

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
FACULTÉ DE SANTÉ

ANNÉE 2025

2025 TOU3 1502

THÈSE

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

Présentée et soutenue publiquement

par

Charlotte TUDOR

le 13/02/2025

**Test d'absorption orale de la lévothyroxine: Résultats de 166 tests
chez 143 patients hypothyroïdiens traités par lévothyroxine**

Directeur de thèse : Dr Solange GRUNENWALD

JURY

Monsieur le Professeur Philippe CARON	Président
Madame le Professeur Emilie MONTASTIER	Assesseur
Madame le Docteur Solange GRUNENWALD	Assesseur
Madame le Docteur Céline MOULY	Assesseur
Madame le Docteur Delphine BONNET	Suppléant

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
Faculté de santé

FACULTÉ DE SANTÉ

Département de Médecine, Maïeutique et Paramédical

Doyen - Directeur: Pr Thomas GEERAERTS

Tableau du personnel Hospitalo-Universitaire de médecine

2023-2024

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. SERRANO Elie	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LAROCHE Michel
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAUQUE Dominique
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ATTAL Michel	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BONNEVIALLE Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOSSAVY Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MONTASTRUC Jean-Louis
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. BUJAN Louis	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CALVAS Patrick	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CHIRON Philippe	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROUGE Daniel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SCHMITT Laurent
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SIZUN Jacques
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle		

Professeurs Émérites

Professeur BUJAN Louis	Professeur LAROCHE Michel	Professeur MONTASTRUC Jean-Louis	Professeur SIZUN Jacques
Professeur CARON Philippe	Professeur LAUQUE Dominique	Professeur PARINI Angelo	Professeur VIRENQUE Christian
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAGNAVAL Jean-François	Professeur PERRET Bertrand	Professeur VINEL Jean-Pierre
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur MARCHOU Bruno	Professeur ROQUES LATRILLE Christian	
Professeur LANG Thierry	Professeur MESTHE Pierre	Professeur SERRE Guy	

FACULTÉ DE SANTÉ
Département de Médecine, Maïeutique et Paramédical

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétiq
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E)	Hématologie, transfusion	M. MALAVALD Bernard (C.E)	Urologie
M. BERRY Antoine (C.E.)	Parasitologie	M. MANSAT Pierre (C.E)	Chirurgie Orthopédique
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique cardiovascul
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BROSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BUREAU Christophe (C.E.)	Hépatogastro-entérologie	M. MINVILLE Vincent (C.E.)	Anesthésiologie Réanimation
M. BUSCAL Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	Mme NOURHASHEM Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme CHARPENTIER Sandrine (C.E)	Médecine d'urgence	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. CHAUFOUR Xavier (C.E.)	Chirurgie Vasculaire	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépatogastro-entérologie
M. CONSTANTIN Amaud	Rhumatologie	Mme PERROT Aurore	Physiologie
M. COURBON Frédéric (C.E)	Biophysique	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
Mme COURTADE SAADI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	Mme RAUZY Odile (C.E.)	Médecine Interne
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies infectieuses	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. ROUX Franck-Emmanuel (C.E.)	Neurochirurgie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. FOURCADE Olivier (C.E)	Anesthésiologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SERRANO Eile (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. GAME Xavier (C.E)	Urologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel (C.E)	Anatomie Pathologique	M. SOULAT Jean-Marc (C.E)	Médecine du Travail
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. HUYGHE Eric	Urologie	Mme TREMOLIERES Florence (C.E.)	Biologie du développement
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

P.U. Médecine générale

Mme DUPOUY Julie
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

FACULTÉ DE SANTÉ
Département de Médecine, Maïeutique et Paramédical

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAIAGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. COGNARD Christophe	Radiologie
Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme DUPRET-BORIES Agnès	Oto-rhino-laryngologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. HOUZE-CERFON	Médecine d'urgence
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie
M. MARK Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
Mme MOKRANE Fatima	Radiologie et imagerie médicale
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PIAU Antoine	Médecine interne
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. ROUMIGUIE Mathieu	Urologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie
M. YSEBAERT Loïc	Hématologie

Professeurs Associés

Professeurs Associés de Médecine Générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. BIREBENT Jordan
M. BOYER Pierre
Mme FREYENS Anne
Mme IRI-DELAHAYE Motoko
Mme LATROUS Leila
M. POUTRAIN Jean-Christophe
M. STILLMUNKES André

Professeurs Associés Honoraires

Mme MALAVALD Sandra
Mme PAVY LE TRACON Anne
M. SIBAUD Vincent
Mme WOISARD Virginie

FACULTÉ DE SANTÉ
Département de Médecine, Maïeutique et Paramédical

MCU - PH

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	M. GASQ David	Physiologie
M. APOIL Poi Andre	Immunologie	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Médecine légale et droit de la santé
Mme BENEVENT Justine	Pharmacologie fondamentale	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDJ Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétiq	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BOST Chloé	Immunologie	M. HOSTALRICH Aurélien	Chirurgie vasculaire
Mme BOUNES Fanny	Anesthésie-Réanimation	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. BUSCAJL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. KARSENTY Clément	Cardiologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	M. LAPEBIE François-Xavier	Médecine vasculaire
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MAULAT Charlotte	Chirurgie digestive
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MAUPAS SCHWALM Françoe	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétiq	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. COMONT Thibaut	Médecine interne	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme NOGUEIRA Maria Léonor	Biologie Cellulaire
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme PERICART Sarah	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CUROT Jonathan	Neurologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PLAISANCIE Julie	Génétiq
Mme DE GLISEZINSKY Isabelle	Physiologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DEDOIT Fabrice	Médecine Légale	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DELMAS Clément	Cardiologie	Mme RIBES-MAUREL Agnès	Hématologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	Mme SALLES Juliette	Psychiatrie adultes/Addictologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FABBRI Margherita	Neurologie	Mme TRAMUNT Blandine	Endocrinologie, diabète
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
M. CHICOLAA Bruno
M. ESCOURROU Emile
Mme GIMENEZ Laetitia

Maîtres de Conférence Associés

M.C.A. Médecine Générale

Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme DURRIEU Florence
Mme FRANZIN Emilie
M. GACHIES Hervé
M. PEREZ Denis
M. PIPONNIER David
Mme PUECH Marielle
M. SAVIGNAC Florian

REMERCIEMENTS

A Monsieur le **Professeur Philippe CARON**, pour me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous suis reconnaissante de m'avoir accompagnée au cours de la rédaction de cette thèse, pour votre disponibilité, votre réactivité et votre bienveillance. Vos nombreuses relectures et votre expertise ont grandement contribué à la qualité et à la rigueur de ce travail.

A Madame le **Docteur Solange GRUNENWALD**, pour avoir accepté d'assurer la direction de cette thèse. Je te remercie sincèrement pour le soutien que tu m'as apporté et pour ton efficacité, qui m'ont permis d'effectuer ce travail dans les meilleures conditions. Tes commentaires, toujours pertinents et justes, m'ont beaucoup apporté sur le plan scientifique et personnel, et m'ont fait progresser tout au long de la réalisation de ce projet.

A Madame le **Professeur Emilie MONTASTIER**, pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Je te remercie pour tes enseignements m'ayant permis de progresser pendant mon internat.

A Madame le **Docteur Céline MOULY**, pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Je te remercie pour tout ce que tu m'as appris au cours de mon internat.

A Madame le **Docteur Delphine BONNET**, pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Je vous remercie de m'apporter votre expertise sur ce travail de thèse

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont soutenue tout au long de ce parcours et qui ont contribué à la réalisation de cette thèse.

Tout d'abord, un grand merci à ma famille pour leur amour et leurs encouragements durant ces longues années d'étude, et d'avoir toujours cru en moi-même dans les moments difficiles. Votre soutien a été essentiel dans la réalisation de ce projet, et une source de motivation pour moi.

Je souhaite également exprimer ma gratitude à mes amis et mon copain pour leur présence et leur considération. Je suis reconnaissante d'avoir pu compter sur vous au cours des différentes étapes de mes études.

Enfin, je remercie mes co-internes pour leur soutien lors de ces nombreux mois de stages passés ensemble. Votre aide et vos encouragements ont rendu cette période bien plus agréable et facile à vivre.

Merci à tous !

Table des matières

Index des figures	3
Index des tableaux	4
Liste des abréviations	5
INTRODUCTION.....	6
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE.....	8
1/Pharmacocinétique	8
1.1/Absorption	8
1.2/Distribution	9
1.3/Métabolisme.....	10
1.4/Élimination.....	12
2/Facteurs influençant l'absorption de la lévothyroxine	13
2.1/Horaire de prise.....	13
2.2/Alimentation	15
2.3/Traitements interférents	19
2.4/Pathologies digestives.....	29
2.5/Autres.....	37
3/Inobservance thérapeutique et pseudo-malabsorption.....	39
4/Tests d'absorption à la lévothyroxine.....	41
4.1/Méthodes isotopique et non isotopique	41
4.2/Protocoles utilisés dans la littérature (méthode non isotopique)	41
5/Modalités alternatives de traitement.....	44
5.1/Autres modes d'administration	44
5.2/Fréquence de prise	46
5.3/Association à la T3	47
DEUXIEME PARTIE : ETUDE.....	49
1/Patients et méthodes	50
1.1/Population étudiée.....	50
1.2/Réalisation du test	50
1.3/Données recueillies	50
1.4/Analyses statistiques	52
2/Résultats	53
2.1/ Caractéristiques de base.....	54
2.2/Résultats des tests d'absorption de la lévothyroxine	64
3/DISCUSSION.....	76

3.1/Intérêt du test d'absorption de la lévothyroxine	76
3.2/Conditions du test d'absorption de la lévothyroxine	78
3.3/Proposition d'un algorithme de prise en charge de l'hypothyroïdie réfractaire	80
3.4/Les points forts et limites de l'étude	81
CONCLUSION	83
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	85

Index des figures

Figure 1 : Métabolisme de la thyroxine	11
Figure 2 : Nombre de tests d'absorption de la lévothyroxine réalisés par an	53
Figure 3 : Causes d'hypothyroïdie	54
Figure 4 : Traitement au cours du test	56
Figure 5 : Dose poids de lévothyroxine au cours du test	56
Figure 6 : Concentrations moyennes de T4T et T4L après absorption de la lévothyroxine.....	65
Figure 7 : Diagramme de flux	66
Figure 8 : Nombre de patients selon le pourcentage d'absorption	67
Figure 9 : Présence ou non d'une cause de malabsorption selon le pourcentage d'absorption de la lévothyroxine	69
Figure 10 : Pourcentage d'absorption de la lévothyroxine selon la présence ou non d'une cause de malabsorption	69
Figure 11 : Répartition des étiologies d'hypothyroïdie réfractaire selon le pourcentage d'absorption en lévothyroxine.....	71
Figure 12 : Algorithme de prise en charge de l'hypothyroïdie réfractaire	81

Index des tableaux

Tableau 1 : Traitements interférents	28
Tableau 2 : Caractéristiques des patients.....	54
Tableau 3 : Caractéristiques du traitement en lévothyroxine	55
Tableau 4 : Dose de lévothyroxine selon l'étiologie de l'hypothyroïdie	56
Tableau 5 : Dose de lévothyroxine selon la présence de cancer thyroïdien	57
Tableau 6 : Traitements interférents au cours du test	59
Tableau 7 : Maladie cœliaque.....	60
Tableau 8 : Gastrite auto-immune	61
Tableau 9 : Helicobacter Pylori	62
Tableau 10 : Gastrite.....	63
Tableau 11 : Données biologiques.....	64
Tableau 12 : Répartition des patients selon le bilan thyroïdien de base.....	65
Tableau 13 : Répartition des patients selon l'heure du pic T4T/T4L	65
Tableau 14 : Absorption en LT4	66
Tableau 15 : Pourcentage d'absorption de lévothyroxine	68
Tableau 16 : Poids et IMC selon le pourcentage d'absorption.....	68
Tableau 17 : Cause de malabsorption retrouvée selon le pourcentage d'absorption.....	69
Tableau 18 : Répartition des étiologies d'hypothyroïdie réfractaire	71
Tableau 19 : Pourcentage d'absorption en fonction de l'étiologie	72
Tableau 20 : Paramètres biologiques selon le pourcentage d'absorption.....	73
Tableau 21 : Nombre de patients avec absorption anormale/normale selon pic T4T ≤8h ou sur 24h.....	74
Tableau 22 : Nombre de patients avec absorption anormale/normale selon pic T4T ≤6h ou sur 24h.....	75

Liste des abréviations

5FU: 5-fluoro-uracil

ABC: ATP-binding cassette

Ac: Anticorps

COP: Contraception oestro-progestative

FOGD: Fibroscopie oeso-gastro-duodénale

IMC : Indice de masse corporelle

IPP : Inhibiteur de la pompe à proton

LAT: Large neutral amino acid transporter

LT4: Lévothyroxine

MCT: Monocarboxylate transporter

OATP: Organic anion-transporting polypeptide

T3L : T3 libre

T4L : T4 libre

T4T : T4 totale

TBG : Thyroxine binding globulin

THM : Traitement hormonal de ma ménopause

THS : Traitement hormonal substitutif

TPO : Thyroperoxydase

TSH : Thyréotrophine

Vd : Volume de distribution

INTRODUCTION

L'hypothyroïdie est la dysthyroïdie la plus fréquente dans la population générale : sa prévalence était estimée à 1,3% en France entre 1994 et 2002, contre 0,3% pour les hyperthyroïdies (1). A partir des années 1990, a été observée une augmentation des ventes annuelles de spécialités pharmaceutiques contenant de la lévothyroxine, passant de 4 millions de boîtes vendues à environ 34 millions en 2012, correspondant à une estimation de 2,9 millions de sujets traités pour une prévalence de 4,1% (2). Par la suite, les ventes se sont stabilisées, et le nombre de sujets traités était toujours estimé à 3 millions en 2017 (3).

Les principaux facteurs prédisposants à la survenue d'une hypothyroïdie sont l'âge et le sexe, avec une fréquence plus élevée chez les femmes (sexe ratio 1/10) et chez les sujets âgés (survenue environ vers 60 ans). L'incidence est de 2,4% chez les femmes âgées de 45 à 60 ans, contre 1,4% entre 35 et 44 ans et 0,3% chez les hommes âgés de 45 à 60 ans (1,4).

L'hypothyroïdie peut être classifiée en 2 catégories : primaire (ou périphérique), liée à une atteinte de la glande thyroïde et secondaire (ou centrale), secondaire à une pathologie hypothalamo-hypophysaire. La grande majorité des hypothyroïdies est d'origine périphérique, puisqu'uniquement 1 cas d'hypothyroïdie sur 1000 est d'origine centrale.

La cause principale d'hypothyroïdie dans le monde est la carence en iode. Cependant, dans les pays développés, où l'apport en iode est suffisant, il s'agit de la thyroïdite lymphocytaire chronique d'origine auto-immune, qui touche principalement les femmes. Les autres causes sont représentées par la thyroïdectomie, l'IRA thérapie, certains traitements comme l'amiodarone et le lithium, et l'origine congénitale (agénésie ou dys-hormonogénèse). Certaines pathologies peuvent également causer une hypothyroïdie transitoire telles que la thyroïdite de De Quervain ou la thyroïdite du post partum.

Les symptômes classiquement associés à l'hypothyroïdie sont communs et peu spécifiques : asthénie, prise de poids, frilosité, constipation, faiblesse musculaire, troubles de la mémoire, syndrome dépressif, peau sèche. De plus, elle peut également se présenter de manière asymptomatique.

Le diagnostic de l'hypothyroïdie primaire clinique repose sur une concentration de TSH élevée associée à une concentration d'hormones thyroïdiennes libres abaissée, à différencier de l'hypothyroïdie subclinique, définie par une concentration de TSH élevée, associée à un taux

d'hormones thyroïdiennes libres dans les normes. Cette dernière représente la majorité des cas d'hypothyroïdie, et ne nécessite pas systématiquement l'introduction d'un traitement par lévothyroxine, qui dépendra de plusieurs facteurs dont le taux de TSH, la présence d'anticorps anti-TPO, l'âge, la symptomatologie, un projet de grossesse (1,5–9), ...

Le traitement de l'hypothyroïdie utilisé pendant plusieurs décennies, à la suite de la découverte du myxœdème post thyroïdectomie à la fin du 19^e siècle, était des extraits thyroïdiens contenant de la T3 et de la T4, utilisés pour la première fois par George Redmayne Murray en 1891. Ce traitement était efficace mais entraînait souvent des surdosages, du fait de son adaptation à la symptomatologie clinique, avant la découverte de la TSH. La thyroxine a été cristallisée par Edward Calvin Kendall en 1914, puis identifiée chimiquement en 1927. La découverte de la conversion de la T4 en T3 a permis de justifier l'utilisation de la thyroxine seule pour le traitement de l'hypothyroïdie, qui s'est développé à partir des années 1950, bien qu'elle était disponible depuis les années 1930, mais peu acceptée (10,11).

Actuellement, la dose substitutive en lévothyroxine recommandée est de 1,6 µg/kg/jour, à adapter selon le taux de TSH 6 à 8 semaines après chaque changement de posologie, avec un objectif de TSH dans les normes pour la plupart des patients (hors grossesse et cancer) (1). Cependant, de nombreux patients nécessitent une dose plus élevée afin de normaliser leur taux de TSH, voire ne parviennent pas à le normaliser malgré l'augmentation importante de la dose. Il s'agit d'une problématique courante en médecine générale et en endocrinologie. La cause la plus fréquente est le défaut d'observance, mais nous savons aussi que les besoins en lévothyroxine sont dépendants de multiples facteurs tels que l'étiologie de l'hypothyroïdie, l'âge, le poids, les traitements et les comorbidités associées pouvant modifier la pharmacocinétique de la lévothyroxine. Il convient donc de rechercher ces étiologies afin de mieux adapter le traitement par lévothyroxine et de ne pas méconnaître une pathologie sous-jacente.

Un des « outils » permettant de différencier la non-compliance ou pseudo-malabsorption d'un trouble de l'absorption est le test d'absorption de la lévothyroxine. L'objectif de notre étude est d'analyser les données de patients ayant réalisé un test d'absorption de la lévothyroxine, avec leur profil d'absorption, leur bilan thyroïdien et les différentes étiologies mises en évidence. Nous proposerons également un protocole simplifié du test permettant de le réaliser en ambulatoire.

PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE

1/Pharmacocinétique

La lévothyroxine (ou L-thyroxine) est le lévo-isomère de la thyroxine T4, hormone sécrétée par la thyroïde. Elles sont biochimiquement et physiologiquement identiques (12).

La thyroïde normale sécrète 50 à 80 µg de thyroxine par jour. Or, les besoins en lévothyroxine des patients ayant une hypothyroïdie après une thyroïdectomie totale sont plutôt de l'ordre de 75 à 150 µg par jour. Cette différence fait suspecter une absorption incomplète de la lévothyroxine apportée par voie orale (13,14).

De plus, son index thérapeutique étant étroit, il est important de connaître son profil pharmacocinétique, afin de mieux comprendre son effet pharmacologique dans les différentes situations cliniques.

1.1/Absorption

L'absorption est définie par le passage d'une substance de son site d'administration à la circulation sanguine.

Une phase de désintégration et de dissolution dans l'estomac est nécessaire préalablement à l'absorption de la lévothyroxine, lorsqu'elle est administrée en comprimés. Cette étape dépend du pH gastrique, qui est essentiel pour retirer l'ion sodium et convertir la lévothyroxine en une molécule lipophile. Ce dernier est compris entre 1 et 3, et la solubilité de la lévothyroxine est de 100% à 30 minutes, aux pH 1,2 et 2,4. Cependant, celle-ci diminue avec l'augmentation du pH jusqu'au nadir de 40% à 60 minutes au pH 5, puis ré-augmente jusqu'à 80-85% au pH 8, ce qui explique que certaines pathologies (gastrites, infection à *Helicobacter Pylori*, traitements par inhibiteurs de la pompe à proton) modifiant le pH gastrique aient un effet sur l'absorption de la lévothyroxine (15).

L'intestin grêle est le site principal de l'absorption de lévothyroxine, estimée à 60-80% de la dose ingérée par voie orale. L'étude de Hays, publiée en 1991, évaluant l'absorption de la lévothyroxine par les différents segments de l'intestin, chez 4 volontaires euthyroïdiens, par la méthode double isotope, mettait en évidence le profil d'absorption suivant : $15 \pm 5\%$ dans le

duodénum, $29 \pm 14\%$ dans le jéjunum et $24 \pm 11\%$ dans l'iléum, pour une absorption totale de $68 \pm 3\%$. Le fait de court-circuiter le duodénum n'avait presque aucun effet sur l'absorption, et le bypass de l'iléum avait moins d'effet sur l'absorption que celui du jéjunum, suggérant un rôle prépondérant dans l'absorption de la lévothyroxine de ce dernier (16).

Le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale de lévothyroxine chez des sujets euthyroïdiens, à jeun, est d'environ 2h, avec une augmentation rapide lors de la première heure puis une stabilisation en plateau. A noter, chez des sujets atteints d'hypothyroïdie, celui-ci a été retrouvé allongé, à 3h.

Le transport de la thyroxine à travers la muqueuse intestinale a longtemps été pensé comme étant un mécanisme de diffusion passive, du fait de la lipophilie élevée de la muqueuse. Nous savons maintenant que celui-ci est assuré par des transporteurs spécifiques appartenant aux familles suivantes : MCT, OATP, ABC et LAT.

- Les 2 transporteurs MCT identifiés pour le transport de la thyroxine sont MCT8 et MCT10. Le rôle de MCT8 est essentiellement d'assurer le transport des hormones thyroïdiennes à travers la barrière hémato-encéphalique, ce qui contribue au développement du cerveau. MCT10 est lui exprimé de manière importante au niveau de l'intestin grêle.
- Certains transporteurs de la famille OATP capables de transporter la thyroxine ont été identifiés dans l'intestin grêle. OATP1A2 joue un rôle mineur sur l'absorption de la thyroxine, puisqu'il est exprimé dans le duodénum, et OATP4A1 serait impliqué dans le recyclage des hormones thyroïdiennes vers le foie, via le système porte.
- La glycoprotéine P est une protéine membranaire appartenant à la famille ABC, dont le rôle est de transporter la thyroxine hors des cellules.
- LAT1 a été identifié dans l'intestin grêle, mais sa fonction de transport de la thyroxine est limitée (17).

1.2/Distribution

Le volume de distribution moyen de la lévothyroxine est de 11 à 12 litres chez les sujets euthyroïdiens et de 15 litres chez les sujets atteints d'hypothyroïdie (18).

Une fois qu'elle a atteint la circulation sanguine, la thyroxine est liée à des protéines plasmatiques dans sa quasi-totalité (99,95%) : à la TBG à 60-75%, à la pré-albumine ou transthyrétine à 15-30% et à l'albumine à 10%. La T3 est également liée aux protéines plasmatiques à 99,5% : à la TBG à 80%, à la pré-albumine à <5% et à l'albumine à 11%. De ce fait, seul 1% des hormones thyroïdiennes est libre et donc disponible à être présent dans les tissus cibles. Les hormones liées aux protéines sont considérées comme un réservoir de stockage puisqu'elles sont biologiquement inactives et n'entrent pas dans les cellules (19).

1.3/Métabolisme

Les hormones sécrétées par la thyroïde sont à 80% sous forme de T4 et à 20% sous forme de T3. La T3 est l'hormone active, se liant aux récepteurs des hormones thyroïdiennes. La thyroxine peut être métabolisée par différentes voies métaboliques, permettant la formation de l'hormone active T3, la désactivation de T4 et/ou T3, et l'excrétion de T4 ainsi que de ses métabolites.

La voie métabolique principale de la thyroxine est la déionisation, réalisée par des enzymes désiodases, qui enlèvent un atome d'iode de l'anneau externe ou interne de l'isoforme. La déionisation de l'anneau externe de T4 permet son activation en T3, de l'anneau interne de T4 permet son inactivation en rT3, et de l'anneau interne de T3 ou de l'anneau externe de rT3 permet l'inactivation en 3,3'T2. Il existe 3 types de désiodases différentes :

- D1 : présente principalement dans le foie et le rein, et dont le rôle principal est la dégradation des hormones inactives.
- D2 : présente dans tous les organes mais surtout dans le cerveau, et dont le rôle principal est la production de T3.
- D3 : présente dans le placenta et le cerveau, et dont le rôle principal est l'inactivation en rT3 ou T2 (19).

Les autres voies métaboliques sont principalement représentées par :

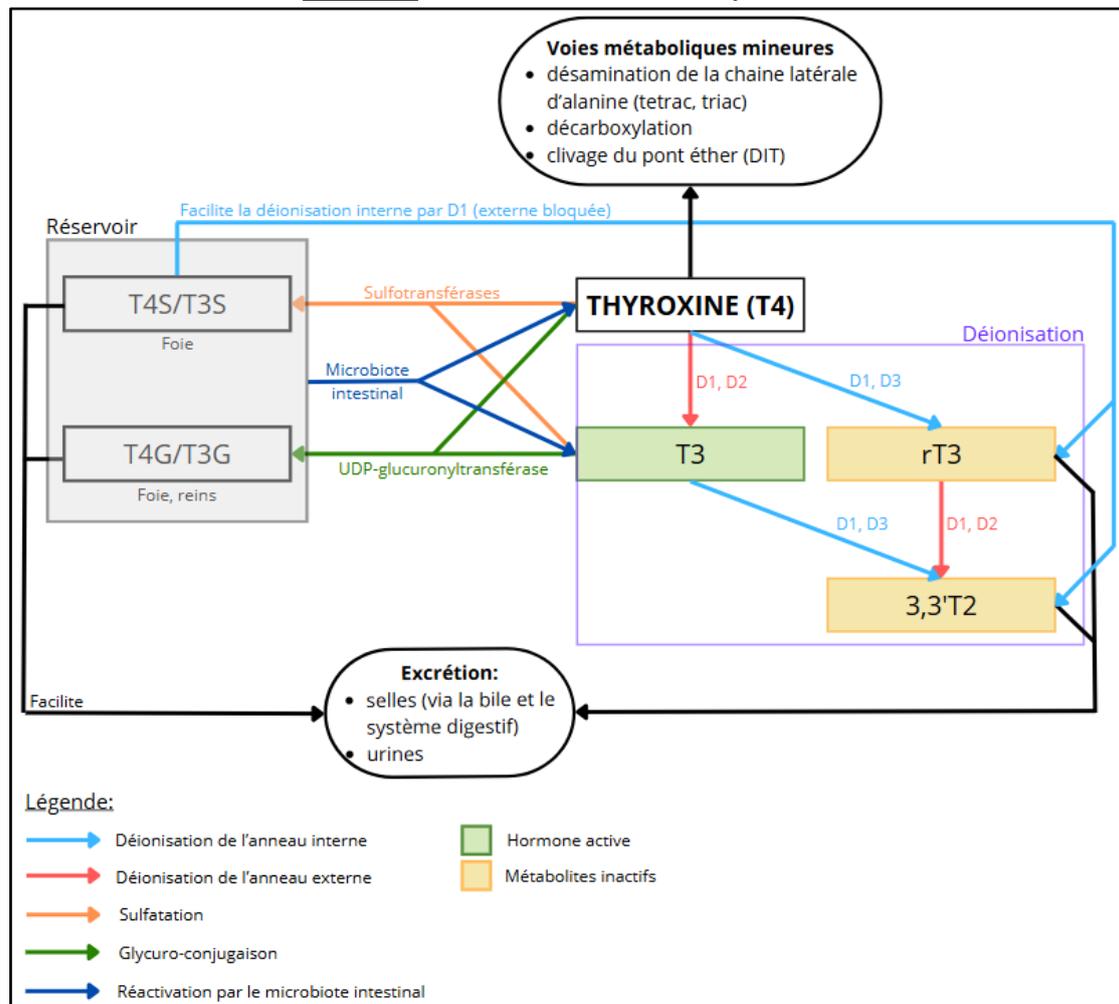
- La sulfatation, catalysée par des sulfotransférases dans le foie, et facilitant la désiodation par D1.
- La glycuco-conjugaison, catalysée par l'UDP-glucuronyltransférase dans le foie et le rein, et dont le substrat principal est la T4.

