



LE TRAITEMENT COMBINE PAR LT4 ET LT3 ou le mal-être résiduel revisité

UNE CONTROVERSE ANCIENNE 6 ANS APRES LES
RECOMMANDATIONS EUROPEENNES

Dr Edouard GHANASSIA
Endocrinologue - Echographiste



Only the Combined Treatment with Thyroxine and Triiodothyronine Ensures Euthyroidism in All Tissues of the Thyroidectomized Rat*

HÉCTOR F. ESCOBAR-MORREALE†, FRANCISCO ESCOBAR DEL REY,
M. JESÚS OBREGÓN, AND GABRIELLA MORREALE DE ESCOBAR

Combined replacement therapy with T_4 and T_3 (in proportions similar to those secreted by the normal rat thyroid) completely restored euthyroidism in thyroidectomized rats at much lower doses of T_4 than those needed to normalize T_3 in most tissues when T_4 alone was used. If pertinent to man, these results might well justify a change in the current therapy for hypothyroidism. (*Endocrinology* 137: 2490–2502, 1996)

2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism

Wilmar M. Wiersinga^a Leonidas Duntas^b Valentin Fadeyev^c Birte Nygaard^d
Mark P.J. Vanderpump^e

THE TREATMENT OF THYROID DISEASE

T4+T3 combination therapy: is there a true effect?

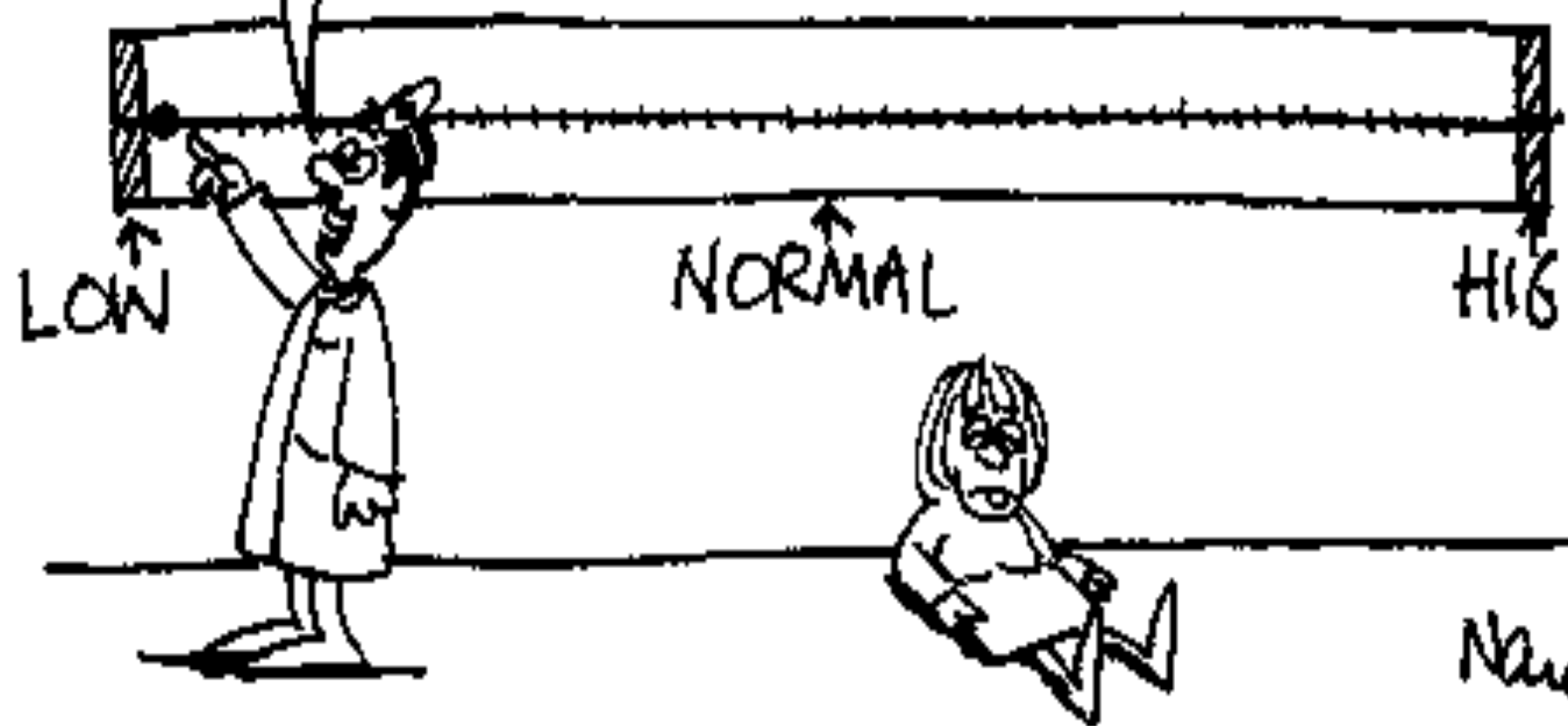
Wilmar M Wiersinga

Correspondence



L'utilisation de lévothyroxine seule dans la substitution hormonale induit, en comparaison des populations témoins, un excès relatif de T4, un déficit en T3 qui contribue possiblement à l'inconfort que soulignent certains patients, même si leur taux de TSH est normal. La communauté thyroïdologique appelle de ses vœux la mise au point de comprimés de T4, supplémentée par une petite dose de T3 (...)

