Minh, à Ambre, à Lamine, à Romain, à Simon et Alexandra, à Vincent, à Anne-Sophie, à Béa, à Hélène. Merci pour ce super semestre en périphérie et pour tous les bons moments qui sont venus après.

Aux autres internes avec qui j'ai pris plaisir à travailler au cours de mes différents stages.

Table des matières

Table des matières	1
Index des figures.....	3
Index des tableaux	4
Liste des abréviations	5
INTRODUCTION.....	6
PREMIERE PARTIE: RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE.....	8
1. Pharmacocinétique de la lévothyroxine sodique	8
1.1 Absorption de la lévothyroxine sodique	8
1.2 Métabolisme de la lévothyroxine	9
1.3 Transport	10
2. Tests de charge.....	11
3. Troubles de l'absorption de la lévothyroxine	12
3.1 Modalités de prise de la lévothyroxine	12
3.2 Causes médicamenteuses	14
3.3 Pathologies gastro-intestinales	16
3.4 Age	21
3.5 Indice de masse corporelle	21
3.6 Statut thyroïdien	21
3.7 Autres	22
4. Formes galéniques	23
5. Inobservance thérapeutique et pseudo-malabsorption.....	24
DEUXIEME PARTIE: ETUDE DE COHORTE.....	25
1. Introduction.....	25
2. Patients et méthodes.....	26
2.1 Population étudiée.....	26
2.2 Réalisation du test de charge en lévothyroxine.....	26
2.3 Paramètres recueillis	26
2.4 Méthodes d'analyses statistiques	28
3. Résultats.....	29
3.1. Caractéristiques cliniques et biologiques de la population globale.....	30
3.2. Résultats des tests de charge en lévothyroxine	33
3.3 Etiologies des troubles de l'absorption	40
3.4. Peut-on simplifier le test de charge en lévothyroxine ?	41
4. Discussion.....	46

4.1	Modalités du test de charge en lévothyroxine.....	46
4.2	Résultats généraux.....	48
	CONCLUSION	51
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	54
	ANNEXES	61

Index des figures

Figure 1 : Evolution des ventes de lévothyroxine en France.....	6
Figure 2 : Molécule de lévothyroxine.....	8
Figure 3 : Voies de catabolisme alternatives des hormones thyroïdiennes	10
Figure 4 : Nombre d'hospitalisations programmées pour la réalisation d'un test de charge en lévothyroxine.....	29
Figure 5 : Diagramme de flux.....	30
Figure 6 : Etiologie des hypothyroïdies.....	31
Figure 7 : Répartition des patients en fonction de leur posologie de lévothyroxine	32
Figure 8 : Distribution des pourcentages d'absorption de la lévothyroxine	34
Figure 9 : Répartition des patients en fonction de leur pourcentage d'absorption et de l'absence ou de la présence d'une étiologie compatible avec un trouble de l'absorption de la lévothyroxine	35
Figure 10 : Effectif cumulé de patients présentant une étiologie compatible avec un trouble de l'absorption de la lévothyroxine en fonction de leur pourcentage d'absorption.....	35
Figure 11 : Répartition des patients en fonction du temps au pic de concentration de T4 totale après ingestion de la lévothyroxine	42
Figure 12 : Valeur de la T4 libre en fonction de la valeur de la T4 totale au cours du test de charge en lévothyroxine.....	43
Figure 13 : Pourcentage de variation de la T4 libre en fonction du pourcentage de variation de la T4 totale au cours du test de charge en lévothyroxine.....	44
Figure 14 : Variation de la T4 libre au cours du test de charge en lévothyroxine en fonction du pourcentage d'absorption	45

Index des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques de la population globale	33
Tableau 2 : Caractéristiques des sujets selon leur pourcentage d'absorption	37
Tableau 3 : Profil des tests de charge des sujets selon leur pourcentage d'absorption	38
Tableau 4 : Comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques des patients en fonction de leur pourcentage d'absorption : supérieur à 100% versus 60-100%.....	39
Tableau 5 : Etiologies des troubles de l'absorption	41

Liste des abréviations

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Cmax : Concentration maximale

IgA : Immunoglobulines A

IMC : Indice de masse corporelle

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

SULT : Sulfotransférase

TBG : Thyroxine-binding globulin

Tetrac : Acide tétraiodothyroacétique

Tmax : Temps au pic de concentration

Triac : Acide triiodothyroacétique

TSH : Thyroestimuline

T1 : Monoiodotyrosine

T2 : Diiodotyrosine

T3 : Triiodothyronine

T3L : T3 libre

T4 : Thyroxine

T4L : T4 libre

UGT : Uridine diphosphate glucosyltransférase

INTRODUCTION

Le dernier rapport publié par l'ANSM en octobre 2013 sur l'état des lieux de la prescription de lévothyroxine en France estime à environ 2,9 millions le nombre de patients dans la population générale traités par lévothyroxine en 2012, soit une prévalence de 4,10%. 34 millions de boîtes de spécialités pharmaceutiques contenant de la lévothyroxine ont été vendues sur l'année (versus 4 millions en 1990), ce qui en fait la sixième substance active la plus vendue (Figure 1).

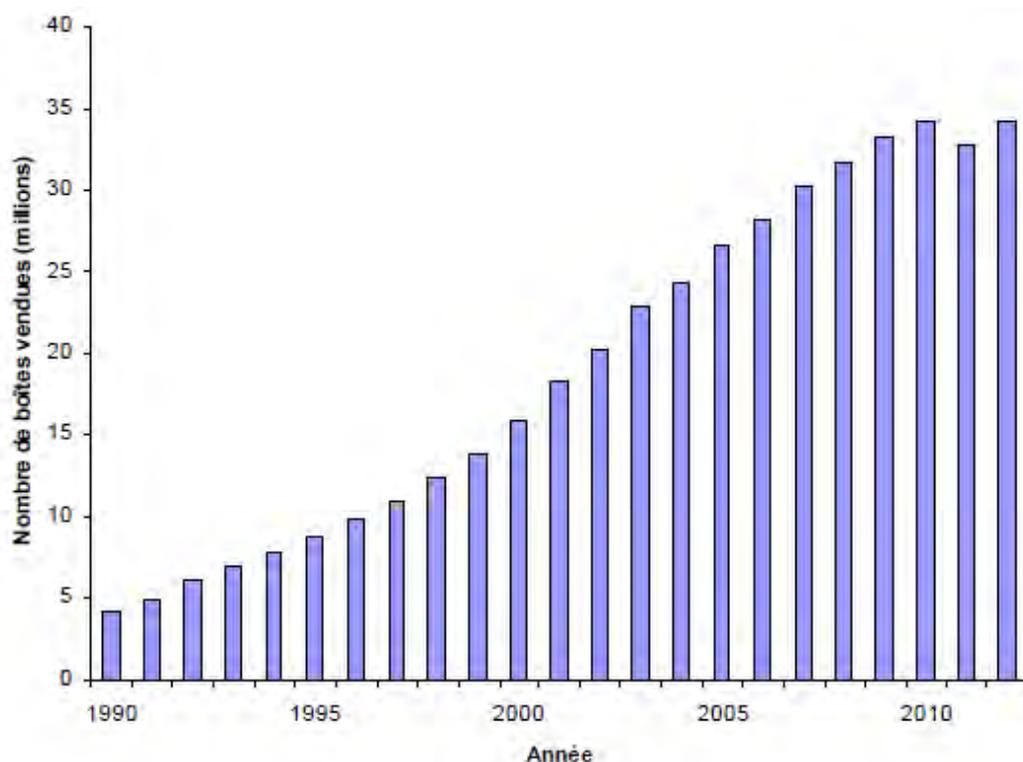


Figure 1 : Evolution des ventes de lévothyroxine en France

Des extraits thyroïdiens ont été utilisés dès la seconde moitié du 19^e siècle dans le traitement de l'hypothyroïdie, introduits par *Murray*. La thyroxine a d'abord été isolée par *Kendall* en 1914, à partir d'extraits de tissus thyroïdiens animaux, qui contenaient de la thyroxine et de la triiodothyronine. La molécule n'a été chimiquement identifiée qu'après 1927. La lévothyroxine de synthèse est apparue dans les années 1950 (1). Elle a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché le 2 juin 1980.

Un traitement par lévothyroxine peut être indiqué à visée substitutive dans le cadre d'une hypothyroïdie patente, ou d'une hypothyroïdie subclinique dans certaines conditions spécifiques, ou dans les circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH.

La plupart des patients traités pour une hypothyroïdie présentent des besoins en lévothyroxine de 1,6-1,8 µg/kg/jour en moyenne, soit environ 75 à 125 µg/jour pour les femmes, 125 à 200 µg/jour pour les hommes, ce qui représente 20% de plus que la production endogène journalière de thyroxine chez une personne euthyroïdienne (2). Ces besoins accrus sont imputables à une absorption incomplète de la lévothyroxine.

Les besoins en lévothyroxine sont dépendants :

- de l'importance de l'hypothyroïdie, compensée (0,8-1 µg/kg), clinique (1,6 µg/kg), ou profonde (>2 µg/kg),
- de l'étiologie de l'hypothyroïdie : auto-immune (1,1 µg/kg), post-chirurgicale (1,6 µg/kg), ou centrale,
- de l'objectif thérapeutique : substitutif ou freinateur (2,1-2,5 µg/kg),
- de l'indice de masse corporel et en particulier du poids de la masse maigre (3),
- du sexe,
- de l'âge,
- de certaines conditions physiologiques telles que la grossesse,
- et de la prise de thérapeutiques pouvant modifier le métabolisme de la lévothyroxine.

La nécessité d'une posologie de lévothyroxine augmentée pour l'obtention d'une TSH dans les objectifs thérapeutiques, ou la persistance d'une élévation de la TSH chez un patient traité par une dose usuelle de lévothyroxine sont des problématiques de pratique courante en endocrinologie.

L'étiologie la plus courante est un défaut de compliance du patient, mais de multiples étiologies sont possibles et doivent être préliminairement éliminées.

Le but de notre étude est de décrire une population de patients ayant des besoins inhabituellement majorés en lévothyroxine, et d'analyser le profil de leurs tests de charge en lévothyroxine, et les étiologies retrouvées après réalisation d'un bilan exhaustif.

L'objectif secondaire de notre étude est de proposer une simplification du test de charge en lévothyroxine, afin qu'il puisse être réalisé en pratique ambulatoire.

PREMIERE PARTIE : RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Pharmacocinétique de la lévothyroxine sodique

La lévothyroxine est l'isomère lévogyre de la thyroxine T4. Il s'agit d'une molécule amphotérique, ayant pour caractéristiques une forte solubilité, mais une faible perméabilité (Figure 2).

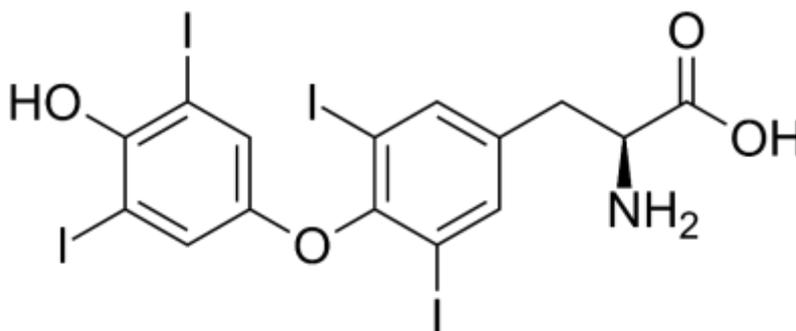


Figure 2 : Molécule de lévothyroxine

Le dérivé synthétique est biochimiquement et physiologiquement identique à l'hormone naturelle.

1.1 Absorption de la lévothyroxine sodique

Une fois ingérée, la lévothyroxine est assimilée en petites proportions au niveau de l'estomac, mais elle est majoritairement absorbée, pour 75 à 80%, au niveau de l'intestin grêle proximal : pour 21% au niveau du duodénum, pour 45% du jéjunum, et pour 34% de l'iléon (4–6). Elle s'équilibre rapidement dans le volume du compartiment extracellulaire, prévenant des variations post-absorptives des taux de T4 libre.

Cette absorption peut être médiée via des transporteurs spécifiques au niveau intestinal, tels que OATP1A2, OATP2B1, LAT1, LAT2, MCT10, bien que leurs rôles ne soient pas encore clairement définis, ou peut se faire de manière passive.

Le pH gastrique est un facteur important influençant l'absorption de la lévothyroxine. La capacité d'absorption décroît avec l'élévation du pH gastrique. L'état d'ionisation de la lévothyroxine sodique et les propriétés de dissolution de la préparation pharmaceutique sont affectés par les variations du pH intraluminal.

Le pic d'absorption de la lévothyroxine a lieu 30 à 60 mn après la prise orale, avec une vitesse d'absorption maximale à 90 mn.

Chez les volontaires sains à jeun, la concentration maximale de lévothyroxine est atteinte 2 à 4h après la prise, sa biodisponibilité est évaluée à 60-90%.

Son volume de distribution est d'environ 11,5 litres.

1.2 Métabolisme de la lévothyroxine

La demi-vie de la lévothyroxine est estimée à 6-7 jours en moyenne, 9-10 jours chez les patients présentant une hypothyroïdie, 3-4 jours pour ceux présentant une hyperthyroïdie.

Elle est dégradée de la même façon que l'hormone endogène.

Les voies de catabolisme sont multiples (7).

- La désiodation représente 80% du catabolisme des hormones thyroïdiennes.

La lévothyroxine est alors désiodée par les enzymes désiodases de type 1 et de type 2 au niveau du noyau externe, et transformée en T3 (triiodothyronine).

Si la désiodation se produit au niveau de l'anneau interne de la T4, le produit est une molécule de reverse-T3, biologiquement inactive.

Ces deux formes de T3 sont métabolisées en T2 (diiodotyrosine), et T1 (monoiodotyrosine), et leurs molécules reverses correspondantes.

- Dans 15% des cas, la lévothyroxine passe par une sulfo-glycuro-conjugaison au niveau hépatique.

La glycuro-conjugaison est réalisée, pour la T4, par l'uridine diphosphate glucurosyltransférase (UGT).

La sulfatation des hormones thyroïdiennes (sulfo-conjugaison) est quant à elle réalisée par les sulfotransférases (SULT1 et SULT2). Elles accélèrent la désiodation des hormones thyroïdiennes par la désiodase de type 1 au niveau de leur noyau interne. Elle pourrait également avoir un rôle de réserve des hormones thyroïdiennes, la T3 sulfatée pouvant être retransformée en T3 si besoin.

Les hormones thyroïdiennes ainsi transformées sont éliminées dans les sels biliaires. Une partie est alors excrétée dans les selles, l'autre est hydrolysée dans l'intestin avant d'être réabsorbée selon le cycle entéro hépatique (8).

- Enfin une minorité est catabolisée via :

- la désamination par les S-amino-acide oxygen 2 reductases, aboutissant à la formation d'acide triiodothyroacétique (Triac) et tétraiodothyroacétique (Tetrac),
- le clivage du pont éther via les peroxydases,

- la décarboxylation, aboutissant à la formation de tri iodothyronamine et de tétra-iodothyronamine (9) (Figure 3).

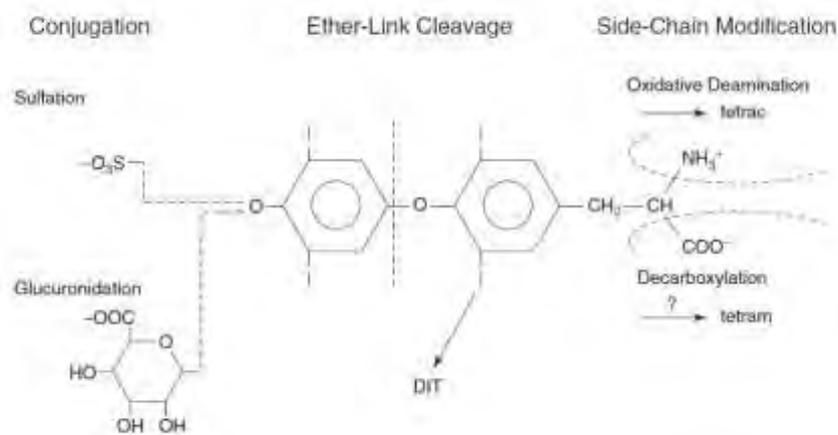


Figure 3 : Voies de catabolisme alternatives des hormones thyroïdiennes

L'ensemble des métabolites est excrété pour 80% par voie rénale, ou via les fèces pour 20%.

1.3 Transport

Un important pourcentage (plus de 99,8%) de T3 et de T4 est transporté dans la circulation sanguine lié à des protéines porteuses plasmatiques. Le pourcentage de T4 libre est évalué à 0,02 à 0,03%, celui de T3 libre n'excède pas les 0,2%. Ces fractions non liées sont les formes actives.

Les protéines porteuses les plus impliquées sont la TBG (thyroxine-binding globulin) pour plus de 80% du total des hormones, l'albumine, et la pré-albumine ou transthyrétine.

2. Tests de charge

Des méthodes diverses ont été développées pour étudier les mécanismes d'absorption de la lévothyroxine.

Hays a dans un premier temps développé une méthode à double isotope, en utilisant de l'iode radio-marquée. Cette méthode nécessitait la prise simultanée orale de thyroxine marquée à l'iode 125 et intraveineuse de thyroxine marquée à l'iode 131. Le taux d'absorption était calculé selon le ratio sérique iode 125/iode 131. Cette méthode a permis de calculer entre autre le taux moyen d'absorption de la thyroxine chez des sujets euthyroïdiens, estimé à 71% (6).

Une méthode non isotopique a ensuite été développée par *Greenstadt et al* en 1982 pour déterminer le taux d'absorption orale de la lévothyroxine. Les auteurs ont mis en évidence une corrélation significative entre l'élévation des taux sériques de T4 totale après ingestion de lévothyroxine sous forme liquide, et les valeurs obtenues par la méthode standard du double isotope.

La thyroxine se distribue dans le secteur vasculaire et splanchnique dans les heures qui suivent l'ingestion. La variation de T4 totale sérique est ainsi proportionnelle à la quantité absorbée pendant les 6h qui suivent l'ingestion (10).

Pour estimer la proportion de lévothyroxine absorbée, la variation de T4 totale est multipliée par le volume de distribution du sujet, estimé par une équation de régression linéaire mise au point par *Nicoloff et al*. Ainsi, la dose de lévothyroxine absorbée est obtenue en multipliant l'augmentation en T4 totale par le volume de distribution, estimé en multipliant le poids du patient par 13% (11).

3. Troubles de l'absorption de la lévothyroxine

De nombreuses conditions, physiologiques ou pathologiques, peuvent altérer l'absorption de la lévothyroxine (11–13). L'ensemble de ces conditions est résumé en annexe (ANNEXE 1).

