

LE LEVOTHYROX

Gestion du traitement frénateur et des sevrages

Jean-Louis Wémeau
Lille – Bondues
(Hauts-de-France)

*Journées Édouard Ghanassia
Sète, le samedi 19 mai 2018*

Qu'est-ce qu'un traitement par l'hormone thyroïdienne ?

Qu'est-ce qu'un traitement par l'hormone thyroïdienne ?

- Une substitution hormonale
« la plus idéale des thérapeutiques »

Qu'est-ce qu'un traitement par l'hormone thyroïdienne ?

- Une substitution hormonale

« la plus idéale des thérapeutiques »

- Un antitumoral
 - Goitre simple
 - Nodule solitaire
 - Cancer
 - Thyroïdites de Hashimoto
- “Adénomes” thyroïdiques réactionnels des hypothyroïdies congénitales et acquises

Qu'est-ce qu'un traitement par l'hormone thyroïdienne ?

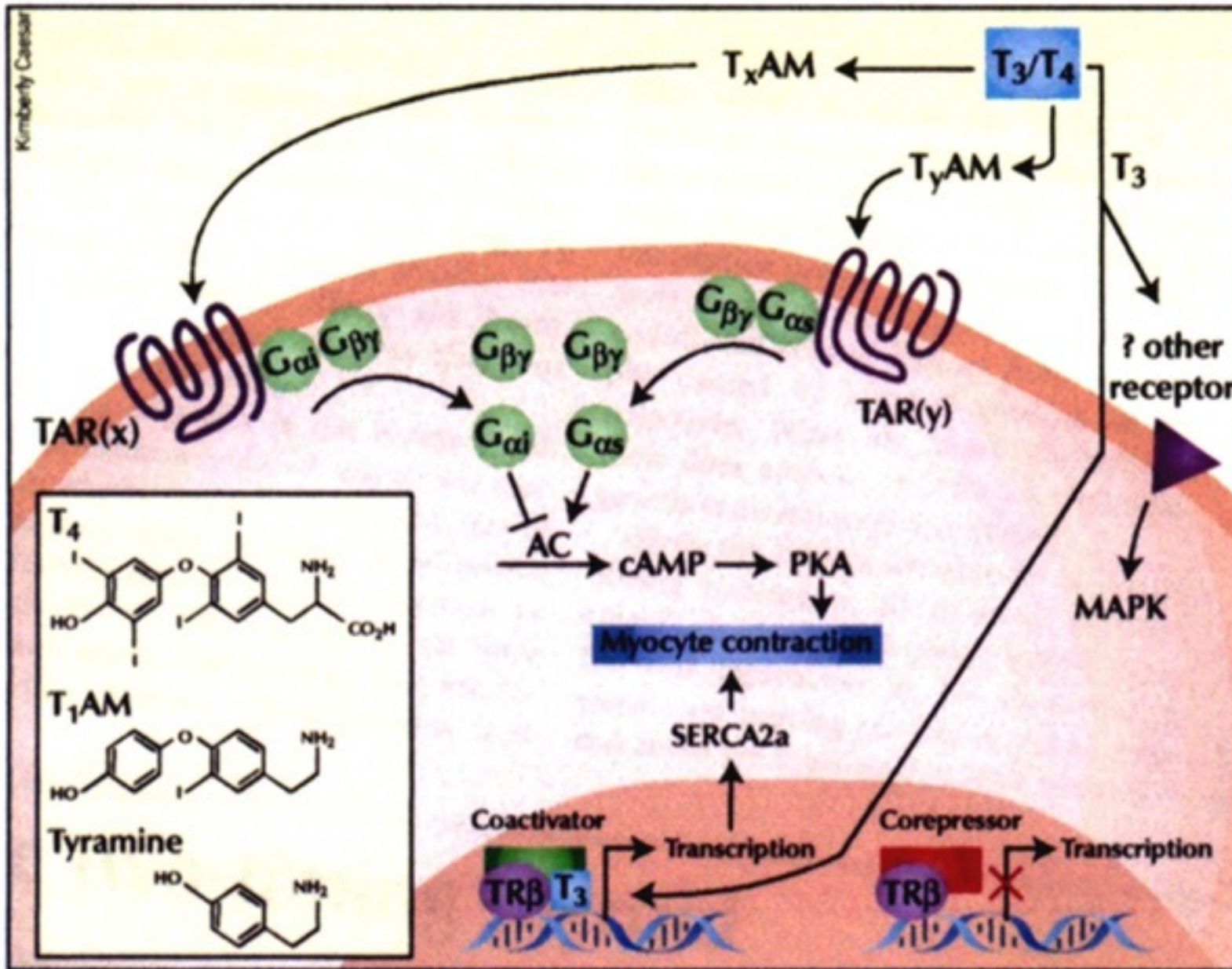
- Une substitution hormonale

« la plus idéale des thérapeutiques »

- Un antitumoral
 - Goitre simple
 - Nodule solitaire
 - Cancer
 - Thyroïdites de Hashimoto
- “Adénomes” thyroïdiques réactionnels des hypothyroïdies congénitales et acquises
- Un immunosuppresseur
 - Réduction des titres d'anticorps chez les hypothyroïdiens
 - Prévention de aggravation des orbitopathies basdowiennes après chirurgie, iode 131, sous ATS

Qu'est-ce qu'un traitement par l'hormone thyroïdienne ?

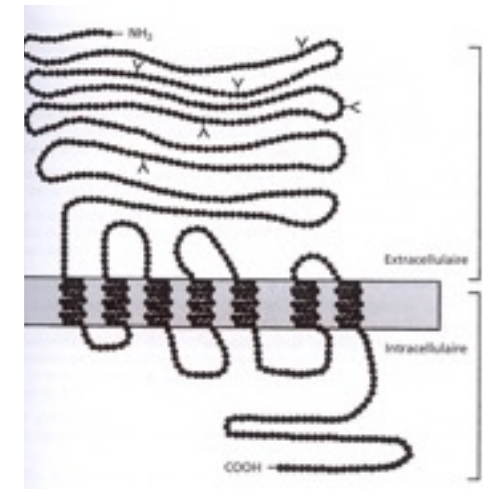
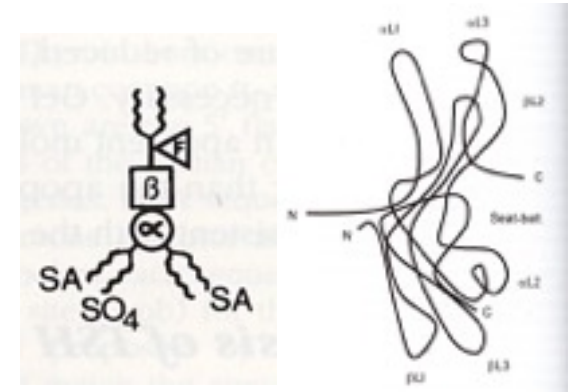
- Une substitution hormonale
 - « *la plus idéale des thérapeutiques* »
- Un antitumoral
 - Goitre simple
 - Nodule solitaire
 - Cancer
 - Thyroïdites de Hashimoto
- “Adénomes” thyroïdiens réactionnels des hypothyroïdies congénitales et acquises
- Un immunosuppresseur
 - Réduction des titres d'anticorps chez les hypothyroïdiens
 - Prévention de aggravation des orbitopathies basdowiennes après chirurgie, iode 131, sous ATS
- Un neuromédiateur
 - Effet rapide notamment sur la fonction inotrope après chirurgie cardiaque