GOOD NEWS! YOUR TEST
INDICATES THAT YOU'RE
IN THE NORMAL RANGE!



POURQUOI EST-CE TOUJOURS D'ACTUALITE ?

- **LE « MAL-ETRE RESIDUEL »:** IL RESTE DES PATIENTS INSATISFAITS DE LEUR PRISE EN CHARGE MALGRE DES MARQUEURS DANS LES NORMES
- **LA PHYSIOLOGIE N'EST PAS RESTAUREE MAIS...**
 - ON PEUT TRAITER SANS RESTAURER LA PHYSIOLOGIE
 - LA RESTAURER N'EST PAS TOUJOURS LE MEILLEUR TRAITEMENT
- **MALADIES CHRONIQUES: LE CODE A CHANGE...** LE PATIENT PARTICIPE À LA DÉCISION THÉRAPEUTIQUE
- **INTERNET ET LES RESEAUX SOCIAUX**



LE TRAITEMENT COMBINE ET LE MAL-ETRE RESIDUEL

1 – ETENDUE DU PROBLEME

2 – RATIONNEL BIOLOGIQUE

3 – ETUDES DISPONIBLES

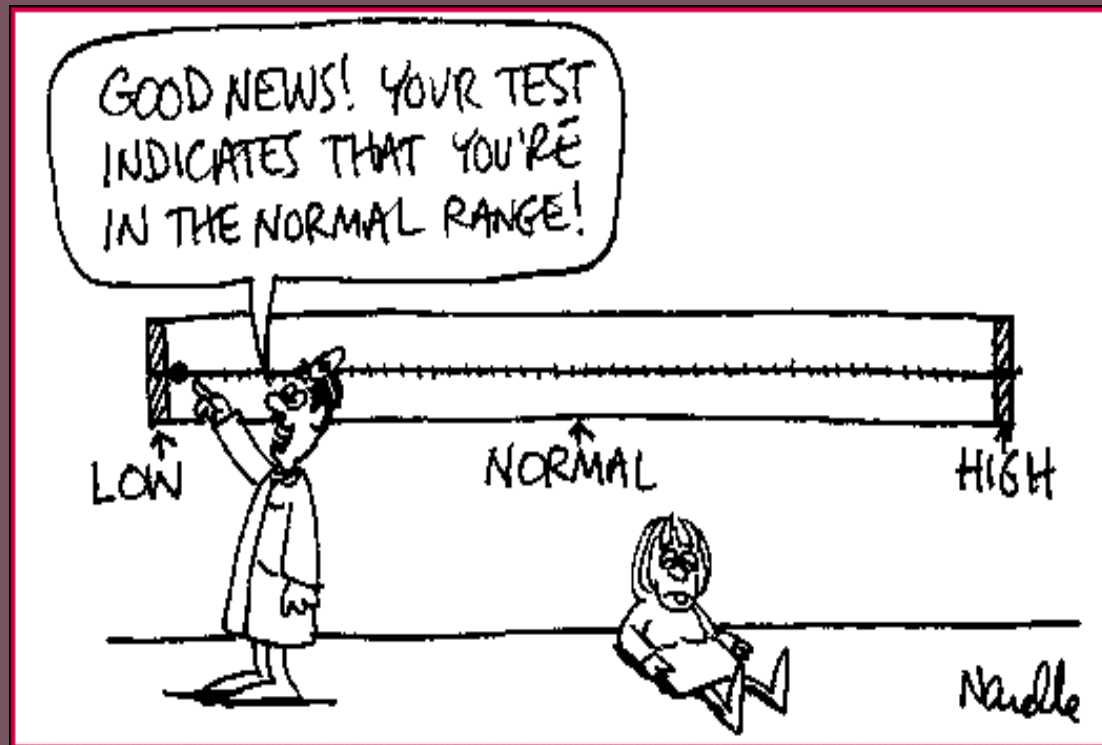
4 – RECOMMANDATIONS PRATIQUES

1 – ETENDUE DU PROBLEME

2 – RATIONNEL BIOLOGIQUE

3 – ETUDES DISPONIBLES

4 – RECOMMANDATIONS PRATIQUES



ETENDUE DU PROBLEME: LE PATIENT, LE SOIGNANT ET LA LITTERATURE

UNE EPOPEE DU M.E.R.

LES PATIENTS...