Ces 2 voies facilitent l'excrétion des hormones thyroïdiennes, en augmentant leur solubilité, et créent un réservoir hormonal dans le système digestif, puisque les hormones sulfatées et glycuco-conjuguées sont inactives, mais peuvent être réactivées par le microbiote intestinal.

Il existe d'autres voies métaboliques dont le rôle reste minoritaire. Il s'agit de :

- La désamination de la chaîne latérale d'alanine, permettant la formation d'acide tétraiodothyroacétique (tetrac) à partir de T4, et d'acide triiodothyroacétique (triac) à partir de T3.
- La décarboxylation, permettant la formation de tétra-iodothyronamine à partir de T4, et de triiodothyronamine à partir de T3.
- Le clivage du pont éther, catalysé par les peroxydases, permet la formation de diiodothyrosine (DIT) (19,20).

Figure 1 : Métabolisme de la thyroxine



1.4/Élimination

L'élimination de la LT4 dans les selles représente 20%, et inclus la T4 et la T3 excrétées dans la bile lors du cycle entéro-hépatique. Les 80% restants sont éliminés dans les urines.

La demi-vie de la T4 est de 6 à 7 jours chez les sujets euthyroïdiens et de 7 à 8 jours chez les sujets présentant une hypothyroïdie. La demi vie de la T3 est de 1,4 jours (15,18).

2/Facteurs influençant l'absorption de la lévothyroxine

2.1/Horaire de prise

Les recommandations actuelles concernant les conditions optimales de prise de lévothyroxine sont une seule prise le matin à jeun, 30 minutes avant l'alimentation (1). Cependant, ces conditions peuvent être difficiles à respecter pour certains patients, et conduire à une prise du traitement non adaptée, voire une inobservance totale.

Plusieurs études ont évalué l'efficacité de la prise de lévothyroxine au coucher après 2 heures de jeûne comme alternative, mais les données sont contradictoires. L'argumentaire pour cette condition d'administration est le fait que la sécrétion d'acide gastrique présente un rythme circadien, avec un pic la nuit, et l'absorption de lévothyroxine est meilleure lorsque le pH gastrique est bas (21). De plus, cela pourrait laisser une plus grande flexibilité aux patients qui pourraient choisir l'horaire de prise leur convenant le mieux dans leur vie quotidienne.

L'étude contrôlée, randomisée, en crossover, et en double aveugle, de *Bolk et al* publiée en 2010, étudiait la différence d'efficacité de la prise de lévothyroxine le matin à jeun 30 minutes avant le petit déjeuner et la prise de lévothyroxine au coucher, chez 90 patients traités pour une hypothyroïdie avec une dose stable depuis plus de 6 mois. Le traitement était pris selon chaque modalité pendant 12 semaines chez tous les patients. Les résultats montraient une diminution moyenne de la TSH de 1,25 mUI/l lors de la prise au coucher contre le matin à jeun. Il n'y avait pas de différence dans les scores évaluant la qualité de vie, mais plus de la moitié des patients indiquaient préférer un traitement au coucher. Les résultats de cette étude concordent avec ceux de leur étude réalisée en 2007 chez 11 patientes atteintes d'hypothyroïdie.

L'étude de *Rajput et al*, publiée en 2011, comparait l'efficacité de la prise de lévothyroxine le matin à jeun 30 minutes avant le petit déjeuner et la prise de lévothyroxine 2h après le diner chez 152 patients naïfs de lévothyroxine. Il n'y avait pas de différence significative du taux de TSH moyen entre les 2 modalités d'administration après 12 semaines de traitement, et les auteurs concluaient à la non-infériorité de la prise au coucher. A noter que la majorité des patients ont choisi de poursuivre leur traitement en le prenant au coucher.

L'étude de *Bach-Huynh et al*, publiée en 2009, retrouvait des résultats inverses. Celle-ci étudiait la différence d'efficacité du traitement par lévothyroxine entre la prise 1h avant le petit-déjeuner, pendant le petit déjeuner et 2h après le diner, avec l'analyse des données de 65 patients traités pendant 8 semaines avec chaque modalité. Les résultats retrouvaient une TSH

moyenne plus élevée, mais dans la norme, lors de la prise le soir, à 2,19 mUI/L contre 1,06 mUI/L lors de la prise le matin avant le petit déjeuner. La TSH était encore plus élevée à 2,93 mUI/l lors de la prise pendant le petit déjeuner. Ils notaient également une plus grande variabilité lors de la prise le soir ou pendant le petit déjeuner. Les investigateurs ont tout de même conclu qu'il était préférable de prendre la lévothyroxine au coucher que pendant un repas (21).

Enfin, l'étude de *Ala et al* publiée en 2015 est une étude contrôlée, randomisée, en crossover, et en double aveugle qui comparait l'efficacité de la prise de lévothyroxine le matin à jeun 30 minutes avant le petit déjeuner et la prise de lévothyroxine 1h avant le diner. Les données de 50 patients ont pu être analysées. Ces derniers étaient traités selon chaque modalité pendant 60 jours. Les résultats retrouvaient une augmentation significative de la TSH moyenne, même si elle restait dans la norme, à 3,35 mUI/l lors de la prise avant le diner, contre 2,03 mUI/l lors de la prise le matin à jeun. Il a été discuté que le contenu du diner avait probablement un impact plus important sur l'absorption de lévothyroxine que celui du petit déjeuner (22).

Il est difficile de comparer tous ces résultats du fait des horaires de prise différents entre chacune des études. Nous observons qu'aucune des modalités de prise n'a conduit à une élévation de la TSH moyenne au-dessus des normes, dans les études présentées. Cela laisse penser qu'il s'agit d'une alternative possible à proposer aux patients, en particulier si elle permet d'améliorer leur observance.

2.2/Alimentation

2.2.1/Prise à jeun ou non à jeun

La lévothyroxine en comprimé est absorbée dans les 20-30 minutes après son ingestion par voie orale, et la présence d'aliments dans l'estomac diminue son pic de concentration et retarde le temps nécessaire pour l'atteindre. Dans l'étude de *Lamson et al* publiée en 2004, l'aire sous la courbe de la concentration de T4 et sa concentration maximale étaient significativement diminuées lors de l'administration de 600 µg de lévothyroxine pendant le petit déjeuner, contre 30 minutes avant celui-ci, chez 48 sujets euthyroïdiens (23).

Dans l'étude de *Wenzel et Kirschsieper* publiée en 1977, l'absorption de la lévothyroxine était plus importante lorsque son administration par voie orale sous forme de comprimés était faite à jeun, en utilisant un test d'absorption par la méthode double isotope chez des sujets euthyroïdiens. Une absorption de la lévothyroxine à $79,3 \pm 7,2\%$ lors de la prise à jeun a été retrouvée, contre $63,9 \pm 10,5\%$ ($p < 0,001$) lors de la prise concomitante à un repas (24).

L'étude contrôlée, randomisée, en cross over de *Perez et al*, publiée en 2013, comparait la prise de lévothyroxine 1h avant le petit déjeuner, et pendant le petit déjeuner, chez 42 patients dont l'hypothyroïdie était bien contrôlée, avec 90 jours pour chaque modalité. Les résultats mettaient en évidence une TSH moyenne plus élevée mais normale à 2,89 mUI/l lors de la prise non à jeun, contre 1,9 mUI/l lors de la prise à jeun. Il y avait également plus de fluctuations du taux de TSH dans le groupe non à jeun. Il est à noter que des patients avaient une TSH au-dessus de 3,5 mUI/l dans les 2 groupes. Une des limites de l'étude était que les petit déjeuners pris étaient légers, et qu'un repas plus important aurait pu influencer le taux de TSH de manière plus significative. Les auteurs concluaient que la prise de lévothyroxine non à jeun pourrait tout de même être proposée comme alternative aux sujets non-observants, à l'exception de certaines populations comme les femmes enceintes, ou les patients atteints de cancer thyroïdien ou de maladie cardiaque (25).

Les résultats de ces études sont en faveur de la prise de lévothyroxine au minimum 30 minutes voire 60 minutes avant un repas, pour un contrôle optimal de l'hypothyroïdie.

2.2.2/Aliments diminuant l'absorption

L'effet d'un repas sur l'absorption de la lévothyroxine dépend de sa composition : certains aliments auront plus d'influence sur celle-ci que d'autres.

Les fibres pourraient causer une diminution de l'absorption de la lévothyroxine en se liant à elle dans l'estomac, et en accélérant le transit, mais les études réalisées sur le sujet sont discordantes. *Liel et al* (1996) ont mis en évidence une diminution de la TSH et de la dose de lévothyroxine chez 13 patients atteints d'hypothyroïdie, lors de l'exclusion des fibres de leur alimentation. Cependant, dans l'étude de *Chiu et al*, publiée en 1998, l'absorption de lévothyroxine n'était pas significativement différente qu'elle soit ingérée seule, ou avec des fibres de psyllium (23,26).

Le café et le thé contiennent du polyphénol, capable de diminuer l'absorption des protéines et lipides dans l'intestin. De plus, il a été montré que le café est un séquestrant de la lévothyroxine in vitro, et que son ingestion simultanée à celle de la lévothyroxine retardait le temps nécessaire pour atteindre le pic de T4 (de 43 minutes). L'étude de *Lai et Huang*, publiée en 2022, s'est intéressée à l'effet du thé et du café sur l'absorption de lévothyroxine, chez 37 patients atteints d'hypothyroïdie. Elle montrait une diminution significative de la TSH lors de l'arrêt de ces boissons dans les 4h suivant la prise de lévothyroxine. *Benvenega et al* (2008) ont décrit un patient dont l'équilibre thyroïdien s'est dégradé lorsqu'il a commencé à boire du café en même temps que sa prise de lévothyroxine, et dont la TSH s'est normalisée après qu'il ait séparé les 2 prises de 30 minutes. A l'inverse, l'étude de *Vita R et al*, publiée en 2013, ne mettait pas en évidence de modification de la pharmacocinétique de la lévothyroxine lors de son ingestion concomitante à celle du café (17,18,23,26–28).

L'effet du lait de vache sur l'absorption de lévothyroxine a été peu étudié. L'étude de *Chon et al*, publiée en 2018, montrait que l'aire sous la courbe ($p = 0,02$) et le pic de concentration de T4 totale ($p = 0,04$) étaient significativement réduits lors de l'ingestion simultanée de la lévothyroxine et de 355 ml de lait de vache (contenant 450 mg de calcium), chez 10 volontaires euthyroïdiens (29).

Le soja diminue probablement l'absorption de la lévothyroxine, mais cette diminution est peu significative cliniquement. La méta analyse de 18 études de *Otun et al*, publiée en 2019, mettait en évidence une augmentation de la TSH de 0,248 mUI/l à 0,494 mUI/l ($p = 0,049$), sans diminution des concentrations des hormones libres, chez les patients prenant des

suppléments à base de soja. *Persiani et al* (2015) n'ont pas retrouvé de différence significative dans la pharmacocinétique de la lévothyroxine, lors de son ingestion simultanée à celle de suppléments à base de soja, chez des femmes ménopausées. Au contraire, l'étude de Conrad et al, publiée en 2004, montrait une augmentation significative de la TSH chez 78 nouveau-nés traités pour une hypothyroïdie congénitale, lorsqu'ils buvaient du lait de soja (23,26,30,31).

Le jus de pamplemousse causerait également une diminution de l'absorption de la lévothyroxine par son action d'inhibition sur le transporteur OATP1A2, mais la pertinence de son effet clinique reste à prouver, et les données dont nous disposons sont limitées. L'étude randomisée de *Lilja et al*, publiée en 2005, montrait une diminution significative de l'aire sous la courbe (9%) et du pic de concentration de T4 (11%), sans effet sur la TSH, lors de la prise de jus de pamplemousse en même temps que la lévothyroxine, chez 10 volontaires euthyroïdiens. L'effet de l'interaction pourrait être plus marqué chez des sujets traités pour une hypothyroïdie (18,23,26,30).

La papaye contient des fibres, et un principe actif, la papaine, qui diminue la sécrétion d'acide gastrique, augmentant le pH gastrique. Ces caractéristiques expliquent sa possible interaction avec l'absorption de lévothyroxine. Un cas a été rapporté par *Deiana et al* en 2012, d'un patient de 37 ans bien équilibré avec la lévothyroxine, dont la TSH a augmenté jusqu'à 25 mUI/L à la suite d'une consommation importante de papaye (5 à 6 par jour pendant 2 semaines). La TSH s'était normalisée à l'arrêt de la prise de ce fruit (17,23,30).

Les données concernant ces différents aliments sont limitées et parfois contradictoires. Il ne s'agit pas de les exclure de l'alimentation des patients traités pour une hypothyroïdie, mais de rester vigilants quant à leur consommation en cas de déséquilibre du statut thyroïdien.

2.2.3/Nutrition entérale

Certains patients atteints d'hypothyroïdie sont susceptibles de nécessiter une nutrition entérale, notamment dans le cadre de cancers ORL. Son effet sur l'absorption de la lévothyroxine est cliniquement significatif, si celle-ci est ingérée en même temps que le passage de la nutrition. L'étude de *Dickerson et al*, publiée en 2010, montrait un déséquilibre du bilan thyroïdien chez 13 patients traités par lévothyroxine, après quelques semaines de nutrition entérale continue. De ce fait, de nombreux cliniciens choisissent d'arrêter la nutrition entérale 1 à 2h avant et après la prise de lévothyroxine, pour optimiser son absorption.

A noter que les comprimés doivent être écrasés lorsqu'ils sont administrés via la sonde naso-gastrique (23,28).

2.3/Traitements interférents

2.3.1/Effets sur l'absorption

Les mécanismes modifiant l'absorption de la lévothyroxine par un traitement interférent sont : la formation d'un complexe insoluble dans le tube digestif, une modification de l'acidité gastrique, une altération du transport de la thyroxine du tube digestif vers la circulation sanguine à travers la paroi intestinale.

Le calcium se lie avec la lévothyroxine dans l'estomac pour former un complexe insoluble, particulièrement lorsque le pH gastrique est à 2, ce qui altère son absorption. Pour cette raison, il est recommandé d'espacer la prise de ces traitements d'au moins 2h (17,26,30). L'étude de *Zamfirescu et Carlson*, publiée en 2011, s'est intéressée à l'absorption de la lévothyroxine prise en même temps que du carbonate de calcium, du citrate de calcium et de l'acétate de calcium chez 8 sujets euthyroïdiens. L'aire sous la courbe de la concentration de T4 était abaissée de 20 à 25%, avec les 3 sels de calcium, avec des résultats variables selon les individus (pas de variation pour l'un d'entre eux, mais une diminution jusqu'à 66% pour d'autres) (32). *Diskin et al* (2007) ont mis en évidence une TSH moyenne significativement élevée à $23,8 \pm 19,5$ mUI/l lors de la co-administration de la lévothyroxine avec le carbonate de calcium, mais pas avec l'acétate de calcium, chez 65 patients traités pour une hypothyroïdie. L'étude observationnelle de *Irving et al*, publiée en 2015, retrouvait une augmentation significative de la TSH chez 4,4% des 450 sujets prenant du calcium en même temps que la lévothyroxine. *Morini et al* (2019) montraient également une TSH significativement augmentée ($p < 0,001$) lorsque la supplémentation en calcium était administrée dans les 2h après la prise de lévothyroxine, chez 50 femmes ménopausées (23,33,34).

Le fer est aussi responsable d'une diminution de l'absorption de la lévothyroxine en formant un complexe insoluble avec celle-ci dans l'estomac, comme démontré in vitro par *Campbell et al* en 1992. Ces derniers ont également réalisé une étude retrouvant une augmentation de la TSH moyenne de 1,6 mUI/L à 5,4 mUI/l lorsque la lévothyroxine était prise en même temps qu'une supplémentation en sulfate de fer pendant 12 semaines, chez 14 patients. L'étude de *Atruktsang et al*, publiée en 2019, évaluant les causes d'un temps d'ajustement de la dose de lévothyroxine prolongé chez 97 patients, retrouvait un usage de supplémentation en fer plus fréquent (6,2% contre 1,8%) chez les sujets nécessitant un temps d'ajustement prolongé. Enfin, le cas d'une patiente de 60 ans dont le bilan thyroïdien était équilibré avec la lévothyroxine et dont la TSH s'est élevée jusqu'à 243 mUI/l après avoir débuté un traitement

par fumarate de fer a été rapporté par *Leger et al* en 1999. La TSH s'était normalisée 2 mois après l'arrêt de la supplémentation en fer (17,23,26,30).

Les inhibiteurs de la pompe à proton ont pour rôle de diminuer l'acidité gastrique, ce qui est susceptible de modifier l'absorption de la lévothyroxine. De plus, ils augmenteraient l'excrétion biliaire de la lévothyroxine par l'induction de la UDP-glucuronyltransférase. Leur effet est encore débattu du fait de certaines études contradictoires, bien que nombreuses d'entre elles aient mis en évidence une interaction. En 2006, *Centanni et al* retrouvaient une TSH significativement augmentée lors de la prise concomitante d'oméprazole 40 mg et de lévothyroxine pendant 6 mois, chez 10 patients traités pour une hypothyroïdie. La TSH était normalisée en augmentant la dose de lévothyroxine ou en arrêtant le traitement par IPP. Des résultats similaires ont été mis en évidence par *Sachmechi et al* en 2007, en utilisant du lansoprazole. L'étude randomisée en crossover de *Yue et al*, publiée en 2015, réalisée chez 16 sujets euthyroïdiens, montrait une diminution de la concentration maximale de T4 de 12,7% et de l'aire sous la courbe de la concentration de T4 de 14,8% à la suite d'une injection intraveineuse d'ésoméprazole en même temps que la prise de lévothyroxine. Enfin, l'étude TEARS de *Irving et al* (2015) retrouvait une élévation significative ($p = 0,001$) de la TSH moyenne chez 1491 patients traités par lévothyroxine, 6 mois après l'introduction d'un traitement par IPP. A l'inverse, *Dietrich et al* (2006) ne montraient pas de différence significative des paramètres du bilan thyroïdien dans leur étude randomisée en crossover réalisée chez 20 volontaires euthyroïdiens, après la prise simultanée de pantoprazole et lévothyroxine. Il en est de même pour l'étude de *Ananthakrishnan et al*, publiée en 2008. L'étude de *Abi-Abib et al* (2014), réalisée chez 21 patients traités par lévothyroxine, retrouvait une élévation non significative de la TSH lors de la prise concomitante d'oméprazole. Ces données contradictoires pourraient être expliquées par un manque de puissance des études négatives, ou une compensation des sujets euthyroïdiens, masquant l'effet des IPP qui aurait été significatif chez des sujets ayant une hypothyroïdie (15,17,18,26,30,34).

Les antagonistes du récepteur H2 à l'histamine (cimétidine, ranitidine, famotidine) ont les mêmes indications que les IPP, et diminuent également l'acidité gastrique. Cependant, les données dont nous disposons à leur sujet sont limitées. L'étude randomisée de *Jonderko et al* de 1992 montrait une diminution significative de l'aire sous la courbe de la concentration de T4 avec la prise de cimétidine, mais pas avec la prise de ranitidine, chez 20 sujets. En 2008, *Ananthakrishnan et al* ont réalisé une étude qui n'avait pas révélé d'impact de la famotidine sur

l'absorption de lévothyroxine. L'étude TEARS de *Irving et al*, publiée en 2015, n'avait pas non plus mis en évidence de telle interaction dans une cohorte de 1491 patients (26,30).

Les autres antiacides, représentés par l'hydroxyde d'aluminium et le sucralfate, altèrent l'absorption de la lévothyroxine en formant avec elle un complexe insoluble dans l'estomac. En 1992, *Sperber et Liel* ont rapporté le cas d'un patient dont la TSH s'est élevée à 36 mUI/l, après la prise conjointe de lévothyroxine et d'hydroxyde d'aluminium. Le bilan thyroïdien s'était normalisé à l'arrêt de l'antiacide. *Liel et al* (1994) ont retrouvé des résultats similaires chez 5 patients hypothyroïdiens, dont la TSH moyenne est passée de 2,62 à 7,19 mUI/l ($p = 0,012$) à la suite de l'introduction d'hydroxyde d'aluminium pendant 2 à 4 semaines (12,17,23,26,30). Les études évaluant l'interaction entre le sucralfate et l'absorption de lévothyroxine sont contradictoires. *Havrankova et al* (1992) ont rapporté le cas d'un patient dont la TSH s'est normalisée après avoir séparé la prise de lévothyroxine et celle du sucralfate de 4h et demi. L'étude de *Sherman et al*, publiée en 1994, montrait que le sucralfate diminuait l'absorption de lévothyroxine lorsqu'ils étaient pris simultanément, mais pas lorsque leur prise était séparée de 8h, chez 5 sujets euthyroïdiens. Les études randomisées de *Khan et al* en 1993 et de *Campbell et al* en 1994 n'ont pas mis en évidence cette interaction (12,17,26,30).

Les chélateurs du phosphore tels que le sevelamer (RENVELA) et le lathanum diminueraient l'absorption de la lévothyroxine, par un mécanisme pour le moment non connu. L'étude de *John-Kalarickal et al*, publiée en 2007, retrouvait une aire sous la courbe de la concentration de T4 totale abaissée lors de la prise conjointe de sevelamer et de lévothyroxine, à 50,4% de celle retrouvée lors de la prise de lévothyroxine seule ($p < 0,05$), chez 7 sujets euthyroïdiens (35). Les résultats des études de *Diskin et al* en 2007, et de *Arnadottir et al* en 2008, mettaient en évidence une augmentation significative de la TSH lors de la prise de sevelamer avec la lévothyroxine (26,30). Concernant le lathanum, l'étude de *Weitzman et al*, publiée en 2009, montrait une diminution significative de l'aire sous la courbe de la concentration de T4 lors de sa prise avec la lévothyroxine, à 59,1% de celle retrouvée lors de la prise de lévothyroxine seule, chez 6 sujets euthyroïdiens (17,26,30).

Le polystyrène sulfonate (KAYEXALATE) et le patiromer (VELTASSA) sont des chélateurs du potassium, suspectés de diminuer l'absorption de la lévothyroxine. En 1993, *Mclean et al* ont rapporté le cas d'une patiente dont la TSH s'est élevée jusqu'à 139 mUI/l à la suite de l'introduction de polystyrène sulfonate dans son traitement, avec une normalisation du bilan thyroïdien après avoir séparé la prise de la lévothyroxine de 10h. Leur étude in vitro confirmait que le polystyrène sulfonate diminuait la concentration de lévothyroxine (26,30).

L'étude de *Lesko et al* (2017), évaluant le patiromer, montrait une diminution significative de l'aire sous la courbe de la concentration de T4 ainsi que de la concentration maximale de T4, lors de sa prise simultanée avec celle de la lévothyroxine. Il n'y avait pas d'interaction lorsque la prise des 2 traitements était espacée de 4h (18).

Les chélateurs des sels biliaires (cholestyramine, colesevelam) sont utilisés dans le traitement de l'hypercholestérolémie. L'étude de *Northcutt et al*, publiée en 1969, a démontré que la cholestyramine était capable de se lier à la lévothyroxine, limitant son absorption intestinale. La même propriété a été retrouvée pour le colesevelam par *Walter et al* en 2009, et *Brown et al* en 2010. En 2009, *Weitzman et al* mettaient en évidence une diminution de l'aire sous la courbe de la concentration de T4 de 96% lors de la prise concomitante de colesevelam et de lévothyroxine. L'hypothèse d'une inhibition du cycle entéro-hépatique des hormones thyroïdiennes par ces traitements a également été soulevée. Leurs interactions avec la lévothyroxine ont permis l'utilisation de chélateurs de sels biliaires dans des cas d'hyperthyroïdie iatrogène. La séparation de la prise de lévothyroxine et de cholestyramine ou de colesevelam d'au moins 5h permettra de limiter partiellement les interactions (17,26,30).

La siméticone est utilisée pour le traitement du météorisme abdominal, et son mécanisme d'interaction avec la lévothyroxine n'est pas connu. Le cas d'un enfant traité par siméticone et lévothyroxine a été rapporté par *Balapatabendi et al* en 2011. Sa TSH restait élevée malgré une dose appropriée de lévothyroxine, et ne s'est normalisée qu'à l'arrêt de la siméticone (26).

L'orlistat est un inhibiteur des lipases gastro-intestinales, il réduit l'absorption des graisses alimentaires. Il diminue l'absorption de la lévothyroxine en se liant à elle dans le tube digestif. *Madhava et al* (2005) ont rapporté le cas d'un patient dont le bilan thyroïdien a été déséquilibré suite à l'introduction d'orlistat, et s'est normalisé à l'arrêt de ce traitement (26,30).

Le chromium picolinate est un supplément nutritionnel utilisé pour favoriser la perte de poids chez les patients en surcharge pondérale, bien que son efficacité soit controversée. L'étude de *John-Kalarickal et al* (2007) montrait une diminution significative de l'aire sous la courbe de la concentration de T4 totale de 17% lors d'ingestion concomitante de chromium picolinate et de lévothyroxine, chez 7 sujets euthyroïdiens (35).

La ciprofloxacine est un antibiotique dont l'absorption se fait via le transporteur OATP1A2, comme démontré par *Arakawa et al* en 2012. *Cooper et al* (2005) ont rapporté les observations de 2 patients ayant déséquilibré leur bilan thyroïdien à la suite de l'introduction

de ciprofloxacine, avec une normalisation de la TSH après l'espacement de la prise de lévothyroxine et de ciprofloxacine de 6h. L'étude randomisée de *Goldberg et al*, publiée en 2013, mettait en évidence une diminution significative de l'aire sous la courbe de la concentration de T4 de 39% lorsque la ciprofloxacine et la lévothyroxine étaient prises au même moment (18,26,30).

La rifampicine est un antibiotique dont les effets sur l'absorption de la lévothyroxine sont encore mal compris : certaines études sont en faveur d'une augmentation, et d'autres en faveur d'une diminution de l'absorption de la lévothyroxine en sa présence. *Tirona et al* ont prouvé son action inhibitrice sur les transporteurs OATP en 2003. Les mécanismes en jeu seraient une inhibition de ces transporteurs au niveau intestinal, bloquant l'absorption, ou leur inhibition au niveau hépatique, augmentant le métabolisme hépatique de la lévothyroxine et l'excrétion biliaire des métabolites de la thyroxine. L'étude randomisée de *Goldberg et al* (2013) montrait une augmentation significative de 25% de l'aire sous la courbe de la concentration de T4 lors de l'ingestion concomitante de rifampicine et de lévothyroxine. A l'inverse, les cas rapportés par *Isley et al* en 1987, *Nolan et al* en 1999, *Takasu et al* en 2006 étaient en faveur d'une diminution de l'absorption de la lévothyroxine lorsqu'elle était prise avec de la rifampicine. *Nolan et al* évoquaient une possible induction du cytochrome P450 responsable de cette interaction (12,26,30).

La vitamine C est un traitement suspecté d'améliorer l'absorption de la lévothyroxine, en augmentant l'acidité gastrique. L'étude de *Antunez et al*, publiée en 2011, montrait une diminution de la TSH moyenne de 9,01mUI/l à 2,27 mUI/l ($p < 0,0001$) à la suite de la co-administration de lévothyroxine et d'1g de vitamine C pendant 6 à 8 semaines, chez 28 patients. En 2014, *Jubiz et al* ont mis en évidence, dans un groupe de 31 patients ayant une hypothyroïdie et une gastrite, une diminution significative de la TSH médiane de 11,1 mUI/l à 4,2 mUI/l chez ceux ayant pris 500 mg de vitamine C en même temps que la lévothyroxine pendant 2 mois (15,17,23,30).

2.3.2/Effets sur la distribution

Les traitements ayant un effet sur la distribution de la lévothyroxine exercent une influence sur les protéines plasmatiques se liant à elle, principalement la TBG.

Une élévation du taux de TBG augmente la quantité de T4 liée à cette protéine, et diminue transitoirement la quantité de T4 libre, susceptible d'être utilisée par les tissus. Un taux d'œstrogènes élevé entraîne une augmentation des concentrations de TBG, lors d'un traitement hormonal de la ménopause, d'un traitement par pilule oestro-progestative ou d'un traitement par un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (tamoxifène dans le cancer du sein, raloxifène dans l'ostéoporose).