in Liggett, Nature Medicine, June 2004

Bases rationnelles du freinage hormonal

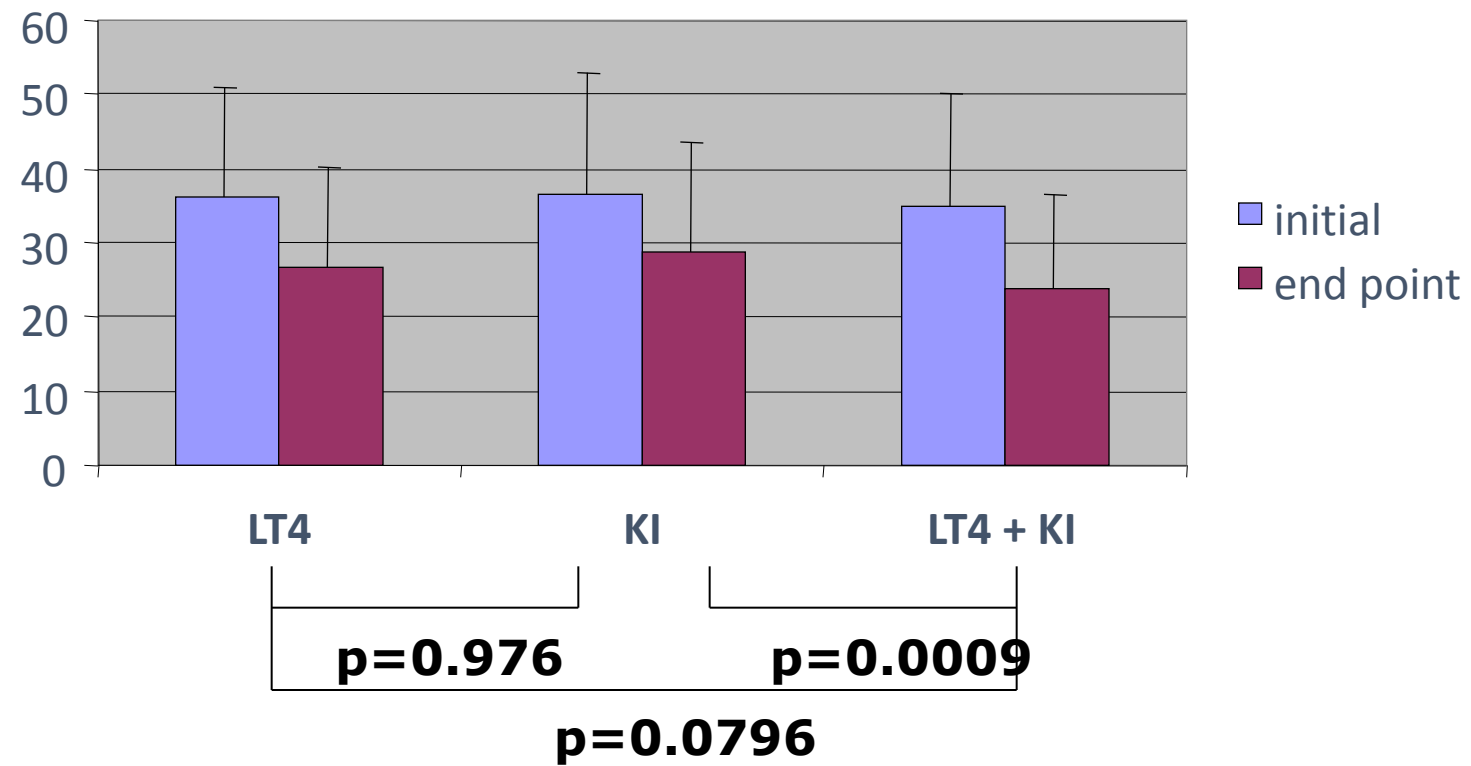
- TSH = triple fonction
 - *Stimulation de la croissance de l'épithélium*
 - *Stimulation de la production hormonale*
 - *Organisation en follicules*
- Récepteurs de TSH présents
 - *parenchyme normal*
 - *cellules adénomateuses*
 - *cellules épithéliomateuses même peu différenciées*
- La lévothyroxine
 - *freine la TSH*
 - *inhibe directement la prolifération des cellules thyroïdiennes*



GOITRE SIMPLE

	LÉVOTHYROXINE	IODURE
BÉNÉFICES	<p>-Réduit</p> <ul style="list-style-type: none"> •TSH •Facteurs de croissance dépendants de la TSH •Prolifération des cellules thyroïdiennes 	<p>-Réduit sensibilité à la TSH</p> <p>-Modifie les iodolipides (iodolactone, iodoheptadecanal) influant sur la croissance épithéliale</p>
RISQUES	<p>-Réduit</p> <ul style="list-style-type: none"> •NIS •captage iodé • <p>-Effects indésirables</p> <ul style="list-style-type: none"> •inconfort •coeur •OS 	<p>-Dysfonctions iodo-induites</p> <ul style="list-style-type: none"> •Jod Basedow ? •Hypothyroïdie ? • • <p>-Autoimmunité antithyroïdienne?</p>

Volume thyroïdien (mL) évalué par ultrasonographie



Enquête prospective randomisée Levothyroxine versus iode radioactif dans les goitres multinodulaires de l'adulte

Wesche M, Wiersinga W JCEM 2001

57 patients, âge = 51 ±15 ans

Suivis durant 2 ans

	après iode 131	s/s levothyroxine
Réduction du volume	44 %	1 %
Hypothyroïdie	45 %	0 %
Tolérance	RAS	imparfaite

ADOLESCENT

ADULTE

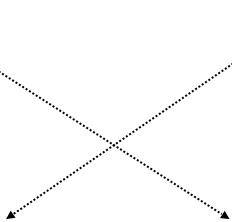
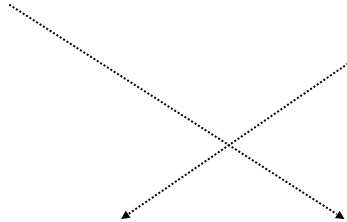
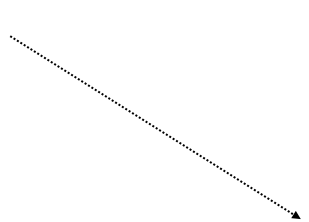
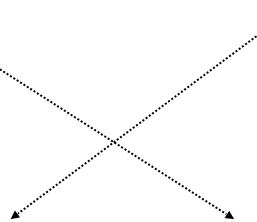
SUJET ÂGÉ

**Goitre
homogène**

**Goitre
multinodulaire
asymptomatique**

**Goitre
multinodulaire
symptomatique**

**Goitre
multinodulaire
compliqué**



**hormonothérapie
(iodothérapie)**

surveillance

chirurgie

IRAthérapie

Traitement frénateur pour goitre simple

- Non indispensable
- Indication élective
 - Goitre simple homogène
 - Adolescent ou sujet jeune
 - Contexte familial de goitre à problèmes
- Finalité
 - Disparition ou réduction du goitre
 - Prévention de évolution vers organisation en goitre multinodulaire
- Modalités
 - Dose calculée inférieure aux besoins hormonaux (1-1,5 microg/kg/j)
- Surveillance
 - Volume clinique
 - Échographie ?
 - TSH ?
- Évolution
 - Récidive possible : reprendre
 - Si grossesse : discuter reprise

THYROÏDITE DE HASHIMOTO

THYROÏDITE DE HASHIMOTO

- Désigne exclusivement la forme hypertrophique des thyroïdites lymphocytaires chroniques
- Indications de l'hormonothérapie thyroïdienne
 - SUBSTITUTIVE = si TSH accrue
 - FRENATRICE = si TSH normale
 - Toujours recommandée
 - Réduit le volume thyroïdien
 - Réduit le remaniement nodulaire ou pseudonodulaire
 - Réduit le risque évolutif des épithéliomas papillaires (4-5% des cas)
 - Réduit l'exposition des antigènes thyroïdiens
 - Fidélise les patients à la surveillance
 - Parfois transitoires TYROÏDITES LYMPHOCYTAIRES DES ADOLESCENTS

