



Revue Médicale Suisse

Comment prescrire les hormones thyroïdiennes ?

Auteur : L. Portmann

Numéro : 3198
Sujet: Endocrinologie

Le traitement substitutif de l'insuffisance thyroïdienne est considéré comme étant facile autant par les médecins de premier recours que par les spécialistes, considérant qu'une seule hormone, la lévothyroxine, est recommandée et que les tests de laboratoire sont aisément disponibles pour la mesure de la lévothyroxine (T4) libre et de la thyroïdostimuline hormone (TSH). Cependant des études transversales ont montré qu'environ 45% de patients sont surtraités et sous-traités. Ce travail récapitule les informations utiles pour faciliter une meilleure prise en charge des patients hypothyroïdiens en promouvant une fonction thyroïdienne normale à long terme.

introduction

Dans le traitement d'une hypothyroïdie primaire symptomatique, certains patients prennent leurs médicaments de manière très régulière au fil des années, sans trop chercher à comprendre dans les détails la légitimité de leur traitement. Ils ne présentent aucun symptôme de dysfonction thyroïdienne et les contrôles sanguins sont excellents. Si cette situation était la règle, cet article serait alors inutile. D'autres patients attribuent un rôle magique aux hormones thyroïdiennes en espérant des miracles, dans l'espoir d'une perte pondérale ou d'une amélioration de leur thymie, alors qu'ils souffrent d'une hypothyroïdie subclinique avec une élévation très discrète de la thyroïdostimuline hormone (TSH).

Un bon équilibre de la fonction thyroïdienne est parfois difficile à atteindre pour de multiples raisons, certaines liées au patient ou au médecin, d'autres à une relation médecin-malade peu satisfaisante, en mentionnant que jusqu'à 48% des patients traités sont soit en hypothyroïdie soit en hyperthyroïdie iatrogène.^{1,2} Le jour de la toute première prescription revêt une importance particulière. En effet lors de cette consultation, le patient doit comprendre et intégrer de nombreux paramètres : l'indication du traitement, sa durée, le moment idéal de la prise médicamenteuse, les répercussions d'un dosage excessif ou insuffisant ainsi que les éventuelles interférences médicamenteuses.

Ce travail représente une approche de l'optimalisation d'un traitement d'une hypothyroïdie avec ses différentes étapes et ses éventuelles difficultés.

quand prescrire de la lévothyroxine (t4) ?

La première étape est de discuter l'étiologie de l'hypothyroïdie et de son évolution ultérieure, notamment l'éventualité d'une récupération d'une fonction thyroïdienne normale, situation très fréquente après les thyroïdites subaiguës, les maladies aiguës sévères et les expositions itératives aux produits de contraste. En présence d'une

insuffisance thyroïdienne primaire symptomatique, dans un contexte de thyroïdite autoimmune ou après thyroïdectomie, la légitimité du traitement est facile à comprendre et à expliquer.

A l'opposé, la prescription d'hormones thyroïdiennes dans les formes subcliniques, caractérisées par une T4 libre normale et par un taux de TSH modérément élevé (5-10 mU/l), demeure très discutée dans la littérature médicale,³⁻⁷ aussi bien en médecine générale que chez les spécialistes.⁸⁻¹⁴ Bien que cette dysfonction soit associée à de nombreuses morbidités, une revue Cochrane de la littérature de 2007 révèle l'absence de bénéfice démontré sur la survie des patients ou une diminution d'une morbidité cardiovasculaire, en rapport avec une prescription d'hormones thyroïdiennes dans les hypothyroïdies subcliniques.¹⁵ Il existe toutefois des contextes cliniques particuliers où les hormones thyroïdiennes sont indiquées en soulignant qu'il s'agit d'une situation inhabituelle, d'un traitement d'épreuve dans un contexte très différent de l'hypothyroïdie du patient athyréote. Le **tableau 1** mentionne les attitudes envisageables dans un tel contexte, en soulignant qu'il est important de réévaluer la situation après six mois à un an, en recherchant notamment une accentuation de la perturbation ou une normalisation de la fonction thyroïdienne, dans le cadre d'une fenêtre thérapeutique.