- En 2001, *Arafah et al* ont évalué les paramètres du bilan thyroïdien chez 25 femmes ménopausées traitées par lévothyroxine, et ont rapporté une élévation significative du taux de TBG et de TSH, ainsi qu'une diminution significative du taux de T4 libre dans le groupe des femmes ayant débuté un traitement hormonal de la ménopause. *Irving et al* (2015) ont également retrouvé une TSH significativement élevée chez 483 patientes traitées par lévothyroxine et supplémentées en œstrogène. *Shifren et al* (2007) ont montré un effet minime sur le bilan thyroïdien de l'oestrogénothérapie par voie transdermique, contrairement à la voie orale, chez 25 femmes euthyroïdiennes (18,30).
- En 1969, *Mishell et al* ont mis en évidence une diminution de l'absorption de la T3 après 1 mois de traitement par pilule oestroprogestative, chez 16 femmes euthyroïdiennes (36).
- *Siraj et al* (2003) ont rapporté le cas d'un patient dont l'hypothyroïdie s'est déséquilibrée après 6 mois de traitement par raloxifène, et dont la TSH s'est normalisée uniquement après avoir séparé la prise de lévothyroxine et de raloxifène de 12h. L'étude de *Garwood et al*, publiée en 2006, montrait une diminution de l'absorption de lévothyroxine lors de la co-administration de lévothyroxine et de raloxifène (26).

Les autres substances diminuant la quantité de T4 libre disponible en augmentant le taux de TBG sont : l'héroïne, la méthadone, le 5-fluoro-uracil et le mitotane, comme retrouvé dans l'étude de *Burch et al* en 2019 (18).

A l'inverse, une diminution de la concentration de TBG pourrait augmenter le taux de T4 libre, et donc diminuer les besoins en lévothyroxine. Les traitements suspectés d'avoir cet effet sont les glucocorticoïdes, la vitamine B3 et les androgènes, comme rapporté par *Burch et al* en 2019. L'étude de *Arafah et al*, publiée en 1994, montrait une diminution significative du taux de TBG de 50%, mais également du taux de TSH, ainsi qu'une augmentation significative du taux de T4 libre chez les patients traités par androgènes en plus de la lévothyroxine (18,30).

Certaines études ont montré un effet de certains traitements sur la liaison de la T4 aux protéines plasmatiques in vitro, mais du fait du taux important de ces protéines dans la circulation sanguine, l'effet in vivo a été jugé négligeable. Il s'agit de la phénytoïne, carbamazépine, salsalate, salicylate, fenclofenac, furosémide, et de l'héparine (18).

2.3.3/Effets sur le métabolisme

Une augmentation du métabolisme de la thyroxine peut entraîner une élévation du taux de métabolites inactifs de la thyroxine et majorer les besoins en lévothyroxine.

Les antiépileptiques tels que la phénytoïne, le phénobarbital et la carbamazépine augmentent le métabolisme de la thyroxine en induisant l'activité de l'UDP-glycuronyltransférase, majorant la production de T4G et de T3G par la glycuco-conjugaison. L'étude de *Deluca et al*, publiée en 1986, montrait une diminution significative du taux de T4 et une élévation significative du ratio T3/T4 chez 5 enfants, après 2 mois de traitement par carbamazépine, en faveur d'une hypothyroïdie par majoration du turnover de T4 en T3. En 1970, *Larsen et al* ont étudié la pharmacocinétique de la lévothyroxine en présence de phénytoïne et ont retrouvé une diminution significative du taux de T4 libre avec une augmentation significative de l'excrétion de T4 de 20%. Cela est probablement en lien avec le métabolisme hépatique augmenté, qui favorise l'excrétion des métabolites de la thyroxine. L'étude de *Blackshear et al*, publiée en 1983, mettait en évidence des résultats similaires (12,18,30).

Les inhibiteurs des tyrosines kinases (sorafenib, motesanib) sont utilisés dans le traitement de certains cancers, et augmenteraient les besoins en lévothyroxine en majorant l'activité de la désiodase D3, dont le rôle est l'inactivation de T4 en rT3, et de T3 en 3,3'T2. L'étude de *Abdulrahman et al*, publiée en 2010, retrouvait une diminution significative des taux de T4 et T3 libres, ainsi que des ratios T3/T4, T3/rT3 et T4/rT3, chez 21 patients traités par lévothyroxine, après l'introduction de sorafenib depuis 26 semaines. Des résultats similaires ont été trouvés par *Groot et al* en 2005 et par *Fallahi et al* en 2014. L'étude de *Schlumberger et al*, publiée en 2009, montrait une élévation significative de la TSH à la suite de l'introduction de motesanib chez des patients traités par lévothyroxine (18,30).

L'apalutamide est un inhibiteur du récepteur des androgènes, utilisé dans le traitement du cancer de la prostate, pouvant être responsable de l'apparition d'hypothyroïdie dans 6 à 10%

des cas, et de la majoration des besoins en lévothyroxine des patients présentant une hypothyroïdie. Le mécanisme suspecté est l'induction de la glycuco-conjugaison par l'augmentation de l'activité de l'UDP-glycuronyltransférase. En 2024, David et al, ainsi que Moffatt et al ont respectivement rapporté les cas de 3 et 13 patients hypothyroïdiens dont l'hypothyroïdie précédemment bien contrôlée a été déséquilibrée par l'introduction du traitement par apalutamide. La majoration de la dose de lévothyroxine pouvait être de 2-3 fois la dose de base, et était nécessaire à partir de 4-5 mois de traitement en moyenne (parfois 1 mois). Les besoins en lévothyroxine diminuaient après l'arrêt du traitement par apalutamide (37,38).

L'amiodarone est un antiarythmique contenant de l'iode, capable d'augmenter les besoins en lévothyroxine en bloquant la conversion de T4 en T3. L'étude de *Figge et al*, publiée en 1990, mettait en évidence une élévation significative de la TSH et une diminution significative du ratio T3/T4 lors de la prise d'amiodarone (30).

Le propranolol est un bêtabloquant non cardio-sélectif, pouvant également diminuer la conversion de T4 en T3. Une augmentation significative du ratio T4/T3 ainsi que de la TSH a été retrouvée par *Lumholtz et al* en 1978 à la suite de la prise de propranolol et de lévothyroxine (30).

Il est suspecté que la rifampicine augmente les besoins en lévothyroxine par plusieurs mécanismes, notamment le blocage des transporteurs OATP au niveau hépatique, et par l'induction du cytochrome P450. L'hypothèse d'une inhibition du cycle entéro-hépatique des hormones thyroïdiennes par les chélateurs des sels biliaires (cholestyramine, colesévelam) a également été évoquée (cf 2.3.1/Effets sur l'absorption).

2.3.4/Effets sur l'élimination

Les traitements ayant un effet sur l'élimination de la lévothyroxine sont ceux majorant le métabolisme de la thyroxine, et donc indirectement son excrétion. Il s'agit des antiépileptiques (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine), des inhibiteurs des tyrosines kinases (sorafenib, motesanib), de la rifampicine, et des chélateurs des sels biliaires (cholestyramine, colesévelam) (18,30) (cf 2.3.1/Effets sur l'absorption et 2.3.3/Effets sur le métabolisme).

2.3.5/ Absence d'effet

Les effets de certains traitements sur les besoins en lévothyroxine ont été étudiés, sans retrouver d'interaction significative ou cliniquement pertinente pour le moment.

Plusieurs cas cliniques ont mis en évidence une diminution de la TSH chez des patients traités par lévothyroxine, à la suite de l'introduction de metformine. Cependant, l'étude de *Al-Alusi et al*, publiée en 2015, ne montrait pas de modification de l'absorption de lévothyroxine en présence de metformine. De plus, une méta-analyse réalisée en 2019 par *Wang et al*, incluant 6 études randomisées et 494 patients, mettait en évidence une diminution significative de la TSH sans effet sur le taux d'hormones libres, lors de la co-administration de lévothyroxine et de metformine. Le mécanisme de son effet n'est pas connu (peut-être un effet négatif sur la sécrétion centrale de la TSH).

La fluoxétine et la sertraline sont des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine suspectées d'avoir un effet sur les désiodases. Dans l'étude de *Carvalho et al*, publiée en 2009, et réalisée chez 28 patients hypothyroïdiens et 29 patients euthyroïdiens, une diminution significative du taux de T3 et de T4 (tout en restant dans la norme) était retrouvée chez les patients euthyroïdiens, mais pas les patients hypothyroïdiens traités par fluoxétine. Des résultats similaires étaient mis en évidence pour la sertraline dans la même étude, et celle de *McCowen et al*, publiée en 1997.

Les études n'ont pas retrouvé d'influence des traitements suivants sur l'absorption de la lévothyroxine : ezetimibe, simvastatine, coumadine, alendronate (18,30,35).

Tableau 1: Traitements interférents		
Effet sur l'absorption		
Traitement	Effet sur l'absorption	Mécanisme
Calcium	Diminution	Formation de complexe insoluble avec la lévothyroxine
Fer	Diminution	Formation de complexe insoluble avec la lévothyroxine
IPP	Diminution	Diminution de l'acidité gastrique
Antagonistes H2	Diminution	Diminution de l'acidité gastrique
Hydroxyde d'aluminium et sucralfate	Diminution	Formation de complexe insoluble avec la lévothyroxine
Chélateurs du phosphore	Diminution	Non connu
Chélateurs du potassium	Diminution	Non connu
Chélateurs de sels biliaires	Diminution	Formation de complexe insoluble avec la lévothyroxine
Siméticone	Diminution	Non connu
Orlistat	Diminution	Formation de complexe insoluble avec la lévothyroxine
Chromium picolinate	Diminution	Non connu
Ciprofloxacine	Diminution	Compétition de l'absorption via le transporteur OATP1A2
Rifampicine	Diminution ou Augmentation	Inhibition des transporteurs OATP intestinaux et hépatiques
Vitamine C	Augmentation	Augmentation de l'acidité gastrique
Effet sur la distribution		
Traitement	Effet sur l'absorption	Mécanisme
THM COP Modulateur des récepteurs aux œstrogènes Autres: héroïne, méthadone, 5FU, mitotane	Diminution	Elévation du taux de TBG augmentant la quantité de T4 liée et diminuant la quantité de T4 libre
Glucocorticoïdes Androgènes Vitamine B3	Augmentation	Diminution du taux de TBG diminuant la quantité de T4 liée et augmentant la quantité de T4 libre
Phénytoïne, carbamazépine, salsalate, salicylate, fenclofenac, furosémide, héparine	Neutre	Effet sur liaison aux protéines négligeable
Effet sur le métabolisme		
Traitement	Effet sur l'absorption	Mécanisme
Antiépileptiques	Diminution	Augmentation du métabolisme par induction de l'UDP-G
Inhibiteur des tyrosines kinases	Diminution	Augmentation du métabolisme par majoration de l'activité de D3
Apalutamide	Diminution	Augmentation du métabolisme par induction de l'UDP-G
Amiodarone	Diminution	Diminution de la conversion de T4 en T3
Propranolol	Diminution	Diminution de la conversion de T4 en T3
Chélateurs de sels biliaires	Diminution	Inhibition du cycle entéro-hépatique des hormones thyroïdiennes
Rifampicine	Diminution	Inhibition d'OATP hépatique et induction du cytochrome P450
Effet sur l'élimination		
Il s'agit des traitements majorant le métabolisme de la thyroxine, et donc indirectement son excrétion (cf. ci-dessus)		
Absence d'effet		
Metformine, fluoxétine, sertraline, ezetimibe, simvastatine, coumadine, alendronate		

Tableau 1 : Traitements interférents

2.4/Pathologies digestives

2.4.1/Helicobacter Pylori

L'*Helicobacter Pylori* est une bactérie à gram négatif capable d'infecter la muqueuse de l'estomac et du duodénum, découverte en 1982 par *Warren et Marshall*. Elle représente la première cause d'ulcère gastro-duodéal et de gastrite atrophique chronique. Sa prévalence mondiale a été estimée à 48% dans la méta-analyse de *Hooi et al*, publiée en 2018, avec une forte hétérogénéité selon les régions : elle passe de 24% en Océanie à 47% en Europe, et jusqu'à 79% en Afrique (39,40). L'acidité gastrique provient de l'acide chlorhydrique, qui est produit par la pompe H⁺/K⁺ ATPase localisée dans les glandes oxyntiques du fundus, et dont l'action est renforcée par la production de gastrine par les cellules G antrales (17). Au cours de l'infection par H. Pylori, l'acidité gastrique est diminuée par l'uréase produite par la bactérie, conduisant à une hypochlorhydrie, ce qui a pour conséquence l'atrophie de la muqueuse gastrique, pouvant elle-même aggraver cet état d'hypochlorhydrie. C'est par ce mécanisme que s'explique la malabsorption de la lévothyroxine chez les patients atteints d'une gastrite à H. Pylori (12,15). Certains auteurs, comme *Dietrich et al* (2006), considèrent que le facteur réduisant l'absorption de la lévothyroxine lors de cette pathologie est l'état d'inflammation gastrique en lui-même (26).

L'étude de *Centanni et al*, publiée en 2006, mettait en évidence une augmentation significative des doses de lévothyroxine nécessaires pour normaliser la TSH, de 22% chez les 53 patients atteints d'une infection à H. Pylori, de 27% chez les 29 patients ayant une gastrite atrophique, et de 34% chez les 31 patients pour qui les 2 diagnostics avaient été posés, en comparaison avec 135 sujets contrôle. La majoration des besoins en lévothyroxine était réversible après l'éradication de la bactérie chez les 11 sujets contrôles pour lesquels l'infection a été diagnostiquée en cours d'étude. En 2011, *Bugdaci et al* ont évalué l'impact de l'éradication de l'infection à H. Pylori sur les paramètres du bilan thyroïdien, chez 32 patients dont la TSH était au-dessus des normes malgré une dose élevée de lévothyroxine. Une diminution significative du taux de TSH a été observée chez tous les patients, et 21% d'entre eux ont développé une thyrotoxicose iatrogène (26,39,41).

2.4.2/Gastrite auto-immune

La gastrite auto-immune se caractérise par la présence d'anticorps anti-cellules pariétales, dont la cible est la pompe H⁺/K⁺ ATPase, responsable de la sécrétion d'acide chlorhydrique par les glandes oxyntiques du fundus dans l'estomac, et/ou par la présence d'anticorps anti-facteur intrinsèque. Elle peut évoluer vers une gastrite chronique, qui se définit par une disparition progressive des glandes oxyntiques, puis vers une gastrite atrophique (42). Sa prévalence est estimée à 0,5-5% de la population (40). Elle est fréquemment associée aux thyroïdites auto-immunes, puisque ces pathologies surviennent en général sur le même terrain génétique prédisposant. Il est suspecté que l'infection à *H. Pylori* constitue un facteur déclenchant à la gastrite auto-immune, étant donnée leur cible commune dans l'estomac, et leur présence simultanée chez un même patient aggrave les conséquences cliniques et biologiques. L'achlorhydrie est la cause principale de l'augmentation des besoins en lévothyroxine au cours de cette pathologie (39).

En 2008, *Cecchi et al* ont étudié les besoins en lévothyroxine chez des patients ayant une hypothyroïdie auto-immune ou post thyroïdectomie totale, selon la présence d'anticorps anti-cellules pariétales et d'atrophie gastrique. Dans le groupe des patients atteints d'une hypothyroïdie auto-immune, 39,6% (155/391) avaient des anticorps anti-cellules pariétales positifs. La dose-poids de lévothyroxine était significativement plus élevée en présence d'anticorps, et était corrélée au taux d'anticorps. 47% (73/155) des patients ayant des anticorps positifs ont pu bénéficier d'une FOGD, qui retrouvait une gastrite atrophique chez 64,4% (47/73) des patients. La dose-poids de lévothyroxine et le taux d'anticorps étaient significativement augmentés en présence de gastrite, et la dose-poids était également corrélée à la sévérité de l'atrophie. Dans le groupe des patients ayant eu une thyroïdectomie totale, 36,6% (22/60) avaient des anticorps anti-cellules pariétales positifs. La dose-poids en lévothyroxine était aussi majorée significativement en présence d'anticorps (42).

2.4.3/Maladie cœliaque

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune au cours de laquelle la fraction de gliadine du gluten déclenche une réaction immunitaire dans l'intestin, responsable de l'inflammation et de la destruction des entérocytes (43). Sa prévalence est estimée à 0,7% dans

la population générale, et augmente jusqu'à 2-5% chez les patients atteints d'une thyroïdite auto-immune (17,40). Le diagnostic est sérologique, avec le dosage des anticorps anti-transglutaminase et anti-endomysium, et histologique, avec la réalisation de biopsies au cours d'une FOGD (41). Les principales lésions retrouvées sont une atrophie villositaire et une infiltration lymphocytaire, pouvant être responsables d'une diminution progressive de la surface intestinale. C'est ce mécanisme qui est mis en jeu dans la malabsorption de la lévothyroxine au cours de cette pathologie (17). La maladie cœliaque peut se présenter par des symptômes digestifs (douleurs abdominales, diarrhées), dans sa forme classique, ou par des anomalies biologiques chez un patient asymptomatique, notamment un déséquilibre du bilan thyroïdien non expliqué avec un traitement par lévothyroxine, dans sa forme non classique. La forme classique est 10 fois moins fréquente que la forme non classique, qui est souvent non diagnostiquée, il est donc important de penser à la maladie cœliaque lorsqu'une malabsorption en lévothyroxine est suspectée. Le traitement repose sur un régime sans gluten, ce qui permet de normaliser les besoins en lévothyroxine (17,41).

Dans l'étude de *Jiskra et al*, publiée en 2003, les patients ayant des anticorps anti-gliadine positifs avaient des besoins en lévothyroxine significativement augmentés. *Virili et al* (2012) ont réalisé une étude comparant l'équilibre du bilan thyroïdien avec lévothyroxine de 35 patients atteints de maladie cœliaque, et de 68 patients contrôles chez qui cette pathologie a été exclue. La TSH médiane était plus élevée à 4,2 mUI/l dans le groupe maladie cœliaque contre 1,02 mUI/l dans le groupe contrôle, avec une dose poids de lévothyroxine médiane de 1,31 µg/kg/j dans les 2 groupes. Dans le groupe maladie cœliaque, 21 patients ont mis en place un régime sans gluten, ce qui leur a permis de normaliser leur TSH avec une dose-poids de lévothyroxine médiane de 1,32 µg/kg/j. Les 14 patients n'ayant pas mis en place de régime sans gluten ont normalisé leur TSH avec une dose-poids de lévothyroxine médiane significativement plus élevée, à 1,96 µg/kg/j. Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude de *Collins et al*, publiée en 2012, avec une dose-poids de lévothyroxine nécessaire pour normaliser le bilan thyroïdien significativement plus élevée chez les patients ayant une maladie cœliaque. La dose-poids pouvait être réduite après la mise en place d'un régime sans gluten (26,41).

2.4.4/Intolérance au lactose

L'intolérance au lactose se caractérise par une diminution de l'activité de la lactase-phloorrhizine hydroxylase, qui est l'enzyme nécessaire à l'absorption du lactose par l'intestin

grêle. La forme primaire, de cause génétique, est commune, puisque sa prévalence mondiale est estimée à 68%, avec une hétérogénéité selon les régions : < 5% dans le nord de l'Europe, 70-90% dans le sud de l'Europe et presque 100% en Asie du Sud (40,44). Elle peut également être de forme secondaire à certaines pathologies digestives détruisant la muqueuse intestinale, comme la maladie cœliaque et la maladie de Crohn. Dans ce cas, elle est la plupart du temps transitoire, et résolutive avec le traitement de la pathologie de fond. La présentation clinique est variée et non spécifique, avec des symptômes digestifs plus ou moins sévères selon la quantité de lactose consommée, la sensibilité individuelle, la composition du microbiote intestinal, et la motilité intestinale. Le diagnostic est clinique en pratique courante, mais des tests paracliniques sont disponibles comme : le test respiratoire au lactose qui a une bonne sensibilité et une spécificité excellente, le test d'absorption au lactose, des biopsies de l'intestin lors d'une FOGD, et une recherche génétique (17,41,44,45). Lorsque le lactose n'est pas hydrolysé correctement, il s'accumule dans l'intestin, ce qui crée des mouvements d'eau vers la lumière intestinale, et entraîne les conséquences suivantes : le contenu de l'intestin altéré se lie à la lévothyroxine, l'accélération de la motilité intestinale réduit l'exposition de la lévothyroxine à la muqueuse intestinale, et la modification du microbiote intestinal augmente le métabolisme hépatique de la thyroxine (17). C'est par ces mécanismes que les besoins en lévothyroxine sont augmentés chez les patients ayant une intolérance au lactose. Par ailleurs, le lactose est un excipient présent dans certaines formulations de lévothyroxine, et il a été suspecté que cela puisse conduire à une malabsorption chez certains patients, bien que cela soit peu probable du fait de la faible quantité utilisée (17,41). A noter que le lactose a été supprimé de la formulation du Lévothyrox (remplacé par du mannitol) en mars 2017, et que les médicaments à base de lévothyroxine disponibles en France n'en contiennent pas, d'après le dernier rapport de l'ANSM mis à jour en aout 2024.

Muñoz-Torres et al (2006) ont rapporté le cas d'une patiente de 55 ans dont la TSH était > 75 mUI/l malgré une dose de lévothyroxine à 900 µg/j, et dont le bilan étiologique n'avait retrouvé aucune cause de malabsorption. La patiente niait la non-observance, et le bilan thyroïdien ne s'est pas amélioré après une prise supervisée de lévothyroxine pendant 10 jours. Finalement, un test d'absorption au lactose a été réalisé, et révélait une intolérance. La TSH de la patiente s'est normalisée après la mise en place d'un régime sans lactose et la prise de comprimés de lévothyroxine sans lactose (45). En 2014, *Asik et al* ont montré que 75% des patients ayant une thyroïdite auto-immune avaient une intolérance au lactose, en utilisant un test d'absorption au lactose, et que la TSH diminuait après la mise en place d'un régime sans

lactose. *Cellini et al* ont tiré des conclusions similaires de leur étude réalisée la même année (44). En 1977, *Wenzel et al* ont retrouvé un taux d'absorption en lévothyroxine similaire entre une formulation contenant du lactose et une autre n'en contenant pas, en utilisant un test d'absorption par méthode double isotope (24).

2.4.5/Chirurgie bariatrique et intestinale

La chirurgie bariatrique est une chirurgie digestive ayant pour but la perte pondérale, indiquée chez certains patients présentant une obésité. L'obésité est une pathologie entraînant une modification du bilan thyroïdien, avec un taux de TSH et de T3 souvent augmentés, probablement en raison de la stimulation de la thyroïde par les adipocytokines produites par le tissu adipeux. Malgré tout, l'hypothyroïdie est fréquente dans cette population, pour laquelle les besoins en lévothyroxine sont souvent élevés, puisqu'ils sont corrélés au poids. La chirurgie bariatrique entraîne des modifications de ces besoins encore mal comprises, puisque les résultats des études restent contradictoires (43). Les 2 types de chirurgies le plus réalisées sont la sleeve gastrectomie et le bypass gastrique en Y. La sleeve est une technique restrictive au cours de laquelle les 2 tiers de l'estomac sont réséqués, dont le fundus, où la majorité de l'acidité gastrique est produite. Cela conduit à une augmentation du pH gastrique, et expliquerait la malabsorption de la lévothyroxine dans ce contexte (17,39). Le bypass en Y est une technique mal-absorptive qui consiste à créer un estomac de taille réduite, et à contourner l'intestin grêle, afin d'entraîner une malabsorption des nutriments et favoriser la perte de poids. La nature de ce montage est donc susceptible de causer une malabsorption de la lévothyroxine (18,26). D'autres mécanismes sont suspectés d'être en cause dans l'augmentation des besoins en lévothyroxine à la suite d'une chirurgie bariatrique, comme l'accélération du transit intestinal, la modification de la motilité intestinale et l'altération de la bile et de la composition du microbiote intestinal (17). La perte de poids rapide peut modifier temporairement les paramètres du bilan thyroïdien avec une diminution de la T3L, de la TSH voire de la T4L chez les patients sans pathologie thyroïdienne. Enfin, la perte de poids significative et la diminution de l'IMC chez ces patients contribue aux nombreux changements de dose, souvent à la baisse : il est donc plus pertinent de baser les études sur une dose-poids.

Rubio et al ont démontré en 2012 qu'après un bypass en Y, l'absorption de la lévothyroxine ne diminue pas, mais que le temps d'absorption est prolongé. Dans l'étude de *Gkotsina et al* publiée en 2013, l'absorption en lévothyroxine était améliorée après une sleeve,

mais pas après un bypass en Y (18,26,41). La méta-analyse de *Guan et al* (2017), regroupant les résultats de 24 études, mettait en évidence une diminution significative de la TSH et de la T3 post chirurgie bariatrique, sans modification de la T4. De plus, l'étude de *Fazylov et al* (2008) montrait une amélioration de l'équilibre de l'hypothyroïdie chez 35% des patients et une résolution chez 15% d'entre eux, après une chirurgie bariatrique. Dans l'étude de *Duran et al*, publiée en 2019, l'hypothyroïdie subclinique était résolutive chez 87% des patients 1 an après un bypass en Y (43). A l'inverse, dans les études de *Pirola et al* (2013) et de *Fallahi et al* (2017), une TSH significativement augmentée était retrouvée à la suite d'un bypass (18,26). Enfin, *Sundaram et al* (2013), *Fierabracci et al* (2016) et *Richou et al* (2020) ont mis en évidence une diminution de la dose totale de lévothyroxine, mais pas de la dose-poids, après une sleeve gastrectomie (17,18,46). Malgré des résultats inconsistants concernant l'absorption de la lévothyroxine, il est important de souligner que la chirurgie bariatrique semble permettre de diminuer la dose totale de lévothyroxine, voire de guérir certaines hypothyroïdies, probablement en lien avec la perte de poids et la diminution de l'IMC, ce qui est une conséquence positive de cette thérapeutique.

Les autres types de chirurgies intestinales peuvent aussi avoir un effet sur l'absorption de la lévothyroxine. Le syndrome du grêle court est un syndrome de malabsorption qui peut être secondaire à une malformation congénitale ou à une résection chirurgicale de l'intestin grêle. Il a pour conséquence une réduction de la surface intestinale d'absorption, une altération de la motilité intestinale et une modification du microbiote intestinal, qui peuvent entraîner une malabsorption de la lévothyroxine. L'étude de *Stone et al*, publiée en 1984, montrait une diminution de l'absorption de lévothyroxine chez 5 patients ayant un syndrome du grêle court, en comparaison avec 2 sujets sains, indépendamment de la longueur d'intestin restante (17,41). Une chirurgie intéressant le colon ne devrait pas avoir de conséquence sur l'absorption de lévothyroxine, étant donné que cette dernière a lieu dans l'intestin grêle. Cependant, *Jauk et al* (2000) ont rapporté le cas d'une patiente de 50 ans chez qui aucune cause n'a été retrouvée pour le déséquilibre de son bilan thyroïdien, hormis un antécédant de chirurgie du colon pour une obstruction inflammatoire. Sa TSH était élevée à 36,3 mUI/l malgré 300 µg/j de lévothyroxine, et le test d'absorption à la lévothyroxine ne retrouvait pas d'augmentation significative de T4. Le bilan étiologique (biologique, endoscopique, histologique) était revenu négatif, et le bilan thyroïdien se normalisait sous lévothyroxine IV, mais les auteurs rapportaient avoir exclu une mauvaise observance. Des études sont nécessaires pour conclure sur l'influence d'une chirurgie du colon sur l'absorption de la lévothyroxine (47).

2.4.6/Autres pathologies digestives

La giardase est une infection parasitaire commune de l'intestin grêle causée par le parasite *Giardia intestinalis* ou *Giardia lamblia*. Sa prévalence varie de 3-5% dans les pays du nord de l'Europe à 5-20% en Asie, et sa fréquence est plus élevée chez les enfants et dans les environnements ayant de mauvaises conditions sanitaires. La malabsorption des médicaments est une complication connue de cette pathologie, qui cause une inflammation de la muqueuse intestinale et une altération des entérocytes de l'intestin grêle. Les manifestations cliniques peuvent être des diarrhées et douleur abdominales, mais la plupart des patients sont asymptomatiques. Le diagnostic repose le plus souvent sur une coproculture, bien que sa sensibilité soit sous optimale (73% pour 1 test et 85% pour 3 tests). Le traitement repose sur le métronidazole, secnidazole ou tinidazole, et permet une normalisation des besoins en lévothyroxine après l'éradication du parasite (17,40,48). En 1996, *Seppel et al* ont été les premiers à rapporter un cas de malabsorption en lévothyroxine dû à une infection chronique par giardase. Le diagnostic avait été confirmé par une biopsie du jéjunum, et le traitement par métronidazole avait permis une normalisation du bilan thyroïdien (26,41). Un cas similaire a été rapporté par *de Figueiredo Radaeli et Diehl* en 2011. Il s'agissait d'une patiente brésilienne de 57 ans, ayant présenté, à 2 ans d'intervalle, 2 épisodes digestifs avec coproculture positive (une fois à *Giardia lamblia*) associés à une élévation inexplicée de la TSH. Ses besoins en lévothyroxine s'étaient normalisés après le traitement antiparasitaire (48).