3.1 Modalités de prise de la lévothyroxine

Pour étudier les erreurs les plus fréquentes dans la prise d'un traitement par lévothyroxine, 773 patients âgés de 17 à 65 ans suivis pour une hypothyroïdie périphérique, indemnes de pathologies gastro-intestinales, et traités par lévothyroxine à visée substitutive depuis plus de 6 mois, ont été inclus dans la cohorte de *Kucukler et al.*

81% de ces patients prenaient leur traitement selon les recommandations usuelles : 89,2% d'entre eux avaient des taux de TSH normaux, 6,7% avaient une TSH élevée, 4,1% une TSH abaissée. Ces taux étaient respectivement de 22%, 63,9% et 0,9% chez les 19% de patients restants qui ne suivaient pas les recommandations de prise.

Les patients qui prenaient la lévothyroxine non à jeun avaient une TSH élevée dans 47% des cas. Ceux qui conservaient leur lévothyroxine au réfrigérateur avaient une TSH élevée dans 54% des cas. 60% des patients qui prenaient leur lévothyroxine dans le même temps qu'un traitement connu pour altérer son absorption avaient une TSH élevée.

Les erreurs les plus communes étaient, dans l'ordre :

- la prise de la lévothyroxine non à jeun (54,9%),
- la conservation de la lévothyroxine au réfrigérateur (30,4%),
- la prise concomitante d'autres thérapeutiques altérant l'absorption de la lévothyroxine, notamment les inhibiteurs de pompe à proton et le fer (13,4%),
- une accumulation de ces différentes erreurs (2,2%) (14).

3.1.1 Prise à jeun versus non à jeun

Plusieurs études se sont intéressées à l'absorption de la lévothyroxine selon qu'elle soit prise à jeun ou concomitamment à une prise alimentaire.

Dans l'étude de *Wenzel et al.*, l'influence de la prise alimentaire sur l'absorption de la lévothyroxine a été étudiée chez 25 volontaires sains euthyroïdiens répartis en deux groupes, selon une méthode à double isotope. Le premier groupe prenait 100µg de lévothyroxine à jeun, le deuxième groupe la prenait accompagnée d'un repas léger. L'absorption de la lévothyroxine était plus importante à jeun qu'avec une prise simultanée

d'aliments, évaluée respectivement à 79,3 % ± 7,2 % versus 63,9 % ± 10,5 % ($p < 0,001$) (15).

De plus, en étudiant la cinétique de l'absorption de 1000µg de lévothyroxine prise 15 à 20 minutes avant le petit-déjeuner chez cinq patients hypothyroïdiens insuffisamment contrôlés par une posologie usuelle de lévothyroxine, et chez 10 patients hypothyroïdiens bien équilibrés, *Benvenega et al* ont pu observer un retard au pic d'absorption. En effet, ce pic d'absorption était obtenu à 4h en moyenne pour le premier groupe, versus 3h pour le second (12). Ces paramètres se normalisaient après avoir retardé le petit-déjeuner à 1h après la prise de lévothyroxine.

Enfin, deux études se sont intéressées à la variation de la TSH selon que la lévothyroxine était prise à jeun ou concomitamment au petit-déjeuner. Les taux de TSH, bien que s'inscrivant dans les limites de la normale, étaient significativement plus élevés lorsque la lévothyroxine était prise non à jeun (17,18).

De ce fait, la recommandation est de prendre la lévothyroxine environ 30mn à 1h avant le petit-déjeuner.

3.1.2 Horaires de prise

L'étude de *Rajput et al* a été menée chez 152 patients non traités présentant une hypothyroïdie secondaire à une thyroïdite auto-immune, répartis en deux groupes. L'un prenait la lévothyroxine au minimum 30 minutes avant le petit-déjeuner, le deuxième plus de 2h après le dîner. Selon cette étude, l'horaire de la prise de la lévothyroxine (matin ou soir) n'altérait pas l'efficacité de la thérapeutique, que ce soit en termes de rapidité ou d'efficacité pour l'obtention de l'euthyroïdie pour des posologies similaires de lévothyroxine dans les deux groupes. Il n'y avait pas de différence significative dans leur profil biochimique ou concernant l'amélioration de leur qualité de vie après initiation du traitement (19).

Mais ces résultats sont controversés.

Dans l'étude de *Bolk et al* réunissant 90 patients hypothyroïdiens, les auteurs mettaient en évidence une amélioration significative du bilan thyroïdien avec baisse des taux de TSH de 1,25 mU/l en moyenne, sans différence significative en termes de qualité de vie, lorsque les patients prenaient la lévothyroxine au coucher versus 30 minutes avant le petit-déjeuner (20). Ces résultats concordent avec ceux de leur précédente étude (21).

A l'inverse, plus récemment, l'étude de *Ala et al* montrait une élévation significative de la TSH de 1,47 mU/l en moyenne, sans abaissement significatif des hormones libres, lorsque

la lévothyroxine était prise une heure avant le dîner, versus 30 minutes avant le petit-déjeuner (22).

Des résultats similaires sont retrouvés dans l'étude de *Bach-Huynh et al*, avec des taux de TSH significativement plus élevés lorsque la lévothyroxine était prise deux heures après le dîner versus à jeun (17).

Il est cependant difficile de comparer ces différents résultats, les conditions et horaires de prises étant variables et non standardisés d'une étude à l'autre.

3.1.3 Aliments

Certains aliments et boissons peuvent affecter l'absorption de la lévothyroxine :

- la prise régulière de jus de raisin pourrait entraîner un retard à l'absorption de la lévothyroxine, sans modification de sa biodisponibilité et des concentrations sériques de TSH, via un mécanisme d'inhibition de l'activité de l'OATP1A2 (23),
- la prise de jus de pamplemousse diminue le pic de T4 totale de 11%,
- la prise de jus de papaye,
- la consommation de produits contenant des protéines de soja et isoflavones entraîne une malabsorption de la thyroxine, soit par formation d'un complexe insoluble, soit par majoration de son excrétion fécale. Plusieurs observations ont été rapportées chez des enfants présentant une hypothyroïdie congénitale traitée et consommant du lait de soja de manière régulière, un cas a été rapporté chez l'adulte. Ces différents cas sont présentés dans la revue de la littérature réalisée par *Messina et al* (24–27),
- la prise de café concomitamment à celle de la lévothyroxine entraîne un abaissement de la concentration sérique moyenne et maximale de T4 totale et un pic de concentration de la T4 totale retardé, de manière significative (28),
- les diètes enrichies en fibres alimentaires, utilisées dans le cadre de la prévention primaire du cancer du côlon, à visée hypolipémiante, ou en traitement de la constipation, ont un impact similaire, encore plus important que le café (28). Cet effet n'a pas été retrouvé pour les traitements pharmaceutiques à base de fibres alimentaires utilisés en tant que laxatifs de lest (psyllium et polycarbonate de calcium) (29).

3.2 Causes médicamenteuses

De nombreux traitements peuvent affecter à la fois l'absorption, le transport et le métabolisme de la lévothyroxine (30).

Les traitements altérant le transport et le métabolisme de la lévothyroxine sont abordés en annexe (ANNEXE 2).

Nous ne nous intéresserons ici qu'aux thérapeutiques modifiant l'absorption de la lévothyroxine par diminution de l'acidité gastrique ou formation d'un complexe insoluble.

3.2.1 Diminution de l'absorption de la lévothyroxine par diminution de l'acidité gastrique

Comme précédemment cité, l'acidité gastrique est un requis essentiel pour obtenir une absorption adéquate de la lévothyroxine.

La prise d'inhibiteurs de la pompe à protons affecte la biodisponibilité de la lévothyroxine en diminuant son absorption.

Dans l'étude observationnelle menée par *Irving et al* issue de l'étude TEARS, les taux de TSH de 1491 patients traités par lévothyroxine ont été analysés avant et six mois après initiation d'un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons. La TSH s'élevait de 1,51 mU/l en moyenne à 1,69 mU/l ($p = 0,001$). Chez 5,6% des 887 patients traités par des posologies constantes de lévothyroxine pendant au moins deux ans, le taux de TSH s'élevait de plus de 5 mU/l, résultat significatif (31).

Ces résultats concordent avec ceux de l'étude de *Sachmechi et al* et de l'étude de *Centanni et al* menées sur de plus petits effectifs (32,33).

Ils sont cependant controversés. Deux études retrouvent des résultats opposés. La première menée par *Abi-Abib et al* ne retrouvait pas d'élévation significative de la TSH avant et 3 mois après l'initiation d'un traitement par oméprazole chez 29 patients hypothyroïdiens traités bien équilibrés, que la dose soit de 20 mg ou 40 mg (34). La seconde s'est quant à elle intéressée aux profils des tests de charge en lévothyroxine réalisés chez 10 volontaires sains exempts de pathologies thyroïdiennes avant et 6 semaines après un traitement d'une semaine par 40 mg quotidiens d'oméprazole (35). Ces deux études ne concernaient également qu'un petit nombre de sujets.

3.2.2 Diminution de l'absorption par formation d'un complexe insoluble

Une prise concomitante de sucralfate et de lévothyroxine réduit la biodisponibilité de la seconde, avec un taux d'absorption diminué de 79,6 % à 22,5 %, et retarde de 2h son pic d'absorption maximal (36).

L'utilisation d'antiacides à base de sels d'aluminium réduit également l'absorption intestinale de lévothyroxine, avec des taux de TSH s'élevant de $2,63 \pm 0,8$ mU/l à $7,19 \pm 1,3$ mU/l ($p = 0,003$) après des périodes de 2 à 4 semaines de traitement dans l'étude de *Liel et al* (37).

Le carbonate de calcium et le citrate de calcium, utilisés en supplémentation calcique, réduisent également la biodisponibilité de la lévothyroxine. C'est également le cas de l'acétate de calcium, chélateur du phosphore utilisé dans les hyperphosphorémies secondaire à une insuffisance rénale. La prise concomitante d'une de ces trois formulations calciques réduit l'absorption de la lévothyroxine sodique de 20 à 25% (38–41).

Un effet similaire a été démontré pour d'autres chélateurs du phosphore tel que sevelamer et carbonate de lanthane, et pour d'autres traitements séquestrant d'acides biliaires tels que cholestyramine, colestipol et colesevelam utilisés à visée hypolipémiante (42–46).

On peut également citer le kayexalate et autres résines échangeuses de cations, qui diminuent l'absorption digestive des hormones thyroïdiennes.

Enfin, *Shakir et al* ont montré que la prise de sulfate de fer, même à distance de la lévothyroxine, entraînait une élévation de la TSH. Ce phénomène disparaissait à l'arrêt de la supplémentation martiale (47). Cette interférence a été mise en évidence dans une étude in vitro menée par *Norman et al*, avec la formation d'un complexe fer-thyroxine insoluble pouvant expliquer la malabsorption (48).

Pour d'autres thérapeutiques, le mécanisme entraînant une malabsorption de la lévothyroxine est encore incertain. C'est le cas pour :

- le raloxifène (49,50),
- la ciprofloxacine (51).

En pratique, il est recommandé de retarder la prise des traitements cités ci-dessus en moyenne 2 à 4h après celle de la lévothyroxine, et de contrôler la TSH sérique de base 2 à 3 mois après l'initiation de ces traitements.

3.3 Pathologies gastro-intestinales

La barrière intestinale est une unité fonctionnelle qui intervient dans la régulation de l'absorption de toutes les substances ingérées, y compris les thérapeutiques.

Toutes les conditions qui altèrent l'intégrité de la barrière intestinale sont susceptibles d'altérer la biodisponibilité de la lévothyroxine (52).

3.3.1 Maladie cœliaque

La maladie cœliaque est une entéropathie inflammatoire chronique auto-immune, qui entraîne une intolérance permanente à une ou plusieurs fractions protéiques du gluten. L'exposition au gluten entraîne une infiltration lymphocytaire épithéliale au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle, menant à une atrophie villositaire.

Sa présentation clinique est variée, de la forme asymptomatique, à paucisymptomatique, à la forme symptomatique. Les symptômes les plus fréquents sont un inconfort digestif, des douleurs abdominales, des diarrhées avec stéatorrhée, et une perte de poids. Elle peut se compliquer d'une malabsorption en nutriments, vitamines et minéraux. Dans sa forme atypique, qui concerne plus d'un cas sur deux, et en l'absence de symptômes francs, la maladie cœliaque peut évoluer de manière occulte pendant plusieurs années. Seuls 10 à 20% de cas de maladie cœliaque diagnostiqués histologiquement sont identifiés sur la base de symptômes cliniques évocateurs.

Sa prévalence dans la population générale est estimée à 1%. Sa prévalence chez les patients présentant une thyroïdite auto-immune est augmentée à 2-5%. La prévalence des thyroïdites auto-immunes chez les patients atteints d'une maladie cœliaque atteint les 30%.

Le diagnostic de maladie cœliaque est histologique. L'indication de la réalisation d'une biopsie est orientée par la positivité de la sérologie (dosage des IgA anti-transglutaminase).

Plusieurs cas de malabsorption de la lévothyroxine chez des patients présentant une maladie cœliaque et une hypothyroïdie ont été rapportés dans la littérature (53,54).

Virili et al ont étudié les besoins en lévothyroxine de 35 patients présentant une hypothyroïdie secondaire à une thyroïdite auto-immune associée à une maladie cœliaque, et les ont comparés à ceux d'un groupe de 68 patients contrôles présentant une hypothyroïdie isolée sans autre condition altérant l'absorption de la lévothyroxine. Pour une même posologie de lévothyroxine de 1,31 µg/kg/j, les taux de TSH étaient plus élevés chez les patients présentant une maladie cœliaque, de 4,2 mU/l en moyenne, versus 1,03 mU/l en moyenne chez les sujets contrôles. Après mise en place d'un régime sans gluten chez 21 patients, ce taux de TSH rejoignait celui des sujets contrôles, sans modification de la posologie de la lévothyroxine. Chez les 14 patients restants non compliant au régime sans gluten, l'obtention d'une TSH équivalente requerrait une posologie de lévothyroxine significativement plus importante, de l'ordre de 1,96 µg/kg/j (55).

L'étude de *Collins et al*, menée rétrospectivement chez 7 patients suivis pour une hypothyroïdie et secondairement diagnostiqués atteints de maladie cœliaque, retrouve des résultats équivalents. Avant initiation d'un régime sans gluten, la posologie de lévothyroxine nécessaire pour l'obtention d'une TSH dans les objectifs thérapeutiques était de 2,6 µg/kg/j, versus 1,3 µg/kg/j chez 200 sujets contrôles suivis pour une hypothyroïdie seule. Après mise en place du régime sans gluten, cette posologie diminuait à 1,9 µg/kg/j, résultat significatif (56).

Ces observations suggèrent la nécessité de rechercher une maladie cœliaque chez tous les patients traités pour une hypothyroïdie avec des posologies de lévothyroxine supérieures aux doses usuelles, bien qu'asymptomatique sur le plan digestif (57).

3.3.2 Syndrome d'intolérance au lactose

Le syndrome d'intolérance au lactose peut également entraîner une malabsorption de la lévothyroxine, avec une élévation des taux sériques de TSH nécessitant une majoration de la posologie de lévothyroxine de 31 %. Cette malabsorption est résolutive après mise en place d'un régime adapté (58–60). Jusqu'à présent, les formes de lévothyroxine ne contenant pas de lactose étaient : Lévothyroxine Biogaran, Lévothyroxine Ratiopharm, ou L-Thyroxine serb. Depuis fin mars 2017, la nouvelle formule de Levothyrox® ne contient pas de lactose.

3.3.3 Hélicobacter Pylori et gastrite chronique

L'infection à *Hélicobacter Pylori* touche la moitié de la population mondiale actuelle. Elle peut entraîner gastrite chronique, gastrite atrophique, ulcère peptique, néoplasie gastrique.

Elle semble être une cause de malabsorption de multiples thérapeutiques, dont la lévothyroxine.

En fonction de la sévérité et de la localisation de l'inflammation chronique de la muqueuse gastrique (atteinte corporelle), de l'apparition d'une achlorhydrie, et de la production d'ammonium en réponse à l'infection par *Hélicobacter Pylori*, peut apparaître une diminution de l'acidité gastrique. Cette élévation de pH entraîne une altération des caractéristiques conformationnelles de la molécule de lévothyroxine, une modification de son état d'ionisation et donc de son profil de dissolution (61–63).

Dans leur revue de la littérature, *Fiorini et al* se sont intéressés à l'absorption de thérapeutiques à visée substitutive chez des patients présentant une infection à *Helicobacter Pylori*, avant et après éradication. Les résultats sont en faveur d'une amélioration de l'absorption après traitement, et mettent en évidence une corrélation inverse entre pourcentage d'absorption et degré d'inflammation gastrique (64).

Parmi ces études, deux concernaient un traitement par lévothyroxine :

Dans la première étude réalisée en 2006 par *Centanni et al*, les besoins en lévothyroxine de 53 patients atteints d'une infection à *Helicobacter Pylori* isolée et de 60 patients atteints d'une gastrite atrophique (dont 31 associées à une infection à *Helicobacter Pylori*), ont été comparés à ceux d'un groupe de 135 sujets contrôles indemnes de pathologies gastriques. Tous ces patients présentaient un goitre multihétéronodulaire normo fonctionnel. Les doses de lévothyroxine étaient de 22 à 34% supérieures chez les patients présentant une pathologie gastrique, pour l'obtention d'un taux de TSH freiné $< 0,2$ mU/l, comparées à ceux du groupe contrôle (33).

Une infection à *Helicobacter Pylori* a pu être diagnostiquée en cours d'étude chez 11 sujets du groupe contrôle. Alors qu'ils présentaient un taux de TSH médian à 0,11 mU/l avec un traitement par 1,56 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ de lévothyroxine en moyenne en début d'étude, leur TSH s'est élevée au diagnostic de l'infection à *Helicobacter Pylori* à 1,35 mU/l. Après éradication, un taux de TSH médian à 0,12 mU/l était à nouveau obtenu avec des doses majorées à 1,70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ de lévothyroxine.

Dans l'étude de *Bugdaci et al*, 32 patients hypothyroïdiens traités par une posologie moyenne de lévothyroxine de 2.99 ± 0.99 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$, et présentant une infection à *Helicobacter Pylori*, ont été inclus. Leurs taux de TSH initiale étaient de 30.5 ± 28.8 mU/l. Après traitement de l'infection à *Helicobacter Pylori*, la TSH s'est abaissée chez tous les patients à 4.2 ± 10.6 mU/l, s'est normalisée chez 94% d'entre eux, et une thyrotoxicose factice est apparue dans 21% des cas (65).

