

MALABSORPTION DES HORMONES THYROÏDIENNES...OU SIMPLE MANQUE DE COMPLIANCE ?

A. BENOIT (1), A. BOUQUEGNEAU (2), P. PETROSSIANS (3), A. BECKERS (4)

RÉSUMÉ : Nous rapportons le cas d'un patient atteint de pseudo-malabsorption de lévothyroxine, une pathologie dans laquelle le patient est en état d'hypothyroïdie biologique, et souvent clinique, en raison d'une non-compliance au traitement de substitution. Nous profitons de cette observation pour passer en revue les différentes causes de malabsorption vraie des hormones thyroïdiennes ainsi que les façons d'y remédier. Nous donnons également des recommandations pour tout médecin se trouvant face à une suspicion de syndrome de pseudo-malabsorption.

MOTS-CLÉS : Thyroïde - Lévothyroxine - Absorption - Compliance

MALABSORPTION OF THYROID HORMONES ...
OR SIMPLY POOR PATIENT COMPLIANCE?

SUMMARY : We report the case of a patient presenting with L-thyroxine pseudomalabsorption, a figure in which patients are in a state of biological, and, frequently, clinical hypothyroidism secondary to a lack of adherence to substitutive thyroid treatment. We then review the different causes of true thyroid hormones malabsorption and the different approaches to these situations. We also suggest diagnostic and therapeutic attitudes for clinicians facing suspicious cases of hormone malabsorption.

KEYWORDS : Thyroid gland - Thyroxine - Absorption - Patient Compliance

INTRODUCTION

L'hypothyroïdie de l'adulte, qu'elle soit d'origine inflammatoire ou qu'elle fasse suite à une chirurgie ablatrice ou à un traitement par iode 131, est une pathologie fréquente et facile à traiter par administration de thyroxine synthétique (lévothyroxine, LT4). Cette molécule est disponible sous forme orale ou en administration intraveineuse, mais cette dernière est réservée aux hypothyroïdies sévères et aux comas myxœdémateux ou encore aux hypothyroïdies persistantes malgré de hautes doses de T4 *per os* (1). La dose journalière substitutive moyenne nécessaire de L-thyroxine est de 112 +/- 19 µg (1,63 +/- 0,42 µg/kg de poids corporel) pour normaliser la TSH. Ainsi 90% des patients ayant subi une thyroïdectomie totale voient leur TSH normalisée sous 100 à 200 µg de L-thyroxine (2). Il faut compter une dose de 2 µg/kg/ jour pour mettre la TSH à 0 après une chirurgie thyroïdienne oncologique (2). Environ 81 % de la dose de la L-thyroxine est absorbée par le tractus gastro-intestinal avec un pic d'absorption entre la première et la troisième heures post-administration (3, 1). Une étude s'est intéressée aux sites d'absorption de la T4 marquée à l'iode 131 (4); elle a mis en évidence que 15 +/- 5% de la dose administrée oralement était absorbée au niveau du duodénum, 29 +/- 14% au niveau de la partie supérieure du

jéjuno-iléon, et 24 +/- 11% au niveau de la partie inférieure du jéjuno-iléon (4). L'absorption chez l'humain serait plus importante à jeun, en partie à cause de l'importance de l'acidité gastrique dans le phénomène (5, 6, 7). On conseille donc de ne pas absorber de nourriture dans l'heure suivant la prise médicamenteuse (6). L'absorption est suivie d'une métabolisation hépatique avec excrétion de T4 conjuguée et de T3 conjuguée dans la bile qui sont dé-conjuguées et partiellement réabsorbées par l'intestin (1). Nous rapportons ici un cas d'hypothyroïdie biologique et clinique malgré une substitution théoriquement adéquate.

OBSERVATION

Le patient, un homme de 58 ans diabétique de type 2 avec antécédents d'angioplastie de la coronaire droite, est admis à la base dans le service de cardiologie pour réalisation d'une coronarographie diagnostique dans le cadre d'un angor d'effort. La biologie réalisée à l'admission met en évidence une anémie hypochrome microcytaire avec une hémoglobine à 9,4 g/dl. A l'anamnèse, on ne note pas d'indice de saignement actif, les éléments principaux rapportés sont une perte de poids de 11 kg en 3 mois, un dégoût alimentaire pour la viande avec des nausées post-prandiales et une constipation, le patient déclarant ne plus avoir été à selle depuis 15 jours. L'examen clinique est sans particularité, hormis une douleur à la palpation de la fosse iliaque droite sans masse mise en évidence; le toucher rectal ne montre

(1) Etudiant, Université de Liège.