La gastroparésie est un trouble fonctionnel digestif qui se définit par un ralentissement de la vidange gastrique en l'absence d'obstruction mécanique, et peut être d'origine diabétique, post chirurgicale neurologique ou idiopathique. Sa fréquence est rare, puisqu'elle est estimée à 38/100.000 chez les femmes, et 9/100.000 chez les hommes (17,40). La présence prolongée du bol alimentaire dans l'estomac est la cause de la diminution de l'absorption de la lévothyroxine dans cette pathologie. Les études réalisées sur le sujet sont des rapports de cas. L'étude d'*Os et al* (2015) concernait un patient âgé dont la dose de lévothyroxine était élevée à 2,7 µg/kg/j, avec un bilan étiologique négatif en dehors de la découverte d'une gastroparésie. *Kim et al* (2015) montraient une absence d'élévation significative de la T4 lors d'un test d'absorption à la lévothyroxine chez une patiente enceinte atteinte d'une gastroparésie secondaire à un diabète de type 1. Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude de *Reardon et al* (2016), chez une patiente de 42 ans présentant également une gastroparésie secondaire à un diabète de type 1. Enfin, *Lobasso et al* (2017) ont décrit une hypothyroïdie sévère réfractaire, secondaire à une

sclérodémie systémique avec une dysfonction de la motilité œsophagienne, suggérant que la motilité de l'intégralité du système digestif a un impact sur l'absorption de la lévothyroxine (17,49).

2.5/Autres

Il est suspecté que l'âge ait un impact sur les besoins en lévothyroxine. *Hays et Nielsen* (1994) ont montré une diminution significative de l'absorption de la lévothyroxine de 9,4% ($p < 0,001$) chez les patients âgés de plus de 70 ans, avec une absorption moyenne à $62,8 \pm 13,5\%$ contre $69,3 \pm 11,9\%$ chez les patients âgés de 21 à 69 ans, en utilisant la méthode double isotope (50).

La pharmacocinétique de la lévothyroxine serait différente chez les patients en situation d'obésité. En 2011, *Michalaki et al* ont étudié ces paramètres chez 38 patients obèses euthyroïdiens et 24 sujets contrôle, en utilisant un test d'absorption à la lévothyroxine. Ils ont mis en évidence un taux de TSH et de T4 de base significativement plus élevé chez les patients obèses, et un taux de T3 similaire dans les 2 groupes. L'aire sous la courbe de la concentration de T4 et la concentration maximale de T4 étaient diminuées significativement chez les patients obèses, et le temps pour atteindre la concentration maximale de T4 était significativement augmenté chez ces patients. Enfin, le volume plasmatique était significativement plus élevé chez les patients obèses (51). Yu et al (2019) ont également montré que la TSH était corrélée positivement à l'IMC (43).

Un besoin en lévothyroxine plus important de 50% lors de la grossesse a été observé dans les études de *Mandel et al* en 1990, *Alexander et al* en 2004 et *Leung et al* en 2012. Cela s'explique par l'augmentation du taux d'œstrogène dans ce contexte, qui majore la concentration de TBG et diminue le taux d'hormones thyroïdiennes libres, ainsi que par le passage transplacentaire de la lévothyroxine et la présence de la désiodase de type 3 dans le placenta qui augmente le catabolisme de la lévothyroxine (15,18,30,52).

La cirrhose et les pathologies hépatiques obstructives peuvent augmenter les besoins en lévothyroxine en augmentant la concentration plasmatique d'œstrogène, ce qui augmente le taux de TBG, et en altérant la circulation entéro-hépatique (15,17).

L'insuffisance pancréatique cause une stéatorrhée secondaire à la diminution de la lipase, ce qui majore l'excrétion de thyroxine dans les selles et augmente les besoins en lévothyroxine. Cette pathologie est fréquemment causée par la mucoviscidose (17).

Le syndrome néphrotique est caractérisé par une hypoalbuminémie et une protéinurie élevée, ce qui favorise l'excrétion rénale de la T4 liée aux protéines plasmatiques (15,18).

Dans certains cas d'hypothyroïdie sévère, il est suspecté que l'œdème intestinal altère l'absorption de la lévothyroxine (53).

Les autres causes de majoration des besoins en lévothyroxine mentionnées dans la littérature sont : les patients ayant une mauvaise conversion de T4 en T3 pour des raisons génétiques, le syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes, les entéropathies exsudatives, l'ischémie mésentérique (9,52).

Aucune cause à la malabsorption en lévothyroxine n'est retrouvée chez 10-20% des patients nécessitant des doses supra-physiologiques de lévothyroxine (52).

3/Inobservance thérapeutique et pseudo-malabsorption

L'observance est définie dans la plupart des études comme le fait de prendre au moins 80% du traitement prescrit. La non-observance concerne 40 à 50% des patients suivis pour une maladie chronique, comme l'hypothyroïdie, allant de quelques sauts de prise, à une absence totale d'administration du traitement. Les facteurs associés avec une mauvaise observance sont : un âge avancé, un niveau d'éducation peu élevé, un suivi irrégulier, une absence de symptômes, la co-administration de plusieurs traitements, des conditions de prise spécifiques (comme la prise à jeun), plusieurs prises quotidiennes, une mauvaise relation patient-soignant (15,54). De plus, une forme de déni de cette inobservance peut se mettre en place, et beaucoup de patients la nient, rendant son diagnostic plus difficile (55). Ainsi, les problèmes d'observance sont mis en cause chez jusqu'à 90% des patients ayant une TSH élevée de manière inexplicée (56).

Le terme de « pseudo-malabsorption » a été introduit par *Ain et al* en 1991, à la suite de l'évaluation de 4 patients ayant une TSH élevée de manière persistante. Ils le définissent comme un trouble factice psychiatrique au cours duquel les patients présentent une non-observance avec intention de tromperie (mensonges sur les symptômes, multiples hospitalisations sans raison spécifique). Leur identité psychologique étant ancrée dans leur statut de patient, ils font de nombreux efforts pour rester malades. Cette pathologie est à distinguer de la simple mauvaise observance, et sa prévalence n'est pas connue. A noter que l'hypothyroïdie favorise le développement de pathologies psychiatriques (57–62).

De nombreux cas d'inobservance thérapeutique et de pseudo-malabsorption ont été rapportés dans la littérature. Ce sont des diagnostics d'élimination, il est nécessaire d'avoir exclu toutes les autres causes d'hypothyroïdie réfractaires avant de pouvoir les poser.

Un outil intéressant dans ce contexte est le test d'absorption en lévothyroxine. Il permet de faire la différence entre une malabsorption en lévothyroxine, orientant vers une pathologie organique, et une absorption normale en lévothyroxine, aidant à identifier les problèmes de compliance sans confrontation directe avec le patient, pouvant s'avérer contre-productive. Dans certains cas, la simple réalisation de ce test permet d'améliorer l'observance des patients et de normaliser la TSH au cours du suivi, sans modification thérapeutique. Si le praticien suspecte une pseudo-malabsorption, il sera alors intéressant d'orienter le patient vers un psychiatre, afin de réaliser un bilan plus approfondi. En cas de suspicion de non prise de la dose de charge au

cours du test, il est possible de mettre en place une surveillance pendant toute sa durée, idéalement dans une salle avec d'autres patients, pour que le patient ne se sente pas visé par cette mesure, et de donner des comprimés écrasés, plus difficiles à recracher. Enfin, il est important de rester vigilant à l'augmentation de la dose de lévothyroxine chez les patients non compliants, puisqu'ils pourraient se retrouver en situation de thyrotoxicose s'ils venaient à décider d'améliorer leur observance d'une dose non adaptée (53,55,57-75).

4/Tests d'absorption à la lévothyroxine

4.1/Méthodes isotopique et non isotopique

Le test d'absorption en lévothyroxine est un moyen sûr et non invasif permettant d'identifier les patients présentant une malabsorption en lévothyroxine. Il est principalement utilisé en cas d'hypothyroïdie réfractaire, définie par une TSH élevée de manière persistante malgré une dose poids de lévothyroxine supérieure à 1,9 µg/kg/j. Cependant, les protocoles décrits dans la littérature sont variés et non standardisés.

La première méthode utilisée pour estimer l'absorption de lévothyroxine, nommée méthode à double isotope, a été développée par Hays en 1968, et reposait sur l'utilisation d'iode radioactive. Elle consistait à administrer conjointement de la lévothyroxine marquée à l'iode 125 per os, et de la lévothyroxine marquée à l'iode 131 par voie intra veineuse, puis de calculer le ratio iode 125/iode131 pour estimer le taux d'absorption. Certains protocoles utilisent le dosage de l'aire sous la courbe de concentration de T4 radioactive (T4*) sur 24h, et d'autres utilisent la concentration de T4* à 24h, plus facilement réalisable.

La méthode non isotopique, qui est celle utilisée dans la pratique clinique, a été développée par *Greenstadt et al* en 1982. En effet, ces derniers ont montré que l'élévation de la T4 totale après une dose de charge de lévothyroxine était corrélée de manière significative au taux d'absorption retrouvé en utilisant la méthode isotopique. Cela s'explique par le fait que la distribution de la thyroxine dans les secteurs vasculaire et splanchnique se fait dans les quelques heures après l'ingestion, rendant la variation de T4 totale proportionnelle à la quantité absorbée (13,14,16,50).

4.2/Protocoles utilisés dans la littérature (méthode non isotopique)

Dans la majorité des études, la dose de charge en lévothyroxine est prise sous forme de comprimé, le matin à jeun depuis la nuit précédente. Certaines équipes demandent aux patients de rester à jeun pendant la durée du test, mais cela peut être difficile à poursuivre pendant plusieurs heures.

La plupart du temps, une dose de 1000 µg est utilisée, mais une dose aussi élevée n'est pas anodine, et n'est pas forcément nécessaire pour évaluer l'absorption. En effet, dans certaines

études utilisant cette dose, les patients atteints de pathologies cardiaque sont exclus par prudence, ce qui rend les résultats moins représentatifs. D'autres études choisissent une dose moins élevée, choisie selon l'IMC et l'âge du patient. Très peu d'études utilisent la dose quotidienne du patient.

Sur le plan biologique, un bilan thyroïdien de base est réalisé, comprenant la TSH et la T4L et/ou la T4T. La T3L est parfois dosée également. Durant le test, la T4L et/ou la T4T sont dosées toutes les 30min à 1h pendant une durée variable, en général 4h à 6h. Selon l'étude de *Ching Sun et al*, publiée en 2014, les concentrations de T4T et T4L seraient fortement corrélées au cours du test d'absorption en lévothyroxine ($r = 0,88$, $p < 0,001$). Dans certaines études, comme celles de *Gonzales et al* (2019) et *Santos Monteiro et al* (2022), la TSH est dosée à l'issue du test (en général à 6h de l'ingestion), dans l'hypothèse d'un blocage précoce de la TSH préformée dans l'hypophyse à la suite de l'ingestion de lévothyroxine. Cependant, ces auteurs ont conclu que ce dosage n'était pas utile en pratique.

Plusieurs méthodes sont utilisées pour déterminer la normalité du test d'absorption. La plus utilisée repose sur l'utilisation d'une formule se basant sur le volume de distribution estimé à partir de l'IMC, développée par *Nicoloff et al* en 1972, pour estimer un taux d'absorption en lévothyroxine :

$$\frac{[\text{Pic de T4T } (\mu\text{g/dl}) - \text{T4T de base } (\mu\text{g/dl})] \times \text{Vd (dl)}}{\text{Dose de lévothyroxine } (\mu\text{g})} \times 100 \text{ avec } \text{Vd} = 0,442 \times \text{IMC}$$

Le seuil classiquement utilisé pour définir une absorption normale avec cette formule est un taux supérieur à 60%. (53,55–57,59–78).

Les autres méthodes rapportées dans la littérature pour définir la normalité du test d'absorption sont :

- Une augmentation du taux de T4L de base d'au moins 2,5 fois au pic (56,60,68,69,72,74,76).
- Une augmentation du taux de T4L de base d'au moins 50% au pic (75).
- Une augmentation du taux de T4L de base de plus de 0,4 ng/dl au pic (sensibilité de 97% et spécificité de 80% selon *Ghosh et al* en 2020) (68).
- Un taux de T4L supérieur à la limite supérieure de la norme et augmenté d'au moins 20 pmol/l au pic par rapport au taux de base (67).
- Une estimation du taux d'absorption en admettant que 10% d'absorption correspondent à une élévation du taux de T4T de 10,4 nmol/l (57,62).

- *Alhassan et al* (2023) ont défini les seuils suivants, permettant de diagnostiquer une malabsorption avec une sensibilité de 88,8%, spécificité de 15,4%, valeur prédictive positive de 80% et valeur prédictive négative de 91,6% :

- Absorption normale en cas d'augmentation du taux de T4L de plus de 0,1 ng/dl entre la base et le pic, associée à une augmentation du taux de T4T de plus de 5,6 µg/dl entre la base et le pic.
- Malabsorption en cas d'augmentation du taux de T4L de moins de 0,5 ng/dl entre la base et le pic, associée à une augmentation du taux de T4T de moins de 5,6 µg/dl entre la base et le pic (76).

Ils ont pu déterminer ces seuils en utilisant un test d'absorption long qu'ils considéraient comme le gold standard, en dosant la TSH après 4 semaines de traitement supervisé par une dose hebdomadaire de lévothyroxine per os à la dose de 1,9 µg/kg/j multipliée par 7. Les patients ayant une TSH normalisée à l'issue de ce test étaient considérés comme ayant une absorption normale.

Il est possible de réaliser un test d'absorption au paracétamol en même temps que le test d'absorption à la lévothyroxine. Du fait des différences entre les mécanismes d'absorption de ces traitements, une malabsorption des 2 sera retrouvée chez les patients ayant une dysfonction intestinale sévère. Le test d'absorption au paracétamol est un marqueur de la vidange gastrique, et le paracétamol est absorbé plus rapidement que la lévothyroxine, il sera donc moins influencé par des éventuels vomissements provoqués au décours de la prise du traitement chez un patient présentant une pseudo-malabsorption. Un test au paracétamol normal associé à un test à la lévothyroxine anormal est plutôt en faveur d'un problème de compliance (56,74).

5/Modalités alternatives de traitement

Le traitement recommandé pour l'hypothyroïdie, et mis en place en 1^{ère} intention chez la grande majorité des patients, est la lévothyroxine quotidienne sous forme de comprimés à une dose de 1,6 µg/kg/jour. Cette modalité de traitement convient à la plupart des patients, et leur permet de normaliser leur bilan thyroïdien, ainsi que de faire disparaître leurs symptômes liés à l'hypothyroïdie, s'ils en avaient. Cependant, pour une partie de la population, une modalité de traitement différente pourrait s'avérer plus adaptée, que ce soit en cas de pathologie causant une malabsorption, ou en cas de problème d'observance. Ces différentes options thérapeutiques permettraient d'individualiser le traitement et idéalement d'améliorer l'observance, qui est la première cause d'élévation persistante de la TSH en cas d'hypothyroïdie par atteinte de la glande thyroïdienne.

5.1/Autres modes d'administration

5.1.1/Nouvelles formulations per os

La lévothyroxine sous forme de solution buvable en gouttes contient le principe actif dissous dans du glycérol et de l'éthanol. Elle conduirait à moins de variations de concentration plasmatique de T4, et aurait moins d'interférence avec le pH gastrique et la nourriture que la lévothyroxine en comprimé, étant donné qu'elle ne requière pas de dissolution gastrique (12,18,23,26,30,56,62,66,71,79–81). L'étude de *Yue et al*, publiée en 2012, évaluant la pharmacocinétique de cette formulation en comparaison avec les comprimés et les gélules, retrouvait une concentration maximale de T4L et une aire sous la courbe de la concentration de T4L à 48h similaire entre les 3 groupes. Toutefois, le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale était significativement diminué de 30 min pour la formulation liquide, et son aire sous la courbe de concentration de T4L à 2h était significativement augmenté (82). Il a été montré dans plusieurs revues de la littératures que cette formulation permettait une normalisation de la TSH, alors que les comprimés étaient associés à une malabsorption à la même dose, dans les situations suivantes : lors de la prise de lévothyroxine concomitante à un repas ou un traitement causant classiquement une malabsorption (IPP, calcium, fer, nutrition entérale notamment), lors de la présence d'une pathologie digestive connue pour influencer l'absorption de lévothyroxine (infection à *H. Pylori*, gastrite chronique, chirurgie bariatrique, gastroparésie) (28,39,83). Un autre avantage de la formulation liquide est sa plus grande facilité

d'utilisation en pédiatrie, et chez les patients présentant des troubles de la déglutition (15,17,28,78,84). Un des inconvénients est la plus grande difficulté de prise que sous forme de comprimés : la manière correcte de prise est de compter les gouttes dans un verre d'eau puis de le boire, mais certains patients versent les gouttes directement dans leur bouche. Dans l'étude de *Benvenga et Di Bari*, publiée en 2017, la prise incorrecte de cette formulation conduisait à une TSH similaire à celle retrouvée avec les comprimés, qui était 3 fois plus élevée que celle retrouvée avec les gouttes prises correctement, à la même dose (85). Le goût est également un facteur qui pourrait déplaire à certains patients (15). Enfin, cette formulation est plus chère que les comprimés, mais conduit à une moindre variabilité de TSH et donc à moins de changements de dose : une analyse de coût serait intéressante à réaliser (40). A noter que la solution buvable de lévothyroxine peut être préparée en pharmacie en diluant des comprimés écrasés dans du glycérol, à moindre coût (79).

Les gélules de lévothyroxine contiennent le principe actif dissous dans de la glycérine et encapsulé dans une matrice gélatineuse. Elles préviennent la liaison de la lévothyroxine à d'autres substances dans l'estomac, sont protégées du pH gastrique, et ont un meilleur profil de dissolution que les comprimés, ce qui leur permet d'avoir un meilleur taux d'absorption (18,26,71,81). Leur effet dans le cadre de l'alimentation, des traitements, et pathologies digestives interférant avec l'absorption de lévothyroxine a été moins étudié que celui de la formulation liquide, mais les études qui ont été effectuées concluent également à leur meilleure efficacité que les comprimés dans ce contexte (12,17,23,28,30,39,80,83,84). Les gélules sont aussi plus chères que les comprimés, et non remboursées en France, ce pour quoi elles ne sont pas prescrites aussi fréquemment, mais pourraient s'avérer utiles afin de limiter le nombre d'adaptations de dose nécessaires (15,40,78,79).

5.1.2/Parentérale

La lévothyroxine par voie intra veineuse s'utilise dans les cas où l'administration per os est impossible, notamment en réanimation, et est le traitement de première ligne du myxœdème (ou du coma myxœdémateux). Elle n'est pas recommandée pour le traitement au long cours de l'hypothyroïdie. La dose nécessaire pour restaurer l'euthyroïdie correspond en général à 70-80% de la dose per os (9,15,78,86). Dans plusieurs cas rapportés dans la littérature, cette voie est utilisée dans les cas d'hypothyroïdie réfractaire traitée par lévothyroxine per os, et permet la normalisation du bilan thyroïdien (47,58,61,70–72).

La voie intra musculaire est une alternative mise en place dans les situations de myxœdème (et voie IV non disponible), troubles de la déglutition et hypothyroïdie réfractaire. Elle est préférée à la voie IV dans ce dernier cas, puisqu'elle est mieux adaptée à un usage sur le long terme. En général, l'administration se fait 1 à 2 fois par semaine (15,78). Comme pour l'administration IV, l'administration IM a été utilisée dans plusieurs observations d'hypothyroïdie réfractaire rapportés dans la littérature pour normaliser la TSH (66,69,86).

La voie sous cutanée a été moins étudiée, mais pourrait être utilisée dans les mêmes indications que la voie IM. Elle libèrerait la lévothyroxine plus lentement que cette dernière, et produirait moins de fluctuations de la TSH. De plus, les patients pourraient réaliser les injections eux-mêmes. Davantage d'études sur le sujet sont nécessaires (15,47).

5.1.3/Autres

La lévothyroxine existe également sous forme de suppositoire ou de lavement, pour une administration rectale. Cette voie peut être utilisée en cas d'impossibilité d'administration per os et intraveineuse. Elle nécessite de doubler la dose per os, du fait d'une moins bonne absorption rectale de la lévothyroxine, en lien avec un pH élevé et une moindre expression de transporteurs (15,78).

De manière plus anecdotique, la lévothyroxine peut être administrée par voie respiratoire par inhalation, et par voie cutanée sous forme de crème. Ces voies ne sont pas utilisées dans la pratique clinique (15).

5.2/Fréquence de prise

La lévothyroxine est habituellement prise quotidiennement, mais il est possible de mettre en place une administration hebdomadaire tout en maintenant un bilan thyroïdien normal. Cela s'explique par la longue demi-vie de la T4, qui est de 7 jours, et la bonne tolérance de doses élevées de lévothyroxine jusqu'à 3 mg. L'étude randomisée en crossover de *Grebe et al*, publiée en 1997, compare les bilans thyroïdiens de patients prenant la lévothyroxine per os quotidiennement et de façon hebdomadaire, avec une dose égale à la dose quotidienne multipliée par 7. Elle retrouvait une bonne tolérance de la prise hebdomadaire, et des paramètres biologiques similaires dans les 2 groupes, hormis une TSH légèrement plus élevée à 6,61 mUI/l

dans le groupe de la prise hebdomadaire contre 3,92 mUI/l dans le groupe de la prise quotidienne. Les auteurs ont conclu qu'en cas de prise hebdomadaire, il fallait prescrire une dose un peu plus élevée que 7 fois la dose quotidienne. Il n'est pas recommandé d'utiliser cette modalité de prise en cas de grossesse, chez les patients âgés et chez les patients présentant une pathologie cardiaque, du fait des connaissances limitées sur le sujet dans ces populations (8,9,18,61,64,71,87). De nombreuses études ont rapporté une normalisation de la TSH avec une prise hebdomadaire de lévothyroxine PO, IV ou IM supervisée dans des cas d'hypothyroïdie réfractaire (53,54,58,60,65,66,69,70,72,75,86,88).

5.3/Association à la T3

10 à 15% des patients traités par lévothyroxine présentent des symptômes pouvant être mis en lien avec un état d'hypothyroïdie tissulaire ou cellulaire, malgré une TSH dans les normes. L'hypothèse principale expliquant cette symptomatologie est la diminution du rapport T3/T4, et de la concentration de T3 au niveau tissulaire chez ces patients, du fait d'un rétrocontrôle négatif sur les désiodases d'un taux élevé de T4. En effet, plusieurs études ont mis en évidence une réduction du taux de T3 de 10-15% lors d'un traitement par lévothyroxine. Cependant, la dose requise de lévothyroxine pour normaliser le taux de T3 conduirait à une diminution du taux de TSH.

Les symptômes de l'hypothyroïdie étant aspécifiques, il convient de rechercher une autre étiologie avant de la mettre en cause. Si le bilan étiologique revient négatif, il a été proposé de mettre en place un traitement combiné par association de T4 et de T3, mais cela reste controversé du fait d'une absence d'efficacité sur les symptômes et sur la qualité de vie retrouvée dans la plupart des études. Toutefois, certains patients indiquent préférer cette modalité de traitement. Dans quelques études, le traitement combiné semble efficace dans les sous-groupes de patients ayant la symptomatologie la plus prononcée, notamment dépressive. Les autres patients suspectés de pouvoir bénéficier de ce traitement sont ceux avec un polymorphisme de la désiodase D2, dont le rôle principal est de convertir la T4 en T3, mais davantage d'études sur le sujet sont nécessaires.

En cas de mise en place du traitement combiné, le ratio idéal de T4/T3 n'est pas connu. Il est de 14/1 chez les sujets euthyroïdiens. En pratique, l'équivalence de 50 µg de T4 pour 12,5 µg de T3 est utilisée la plupart du temps, et la dose de T3 est en général répartie en 2 à 3 prises

par jour du fait de sa demi-vie courte. La prudence est recommandée lors de l'utilisation de ce traitement, notamment vis-à-vis des risques de thyrotoxicose, d'arythmie et d'ostéoporose. Pour cette raison, il n'est pas recommandé de l'introduire chez les enfants, les patients âgés, les femmes enceintes et les patients atteints de pathologies cardiaques (5,6,8,11,15,89–96).

DEUXIEME PARTIE : ETUDE

De nombreux patients requièrent une dose de lévothyroxine élevée ($> 1,9 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$) pour normaliser leur bilan thyroïdien, et certains n'y parviennent pas malgré l'augmentation constante de la dose. L'hypothyroïdie réfractaire est définie dans la plupart des études comme une élévation persistante de la TSH pendant au moins 6 mois malgré une dose de lévothyroxine supérieure à $1,9 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$. Cette problématique est commune en consultation de médecine générale et d'Endocrinologie. La cause principale est la non-observance du traitement, mais il convient d'évoquer les étiologies conduisant à un trouble de l'absorption de la lévothyroxine avant de conclure à ce diagnostic. L'objectif du test d'absorption de la lévothyroxine est de différencier les patients avec un défaut de compliance de ceux ayant un trouble de l'absorption de la lévothyroxine.

Notre étude rétrospective a pour objectif d'analyser les données de patients ayant réalisé un test d'absorption en lévothyroxine, avec leur profil d'absorption, leur bilan thyroïdien et les différentes étiologies mises en évidence. Pour faciliter la réalisation du test, nous proposons également de simplifier son protocole afin de pouvoir le réaliser en ambulatoire.

1/Patients et méthodes

Nous avons réalisé une étude de recherche clinique observationnelle, descriptive, rétrospective et monocentrique au CHU de Toulouse.

1.1/Population étudiée

Nous avons inclus tous les patients ayant bénéficié d'un test d'absorption de la lévothyroxine en hospitalisation dans le service d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques du CHU Larrey, à Toulouse, entre le 01/01/2006 et le 31/12/2023.

Ces patients avaient été adressés en hospitalisation pour la réalisation du test d'absorption de la lévothyroxine principalement à la suite de consultations d'endocrinologie (au CHU ou en libéral) ou de médecine générale. Ils poursuivaient un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes pour différentes pathologies thyroïdiennes. Lors de la consultation d'adressage, ils présentaient une dose de lévothyroxine inhabituellement élevée pour normaliser la TSH, ou une TSH élevée malgré l'augmentation constante de la dose de lévothyroxine.

1.2/Réalisation du test

Les patients étaient hospitalisés pendant 48 heures et le test d'absorption de la lévothyroxine débutait le lendemain de leur arrivée en hospitalisation.

La dose de lévothyroxine, définie le plus souvent comme la dose et galénique habituelle du patient, était donnée aux patients à 8h, à jeun depuis la veille à minuit, avec un verre d'eau de 200 ml. La prise du traitement était réalisée sous la surveillance d'une infirmière, qui contrôlait la tension artérielle et la fréquence cardiaque lors du test. Le petit déjeuner était servi 30 minutes après l'administration de la dose de charge.

1.3/Données recueillies

Les données ont été recueillies de façon rétrospective, à partir des comptes rendus d'hospitalisation, résultats biologiques et comptes rendus d'examen (informatiques et papiers).

Les données cliniques suivantes ont été relevées : âge, sexe, poids, IMC, étiologie de l'hypothyroïdie, antécédent de cancer thyroïdien, forme et posologie du traitement par hormones thyroïdiennes, antécédents médicaux, chirurgicaux et traitements associés connus pour altérer l'absorption de la lévothyroxine, qualité de l'observance du traitement par lévothyroxine selon le patient lui-même.