3.3.4 Gastrite atrophique chronique auto-immune

Checchi et al s'est intéressé à l'impact de la présence d'anticorps anti-cellules pariétales gastriques sur l'absorption de la lévothyroxine chez 391 patients présentant une thyroïdite auto-immune traités par lévothyroxine. 155 d'entre eux présentaient des anticorps anti-cellules pariétales gastriques. Leurs besoins en lévothyroxine pour l'obtention d'une TSH dans les objectifs thérapeutiques étaient significativement plus élevés à $1,24 \pm 0,40$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ versus $1,06 \pm 0,36$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ lorsque ces anticorps étaient

absents ($p = 0,002$), avec une corrélation positive entre posologie de la lévothyroxine et taux d'anticorps. Lorsqu'une gastrite atrophique était retrouvée histologiquement, ces besoins étaient d'autant plus majorés à $1,52 \pm 0,40 \mu\text{g/kg/j}$, versus $1,15 \pm 0,33 \mu\text{g/kg/j}$ en l'absence de gastrite ($p < 0,0001$).

Ces résultats étaient similaires chez 60 patients traités par lévothyroxine après une thyroïdectomie totale, avec des besoins accrus en lévothyroxine à $1,81 \pm 0,27 \mu\text{g/kg/j}$ lorsqu'ils présentaient des anticorps anti-cellules pariétales gastriques, versus $1,52 \pm 0,24 \mu\text{g/kg/j}$ en l'absence de ces anticorps (66).

3.3.5 Chirurgie

Enfin, des changements anatomiques intestinaux, secondaires à des résections de l'intestin grêle ou à des chirurgies bariatriques, peuvent affecter l'absorption de la lévothyroxine.

La revue de la littérature menée par *Padwal et al* s'est intéressée à l'effet de la chirurgie bariatrique sur l'absorption de thérapeutiques multiples (67).

Trois cas de patients ayant bénéficié d'un bypass iléo jéjunal et traités par lévothyroxine pour une hypothyroïdie à des doses requises supérieures aux doses usuelles ont été rapportés dans la littérature (68–70).

Plusieurs mécanismes sont évoqués : diminution de la sécrétion de l'acide gastrique, accélération de la vidange gastrique et diminution du temps d'exposition à la muqueuse intestinale, altération du site d'absorption et du microbiote, perturbations du cycle entéro-hépatique.

Cependant, plus récemment, une étude menée par *Gkotsina et al* portant sur 32 patients obèses euthyroïdiens, avec réalisation d'un test de charge avant et après une chirurgie bariatrique, montrait une amélioration significative des paramètres pharmacocinétiques de la lévothyroxine après chirurgie, notamment chez les patients ayant bénéficié d'une sleeve gastrectomie ou d'une dérivation biliopancréatique (71).

L'ensemble des résultats est rapporté dans la revue de la littérature présentée par l'équipe de *Gadiraju et al*. Sur les 10 études retenues, six montraient un abaissement des doses requises en lévothyroxine, avec une corrélation entre la perte pondérale et la posologie de la lévothyroxine, quatre autres retrouvaient à l'inverse des doses accrues attribuées à une malabsorption (72–74).

Il a pu également être observée une malabsorption chez les patients ayant un syndrome de l'intestin court secondaire à une chirurgie de résection intestinale (75).

3.3.6 Autres

De façon plus anecdotique, deux cas de malabsorption de la lévothyroxine ont été rapportés chez des patients présentant une giardiase, avec diminution des besoins en lévothyroxine après traitement et éradication (76).

Deux cas de malabsorption ont été rapportés chez des patients diabétiques présentant une gastroparésie (77,78).

3.4 Age

L'âge du sujet peut également modifier l'absorption de la lévothyroxine. Selon l'étude de *Hays et al*, qui s'est intéressée à l'effet d'un âge avancé sur l'absorption de la lévothyroxine, il a été mis en évidence que l'absorption de la lévothyroxine était légèrement diminuée dans la population gériatrique de plus de 70 ans, avec des pourcentages de $62,8 \pm 13,5\%$ versus $69,3 \pm 11,9\%$ chez les patients âgés de 21 à 69 ans ($p < 0,001$) (79).

3.5 Indice de masse corporelle

Dans l'étude de *Michalaki et al*, les paramètres pharmacocinétiques de l'absorption de la lévothyroxine ont été étudiés chez 38 patients euthyroïdiens obèses par un test de charge orale en lévothyroxine et comparés à ceux de 24 sujets contrôles. La concentration maximale et le temps au pic de concentration de thyroxine était plus élevés chez les patients obèses (80).

Les hypothèses avancées sont la plus grande importance du volume plasmatique de distribution chez les patients obèses, et une absorption gastro-intestinale retardée par des troubles de la mobilité gastro-intestinale et par une accélération de la vidange gastrique.

3.6 Statut thyroïdien

La malabsorption de la lévothyroxine n'est pas corrélée au statut thyroïdien ou à la gravité de l'hypothyroïdie.

Dans l'étude de *Read et al*, l'absorption de la lévothyroxine a été déterminée selon une méthode à double isotope chez 13 patients hypothyroïdiens non traités et cinq patients encore insuffisamment équilibrés malgré le traitement, et comparée à celle de 15 sujets

contrôles euthyroïdiens. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative en termes de rapidité d'absorption ou de taux moyen d'absorption entre ces différents groupes (5).

3.7 Autres

Enfin, d'autres causes classiques de malabsorption sont citées dans la littérature :

- Affections hépatiques obstructives et cirrhose hépatique sévère,
- Autres pathologies inflammatoires de l'intestin,
- Insuffisance pancréatique exocrine,
- Insuffisance cardiaque congestive.

4. Formes galéniques

Plusieurs formes galéniques de lévothyroxine sodique sont à présent disponibles sur le marché français.

La forme la plus utilisée est celle en comprimés (Lévothyrox®, Lévothyroxine Biogaran, Lévothyroxine Ratiopharm).

Il existe également une forme orale liquide de lévothyroxine (L-Thyroxine Serb, flacon compte-gouttes de 15 ml, 150 µg/ml), composée d'une association de lévothyroxine, de glycérine et d'éthanol, et qui peut être plus facilement utilisée chez des patients présentant des troubles de la déglutition ou ne pouvant avaler leur thérapeutique sous forme de comprimés. Une goutte est l'équivalent de 5 µg de lévothyroxine.

Cette formulation peut également être intéressante pour les enfants traités pour une hypothyroïdie congénitale, pour qui souvent la prise de comprimés est difficile, ou nécessitent d'être écrasés (81).

Son absorption n'est en outre pas dépendante de sa dissolution, ce qui permet d'obtenir un pic d'absorption plus précoce, à environ 30 minutes après la prise.

Il a été montré, in vitro et de manière expérimentale sur les animaux in vivo, que celle-ci avait une biodisponibilité plus importante que la galénique disponible en comprimés, avec une moindre dépendance aux conditions d'absorption et au pH gastrique, et une moindre dépendance vis à vis de la prise alimentaire concomitante.

Chez les patients présentant des troubles de l'absorption secondairement à un traitement par IPP, par prise concomitante de café ou du petit-déjeuner, après une chirurgie bariatrique, ou du fait d'une gastrite atrophique auto-immune, il a été mis en évidence que la prise de lévothyroxine sous forme liquide permettait un abaissement des taux de TSH, et ce de manière stable dans le temps (82–92).

Enfin, il existe une forme injectable de lévothyroxine sodique (L-Thyroxine Serb, solution injectable à 0,2mg/ml, ampoules de 1 ml), dont les indications d'utilisation sont des troubles majeurs de la déglutition ou un coma myxœdémateux.

Sans tenir compte de sa forme galénique, la lévothyroxine doit être conservée à température ambiante, entre 20 et 25 degrés, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

5. Inobservance thérapeutique et pseudo-malabsorption

Une compliance optimale du patient est bien sûr un critère clé pour l'obtention de taux normaux d'hormones thyroïdiennes et de TSH.

L'inobservance thérapeutique, ou la pseudo-malabsorption telle que décrite par *Ain et al*, est une cause fréquente d'échec de traitement par lévothyroxine sodique, en lien avec des difficultés diagnostiques et au déni du patient (93). Il est important d'exclure toutes autres causes d'hypothyroïdie réfractaire ; c'est donc un diagnostic d'élimination.

Les tests de charge par administration d'une dose unique de lévothyroxine permettent d'exclure un trouble de l'absorption, et peuvent orienter vers une étiologie de non adhérence au traitement (93–98).

Afin de faciliter l'observance à la prise de la lévothyroxine, plusieurs auteurs ont ainsi proposé une prise hebdomadaire de lévothyroxine, avec la même efficacité que la prise journalière, bien tolérée sur le plan clinique, et sans effet secondaire (95,99).

DEUXIEME PARTIE: ETUDE DE COHORTE

1. Introduction

Actuellement, la prévalence des pathologies thyroïdiennes qui requièrent un traitement substitutif par lévothyroxine est en constante augmentation. Pour de plus en plus de patients, l'obtention d'un équilibre thyroïdien satisfaisant se fait au prix d'une majoration de posologie de la lévothyroxine, consécutive à des troubles de l'absorption des hormones thyroïdiennes. Pour médecins généralistes et endocrinologues, cette problématique est devenue pratique courante en consultation.

Nous avons donc choisi de décrire une population de patients ayant des besoins inhabituellement majorés en lévothyroxine, et d'analyser le profil de leurs tests de charge en lévothyroxine et les étiologies retrouvées après réalisation d'un bilan exhaustif.

Afin de faciliter la prise en charge de ces patients, nous avons également cherché à simplifier le test de charge en lévothyroxine, pour que celui-ci puisse être réalisé en pratique ambulatoire.

2. Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude de recherche clinique monocentrique, menée au CHU de Toulouse, observationnelle, descriptive, rétrospective et prospective.

2.1 Population étudiée

Nous avons considéré pour l'inclusion tous les patients adressés en hospitalisation dans le service d'Endocrinologie du Pr Caron du Centre Hospitalier de Larrey, à Toulouse, France, pour la réalisation d'un test de charge en lévothyroxine, entre le 01/01/2004 et le 31/12/2016.

Le recrutement de ces patients était principalement issu de la consultation dans le service d'Endocrinologie, et de la médecine libérale (médecins traitants ou endocrinologues libéraux). Ils bénéficiaient tous d'un traitement par hormones thyroïdiennes à visée substitutive dans le cadre de pathologies thyroïdiennes diverses, et présentaient soit une TSH élevée malgré la majoration progressive de la posologie de leur lévothyroxine, ou une posologie inhabituellement élevée de lévothyroxine pour l'obtention d'une TSH dans les limites de la normale.

La majoration de leurs besoins en lévothyroxine était définie par une posologie supérieure ou égale à **2 µg/kg/jour**, en dehors d'un traitement frénateur.

2.2 Réalisation du test de charge en lévothyroxine

Les patients étaient hospitalisés pour une durée totale de trois jours. Un cathéter veineux était posé à leur arrivée afin de réaliser les différents dosages biologiques.

Le test de charge en lévothyroxine débutait le lendemain de leur arrivée en hospitalisation, alors qu'ils étaient à jeun depuis la veille à minuit, par la prise de comprimés de lévothyroxine à leur posologie usuelle avec un verre d'eau de 200 ml à 8h. Cette prise se faisait en présence d'une infirmière, et sous surveillance du pouls et de la pression artérielle. Le petit-déjeuner était pris au minimum une trentaine de minutes après.

2.3 Paramètres recueillis

Les données collectées ont été recueillies rétrospectivement à partir des dossiers médicaux (comptes rendus d'hospitalisation, résultats biologiques, et résultats anatomopathologiques).

Nous avons recueilli :

- les données cliniques à l'admission : âge, sexe, poids, IMC, étiologie de l'hypothyroïdie (auto-immune, post-chirurgicale, après IRA-thérapie, ou centrale), posologie de la lévothyroxine, antécédents et thérapeutiques pouvant altérer l'absorption de la lévothyroxine.

- les données biologiques : TSH, T4 totale, T4 libre, T3 libre, résultats du test à l'urée marquée au carbone 13, dosage des anticorps anti-transglutaminase, et des anticorps anti-estomac.

La TSH était prélevée à 8h le jour du test de charge en lévothyroxine, avant ingestion des comprimés de lévothyroxine, et à 8h le lendemain matin. Elle était analysée par méthode de dosage immunométrique de type sandwich puis détection par chimiluminescence directe.

La T4 totale, la T4 libre et la T3 libre étaient prélevées à 8h le jour du test de charge en lévothyroxine, avant ingestion des comprimés de lévothyroxine, puis toutes les 2h pendant 24h jusqu'à 8h le lendemain matin. Elles étaient analysées par immunoanalyse par compétition en 2 étapes puis détection par chimiluminescence directe.

L'ensemble des dosages étaient réalisés sur les automates ACS-180 jusqu'en 2007, ADVIA CENTAUR jusqu'en 2013, et actuellement Cobas8000.

La recherche d'une infection à *Helicobacter Pylori* par un test à l'urée marquée au carbone 13 (Helitest®) était réalisée en laboratoire de ville, avant ou au décours de l'hospitalisation.

La recherche d'une maladie cœliaque par *dosage des anticorps anti-transglutaminase*, et d'une gastrite auto-immune par *dosage des anticorps anti-estomac*, était réalisée à 8h le jour du test de charge en lévothyroxine. Les anticorps anti-transglutaminase étaient dosés par la technique d'immunofluorescence indirecte sur œsophage de primate. Les anticorps anti-estomac étaient dosés par la technique d'immunofluorescence indirecte sur œsophage de rat.

- les résultats anatomopathologiques de la fibroscopie œsogastroduodénale lorsque celle-ci était réalisée au décours de l'hospitalisation : présence ou absence d'une gastrite, siège, sévérité, activité, présence ou absence d'atrophie.

La dose de lévothyroxine absorbée était obtenue en multipliant l'augmentation en T4 totale par le volume de distribution estimé, défini par 13% du poids du patient.

$$\text{Dose absorbée} = \text{T4T max} - \text{T4T base} \times 13\% \text{ du poids}$$

2.4 Méthodes d'analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été conduites sous SPSS®, version 22.0 pour Windows.

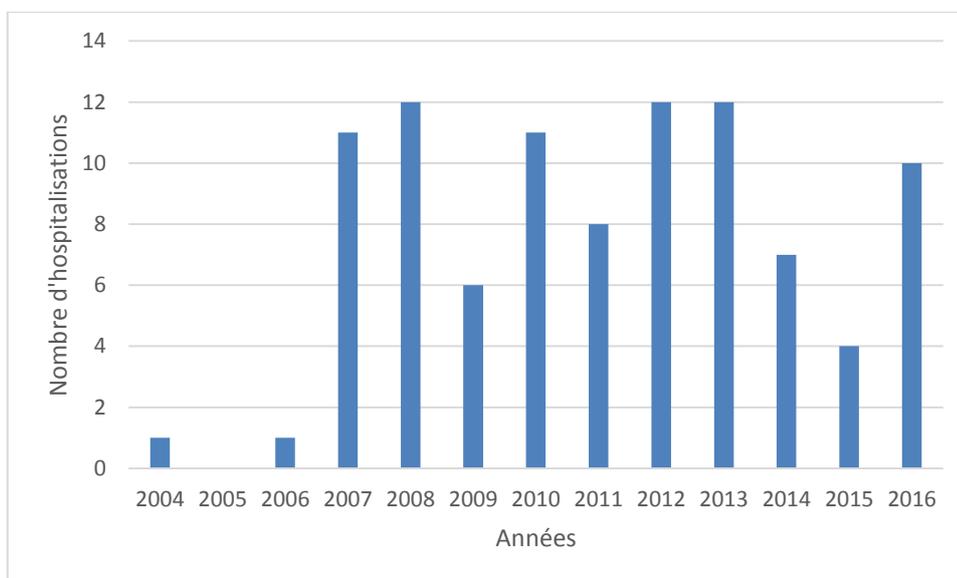
Les variables qualitatives et quantitatives discrètes sont exprimées en nombre absolu (effectif) et pourcentage, et les variables quantitatives continues sous forme de moyenne \pm écart-type, avec intervalle de confiance à 95%. Pour les variables qualitatives, les patients sont regroupés en fonction de la présence ou l'absence de chaque variable. Les variables qualitatives et quantitatives discrètes ont été comparées entre les deux groupes d'intérêt en utilisant le test du Chi-2.

Les variables quantitatives continues ne respectant pas une distribution gaussienne, la comparaison de leur distribution était réalisée à l'aide du test non-paramétrique de Mann-Whitney. Les données sont alors décrites avec leur médiane et le [Minimum ; Maximum] associé.

Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

3. Résultats

Nous avons considéré pour l'inclusion les 78 patients adressés en hospitalisation dans le service d'Endocrinologie pour la réalisation d'un test de charge en lévothyroxine entre le 01/01/2004 et le 31/12/2016. Onze d'entre eux ont été hospitalisés à deux reprises, un à trois reprises et un à cinq reprises, pour un total de 95 hospitalisations ([Figure 4](#)).



[Figure 4](#) : Nombre d'hospitalisations programmées pour la réalisation d'un test de charge en lévothyroxine par année

Nous avons exclu 9 venues en hospitalisation, dont 8 du fait de l'absence de dosage de la T4 totale par le laboratoire, ne permettant pas d'évaluer la capacité d'absorption des patients. Une hospitalisation a été annulée ; le patient ne prenait en effet pas la posologie de lévothyroxine qui avait été préconisée, du fait d'une incompréhension de sa prescription.

Enfin, 9 patients prenaient une posologie de lévothyroxine inférieure à 2 µg/kg/jour. Ils ont été exclus.

Seules les données recueillies lors de la première venue en hospitalisation des patients hospitalisés à de multiples reprises ont été analysées.

Nous avons donc inclus 65 patients, pour un total de 65 tests de charge en lévothyroxine, hospitalisés pour la suspicion de troubles de l'absorption de la lévothyroxine avec une posologie usuelle supérieure ou égale à 2 µg/kg/jour.

Ces données sont résumées dans le diagramme de flux ([Figure 5](#)).