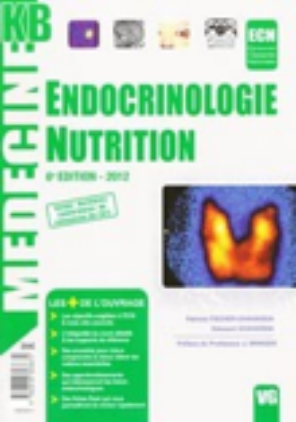
- **TAUX D'INSATISFACTION : 5 – 15%**
 - VALEUR ABSOLUE +++
 - FORUMS ET BLOGS DE PATIENTS : RÉALITÉ INDÉNIABLE.
- **ETUDE 1 (USA, Colorado, Canaris 2000)**
 - 22.842 participants, 1525 patients sous monothérapie LT4
 - **12%** rapportent des symptômes persistants
- **ETUDE 2 (Grande-Bretagne, Saravan 2002)**
 - 381 patients sous LT4 vs 535 témoins : GHQ-12, TSQ-12
 - TSH 0,4 – 4
 - **10-15%** EN SOUFFRANCE PSYCHOLOGIQUE (CORRÉLÉ À T4 ET TSH)
- **ETUDE 3 (USA, Peterson 2016)**
 - 460 pts vs 9512 contrôles (cohorte NHANES)
 - TSH 0,8 – 3,5
 - **10-15%** PATIENTS AVEC DEPRESSION OU TROUBLE ANXIEUX



LES PATIENTS...



- **ETUDE 4 (Pays-Bas, Wekking 2005)**
 - 141 patients sous LT4 (T auto-immune) : tests neuropsychy
 - TSH 0,2 - 4
 - **ALTÉRATIONS COGNITIVES** (TÂCHES COMPLEXES, MÉMOIRE VERBALE) **ET BIEN-ÊTRE** MAIS PAS DE CORRÉLATION TSH/T4
- **ETUDE 5 (Norvège, Panicker 2009)**
 - 1546 femmes de plus de 40 ans sous LT4 vs 18000 témoins:
 - Score HAD
 - TSH pts (0,3 – 2,9) et témoins (1,1 – 2,1)
 - **Score D: 18,4 vs 12,8 & Score A: 23,4 vs 18,6**
 - **Corrélation TSH avec D et A: +1 U/L = +3%**



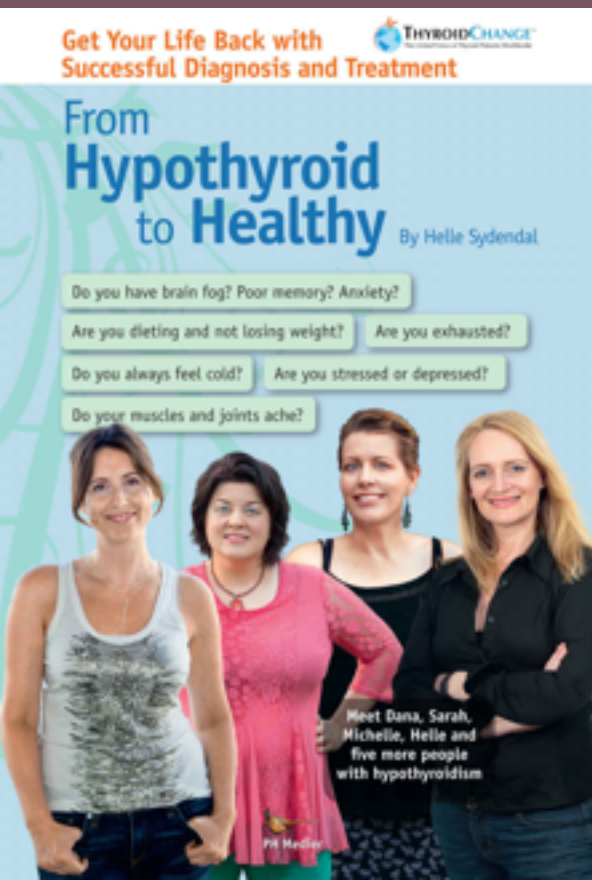
LES SOIGNANTS...



- **FORMATION INITIALE:** « TSH SEULE EN 1^{ère} INTENTION SINON ZERO A LA QUESTION »
- **GERER L'INFORMATION DES PATIENTS PAR INTERNET** (ou tout autre média, d'ailleurs)
- **PRATIQUES CLINIQUES VARIEES**
- **SENTIMENT D'ECHEC**
- **JUGEMENT DES « SACHANTS »: DES MEDECINS INCOMPETENTS QUI PRESCRIVENT UN TRAITEMENT INEFFICACE ET DANGEREUX**

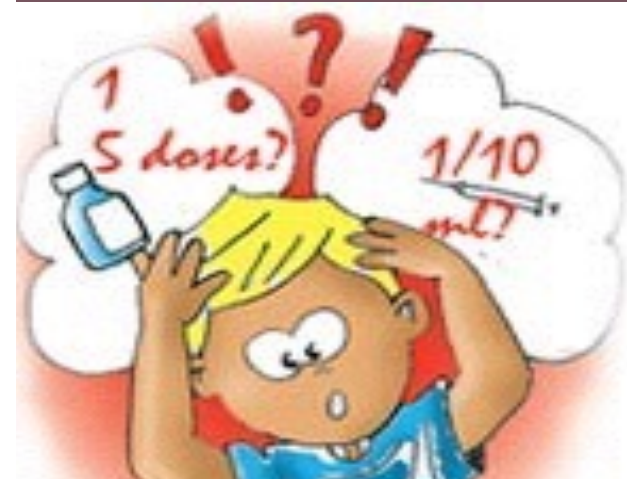
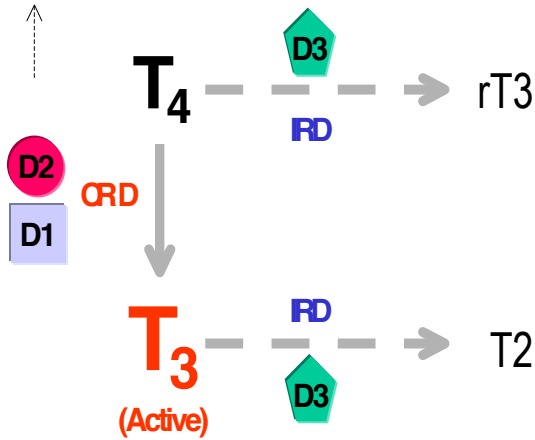
Treating Hypothyroidism with Thyroxine/Triiodothyronine Combination Therapy in Denmark: Following Guidelines or Following Trends?

