HAL
open science

Non-observance du traitement substitutif par L-Thyroxine: à propos d'une observation

C. Oliver, M. Grino, P. Moatti Vacher-Coponat, I. Morange, F. Retornaz

To cite this version:

C. Oliver, M. Grino, P. Moatti Vacher-Coponat, I. Morange, F. Retornaz. Non-observance du traitement substitutif par L-Thyroxine: à propos d'une observation. La Revue de Médecine Interne, 2017, 38 (11), pp.766 - 768. 10.1016/j.revmed.2017.06.005 . hal-01753782

HAL Id: hal-01753782

https://amu.hal.science/hal-01753782v1

Submitted on 29 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Non-observance du traitement substitutif par L-Thyroxine: à propos d'une observation

Non adherence to substitutive treatment by L-Thyroxine : a case report

C. Oliver[a, b, *], M. Grino[b], P. Moatti-Vacher Coponat[c], I. Morange[d], F. Retornaz[a, b, e, f]

[a] Département de médecine gériatrique, Centre Gériatrique Départemental, 176 Avenue de Montolivet, 13012 Marseille (France)

[b] Institut Silvermed, 176 Avenue de Montolivet, 13012 Marseille (France)

[c] Clinique Saint Laurent, Route Nationale 96, 13360 Roquevaire (France)

[d] Service d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques, 147, Boulevard Baille, 13385 Marseille CEDEX 05 (France)

[e] Département de Santé Publique, EA3279 Aix-Marseille Université, Faculté de Médecine, 27 Boulevard Jean Moulin, 13385 Marseille CEDEX 05 (France)

[f] Départment de Médecine Interne, Hôpital Européen, 6 rue Désirée Clary, 13003 Marseille (France)

* Auteur correspondant. *Adresse e-mail:* charles.oliver30@orange.fr (C. Oliver)

RÉSUMÉ

Introduction. - La non observance du traitement substitutif de l'hypothyroïdie est la cause la plus fréquente de la discordance entre une TSH élevée et la posologie de L-thyroxine.

Observation. - La TSH varie de 100 à 400 mUI/L chez un patient de 36 ans traité par L-thyroxine et L-triiodothyronine (respectivement 300 et 75 µg/jour) pour hypothyroïdie post-chirurgicale. L'absorption de L-thyroxine est normale après charge orale. La TSH est par la suite normalisée par une prise orale hebdomadaire de 1000 µg de L-thyroxine.

Conclusion. - Le test de charge orale en L-thyroxine est indispensable au diagnostic. La prise en charge est à discuter au cas par cas: prise quotidienne du traitement sous surveillance, prise hebdomadaire d'une forte dose (1000 µg) de L-thyroxine ou injection sous-cutanée ou intra-musculaire de la même posologie (sous réserve de l'accord de l'assurance maladie).

Mots clés : Hypothyroïdie; L-thyroxine; Non observance.

ABSTRACT

Introduction. - Non adherence to substitutive treatment by L-thyroxine is the main cause of the discordance between high TSH values and adequate doses of the drug.

Observation. - In a 36 years old patient with post-surgery hypothyroidism, TSH values ranged between 100 and 400 mUI/L although daily thyroid treatment included 300 µg L-thyroxine and 75 µg L-triiodothyronine. The oral loading test with L-thyroxine was normal and TSH returned to normal values under weekly per os administration of 1000 µg L-thyroxine

Conclusion. - The strategy of non adherence treatment in hypothyroidism is well defined with oral testing of L-thyroxine followed by weekly per os or parenteral administation of the drug.

Key words: Hypothyroidism; L-thyroxine; Non adherence.

1. Introduction

Le traitement de l'hypothyroïdie primaire par la L-thyroxine en comprimé est bien codifié; la posologie recommandée est de 1,6 à 1,8 µg/kg en une prise quotidienne. Avec un traitement substitutif bien adapté, les valeurs de TSH sont comprises entre 0,5 et 3 mUI/L [1]. Dans un petit nombre de situations, la TSH demeure très élevée malgré la prescription de L-thyroxine à une posologie correcte. Si ces observations peuvent être expliquées par une pathologie organique de l'appareil digestif ou par l'interaction avec d'autres médications [2], elles sont en fait le plus souvent liées à la non observance du patient [3-6].