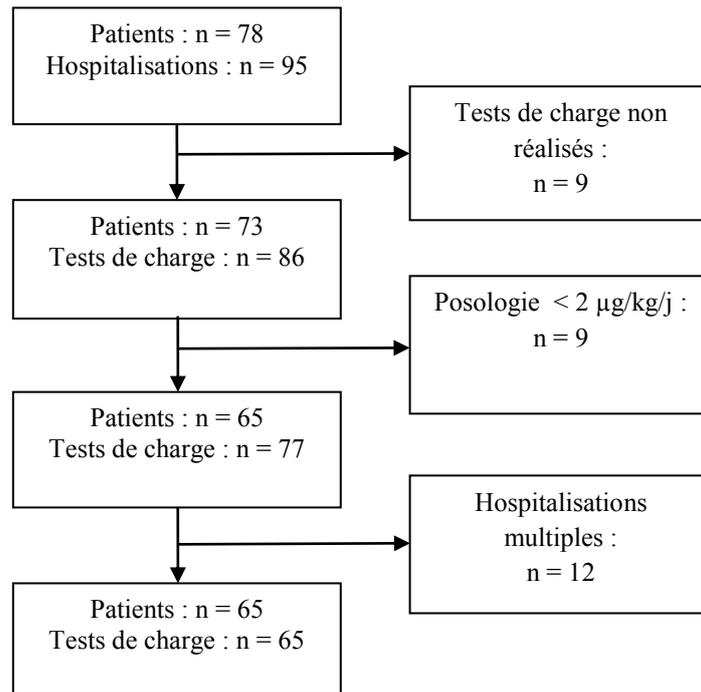


Figure 5 : Diagramme de flux

3.1 Caractéristiques cliniques et biologiques de la population globale

Notre population de 65 patients comprenait 75,4% de femmes et 24,6% d'hommes, âgés en moyenne de 42 ± 14 ans. Ils étaient de corpulence normale, avec un poids moyen de $66,2 \pm 15,7$ kg, soit un IMC de $24,7 \pm 5,4$ kg/m².

La majorité (70,8%) était traitée par lévothyroxine à visée substitutive dans le cadre d'une hypothyroïdie consécutive à une thyroïdectomie totale. Celle-ci était, dans la plupart des cas, réalisée pour une pathologie thyroïdienne bénigne (32,6% pour un goitre multihétéronodulaire normofonctionnel bénin ou un nodule bénin, 19,6% pour une maladie de Basedow, 4,3% pour un goitre nodulaire toxique). Dans 43,5% des cas cependant, l'analyse anatomopathologique de la pièce de thyroïdectomie menait à la découverte ou confirmait une néoplasie, avec 37% de néoplasie papillaire, 4,3% de néoplasie vésiculaire, et 2,2% (un cas) de carcinome médullaire de la thyroïde.

16,9% des patients présentaient une hypothyroïdie secondaire à une thyroïdite auto-immune.

Les patients restants étaient suivis pour une hypothyroïdie secondaire à un traitement par iode radioactif pour une maladie de Basedow (3,1%), et centrale (3,1%). Enfin, quatre patients étaient traités par lévothyroxine pour une étiologie d'autre origine (6,2%) ; deux

par agénésie thyroïdienne, un par ectopie thyroïdienne sublinguale. La dernière patiente ne présentait pas de pathologie thyroïdienne. Au terme des explorations, il a été mis en évidence la présence d'anticorps hétérophiles interférant avec le dosage de la TSH. L'élévation persistante de la TSH avait conduit à initier un traitement par lévothyroxine, puis à majorer progressivement sa posologie. Le traitement a pu être arrêté au décours de l'hospitalisation.

Ces résultats sont présentés Figure 6.

Enfin, il est à noter qu'une patiente ayant bénéficié d'une thyroïdectomie totale dans le cadre d'une maladie de Basedow récidivante présentait une élévation persistante de la TSH du fait de la présence d'une macro-TSH aux dosages biologiques.

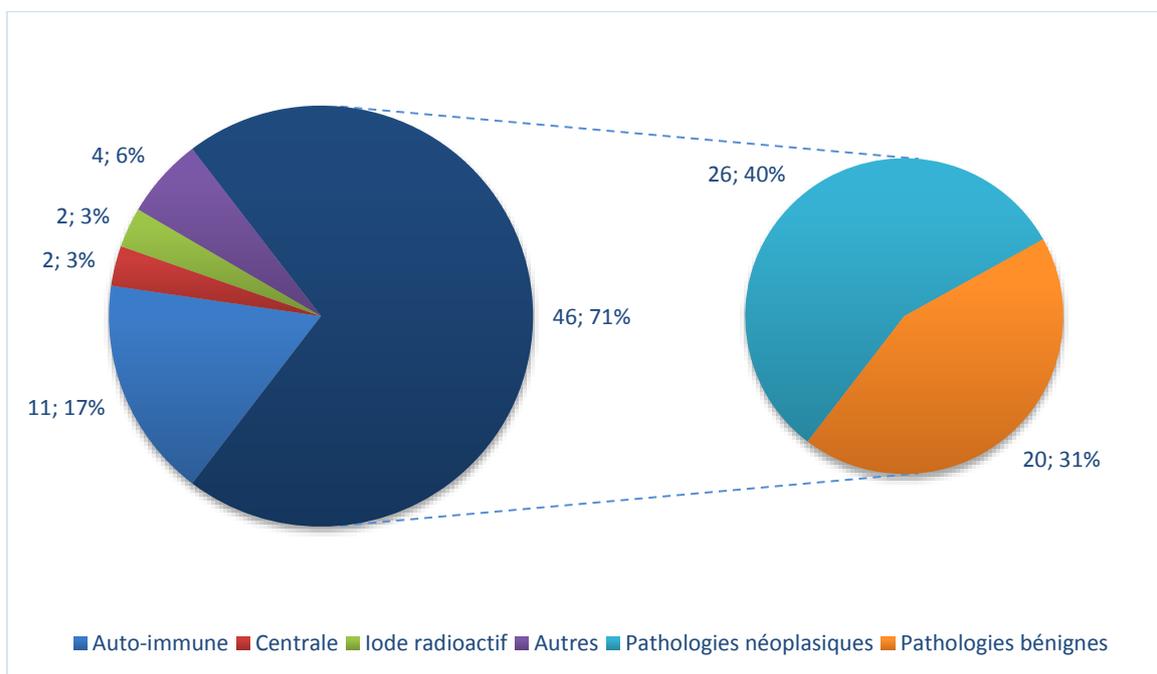


Figure 6 : Etiologie des hypothyroïdies

La posologie moyenne quotidienne de lévothyroxine prise par les patients était de 222 ± 71 μg , soit une dose poids de $3,4 \pm 0,9$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ (Figure 7).

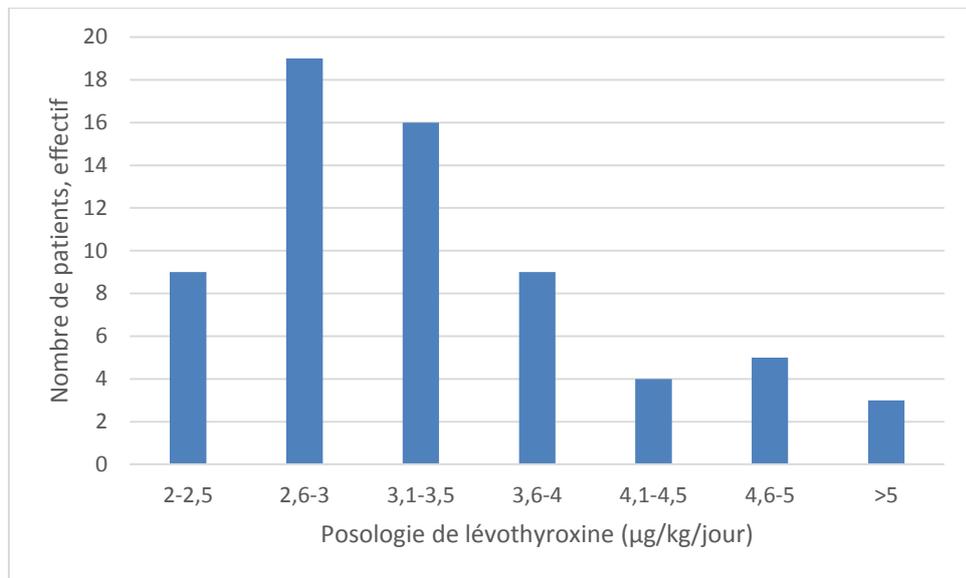


Figure 7 : Répartition des patients en fonction de leur posologie de lévothyroxine

Sur le plan biologique, le bilan thyroïdien réalisé à jeun, à 8h le jour du test de charge en lévothyroxine, avant ingestion des comprimés, retrouvait une valeur de TSH moyenne de $29,8 \pm 42,2$ mU/l, de T4L de $12,4 \pm 5,2$ pg/ml, et de T3L de $2,8 \pm 1,2$ pg/ml. 21,5% des patients (n = 14) présentaient une TSH dans les limites de la normale, comprise entre 0,4 et 4,4 mU/l. 23,1% des patients (n = 15) présentaient une TSH inférieure à 0,4 mU/l. Parmi ces derniers, sept patients présentaient une TSH inférieure à 0,1 mU/l, dont quatre inférieure à 0,05 mU/l.

L'ensemble de ces données est résumé dans le tableau ci-dessous (Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques de la population globale

	n = 65
Femmes	49 (75,4%)
Age à l'inclusion, ans	42 ± 14
Poids, kg	66,2 ± 15,7
IMC, kg/m ²	24,7 ± 5,4
Etiologie de l'hypothyroïdie :	
- Thyroïdectomie totale	46 (70,8%)
o Pathologies bénignes :	26 (56,5%)
▪ Goitre ou nodule bénin	15 (32,6%)
▪ Maladie de Basedow	9 (19,6%)
▪ Goitre toxique	2 (4,3%)
o Pathologies néoplasiques :	20 (43,5%)
▪ Néoplasie papillaire	17 (37%)
▪ Néoplasie vésiculaire	2 (4,3%)
▪ Cancer médullaire	1 (2,2%)
- Thyroïdite auto-immune	11 (16,9%)
- Après traitement par iode radioactif	2 (3,1%)
- Centrale	2 (3,1%)
- Autres origines	4 (6,2%)
Posologie de lévothyroxine, µg	222 ± 71
Dose poids, µg/kg/jour	3,4 ± 0,9
Facteurs modifiant l'absorption de la lévothyroxine :	
- Traitements	14 (21,5%)
- Antécédents	5 (7,7%)
Bilan thyroïdien de base :	
- TSH, mU/l	29,8 ± 42,2
- T4L, pg/ml	12,4 ± 5,2
- T3L, pg/ml	2,8 ± 1,2

Les données sont présentées en effectif (%) ou moyenne ± écart-type.

3.2 Résultats des tests de charge en lévothyroxine

3.2.1 Distribution des pourcentages d'absorption de la lévothyroxine

Comme il est possible de le voir sur la [Figure 8](#), les 65 patients présentaient des pourcentages d'absorption distribués selon une courbe régulière continue. 15 patients (23%) présentaient un pourcentage d'absorption supérieur à 100%.

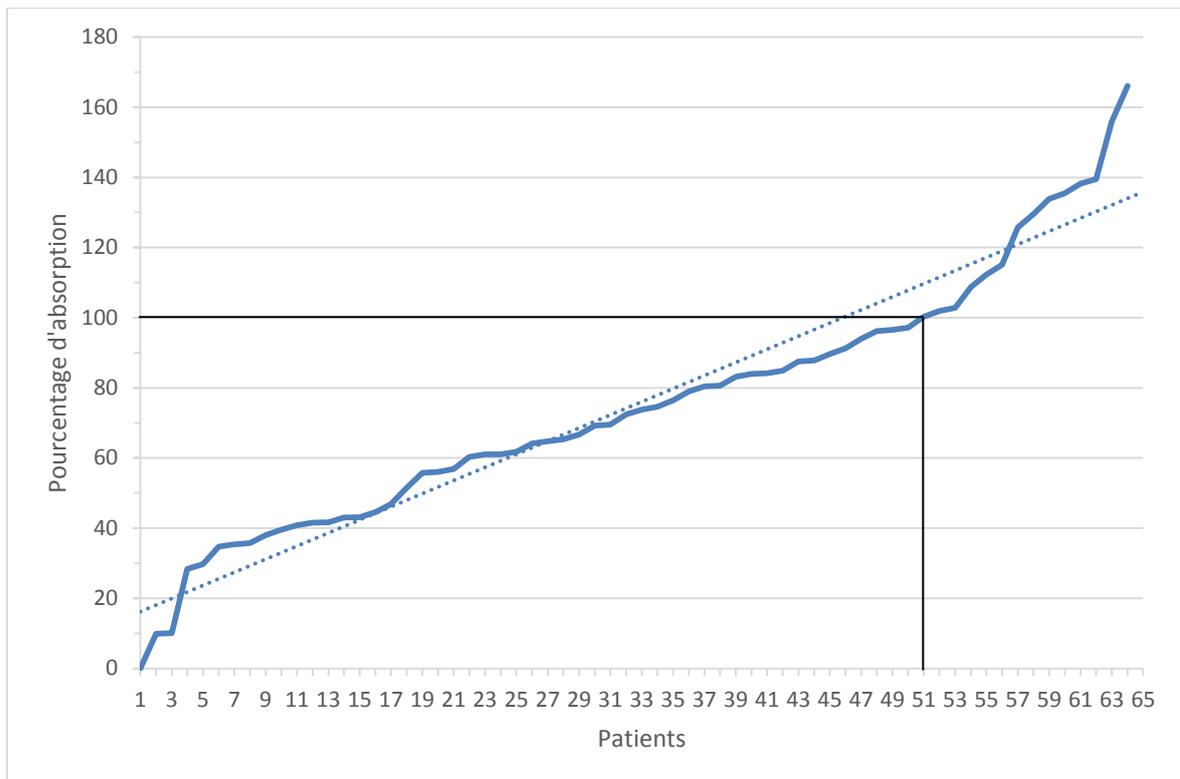


Figure 8 : Distribution des pourcentages d'absorption de la lévothyroxine

3.2.2 Quel seuil d'absorption choisir ?

Afin de fixer un seuil d'absorption « normal » de la lévothyroxine, nous avons choisi d'étudier le nombre de patients présentant une étiologie pouvant expliquer un trouble de l'absorption en fonction de leur pourcentage d'absorption, comme avaient pu le suggérer *Ain et al* dans leur étude (93).

Ces étiologies étaient : un antécédent ou la prise d'un traitement modifiant l'absorption de la lévothyroxine, une infection par *Helicobacter Pylori* diagnostiquée par le test à l'urée marquée au Carbone 13, une gastrite chronique auto-immune diagnostiquée par la positivité des anticorps anti-estomac, une maladie cœliaque diagnostiquée par la présence d'anticorps anti-transglutaminase, ou la présence d'une gastrite à la fibroscopie œsogastroduodénale.

Tandis qu'une étiologie était retrouvée pour la majorité des patients présentant un pourcentage d'absorption de la lévothyroxine inférieure à 60% (76,2% des patients), seuls 38,6% des patients ayant un pourcentage d'absorption de la lévothyroxine supérieur à 60% présentaient une étiologie compatible avec un trouble de l'absorption (Figure 9 et Figure 10).

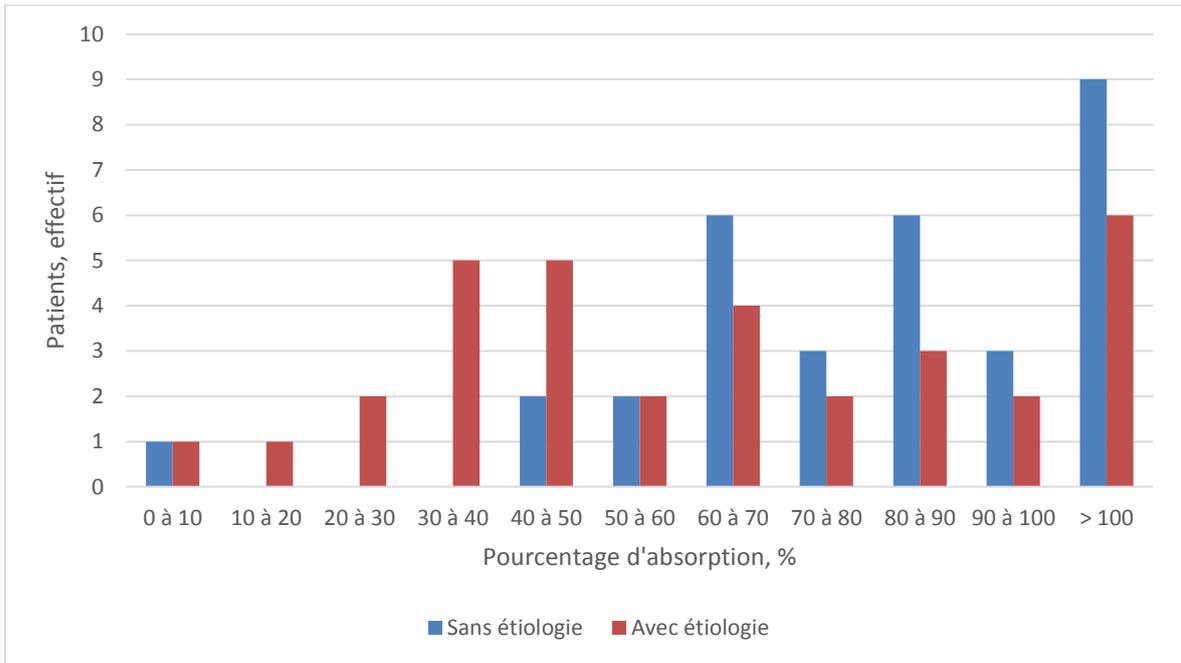


Figure 9 : Répartition des patients en fonction de leur pourcentage d'absorption et de l'absence ou de la présence d'une étiologie compatible avec un trouble de l'absorption de la lévothyroxine

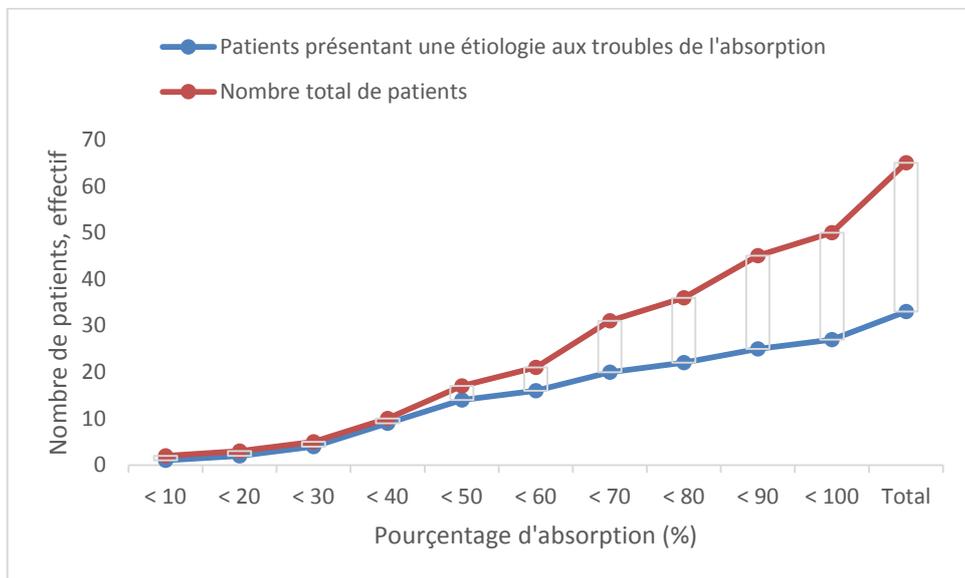


Figure 10 : Effectif cumulé de patients présentant une étiologie compatible avec un trouble de l'absorption de la lévothyroxine en fonction de leur pourcentage d'absorption

Cette valeur seuil de 60% concorde avec la valeur basse des pourcentage normaux d'absorption retrouvés dans la plupart des études menées sur des volontaires sains euthyroïdiens utilisant une méthode à double radio-isotope (de $62 \pm 10\%$ à $79 \pm 8\%$), ou non-isotopique (de $62 \pm 26\%$ à $82 \pm 38\%$) (5,6,16,36,93,100,101).