Les dosages hormonaux suivants ont été recueillis :

- TSH à J0 prélevée à 8h avant la prise de lévothyroxine et TSH à J1 prélevée à 8h le lendemain de la prise de lévothyroxine. Elle était analysée par méthode de dosage immuno-métrique type sandwich puis détection par chimiluminescence directe.
- T4 totale et T4 libre prélevés à 8h avant la prise de lévothyroxine puis toutes les 2h pendant 24h, jusqu'à 8h le lendemain. Elles étaient analysées par immuno-analyse par compétition en 2 étapes puis détection par chimiluminescence directe. Les dosages étaient réalisés sur les automates ACS-180 jusqu'en 2007, Advia Centaur jusqu'en 2013 et Cobas8000 depuis 2013.

Le taux d'absorption de la lévothyroxine était calculé selon la formule suivante, utilisée dans la littérature :

$$\frac{[\text{Pic de T4T } (\mu\text{g/dl}) - \text{T4T de base } (\mu\text{g/dl})] \times \text{Vd (dl)}}{\text{Dose de lévothyroxine } (\mu\text{g})} \times 100 \text{ avec Vd} = 0,442 \times \text{IMC}$$

Un taux d'absorption normal était défini comme supérieur à 60%.

Les tests suivants, recherchant des pathologies digestives causant un trouble de l'absorption de la lévothyroxine, étaient réalisés de manière systématique :

- Maladie cœliaque : dosage d'anticorps anti-gliadine (jusqu'en 2010), anticorps anti-transglutaminases, anticorps anti-endomysium
- Gastrite auto-immune : dosage d'anticorps anti-estomac, anticorps anti-facteur intrinsèque
- Helicobacter Pylori : test à l'urée marquée au carbone 13 (Hélitest®) réalisé en laboratoire en ville

Certains patients ont pu bénéficier d'une fibroscopie oeso-gastro-duodénale, notamment lorsque les dosages d'anticorps et/ou l'Hélitest® étaient positifs. Nous avons relevé les résultats anatomopathologiques de cet examen, lorsqu'il a pu être réalisé : présence ou absence de gastrite, sévérité, présence ou absence d'atrophie, présence ou absence d'infection à

Helicobacter Pylori, présence ou absence de signes évocateurs de maladie cœliaque ou de gastrite auto-immune.

1.4/Analyses statistiques

Les données statistiques ont été effectuées avec le logiciel Stata. Les variables qualitatives (absence ou présence de la variable) et quantitatives discrètes sont exprimées en effectif (nombre absolu) et pourcentage. Les groupes ont été comparés en utilisant un test non paramétrique de Fisher

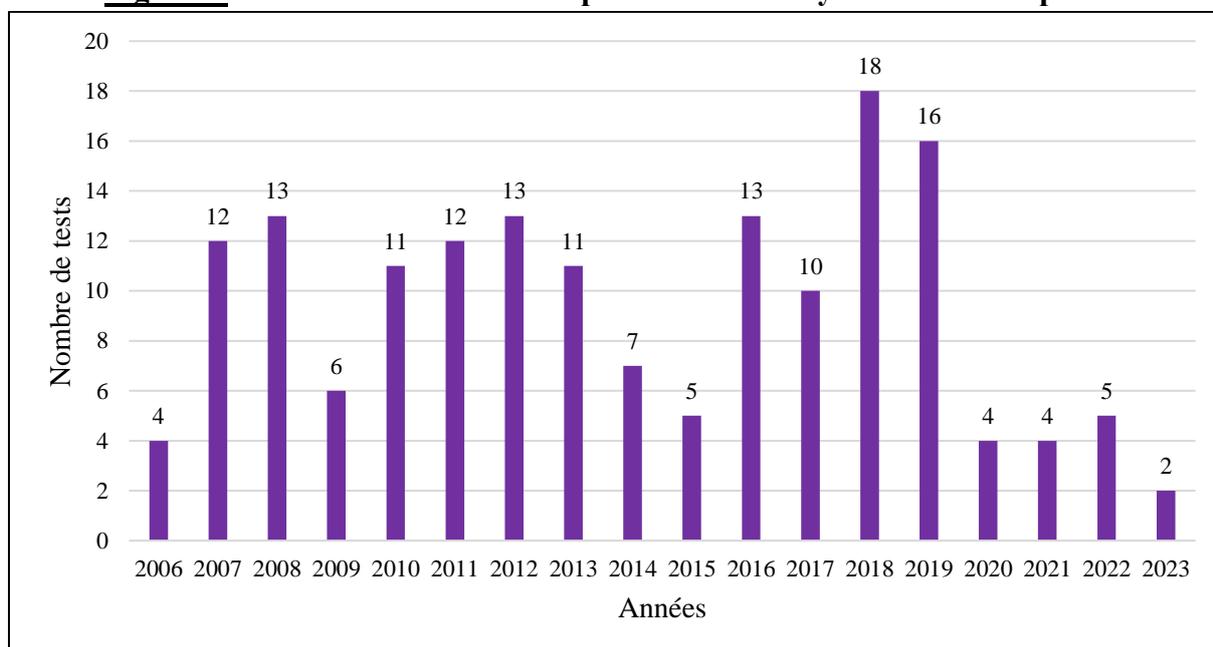
Les variables quantitatives continues sont données sous forme de moyenne \pm erreur standard, avec le maximum et le minimum associés. La comparaison de leur distribution a été réalisée par un test non paramétrique de Mann Whitney ou de Kruskal-Wallis selon le nombre de groupes à comparer. Les variables quantitatives ont été comparées par un test non paramétrique de Spearman.

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

2/Résultats

Nous avons inclus 143 patients ayant réalisé au moins un test d'absorption de la lévothyroxine dans le service d'Endocrinologie du CHU de Toulouse entre le 01/01/2006 et le 31/12/2023. Parmi eux, 11 ont réalisé 2 tests, 3 ont réalisé 3 tests et 1 a réalisé 7 tests, soit un total de 166 tests réalisés dans le service sur cette période et 9,76 tests par an en moyenne. Nous notons une diminution de nombre de tests entre 2019 (16) et 2020 (4), que nous attribuons à la pandémie liée à l'infection au COVID 19 au cours de laquelle certains examens de santé n'ont pu être réalisés (Figure 2).

Figure 2 : Nombre de tests d'absorption de la lévothyroxine réalisés par an



2.1/Caractéristiques de base

2.1.1/Caractéristiques de base de la population

Nos 143 patients étaient des femmes à 76,2% et des hommes à 23,8%, d'âge moyen de $42,2 \pm 1,3$ ans, avec un poids moyen de $70,2 \pm 1,46$ kg et un IMC moyen de $25,5 \pm 0,5$ kg/m² (Tableau 1).

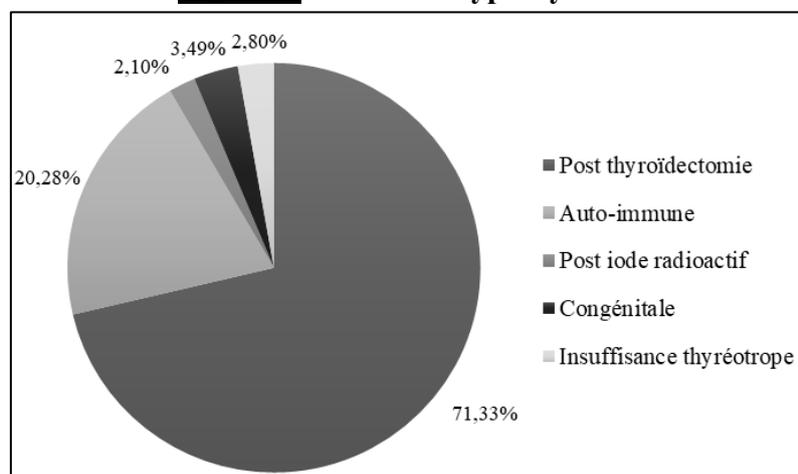
Concernant les causes de l'hypothyroïdie, elles étaient principalement représentées par une thyroïdectomie à 71% et à une auto-immunité à 20%. Les autres causes retrouvées étaient un traitement par iode radioactif à 2%, une hypothyroïdie congénitale à 3,5%, et une insuffisance thyroïdienne à 2,8% (Tableau 1, Figure 3).

Un cancer thyroïdien a été mis en évidence chez 29% de nos patients (Tableau 1).

Tableau 2: Caractéristiques des patients		
	Nombre (n=143)	Moyenne \pm erreur standard [min-max]
Sexe	143	
Femme	109 (76,22%)	
Homme	34 (23,78%)	
Age (années)	143	$42,23 \pm 1,26$ [14-80]
Poids (kg)	142	$70,18 \pm 1,64$ [43,5-160]
IMC (kg/m ²)	142	$25,54 \pm 0,52$ [17-48,44]
Causes hypothyroïdie	143	
Post thyroïdectomie	102 (71,33%)	
Auto-immune	29 (20,28%)	
Post iode radioactif	3 (2,10%)	
Congénitale	5 (3,49%)	
Insuffisance thyroïdienne	4 (2,80%)	
Cancer thyroïdien	143	
Oui	41 (28,67%)	
Non	102 (71,33%)	

Tableau 2 : Caractéristiques des patients

Figure 3 : Causes d'hypothyroïdie



2.1.2/Traitement au cours du test

Les patients étaient traités en majorité par comprimés de lévothyroxine à 87% lors de la réalisation des 166 tests d'absorption de la lévothyroxine. 1 des tests (0,6%) a été réalisé avec des capsules molles de lévothyroxine, et 15 d'entre eux (9%) ont été réalisés avec une solution liquide de lévothyroxine. Nous avons également réalisé 6 tests avec de la T3 : 5 avec un traitement combiné par T4 et T3 (3%), et 1 avec de la T3 seule (0,6%) (Tableau 2, Figure 4).

La dose de lévothyroxine moyenne était de $220 \pm 6 \mu\text{g}$, avec un minimum de $87,5 \mu\text{g}$ et un maximum de $550 \mu\text{g}$, et la dose poids moyenne de lévothyroxine était de $3,3 \pm 0,9 \mu\text{g/kg}$. La dose de T3 moyenne était de $44 \pm 8 \mu\text{g}$ (Tableau 2).

La dose poids de lévothyroxine était $> 2 \mu\text{g/kg}$ au cours de 149 tests soit 91,4% des 166 test : 126 soit 77,3% l'étaient avec une dose poids entre 2 et $4 \mu\text{g/kg}$; 17 soit 10,4% avec une dose poids entre 4 et $6 \mu\text{g/kg}$; et 6 soit 3,7% avec une dose poids $> 6 \mu\text{g/kg}$ (Tableau 2, Figure 5).

Tableau 3: Caractéristiques du traitement en lévothyroxine		
	Nombre (n=166)	Moyenne \pm erreur standard [min-max]
Traitement au cours du test	166	
Comprimé de lévothyroxine	144 (86,75%)	
Capsule molle de lévothyroxine	1 (0,60%)	
Solution liquide de lévothyroxine	15 (9,04%)	
Traitement combiné T4+T3	5 (3,01%)	
T3 seule	1 (0,60%)	
Dose de lévothyroxine au cours du test (μg)	164	$220 \pm 6,17$ [87,5-550]
Dose de T3 au cours du test (μg)	6	$44 \pm 8,21$ [20-75]
Dose poids de lévothyroxine au cours du test ($\mu\text{g/kg}$)	163	$3,27 \pm 0,91$ [1,03-9,09]
< $2 \mu\text{g/kg}$	14 (8,59%)	
> $2 \mu\text{g/kg}$	149 (91,41%)	
2-4 $\mu\text{g/kg}$	126 (77,30%)	
4-6 $\mu\text{g/kg}$	17 (10,43%)	
> 6 $\mu\text{g/kg}$	6 (3,68%)	

Tableau 3 : Caractéristiques du traitement en lévothyroxine

Figure 4 : Traitement au cours du test

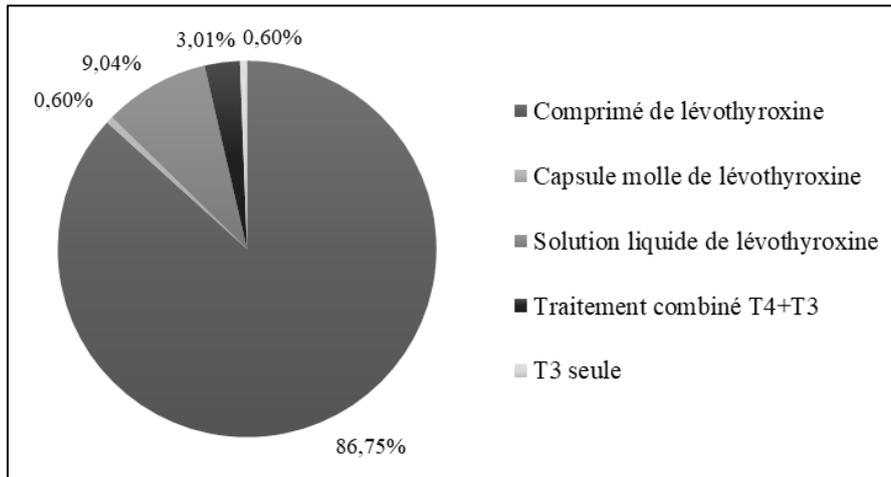
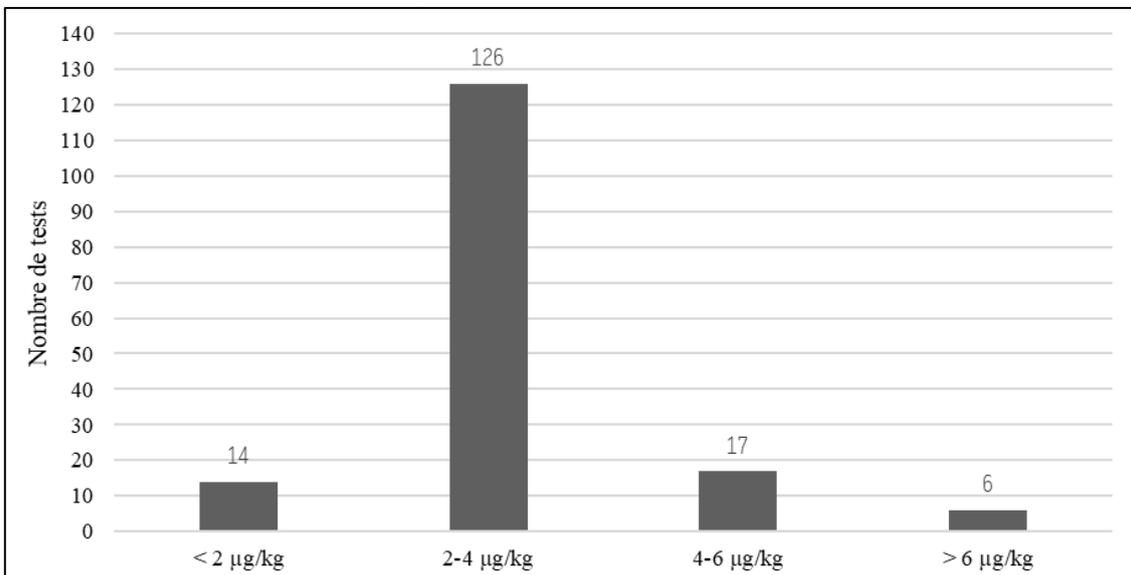


Figure 5 : Dose poids de lévothyroxine au cours du test



La dose et la dose poids de lévothyroxine étaient plus élevées après une thyroïdectomie, en moyenne à $226 \pm 7,9 \mu\text{g/j}$ et $3,4 \pm 0,1 \mu\text{g/kg}$ respectivement, que pour les hypothyroïdies de cause auto-immune, en moyenne à $209 \pm 10,5 \mu\text{g/j}$ et $3 \pm 0,2 \mu\text{g/kg}$ respectivement, mais de manière non significative (Tableau 3).

Tableau 4: Dose de lévothyroxine selon l'étiologie de l'hypothyroïdie

Etiologie	Nombre (n=150)	Dose de lévothyroxine (μg)		Dose poids de lévothyroxine ($\mu\text{g/kg}$)	
		Moyenne \pm Erreur standard	ρ	Moyenne \pm Erreur standard	ρ
Auto-immune	33	$209,47 \pm 10,56$	0,4576	$2,97 \pm 0,16$	0,768
Thyroïdectomie totale	117	$226,39 \pm 7,95$		$3,36 \pm 0,12$	

Tableau 4 : Dose de lévothyroxine selon l'étiologie de l'hypothyroïdie

La dose de lévothyroxine était plus élevée de manière significative avec $p = 0,0066$ lorsque les patients avaient un antécédent de cancer thyroïdien à $244 \pm 12,6 \mu\text{g/j}$ contre $212 \pm 7 \mu\text{g/j}$ en l'absence de cancer thyroïdien, et de manière non significative en ce qui concerne la dose poids, chez les patients ayant eu un cancer thyroïdien, à $3.4 \pm 0,1 \mu\text{g/kg}$ contre $3.2 \pm 0,1 \mu\text{g/kg}$ en l'absence de cancer thyroïdien (Tableau 4).

Tableau 5: Dose de lévothyroxine selon la présence de cancer thyroïdien						
Présence de cancer thyroïdien	Dose de lévothyroxine (μg)			Dose poids de lévothyroxine ($\mu\text{g/kg}$)		
	Nombre (n=162)	Moyenne \pm Erreur standard	p	Nombre (n=163)	Moyenne \pm Erreur standard	p
Oui	42	244,04 \pm 12,63	0,0066	42	3,40 \pm 0,14	0,0572
Non	120	212,30 \pm 7,00		121	3,23 \pm 0,11	

Tableau 5 : Dose de lévothyroxine selon la présence de cancer thyroïdien

2.1.3/Facteurs de malabsorption

Nous avons retrouvé un antécédent de **pathologie pouvant causer une malabsorption ou une augmentation des besoins en lévothyroxine** connu avant la réalisation du test d'absorption chez 14 patients soit 9,8% de nos 143 patients, au cours de 16 tests soit 9,6% des 166 tests :

- 2 patients avaient bénéficié d'une chirurgie bariatrique par bypass gastrique avec un antécédent de pullulation microbienne intestinale chez l'un d'entre eux
- 1 patient présentait une Maladie de Waldmann ou entéropathie exsudative
- 1 patient avaient eu une résection étendue du grêle ainsi qu'une hémicolectomie droite dans le cadre du traitement d'une tumeur neuroendocrine d'origine iléale.
- 1 patient avait une cirrhose biliaire primitive
- 1 patient avait une gastroparésie légère de stade 1 à la scintigraphie gastrique, et un diagnostic de maladie cœliaque posé par un gastro-entérologue avant la réalisation du test, avec un régime sans gluten en place.
- 1 patient présentait une maladie cœliaque qui avait été diagnostiquée au décours de ses 2 premiers tests dans le service, cet antécédent était donc connu avant la réalisation du 3^e test : la maladie était toujours active lors de sa dernière FOGD réalisée avant ce test.
- 1 patient était atteint de gastrite auto-immune, diagnostiquée 4 ans avant la réalisation du test

- 6 patients avaient réalisé une FOGD qui retrouvait une gastrite dans les quelques mois avant la réalisation de l'un de leur test dans le service, dont 3 avec infection à H. Pylori qui n'avait pas été éradiqué avant leur test (Helitest toujours positif).

Des **traitements pouvant causer un trouble de l'absorption de la lévothyroxine** étaient pris lors de 33 soit 20% de 166 tests réalisés, chez 30 soit 20% de nos 143 patients (Tableau 6). Nous les avons regroupés en 2 catégories :

- Les traitements diminuant l'acidité gastrique : 15 patients étaient traités par IPP et 2 patients étaient traités par RANITIDINE (antagoniste de H2)
- Les traitements diminuant l'absorption de la lévothyroxine par un autre mécanisme : 11 patients étaient traités par Calcium, 5 patients étaient traités par Fer dont 1 ayant réalisé 3 tests, 1 patient était traité par MOXYDAR (Aluminium Hydroxide), 1 patient était traité par CIPROFLOXACINE.

A noter que 4 patients prenaient plusieurs traitements interférents en même temps : 1 patient était traité par IPP et Sels de calcium, 1 patient était traité par IPP et Sels ferreux, 1 patient était traité par RANITIDINE et MOXYDAR et 1 patient était traité par Calcium, Fer et CIPROFLOXACINE.

Des **traitements interférant avec le métabolisme des hormones thyroïdiennes**, pouvant modifier les doses de lévothyroxine, mais sans diminution de l'absorption, étaient pris au cours de 20 soit 12% des 166 tests par 19 soit 13,3% des 143 patients (Tableau 6).

- 6 patientes poursuivaient une contraception oestroprogestative
- 1 patiente était traitée par CLIMASTON (traitement hormonal de la ménopause) et 1 patiente était traitée par OESTRODOSE (traitement hormonal substitutif)
- 2 patients étaient traités par testostérone (1 par PANTESTONE et 1 par ANDROTARDYL)
- 4 patients étaient traités par corticoïdes per os ou inhalés (1 CORTANCYL, 1 SYMBICORT pour son 1er test puis INNOVAIR pour le 2^e, 1 SERETIDE et 1 SYMBICORT)
- 3 patients étaient traités par CARBAMAZEPINE
- 1 patient était traité par METEOXANE
- 1 patient était traité par CORDARONE
- 1 patient était traité par PROPRANOLOL

1 des patients prenait du SYMBICORT et du PROPRANOLOL. 4 patients prenaient un traitement interférant avec l'absorption et un traitement interférant avec le métabolisme de la lévothyroxine.

Tableau 6: Traitements interférents		
Nombre de patients (n=143)	Nombre de tests (n=166)	Traitement
Avec l'absorption de la lévothyroxine		
15 (10,49%)	15 (9,04%)	IPP
2 (1,40%)	2 (1,20%)	RANITIDINE (Antagoniste de H2)
11 (7,69%)	11 (6,63%)	Calcium
5 (3,50%)	7 (4,22%)	Fer
1 (0,70%)	1 (0,60%)	MOXYDAR (Aluminium Hydroxide)
1 (0,70%)	1 (0,60%)	CIPROFLOXACINE
Avec le métabolisme de la lévothyroxine		
6 (4,20%)	6 (3,61%)	COP
2 (1,40%)	2 (1,20%)	THM/THS
2 (1,40%)	2 (1,20%)	Testostérone
4 (2,80%)	5 (3,01%)	Corticoïdes
3 (2,10%)	3 (1,81%)	CARBAMAZEPINE
1 (0,70%)	1 (0,60%)	METEOXANE
1 (0,70%)	1 (0,60%)	CORDARONE
1 (0,70%)	1 (0,60%)	PROPRANOLOL

Tableau 6 : Traitements interférents au cours du test

Une maladie cœliaque a été diagnostiquée chez 3 patients soit 2,1% des 143 patients, au cours de 5 tests soit 3% des 166 tests réalisés. Une des patientes avait un antécédent connu de la maladie : le diagnostic avait été posé par un gastro-entérologue sur un typage HLA DQ2,5 DQ8, un résultat de biopsies intestinales et l'amélioration des symptômes digestifs après régime sans gluten. Pour les autres patients, nous avons considéré qu'un taux positif d'anticorps anti-transglutaminase posait le diagnostic.

- 2 de nos patients avaient, au cours du test, des taux positifs d'anticorps anti-transglutaminase et d'anticorps anti-endomysium : 1 d'entre eux a ensuite réalisé une FOGD qui était en faveur du diagnostic, et nous n'avons pas retrouvé de résultat de FOGD pour l'autre patient. Nous avons considéré que ces 2 patients étaient atteints de maladie cœliaque.
- 2 patients avaient les anticorps anti-gliadine positifs, mais les anticorps anti-transglutaminase et anti-endomysium négatifs : un d'entre eux a ensuite réalisé une FOGD qui était non en faveur d'une maladie cœliaque, et l'autre patient n'avait pas de

résultat de FOGD. Nous avons considéré que ces 2 patients n'étaient pas atteints de la maladie cœliaque (Tableau 7).

Tableau 7: Maladie cœliaque				
	Ac anti-transglutaminases	Ac anti-endomysium	Ac anti-gliadine	FOGD
Patient 1	Positif x3/3	Positif x2/3	<i>Non fait</i>	Positive
Patient 2	Positif	Positif	<i>Non fait</i>	<i>Donnée manquante</i>
Patient 3	Négatif	Négatif	Positif	Non en faveur d'une maladie cœliaque, gastrite
Patient 4	Négatif	Négatif	Positif	<i>Donnée manquante</i>

Tableau 7 : Maladie cœliaque

Une gastrite auto-immune a été retrouvée chez 6 des patients de notre population soit 4,2% des 143 patients, au cours de 5 tests soit 3% des 166 tests réalisés (un des patients a été diagnostiqué plusieurs années après son test). Nous avons considéré que les patients étaient atteints de gastrite auto-immune lorsqu'ils avaient un taux positif d'anticorps anti-estomac et/ou un taux positif d'anticorps anti-facteur intrinsèque avec un résultat de FOGD en faveur d'une gastrite chronique atrophique.

- 4 d'entre eux ont été diagnostiqués au décours du test d'absorption de la lévothyroxine, avec des anticorps anti-estomac et anticorps anti-facteur intrinsèque positifs pour 1 d'entre eux, anticorps anti-estomac seuls positifs pour 3 d'entre eux et une FOGD en faveur pour les 4.
- Un des patients avait les anticorps anti-estomac et anti-facteur intrinsèque négatifs lors de la réalisation de son test d'absorption de la lévothyroxine réalisé en 2011, et a été diagnostiqué d'une gastrite auto-immune en 2020, avec des anticorps anti-estomac positifs et une FOGD en faveur également.
- Un des patients était connu pour une gastrite auto-immune depuis 2016 (anticorps anti-facteur intrinsèque positifs, gastrite atrophique à la FOGD) alors que son test d'absorption de la lévothyroxine a été réalisé en 2020 (Tableau 8).

Nous n'avons pas considéré que les patients suivant étaient atteints de gastrite auto-immune :

- 3 des patients avaient des anticorps anti-estomac positifs, anti-facteur intrinsèque négatifs, avec une FOGD retrouvant une gastrique chronique et une infection à *Helicobacter Pylori*. Un de ces patient avait pu bénéficier d'une FOGD après l'éradication de *H. Pylori*, ce qui avait permis de la normaliser.
- 3 des patients avaient les anticorps anti-estomac positifs, anti-facteur intrinsèque négatifs, pour lequel nous n'avons pas retrouvé de résultat de FOGD.

- Un des patients avait les anticorps anti-facteur intrinsèque positifs, anti-estomac négatifs pour lequel nous n'avons pas retrouvé de résultat de FOGD (Tableau 8).

Tableau 8: Gastrite auto-immune			
	Ac anti-estomac	Ac anti-facteur intrinsèque	FOGD
Patient 1	Positif	Positif	Positive (gastrite modérée, biopsies en faveur d'une gastrite auto-immune)
Patient 2	Positif	<i>Non fait</i>	Positive (Gastrite chronique avec activité modérée à sévère, absence d'H. pylori)
Patient 3	Positif	Négatif	Positive (gastrite chronique atrophique)
Patient 4	Positif	<i>Non fait</i>	Positive (gastrite chronique atrophique)
Patient 5 (*)	Négatif (2011) Positif (2020)	Négatif (2011) <i>Non fait</i>	Gastrite chronique à H. Pylori et duodénite Positive 2020 (en faveur d'une gastrite auto-immune, H. Pylori négatif)
Patient 6 (**)	Négatif (2016) <i>Non fait</i>	Positif (2016) <i>Non fait</i>	Positive 2016 (gastrite chronique atrophique) Gastrite chronique d'activité intense à H. Pylori sur maladie de Biermer connue
Patient 7	Positif	Négatif	H. Pylori et gastrite interstitielle modérée
Patient 8	Positif x2/2	Négatif x2/2	H. Pylori et gastrite interstitielle chronique, métaplasie intestinale
Patient 9	Positif x2/3	Négatif x2/2	H. Pylori et gastrite chronique puis normale après éradication H. Pylori
Patient 10	Positif	Négatif	Donnée manquante
Patient 11	Positif	Négatif	Donnée manquante
Patient 12	Positif	Négatif	Donnée manquante
Patient 13	Négatif	Positif	Donnée manquante

* Patient ayant réalisé le test d'absorption de la lévothyroxine en 2011 avec diagnostic de gastrite auto-immune en 2020
 ** Patient ayant réalisé le test d'absorption de la lévothyroxine en 2020, avec diagnostic de gastrite auto-immune en 2016

Tableau 8 : Gastrite auto-immune

Concernant **l'infection à Helicobacter Pylori**, 33 soit 28% des 118 Helitests réalisés au moment du test d'absorption sont revenus positifs, soit au cours de 20% des 166 tests : 22 patients ont eu un seul test positif, 4 patients ont eu 2 tests positifs et 1 patient a eu 3 tests positifs. Parmi les patients ayant eu au moins un Helitest positif :

- 9 ont eu la confirmation de l'infection à la FOGD, avec une gastrite associée, dont 1 sur une maladie de Biermer connue.
- Un patient ayant eu un Helitest positif a eu une FOGD normale, mais celle-ci avait été réalisée après l'éradication.
- Pour les 18 autres patients qui avaient eu au moins un Helitest positif, nous n'avons pas retrouvé de résultat de FOGD.