Luba Freja Michaelsson^a Bjarke Borregaard Medici^a Jeppe Lerche la Cour^{a, b}
Christian Selmer^a Michael Røder^{c, d} Hans Perrild^e Nils Knudsen^e Jens Faber^{a, f}
Birte Nygaard^a



- La médiatisation a changé la prescription.
- Même au Danemark, les recommandations ETA ne sont pas suivies.
- De nombreux patients ajustent par eux-mêmes leur traitement et se retrouvent à risque de surdosage.

- 1 – ETENDUE DU PROBLEME
- **2 – RATIONNEL BIOLOGIQUE**
- 3 – ETUDES DISPONIBLES
- 4 – RECOMMANDATIONS PRATIQUES



LE RATIONNEL BIOLOGIQUE

UNE HISTOIRE D'ETRE HUMAIN,
D'ANTICORPS ET DE RAPPORT T_4/T_3

4 POSSIBILITES ET...

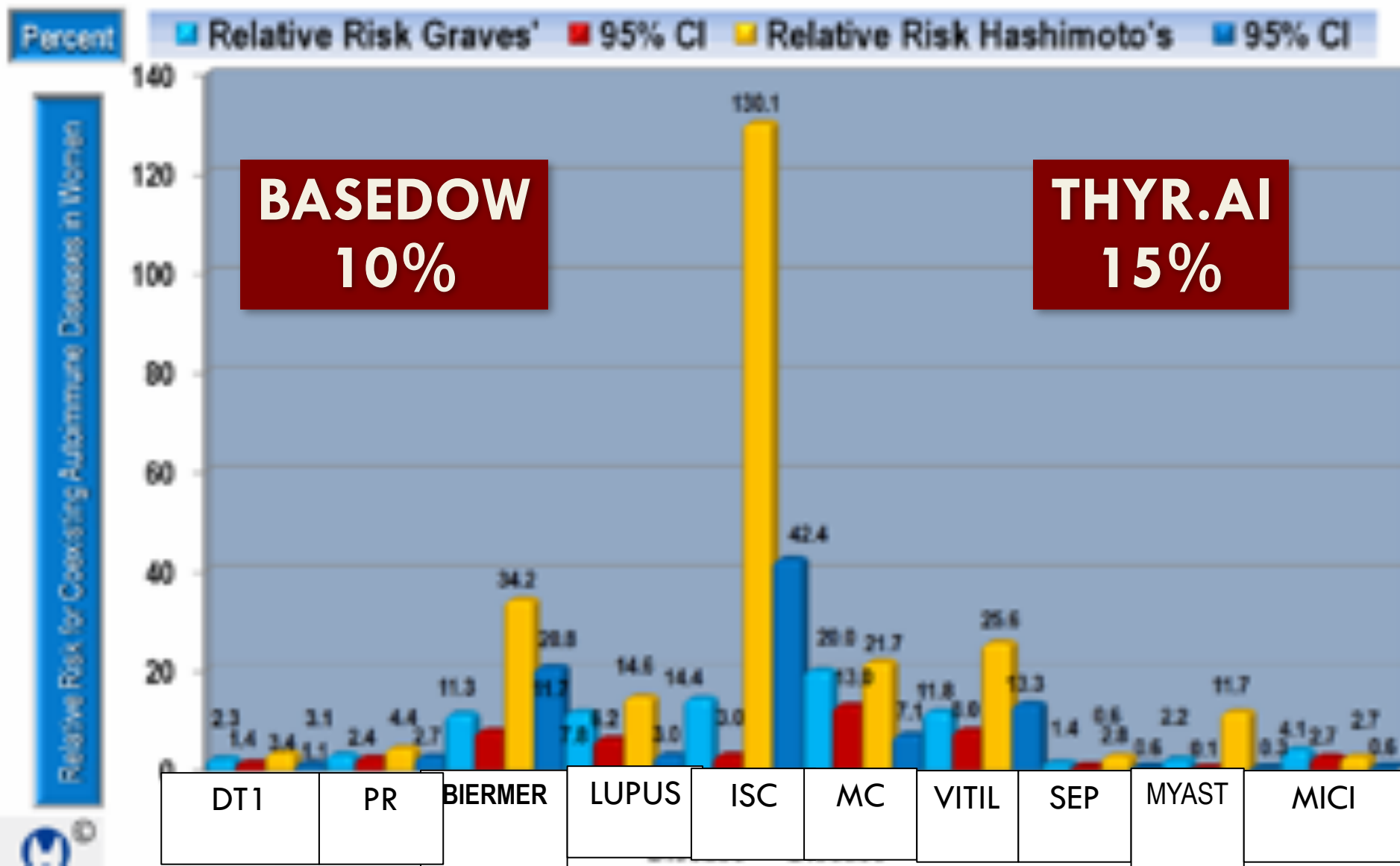
1. L'HYPOTHYROIDIE EST UNE MALADIE CHRONIQUE