Pour notre étude, nous avons donc choisi d'utiliser une valeur seuil de 60%, en deçà duquel était définie une malabsorption en lévothyroxine.

3.2.3 Comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques des patients en fonction de leur pourcentage d'absorption

Parmi les 65 patients, 21 d'entre eux (32,3%) présentaient un pourcentage de lévothyroxine absorbé inférieur à 60%.

Les deux groupes étaient comparables en termes de sexe, de poids, d'IMC, d'étiologie des hypothyroïdies, de la posologie de lévothyroxine et de la dose poids. Ils différaient en âge ; les patients qui ne présentaient pas de trouble de l'absorption étaient plus jeunes, avec un âge médian de 40 ans [13 ;75], versus 50 ans [18 ;79] pour les patients qui présentaient un trouble de l'absorption de la lévothyroxine ($p = 0,015$).

Leurs bilans thyroïdiens de base étaient également comparables.

Ces données sont présentées ci-dessous (Tableau 2).

Tableau 2 : Caractéristiques des sujets selon leur pourcentage d'absorption

	Absorption > 60% n = 44	Absorption < 60% n = 21	p Value
Femmes	34 (77,3%)	15 (71,4%)	,609
Age, ans	40 [13 ;75]	50 [18 ;79]	,015
Poids, kg	67 [41 ;110]	62,5 [40 ;91]	,669
IMC, kg/m ²	23,3 [16,8 ;38,5]	23,1 [18,4 ;32]	,813
Etiologie de l'hypothyroïdie :			,407
- Thyroïdectomie totale	28 (63,6%)	18 (85,7%)	
- Auto-immune	9 (20,5%)	2 (9,5%)	
- Après traitement par iode radioactif	2 (4,5%)	0 (0,0%)	
- Centrale	2 (4,5%)	0 (0,0%)	
- Autres origines	3 (6,8%)	1 (4,8%)	
Posologie de lévothyroxine, µg	200 [125 ;400]	200 [87,5 ;400]	,793
Dose poids, µg/kg/jour	3,1 [2,1 ;6,5]	3,3 [2,2 ;5,9]	,302
Bilan thyroïdien de base :			
- TSH, mU/l	5,9 [0,01 ;150]	5,5 [0,01 ;9,8]	,855
- T4L, pg/ml	12,5 [0,9 ;28,2]	11,1 [7,8 ;23,5]	,587
- T3L, pg/ml	2,7 [0,4 ;7,8]	2,6 [1 ;4,1]	,410

Les données sont présentées en effectif (%) ou médiane [minimum ; maximum].

Les profils des tests de charge des 65 patients étaient similaires dans les deux groupes concernant :

- la T4 totale de base, sa concentration maximale et le temps au pic de T4 totale,
- la concentration maximale de T4 libre et le temps au pic de T4 libre,
- la concentration maximale de T3 libre et la variation de T3 libre,
- la valeur de la TSH au lendemain du test de charge, ainsi que la variation de la TSH et son pourcentage de variation.

Seuls différaient de manière significative ($p < 0,05$) la variation de la T4 libre et son pourcentage de variation, avec des valeurs médianes de 3,3 pg/ml, soit 27% pour les patients qui présentaient un pourcentage d'absorption dit « normal », et 2,7 pg/ml soit 19% pour ceux qui présentaient une malabsorption.

Ces données sont présentées ci-dessous (Tableau 3).

Tableau 3 : Profil des tests de charge des sujets selon leur pourcentage d'absorption

	Absorption > 60% n = 44	Absorption < 60% n = 21	p Value
T4 totale :			
- Base, µg/l	7,4 [0,2 ;18,4]	7,9 [3,9 ;12,9]	,944
- Cmax, µg/l	9,35 [2,9 ;20,9]	9,1 [4,6 ;13,8]	,236
- Tmax, mn	240 [120 ;1080]	240 [0 ;480]	,669
T4 libre :			
- Cmax, pg/ml	15,6 [5,9 ;38,3]	15,25 [7,8 ;27]	,300
- Variation, pg/ml	3,3 [1,9 ;10,1]	2,7 [0 ;5,6]	,017
- Pourcentage de variation	27 [12 ;567]	18 [0 ;55]	,010
- Tmax, mn	240 [120 ;600]	120 [0 ;1440]	,407
T3 libre :			
- Cmax, pg/ml	2,8 [0,6 ;8,9]	2,8 [1,1 ;8]	,634
- Variation, pg/ml	0,2 [0 ;1,2]	0,1 [0 ;4,9]	,268
- Tmax, pg/ml	240 [0 ;840]	120 [0 ;720]	,024
TSH à 8h à J1, mU/l	16 [0 ;150]	20 [0 ;86]	,918
Variation de la TSH, pg/ml	0,005 [-22 ;13]	0,01 [-44 ;20,1]	,225

Les données sont présentées en médiane [minimum ; maximum].

Les patients ayant un pourcentage d'absorption supérieur à 60% absorbaient une dose moyenne de lévothyroxine de 234 ± 238 µg, soit un pourcentage de $104,3 \pm 76,4\%$, versus 91 ± 57 µg et $37,3 \pm 15,1\%$ pour les patients avec un taux d'absorption de la lévothyroxine inférieur à 60% ($p < 0,0001$).

15 patients (23,1%) présentaient un pourcentage d'absorption supérieur à 100%. Nous avons cherché à comparer les caractéristiques et les profils des tests de charge de cette population d'une part, avec ceux des patients ayant un pourcentage d'absorption normal compris entre 60 et 100% d'autre part.

Les caractéristiques cliniques, l'étiologie des hypothyroïdies et la posologie de lévothyroxine n'étaient pas différentes entre ces deux groupes.

En revanche, les bilans thyroïdiens de base, et le profil des tests de charge étaient significativement différents. Le bilan thyroïdien de base des patients présentant un pourcentage d'absorption supérieur à 100% était sensiblement normal. Les concentrations maximales de T4 totale, de T4 libre et de T3 libre, et leurs variations, étaient plus importantes. Il n'y avait pas de différence concernant le temps au pic de concentration de ces différents paramètres.

Ces résultats sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques des patients en fonction de leur pourcentage d'absorption : supérieur à 100% versus 60-100%

	Absorption > 100% n = 15	Absorption 60-100% n = 29	p Value
Femmes	11 (73,3%)	23 (79,3%)	,654
Age, ans	38 [15 ;53]	40 [13 ;75]	,328
Poids, kg	70 [46 ;100]	62 [41 ;110]	,366
IMC, kg/m ²	25,8 [18,4 ;38,1]	22,4 [16,8 ;38,5]	,314
Etiologie de l'hypothyroïdie :			,100
- Thyroïdectomie totale	7 (46,7%)	21 (72,4%)	
- Auto-immune	5 (33,3%)	4 (13,8%)	
- Après traitement par iode radioactif	0 (0,0%)	2 (6,9%)	
- Centrale	2 (13,3%)	0 (0,0%)	
- Autres origines	1 (6,7%)	2 (6,9%)	
Posologie de lévothyroxine, µg	200 [137,5 ;400]	200 [125 ;350]	,489
Dose poids, µg/kg/jour	3 [2,1 ;6,5]	3,2 [2,4 ;6,1]	,220
Bilan thyroïdien de base :			
- TSH, mU/l	0,47 [0,01 ;150]	25 [0,08 ;150]	,016
- T4L, pg/ml	15,1 [2,1 ;28,2]	11,6 [0,9 ;21,3]	,019
- T3L, pg/ml	3,3 [0,4 ;7,8]	2,4 [1,4 ;4]	,014
T4 totale :			
- Base, µg/l	8,5 [0,3 ;18,4]	7,3 [0,2 ;15,6]	,017
- Cmax, µg/l	12,5 [3,8 ;20,9]	8,7 [2,9 ;17,9]	,003
- Tmax, mn	240 [120 ;480]	240 [120 ;1080]	,835
T4 libre :			
- Cmax, pg/ml	19,9 [5,9 ;38,3]	15,2 [6 ;23,9]	,008
- Variation, pg/ml	4,3 [2,3 ;10,1]	3,2 [1,9 ;5,2]	,015
- Tmax, mn	240 [120 ;600]	240 [120 ;480]	,948
T3 libre :			
- Cmax, pg/ml	3,5 [0,6 ;8 ,9]	2,65 [1,5 ;4,1]	,022
- Variation, pg/ml	0,2 [0 ;1,1]	0,15 [0 ;1,2]	,837
- Tmax, pg/ml	240 [0 ;720]	240 [0 ;840]	,951
TSH à 8h à J1, mU/l	0,49 [0,01 ;150]	29,5 [0,1 ;150]	,014

Les données sont présentées en effectif (%) ou médiane [minimum ; maximum].

Les patients ayant un pourcentage d'absorption supérieur à 100% absorbaient une dose moyenne de lévothyroxine de 356 ± 381 µg, soit un pourcentage de $155,6 \pm 115,7\%$, versus 170 ± 47 µg soit $77,8 \pm 11,9\%$ pour les patients avec un taux d'absorption de la lévothyroxine compris entre 60 et 100%.

Nous avons comparé les caractéristiques cliniques et biologiques des patients qui présentaient une TSH initiale inférieure à 4,4 mU/l, à celles des patients qui présentaient une TSH initiale élevée. Hormis une différence significative des bilans thyroïdiens de base et des concentrations maximales de T4 totale, de T4 libre et de T3 libre, il n'a pas été retrouvé de différence significative concernant l'ensemble des autres paramètres étudiés, et notamment pas de différence en termes de variation de T4 totale et de pourcentage d'absorption.

Nous avons également étudié l'impact du bilan thyroïdien de base sur le temps au pic de concentration de la T4 totale. Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre les valeurs de TSH de base ($\log_{10}(\text{TSH})$) ou les concentrations initiales de T4 libre, et le temps au pic de concentration de la T4 totale.

Enfin, les patients qui avaient été initialement exclus du fait d'une posologie de lévothyroxine correspondant à une dose poids inférieure à 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ ont toutefois pu bénéficier d'un test de charge. Tous présentaient des pourcentages d'absorption normaux, compris entre 61,9 et 138,7%.

3.3 Etiologies des troubles de l'absorption

Les patients avec un pourcentage d'absorption inférieur à 60% présentaient plus souvent des antécédents pouvant expliquer une malabsorption que les patients avec un pourcentage d'absorption supérieur à 60% (19% vs 2,3%, $p = 0,018$). Les traitements pouvant altérer l'absorption de la lévothyroxine étaient répartis équitablement entre les deux groupes.

72,3% des patients ont réalisé avant ou au décours de l'hospitalisation un test à l'urée marquée au carbone 13 à la recherche d'une infection à *Helicobacter Pylori*. Dans 34% des cas, ce test s'est avéré positif. De manière significative, les patients qui présentaient un trouble de l'absorption présentaient plus souvent une infection à *Helicobacter Pylori* (57,1% vs 24,2%, $p = 0,029$).

89,2% des patients ont bénéficié du dosage des anticorps anti-transglutaminase à la recherche d'une maladie cœliaque, tous inférieurs à 1 U/ml ; 61,5% du dosage des anticorps anti-estomac à la recherche d'une gastrite auto-immune. Ceux-ci se sont révélés positifs dans 10% des cas, mais il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes.

Ces résultats sont présentés ci-dessous (Tableau 5).

Tableau 5 : Etiologies des troubles de l'absorption

	Absorption > 60% n = 44	Absorption < 60% n = 21	<i>p</i> <i>Value</i>
Facteurs modifiant l'absorption de la lévothyroxine :			
- Traitements	7 (15,9%)	7 (33,3%)	,110
- Antécédents	1 (2,3%)	4 (19%)	,018
Test à l'urée marquée positifs	8 (24,2%)	8 (57,1%)	,029
Anticorps anti-transglutaminase positifs	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Anticorps anti-estomac positifs	1 (3,8%)	3 (21,4%)	,077

Les données sont présentées en effectif (%).

Enfin, 20% des patients ont bénéficié d'une fibroscopie œsogastroduodénale au décours de l'hospitalisation. 69,2% des résultats anatomopathologiques concluaient à la présence d'une gastrite.

3.4 Peut-on simplifier le test de charge en lévothyroxine ?

3.4.1 Durée du test de charge en lévothyroxine

Les tests de charge que nous avons réalisés pour notre étude nécessitaient une hospitalisation de deux nuits, afin de pouvoir pratiquer régulièrement des prélèvements pendant les 24 heures suivant la prise de la lévothyroxine.

L'objectif secondaire de notre étude était de proposer une simplification du test de charge, et d'en raccourcir la durée, afin que celui-ci puisse être réalisé en ambulatoire au cours d'une hospitalisation de jour. Nous nous sommes intéressés au temps nécessaire à l'obtention du pic de concentration de la T4 totale.

Les 65 patients de notre étude présentaient un pic de concentration de la T4 totale en moyenne à 260 ± 186 mn, avec une médiane à 240 mn. Comme nous l'avons vu précédemment, il n'y avait pas de différence significative entre le groupe de patients présentant un pourcentage d'absorption supérieur à 60%, et celui avec un pourcentage d'absorption inférieur à 60% ($p = 0,669$). Comme il est possible de l'observer sur la Figure 11, la majorité des patients (40%) présentait un pic de concentration de la T4 totale deux

heures après l'ingestion de la lévothyroxine, et 92,3% d'entre eux dans les huit heures suivant l'ingestion de la lévothyroxine.

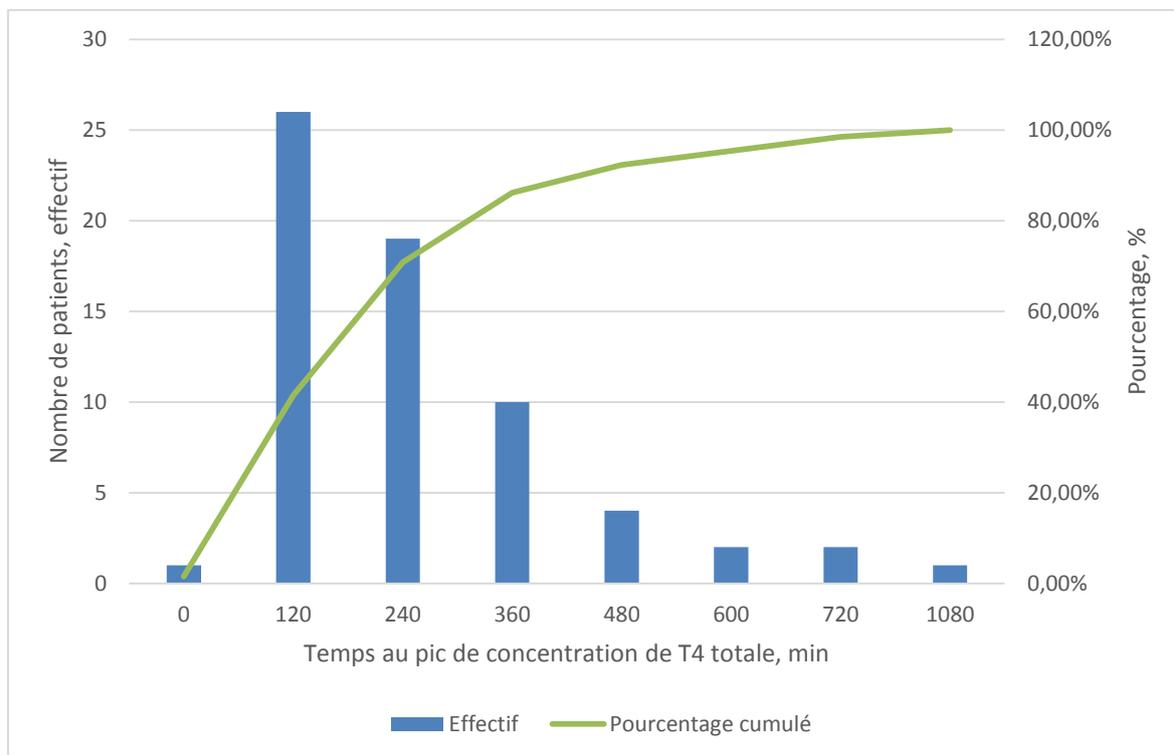


Figure 11 : Répartition des patients en fonction du temps au pic de concentration de T4 totale après ingestion de la lévothyroxine

Les cinq patients avec un délai au pic de concentration de la T4 totale supérieur à huit heures présentaient tous un pourcentage d'absorption normal. En ne prenant en compte que les valeurs de T4 totale prélevées au cours des 8 premières heures chez ces cinq patients, seul un d'entre eux voyait le résultat de son test de charge modifié, avec un pourcentage d'absorption qui passait de 64,1% à 59,5%. Sur l'ensemble de notre population, ce résultat correspondrait à 1,5% de faux négatif.

De même, la majorité des patients (48,4%) présentait un pic de concentration de la T4 libre deux heures après l'ingestion de la lévothyroxine, la quasi-totalité dans les huit heures suivant l'ingestion (96,9%).

Il paraît raisonnable de proposer de raccourcir le temps du test de charge en lévothyroxine à huit heures. Ce délai nous permettrait de le pratiquer en ambulatoire pendant une hospitalisation de jour.

3.4.2 Paramètres du bilan thyroïdien dosés

Les différents paramètres du bilan thyroïdien dosés au cours de nos tests de charge étaient la T4 totale, la T4 libre, la T3 libre, et la TSH.

Comme nous l'avons vu précédemment, la variation de la T4 libre et son pourcentage de variation au cours du test de charge en lévothyroxine étaient significativement différents entre nos deux groupes de patients présentant un pourcentage d'absorption soit supérieur soit inférieur à 60%.

La valeur de la T4 libre était fortement corrélée à la valeur de la T4 totale au cours du test, avec un coefficient de corrélation linéaire de Pearson de 0,845 ($n = 1108$ couples de valeurs, $p < 0,0001$) (Figure 12).