2 patients ont bénéficié d'une FOGD retrouvant une gastrite sans infection à Helicobacter Pylori : un d'entre eux avait un Helitest négatif, et l'autre n'en avait pas réalisé (Tableau 9).

Tableau 9: Helicobacter Pylori		
	Helitest	FOGD
Patient 1	Positif x2/2	Positive (avec gastrite chronique)
Patient 2	Positif x3/3	Positive (avec gastrite interstitielle légère)
Patient 3	Positif x2/2	Positive (avec gastrite interstitielle chronique)
Patient 4	Positif x2/4	Positive (avec gastrite chronique) puis normale après éradication
Patient 5	Positif x2/2	Positive (avec gastrite chronique et atrophie)
Patient 6	Positif x1/2	Positive (avec gastrite interstitielle modérée)
Patient 7	Positif	Positive (gastrite interstitielle modérée)
Patient 8	Positif	Positive (avec intense gastrite chronique avec atrophie modérée d'activité modérée)
Patient 9	Positif	Positive (avec gastrite chronique d'activité intense sur la Maladie de Biermer connue)
Patient 10	Positif	Normale après éradication
Patient 11	Positif x1/2	<i>Donnée manquante</i>
Patient 12	Positif x1/2	<i>Donnée manquante</i>
Patient 13	Positif	<i>Donnée manquante</i>
Patient 14	Positif	<i>Donnée manquante</i>
Patient 15	Positif	<i>Donnée manquante</i>
Patient 16	Positif	<i>Donnée manquante</i>
Patient 17	Positif	<i>Donnée manquante</i>
Patient 18	Positif	<i>Donnée manquante</i>
Patient 19	Positif	<i>Donnée manquante</i>
Patient 20	Positif	<i>Donnée manquante</i>
Patient 21	Positif	<i>Donnée manquante</i>
Patient 22	Positif	<i>Donnée manquante</i>
Patient 23	Positif	<i>Donnée manquante</i>
Patient 24	Positif	<i>Donnée manquante</i>
Patient 25	Positif	<i>Donnée manquante</i>
Patient 26	Positif	<i>Donnée manquante</i>
Patient 27	Positif	<i>Donnée manquante</i>
Patient 28	Négatif	Légère gastrite fundique chronique superficielle, légère duodénite chronique aspécifique sans HP
Patient 29	<i>Non fait</i>	Gastrite fundique discrète sans HP

Tableau 9 : Helicobacter Pylori

Une gastrite a été retrouvée à la FOGD dans les quelques mois avant ou après le test d'absorption chez 23 patients soit 16% des 143 patients, au cours de 34 tests soit 20% des 166 test réalisés.

- 6 d'entre eux avaient une infection à H. Pylori associée, sans anticorps positifs pour une maladie cœliaque ou une gastrite auto-immune.
- 3 avaient une infection à H. Pylori associée et des anticorps anti-estomac positifs.
- 4 avaient des anticorps anti-estomac positifs, dont 1 avec anticorps anti-facteur intrinsèque positifs, sans infection à H. Pylori associée.
- 1 avait des anticorps anti-gliadine positifs sans infection à H. Pylori associée.
- 9 n'avaient ni infection à H. Pylori associée, ni anticorps positifs pour une maladie cœliaque ou une gastrite auto-immune (Tableau 10).

Tableau 10: Gastrite			
	FOGD	Présence d'H. Pylori (FOGD ou Helitest)	Anticorps positifs
Patient 1	Gastrite chronique avec atrophie	Oui (x3/3)	Non
Patient 2	Gastrite chronique et duodénite	Oui (x2/2)	Non
Patient 3	Gastrite interstitielle légère	Oui (x3/3)	Non
Patient 4	Gastrite interstitielle modérée	Oui x1/2 puis Non x1/2	Non
Patient 5	Intense gastrite chronique avec atrophie modérée d'activité modérée	Oui x1/2 puis Non x1/2	Non
Patient 6	Gastrite chronique, métaplasie intestinale puis contrôlée normale à 5 ans	Oui x2/4, Non x2/4 à 5 ans	Non
Patient 7	Gastrite chronique d'activité intense à Helicobacter Pylori sur la Maladie de Biermer connue	Oui	Anti-estomac
Patient 8	Gastrite interstitielle modérée	Oui	Anti-estomac
Patient 9	Gastrite interstitielle chronique, métaplasie intestinale	Oui (x2/2)	Anti-estomac
Patient 10	Gastrite modérée avec biopsies en faveur d'une maladie de Biermer	Non	Anti-estomac, anti FI
Patient 11	Gastrite chronique avec activité modérée à sévère	Non	Anti-estomac
Patient 12	Gastrite chronique atrophique	Non	Anti-estomac
Patient 13	Gastrite chronique fundique avec atrophie subtotale	Non	Anti-estomac
Patient 14	Gastrite interstitielle légère, pas de signe en faveur d'une maladie coeliaque	Non	IgA/IgG anti-gliadine
Patient 15	Gastrite fundique discrète, lymphocytose épithéliale modérée, sans atrophie villositaire	Non	Non
Patient 16	Gastrite interstitielle d'intensité légère sans atrophie	Non	Non
Patient 17	Gastrite	Non	Non
Patient 18	Légère gastrite fundique chronique superficielle, légère duodénite chronique aspécifique	Non	Non
Patient 19	Gastrite antrale ulcérée	Non	Non
Patient 20	Gastrite congestive, discrète duodénite subaiguë, hyperplasie lymphoïde iléale	Non	Non
Patient 21	Muqueuse gastrique antro-fundique légèrement inflammatoire sans atrophie	Non	Non
Patient 22	Gastrite interstitielle d'activité légère avec une atrophie légère	Non	Non
Patient 23	Gastrite et ulcère gastro-duodénal	Non	Non

Tableau 10 : Gastrite

14 patients soit 9,8% de nos 143 patients avaient une pathologie digestive pouvant causer une diminution d'absorption de lévothyroxine **connue avant le test**. 40 soit 28% de nos 143 patients ont eu un diagnostic de pathologie digestive pouvant entraîner une baisse d'absorption de lévothyroxine grâce aux explorations réalisées **au cours ou au décours du test d'absorption**.

Une inobservance a été avouée par 31 patients soit 21,7% des 143 patients, lors de la réalisation de 34 tests soit 20,5% des 166 tests réalisés. Parmi ces tests :

- 13 présentaient au moins une cause de trouble de l'absorption de la lévothyroxine
- 21 (soit 12,7% des 166 tests) ne présentaient pas de cause de trouble de l'absorption de la lévothyroxine, donc une **inobservance seule**.

Nous n'avons retrouvé **aucun facteur pouvant causer un trouble de l'absorption de la lévothyroxine** (cause médicamenteuse ou pathologie digestive) au cours de 92 tests soit 55,4% des 166 tests réalisés, dont 71 tests au cours desquels nous n'avons retrouvé ni cause de malabsorption ni mauvaise observance avouée par le patient soit 42,8% des 166 tests réalisés.

2.2/Résultats des tests d'absorption de la lévothyroxine

2.2.1/Tests hormonaux

La TSH de base était élevée à $26,3 \pm 3,5$ mUI/l en moyenne, et ne différait pas significativement à 24h, à $25,5 \pm 3,4$ mUI/l en moyenne (Tableau 11).

La T4 totale de base était à $7,6 \pm 0,3$ µg/dl en moyenne, et augmentait significativement au pic ($p < 0,00001$), à $9,4 \pm 0,3$ µg/dl en moyenne. L'horaire du pic de T4 totale avait lieu à $4,2 \pm 0,2$ heures en moyenne (Tableau 11).

La T4 libre de base était à $12,6 \pm 0,4$ pg/ml en moyenne, et augmentait significativement au pic ($p < 0,00001$), à $15,8 \pm 0,5$ pg/ml en moyenne. L'horaire du pic de T4 libre avait lieu à $4,3 \pm 0,3$ heures en moyenne (Tableau 11).

Tableau 11: Données biologiques				
	Norme laboratoire	Nombre (n=166)	Moyenne \pm erreur standard [min-max]	p
TSH J0 (mUI/l)	0,27-4,2	165	$26,27 \pm 3,54$ [0,001-238]	0,5301
TSH J1 (mUI/l)		155	$25,55 \pm 3,45$ [0,001-229]	
T4T base (µg/dl)	4,6-11	156	$7,64 \pm 0,26$ [0,2-18,4]	0,00001
Pic T4T (µg/dl)		156	$9,41 \pm 0,28$ [1,2-20,9]	
Heure pic T4T (h)		156	$4,21 \pm 0,23$ [2-24]	
T4L base (pg/ml)	9,2-16,8	162	$12,56 \pm 0,43$ [0,6-29,7]	0,00001
Pic T4L (pg/ml)		161	$15,80 \pm 0,52$ [1,7-48,1]	
Heure pic T4L (h)		161	$4,33 \pm 0,27$ [2-24]	

Tableau 11 : Données biologiques

Concernant le bilan thyroïdien de base, prélevé avant la prise de lévothyroxine, la TSH était élevée au cours de 82 soit 49,7% des tests réalisés, dans la norme au cours de 59 soit 35,8% d'entre eux et basse au cours de 24 soit 14,5% d'entre eux. La T4T était dans la norme au cours de 111 soit 71,1% des tests, basse au cours de 26 soit 16,7% des tests et élevée au cours de 19 soit 12,2% des tests. La T4L était dans la norme au cours de 94 soit 58% des tests, basse au cours de 40 soit 24,7% des tests et élevée au cours de 28 soit 17,3% des tests (Tableau 12). Au total, les patients étaient en état d'hypothyroïdie au cours de 83 soit 50% des 166 tests, euthyroïdiens au cours de 60 soit 36% des 166 tests et en état de thyrotoxicose au cours de 23 soit 14% des 166 tests.

	0,27-4,2 mUI/l	<0,27 mUI/l	>4,2 mUI/l
TSH J0 (n=165)	59 (35,76%)	24 (14,54%)	82 (49,70%)
	4,6-11 µg/dl	>11 µg/dl	< 4,6 µg/dl
T4T base (n=156)	111 (71,15%)	19 (12,18%)	26 (16,67%)
	9,2-16,8 ng/ml	>16,8 ng/ml	<9,2 ng/ml
T4L base (n=162)	94 (58,02%)	28 (17,28%)	40 (24,69%)

Tableau 12 : Répartition des patients selon le bilan thyroïdien de base

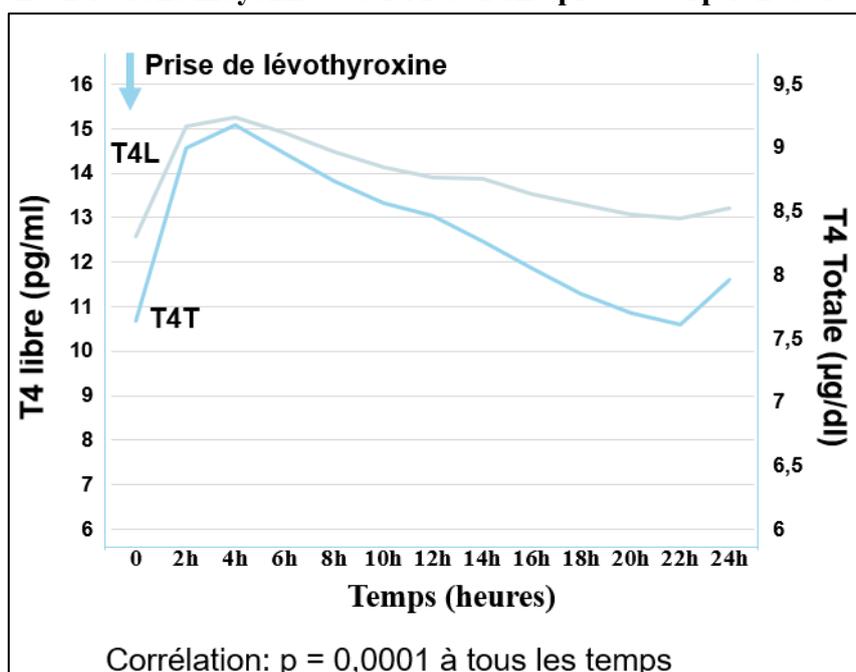
Les pics de T4T et T4L avaient lieu à 8h ou avant au cours de 145 soit 93% et 152 soit 94% des tests respectivement, et avaient lieu à 6h ou avant au cours de 138 soit 88,4% et 142 soit 88% des tests respectivement (Tableau 13).

	≤ 6h	≤ 8h
Heure pic T4T (n=156)	138 (88,46%)	145 (92,95%)
Heure pic T4L (n=161)	142 (88,20%)	152 (94,41%)

Tableau 13 : Répartition des patients selon l'heure du pic T4T/T4L

La T4 totale et la T4 libre moyennes étaient corrélées de manière significative avec $p = 0,0001$ à tous les temps du test sur 24h (Figure 6).

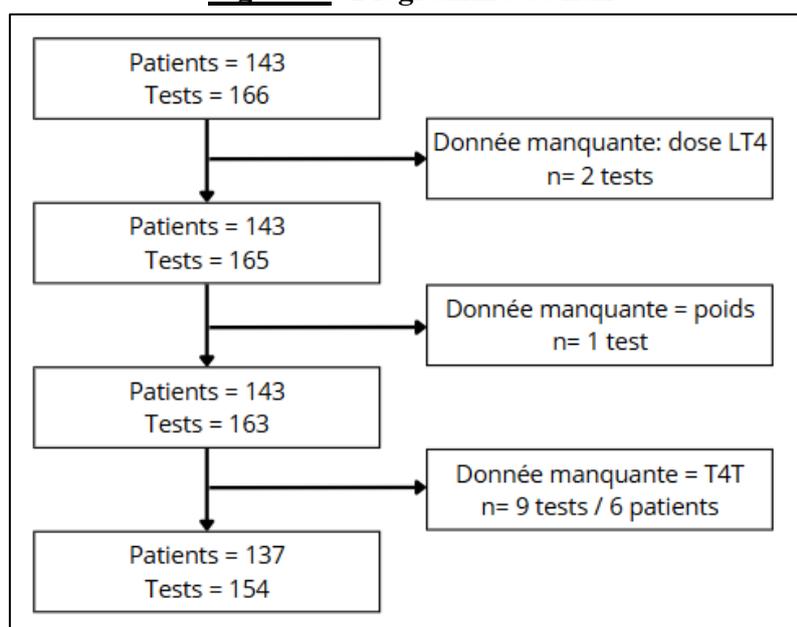
Figure 6 : Concentrations moyennes de T4T et T4L après absorption de la lévothyroxine



2.2.2/Taux d'absorption

Nous avons pu calculer le pourcentage d'absorption selon la formule dépendant des taux de T4T de base et au pic, de l'IMC et de la dose de lévothyroxine, pour 154 des 166 tests réalisés, correspondant à 137 sur 143 patients.

Figure 7 : Diagramme de flux



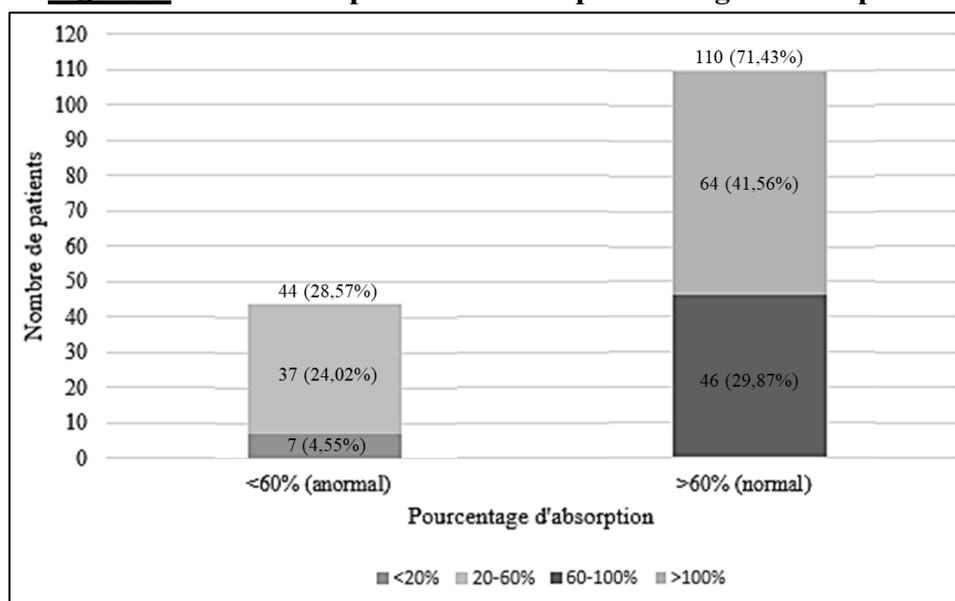
Le pourcentage d'absorption moyen \pm erreur standard au cours des 154 tests d'absorption était de $92,9 \pm 3,9$ %.

Un pourcentage d'absorption normal, soit $> 60\%$, était retrouvé au cours de 110 soit $71,4\%$ des tests, et un pourcentage d'absorption anormal, soit $< 60\%$ était retrouvé au cours de 44 soit $28,6\%$ des tests. Le pourcentage d'absorption était $< 20\%$ au cours de 7 soit $4,5\%$ des tests, entre 20 et 60% au cours de 37 soit $24,02\%$ des tests, entre 60 et 100% au cours de 46 soit $29,87\%$ des tests et $> 100\%$ au cours de 64 soit $41,6\%$ des tests (Tableau 14, Figure 7).

Tableau 14: Absorption en LT4 (n=154)	
<60% (anormale)	44 (28,57%)
>60% (normale)	110 (71,43%)
<20%	7 (4,55%)
20-60%	37 (24,02%)
60-100%	46 (29,87%)
>100%	64 (41,56%)

Tableau 14 : Absorption en LT4

Figure 8 : Nombre de patients selon le pourcentage d'absorption



Le pourcentage d'absorption de lévothyroxine était plus important de manière significative ($p = 0,0319$) chez les hypothyroïdies d'origine auto-immune, pour lesquelles il était de $108,7 \pm 10,4\%$ en moyenne, que celles d'origine chirurgicale, pour lesquelles il était de $85,5 \pm 4,4\%$ en moyenne (Tableau 15).

Le pourcentage d'absorption de la lévothyroxine ne différait pas de manière significative entre les tests réalisés chez les patients ayant et n'ayant pas un antécédent de cancer thyroïdien, pour lesquels il était de $90,2 \pm 6,8\%$ et de $93,4 \pm 4,7\%$ en moyenne, respectivement (Tableau 15).

Le pourcentage d'absorption de la lévothyroxine diminuait de manière significative ($p = 0,0076$) lorsque la dose poids de lévothyroxine augmentait, entre les groupes de patients ayant les doses poids suivantes: « inférieure à $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ », « entre 2 et $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ », « entre 3 et $4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ » et « supérieure à $4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ », avec des pourcentages d'absorption moyens respectifs de $125,7 \pm 16,5\%$, $100,7 \pm 6,9\%$, $80,7 \pm 4,9\%$ et $81,1 \pm 9,1\%$ (Tableau 15).

Tableau 15: Pourcentage d'absorption de lévothyroxine (%)			
	Nombre (n=154)	Moyenne ± erreur standard	p
Etiologie de l'hypothyroïdie			
Auto-immune	30	108,76 ± 10,38	0,0319
Thyroidectomie totale	111	85,52 ± 4,41	
Cancer thyroïdien			
Oui	39	90,26 ± 6,80	0,7126
Non	114	93,44 ± 4,72	
Dose poids de lévothyroxine			
<2µg/kg/j	14	125,75 ± 16,48	0,0076
2-3µg/kg/j	56	100,70 ± 6,91	
3-4µg/kg/j	60	80,75 ± 4,89	
>4µg/kg/j	23	81,12 ± 9,09	

Tableau 15 : Pourcentage d'absorption de lévothyroxine

Les pourcentages d'absorption élevés (supérieurs à 150%) étaient retrouvés chez les patients avec les poids les plus élevés ($79 \pm 7,6$ kg vs $67 \pm 1,4$ kg avec $p = 0,049$) et les IMC les plus élevés (29 ± 2 kg/m² vs $24,7 \pm 0,4$ kg/m² avec $p = 0,02$) (Tableau 16).

Tableau 16: Poids et IMC selon le pourcentage d'absorption			
	Nombre (n=154)	Moyenne ± erreur standard	p
Poids (kg)			
Absorption < 150%	141	67,34 ± 1,43	0,049
Absorption > 150%	13	79,22 ± 7,61	
IMC (kg/m²)			
Absorption < 150%	141	24,71 ± 0,44	0,022
Absorption > 150%	13	29,02 ± 2,04	

Tableau 16 : Poids et IMC selon le pourcentage d'absorption

Nous avons retrouvé une cause de malabsorption pour 70 soit 45,45% et n'avons pas retrouvé de cause de malabsorption pour 84 soit 54,55% (dont 19 au cours desquels le patient avait avoué une inobservance) des 154 tests (Tableau 17).

Une cause de malabsorption a été retrouvée pour 26 soit 59,1%, et n'a pas été retrouvée pour 18 soit 40,9% (dont 2 au cours desquels le patient avait avoué une inobservance) des 44 tests dont le pourcentage d'absorption était anormal soit < 60% (Tableau 17, Figure 9).

Une cause de malabsorption a été retrouvée pour 44 soit 40%, et n'a pas été retrouvée pour 66 soit 60% (dont 17 au cours desquels le patient avait avoué une inobservance) des 110 tests dont le pourcentage d'absorption était normal soit > 60% (Tableau 17, Figure 9).

Le pourcentage d'absorption de la lévothyroxine était anormal soit < 60% pour 26 soit 37,1% et était normal soit > 60% pour 44 soit 62,8% des 70 tests au cours desquels nous avons retrouvé une cause de malabsorption (Tableau 17, Figure 10).

Le pourcentage d'absorption de la lévothyroxine était anormal soit < 60% pour 18 soit 21,4% et était normal soit > 60% pour 66 soit 78,6% des 84 tests au cours desquels nous n'avions pas retrouvé de cause de malabsorption (Tableau 17, Figure 10).

Les résultats du tableau 17 sont significatifs avec $p = 0,024$.

	<60% (anormal)		>60% (normal)		Total
oui	26 (59,09%)	(37,14%)	44 (40%)	(62,86%)	70 (45,45%)
non	18 (40,91%)	(21,43%)	66 (60%)	(78,57%)	84 (54,55%)
Total	44	(28,57%)	110	(71,43%)	154

$p = 0,024$

Tableau 17 : Cause de malabsorption retrouvée selon le pourcentage d'absorption

Figure 9 : Présence ou non d'une cause de malabsorption selon le pourcentage d'absorption de la lévothyroxine

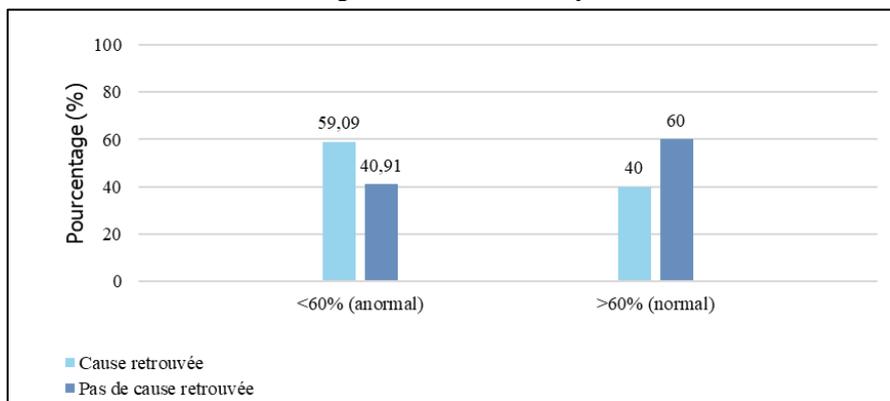
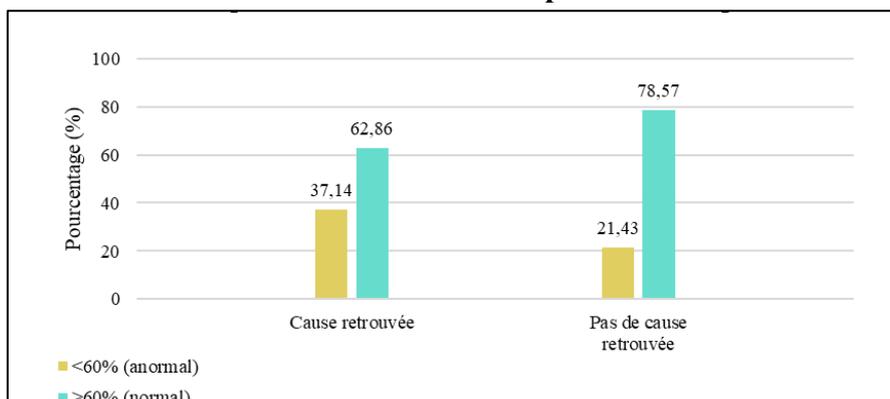


Figure 10 : Pourcentage d'absorption de la lévothyroxine selon la présence ou non d'une cause de malabsorption



Nous avons réparti les tests en plusieurs groupes, en fonction des différentes étiologies d'hypothyroïdie réfractaire suivantes (Tableau 18, Figure 11) :

- « Gastrite », correspondant aux patients ayant eu un diagnostic de gastrite à la FOGD et/ou ayant eu un Hélitest positif
- « Traitement interférent », correspondant aux patients prenant un traitement connu pour diminuer l'absorption de la lévothyroxine
- « Autre cause », correspondant aux patients ayant une cause de trouble de l'absorption de la lévothyroxine, à l'exclusion des causes citées ci-dessus
- « Mixte », correspondant aux patients chez qui au moins 2 des étiologies citées ci-dessus étaient associées
- « Inobservance seule », correspondant aux patients chez qui la seule cause retrouvée était une mauvaise observance
- « Aucune », correspondant aux patients chez qui nous n'avons pas retrouvé de cause de trouble de l'absorption de la lévothyroxine, ni de trouble de la compliance avoué

Une gastrite était retrouvée comme seule cause au cours de 27 soit 17,5% des 154 tests, de 12 soit 27,3% des tests au cours desquels l'absorption était <60%, et de 15 soit 13,6% des tests au cours desquels l'absorption était >60% (Tableau 18, Figure 11).

Un traitement interférent était retrouvé comme seule cause au cours de 12 soit 7,8% des 154 tests, de 3 soit 6,8% des tests au cours desquels l'absorption était <60%, et de 9 soit 8,2% des tests au cours desquels l'absorption était >60% (Tableau 18, Figure 11).

Une autre cause était retrouvée seule au cours de 4 soit 2,6% des 154 tests, de 1 soit 2,3% des tests au cours desquels l'absorption était <60%, et de 3 soit 2,7% des tests au cours desquels l'absorption était >60% (Tableau 18, Figure 11).

Plusieurs étiologies (groupe « Mixte ») étaient retrouvées au cours de 27 soit 17,5% des 154 tests, de 10 soit 22,7% des tests au cours desquels l'absorption était <60%, et de 17 soit 15,5% des tests au cours desquels l'absorption était >60%.