(2) Assistant, (3) Chef de clinique, (4) Chef de Service d'Endocrinologie, CHU de Liège.

pas de sang sur le doigtier et aucune masse n'est palpée. Dans ces conditions, le patient reçoit 2 poches de sang qui normalisent l'hémoglobine. Un scanner est réalisé : celui-ci se montrant strictement normal, une colonoscopie et une gastroscopie avec biopsies sont également réalisées et ne montrent rien de particulier. Par ailleurs, une biologie plus poussée est réalisée et met en évidence une hypothyroïdie franche avec une TSH à 113,10 mUI/l et une T4 à 3,1 pg/ml, alors que le patient dit bénéficier d'une substitution massive par L-thyroxine 600 µg suite à une thyroïdite auto-immune. Devant ce tableau, nous avons décidé de réaliser un test d'absorption de la L-thyroxine afin de mettre en évidence une éventuelle pseudo-malabsorption. Pour ce faire, le patient a reçu une première dose de 1.000 µg de lévothyroxine à jeun à 8 heures du matin, le tout sous surveillance médicale, avec vérification de la prise effective. Des prélèvements sanguins ont été réalisés au temps 0, à 2h, 4h, 6h et 24 h après la prise. Des dosages de TSH, T3 libre et T4 libre ont été réalisés sur tous les échantillons. Les résultats (tableau I) sont éloquentes, puisqu'ils montrent une nette diminution de la TSH et une nette augmentation de T4 libre, ce qui semble confirmer le diagnostic de pseudomalabsorption. A noter également que, durant les 2 jours précédant le test, le patient avait pris son traitement substitutif à la dose de 200 µg devant une infirmière expliquant déjà un passage de TSH de 113 UI/l à 70 UI/l.

Après le test, le patient a quitté le service et a été revu en consultation d'endocrinologie deux semaines plus tard. Il a nié toute mauvaise compliance, mais a accepté de continuer son traitement substitutif à la dose de 100 µg par jour avec laquelle il est bien équilibré.

TABLEAU I. RÉSULTATS OBTENUS LORS DU TEST D'ABSORPTION.

| Temps : | TSH | T3 | T4 |
|---|-------------|-----------|------------|
| 0 h | 70,36 mUI/l | 1,9 pg/ml | 6,0 pg/ml |
| 2h | 54,8 5UI/l | 1,9 pg/ml | 12,9 pg/ml |
| 4h | 51,19 UI/l | 2 pg/ml | 8,6 pg/ml |
| 6h | 48,37 UI/l | 2 pg/ml | 14,2 pg/ml |
| 24h | 36,24 UI/l | 2,2 pg/ml | 11,1 pg/ml |
| Valeurs de références laboratoire : TSH 0,2-4,2mUI/l, FT3 :2-4,4 pg/ml, FT4 : 9-17 pg/ml. | | | |

DISCUSSION

Parfois, on peut voir des patients avec des signes cliniques ou biologiques évidents d'hypothyroïdie malgré une thérapie à haute dose de lévothyroxine. Plusieurs cas de figure sont possibles : 1) TSH (Thyroïde Stimulating Hormone) élevée et T4 libre élevée → considérer une résistance aux hormones thyroïdiennes, un adénome hypophysaire, des interférences dans le dosage de la TSH. 2) T4 basse et TSH élevée → considérer une non-compliance, une malabsorption (médicale ou interactions médicamenteuses) ou une augmentation de l'excrétion de T4. Avant d'incriminer la compliance du patient, il convient donc d'éliminer les causes organiques et les interactions alimentaires et médicamenteuses pouvant créer une véritable malabsorption.

PATHOLOGIES ORGANIQUES

Parmi les causes organiques, une attention particulière doit être portée aux maladies gastro-intestinales parmi lesquelles on note :

- **La maladie cœliaque** qui est une maladie auto-immune (d'ailleurs, fréquemment associée à l'hypothyroïdie auto-immune) et qu'il convient de rechercher par dosage d'anticorps et par une biopsie duodénale en cas de nécessité d'utiliser des doses anormalement importantes de L-thyroxine. En cas de maladie cœliaque, une éviction du gluten permet de diminuer la posologie de la L-thyroxine. Notons que la malabsorption de la T4 peut parfois être le seul signe révélateur de la maladie (6, 8). L'intolérance au lactose, pathologie fréquente dans la population caucasienne (7-23 %) et qui peut parfois donner des symptômes gastro-intestinaux peu sévères tout en réduisant l'absorption intestinale de L-thyroxine (que l'on peut corriger par un régime pauvre en lactose et des préparations d'hormones thyroïdiennes sans lactose) (2, 6). Rappelons au passage que l'intolérance au lactose peut être primaire mais se voit aussi dans le décours de nombreuses autres pathologies gastro-intestinales et peut, dans ce cas, être réversible à la guérison de celles-ci (9). Le diagnostic est simple et basé sur l'éviction, le test à l'hydrogène, voire des biopsies.