NODULE SOLITAIRE

OPPORTUNITÉ DU TRAITEMENT HORMONAL

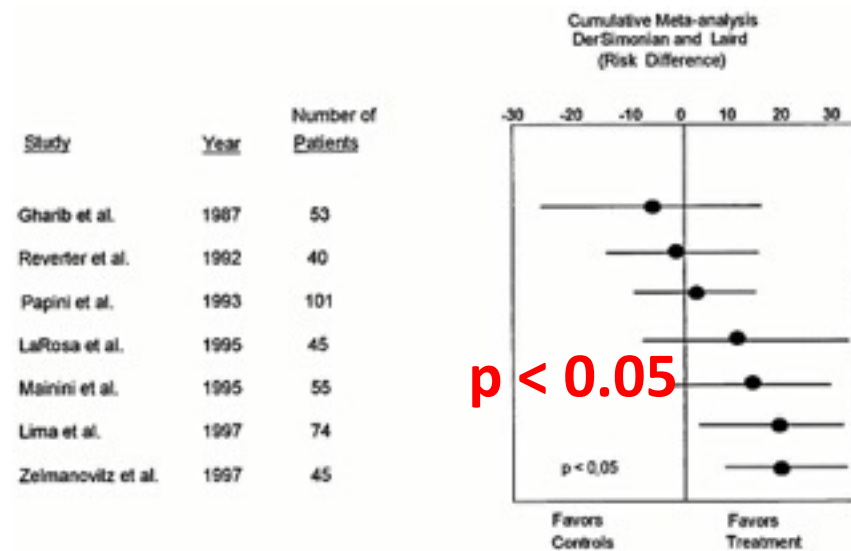
CONTRE

- Dystrophie localisée
- Nodules majoritairement hypofonctionnels
- Intolérance et risques

POUR

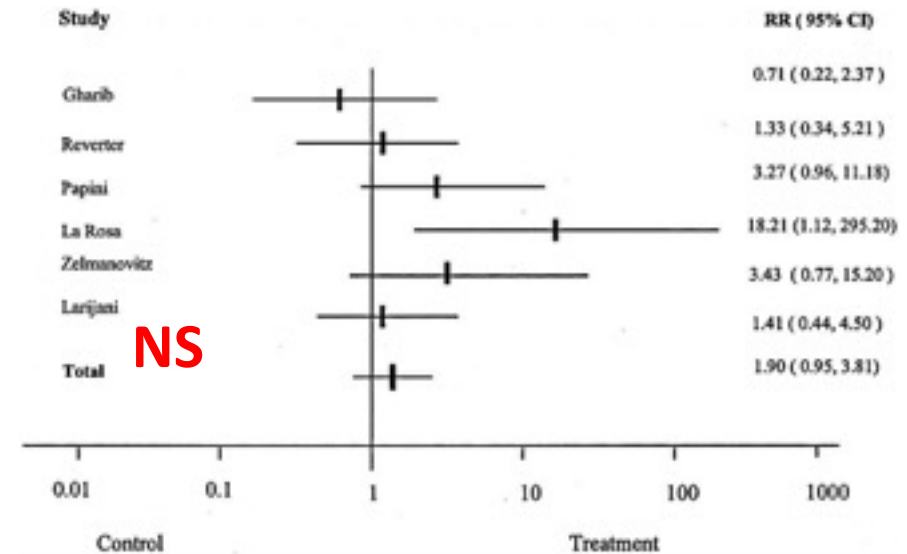
- Présence de récepteurs pour la TSH
- TSH augmente les récepteurs de l'EGF
- Rétrocontrôle direct de la prolifération cellulaire par la T4
- Pas de nodule chez les hypopituitaires
- Fidélisation des patients à la surveillance

Cumulative meta-analysis of studies concerning the capacity of T4 suppressive therapy to decrease a solitary TN volume