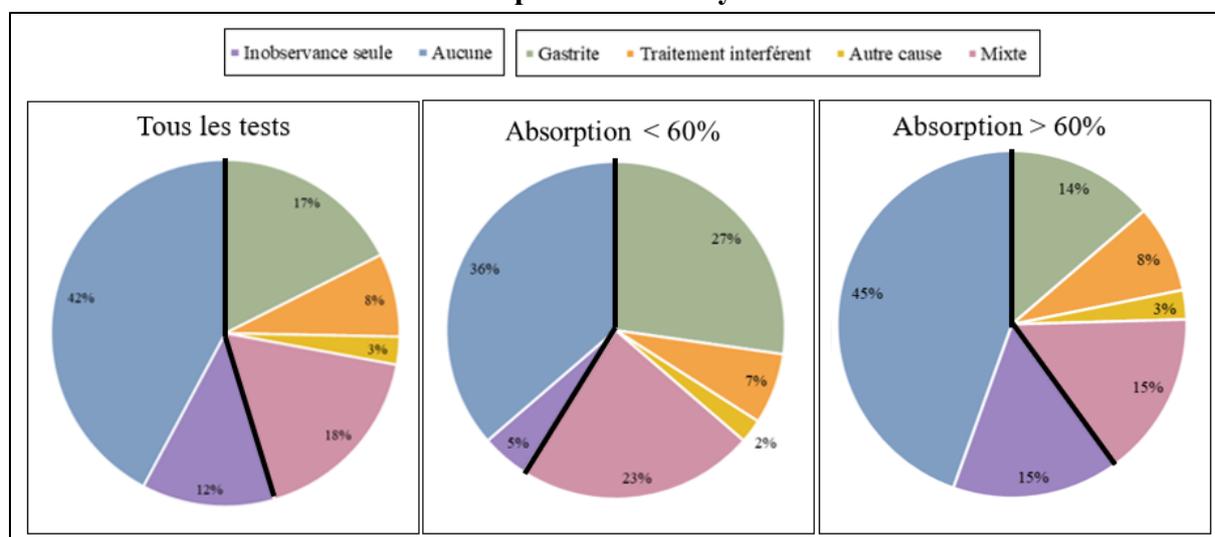
Une inobservance seule était retrouvée au cours de 19 soit 12,3% des 154 tests, de 2 soit 4,5% des tests au cours desquels l'absorption était <60%, et de 17 soit 15,5% des tests au cours desquels l'absorption était >60% (Tableau 18, Figure 11).

Aucune cause n'était retrouvée au cours de 65 soit 42,21% des 154 tests, de 16 soit 36,4% des tests au cours desquels l'absorption était <60%, et de 49 soit 44,5% des tests au cours desquels l'absorption était >60% (Tableau 18, Figure 11).

Tableau 18: Répartition des étiologies d'hypothyroïdie réfractaire			
Etiologie	Tous les tests (n=154)	Absorption < 60% (n=44)	Absorption > 60% (n=110)
Gastrite	27 (17,53%)	12 (27,27%)	15 (13,64%)
Traitement interférent	12 (7,79%)	3 (6,82%)	9 (8,18%)
Autre cause	4 (2,60%)	1 (2,27%)	3 (2,73%)
Mixte	27 (17,53%)	10 (22,73%)	17 (15,45%)
Inobservance seule	19 (12,34%)	2 (4,55%)	17 (15,45%)
Aucune	65 (42,21%)	16 (36,36%)	49 (44,55%)

Tableau 18 : Répartition des étiologies d'hypothyroïdie réfractaire

Figure 11 : Répartition des étiologies d'hypothyroïdie réfractaire selon le pourcentage d'absorption en lévothyroxine



Le pourcentage moyen d'absorption en lévothyroxine ne différait pas significativement entre les 6 groupes d'étiologies que nous avons décrits. Il était de $82 \pm 10,8\%$ pour le groupe « Gastrite », de $88 \pm 11\%$ pour le groupe « Traitement interférent », de $99 \pm 21,6\%$ pour le groupe « Autre cause », de $83 \pm 7\%$ pour le groupe « Mixte », de $111 \pm 12,3\%$ pour le groupe « Inobservance seule » et de $95 \pm 6,1\%$ pour le groupe « Aucune » (Tableau 19).

Le pourcentage moyen d'absorption en lévothyroxine ne différait pas significativement entre les tests des patients chez qui nous avons retrouvé une cause de malabsorption, ceux chez qui nous n'avons retrouvé ni cause de malabsorption ni inobservance, et ceux chez qui nous avons retrouvé une inobservance seule. Leurs pourcentages d'absorption moyens étaient respectivement de $84 \pm 5,4\%$, $95 \pm 6,1\%$ et $111 \pm 12,3\%$ (Tableau 19).

Le pourcentage moyen d'absorption en lévothyroxine était plus bas pour les tests des patients chez qui nous avons retrouvé une cause de malabsorption que pour ceux chez qui nous n'en avons pas retrouvé, patients inobservants inclus, mais avec un p   la limite de la significativité (p = 0,065). Leurs pourcentages d'absorption moyens étaient respectivement de 84 ± 5,4% et 99 ± 5,5% (Tableau 19).

Le pourcentage moyen d'absorption en lévothyroxine était significativement diminué (p = 0,0309) au cours des tests des patients présentant une gastrite, à 81 ± 6,8% contre 97 ± 4,7% au cours de ceux des patients ne présentant pas de gastrite (Tableau 19).

Le pourcentage moyen d'absorption en lévothyroxine ne différait pas significativement entre les tests des patients qui prenaient un traitement interf rent et ceux des patients n'en prenant pas. Leurs pourcentages d'absorption moyens étaient respectivement de 83 ± 6,7% et 95 ± 4,6% (Tableau 19).

Le pourcentage moyen d'absorption en lévothyroxine ne différait pas significativement entre les tests des patients qui avaient avoué une mauvaise observance et ceux des patients n'ayant pas rapporté de trouble de la compli ance. Leurs pourcentages d'absorption moyens étaient respectivement de 102 ± 8,6% et 90 ± 4,4% (Tableau 19).

Tableau 19: Pourcentage d'absorption en fonction de l'étiologie			
Etiologie	Nombre (n=154)	Pourcentage d'absorption	
		Moyenne ± erreur standard	p
Gastrite	27 (17,53%)	82,1 ± 10,83	0,3828
Traitement interf�rent	12 (7,79%)	87,6 ± 11,02	
Autre cause	4 (2,60%)	99,25 ± 21,58	
Mixte	27 (17,53%)	82,88 ± 6,96	
Inobservance seule	19 (12,34%)	110,85 ± 12,28	
Aucune	65 (42,21%)	95,42 ± 6,13	
Cause de trouble de l'absorption			
Oui	70 (45,45%)	84,32 ± 5,37	0,1151
Non (inobservance exclue)	65 (42,21%)	95,42 ± 6,13	
Inobservance seule	19 (12,34%)	110,85 ± 12,28	
Cause de trouble de l'absorption			
Oui	70 (45,45%)	84,32 ± 5,37	0,065
Non (inobservance inclue)	84 (54,55%)	98,91 ± 5,51	
Gastrite			
Oui	49 (31,82%)	81,38 ± 6,84	0,0309
Non	105 (68,18%)	97,37 ± 4,69	
Traitement interf�rent			
Oui	32 (20,78%)	82,55 ± 6,67	0,2344
Non	122 (79,22%)	94,83 ± 4,59	
Inobservance avouée			
Oui	30 (19,48%)	102,36 ± 8,57	0,2356
Non	124 (80,52%)	89,84 ± 4,37	

Tableau 19 : Pourcentage d'absorption en fonction de l'étiologie

Nous avons comparé les paramètres biologiques du bilan hormonal en fonction du pourcentage d'absorption de la lévothyroxine inférieur ou supérieur à 60% (Tableau 20) :

- La TSH à J0 ne différait pas de manière significative, avec une concentration moyenne de $22,3 \pm 7,3$ mUI/L lorsque le taux d'absorption était $< 60\%$ et 26 ± 4 mUI/L lorsque le taux d'absorption était $> 60\%$
- La TSH à J1 ne différait pas de manière significative, avec une concentration moyenne de $24,2 \pm 7,8$ mUI/L lorsque le taux d'absorption était $< 60\%$ et 26 ± 4 mUI/L lorsque le taux d'absorption était $> 60\%$
- La T4T de base ne différait pas de manière significative, avec une concentration moyenne de $7,5 \pm 0,4$ $\mu\text{g/l}$ lorsque le taux d'absorption était $< 60\%$ et $7,8 \pm 0,3$ $\mu\text{g/l}$ lorsque le taux d'absorption était $> 60\%$
- La T4T au pic était significativement diminuée ($p=0,0047$) lorsque le taux d'absorption était $<60\%$, à $8,3 \pm 0,5$ $\mu\text{g/l}$ contre $9,9 \pm 0,3$ $\mu\text{g/l}$ lorsque le taux d'absorption était $> 60\%$. Le pourcentage d'absorption était corrélé significativement au pic de T4T ($p = 0,0012$) et à l'augmentation de T4T entre la base et le pic ($p = 0,00001$)
- La T4L de base ne différait pas de manière significative, avec une concentration moyenne de $12,9 \pm 0,7$ pg/ml lorsque le taux d'absorption était $< 60\%$ et $12,6 \pm 0,6$ pg/ml lorsque le taux d'absorption était $> 60\%$
- La T4L au pic ne différait pas de manière significative, avec une concentration moyenne de $15,02 \pm 0,8$ pg/ml lorsque le taux d'absorption était $< 60\%$ et $16,3 \pm 0,7$ pg/ml lorsque le taux d'absorption était $> 60\%$. Le pourcentage d'absorption n'était pas corrélé de manière significative au pic de T4L.

Tableau 20: Paramètres biologiques selon le pourcentage d'absorption					
	Absorption < 60%		Absorption > 60%		p
	Nombre (n=44)	Moyenne \pm erreur standard	Nombre (n=110)	Moyenne \pm erreur standard	
TSH J0 (mUI/l)	44	$22,26 \pm 7,25$	110	$25,97 \pm 3,99$	0,3174
TSH J1 (mUI/l)	41	$24,16 \pm 7,76$	104	$26,05 \pm 4,05$	0,4077
T4T de base ($\mu\text{g/l}$)	44	$7,49 \pm 0,43$	110	$7,81 \pm 0,31$	0,2898
Pic de T4T ($\mu\text{g/l}$)	44	$8,34 \pm 0,45$	110	$9,94 \pm 0,34$	0,0047
Corrélation pic T4T/pourcentage d'absorption					0,0012
Corrélation augmentation de T4T/pourcentage d'absorption					0,00001
T4L de base (pg/ml)	41	$12,94 \pm 0,68$	109	$12,63 \pm 0,55$	0,3759
Pic de T4L (pg/ml)	41	$15,02 \pm 0,77$	108	$16,28 \pm 0,68$	0,1462
Corrélation pic T4L/pourcentage d'absorption					0,4651

Tableau 20 : Paramètres biologiques selon le pourcentage d'absorption

Nous avons comparé la normalité du pourcentage d'absorption de la lévothyroxine en fonction du pic de T4T sélectionné sur les 8 premières heures du test ou sur les 24h du test (Tableau 21) :

- 44/44 soit 100% des tests pour lesquels le pourcentage d'absorption était anormal en prenant le pic de T4T sur 24h avaient également un pourcentage d'absorption anormal en prenant le pic de T4T sur les 8 premières heures du test
- 107/110 soit 97,3% des tests pour lesquels le pourcentage d'absorption était normal en prenant le pic de T4T sur 24h avaient également un pourcentage d'absorption normal en prenant le pic de T4T sur les 8 premières heures du test
- 3/110 soit 2,7% des tests pour lesquels le pourcentage d'absorption était normal en prenant le pic de T4T sur 24h avaient un pourcentage d'absorption anormal en prenant le pic de T4T sur les 8 premières heures du test
- Donc 2,7% de faux positifs et 0% de faux négatifs en prenant le pic de T4T sur les 8 premières heures du test

Tableau 21			
Nombre de patients avec absorption anormale/normale selon pic T4T ≤ 8h ou sur 24h			
	Absorption avec pic T4T ≤ 8h anormale	Absorption avec pic T4T ≤ 8h normale	Total
Absorption avec pic T4T sur 24h anormale	44	0	44
Absorption avec pic T4T sur 24h normale	3	107	110
Total	47	107	154

Tableau 21 : Nombre de patients avec absorption anormale/normale selon pic T4T ≤8h ou sur 24h

Nous avons comparé la normalité du pourcentage d'absorption de la lévothyroxine en fonction du pic de T4T sélectionné sur les 6 premières heures du test ou sur les 24h du test (Tableau 22) :

- 44/44 soit 100% des tests pour lesquels le pourcentage d'absorption était anormal en prenant le pic de T4T sur 24h avaient également un pourcentage d'absorption anormal en prenant le pic de T4T sur les 6 premières heures du test
- 106/110 soit 96,4% des tests pour lesquels le pourcentage d'absorption était normal en prenant le pic de T4T sur 24h avaient également un pourcentage d'absorption normal en prenant le pic de T4T sur les 6 premières heures du test

- 4/110 soit 3,6% des tests pour lesquels le pourcentage d'absorption était normal en prenant le pic de T4T sur 24h avaient un pourcentage d'absorption anormal en prenant le pic de T4T sur les 6 premières heures du test
- Donc 3,6% de faux positifs et 0% de faux négatifs en prenant le pic de T4T sur les 6 premières heures du test

Tableau 22			
Nombre de patients avec absorption anormale/normale selon pic T4T ≤ 6h ou sur 24h			
	Absorption avec pic T4T ≤ 6h anormale	Absorption avec pic T4T ≤ 6h normale	Total
Absorption avec pic T4T sur 24h anormale	44	0	44
Absorption avec pic T4T sur 24h normale	4	106	110
Total	48	106	154

Tableau 22 : Nombre de patients avec absorption anormale/normale selon pic T4T ≤6h ou sur 24h

3/DISCUSSION

3.1/Intérêt du test d'absorption de la lévothyroxine

Au cours de notre étude, nos explorations ont permis de diagnostiquer et de prendre en charge de manière spécifique une pathologie digestive non connue auparavant chez 40 soit 28% de nos 143 patients. Une cause pouvant expliquer un trouble de l'absorption de la lévothyroxine a été mise en évidence au cours de 45% des 166 tests, avec en majorité une gastrite et/ou infection à *Helicobacter Pylori* (18%) ou une association de plusieurs causes (18%), et parfois la présence d'un traitement interférent (8%). Nous avons choisi de regrouper les patients ayant une gastrite et ceux ayant une infection à *H. Pylori* pour les analyses statistiques, du fait qu'une gastrite ait été mise en évidence chez tous nos patients ayant eu une FOGD après un Helitest positif (sauf 1, réalisée après éradication). Une inobservance seule était retrouvée au cours de 12% des tests, et aucune cause d'hypothyroïdie réfractaire n'était retrouvée au cours de 42% des tests, et 36% des tests ayant retrouvé une absorption de la lévothyroxine <60%.

En comparant le pourcentage d'absorption en l'absence et en la présence des étiologies d'hypothyroïdie réfractaires citées ci-dessus, nous n'avons retrouvé de différence significative que pour la gastrite/infection à *H. Pylori* : le pourcentage moyen d'absorption en lévothyroxine était plus bas, à 81%, chez les patients présentant cette pathologie, en comparaison avec ceux ne la présentant pas, chez qui il était à 97%. Nous notons que le pourcentage moyen d'absorption était de 110% chez les patients ayant avoué une inobservance, alors qu'il était entre 80% et 100% chez les autres patients, bien que la différence n'ait pas été significative dans notre étude.

Le test d'absorption de la lévothyroxine nous a permis de retrouver les patients étant le plus susceptibles de présenter une cause de malabsorption. En effet, une cause de malabsorption était retrouvée plus fréquemment lorsque l'absorption était < 60% (59% contre 40%), et l'absorption était plus souvent < 60%, de manière significative, lorsqu'une cause de malabsorption était retrouvée (37% contre 21%).

Nous n'avons pas retrouvé de cause de malabsorption au cours de 41% des tests dont le pourcentage d'absorption était < 60%, contre 10-20% dans la littérature (52). Nous l'expliquons par le fait que nous n'ayons pas recherché toutes les potentielles causes de malabsorption chez nos patients :

- Tous nos patients n'ont pas bénéficié de FOGD à la recherche de gastrite. Il pourrait être pertinent d'en réaliser une chez les patients ayant un test d'absorption anormal, sans autre cause retrouvée.
- Nous n'avons pas recherché l'intolérance au lactose chez nos patients, bien qu'elle soit fréquente et décrite dans la littérature comme étant une cause pouvant diminuer l'absorption de la lévothyroxine. Nous aurions pu la rechercher cliniquement et/ou demander un test respiratoire au lactose (bonne sensibilité et spécificité), notamment chez les patients qui avaient un test d'absorption anormal, sans autre cause retrouvée (17,41,44,45).
- Nous n'avons pas recherché de parasitose intestinale, notamment la giardase, qui est une pathologie fréquente (prévalence 3-5% en Europe) connue pour entraîner une malabsorption des médicaments. Des cas de majoration des besoins en lévothyroxine ont été rapportés dans la littérature (26,41,48). Il pourrait être intéressant de rajouter une coproculture dans le bilan de l'hypothyroïdie réfractaire.

Pour les tests dont le pourcentage d'absorption de la lévothyroxine était normal, une inobservance avouée seule était retrouvée dans 15% des cas, et nous n'avons retrouvé aucune cause pouvant expliquer une hypothyroïdie réfractaire au cours de 45% d'entre eux. Nous suspectons qu'une proportion significative de ces tests ait été réalisée chez des patients présentant un trouble de la compliance non avoué, puisqu'il est mis en cause chez environ 90% des patients ayant une TSH élevée de manière inexplicée dans la littérature (56), et qu'une forme de déni de cette inobservance peut se mettre en place (55). De plus, la TSH de base était abaissée au cours de 15% et normale ou abaissée au cours de 50% des tests réalisés dans notre étude, ce qui laisse suggérer que certains patients avaient commencé à prendre leur traitement par lévothyroxine de manière plus assidue en vue de la réalisation du test d'absorption. La perspective du test permet dans certains cas d'améliorer l'observance, et prouver au patient qu'il a une absorption normale peut aider le médecin à faire prendre conscience au patient que sa prise de lévothyroxine n'est probablement pas optimale.

Pour d'autres patients, une majoration des besoins en lévothyroxine causant une hypothyroïdie réfractaire, sans trouble de l'absorption, pourrait être expliquée par :

- Un traitement interférent avec le métabolisme de la lévothyroxine, ce qui était le cas au cours de 12% des test réalisés
- Un polymorphisme de la désiodase D2, dont le rôle principal est de convertir la T4 en T3

- Des différences du microbiote intestinal, interfèrent avec le métabolisme, et notamment le cycle entéro-hépatique, de la lévothyroxine

3.2/Conditions du test d'absorption de la lévothyroxine

Dans notre étude, le test d'absorption de la lévothyroxine était réalisé avec la dose et galénique habituelle du patient, en faisant des dosages de T4T et T4L sur 24h, ce qui nécessitait une hospitalisation de 48h. Dans la littérature, la plupart des tests utilisaient une dose de lévothyroxine entre 600 et 1000 µg (parfois adaptée à l'âge, l'IMC et aux antécédents cardiaques), avec un dosage de la T4T et/ou de la T4L sur 4 à 6 heures (53,55–57,59–78).

Concernant la dose de lévothyroxine, nos patients n'ont pas présenté d'effets indésirables, notamment de thyrotoxicose. Les études utilisant des doses supra-physiologiques de lévothyroxine, jusqu'à 1000 µg, ne rapportaient pas d'effets indésirables non plus (53,55–57,59–78). L'utilisation de la dose habituelle des patients dans notre étude a permis d'obtenir des pics de T4T et de T4L significativement différents de leurs concentrations de base, ce qui montre qu'une dose physiologique de lévothyroxine est suffisante pour rechercher un trouble de l'absorption. De plus, *Wenzel et Kirschsieper* (1977) ont montré, en utilisant la méthode isotopique, qu'une dose de lévothyroxine de 3 mg était moins bien absorbée qu'une dose de lévothyroxine de 100 µg, probablement en lien avec une captation plus élevée de la T4 par le foie, ce qui augmenterait son excrétion biliaire (24). Ainsi, nous pensons qu'utiliser une dose de lévothyroxine s'approchant des besoins physiologiques est la manière la plus pertinente d'évaluer les capacités d'absorption des patients.

Concernant la durée du test, nous avons observé dans notre étude que les pics de T4T et de T4L avaient lieu en moyenne à 4h après la prise de lévothyroxine, à 93-94% avant 8h et à 88% avant 6h. Nous avons calculé le pourcentage d'absorption de la lévothyroxine en prenant le pic de T4T sur 24h, sur 8h et sur 6h et classé les patients en fonction du pourcentage > 60% (normal) ou < 60% (anormal) :

- Avec une durée de test de 8h, nous n'avons retrouvé que 3 discordances (2,7%), avec 3 tests ayant un pourcentage d'absorption anormal alors qu'il était normal en prenant le pic sur 24h soit 2,7% de faux positifs et 0% de faux négatifs.

- Avec une durée de test de 6h, nous n'avons retrouvé que 4 discordances (3,6%), avec 4 tests ayant un pourcentage d'absorption anormal alors qu'il était normal en prenant le pic sur 24h soit 3,6% de faux positifs et 0% de faux négatifs.

Devant ces observations, et le fait que la durée du test dans la plupart des études de la littérature soit de 4-6 heures, nous pensons qu'il est possible de réaliser le test en hôpital de jour avec des dosages hormonaux horaires sur 6 heures.

Pour calculer le pourcentage d'absorption de la lévothyroxine, nous avons utilisé une formule utilisée dans de nombreuses études de la littérature, qui dépend de l'augmentation de T4T entre la base et le pic, de la dose de lévothyroxine et du volume de distribution (Vd) de la T4T chez le patient, dépendant lui-même de l'IMC. Cette formule présente plusieurs limites :

- La première est la détermination du Vd à partir de l'IMC qui est une simplification amenant à surestimer le taux d'absorption chez les patients ayant un IMC élevé. Au cours de notre étude, 42% des tests montraient un pourcentage d'absorption > 100%, et l'IMC moyen de nos patients était situé en zone de surpoids. Nous avons observé une augmentation du poids et de l'IMC lors des tests dont le pourcentage d'absorption était > 150%.
- La deuxième vient du fait que les paramètres modifiant les protéines porteuses comme les hormones sexuelles, les dys-albuminémies ou les mutations génétiques importants la transthyrétine pourraient fausser cette formule en faisant varier les taux de T4T, sans modifier l'absorption de la lévothyroxine.

Le seuil admis pour déterminer un trouble de l'absorption avec la formule que nous avons utilisée dans notre étude est de 60%, avec une absorption normale lorsque le pourcentage d'absorption est supérieur à ce seuil. Il est basé sur les tests d'absorption isotopiques, au cours desquels le pourcentage d'absorption le plus bas défini comme normal est de 60%. Dans notre étude, les patients identifiés comme ayant un trouble de l'absorption à partir de ce seuil présentaient une cause de malabsorption de la lévothyroxine de manière significativement plus fréquente que ceux ayant une absorption normale.

D'autres méthodes ont été rapportées dans la littérature pour définir la normalité du test d'absorption, en se basant sur une augmentation fixe (absolue ou relative) de la concentration de T4L et/ou de T4T entre la base et le pic. Nous pensons que ces méthodes nécessitent une dose poids standard de lévothyroxine pour être interprétables, puisque la pharmacocinétique de

la lévothyroxine dépend du poids (51), et que l'augmentation des concentrations de T4T/T4L dépend de la dose administrée.

Concernant les dosages hormonaux, la T4T est utilisée dans la formule basée sur la méthode isotopique, permettant de calculer le pourcentage d'absorption de la lévothyroxine, mais elle n'est pas dosée en pratique courante, contrairement au dosage de la T4L utilisé en pratique courante notamment pour le diagnostic de l'hypothyroïdie, et le suivi de l'hypothyroïdie centrale. Dans notre étude, la T4T et la T4L étaient corrélées significativement à tous les temps du test sur 24 heures, et la concentration de T4L augmentait significativement entre la base et le pic : elle pourrait donc être utilisée pour évaluer le pourcentage absorption de la lévothyroxine. Il serait intéressant de mettre au point une formule permettant d'utiliser la T4L à la place de la T4T pour le calcul du pourcentage d'absorption de la lévothyroxine, puisque son dosage est plus répandu et que le volume de distribution de la T4L est différent de celui de la T4T.

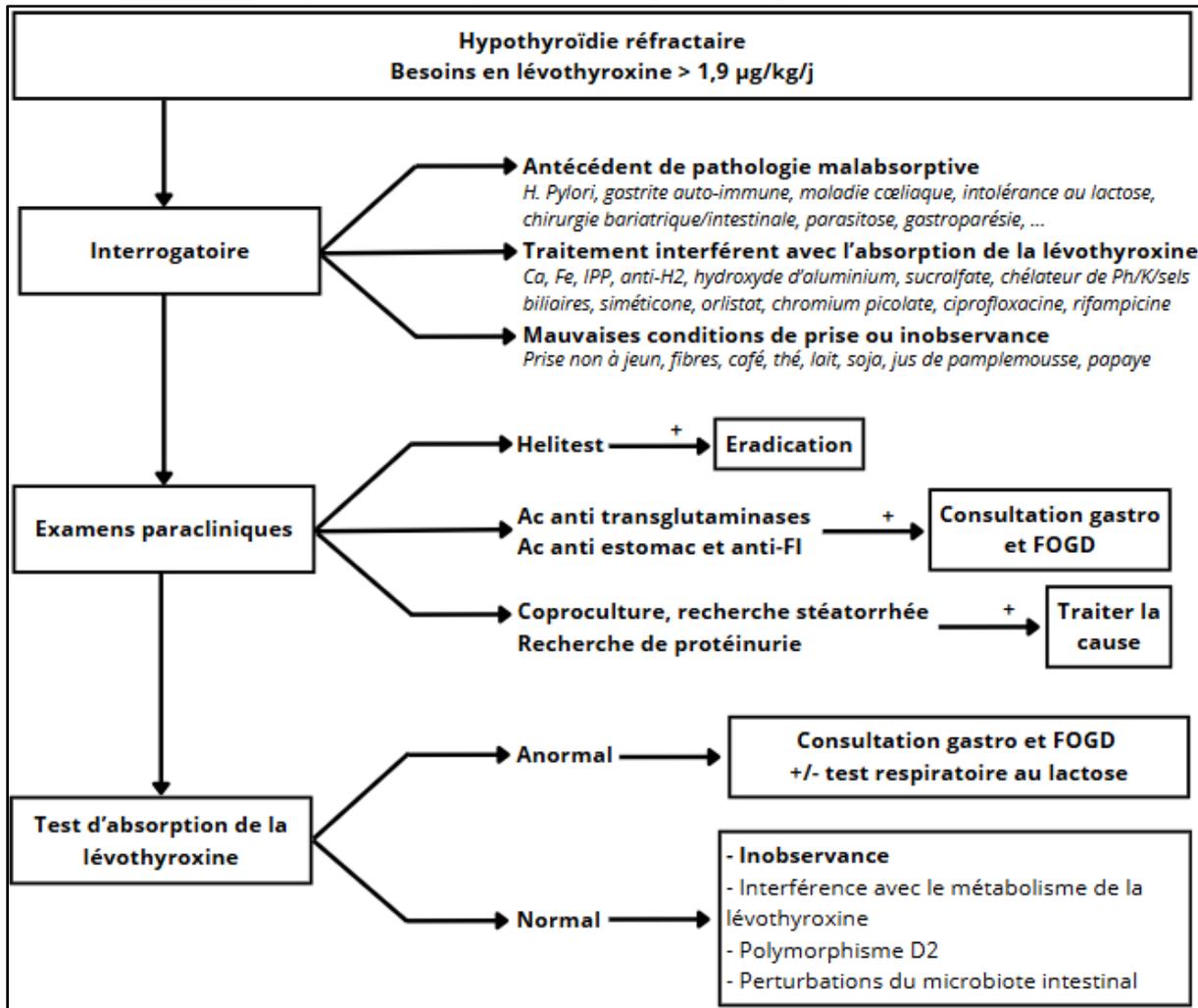
3.3/Proposition d'un algorithme de prise en charge de l'hypothyroïdie réfractaire

A partir des données de la littérature et des résultats de notre étude, nous proposons un algorithme de prise en charge de l'hypothyroïdie réfractaire, que nous définissons comme des besoins en lévothyroxine $> 1,9 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$, pour restaurer une euthyroïdie clinique et/ou une TSH normale (Figure 12).