- Commun à toutes les maladies chroniques
- Deuil de la bonne santé et de l'autonomie (dépendance)
- Projection vers la mort
- Observance

2. LES COMORBIDITES AUTO-IMMUNES

(Bolaert et al, JAMA 2010)

Relative Risk for Diagnosis of Other Autoimmune Diseases in Index Cases of Women with Graves' Disease or Hashimoto's Thyroiditis



4 POSSIBILITES ET...

1. L'HYPOTHYROIDIE EST UNE MALADIE CHRONIQUE

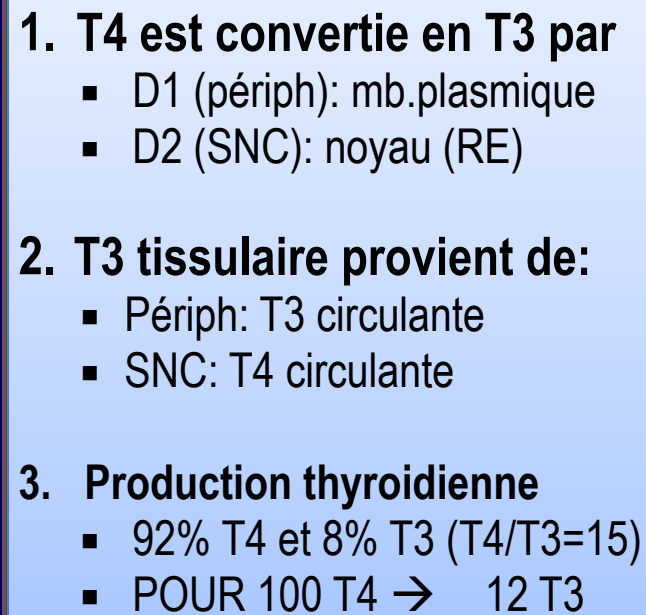
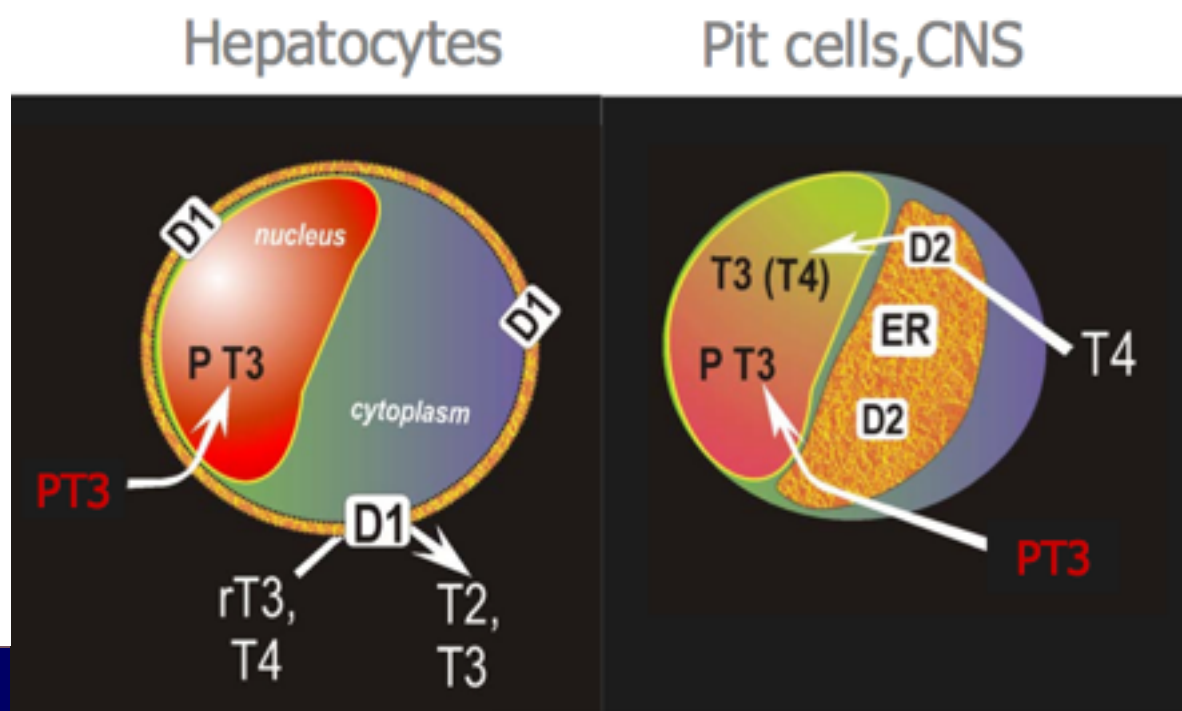
- Commun à toutes les maladies chroniques
- Deuil de la bonne santé et de l'autonomie (dépendance)
- Projection vers la mort
- Observance