Tableau 1. Hypothyroïdie subclinique : traiter ou ne pas traiter ?	
Traitement indiqué	<ul style="list-style-type: none"> • Grossesse ou intention de grossesse • Goitre*
Traitement à envisager	<ul style="list-style-type: none"> • Eventuels symptômes d'hypothyroïdie** • Dépression, troubles de type bipolaire** • Infertilité, troubles du cycle**
Traitement discutable	<ul style="list-style-type: none"> • Suspicion de thyroïdite autoimmune (anticorps antithyropéroxydase ou aspect de thyroïdite à l'échographie)
Traitement à éviter	<ul style="list-style-type: none"> • Etat d'agitation • Cardiopathie ischémique et troubles du rythme cardiaque
<p>* Traitement d'épreuve, évaluation de son effet par un changement de volume du goitre. ** Traitement d'épreuve, évaluation de son effet au fil des mois.</p>	

Lorsque l'indication au traitement est posée, la prescription de lévothyroxine en monothérapie est indiquée.¹⁶⁻¹⁸ Les médicaments disponibles dans le traitement des hypothyroïdies comprennent la thyroxine (lévothyroxine sodique ou L-T4), la triiodothyronine (liothyronine ou L-T3), une combinaison fixe de L-T4 et L-T3 ainsi que des préparations d'hormones desséchées obtenues de glandes thyroïdes d'animaux, contenant de la T4 et de la T3 en quantité variable.

Classiquement, on considère que la glande thyroïde humaine sécrète chaque jour 100 µg de L-T4 et 20 µg de T3.

La prescription de préparations combinées de lévothyroxine (T4) et de triiodothyronine (T3), créées pour mimer la sécrétion endogène, n'est pas indiquée comme en témoignent deux méta-analyses récentes.^{19,20} Il est ainsi étonnant de constater les données de l'Institut national d'assurance maladie-invalidité en Belgique, révélant que plus de 15% des ordonnances, aussi bien des généralistes que des spécialistes, mentionnent cette combinaison.²¹ Finalement, il est important de souligner que la bioéquivalence des diverses préparations a fait l'objet de nombreuses publications aux Etats-Unis, en se souvenant de la sensibilité de ce médicament à la lumière, à la température et à l'humidité.²²

comment prescrire la t4 ?

La rédaction des ordonnances médicales pour les hormones thyroïdiennes est effectuée de manière très variable, comportant parfois uniquement la mention du nom du médicament avec sa posologie et plus rarement des détails mentionnant dans l'ordre : 1) la forme galénique ; 2) la dose unitaire ; 3) le schéma temporel et 4) les détails par rapport aux repas ou à d'autres médicaments ne permettant ainsi aucune équivoque. Il est utile de rappeler les situations où l'absorption ou le métabolisme des hormones thyroïdiennes peuvent être modifiés. Lorsqu'un patient est traité par un antiépileptique provoquant une augmentation de la clairance métabolique de la T4, le clinicien peut être surpris par un dosage exceptionnellement élevé de lévothyroxine nécessaire pour normaliser la TSH.²³ Les principales difficultés sont ici surtout liées à l'instauration ou à l'arrêt des médicaments pouvant modifier les taux plasmatiques de T4.

Le but du traitement est de normaliser la fonction thyroïdienne, en visant un taux de TSH entre 0,5 et 2,5 mU/l dans la plupart des cas. Dans des situations particulières comme certains cancers bien différenciés de la glande thyroïde, la TSH doit être indétectable afin de minimiser la stimulation des cellules tumorales par le récepteur de la TSH alors qu'en milieu gériatrique ou en cas de pathologie cardiaque (angor, troubles du rythme), le taux de TSH souhaité sera plus élevé. Une confusion peut s'installer lorsque l'on souhaite faire disparaître de vagues symptômes de type fatigue, asthénie, corriger une dépression ou encore traiter une obésité par des hormones thyroïdiennes, provoquant parfois une hyperthyroïdie iatrogène par un surdosage.