Nous rapportons une observation de non observance d'un traitement substitutif thyroïdien et discutons les méthodes diagnostiques et les possibilités thérapeutiques dans cette situation.

2. Observation

Mr M.C. actuellement âgé de 37 ans a subi une thyroïdectomie totale en 2004 après une rechute dans les semaines suivant l'arrêt du traitement médical pour maladie de Basedow. Il est ensuite traité par L-thyroxine (Levothyrox®). A partir de 2010, on constate régulièrement une élévation très nette de la TSH (entre 100 et 400 mUI/L). Nous n'avons pas de données sur les bilans thyroïdiens de 2004 à 2011. L'élévation de la TSH amène à augmenter la posologie de Levothyrox® jusqu'à 350 µg/jour, puis à son remplacement par L-thyroxine gouttes (200 µg/jour) et L-triiodothyronine (Cynomel® 75 µg/jour). La TSH reste très élevée.

Lors de la consultation de février 2016, il se plaint d'asthénie et de variations du poids avec prise de quelques kilogrammes, perdus ensuite. A l'examen, il est noté: 182 cm; 82 kg; IMC 24,8 kg/m²; pression artérielle 110/60 mm Hg; pouls 50/min. Le cholestérol total est à 2,8 g/L, l'HDL à 0,4 g/L, le LDL à 2 g/L et les triglycérides à 2,3 g/L. Le patient affirme qu'il prend régulièrement son traitement. L'analyse détaillée des nombreux bilans thyroïdiens au cours des 2 dernières années montre une TSH supérieure à 80 mUI/L à l'exception de 2 périodes (du 13/04/2013 au 03/10/2013 et du 07/06/2014 au 06/08/2014) où les valeurs varient de 0,11 à 4,31 mUI/L. Le

patient a cessé toute activité professionnelle depuis 2 ans et il associe sa situation à son état de santé, à l'inefficacité du traitement substitutif de l'hypothyroïdie; il est persuadé que seule l'injection parentérale de L-thyroxine en hôpital de jour rétablira la situation. Mr M.C. n'a pas d'autre traitement que les hormones thyroïdiennes. Un bilan digestif (fibroscopie gastrique, coloscopie) est normal. L'ensemble des éléments fait suspecter une non observance du traitement substitutif.

Fin mars 2016, un test de charge orale avec 1000 µg de Levothyrox® (figure 1) est réalisé à la recherche d'une malabsorption: au temps 0, la T4l est indétectable: elle augmente dès la 2ème heure pour atteindre un maximum à la 6ème heure. La T3l n'est détectable qu'à la 24ème heure. Le diagnostic de malabsorption est écarté. A la suite de ce test diagnostique, une prise hebdomadaire de 1000 µg/jour de Levothyrox® est prescrite. Les valeurs de TSH et des hormones thyroïdiennes sont par la suite normalisées (figure 2). Il y a toutefois des irrégularités dans le suivi du traitement avec des valeurs élevées de TSH jusqu'à 33 mUI/L en avril et en juillet 2016.

3. Discussion

Les quelques périodes de normalisation de la TSH sous traitement oral par la L-thyroxine orientaient vers la non observance de ce traitement. De plus, ni un des mécanismes associés à la malabsorption de L-thyroxine, ni la prise de médicaments empêchant ou modifiant l'absorption de la L-thyroxine telles que l'hydroxyde d'aluminium, le sucralfate, les sels de fer, la cholestyramine, le carbonate de calcium, les hypophosphorémiants ou les inhibiteurs de la pompe à protons n'ont été mis en évidence. Des interactions entre l'alimentation et l'absorption de L-thyroxine ont été décrites; ainsi le café (dans l'heure suivant la prise du traitement), le soja, ou un régime riche en fibres peuvent en altérer l'absorption. Plusieurs pathologies digestives diminuent l'absorption des hormones thyroïdiennes: surtout la maladie cœliaque et à un degré moindre la gastrite atrophique, l'infection par helicobacter pylori ou le bypass jéjuno-iléal [2,7] (tableau 1). L'élévation de la TSH dans ces situations est nettement moindre (dépassant rarement 10 mUI/L) que dans notre observation et elle peut être corrigée par l'augmentation de la posologie de L-thyroxine.