- **La gastrite atrophique** à *Helicobacter pylori* qui est une pathologie à traiter par éradication de l'*Helicobacter*. Dans ce cas l'achlorhydrie et l'ammonium produits par l'*Helicobacter pylori* pourraient altérer l'ionisation et les caractéris-

tiques conformationnelles de la L-thyroxine et ainsi en réduire l'absorption intestinale (6, 7).

- Citons encore *le bypass jéjuno-ileal* (10), le syndrome de l'intestin court qui nécessite un ajustement des doses de T4 sans pour autant que l'on puisse mettre en évidence une relation directe entre les doses absorbées et la longueur intestinale (11), la maladie de Biemer en association avec un déficit d'absorption de vitamine B12 (6), la cirrhose hépatique sévère (12), l'infection à *Giardia lamblia* qui peut être traitée par métronidazole (6) et, enfin, l'insuffisance pancréatique exocrine (2).

PATHOLOGIES NON ORGANIQUES

En dehors des pathologies organiques, de nombreuses molécules utilisées en pratique courante peuvent interférer avec l'absorption des hormones thyroïdiennes. Parmi celles-ci, notons l'hydroxyde d'aluminium (2), le sucralfate (probablement par liaison intraluminaire de l'hormone) (2), le sulfate ferreux (6), la cholestyramine et le kayexalate pour lesquels il faut respecter un intervalle de 4-5 h par rapport à la prise de L-thyroxine (6), le carbonate calcique médication couramment utilisée et diminuant significativement l'absorption de lévothyroxine (6, 13), les lieurs de phosphates comme le carbonate de lanthanum (6), les inhibiteurs de la pompe à protons qui diminuent l'absorption en réduisant l'acidité gastrique (2). Enfin, l'orlistat et le raloxifène pourraient diminuer l'absorption, mais pour ces 2 médications, les preuves sont faibles (6).

Une alimentation riche en fibres (6), la prise de café expresso dans l'heure suivant la prise médicamenteuse (via séquestration intestinale) (6), le soja (14), les prunes (2), les noix (2), la phytothérapie (15) sont aussi de nature à altérer l'absorption.

De plus, les adjuvants entrant dans la composition des préparations de LT4 peuvent avoir un impact sur leur absorption, ainsi, en cas de malabsorption, on peut toujours essayer de remplacer la préparation par celle d'une autre firme. D'autres médicaments comme la carbamazépine, la rifampicine, la phénytoïne ou encore les nouveaux inhibiteurs de kinases augmentent le métabolisme ou l'excrétion de la T4 (16). Retenons que, globalement, il est recommandé de respecter un intervalle de 4-6 h entre la prise de lévothyroxine et celle des médications pouvant potentiellement en diminuer l'absorption (6).

TABLEAU II. CAUSES DE MALABSORPTION VRAIE ET CONDITIONS AUGMENTANT L'ÉLIMINATION DES HORMONES THYROÏDIENNES

| |
|--|
| Causes de malabsorption vraie. |
| Maladies gastro-intestinales : |
| -Maladie cœliaque. -Intolérance au lactose. -Gastrite à <i>Helicobacter pylori</i> . -Bypass. -Intestin court. -Maladie de Biemer. -Cirrhose hépatique. -Giardia lamblia. -Insuffisance pancréatique sévère. |
| Interactions médicamenteuses : |
| -Hydroxyde d'aluminium. -Sucralfate. -Sulfate ferreux. -Cholestyramine. -Kayexalate. -Carbonate calcique. -Carbonate de lanthanum. -Inhibiteurs de la pompe à protons. |
| Interactions alimentaires : |
| -Fibres. -Café. -Soja. -Prunes. -Noix. -Phytothérapie. |
| Causes d'augmentation du métabolisme ou de l'élimination de la T4. |
| -Carbamazépine. -Rifampicine. -Phénytoïne. -Inhibiteurs de kinases. -Syndrome néphrotique. |

Enfin n'oublions pas que la grossesse peut augmenter les besoins en hormones thyroïdiennes, c'est pourquoi il convient d'effectuer un monitoring mensuel chez la femme enceinte (17).

Les patients atteints d'un syndrome néphrotique excrètent quant à eux de grandes quantités d'albumine et, par la même occasion, de T4 liée.