Zelmanovitz F et al. JCEM 1998

Reduction in volume in 17%
Inhibition of growth in 10%

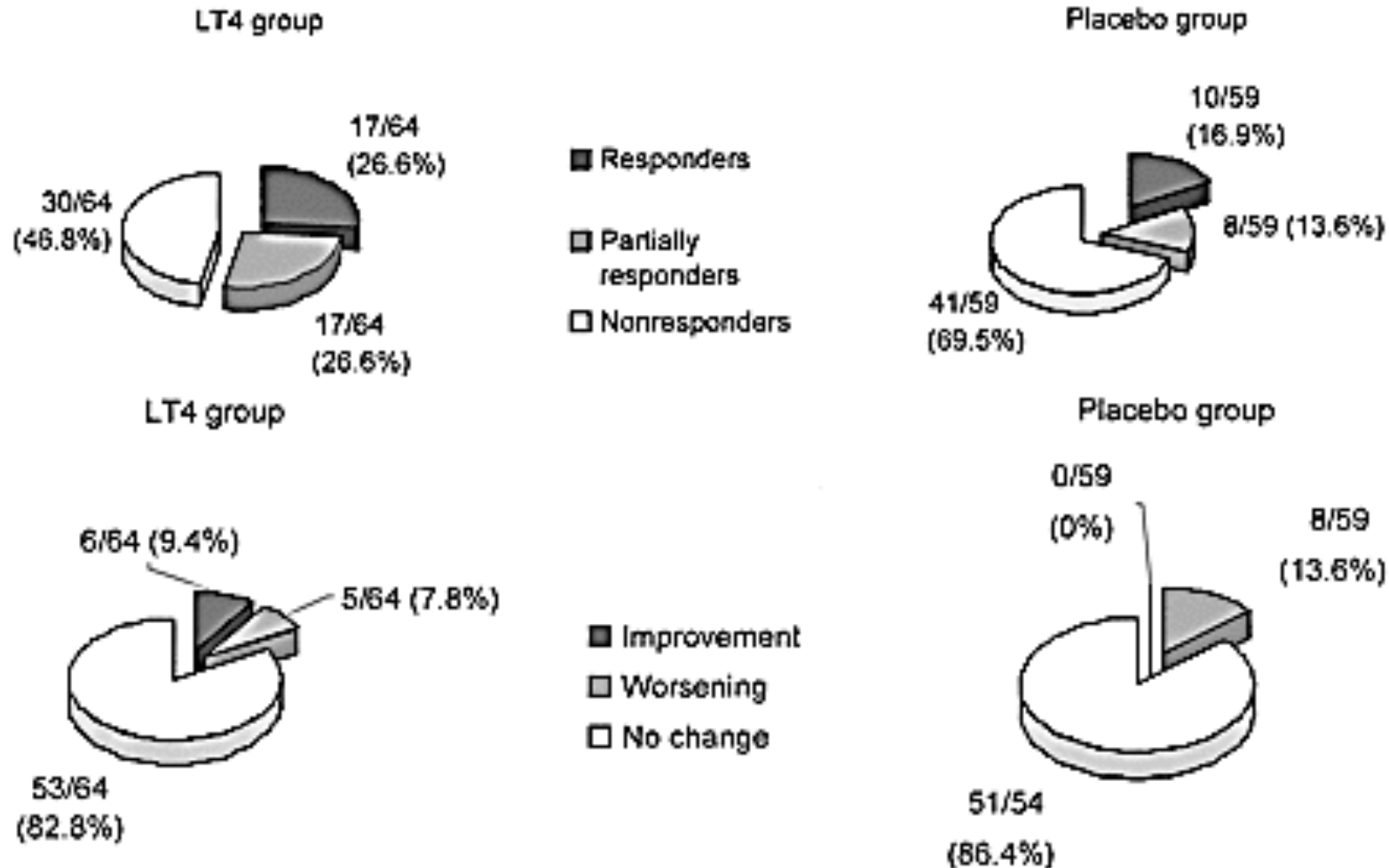


Castro M R et al. JCEM 2002

No significant efficacy of thyroxine

The trial of the French Thyroid Research Group *JCEM 2002*

64 patients on thyroxine, 59 on placebo, 18 months

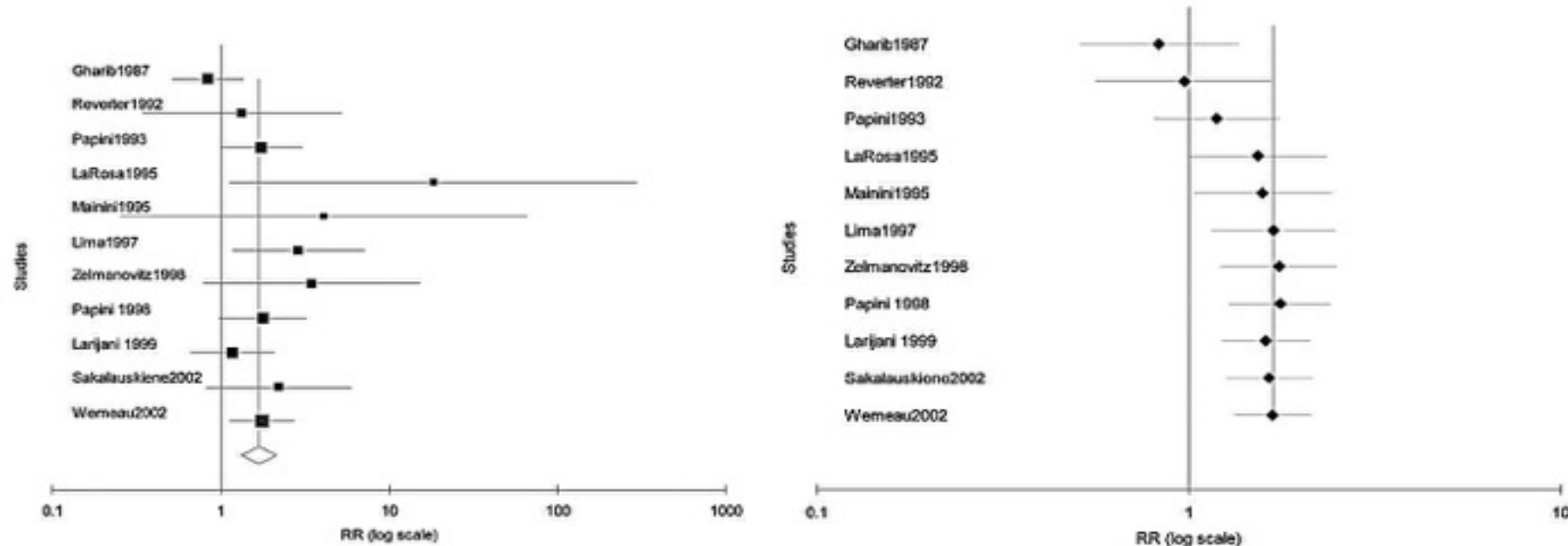


"Later the French thyroid research group published the greatest study in term of inclusions, showing that the number of responders or partially responders was very significantly evident for patients treated with levothyroxine. Moreover levothyroxine was also able to prevent further development of non palpable extra-nodular changes"

Thyroxine Suppression Therapy For Benign, Non-Functioning Solitary Thyroid Nodules: A Quality-Effects Meta-Analysis

Altayyeb Yousef, MBBS; Justin Clark, BA, Lib Tech; and
Suhail A. R. Doi, MBBS, FRCP, PhD

11 studies, 743 patients on thyroxine or placebo, 6-60 months



Size of boxes proportional
to the relative weights in each study
RR of reduction thyroxine to placebo = 1,65

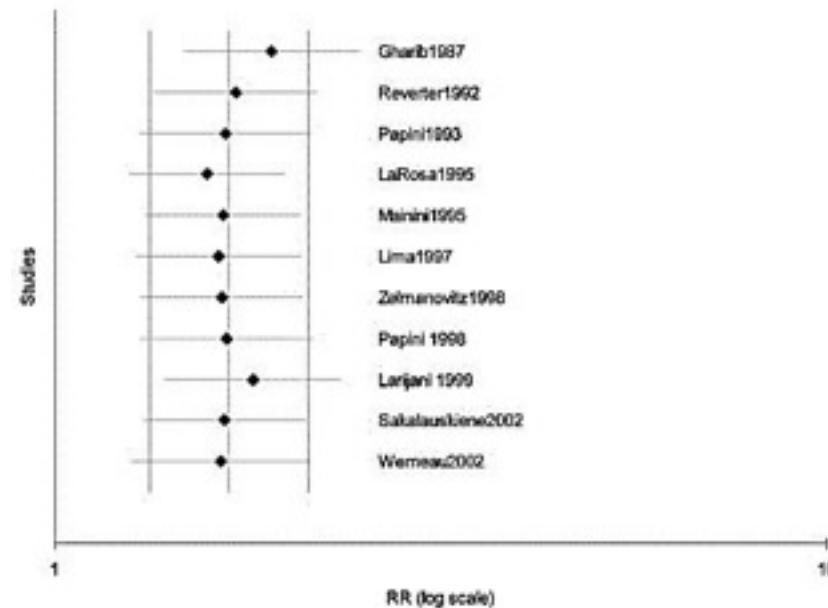
Year of publication
**Significant effect
evident from 1995**

THYROXINE TREATED PATIENTS ARE UP TO TWICE TO HAVE REDUCTION

Thyroxine Suppression Therapy For Benign, Non-Functioning Solitary Thyroid Nodules: A Quality-Effects Meta-Analysis

Altayyeb Yousef, MBBS; Justin Clark, BA, Lib Tech; and
Suhail A. R. Doi, MBBS, FRCP, PhD

11 studies, 743 patients on thyroxine or placebo, 6-60 months

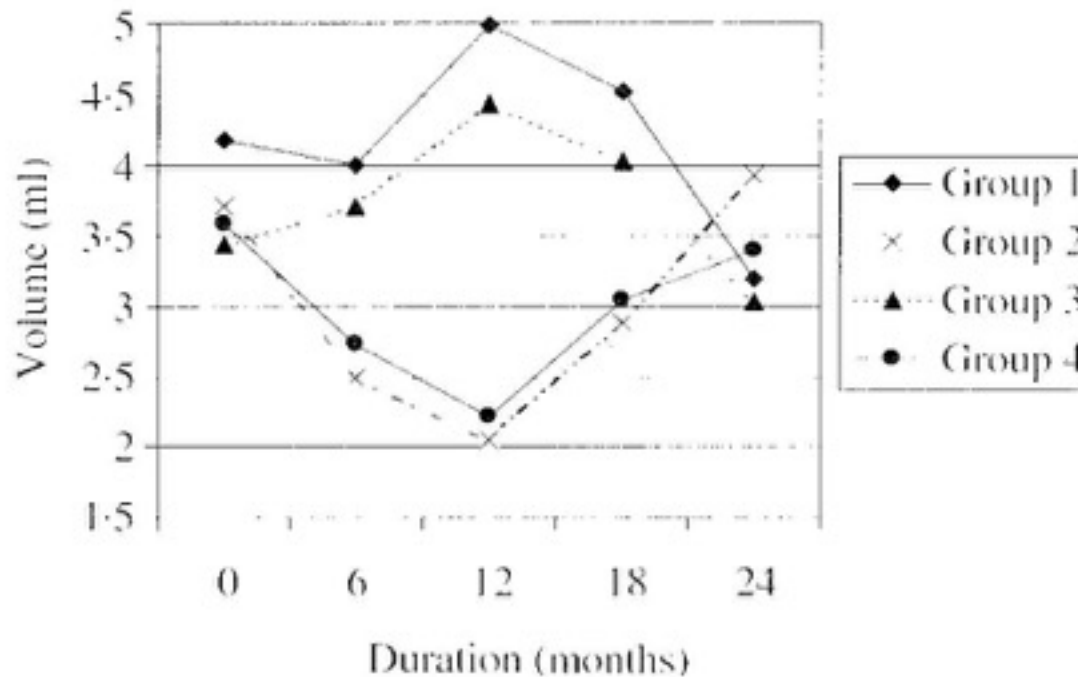


Exclusion of sensitivity plot

NO SIGNIFICANT EFFECT OF THE EXCLUSION OF ANY SINGLE TRIAL
SUGGESTING RESULTS ARE ROBUST

Effect of low- and high-dose levothyroxine on thyroid nodule volume: a crossover placebo-controlled trial