2. LES COMORBIDITES AUTO-IMMUNES *(Bolaert et al, JAMA 2010)*

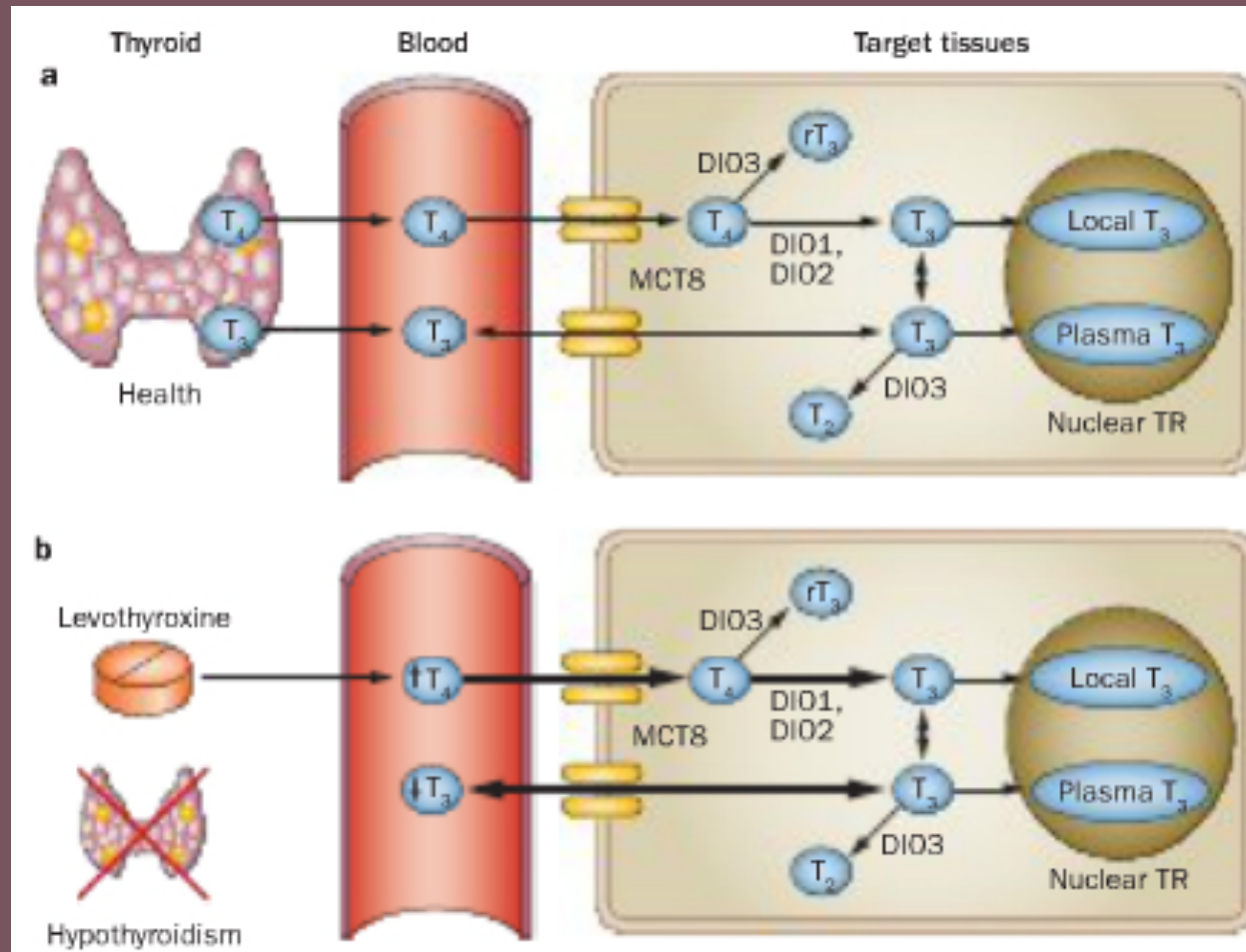
3. L'AUTO-IMMUNITE THYROIDIENNE PER SE

- Pop.générale: pas de corrélation ATPO/QDV *(Engum, 2005)*
- Périménopause: ATPO>100 → RR dépression x3 *(Pop, JCEM 1998)*
- Femmes opérées: ATPO>121 → prévalence signes (fatigue, sécheresse cutanée, irritabilité, nervosité, baisse de QDV)

4. T3, T4 ET RATIO T3/T4 ANORMAUX



PROBLEME DU RAPPORT T4/T3



HETEROGENEITE DES BESOINS ET DE L'ACTIVITE DES DEIODASES (POLYMORPHISMES): LA PHYSIOLOGIE N'EST PAS REPRODUITE

4 POSSIBILITES ET...UN SACRILEGE

Clin Thyroidol 2016;28:325–328.

Does Normal TSH Mean Euthyroidism in L-T₄ Treatment?