Ces différents mécanismes ont été écartés chez le patient. La non observance du traitement hormonal substitutif était la cause la plus probable de l'échec du traitement hormonal. Le test d'absorption orale de la L-thyroxine est indispensable au diagnostic. Ce test est sûr ; les valeurs de T4l sont maximales à 120 min et sont comprises entre 22 et 30 pmol/L [8,9].

La prise en charge d'une telle situation n'est pas univoque. La surveillance quotidienne de la bonne prise du médicament par une infirmier(e) n'a pas été retenue. Cette modalité de suivi n'aurait pu être organisée qu'après une confrontation avec le patient avec le risque de dégrader la relation patient-médecin. Nous avons choisi d'indiquer au patient que la L-thyroxine était correctement absorbée chez lui sous réserve d'une dose très élevée et nous lui avons proposé un traitement par la prise hebdomadaire de 1000 µg de Levothyrox®. L'efficacité de cette modalité thérapeutique a été démontrée dans d'autres études. La tolérance et l'efficacité d'une prise hebdomadaire de L-thyroxine à une dose légèrement supérieure à 7 fois la posologie quotidienne sont aussi bonnes que celles de la prise quotidienne; les marqueurs tissulaires des effets des hormones thyroïdiennes ne sont pas différents [10,11]. Les concentrations de T3, T4 et TSH sont similaires qu'il y ait une prise quotidienne ou deux prises hebdomadaire de L-thyroxine chez plusieurs patientes très âgées et la tolérance du traitement, notamment cardiaque, est similaire [12]. Des irrégularités dans la prise hebdomadaire du traitement chez notre patient ont été constatées à deux reprises. Leur reproduction nous inciterait à demander au patient de se faire aider dans son entourage familial pour une prise régulière du traitement. L'injection hebdomadaire de L-thyroxine par voie intramusculaire à la même posologie pourrait être une alternative. Cette méthode, utilisée avec succès dans le coma myxœdémateux, est aussi très utile chez les patients non observants ou ayant un trouble de l'absorption [13,14]. Cependant, ce traitement est coûteux et ne bénéficie actuellement pas d'une prise en charge par l'Assurance Maladie. La L-thyroxine SERB est délivrée par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux et son coût est d'environ 250 € pour 6 ampoules de 200 µg/1ml (excipient: hydroxyde de sodium; eau pour préparation injectable).

Remerciements:

Les auteurs remercient Madame Aïda Langar pour son aide dans la préparation du manuscrit.

Références

[1] Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS et al. American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement.Thyroid 2014;24:1670-751.

[2] Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23:781-92.

[3] Ogawa D, Otsuka F, Mimura U, Ueno A, Hashimoto H, Kishida M et al. Pseudomalabsorption of levothyroxine: a case report. Endocr J 2000;47:45-50.

[4] Eledrisi MS, Szymajda A, Alshanti M, Urban RJ. Noncompliance with medical treatment: pseudomalabsorption of levothyroxine. South Med J 2001;94:833-6.

[5] Molines L, Fromont I, Morlet-Barla N, Nogueira JP, Valero R, Vialettes B. Pseudomalabsorption de L-thyroxine: une forme de pathomimie. Presse Med 2007;36:1390-4.

[6] 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) 2007;68:460-3.

[7] Ward LS : The difficult patient : drug interaction and the influence of concomitant diseases on the treatment of hypothyroidism. Arq Bras Endocrinol Metabol 2010;54:435-42.

[8] 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 2013;168:913-7.

[9] Balla M, Jhingan RM, Rubin DJ. Rapid Levothyroxine absorption testing: a case series of nonadherent patients. Int J Endocrinol Metab 2015;13:e31051.

[10] Grebe SK, Cooke RR, Ford HC, Fagerstrom JN, Cordwell DP, Lever NA. Treatment of hypothyroidism with once weekly thyroxine. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:870-5.