49 patients crossed over on placebo
or thyroxine with TSH 0.4-0.6 and ≤ 0.01 mU/L



- GROUPE 1 placebo one year, and levothyroxine one year TSH ≤ 0.01
- GROUPE 2 levothyroxine one year TSH ≤ 0.01
- GROUPE 3 placebo one year, and levothyroxine one year TSH 0.4-0.6
- GROUPE 4 levothyroxine one year TSH 0.4-0.6

LOW- AND HIGH-LEVEL TSH SUPPRESSION
ARE EQUALLY EFFECTIVE IN REDUCING NODULE VOLUME

Opportunités du traitement hormonal frénateur

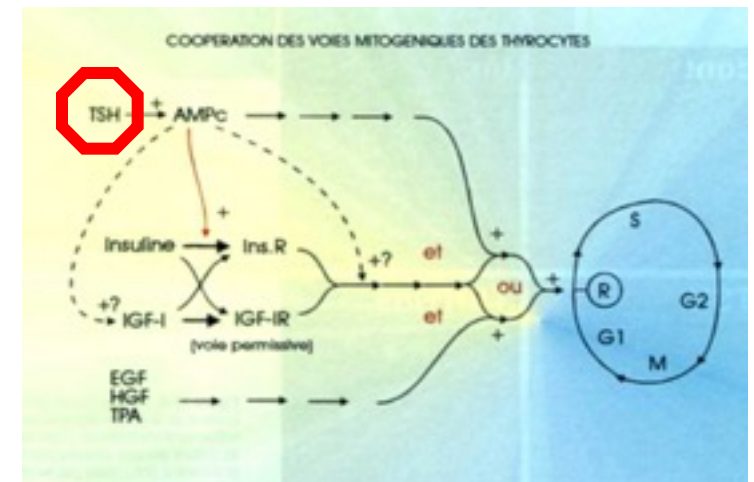
- Ne pas induire d'emblée un traitement frénateur, car régression dans 30% des cas sous placebo
- Ne pas abaisser la TSH en dessous des valeurs usuelles du dosage
- Probablement à éviter au-delà de la cinquantaine
- La finalité
 - n'est pas la disparition du nodule,
 - mais la prévention de évolution vers le goitre multinodulaire
- Indications électives
 - Sujet jeune
 - Familles à risques
 - Dystrophie évolutive
 - Absence d'autonomie

CANCER

Evidences du bénéfice du traitement frénateur des cancers

- Évidences *in vitro*

- Présence de récepteurs de TSH sur les cellules épithéliomateuses (LARSEN P TAAP 1972, ICHAKAWA Y JCEM 1976,)
- Liaison de TSH aux R TSH (CARAYON P JCEM 1980)



- Inhibition directe par la thyroxine de la prolifération cellulaire (VASSART G Endocr Rev 1992)

Evidences du bénéfice du traitement frénateur des cancers

- **Évidences cliniques**

- **Sensibilité des tumeurs et des métastases à l'hormone thyroïdienne**

- (BALME HW Lancet 1954, CRILE Ann Surg 1964, ROJEWSKI MT NEJM 1985)

- **Prévention des récurrences par l'HT**

- (CLARK OH World J Surg 1981, ROSSI DS Arch Surg 1988, SIMPSON WJ 1988, DE GROOT JCEM 1990)

- Mazzaferi E (Semin Oncol 1983) :

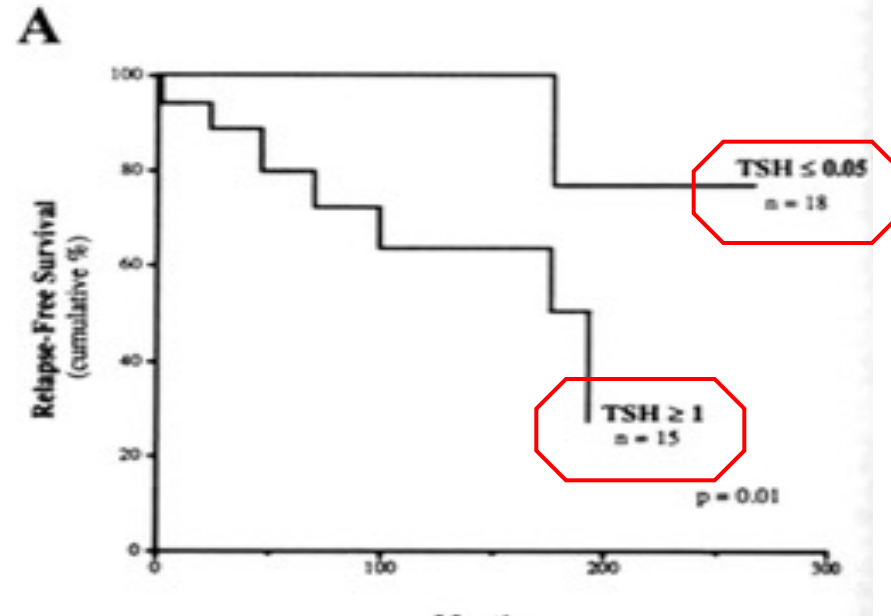
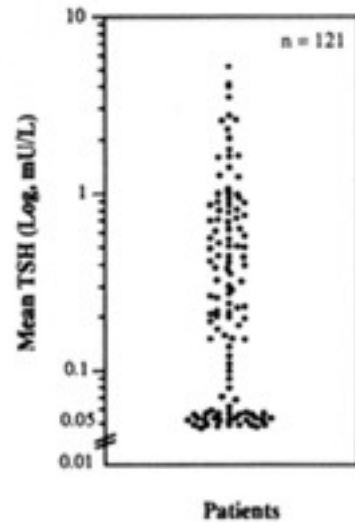
- récurrences des papillaires sans ttt : 34%

- avec ttt : 17%

- Cady B (Surgery 1983) : pas d'amélioration du pronostic

Pujol P JCEM 1996

Moyenne
des TSH



Durée de la
Rémission

En terme de durée de rémission et du nombre de récides, le pronostic est meilleur lorsque 90 % des TSH sont basses inférieures à 0,05 et même 0.1 que lorsque le ttt est donné à doses substitutives. Souligner le caractère rétrospectif non randomisé de l'étude et la difficulté d'évaluer à long terme de la qualité du freinage de la TSH.

Problématiques actuelles du traitement frénateur des cancers

- L'hormonothérapie frénatrice est justifiée pour des cohortes de patients
- L'hormonothérapie frénatrice est-elle au plan individuel justifiée pour la majorité des patients qui n'ont pas de maladie résiduelle ?