Lors de traitement de type substitutif, la dose d'entretien est très variable allant de 4-6 µg/kg/jour chez l'enfant entre deux et dix ans à 1 µg/kg/jour chez les personnes âgées et d'environ 1,4-1,8 µg/kg/jour chez l'adulte en bonne santé.²⁴ Une dose plus élevée est utilisée dans les traitements frénateurs des patients présentant un cancer bien différencié de la thyroïde à haut risque, alors qu'en cas de cancer papillaire de bon pronostic, un traitement de type substitutif est indiqué.

Le choix de la dose initiale est à adapter en fonction de l'âge, des symptômes et des éventuelles affections associées, notamment cardiovasculaires. Chez le sujet âgé ou angoreux, une dose initiale de 25 µg par jour est habituellement indiquée, alors que chez l'adulte sans problèmes médicaux particuliers, une dose de 50 à 75 µg est plus appropriée, avec des augmentations successives, comme cela est recommandé par la littérature.²⁵ Cette dose quotidienne sera augmentée de 25 µg par jour par paliers, habituellement d'une à deux semaines, ultérieurement des ajustements se feront en variant la dose quotidienne moyenne de 12,5 µg selon les résultats des examens sanguins. Considérant la demi-vie prolongée de la lévothyroxine, le bilan sanguin doit se faire après une période de cinq à six semaines d'une posologie constante.

Lorsqu'un bon équilibre est atteint, des contrôles sanguins une ou deux fois par an sont suffisants.

En 2005 dans une étude prospective, randomisée et en double aveugle, Roos a rompu les dogmes habituels en démontrant l'avantage de prescrire d'emblée une dose substitutive de lévothyroxine (1,6 µg/kg/jour) plutôt que par paliers de 25 µg.²⁶ Les 50 patients inclus dans l'étude présentaient une hypothyroïdie liée à une thyroïdite auto-immune avec des taux de TSH supérieurs à 11 mU/l et de T4 libre de moins de 10 pmol/l. Dans le groupe «paliers progressifs», la fonction thyroïdienne est devenue normale après quatre mois et après un mois dans le groupe «dose substitutive». Une telle approche est ainsi envisageable chez les sujets jeunes et symptomatiques, où une normalisation rapide de la fonction thyroïdienne est souhaitée.

Dans la pratique quotidienne, la recommandation de prendre la lévothyroxine une demi-heure avant le petit-déjeuner est rarement suivie pour des raisons bien légitimes. En effet dès son réveil, une vigilance doit être portée à ne pas oublier de prendre rapidement son médicament, sinon le moment du repas est décalé ainsi que le départ au travail ou à l'école. Il est vraisemblable de penser qu'un bon équilibre peut être

atteint lorsque les conditions de la prise médicamenteuse demeurent stables au fil des semaines, en prenant sa pastille au même moment avant, pendant ou après le repas. Mais cette situation peut être source de nombreuses discussions entre le patient, son pharmacien, le généraliste, l'endocrinologue et notamment avec l'adolescent dont la compliance peut être diminuée par un tel contexte.