Dans un premier temps, nous proposons de rechercher les antécédents de pathologie digestive pouvant entraîner un trouble de l'absorption, les traitements interférents avec l'absorption de la lévothyroxine et les mauvaises conditions de prise ou l'inobservance par l'interrogatoire. Dans un deuxième temps, des examens paracliniques accessibles et non invasifs peuvent être pratiqués. Un Hélitest permettra de dépister l'infection à H. Pylori, qu'il conviendra d'éradiquer. Le dosage des anticorps anti-transglutaminases, anti-estomac et anti-facteur intrinsèque permettra de dépister la maladie cœliaque et la gastrite auto-immune : en cas de positivité d'au moins un de ces anticorps, il faudra programmer une consultation gastro-entérologique, avec la réalisation d'une FOGD. La coproculture permettra de rechercher une parasitose, la recherche de stéatorrhée dans l'éventualité d'une insuffisance pancréatique et la recherche de protéinurie pour le syndrome néphrotique. Si tous ces examens reviennent négatifs, nous proposons de réaliser un test d'absorption de la lévothyroxine. En cas

d'absorption anormale, il faudra organiser une consultation gastro-entérologique avec la réalisation d'une FOGD et/ou d'un test respiratoire au lactose. En cas d'absorption normale, la cause la plus probable est la mauvaise observance thérapeutique, mais il faut également garder en tête les pathologies et traitements interférant avec le métabolisme de la lévothyroxine, le polymorphisme de D2 et les perturbations du microbiote intestinal.

Figure 12 : Algorithme de prise en charge de l'hypothyroïdie réfractaire



3.4/Les points forts et limites de l'étude

Notre étude présente plusieurs points fort. Le premier est la taille de notre cohorte, de 143 patients pour 166 tests, qui est plus importante que celles des études de la littérature, qui ont un effectif en général inférieur à 25 patients. Le deuxième est le fait que nos patients aient

bénéficié d'examens paracliniques à la recherche d'une cause de malabsorption de la lévothyroxine de manière systématique, ce qui a permis d'évaluer la pertinence du test d'absorption pour orienter la prise en charge. La troisième est la représentativité de notre population, qui était composée principalement de femmes d'âge moyen de 42 ans ayant une hypothyroïdie auto-immune ou secondaire à une thyroïdectomie, ce qui correspond aux caractéristiques de la population générale présentant une hypothyroïdie.

Notre étude présente également des limites. Son caractère rétrospectif a conduit à la présence de quelques données manquantes, notamment concernant l'interrogatoire de l'observance thérapeutique, et plusieurs dosages hormonaux. Son caractère monocentrique limite l'extrapolation des résultats à toutes les populations, et son caractère observationnel et descriptif abaisse son niveau de preuve. Nous avons choisi d'interpréter les données de tous les patients de notre population, bien que 9% d'entre eux étaient traités par une dose de lévothyroxine $< 2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$, ce qui ne rentre pas dans le cadre de l'hypothyroïdie réfractaire. Il est possible que la dose ait changé (à la baisse) entre la programmation de l'hospitalisation et la réalisation du test, puisque le délai était parfois de quelques semaines entre la consultation et l'hospitalisation pour le test d'absorption de la lévothyroxine.

CONCLUSION

L'hypothyroïdie réfractaire est une problématique courante en médecine générale et en endocrinologie, dont la cause la plus fréquente est la mauvaise observance thérapeutique. Elle peut également être due à un trouble de l'absorption de la lévothyroxine, dont les causes principales retrouvées dans la littérature sont les pathologies digestives (infection à H. Pylori, gastrite auto-immune, maladie cœliaque, ...) et les traitements interférents (IPP, sels calciques, sels ferreux, ...). Le test d'absorption de la lévothyroxine est un examen ayant pour but de différencier les patients présentant un trouble de la compliance de ceux présentant un trouble de l'absorption.

Notre étude de recherche clinique observationnelle descriptive avait pour objectif d'analyser les données de patients ayant réalisé un test d'absorption en lévothyroxine, avec leur profil d'absorption, leur bilan thyroïdien et les différentes étiologies mises en évidence, ainsi que de proposer un protocole simplifié du test permettant de le réaliser en hôpital de jour.

Notre population était composée de 143 patients ayant réalisé 166 tests d'absorption de la lévothyroxine au CHU de Toulouse entre 2006 et 2023. 30% de nos patients présentaient un trouble de l'absorption à l'issue du test, chez qui nous avons retrouvé une cause de malabsorption dans 60% des cas, principalement une infection à H. Pylori et/ou une gastrite, ou une association de plusieurs causes. Parmi les 70% ne présentant pas de trouble de l'absorption, nous n'avons retrouvé aucune cause de malabsorption ni inobservance avouée chez 45% d'entre eux, et une inobservance avouée seule chez 15% d'entre eux. Le test permettait d'identifier les patients les plus susceptibles de présenter une cause de malabsorption, lorsque le résultat de celui-ci était anormal. Il est important de dépister les étiologies responsables de trouble de l'absorption de la lévothyroxine, puisqu'il est parfois le seul symptôme d'une pathologie gastro-entérologique paucisymptomatique. Pour les patients ayant un test d'absorption normal, la cause principale est le défaut d'observance, mais d'autres causes peuvent augmenter les besoins en lévothyroxine : traitement augmentant le métabolisme de la lévothyroxine, polymorphisme de D2, perturbation du microbiote intestinal. Nous avons proposé un algorithme de prise en charge de l'hypothyroïdie réfractaire (Figure 12), afin d'éliminer toutes les causes de malabsorption ou de modification du métabolisme de la lévothyroxine, avant de conclure à une inobservance, qui doit être un diagnostic d'exclusion.

Concernant les modalités du test d'absorption de la lévothyroxine, celui-ci a été réalisé en dosant la T4T et la T4L toutes les 2h pendant 24 heures, après la prise de lévothyroxine à la dose habituelle du patient. Cette dose a permis d'obtenir une augmentation significative de T4T et de T4L entre la base et le pic. Nous avons montré, qu'il était possible de réaliser le test sur 6 heures, avec dans notre étude, uniquement 4 discordances (3,6%) dans la catégorisation de la normalité du test par rapport aux dosages sur 24 heures, ce qui correspond aux données retrouvées dans la littérature. La formule basée sur la méthode isotopique, permettant de calculer le pourcentage d'absorption de la lévothyroxine à partir de l'augmentation de la T4T entre la base et le pic, la dose de lévothyroxine et l'IMC, avec un seuil de normalité $> 60\%$, présente des limites, mais est pour l'instant la plus pertinente pour évaluer l'absorption de la lévothyroxine. Sa limite principale est la surestimation du pourcentage d'absorption chez les patients ayant un IMC élevé, avec 40% des patients ayant un pourcentage d'absorption $>100\%$ dans notre étude. Il pourrait être intéressant de trouver un seuil d'augmentation de T4L, qui est l'hormone dosée en pratique clinique, après la prise d'une dose poids fixe de lévothyroxine (1,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par exemple). Nous proposons de réaliser le test d'absorption de la lévothyroxine en hôpital de jour, avec le dosage de la TSH, T4T (et de la T4L) de base puis de la T4T (et de la T4L) toutes les heures pendant 6 heures, après la prise de la dose habituelle de lévothyroxine. Le pourcentage de l'absorption pourra être calculé avec la formule et le seuil habituels, et des études supplémentaires sont nécessaires pour trouver une manière plus pertinente de l'évaluer, dans l'idéal en mesurant uniquement la T4L.

Vu et permis d'imprimer,
À Toulouse le 21/01/2025

La Présidente de l'Université de Toulouse
Faculté de Santé
Par délégation, le Doyen - Directeur du
Département de Médecine, Maïeutique et Paramédical
Pr Thomas GEERAERTS



Professeur Philippe CARON
Chef de service - RPPS 10002852803
Service d'Endocrinologie Maladies Métaboliques Nutrition
CHU TOULOUSE - Hôpital Larrey
24, chemin de Pouvoirville - TSA 30030
31059 TOULOUSE Cedex 9 - Tél. 05 67 77 17 01

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Recommandations HAS: Prise en charges des hypothyroïdies chez l'adulte. 2022;
2. Rapport ANSM: Etat des lieux de l'utilisation de la lévothyroxine en France. 2013;
3. Direction générale de la santé: Comité de suivi des médicaments à base de lévothyroxine. 2018;
4. Rapport de pertinence des soins HAS: Hypothyroïdie. 2019;
5. Nygaard B. Hypothyroidism (primary). *BMJ Clin Evid*. 21 févr 2014;2014:0605.
6. Biondi B, Cooper DS. Thyroid hormone therapy for hypothyroidism. *Endocrine*. oct 2019;66(1):18-26.
7. Dubbs SB, Spangler R. Hypothyroidism: causes, killers, and life-saving treatments. *Emerg Med Clin North Am*. mai 2014;32(2):303-17.
8. Chakera AJ, Pearce SHS, Vaidya B. Treatment for primary hypothyroidism: current approaches and future possibilities. *Drug Des Devel Ther*. 2012;6:1-11.
9. Hueston WJ. Treatment of hypothyroidism. *Am Fam Physician*. 15 nov 2001;64(10):1717-24.
10. Lindholm J, Laurberg P. Hypothyroidism and Thyroid Substitution: Historical Aspects. *Journal of Thyroid Research*. 2011;2011:1-10.
11. McAninch EA, Bianco AC. The History and Future of Treatment of Hypothyroidism. *Ann Intern Med*. 5 janv 2016;164(1):50-6.
12. Ianiro G, Mangiola F, Di Rienzo TA, Bibbò 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. Hays MT. Absorption of Oral Thyroxine in Man. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. juin 1968;28(6):749-56.
14. Read DG, Hays MT, Hershman JM. Absorption of Oral Thyroxine in Hypothyroid and Normal Man. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. juin 1970;30(6):798-9.
15. Liu H, Li W, Zhang W, Sun S, Chen C. Levothyroxine: Conventional and Novel Drug Delivery Formulations. *Endocrine Reviews*. 8 mai 2023;44(3):393-416.
16. Hays MT. Localization of Human Thyroxine Absorption. *Thyroid*. janv 1991;1(3):241-8.
17. Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, Benvenega S, Centanni M. Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine. *Endocr Rev*. 1 févr 2019;40(1):118-36.

18. Caron P, Grunenwald S, Persani L, Borson-Chazot F, Leroy R, Duntas L. Factors influencing the levothyroxine dose in the hormone replacement therapy of primary hypothyroidism in adults. *Rev Endocr Metab Disord.* juin 2022;23(3):463-83.
19. Van Der Spek AH, Fliers E, Boelen A. The classic pathways of thyroid hormone metabolism. *Molecular and Cellular Endocrinology.* déc 2017;458:29-38.
20. Wu S yung, Green WL, Huang W sheng, Hays MT, Chopra IJ. Alternate Pathways of Thyroid Hormone Metabolism. *Thyroid.* août 2005;15(8):943-58.
21. Geer M, Potter DM, Ulrich H. Alternative schedules of levothyroxine administration. *Am J Health Syst Pharm.* 1 mars 2015;72(5):373-7.
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. *International Journal of Endocrinology.* 2015;2015:1-5.
23. Wiesner A, Gajewska D, Paško P. Levothyroxine Interactions with Food and Dietary Supplements—A Systematic Review. *Pharmaceuticals.* 2 mars 2021;14(3):206.
24. Wenzel KW, Kirschsieper HE. Aspects of the absorption of oral L-thyroxine in normal man. *Metabolism.* janv 1977;26(1):1-8.
25. Perez CLS, Araki FS, Graf H, De Carvalho GA. Serum Thyrotropin Levels Following Levothyroxine Administration at Breakfast. *Thyroid.* juill 2013;23(7):779-84.
26. Skelin M, Lucijanić T, Amidžić Klarić D, Rešić A, Bakula M, Liberati-Čizmek AM, et al. Factors Affecting Gastrointestinal Absorption of Levothyroxine: A Review. *Clinical Therapeutics.* févr 2017;39(2):378-403.
27. Lai YW, Huang SM. Tea consumption affects the absorption of levothyroxine. *Front Endocrinol.* 12 sept 2022;13:943775.
28. Formenti AM, Daffini L, Pirola I, Gandossi E, Cristiano A, Cappelli C. Liquid levothyroxine and its potential use. *Hormones (Athens).* 2015;14(2):183-9.
29. Chon DA, Reisman T, Weinreb JE, Hershman JM, Leung AM. Concurrent Milk Ingestion Decreases Absorption of Levothyroxine. *Thyroid.* avr 2018;28(4):454-7.
30. Liu H, Lu M, Hu J, Fu G, Feng Q, Sun S, et al. Medications and Food Interfering with the Bioavailability of Levothyroxine: A Systematic Review. *TCRM.* juin 2023;Volume 19:503-23.
31. Otun J, Sahebkar A, Östlundh L, Atkin SL, Sathyapalan T. Systematic Review and Meta-analysis on the Effect of Soy on Thyroid Function. *Sci Rep.* 8 mars 2019;9(1):3964.
32. Zamfirescu I, Carlson HE. Absorption of levothyroxine when coadministered with various calcium formulations. *Thyroid.* mai 2011;21(5):483-6.
33. Morini E, Catalano A, Lasco A, Morabito N, Benvenga S. L-thyroxine malabsorption due to calcium carbonate impairs blood pressure, total cholesterolemia, and fasting glycemia. *Endocrine.* mai 2019;64(2):284-92.

34. A. Irving S, Vadiveloo T, Leese GP. Drugs that interact with levothyroxine: an observational study from the Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study. *Clinical Endocrinology*. janv 2015;82(1):136-41.
35. John-Kalarickal J, Pearlman G, Carlson HE. New medications which decrease levothyroxine absorption. *Thyroid*. août 2007;17(8):763-5.
36. Mishell DR, Colodny SZ, Swanson LA. The Effect of an Oral Contraceptive on Tests of Thyroid Function. *Fertility and Sterility*. mars 1969;20(2):335-9.
37. Moffatt C, Lechner MG, Angell TE, Shen J, Drakaki A, Acosta GJ, et al. The Effect of Apalutamide on Thyroid Function in Prostate Cancer Patients. *Journal of the Endocrine Society*. 23 mai 2024;8(7):bvae105.
38. David K, Van Crombrugge P, Van Der Biest AM, D'Hondt F, Claessens F, Giesen A, et al. Apalutamide-induced severe hypothyroidism: case series and practice recommendations for thyroid management. *European Thyroid Journal*. 17 sept 2024;13(5):e240158.
39. Virili C, Brusca N, Capriello S, Centanni M. Levothyroxine Therapy in Gastric Malabsorptive Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:621616.
40. Castellana M, Castellana C, Giovanella L, Trimboli P. Prevalence of gastrointestinal disorders having an impact on tablet levothyroxine absorption: should this formulation still be considered as the first-line therapy? *Endocrine*. févr 2020;67(2):281-90.
41. Ruchała M, Szczepanek-Parulska E, Zybek A. The influence of lactose intolerance and other gastro-intestinal tract disorders on L-thyroxine absorption. *Endokrynol Pol*. 2012;63(4):318-23.
42. Checchi S, Montanaro A, Pasqui L, Ciuoli C, De Palo V, Chiappetta MC, et al. L-Thyroxine Requirement in Patients with Autoimmune Hypothyroidism and Parietal Cell Antibodies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 févr 2008;93(2):465-9.
43. Knezevic J, Starchl C, Tmava Berisha A, Amrein K. Thyroid-Gut-Axis: How Does the Microbiota Influence Thyroid Function? *Nutrients*. 12 juin 2020;12(6):1769.
44. Usai-Satta P, Lai M, Oppia F. Lactose Malabsorption and Presumed Related Disorders: A Review of Current Evidence. *Nutrients*. 28 janv 2022;14(3):584.
45. Muñoz-Torres M, Varsavsky M, Alonso G. Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine. *Thyroid*. nov 2006;16(11):1171-3.
46. Richou M, Gilly O, Taillard V, Paul De Brauwere D, Donici I, Guedj AM. Levothyroxine dose adjustment in hypothyroid patients following gastric sleeve surgery. *Ann Endocrinol (Paris)*. oct 2020;81(5):500-6.
47. Jauk B, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Molnar M, Gomez I, et al. Unusual malabsorption of levothyroxine. *Thyroid*. janv 2000;10(1):93-5.
48. Radaeli RDF, Diehl LA. Increased levothyroxine requirement in a woman with previously well-controlled hypothyroidism and intestinal giardiasis. *Arq Bras Endocrinol Metab*. févr 2011;55(1):81-4.

49. Reardon DP, Yoo PS. Levothyroxine Tablet Malabsorption Associated with Gastroparesis Corrected with Gelatin Capsule Formulation. *Case Reports in Endocrinology*. 2016;2016:1-3.
50. Hays MT, Nielsen KRK. Human Thyroxine Absorption: Age Effects and Methodological Analyses. *Thyroid*. janv 1994;4(1):55-64.
51. 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.
52. Centanni M, Benvenga S, Sachmechi I. Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report. *J Endocrinol Invest*. déc 2017;40(12):1289-301.
53. 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*. juin 2013;168(6):913-7.
54. Toro-Diez AD, Solá-Sánchez E, Mangual-García M. Effect of once weekly oral levothyroxine therapy. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports* [Internet]. 1 juill 2021 [cité 24 févr 2024];2021. Disponible sur: <https://edm.bioscientifica.com/view/journals/edm/2021/1/EDM21-0045.xml>
55. Barbar B, Hossen S, Quinton R, James A, Perros P, Pearce S, et al. Levothyroxine absorption test: A therapeutic strategy for improving medication adherence. *Clinical Endocrinology*. mai 2023;98(5):741-2.
56. Caron P, Declèves X. The Use of Levothyroxine Absorption Tests in Clinical Practice. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 14 juill 2023;108(8):1875-88.
57. Ain KB, Refetoff S, Fein HG, Weintraub BD. Pseudomalabsorption of levothyroxine. *JAMA*. 16 oct 1991;266(15):2118-20.
58. Kubota S, Fukata S, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A. Successful management of a patient with pseudomalabsorption of levothyroxine. *Int J Psychiatry Med*. 2003;33(2):183-8.
59. Livadariu E, Valdes-Socin H, Burlacu MC, Vulpoi C, Daly AF, Beckers A. Pseudomalabsorption of thyroid hormones: case report and review of the literature. *Ann Endocrinol (Paris)*. déc 2007;68(6):460-3.
60. Van Wilder N, Bravenboer B, Herremans S, Vanderbruggen N, Velkeniers B. Pseudomalabsorption of Levothyroxine: A Challenge for the Endocrinologist in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2017;6(1):52-6.
61. Lips DJ, van Reisen MT, Voigt V, Venekamp W. Diagnosis and treatment of levothyroxine pseudomalabsorption. *Neth J Med*. avr 2004;62(4):114-8.
62. Ogawa D, Otsuka F, Mimura Y, Ueno A, Hashimoto H, Kishida M, et al. Pseudomalabsorption of Levothyroxine. A Case Report. *Endocr J*. 2000;47(1):45-50.

63. Balla M, Jhingan RM, Rubin DJ. Rapid Levothyroxine Absorption Testing: A Case Series of Nonadherent Patients. *Int J Endocrinol Metab* [Internet]. 13 oct 2015 [cité 1 févr 2024];13(4). Disponible sur: <https://brieflands.com/articles/ijem-17722.html>
64. Elbasan O. Refractory Hypothyroidism to Levothyroxine Treatment: Five Cases of Pseudomalabsorption. *Acta Endo (Buc)*. 2020;16(3):339-45.
65. Rdzak GM, Whitman LM, Inzucchi SE. Levothyroxine pseudo-malabsorption: testing and treatment in the outpatient setting. *Therapeutic Advances in Endocrinology*. juill 2018;9(7):217-22.
66. Molines L, Fromont I, Morlet-Barla N, Nogueira JP, Valéro R, Vialettes B. L-thyroxine pseudomalabsorption: a factitious disease. *Presse Med*. oct 2007;36(10 Pt 1):1390-4.
67. Srinivas V, Oyibo SO. Levothyroxine pseudomalabsorption and thyroxine absorption testing with use of high-dose levothyroxine: case report and discussion. *Endocr Pract*. 2010;16(6):1012-5.
68. Ghosh S, Pramanik S, Biswas K, Bhattacharjee K, Sarkar R, Chowdhury S, et al. Levothyroxine Absorption Test to Differentiate Pseudomalabsorption from True Malabsorption. *Eur Thyroid J*. janv 2020;9(1):19-24.
69. Yildirim Simsir I, Soyaltin UE, Ozgen AG. Levothyroxine absorption test results in patients with TSH elevation resistant to treatment. *Endocrine*. avr 2019;64(1):118-21.
70. Ching Sun GE, Pantalone KM, Faiman C, Gupta M, Olansky L, Hatipoglu B. The Clinical Utility of Free Thyroxine in Oral Levothyroxine Absorption Testing. *Endocrine Practice*. sept 2014;20(9):925-9.
71. Gonzales KM, Stan MN, Morris JC, Bernet V, Castro MR. The Levothyroxine Absorption Test: A Four-Year Experience (2015–2018) at The Mayo Clinic. *Thyroid*. 1 déc 2019;29(12):1734-42.
72. Kiran Z, Shaikh KS, Fatima N, Tariq N, Baloch AA. Levothyroxine absorption test followed by directly observed treatment on an outpatient basis to address long-term high thyrotropin levels in a hypothyroid patient: a case report. *J Med Case Reports*. 25 janv 2023;17(1):24.
73. Subramaniam K, Babu T, Sreevalsan K, Mathew S. Levothyroxine absorption test – Results and follow up of patients from a single center. *Indian J Endocr Metab*. 2023;27(1):32.
74. Lewandowski KC, Dąbrowska K, Basińska-Lewandowska M, Bolanowski M, Ruchała M, Lewiński A. Adequate timing and constant supervision are the keys for successful implementation of levothyroxine or levothyroxine/paracetamol absorption test. *Thyroid Res*. déc 2020;13(1):5.
75. Santos Monteiro S, Santos TS, Lopes AM, Oliveira JC, Freitas C, Couto Carvalho A. Levothyroxine malabsorption or pseudomalabsorption? A question in the management of refractory hypothyroidism. *Endocrine Connections*. 1 déc 2022;11(12):e220355.

76. Alhassan AA, Alidrisi HA, Mansour AA. Validity of the Rapid Thyroxine Absorption Test for the Differentiation Between Levothyroxine Non-compliance and Malabsorption in Thyroid-Stimulating Hormone Refractory Hypothyroidism. *Cureus*. 18 avr 2023;
77. Chung CW, Mo EY, Jung GS, Kim YH, Cho SW, Park DJ, et al. Decreased Expression of Ileal Thyroid Hormone Transporters in a Hypothyroid Patient: A Case Report. *Front Endocrinol*. 26 mai 2021;12:664839.
78. Ritter MJ, Gupta S, Hennessey JV. Alternative routes of levothyroxine administration for hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. oct 2020;27(5):318-22.
79. Hommel C, Delgrange E. Resistance to levothyroxine in a bariatric surgery patient: an indication for liquid formulation? *Acta Clin Belg*. févr 2017;72(1):72-5.
80. Miccoli P, Materazzi G, Rossi L. Levothyroxine Therapy in Thyroidectomized Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:626268.
81. Fiorini G, Ribichini D, Pasquali R, Vaira D. In vivo dissolution of levothyroxine soft gel capsules. *Intern Emerg Med*. déc 2016;11(8):1151-2.
82. Yue CS, Scarsi C, Ducharme MP. Pharmacokinetics and potential advantages of a new oral solution of levothyroxine vs. other available dosage forms. *Arzneimittelforschung*. déc 2012;62(12):631-6.
83. Gatta E, Bambini F, Buoso C, Gava M, Maltese V, Anelli V, et al. Liquid levothyroxine formulations in patients taking drugs interfering with L-T4 absorption. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1080108.
84. Virili C, Trimboli P, Romanelli F, Centanni M. Liquid and softgel levothyroxine use in clinical practice: state of the art. *Endocrine*. oct 2016;54(1):3-14.
85. Benvenga S, Di Bari F. Intestinal absorption and buccal absorption of liquid levothyroxine. *Endocrine*. déc 2017;58(3):591-4.
86. Alba P, Mitre N, Feldt M. More than one way to skin a thyroid. Managing pediatric hypothyroidism with weekly intramuscular levothyroxine. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1 juin 2016;29(6):745-8.
87. Grebe SK, Cooke RR, Ford HC, Fagerström JN, Cordwell DP, Lever NA, et al. Treatment of hypothyroidism with once weekly thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 1997;82(3):870-5.
88. Goichot B, Vinzio S, Luca F, Sirlin X, Sapin R, Schlienger JL. In vivo evidence for a direct ultra-fast negative feedback of thyroxine on TSH secretion in humans: a case of L-thyroxine pseudomalabsorption. *Clin Endocrinol (Oxf)*. déc 2007;67(6):952-3.
89. Shakir MKM, Brooks DI, McAninch EA, Fonseca TL, Mai VQ, Bianco AC, et al. Comparative Effectiveness of Levothyroxine, Desiccated Thyroid Extract, and Levothyroxine+Liothyronine in Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 21 oct 2021;106(11):e4400-13.

90. Ettleson MD, Bianco AC. Individualized Therapy for Hypothyroidism: Is T4 Enough for Everyone? *J Clin Endocrinol Metab.* 1 sept 2020;105(9):e3090-3104.
91. Joffe RT, Brimacombe M, Levitt AJ, Stagnaro-Green A. Treatment of clinical hypothyroidism with thyroxine and triiodothyronine: a literature review and metaanalysis. *Psychosomatics.* 2007;48(5):379-84.
92. Biondi B, Wartofsky L. Combination treatment with T4 and T3: toward personalized replacement therapy in hypothyroidism? *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2012;97(7):2256-71.
93. Hennessey JV, Espaillat R. Current evidence for the treatment of hypothyroidism with levothyroxine/levotriiodothyronine combination therapy versus levothyroxine monotherapy. *Int J Clin Pract.* févr 2018;72(2):e13062.
94. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. REVIEW: Treatment of hypothyroidism with combinations of levothyroxine plus liothyronine. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2005;90(8):4946-54.
95. Biondi B, Bartalena L, Chiovato L, Lenzi A, Mariotti S, Pacini F, et al. Recommendations for treatment of hypothyroidism with levothyroxine and levotriiodothyronine: a 2016 position statement of the Italian Society of Endocrinology and the Italian Thyroid Association. *J Endocrinol Invest.* déc 2016;39(12):1465-74.
96. Perros P. A decade of thyroidology. *Hormones (Athens).* déc 2018;17(4):491-5.

Test d'absorption orale de la lévothyroxine: Résultats de 166 tests chez 143 patients hypothyroïdiens traités par lévothyroxine

RESUME EN FRANÇAIS :

L'hypothyroïdie réfractaire est définie comme une augmentation persistante de la TSH pendant au moins 6 mois malgré une dose de lévothyroxine supérieure à 1,9 µg/kg/jour. Cette situation est fréquente en consultation de médecine générale et d'Endocrinologie. La cause principale est la non-observance du traitement, mais elle peut être également due à un trouble de l'absorption ou du métabolisme de la lévothyroxine. L'objectif du test d'absorption de la lévothyroxine est de différencier les patients avec un défaut de compliance de ceux ayant un trouble de l'absorption de la lévothyroxine. Notre étude s'est attachée à analyser les données de 143 patients ayant réalisé au moins un test d'absorption de la lévothyroxine (soit 166 au total), avec leur profil d'absorption, leur bilan thyroïdien et les différentes étiologies mises en évidence. Le test permettait d'identifier les patients les plus susceptibles de présenter une cause de malabsorption, lorsque le résultat de celui-ci était anormal (pourcentage d'absorption inférieur à 60%). Nous proposons un algorithme de prise en charge de l'hypothyroïdie réfractaire, afin d'éliminer toutes les causes de malabsorption ou de modification du métabolisme de la lévothyroxine, avant de conclure à une inobservance, qui doit être un diagnostic d'exclusion.

TITRE EN ANGLAIS :

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS :

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université de Toulouse
Faculté de Santé de Toulouse
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Solange GRUNENWALD