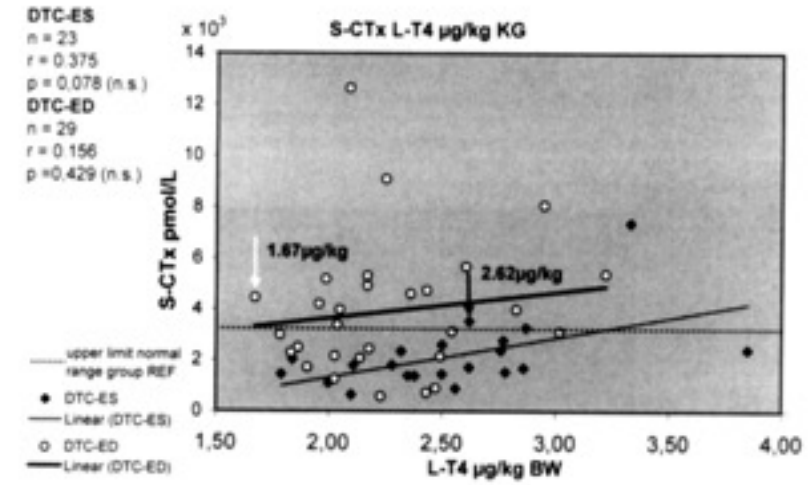
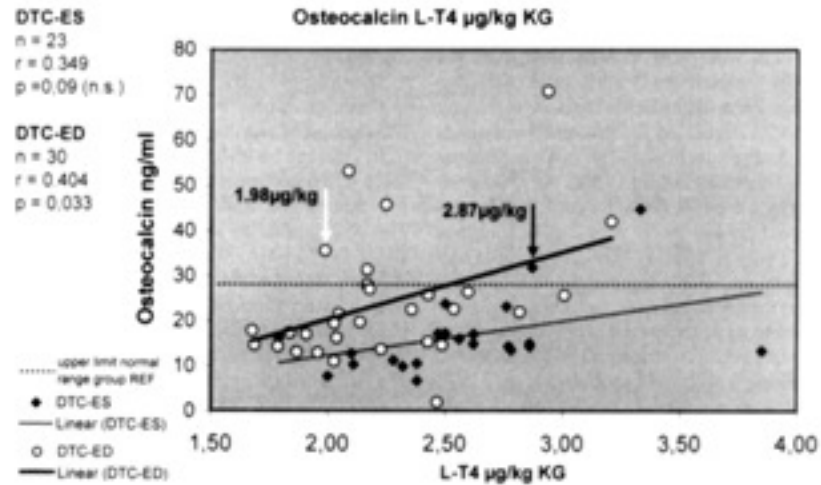
SOME DISCOMFORT

- palpitations, nervousness, tremor, heat intolerance, sweating...
- Score Rating Scale for assessing thyrotoxicosis
[in KLEIN 1988]

BIONDI (1993) : 12.2 ± 3.9 vs $4.2 \pm 2,3$

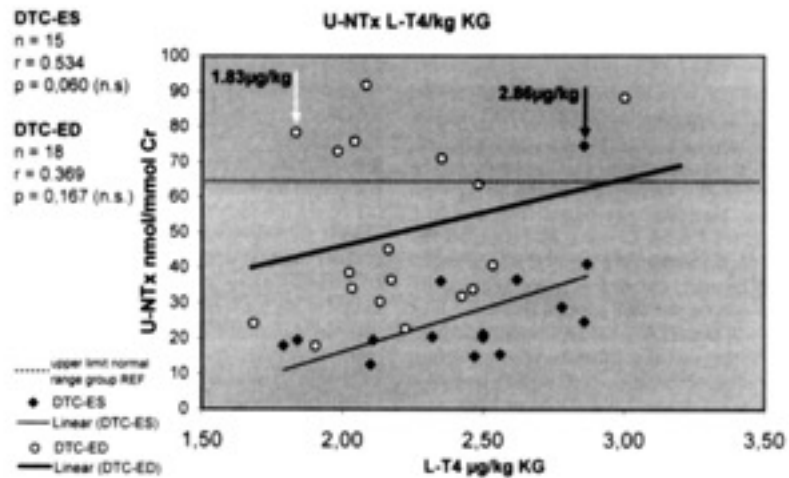
SHAPIRO (1997) : 4 ± 3 vs 2 ± 1

Ostéocalcine



CTX

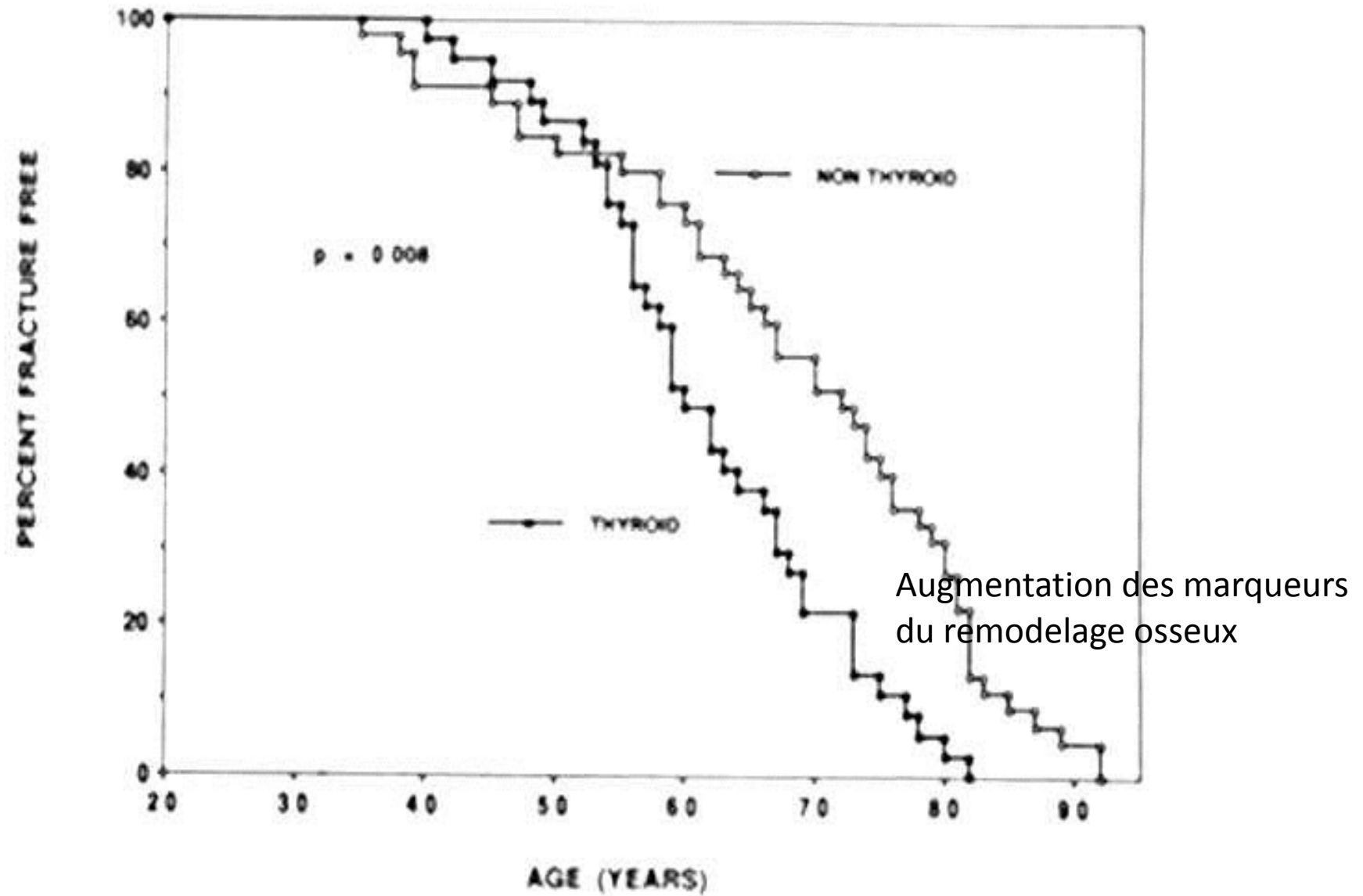
Télopeptide



Augmentation des marqueurs
du remodelage osseux

in Mikosch et al, Thyroid 2003

Augmentation
du risque
fracturaire



in Solomon, Thyroid

Augmentation du risque cardiaque *in BIONDI M, FAZIO S (1993-1999)*

20 patients with goiter or cancer, levothyroxine = 163 ± 34 microg/d *versus* a control group