Certains patients et médecins seront intéressés par l'étude pilote de Bolk et coll.²⁷ montrant que, dans le traitement substitutif d'une hypothyroïdie primaire, une même dose d'hormones, prise le soir plutôt que le matin comme recommandé, est associée à des taux plus élevés de T4 et des concentrations plus basses de TSH, comme cela est illustré dans la **figure 1**. Il est ainsi vraisemblable d'envisager que l'absorption de lévothyroxine par l'intestin est meilleure pendant la nuit. Ainsi cette adaptation chronopharmacologique peut représenter un net avantage pour certains patients, par exemple quand la prise matinale est difficile ou lors de difficultés à trouver un équilibre. Le collectif étant petit, des études randomisées et en double aveugle devront confirmer cette observation avant de l'adopter de manière systématique. Cet aspect chronothérapeutique, parfois négligé dans la pratique médicale courante, a fait l'objet d'une revue récente, où les aspects endocrinologique et métabolique sont bien présents avec les hypoglycémifiants, hypolipémiants et la lévothyroxine.²⁸

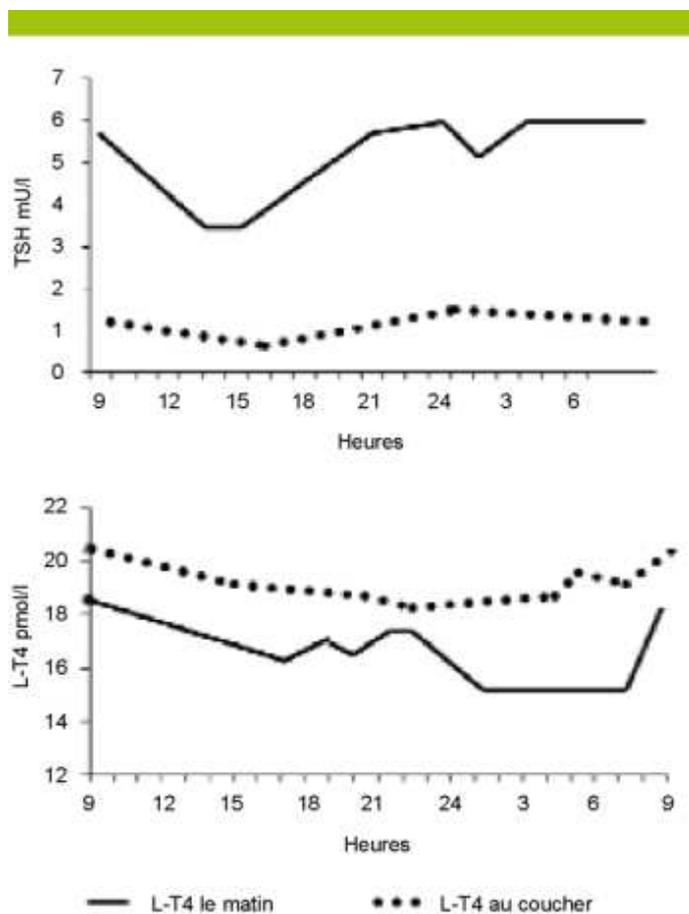


Figure 1. Evolution des taux de T4 libre et de TSH lors de prise matinale ou vespérale de lévothyroxine

(Adaptée de réf.²⁷).

Les deux courbes illustrées représentent les taux hormonaux au cours du nyctémère d'une même dose d'hormone prise le matin à 7 heures et le soir à 22 heures.

T4: lévothyroxine libre ; TSH: thyroestimuline hormone.

comment optimiser la prescription de t4 ?

Lorsque la prise quotidienne de lévothyroxine est très irrégulière, une prise hebdomadaire pourrait être envisagée, vu la demi-vie si longue de la lévothyroxine.