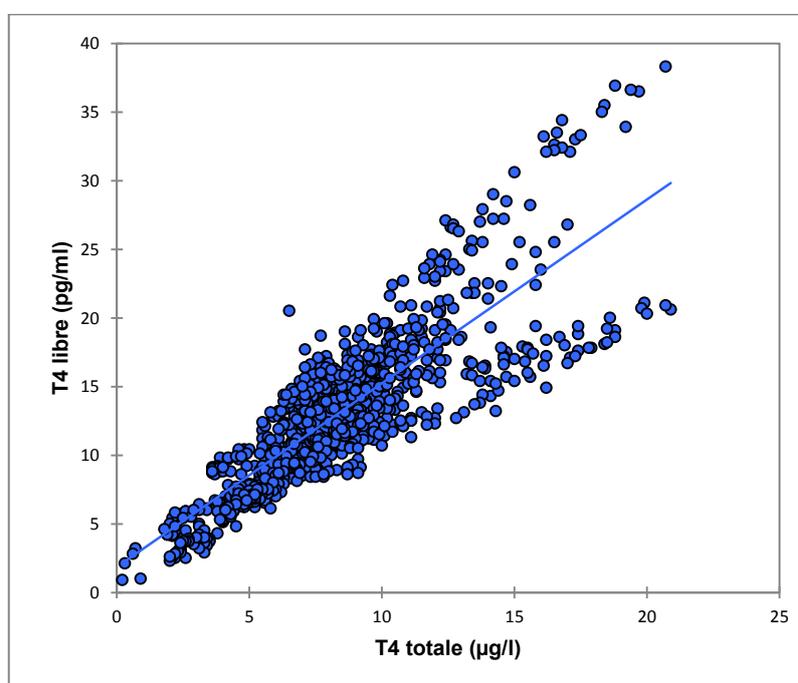


Figure 12 : Valeur de la T4 libre en fonction de la valeur de la T4 totale au cours du test de charge en lévothyroxine

De même, le pourcentage de variation de la T4 libre était fortement corrélé au pourcentage de variation de la T4 totale avec un coefficient de corrélation linéaire de Pearson de 0,889 ($n = 64$, $p < 0,0001$) (Figure 13).

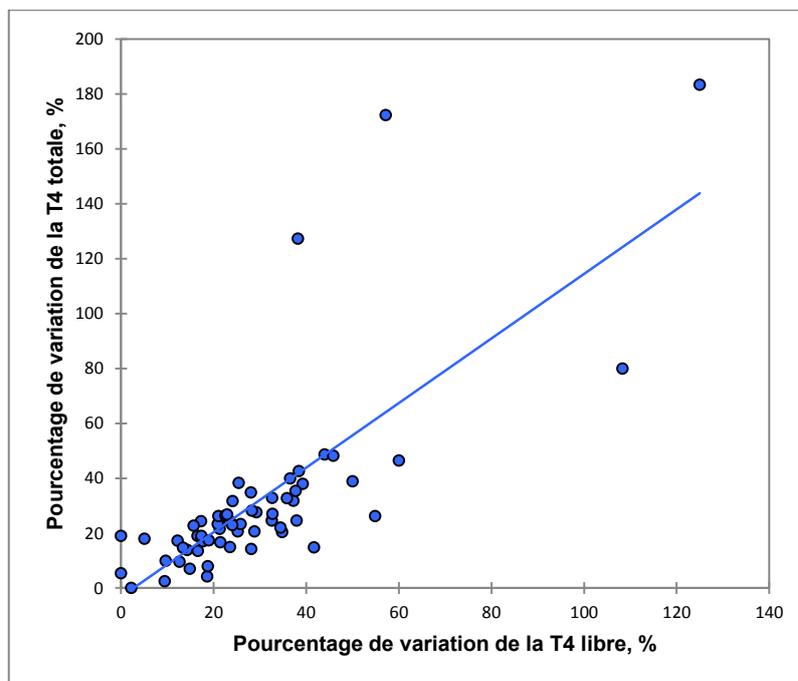


Figure 13 : Pourcentage de variation de la T4 libre en fonction du pourcentage de variation de la T4 totale au cours du test de charge en lévothyroxine

Nous avons cherché à déterminer une valeur seuil de variation et de pourcentage de variation de la T4 libre qui permettrait de définir un trouble de l'absorption de la lévothyroxine.

Il semble qu'une variation de la T4 libre inférieure à 2 pg/ml puisse être analysée comme un trouble de l'absorption de la lévothyroxine, avec une spécificité de 97,7%, et une sensibilité de 35%, et qu'une variation supérieure à 5,6 pg/ml exclut une malabsorption. De même, il semble qu'un pourcentage de variation de la T4 libre inférieur à 12% puisse être en faveur d'une malabsorption, tandis qu'un pourcentage de variation de la T4 libre supérieur à 55% permettrait de l'éliminer. Pour toutes les valeurs comprises entre ces bornes, il ne nous a pas été possible de conclure (Figure 14).

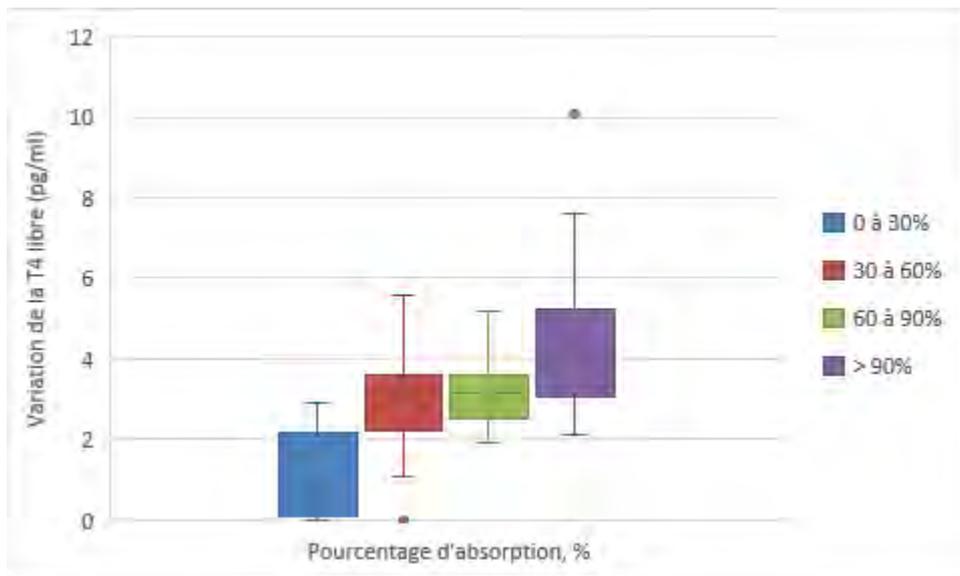


Figure 14 : Variation de la T4 libre au cours du test de charge en lévothyroxine en fonction du pourcentage d'absorption

Les dosages et la cinétique de la T3 libre, ainsi que les dosages de la TSH ne nous ont pas apporté d'information complémentaire dans notre étude. Il parait donc raisonnable de ne pas répéter ces dosages pour l'étude de la cinétique de l'absorption de la lévothyroxine.

4. Discussion

4.1 Modalités du test de charge en lévothyroxine

Tandis que dans la plupart des études présentées en première partie, les tests de charge en lévothyroxine étaient réalisés après la prise orale de 600 à 1000 µg de lévothyroxine, nous avons choisi d'utiliser la posologie usuelle de lévothyroxine du patient. Nous avons fait ce choix pour plusieurs raisons :

- En premier lieu, il a été montré par *Wenzel et al* que le pourcentage d'absorption d'une forte dose de lévothyroxine (3 mg) était diminué par rapport à l'utilisation d'une posologie de 100 µg de lévothyroxine (15). L'hypothèse avancée est une séquestration hépatique de l'excédent de lévothyroxine absorbée. On peut ainsi se poser la question de la signification clinique d'un test de charge utilisant une dose « supra-physiologique » de lévothyroxine sodique.

- Deuxièmement, nous avons souhaité nous rapprocher des conditions de vie réelles et de prise usuelles du patient.

- Enfin, se pose le problème de la tolérance. Nous souhaitons éviter tout effet secondaire d'une prise d'une posologie supra-physiologique de lévothyroxine, telle que toxicité et troubles du rythme cardiaque, bien que les tests de charge avec prise de 1000 µg de lévothyroxine réalisés dans d'autres études aient été le plus souvent bien tolérés.

La durée du test de charge en lévothyroxine est très variable selon les études, et s'étale en moyenne de quatre à 24 heures. La méthode non-isotopique développée par *Greenstadt et al* pour déterminer le taux d'absorption orale en lévothyroxine s'appuyait sur la variation de la T4 totale dans les six heures après la prise de lévothyroxine (10). Une étude plus récente de *Balla et al* propose de réduire la durée du test de charge à deux heures, mais elle ne concernait qu'un petit effectif (102). Dans la littérature, les résultats des tests de charge montrent que le pic de la T4 totale a lieu le plus souvent dans les quatre heures qui suivent l'ingestion de la lévothyroxine, seule ou en co-administration.

Dans notre étude, les tests de charge étaient réalisés au cours d'une hospitalisation, et nécessitaient des prélèvements réguliers sur une durée totale de 24h. Nous avons cependant montré qu'ils pouvaient être réalisés en ambulatoire au cours d'une hospitalisation de jour, avec des prélèvements réalisés jusqu'à huit heures après la prise de la lévothyroxine.

Dans la majorité des études présentées, les paramètres du bilan thyroïdien dosés sont la T4 totale, la T4 libre, la TSH, et leurs variations au cours du test de charge en

lévothyroxine. Peu d'études se sont attachées à étudier la cinétique de la T3 libre. Nous avons cependant montré dans notre étude que son dosage semblait être peu utile dans la mise en évidence de troubles de l'absorption.

Nous avons montré que les valeurs de T4 libre et de T4 totale étaient corrélées au cours du test de charge en lévothyroxine, de même que les pourcentages de variation de T4 libre et de T4 totale. Une seule étude s'était auparavant attachée à le mettre en évidence : celle de *Sun et al* (103). Nos résultats sont similaires. De plus, notre étude a permis de montrer que la variation de la T4 libre et son pourcentage de variation étaient significativement différents entre les patients présentant une malabsorption de la lévothyroxine et ceux ne présentant pas de trouble de l'absorption. Il semble nécessaire de poursuivre les études, afin d'envisager à terme de pouvoir s'affranchir du dosage de la T4 totale.

Concernant le seuil limite permettant de définir l'existence d'un trouble de l'absorption, notre étude a mis en évidence que la majorité des patients présentant un pourcentage d'absorption inférieur à 60% présentait une étiologie compatible avec une malabsorption. Cette définition a été suggérée par *Ain et al* dans leur étude (93). Ce seuil de 60% concorde avec les valeurs basses des pourcentages « normaux » d'absorption de la lévothyroxine retrouvées dans la plupart des études s'appuyant sur des méthodes à double radio-isotope ou non isotopiques. Mais il faut noter que la plupart de ces études, notamment celles utilisant une méthode à double radio-isotope, portent sur des populations de faibles effectifs.

Enfin, nous avons été étonnés de la proportion de patients présentant un pourcentage d'absorption supérieur à 100% (n = 15). Nous pouvons ainsi nous poser la question des limites de la formule utilisée pour calculer le pourcentage d'absorption de la lévothyroxine. Celle-ci s'appuie sur la variation de la T4 totale et le volume de distribution estimé en multipliant le poids du patient par 13%.

Cependant cette formule ne peut s'appliquer que si la concentration de la T4 totale reste stable au cours du test de charge en lévothyroxine une fois l'équilibre atteint. En effet, la concentration maximale de la T4 totale dépend de la quantité de lévothyroxine absorbée, mais également de la vitesse d'absorption. Ainsi, à quantités absorbées identiques, lorsque la vitesse d'absorption est réduite, la concentration maximale de la T4 totale atteinte l'est aussi. Il semble légitime d'utiliser une formule utilisant l'aire sous la courbe des valeurs de T4 totale au cours du test de charge, plutôt que la seule valeur de la concentration maximale de la T4 totale.

De plus, plusieurs facteurs peuvent faire varier le volume de distribution, notamment la composition corporelle, la perfusion des tissus et la capacité à diffuser dans les tissus (coefficient de partage sang/tissus), ainsi que la liaison aux protéines plasmatiques.

Nous avons également émis l'hypothèse d'une majoration du catabolisme de la lévothyroxine, en lien avec la prise de thérapeutiques ou d'une pathologie sous-jacente, ou d'erreurs dans le dosage de la T4 totale.

Dans notre population, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative en termes de poids et d'IMC entre les patients présentant un pourcentage d'absorption défini comme normal, et ceux présentant un pourcentage d'absorption supérieur à 100%. Cependant, il pourrait être intéressant de s'attacher à étudier leur composition corporelle. Deux patients prenaient des traitements pouvant majorer le métabolisme de la lévothyroxine ; l'un présentait un pourcentage d'absorption normale à 89,6%, l'autre un trouble de l'absorption avec un pourcentage d'absorption à 56,9%. Nous n'avons pu mettre en évidence d'étiologies expliquant la majoration du pourcentage d'absorption supérieur à 100%.

4.2 Résultats généraux

Notre étude ne nous a pas permis d'étudier l'impact des habitudes de prise (horaires, prise à jeun ou non à jeun, aliments et boissons) ou de conservation de la lévothyroxine sur les troubles de l'absorption. En effet, l'ensemble de nos données ont été recueillies rétrospectivement à partir des comptes rendus d'hospitalisation de nos patients, sans qu'ils n'aient été évalués par un questionnaire standardisé. Hors, comme nous l'avons vu dans notre première partie, les erreurs les plus courantes qui entraînent une élévation de la TSH sont celles liées aux habitudes de prise et de conservation de la lévothyroxine (14). C'est pourquoi nous proposons un questionnaire standardisé à faire remplir par les patients lors de leurs venues en hospitalisation (ANNEXE 3).

Concernant les bilans thyroïdiens réalisés le matin du test de charge en lévothyroxine, nous avons été étonnés du nombre de patients présentant une TSH inférieure à 4,4 mU/l (n = 29, soit 44,6%). Il est probable que la simple programmation d'une hospitalisation dans le service d'Endocrinologie a permis d'entraîner une amélioration de l'observance thérapeutique et une normalisation du bilan thyroïdien. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative en termes de pourcentage d'absorption ou temps à la concentration maximale de T4 totale entre ces patients, et ceux qui

présentaient une TSH supérieure à 4,4 mU/l au début du test de charge en lévothyroxine. Ces résultats concordent avec ceux de l'étude de *Read et al* (5).

Concernant les étiologies retrouvées compatibles avec une malabsorption en lévothyroxine, par ordre de fréquence décroissant, celles-ci étaient : une infection par *Helicobacter Pylori*, la prise d'un traitement modifiant l'absorption de la lévothyroxine, la présence d'anticorps anti-estomac, un antécédent médico-chirurgical. Cependant, la totalité des 65 patients n'a pas pu bénéficier d'un bilan exhaustif. C'est notamment le cas pour la recherche d'anticorps anti-estomac, dosés pour seulement 61% des patients. Probablement en lien avec ce faible effectif, nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative en termes de pourcentage d'absorption entre les patients présentant des anticorps anti-estomac et les autres. De même, nous n'avons pu mettre en évidence d'étiologie expliquant les troubles de l'absorption de la lévothyroxine pour cinq de nos patients (23,8%).

Il est indispensable de s'assurer que le bilan étiologique des troubles de l'absorption soit complet au cours de l'hospitalisation, mais également complété au décours si cela n'était pas le cas. En l'absence d'étiologie évidente retrouvée, nous proposons la réalisation d'un Breath test à la recherche d'une intolérance au lactose.

Nous n'avons pas diagnostiqué de maladie cœliaque parmi nos patients.

Le bilan étiologique des troubles de l'absorption de la lévothyroxine apparaît comme une nouvelle porte d'entrée de diagnostic de pathologies digestives paucisymptomatiques.

Dans notre étude, 67,7% de nos patients présentaient un pourcentage d'absorption défini comme « normal ». Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer la majoration de leurs besoins en lévothyroxine :

- Une infection à *Helicobacter Pylori* a pu être diagnostiquée chez huit de ces patients par la positivité du test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13. Il est possible que la production d'acide chlorhydrique par l'estomac soit altérée de manière variable ou intermittente dans le temps en lien avec cette infection. Celle-ci aurait pour conséquence une majoration des besoins moyens en lévothyroxine, avec une absorption variable dans le temps.
- Un patient prenait au long cours un traitement connu pour augmenter la clairance hépatique de la lévothyroxine via son effet inducteur enzymatique sur le cytochrome P450 (carbamazépine).
- Une patiente présentait des anticorps hétérophiles interférant avec le dosage de la TSH.

- Pour les patients restants, la principale hypothèse évoquée est un défaut de compliance au traitement, ou une pseudo-malabsorption telle qu'elle a été définie pour la première fois par *Ain et al* (93). Le test de charge en lévothyroxine peut alors être considéré comme un moyen pour évaluer l'observance des patients à la prise de la lévothyroxine.

CONCLUSION

Dans la littérature, de nombreuses études se sont d'ores et déjà attachées à décrire la cinétique de l'absorption de la lévothyroxine, et les troubles de l'absorption de la lévothyroxine secondaires à des conditions physiologiques ou pathologiques bien définies. Parmi ces étiologies, nous pouvons citer les plus fréquentes, que sont un non-respect des recommandations de prise, la prise de thérapeutiques pouvant modifier l'absorption de la lévothyroxine, et l'existence d'une pathologie gastro-intestinale sous-jacente parfois paucisymptomatique.

L'objectif principal de notre étude était de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques, et les profils des tests de charge en lévothyroxine chez des patients présentant une suspicion de troubles de l'absorption en lévothyroxine, définie par une posologie journalière de lévothyroxine supérieure à 2 µg/kg en dehors d'un traitement frénateur.

65 patients ont été adressés en hospitalisation au CHU de Toulouse pour l'exploration de difficultés à l'obtention d'un équilibre thyroïdien adéquat malgré la majoration progressive de la posologie de la lévothyroxine.

44,6% d'entre eux présentaient une TSH dans les objectifs thérapeutiques au début de leur test de charge en lévothyroxine, voir inférieure à 0,4 mU/l, reflet possible d'un défaut de compliance antérieur à leur venue.

Parmi ces 65 patients, un tiers présentait un trouble de l'absorption de la lévothyroxine, défini par un pourcentage d'absorption inférieur à 60%. Pour la majorité d'entre eux (76,2%), une étiologie compatible avec un trouble de l'absorption a pu être retrouvée, par ordre de fréquence décroissant : une infection à *Helicobacter Pylori*, un traitement modifiant l'absorption de la lévothyroxine, la présence d'anticorps anti-estomac, et un antécédent médico-chirurgical.