ECG, Holter-ECG, Echocardiography

- increasing average **heart rate**

 - atrial premature beats**

 - left ventricular mass, intraventricular septum and posterior wall

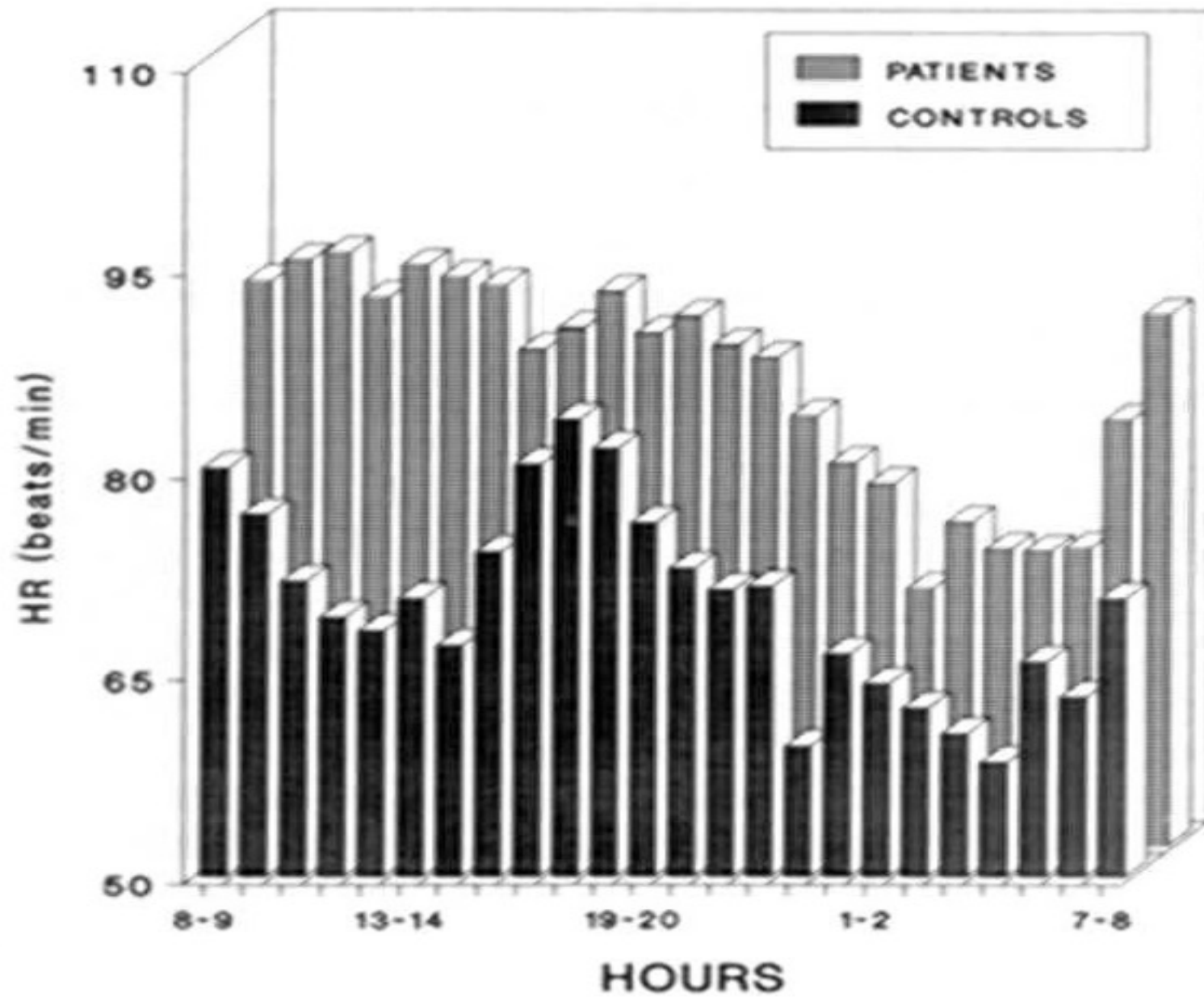
- left ventricular dysfunction

 - early diastolic filling**

 - prolonged isovolumic relaxation time

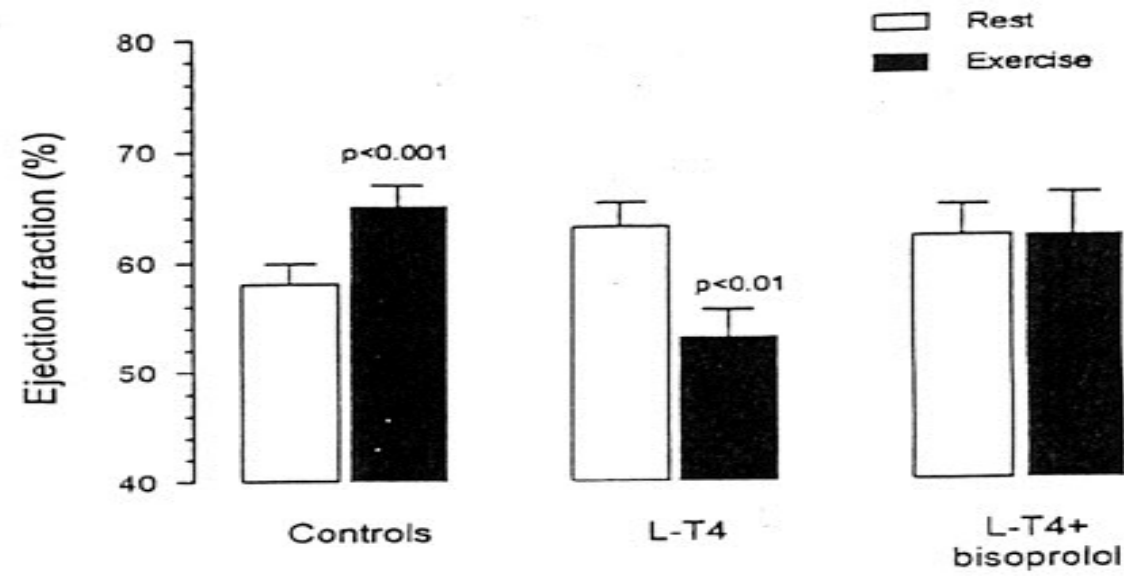
 - reducing ratio early to late transmitral peak flow velocities