Jacques Orgiazzi

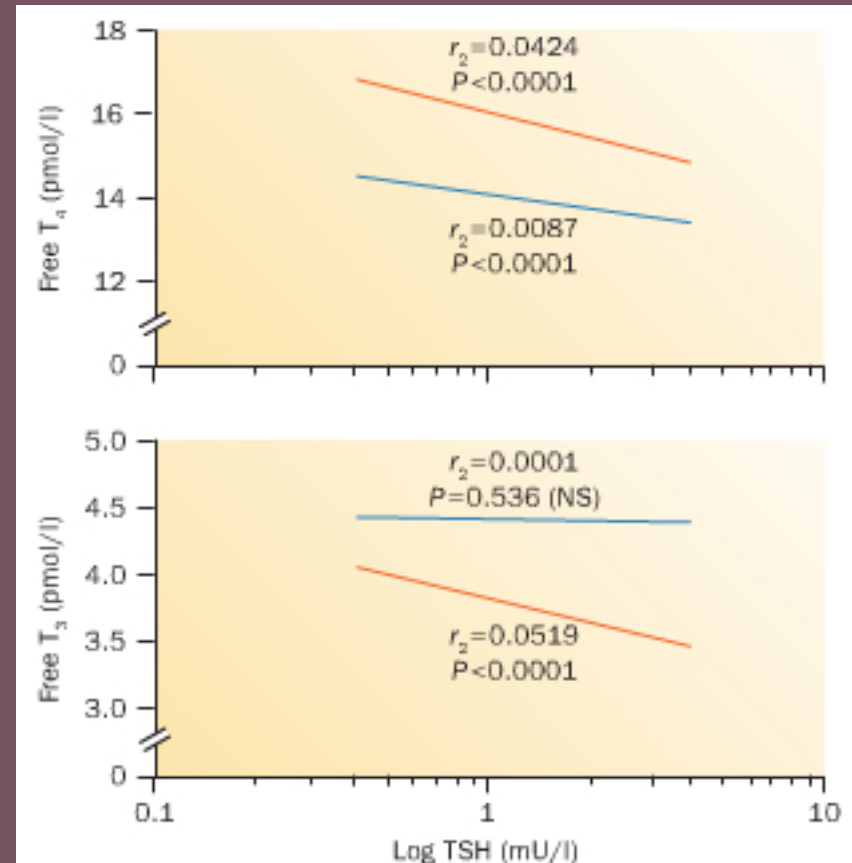
Peterson SJ, McAninch EA, Bianco AC. Is a normal TSH synonymous with "euthyroidism" in levothyroxine monotherapy? J Clin Endocrinol Metab. October 4, 2016 [Epub ahead of print].

4 POSSIBILITES ET...UN SACRILEGE

ET SI ON REMETTAIT EN QUESTION LE COMMANDEMENT DE LA TSH REINE ?



- CORRELATION T4/TSH CONSERVEE
- CORRELATION T3/TSH NON UTILISABLE
 - ABSENTE CHEZ LES SUJETS NON ATTEINTS
 - PRESENTE (MAIS NON PHYSIOLOGIQUE) EN HYPOT
- CERTAINS PATIENTS SE SENTENT MIEUX AVEC UNE TSH BASSE (Carr, 1998 – Toft, 2003)
- AUCUNE COMPLICATION DECRITE POUR TSH ENTRE 0,04 ET 0,4 (vs <0,04 ou >4)
- EUTHYROIDIE TISSULAIRE: MARQUEUR ?



Biochemical Markers Reflecting Thyroid Function in Athyreotic Patients on Levothyroxine Monotherapy

THYROID
Volume 27, Number 4, 2017
Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/thy.2016.0426

Mitsuru Ito, Akira Miyauchi, Mako Hisakado, Waka Yoshioka, Akane Ide, Takumi Kudo, Eijun Nishihara, Minoru Kihara, Yasuhiro Ito, Kaoru Kobayashi, Akihiro Miya, Shuji Fukata, Mitsushige Nishikawa, Hirotochi Nakamura, and Nobuyuki Amino

Conclusions: The serum biochemical markers of thyroid function in patients on LT4 following total thyroidectomy suggest that the patients with mildly suppressed TSH levels were closest to euthyroid, whereas those with normal TSH levels were mildly hypothyroid and those with strongly suppressed TSH levels were mildly hyperthyroid. These data may provide novel information on the management of patients following total thyroidectomy for thyroid cancer or benign thyroid disease.

- THYROIDECTOMIE TOTALE (K papillaire)
- MARQUEURS PERIPHERIQUES
 - SHBG
 - BILAN LIPIDIQUE
 - MARQUEURS DU REMODELAGE OSSEUX
- CONCLUSION
 - **0,03 < TSH < 0,3: le plus proche de l'état préopératoire**
 - 0,3 < TSH < 5: légère hypothyroïdie
 - TSH < 0,03: SHBG et MRO

- 1 – ETENDUE DU PROBLEME
- 2 – RATIONNEL BIOLOGIQUE
- **3 – ETUDES DISPONIBLES**
- 4 – RECOMMANDATIONS PRATIQUES

LES ETUDES

**« QUAND ON POSE UNE QUESTION
ON N'OBTIENT QUE SA REPONSE »**

- **MAUVAISE QUESTION:** Y A-T-IL UNE SUPÉRIORITÉ DU TRAITEMENT LT4+LT3 VS LT4 SEULE ?
- **QUID DES PREFERENCES DES PATIENTS ?**
- **QUID DE L'INDIVIDUALISATION DE LA REPONSE ?**