La recherche d'une étiologie aux troubles de l'absorption de la lévothyroxine nous semble indispensable. En effet, une malabsorption en lévothyroxine peut être l'unique symptôme d'une pathologie gastro-intestinale paucisymptomatique sous-jacente.

Pour les patients qui ne présentent pas de troubles de l'absorption, il est nécessaire d'exclure une autre cause d'augmentation des besoins en lévothyroxine, telle que la prise de thérapeutiques modifiant le métabolisme ou le catabolisme de la lévothyroxine, et l'existence d'interférences dans le dosage de la TSH, avant d'évoquer un défaut de compliance du patient (ANNEXE 4).

Nous avons pu mettre en évidence une différence significative en termes de variation et de pourcentage de variation de la T4 libre au cours du test de charge, entre les patients qui ne présentaient pas de malabsorption d'une part et ceux qui présentaient un pourcentage d'absorption inférieur à 60% d'autre part. Une variation de la T4 libre inférieure à 2 pg/ml, ou un pourcentage de variation de la T4 libre inférieur à 12%, permettent d'affirmer l'existence d'un trouble de l'absorption de la lévothyroxine, tandis qu'une variation supérieure à 5,6 pg/ml ou un pourcentage de variation supérieur à 55% excluent une malabsorption.

Nous avons également montré que les valeurs et le pourcentage de variation de la T4 libre étaient fortement corrélés à ceux de la T4 totale.

De manière étonnante, 23% des patients présentaient un pourcentage d'absorption de la lévothyroxine supérieur à 100%, sans étiologie retrouvée. Il est donc nécessaire de s'interroger sur les limites de la formule utilisée pour calculer la dose absorbée de lévothyroxine au cours du test de charge.

L'objectif secondaire de notre étude était de proposer une simplification du test de charge en lévothyroxine, afin que celui-ci puisse être pratiqué lors d'une hospitalisation ambulatoire.

Nous préconisons désormais de réaliser un test de charge en lévothyroxine sur huit heures, avec réalisation d'un bilan thyroïdien sérique de base (TSH, T4 libre, T4 totale) à l'arrivée en hospitalisation avant la prise à jeun de la posologie usuelle de lévothyroxine du patient, en présence d'une infirmière. Les dosages de T4 libre et de T4 totale devront être répétés régulièrement toutes les 2 heures tout au long du test de charge.

Ce test de charge doit s'accompagner d'un bilan étiologique à la recherche d'un support organique à une malabsorption, tel qu'infection à *Helicobacter Pylori*, gastrite atrophique auto-immune et maladie cœliaque (ANNEXE 5). En l'absence d'étiologie retrouvée, un syndrome d'intolérance au lactose devra être exclu.

L'évaluation de l'absorption de la lévothyroxine pourra s'appuyer sur le calcul du pourcentage d'absorption, selon la formule usuelle mise au point par *Nicoloff et al*, avec un seuil défini à 60%, mais également sur l'étude de la variation (inférieure à 2 pg/ml ou supérieure à 5,6 pg/ml) et du pourcentage de variation (inférieur à 12% ou supérieur à 55%) de la T4 libre.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

E. SERRANO

5/5/2017

Vu le 2/05/2017

Le président de jury
Professeur Pierre GOURDY

SERVICE DE DIABÉTOLOGIE, MALADIES MÉTABOLIQUES ET NUTRITION
CHU de TOULOUSE Rangueil - TSA 50032
31059 TOULOUSE CEDEX 9
Tél 05 61 32 37 40

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Lindholm J, Laurberg P. Hypothyroidism and Thyroid Substitution: Historical Aspects. *J Thyroid Res.* 2011;2011:1- 10.
2. Morris JC. How do you approach the problem of TSH elevation in a patient on high-dose thyroid hormone replacement? *Clin Endocrinol (Oxf).* mai 2009;70(5):671- 3.
3. Santini F, Pinchera A, Marsili A, Ceccarini G, Castagna MG, Valeriano R, et al. Lean Body Mass Is a Major Determinant of Levothyroxine Dosage in the Treatment of Thyroid Diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2005;90(1):124- 7.
4. Hays MT. Localization of human thyroxine absorption. *Thyroid.* 1991;1(3):241- 8.
5. DG. Read, MT. Hays, JM. Hershman. Absorption of Oral Thyroxine in Hypothyroid and Normal Man. *juin 1970;798- 9.*
6. MT Hays. Absorption of Oral Thyroxine in Man. *J Clin Endocrinol Metab.* 28(6).
7. Visser TJ. Pathways of thyroid hormone metabolism. *Acta Med Austriaca.* 1996;23.
8. Visser TJ, Rutgers M, de Herder WW, Rooda SJ, Hazenberg MP. Hepatic metabolism, biliary clearance and enterohepatic circulation of thyroid hormone. *Acta Med Austriaca.* 1988;15(1):37- 9.
9. Wu S, Green WL, Huang W, Hays MT, Chopra IJ. Alternate pathways of thyroid hormone metabolism. *Thyroid.* 2005;15(8):943- 58.
10. Greenstadt M.A. Non-isotopic method for determination of oral thyroxine absorption. *Horm Drugs Proc FDA-USP Workshop Drug Ref Stand Insul Somatropins Thyroid-Axis Horm Rockv U S Pharmacopeial Conv 1982*
11. Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* déc 2009;23(6):781- 92.
12. Ianiro G, Mangiola F, Di Rienzo TA, Bibbo S, Franceschi F, Greco AV, et al. Levothyroxine absorption in health and disease, and new therapeutic perspectives. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(4):451- 6.
13. Robertson HMA, Narayanaswamy AKP, Pereira O, Copland SA, Herriot R, McKinlay AW, et al. Factors Contributing to High Levothyroxine Doses in Primary Hypothyroidism: An Interventional Audit of a Large Community Database. *Thyroid.* déc 2014;24(12):1765- 71.
14. Kucukler FK, Akbaba G, Arduc A, Simsek Y, Guler S. Evaluation of the common mistakes made by patients in the use of Levothyroxine. *Eur J Intern Med.* nov 2014;25(9):e107- 8.
15. Klaus W. Wenzel et Hans E. Kirschsieper. Aspects of the Absorption of Oral L-Thyroxine in Normal Man. *Metabolism.* janv 1977;26(1):1- 8.
16. Salvatore Benvenga, Luigi Bartolone, Stefano Squadrito, Francesco Lo Giudice, Francesco Trimarchi. Delayed Intestinal Absorption of Levothyroxine. *Thyroid.* 1995;5(4):249- 53.

17. Bach-Huynh T-G, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. Timing of Levothyroxine Administration Affects Serum Thyrotropin Concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2009;94(10):3905- 12.
18. Perez CLS, Araki FS, Graf H, de Carvalho GA. Serum Thyrotropin Levels Following Levothyroxine Administration at Breakfast. *Thyroid.* juill 2013;23(7):779- 84.
19. Rajput R, Chatterjee S, Rajput M. Can Levothyroxine Be Taken as Evening Dose? Comparative Evaluation of Morning versus Evening Dose of Levothyroxine in Treatment of Hypothyroidism. *J Thyroid Res.* 2011;2011:1- 5.
20. Nienke Bolk, Theo J. Visser, Judy Nijman, Ineke J. Jongste, Jan G. P. Tijssen, Arie Berghout. Effects of Evening vs Morning Levothyroxine Intake. *Arch Intern Med.* déc 2010;170(22):1996- 2003.
21. Bolk N, Visser TJ, Kalsbeek A, van Domburg RT, Berghout A. Effects of evening vs morning thyroxine ingestion on serum thyroid hormone profiles in hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 19 oct 2006
22. Ala S, Akha O, Kashi Z, Bahar A, Askari Rad H, Sasanpour N, et al. Changes in Serum TSH and T4 Levels after Switching the Levothyroxine Administration Time from before Breakfast to before Dinner. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:1- 5.
23. Lilja JJ, Laitinen K, Neuvonen PJ. Effects of grapefruit juice on the absorption of levothyroxine. *Br J Clin Pharmacol.* sept 2005;60(3):337- 41.
24. Messina M, Redmond G. Effects of soy protein and soybean isoflavones on thyroid function in healthy adults and hypothyroid patients: a review of the relevant literature. *Thyroid.* 2006;16(3):249- 58.
25. MA Jabbar, J Larrea, RA Shaw. Abnormal thyroid function tests in infants with congenital hypothyroidism the influence of soy-based formula. *J Am Coll Nutr.* juin 1997;16(3).
26. Chorazy PA, Himelhoch S, Hopwood NJ, Greger NG, Postellon DC. Persistent hypothyroidism in an infant receiving a soy formula case report and review of the literature. *Pediatrics.* juillet 1995;96:148- 50.
27. Conrad SC. Soy formula complicates management of congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child.* 1 janv 2004;89(1):37- 40.
28. Salvatore Benvenga, Luigi Bartolone, Maria Angela Pappalardo, Antonia Russo, Daniela Lapa, Grazia Giorgianni, et al. Altered Intestinal Absorption of L-Thyroxine Caused by Coffee. *Thyroid.* 2008;18(3):293- 301.
29. A. C. Chiu et S. I. Sherman. Effects of Pharmacological Fiber Supplements on Levothyroxine Absorption. *Thyroid.* 1998;8(8):667- 71.
30. M. I. Surks, et R. Sievert. Drugs and thyroid function. *N Engl J Med.* 21 déc 1995;333(25):1688- 94.

31. A. Irving S, Vadiveloo T, Leese GP. Drugs that interact with levothyroxine: an observational study from the Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study (TEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. janv 2015;82(1):136- 41.
32. Sachmechi I, Reich D, Aninyei M, Wibowo F, Gupta G, Kim P. Effect of Proton Pump Inhibitors on Serum Thyroid-Stimulating Hormone Level in Euthyroid Patients Treated with Levothyroxine for Hypothyroidism. *Endocr Pract*. juillet 2007;
33. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, Franchi A, Fave GD, et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med*. 2006;354(17):1787- 95.
34. Abi-Abib R de C, Vaisman M. Is it necessary to increase the dose of levothyroxine in patients with hypothyroidism who use omeprazole? *Arq Bras Endocrinol Metabol*. oct 2014;58(7):731- 6.
35. Ananthakrishnan S, Braverman LE, Levin RM, Magnani B, Pearce EN. The effect of famotidine, esomeprazole, and ezetimibe on levothyroxine absorption. *Thyroid*. 2008;18(5):493- 8.
36. S. Sherman, E. Tielens, P. Landenson. Sucralfate Causes Malabsorption of L-Thyroxine. *Am J Med*. juin 1994;96:531- 5.
37. Yair Liel, Ami D. Sperber, Shraga Shany. Nonspecific Intestinal Adsorption of Levothyroxine by Aluminum Hydroxide. *Am J Med*. oct 1994;97:363- 5.
38. Isabelle Zamfirescu, Harold E. Carlson. Absorption of Levothyroxine When Coadministered with Various Calcium Formulations. *Thyroid*. 2011;21(5):483- 6.
39. Singh N, Weisler SL, Hershman JM. The acute effect of calcium carbonate on the intestinal absorption of levothyroxine. *Thyroid*. 2001;11(10):967- 71.
40. N. Singh, P. Singh, J. Hershman. Effect of Calcium Carbonate on the Absorption of Levothyroxine. *JAMA*. juin 2000;283(21):2822- 5.
41. Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, Radcliff L, Carter TB. Effect of phosphate binders upon TSH and l-thyroxine dose in patients on thyroid replacement. *Int Urol Nephrol*. 14 juin 2007;39(2):599- 602.
42. Mclean M, Kirkwood I, Epstein M, Jones B, Hall C. Cation-exchange resin and inhibition of intestinal absorption of thyroxine. *The Lancet*. 1993;341(8855):1286.
43. Weitzman SP, Ginsburg KC, Carlson HE. Colesevelam hydrochloride and lanthanum carbonate interfere with the absorption of levothyroxine. *Thyroid*. 2009;19(1):77- 9.
44. Arnadottir M., Johannesson A. J. Phosphate binders and timing of levothyroxine administration. *Nephrol Dial Transplant*. 17 août 2007;23(1):420.
45. Jennifer John-Kalarickal, Gwen Pearlman, Harold E. Carlson. New Medications Which Decrease Levothyroxine Absorption. *Thyroid*. 2007;17(8):763- 5.

46. S. M. Harmon, C. F. Seifert. Levothyroxine-Cholestyramine Interaction Reemphasized.[Letter]. *Ann Intern Med.* oct 1991;115(8):658- 9.
47. Shakir KM, Chute JP, Aprill BS, Lazarus AA. Ferrous sulfate-induced increase in requirement for thyroxine in a patient with primary hypothyroidism. *South Med J.* juin 1997;90(6):637- 9.
48. Campbell NRC. Ferrous Sulfate Reduces Thyroxine Efficacy in Patients with Hypothyroidism. *Ann Intern Med.* 15 déc 1992;117(12):1010.
49. Candice L. Garwood, Kimberly A. Van Schepen, Randal P. McDonough, Anne L. Sullivan. Increased Thyroid-Stimulating Hormone Levels Associated with Concomitant Administration of Levothyroxine and Raloxifène. *Pharmacotherapy.* 2006;26(6):881- 5.
50. Elias S. Siraj, Manjula K. Gupta, S. Sethu K. Reddy. Raloxifene Causing Malabsorption of Levothyroxine. *Arch Intern Med.* 6 sept 2003;163:1367- 70.
51. Goldberg AS, Tirona RG, Asher LJ, Kim RB, Van Uum SHM. Ciprofloxacin and Rifampin Have Opposite Effects on Levothyroxine Absorption. *Thyroid.* nov 2013;23(11):1374- 8.
52. M. Ruchala, E. Szczepanek-Parulska, A. Zybek. The influence of lactose intolerance and other gastro-intestinal tract disorders on L-thyroxine absorption. *Endokrynol Pol.* 2012;63(4):318- 23.
53. McDermott JH, Coss A, Walsh CH. Celiac disease presenting as resistant hypothyroidism. *Thyroid.* 2005;15(4):386- 8.
54. d'Estève-Bonetti L, Bennet AP, Malet D, Hoff M, Louvet J-P, Caron P. Gluten-induced enteropathy (coeliac disease) revealed by resistance to treatment with levothyroxine and alfacalcidol in a sixty-eight-year-old patient: a case report. *Thyroid.* 2002;12(7):633- 6.
55. Virili C, Bassotti G, Santaguida MG, Iuorio R, Del Duca SC, Mercuri V, et al. Atypical Celiac Disease as Cause of Increased Need for Thyroxine: A Systematic Study. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2012;97(3):E419- 22.
56. Collins D, Wilcox R, Nathan M, Zubarik R. Celiac Disease and Hypothyroidism. *Am J Med.* mars 2012;125(3):278- 82.
57. R Zubarik, E Ganguly, M Nathan, J Vecchio. Celiac disease detection in hypothyroid patients requiring elevated thyroid supplementation : A prospective cohort study. *Eur J Intern Med.* décembre 2015;26(10):825- 9.
58. Manuel Munoz-Torres, Mariela Varsavsky, Guillermo Alonso. Lactose Intolerance Revealed by Severe Resistance to Treatment with Levothyroxine. *Thyroid.* 2006;16(11):1171- 3.
59. Cellini M, Santaguida MG, Gatto I, Virili C, Del Duca SC, Brusca N, et al. Systematic Appraisal of Lactose Intolerance as Cause of Increased Need for Oral Thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2014;99(8):E1454- 8.
60. Asik M, Gunes F, Binnetoglu E, Eroglu M, Bozkurt N, Sen H, et al. Decrease in TSH levels after lactose restriction in Hashimoto's thyroiditis patients with lactose intolerance. *Endocrine.* juin 2014;46(2):279- 84.

61. Lahner E. Helicobacter pylori : infection and drugs malabsorption. *World J Gastroenterol.* 2014;20(30):10331.
62. Lahner E, Annibale B, Delle Fave G. Systematic review: Helicobacter pylori infection and impaired drug absorption. *Aliment Pharmacol Ther.* févr 2009;29(4):379- 86.
63. Fiorini G, Zullo A, Castelli V, Re GL, Holton J, Vaira D. Role of Helicobacter Pylori Infection in the Thyroid Diseases. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2013;22(3):261- 3.
64. Fiorini G., Bland J.M., Hughes E., Castelli V., Vaira D. A systematic review on drugs absorption modifications after eradication in Helicobacter pylori positive patients undergoing replacement therapy. *J Gastrointestin Liver Dis* 1 mars 2015;24(1).
65. Bugdaci MS, Zuhur SS, Sokmen M, Toksoy B, Albayrak B, Altuntas Y. The role of Helicobacter pylori in patients with hypothyroidism in whom could not be achieved normal thyrotropin levels despite treatment with high doses of thyroxine. *Helicobacter.* 2011;16(2):124- 30.
66. Checchi S, Montanaro A, Pasqui L, Ciuoli C, De Palo V, Chiappetta MC, et al. Thyroxine Requirement in Patients with Autoimmune Hypothyroidism and Parietal Cell Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2008;93(2):465- 9.
67. Padwal R, Brocks D, Sharma AM. A systematic review of drug absorption following bariatric surgery and its theoretical implications. *Obes Rev.* janv 2010;11(1):41- 50.
68. F. Azizi, R. Belur, J. Albano. Malabsorption of Thyroid Hormones After Jejunioleal Bypass. *Ann Intern Med.* 1979;90(6):941- 2.
69. J. S. Bevan, J. F. Munro. Thyroxine malabsorption following intestinal bypass surgery. *Int J Obes.* 1986;10(3):245- 6.
70. D. J. Topliss, J.A. Wright BK. Increased requirement for thyroid hormone after a jejunioleal bypass operation. *CMA J.* oct 1980;123:765- 6.
71. Gkotsina M, Michalaki M, Mamali I, Markantes G, Sakellaropoulos GC, Kalfarentzos F, et al. Improved Levothyroxine Pharmacokinetics After Bariatric Surgery. *Thyroid.* avr 2013;23(4):414- 9.
72. Gadiraju S, Lee CJ, Cooper DS. Levothyroxine Dosing Following Bariatric Surgery. *Obes Surg.* oct 2016;26(10):2538- 42.
73. C. Hommel, E. Delgrange. Resistance to levothyroxine in a bariatric surgery patient : an indication for liquid formulation? *Acta Clin Belg.* 2016;
74. Rubio IGS, Galvão AL, Santo MA, Zanini AC, Medeiros-Neto G. Levothyroxine Absorption in Morbidly Obese Patients Before and After Roux-En-Y Gastric Bypass (RYGB) Surgery. *Obes Surg.* févr 2012;22(2):253- 8.
75. Stone E, Leiter LA, Lambert JR, Silverberg JDH, Jeejeebhoy KN, Burrow GN. L-Thyroxine Absorption in Patients with Short Bowel. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 1984;59(1):139- 41.