- **no deterioration of systolic function**

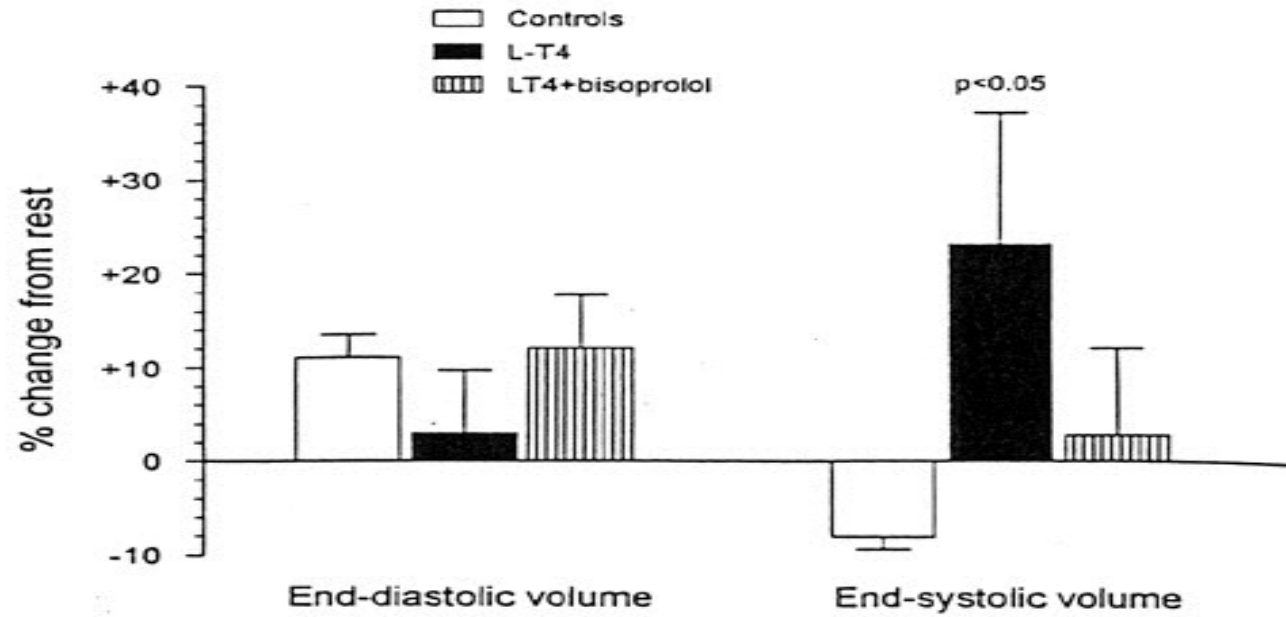


in Biondi, J Clin Endocrinol Metab 1993

Augmentation
de fraction d'éjection
au repos



Inadaptation à effort
du volume diastolique



Effet préventif
du bisoprolol

CANCERS THYROÏDIENS : ADAPTER LE FREINAGE AU PRONOSTIC

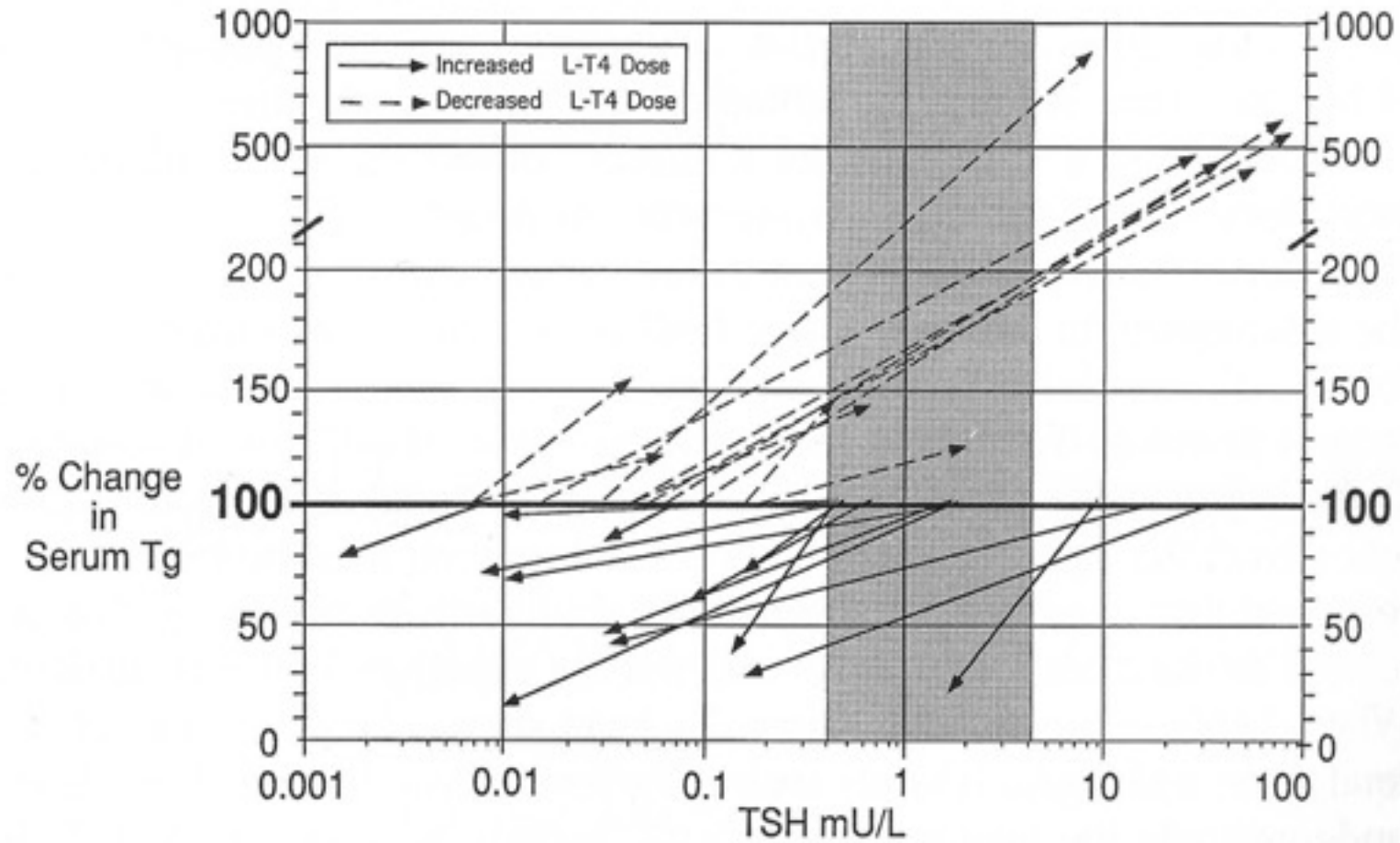
- **CANCER MEDULLAIRE :**

- Traitement substitutif : lévothyroxine = 1,6-1,7 microg /kg/j
- TSH normale = 0,3-4 mU/L

- **CANCERS DE SOUCHE VESICULAIRE**

- **Après thyroïdectomie totale et iode 131, dans l'attente des critères de rémission et dans l'attente des critères rémission :**
 - lévothyroxine 2 microg/kg/j,
 - TSH proche de 0,1 mU/L
- **Après obtention des critères de rémission** (Tg indétectable, écho = RAS)
 - TSH normale = 0,3-2,5 mU/L
- Simple lobectomie pour cancer stade T1, N0, M0
 - TSH normale TSH = 0,3-2,5 mU/L
- **Patient non guéri, récurrence local ou générale, métastases**
 - TSH proche de 0,1 mU/L
 - bêta-bloqueurs, estrogènes ou SERM, diphosphosphonates

CANCERS NON GUERIS



in SPENCER C Clin Endocrinol Metab 1995

- La Tg se réduit avec l'augmentation de la dose d'hormone thyroïdienne jusqu'à un nadir qui constitue l'objectif thérapeutique
- Le traitement frénateur majore le pouvoir ostéolytique des métastases osseuses (Williams)

Comment interrompre un traitement ?

- L'arrêt de prescription n'est pas un arrêt d'imprégnation
- Suivre TSH
- Indications
 - Traitements abusifs ou abusivement prolongés
 - TSH haute liée à l'âge ou l'obésité
 - Taux isolément accrus d'anticorps antithyroïdiens
 - Dystrophie micronodulaire isolée de la thyroïde
 - Hypothyroïdies transitoires liées à l'iode, au postpartum ou au postabortum, aux médicaments, aux polluants (?)
 - États de résistance génétique à TSH