Toutefois, les résultats sont décevants et une telle prescription ne peut être recommandée.^{29,30}

Lorsqu'un équilibre est difficile, le report des résultats de laboratoire peut être placé sur un graphique (figure 2). Classiquement si la T4 libre varie d'un facteur de 2, la TSH varie d'un facteur 100. Il est indispensable que les valeurs reportées représentent une situation d'équilibre, sans changement de posologie pendant six à huit semaines. Comme illustré sur la droite de régression de cette figure, lorsque la T4 libre passe de 12 à 24 pmol/l, la TSH diminuera de 1 à 0,01 mU/l, témoignant de la sensibilité de l'hypophyse à des modifications hormonales sériques. Pour chaque patient, dès que plusieurs couples de valeurs de T4 libre et de TSH sont disponibles, une droite de régression peut être dessinée dont la pente est proche de celle de la figure 2 mais pouvant être translatée vers la droite ou la gauche. Ainsi certains patients ont des taux de TSH à 0,1 mU/l avec une T4 libre de 16 pmol/l et d'autres de 26 pmol/l. Finalement, la figure peut être complétée par un rectangle comprenant l'intervalle de références de TSH et de T4 libre du laboratoire et/ou de la littérature.



Figure 2. Relation entre les taux de TSH et de T4 libre

Cette figure permet de tracer un rectangle délimité par les valeurs de références du laboratoire où les dosages de T4 libre et de TSH sont pratiqués. Les résultats d'un patient donné sont reportés sur le graphique et une droite de régression peut être dessinée, permettant ainsi d'identifier la zone d'équilibre hormonal optimal propre à chaque patient.
T4 : l'évothyroxine libre ; TSH : thyroestimuline hormone.

Une bonne connaissance de certains médicaments ou de maladies jouant un rôle dans l'homéostasie de la fonction thyroïdienne²² est utile à connaître (tableau 2). Ainsi des variations dans l'alimentation de l'apport en fibres, de soja, des traitements martiaux ou encore des inhibiteurs de la pompe à protons peuvent grandement influencer la fonction thyroïdienne, marquée plus par des variations de la TSH que de la T4 libre ou de la clinique. Ainsi à l'arrêt des traitements médicamenteux, ou un mois après leur introduction, un contrôle de la fonction thyroïdienne est à envisager.

Tableau 2. Modifications des taux de lévothyroxine (Eltroxin, Euthyrox, Tirosint, L-Thyroxine) et ses interactions éventuelles	
Effets diminués Niveau digestif	<ul style="list-style-type: none"> • Nourriture (ainsi que fibres, soja...) • Préparations contenant du fer • Substances à base d'aluminium (antacides, sucralfate) • Carbonate de calcium et de lanthanum • Chélateurs des sels biliaires : colestyramine, colesevelam
Niveau hépatique	<ul style="list-style-type: none"> • Phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine • Rifampicine
Besoins augmentés	<ul style="list-style-type: none"> • Grossesse (variations individuelles et selon les stades de grossesse)
Interactions	
Renforcement	<ul style="list-style-type: none"> • De l'effet des glucosides cardiotoniques des antidépresseurs (tricycliques, inhibiteur de la recapture de la sérotonine)
Déplacement	<ul style="list-style-type: none"> • De la liaison protéines de transport : anticoagulants (dérivé de la coumarine), antidiabétiques oraux
Variables, non-prévisibles	<ul style="list-style-type: none"> • Iode (amiodarone...), lithium

Les dernières difficultés rencontrées quotidiennement sont liées aux modifications de la dose de lévothyroxine par le patient. Il peut augmenter la dose pendant quelques jours ou quelques semaines après une période d'oublis itératifs, et l'on observe alors une TSH normale ou légèrement élevée et une T4 libre élevée. Alternativement, le patient diminue la dose, en espérant observer une reprise d'activité de sa glande thyroïde, favorisant une élévation de la TSH alors que le taux de T4 libre reste stable ou à peine modifié.