[11] Rangan S, Tahrani AA, Macleod AF, Moulik PK. Once weekly thyroxine treatment as a strategy to treat non-compliance. Postgrad Med J 2007;83:e3.

[12] Taylor J, Williams BO, Frater J, Stott DJ, Connell J. Twice-weekly dosing for thyroxine replacement in elderly patients with primary hypothyroidism. J Int Med Res 1994;22:273-7.

[13] Groener JB, Lehnhoff D, Piel D, Nawroth PP, Schanz J, Rudofsky G. Subcutaneous application of levothyroxine as successful treatment option in a patient with malabsorption. Am J Case Report 2013;14:48-51.

[14] Taylor PN, Tabasum A, Sanki G, Burberry D, Tennant BP, White J. Weekly intramuscular injection of levothyroxine following myxoedema: a practical solution to an old crisis. Case Rep Endocrinol 2015;ID 169194.

Tableau 1: Causes digestives et médicamenteuses de l'inefficacité du traitement substitutif de l'hypothyroïdie

ALIMENTS	PATHOLOGIE DIGESTIVE	MEDICAMENTS
Régime riche en fibres	Maladie coeliaque	↓ ***absorption***
Soja	Intolérance au lactose	Cholestyramine, sels de fer
Café	Helicobacter pylori	Carbonate de calcium
	Gastrite chronique	Hypophosphorémiants
	Bypass jéjuno-iléal	IPP, sucralfate
		↑ ***clairance***
		Phenobarbital, phenytoïne
		Carbamazepine, rifampicine

Abrevations : IPP : inhibiteurs de la pompe à protons

Figure 1: Test d'absorption orale de 1000 µg de L-thyroxine (Levothyrox®).

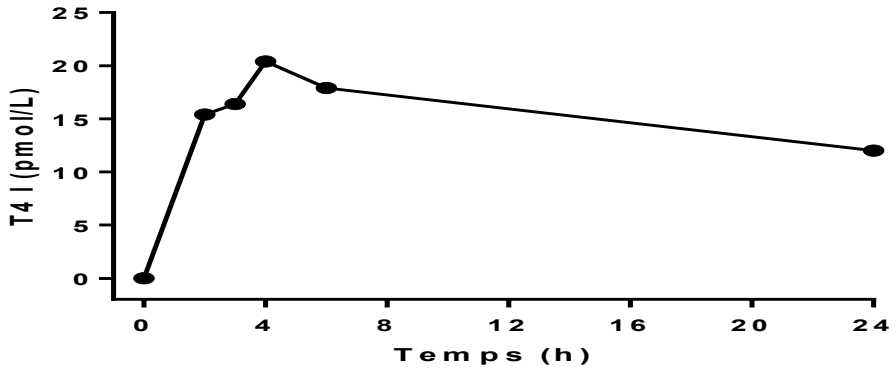
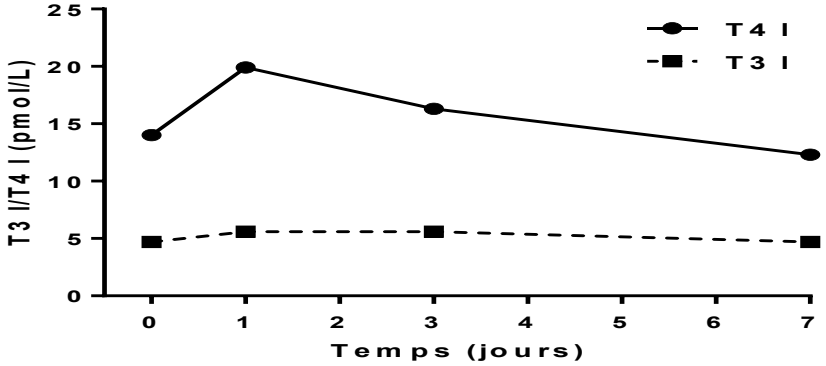


Figure 2: Evolution de TSH, T3l et T4l dans les jours suivant la prise hebdomadaire de 1000 µg de L-thyroxine (Levothyrox®).


T4 I
T3 I
T3 I/T4 I (pmol/L)
25
20
15
10
5
0
0
1
2
3
4
5
6
7
Temps (jours)