Une fois toutes ces causes exclues, il convient de mettre en doute la compliance du patient et de réaliser un test d'absorption, ce qui a été fait chez notre patient. Pour cela il suffit de faire ingérer en présence d'un témoin fiable une dose unique de 1.000 µg de thyroxine qui n'a jamais montré d'effets secondaires majeurs (1) et de prélever des biologiques à 0, 2, 4, 6 et 24 h. Normalement, on observe un pic d'absorption 2 à 4 heures après l'administration (1, 18, 19). On peut aussi comparer l'absorption avec

différents modes d'administration à savoir la forme en comprimés, la forme liquide *per os* ou via sonde nasogastrique ou encore la forme intraveineuse (18). Si les résultats montrent une absorption effective, la non-compliance devient le diagnostic le plus probable. Certains éléments fréquemment retrouvés dans les pathomimies (dont la pseudomalabsorption fait partie) (2) peuvent encore venir renforcer le diagnostic. Il s'agit principalement d'un terrain psychologique fragile, mais sans maladie psychiatrique évidente, d'une compliance à tous les tests et toutes les solutions thérapeutiques proposées et d'un nomadisme médical (2). Un diagnostic alternatif est une variante du syndrome de Munchausen qui se caractérise par une maladie aiguë avec une histoire dramatique fausse ou des maladies auto-infligées (20). Plusieurs possibilités de traitement sont envisageables, on peut notamment administrer la thyroxine en intramusculaire, voire en intraveineux tous les 3-4 jours. Une autre alternative consiste à faire contrôler systématiquement la prise du médicament (1). Dans ce cas, une administration hebdomadaire d'une dose légèrement supérieure à 7 fois la posologie quotidienne peut être intéressante (2). En conclusion, devant une hypothyroïdie résistante au traitement, il convient d'abord de vérifier les valeurs biologiques par dosage de TSH et T4 au minimum, d'interroger le patient sur sa compliance et de vérifier qu'il prend bien les bons comprimés au bon dosage, d'exclure les causes organiques et médicamenteuses de malabsorption ou d'élimination des hormones thyroïdiennes et enfin, de réaliser un test d'absorption pour confirmer le diagnostic.

BIBLIOGRAPHIE

1. Livadariu E, Valdes-Socin H, Burlacu MC, et al.— Pseudomalabsorption of thyroid hormones: case report and review of the literature. *Ann Endocrinol*, 2007, **68**, 460-463.
2. Molines L, Fromont I, Morlet-Barla N, et al.— L-thyroxine pseudomalabsorption: a factitious disease. *Presse Med*, 2007, **36**, 1390-1394.
3. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, et al.— Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N Engl J Med*, 1987, **316**, 764-770.
4. Hays MT.— Localization of human thyroxine absorption. *Thyroid*, 1991, **1**, 241-248.
5. Wenzel KW, Kirschsieper HE.— Aspects of the absorption of oral L-thyroxine in normal man. *Metabolism*, 1977, **26**, 1-8.
6. Liwanpo L, Hershman JM.— Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009, **23**, 781-792.
7. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, et al.— Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 1787-1795.
8. McDermott JH, Coss A, Walsh CH.— Celiac disease presenting as resistant hypothyroidism. *Thyroid*, 2005, **15**, 386-388.
9. Ruchala 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**, 318-323.
10. Bevan JS, Munro JF.— Thyroxine malabsorption following intestinal bypass surgery. *Int J Obes*, 1986, **10**, 245-246.
11. Stone E, Leiter LA, Lambert JR, et al.— L-thyroxine absorption in patients with short bowel. *J Clin Endocrinol Metab*, 1984, **59**, 139-141.
12. Eledrisi MS, Szymajda A, Alshanti M, Urban RJ.— Noncompliance with medical treatment : pseudomalabsorption of levothyroxine. *South Med J*, 2001, **94**, 833-836.
13. Schneyer CR.— Calcium carbonate and reduction of levothyroxine efficacy. *JAMA*, 1998, **279**, 750.
14. Conrad SC, Chiu H, Silverman BL.— Soy formula complicates management of congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child*, 2004, **89**, 37-40.
15. Geatti O, Barkan A, Turrin D, Orsolon PG, Shapiro B.— L-thyroxine malabsorption due to the injection of herbal remedies. *Thyroidology*, 1993, **5**, 97-102.
16. Morris JC.— How do you approach the problem of TSH elevation in a patient on high-dose thyroid hormone replacement? *Clin Endocrinol*, 2009, **70**, 671-673.
17. Chopra IJ, Baber K.— Treatment of primary hypothyroidism during pregnancy : is there an increase in thyroxine dose requirement in pregnancy? *Metabolism*, 2003, **52**, 122-128.
18. Ain KB, Refetoff S, Fein HG, Weintraub BD.— Pseudomalabsorption of levothyroxine. *JAMA*, 1991, **266**, 2118-2120.
19. Ogawa D, Otsuka F, Mimura U, et al.— Pseudomalabsorption of levothyroxine: a case report. *Endocr J*, 2000, **47**, 45-50.
20. Asher R.— Munchausen's syndrome. *Lancet*, 1951, **1**, 339-341.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A. Beckers, Service d'Endocrinologie, CHU de Liège, Belgique.
E-mail : albert.beckers@chu.ulg.ac.be