Bibliographie : 1 ** Vaidya B, Pearce HS. Management of hypothyroidism in adults. *BMJ* 2008;284:89. 2 Emerson CH. Circulating thyroid stimulating hormones : Why, when, and what to measure. *Thyroid* 2009;19:1-3. 3 Fatourech V. Subclinical hypothyroidism : An update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc* 2009;84: 65-71. 4 Pham CB, Shaughnessy AF. Should we treat subclinical hypothyroidism ? *BMJ* 2008;337:290-3. 5 Ringel MD, Mazzaferri EL. Subclinical thyroid dysfunction-can there be a consensus about the consensus ? *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:588-90. 6 Hamilton E, Davis S, Onstad I, et al. Thyrotropin levels in a population with no clinical, autoantibody, or ultrasonographic evidence of thyroid disease : Implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1224-30. 7 * Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults : A summary of the evidence for the U.S. preventive services taskforce. *Ann Intern Med* 2004;140:128-41. 8 Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med* 2005;165:2460-6. 9 Razvi S, Ingole I, Keeka G, et al. The beneficial effect of L- Thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism : Randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1715-23. 10 Ladenson PW. Cardiovascular consequences of subclinical thyroid dysfunction : More smoke but no fire. *Ann Intern Medicine* 2008;148:880-1. 11 Ochs N, Auer R, Bauer DC, et al. Meta-analysis : Subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Medicine* 2008; 148:832-45. 12 Asvold BO, Bjoro T, Nilsen TII, et al. Thyrotropin levels and risk of fatal coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2008;168:855-60. 13 Ineck BA, Mh Ng T. Effects of subclinical hypothyroidism and its treatment on serum lipids. *Ann Pharmacother* 2003;37:725-30. 14 Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, et al. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:145-51. 15 Villar HCCE, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No:CD003419. DOI:10.1002/14651858.CD003419.pub2. 16 Wiersinga WM. Thyroid hormone replacement therapy. *Horm Res* 2001;56:74-81. 17 Cooper DS. Thyroxine monotherapy after thyroidectomy. *JAMA* 2008;299:817-9. 18 Jonklaas J, Davidson B, Bhagat S, et al. Triiodothyronine level in athyreotic individuals during levothyroxine therapy. *JAMA* 2008;299:769-77. 19 Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, et al. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism : Meta-analysis of randomized controlled studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2592-9. 20 Joffe RT, Brimacombe M, Levitt AJ, et al. Treatment of clinical hypothyroidism with thyroxine and triiodothyronine : A literature review and metanalysis. *Psychosomatics* 2007;48:379-84. 21 Info spot. L'usage des médicaments dans les affections de la thyroïde. www.inami.fgov.be/drug/fr/statistics-scientific-information/pharmanet/info-spot/2008-07-02/index.htm 22 Eisenberg M, DiStefano JJ. TSH-based protocol, tablet instability and absorption effects on L-T4 bioequivalence. *Thyroid* 2009;19:103-10. 23 Stockley IH. Drug interactions. Oxford : Blackwell scientific publications, 1991. 24 Young RE, Jones SJ, Bewsher PD, et al. Age and the daily dose of thyroxine replacement therapy for hypothyroidism. *Age and Ageing* 1984;13:299-303. 25 Cooper DS. Thyroid disease in the oldest old. *JAMA* 2004;292:2651-4. 26 * Roos A, Linn-Rasker PL, van Domburg RT, et al. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment. *Arch Intern Med* 2005;165:1714-20. 27 * Bolk N, Visser T J, Kalsbeek A, et al. Effects of evening vs morning thyroxine ingestion on serum thyroid hormone profiles in hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:43-8. 28 Zhu LL, Zhou Q, Yan XF, et al. Optimal time to take once-daily oral medications in clinical practice. *Int J Clin Pract* 2008;62:1560-71. 29 Grebe SKG, Cooke RR, Ford HC, et al. Treatment of hypothyroidism with once weekly thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:870-5. 30 Rangan S, Tahrani M, Facleod AF, et al. Once weekly thyroxine treatment as a strategy to treat non-compliance. *Postgrad Med J* 2007;83:e3. * à lire ** à lire absolutement

Cet article vient de la Revue Médicale Suisse
revue.medhyg.ch

L'adresse de cet article est :
revue.medhyg.ch/article.php3?sid=33991