76. Radaeli R de F, Diehl LA. Increased levothyroxine requirement in a woman with previously well-controlled hypothyroidism and intestinal giardiasis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55(1):81- 4.
77. Reardon DP, Yoo PS. Levothyroxine Tablet Malabsorption Associated with Gastroparesis Corrected with Gelatin Capsule Formulation. *Case Rep Endocrinol.* 2016;2016:1- 3.
78. K. Os, M. M. Al-Madani, A. N. Peiris, T. K. Paul. Gastroparesis - a novel cause of persistent thyroid stimulating hormone elevation in hypothyroidism. *J La State Med Soc.* 2015;167(2):47- 9.
79. M.T. Hays et K. R.K. Nielsen. Human Thyroxine Absorption: Age Effects and Methodological Analyses. *Thyroid.* 1994;4(1):55- 64.
80. Michalaki MA, Gkotsina MI, Mamali I, Markantes GK, Faltaka A, Kalfarentzos F, et al. Impaired Pharmacokinetics of Levothyroxine in Severely Obese Volunteers. *Thyroid.* mai 2011;21(5):477- 81.
81. Cassio A, Monti S, Rizzello A, Bettocchi I, Baronio F, D'Addabbo G, et al. Comparison between Liquid and Tablet Formulations of Levothyroxine in the Initial Treatment of Congenital Hypothyroidism. *J Pediatr.* juin 2013;162(6):1264- 9.e2.
82. Roberto Vita, Giovanna Saraceno, Francesco Trimarchi, Salvatore Benvenga. A novel formulation of l-thyroxine (l-T4) reduces the problem of L-T4 malabsorption by coffee observed with traditional tablet formulations. *Endocrine.* 2013;43:154- 60.
83. Vita R, Saraceno G, Trimarchi F, Benvenga S. Switching Levothyroxine From the Tablet to the Oral Solution Formulation Corrects the Impaired Absorption of Levothyroxine Induced by Proton-Pump Inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2014;99(12):4481- 6.
84. Pirola I, Formenti AM, Gandossi E, Mittempergher F, Casella C, Agosti B, et al. Oral Liquid l-Thyroxine (l-T4) May Be Better Absorbed Compared to l-T4 Tablets Following Bariatric Surgery. *Obes Surg.* sept 2013;23(9):1493- 6.
85. Formenti AM, Daffini L, Pirola I, Gandossi E, Cristiano A, Cappelli C. Liquid levothyroxine and its potential use. *Horm Athens Greece.* 2015;14(2):183- 9.
86. Cappelli C, Pirola I, Gandossi E, Formenti A, Castellano M. Oral liquid levothyroxine treatment at breakfast: a mistake? *Eur J Endocrinol.* 1 janv 2014;170(1):95- 9.
87. Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, Antonelli A. Reversible normalisation of serum TSH levels in patients with autoimmune atrophic gastritis who received L-T4 in tablet form after switching to an oral liquid formulation: a case series. *BMC Gastroenterol* déc 2016;16(1).
88. P Fallahi. Advancements in the treatment of hypothyroidism with L-T4 liquid formulation or soft gel capsule - an update. *Expert Opin Drug Deliv.* 2016;
89. P. Fallahi, S. M. Ferrari, S. Camastra. TSH Normalization in Bariatric Surgery Patients After the Switch from l-Thyroxine in Tablet to an Oral Liquid Formulation. *Obes Surg.* 2016;

90. Carlo Cappelli, Ilenia Pirola, Linda Daffini, Annamaria Formenti, Carmelo Iacobello, Alessandra Cristiano, et al. A Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Liquid Thyroxine Ingested at Breakfast. *Thyroid*. 2016;26(2):197- 202.
91. Morelli S, Reboldi G, Moretti S, Menicali E, Avenia N, Puxeddu E. Timing of breakfast does not influence therapeutic efficacy of liquid levothyroxine formulation. *Endocrine* 4 nov 2015
92. Centanni M. Thyroxine treatment: absorption, malabsorption, and novel therapeutic approaches. *Endocrine*. févr 2013;43(1):8- 9.
93. K.B. Ain, S. Refetoff, H.G. Fein. Pseudomalabsorption of Levothyroxine. *JAMA*. 1991;266(15):2118- 20.
94. Lewandowski KC, Dąbrowska K, Komorowska-Dudek I, Lewiński A. A single bolus of high dose levothyroxine (L-T4) as a test in cases of suspected poor compliance to L-T4 therapy. *Thyroid Res*. déc 2015;8(1).
95. Walker JN, Shillo P, Ibbotson V, Vincent A, Karavitaki N, Weetman AP, et al. A thyroxine absorption test followed by weekly thyroxine administration: a method to assess non-adherence to treatment. *Eur J Endocrinol*. 10 mai 2013;168(6):913- 7.
96. Livadariu E, Valdes-Socin H, Burlacu M-C, Vulpoi C, Daly A-F, Beckers A. Pseudomalabsorption of thyroid hormones: case report and review of the literature. *Ann Endocrinol*. déc 2007;68(6):460- 3.
97. Molines L, Fromont I, Morlet-Barla N, Nogueira J-P, Valéro R, Vialettes B. Pseudomalabsorption de L-thyroxine: une forme de pathomimie. *Presse Médicale*. oct 2007;36(10):1390- 4.
98. D. J. Lips, M. T. van Reisen, V. Voigt, W. Venekamp. Diagnosis and treatment of levothyroxine pseudomalabsorption. *Neth J Med*. 2004;62(4):114- 8.
99. S. K. G. Grebe, R. R. Cooke, H. C. Ford, J. N. Fagerstrom, D. P. Cordwell, N. A. Lever, et al. Treatment of Hypothyroidism with Once Weekly Thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(3):870- 5.
100. Berg JA, Mayor GH. A Study in Normal Human Volunteers to Compare the Rate and Extent of Levothyroxine Absorption from Synthroid® and Levoxine®. *J Clin Pharmacol*. décembre 1992;32(12):1135- 40.
101. Blouin RA, Clifton GD, Adams MA, Foster TS, Flueck J. Biopharmaceutical comparison of two levothyroxine sodium products. *Clin Pharm*. août 1989;8(8):588- 92.
102. Balla M, Jhingan RM, Rubin DJ. Rapid Levothyroxine Absorption Testing: A Case Series of Nonadherent Patients. *Int J Endocrinol Metab*. oct 2015;13(4).
103. G. Sun, K. Pantalone, C. Faiman, M. Gupta, L. Olansky, B. Hatipoglu. The Clinical Utility of Free Thyroxine in Oral Levothyroxine Absorption Testing. *Endocr Pract*. sept 2014;20(9):925- 9.

ANNEXES

ANNEXE 1

Etiologies des troubles de l'absorption de la lévothyroxine	
Causes alimentaires	<ul style="list-style-type: none">- Prise du comprimé non à jeun- Boissons (jus de pamplemousse, de raisin, de papaye, café)- Soja- Fibres alimentaires
Causes iatrogènes	<ul style="list-style-type: none">- Inhibiteurs de la pompe à protons- Sucralfate- Antiacides à base de sels d'aluminium : hydroxyde d'aluminium- Supplémentation calcique : carbonate et citrate de calcium- Supplémentation martiale : sulfate de fer- Chélateurs du phosphore : acétate de calcium, sevelamer, carbonate de lanthane- Séquestrant d'acide biliaire : cholestyramine, colestipole, colesevelam hydrochloride- Autres résines échangeuses de cations : kayexalate- Autres : raloxifène, ciprofloxacine
Causes digestives	<ul style="list-style-type: none">- Maladie cœliaque- Syndrome d'intolérance au lactose- Infection à Helicobacter Pylori- Gastrite auto-immune- Chirurgie bariatrique, syndrome de l'intestin court- Giardiase- Gastroparésie
Autres étiologies	<ul style="list-style-type: none">- Pathologies inflammatoires de l'intestin- Insuffisance pancréatique exocrine- Cirrhose hépatique sévère et affections hépatiques obstructives- Insuffisance cardiaque congestive

ANNEXE 2

Traitements interagissant avec le métabolisme ou le transport de la lévothyroxine

- **Carbamazepine**
- **Phénytoïne**
- **Phénobarbital**
- **Rifampicine**
- **Nicardipine**
- **Ketoconazole**
- **Sertraline**
- **Inhibiteurs de la tyrosine kinase**

Questionnaire concernant votre traitement par lévothyroxine

1) Vous prenez votre traitement :

- le matin
- le soir

2) A quelle heure ?

3) Vous le prenez :

- au moins 30 mn avant toute autre prise alimentaire (petit déjeuner ou dîner)
- avec le repas
- au coucher, au moins 2h après le dîner
- autres, *précisez* :

4) Vous l'avalez :

- avec un verre d'eau
- avec un café
- avec une autre boisson

5) Vous arrive-t-il d'oublier de prendre votre traitement ?

- jamais
- plusieurs fois par semaine
- 1x/semaine
- 1x/mois

6) Consommez-vous régulièrement les produits suivants ? :

- jus de raisin
- jus de pamplemousse
- jus de papaye
- soja

7) Vous conservez votre boîte de lévothyroxine :

- à température ambiante
- au réfrigérateur

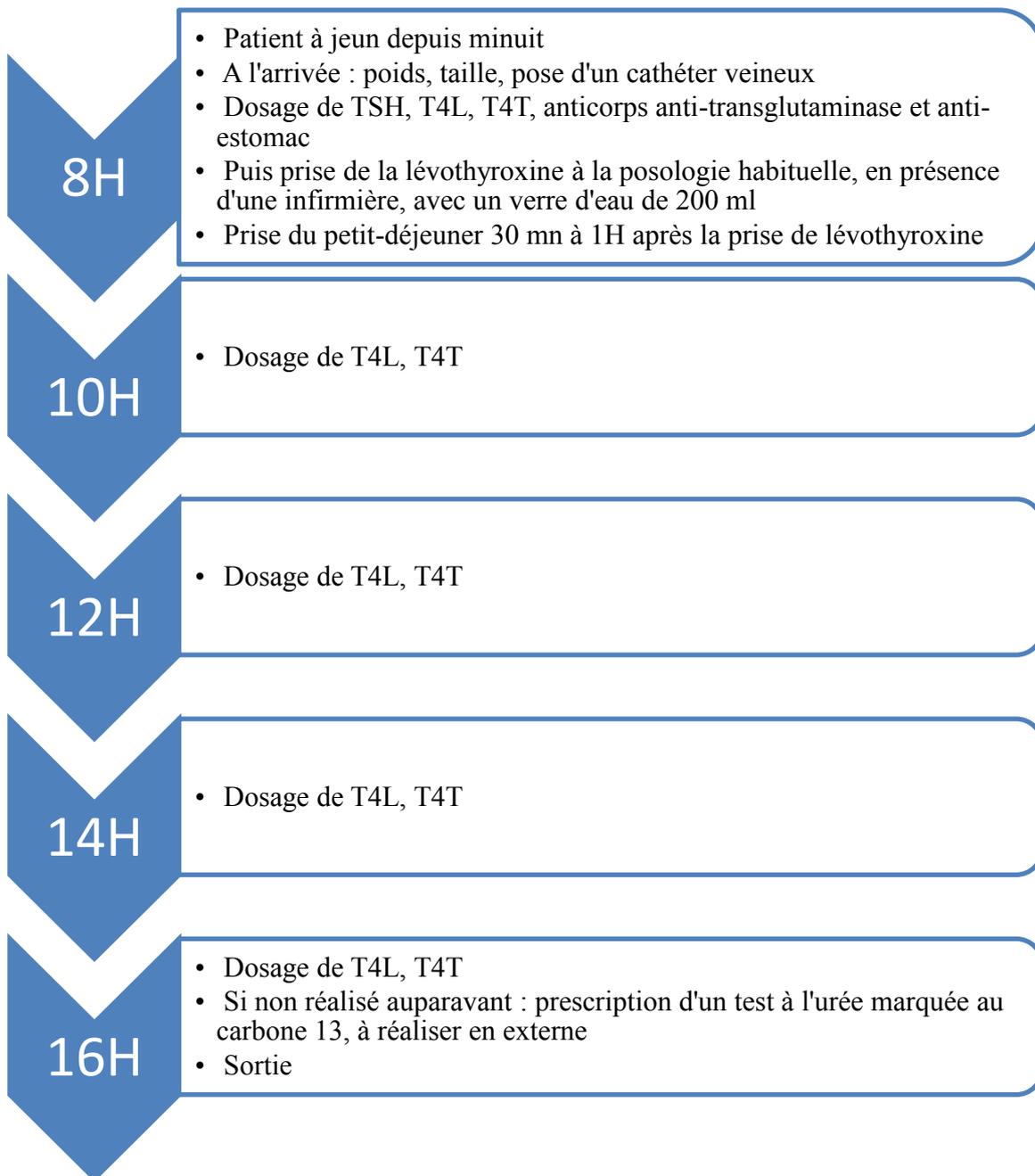
EN PRATIQUE

Si TSH > 4,4 mU/l

malgré une posologie de lévothyroxine > 2 µg/kg/j

1.	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluer les habitudes de prise de la lévothyroxine - Recueillir les antécédents et les traitements en cours
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Donner des conseils de prise : prise de la lévothyroxine le matin, à jeun, avec un verre d'eau, au minimum 30 minutes avant le petit-déjeuner ➤ Retarder la prise des traitements incriminés dans les troubles de l'absorption de 2 à 4 heures après la prise de la lévothyroxine
2.	<ul style="list-style-type: none"> - Rechercher des signes cliniques évocateurs de troubles digestifs et/ou d'une malabsorption - Dosage des IgA anti-transglutaminase, des anticorps anti-cellules pariétales de l'estomac, test à l'urée marquée au Carbone 13 - Eventuellement : Breath test à la recherche d'une intolérance au lactose
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Dans le cas d'une étiologie organique retrouvée : mise en place d'un traitement et/ou d'un régime alimentaire adapté
3.	<ul style="list-style-type: none"> - Test de charge en lévothyroxine
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ En l'absence de troubles de l'absorption : <ul style="list-style-type: none"> - éliminer l'utilisation de perturbateurs thyroïdiens, et/ou une étiologie iatrogène (traitements interagissant avec le métabolisme ou le transport de la lévothyroxine) - <u>probable défaut de compliance ou pseudo-malabsorption</u> - éventuellement rechercher des interférences dans les dosages biologiques : anticorps hétérophiles et macro-TSH
4.	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôle de la TSH de base 2 à 3 mois après chaque modification

ANNEXE 5 : TEST DE CHARGE EN LEVOTHYROXINE



ABSTRACT

Thyroid hormone absorption disorders : Study from the Toulouse University Hospital for 65 of its patients and test profile of its levothyroxine load.

The need for an increased dose of levothyroxine to achieve TSH for therapeutic purposes, or the persistence of a TSH elevation in a patient treated with a usual dose of levothyroxine, are common issues in endocrinology. The most common etiology is a lack of compliance in the patient, but multiple etiologies must be preliminarily eliminated : a non-fasting levothyroxine intake, an iatrogenic etiology, and a gastrointestinal disease. In our study of 65 patients treated with a daily dose of levothyroxine greater than 2 µg/kg/day, one-third had a thyroid hormone absorption disorder, which was demonstrated by a levothyroxine loading test. The most common etiology, which involved nearly two-thirds of patients with malabsorption, was Helicobacter Pylori infection. Thus, the search for an etiology to the disorders of the absorption of levothyroxine seems essential. The detection of malabsorption is a new entry point for the diagnosis of paucisymptomatic gastrointestinal pathologies. During these load tests, only the variation and percent change in free T4 differed significantly between the normal absorption group and the malabsorption group. The value and percent change in free T4 were strongly correlated with those of total T4. This suggests that the kinetics of free T4 values can be used during the load test for the evaluation of thyroid hormone absorption. In the majority of patients, the peak absorption of levothyroxine was achieved within the first eight hours of the levothyroxine load test. We propose to simplify it by reducing its duration to eight hours, which would allow to practice it during an outpatient hospitalization.

Troubles de l'absorption des hormones thyroïdiennes : Etude de la cohorte de 65 patients du CHU de Toulouse et du profil de leurs tests de charge en lévothyroxine

RESUME EN FRANÇAIS :

La nécessité d'une posologie de lévothyroxine augmentée pour l'obtention d'une TSH dans les objectifs thérapeutiques, ou la persistance d'une élévation de TSH chez un patient traité par une dose usuelle de lévothyroxine, sont des problématiques de pratique courante en endocrinologie. L'étiologie la plus courante est un défaut de compliance du patient, mais de multiples étiologies doivent être préliminairement éliminées ; une prise de lévothyroxine non à jeun, une étiologie iatrogène, une pathologie gastro-intestinale. Parmi notre population de 65 patients traités par une posologie journalière de lévothyroxine supérieure à 2 µg/kg/j, un tiers d'entre eux présentait un trouble de l'absorption des hormones thyroïdiennes, objectivé par un test de charge en lévothyroxine. L'étiologie la plus courante, et qui concernait près de deux tiers des patients avec une malabsorption, était une infection à *Helicobacter Pylori*. Ainsi, la recherche d'une étiologie aux troubles de l'absorption de la lévothyroxine semble indispensable ; la mise en évidence d'une malabsorption est une nouvelle porte d'entrée aux diagnostics de pathologies gastro-intestinales paucisymptomatiques. Au cours de ces tests de charge, seules différaient de manière significative la variation et le pourcentage de variation de la T4 libre entre le groupe qui présentait une absorption normale, et celui qui présentait une malabsorption. La valeur et le pourcentage de variation de la T4 libre étaient fortement corrélés à ceux de la T4 totale. Cela laisse envisager que l'on puisse utiliser la cinétique des valeurs de T4 libre au cours du test de charge pour l'évaluation de l'absorption des hormones thyroïdiennes. Chez la majorité des patients, le pic d'absorption de la lévothyroxine était obtenu dans les huit premières heures du test de charge en lévothyroxine. Nous proposons donc de le simplifier en réduisant sa durée à huit heures, ce qui permettrait de le pratiquer au cours d'une hospitalisation en ambulatoire.

TITRE EN ANGLAIS : Thyroid hormone absorption disorders : Study from the Toulouse University Hospital for 65 of its patients and test profile of its levothyroxine load.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Hormones thyroïdiennes, Lévothyroxine, Troubles de l'absorption, Malabsorption, Hypothyroïdie, Test de charge en lévothyroxine, T4 totale, T4 libre, Pourcentage d'absorption, Pic d'absorption, *Helicobacter Pylori*

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Philippe CARON