LES ETUDES DISPONIBLES

DE LA PUB RENAULT A LA PUB MAAF

Author	Sample size, n	Recruitment	Cause of hypo-thyroidism	Stable T4 dose prior to RCT	Study design	T4+T3 combination therapy		Duration of T4 or T4+T3 treatment	Final TSH, mU/l			Outcome of RCT		
						T4 replaced by T3 in micrograms	T4:T3 dose ratio by weight		T4	p value	T4+T3	assessment	T4+T3 better than T4 alone	preference patient
Saravanan et al. [39]	697	family practices	100% primary hypo	>3 months	parallel	50 T4] 10 T3	variable ratio mean 7.7:1	52 weeks	0.78	<0.001	1.21	QoL, cognition, mood, symptoms	no	NA
Appelhof et al. [40]	141	family practices	100% HT	>6 months	parallel	25 T4] variable T3	fixed ratio 10:1 or 5:1	15 weeks	0.64	<0.01	0.35/0.07	QoL, cognition, mood, symptoms	no	T4+T3
Walsh et al. [41]	110	family practices advertisements outpatients	85% HT 11% Tx (GH) 4% RAI (GH)	>2 months	crossover	50 T4] 10 T3	variable ratio 15:1 to 5:1	10 weeks	1.5	<0.001	3.1	QoL, cognition, symptoms	no	none
Smith et al. [37]	87	outpatients	24% HT 18% Tx 58% RAI	>6 months	crossover	20% of T4] 20 T3	fixed ratio 4:1	8 weeks	NA		NA	NA		none
Nygaard et al. [5]	59	outpatients	100% HT	>6 months	crossover	50 T4] 20 T3	variable ratio mean 3.85:1	12 weeks	0.99	NS	0.76	QoL, mood	yes	T4+T3
Levitt and Silverberg [38]	50	NA	100% HT	>6 months	parallel	50 T4] variable T3	fixed ratio 15:1	36 weeks	NA		NA	QoL, cognitions, mood, symptoms	no	NA
Clyde et al. [42]	44	advertisements	70% HT 5% Tx 23% RAI	>3 months	parallel	50 T4] 15 T3	variable ratio mean 5.1:1	16 weeks	2.1	NS	2.0	Cognition, mood, symptoms	no	NA
Sawka et al. [43]	40	advertisements outpatients	100% HT	>6 months	parallel	50% of T4] 25 T3	variable ratio mean 3.5:1	15 weeks	1.70	NS	2.0	QoL, mood, symptoms	no	NA
Bunevicius et al. [44]	33	outpatients	48.5% HT 57.5% TC	>3 months	crossover	50 T4] 12.5 T3	variable ratio 20:1 to 4:1	5 weeks	0.8	NS	0.5	Cognition, mood	yes	T4+T3
Rodriguez et al. [45]	30	outpatients	77% HT 10% Tx 13% RAI	>3 months	crossover	50 T4] 10T3	variable ratio mean 7.1:1	6 weeks	2.7	NS	5.6	Cognition, mood, symptoms	no	NA
Escobar-Morreale et al. [46]	28	outpatients	82% HT 18% Tx/RAI (GH or TNG)	>12 months	crossover	25 T4] 5 T3	fixed ratio 15:1	8 weeks	1.95	NS	2.56	QoL, cognition, mood	no	T4+T3
Siegmund et al. [47]	26	outpatients	8% HT 92% Tx/RAI	NA	crossover	5% of T4] variable T3	fixed ratio 19:1	12 weeks	1.5	<0.05	0.5	QoL, cognition, mood	no	NA
Bunevicius et al. [48]	10	outpatients	100% Tx (GH)	NA	crossover	50 T4] 10T3	variable ratio 10:1 or 5:1	5 weeks	0.45	NS	0.45	Cognition, mood, symptoms	yes	T4+T3

L'EPOPEE DES ETUDES DU TT COMBINE

- **LA GENESE: AVANT 1999**
 - PETITS EFFECTIFS – CASE REPORTS – CAS/TEMOIN
 - LT4 vs LT4+LT3 SANS CRITERES D'INCLUSION SPECIFIQUES
 - RESULTATS DISCORDANTS
- **LA PETITE REVOLUTION: 1999 ET LE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE (Bunevicius et al)**

EFFECTS OF THYROXINE AS COMPARED WITH THYROXINE PLUS TRIIODOTHYRONINE IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM

- **L'ORAISON FUNEBRE: 2006 ET LA META-ANALYSE QUI TUE (Grozinski et al)**
 - Différence de 0: douleur, anxiété
 - Différence de 0,03: QDV
 - Différence de 0,1: dépression
 - Différence de fatigue: 0,12

HEUREUSEMENT QU'ON NE S'EST PAS ARRETE A ICARE



L'EPOPEE DES ETUDES DU TT COMBINE

- **LA GENESE: AVANT 1999**
 - PETITS EFFECTIFS – CASE REPORTS – CAS/TEMOIN
 - LT4 vs LT4+LT3 SANS CRITERES D'INCLUSION SPECIFIQUES
 - RESULTATS DISCORDANTS
- **LA PETITE REVOLUTION: 1999 ET LE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE (Bunevicius et al)**

EFFECTS OF THYROXINE AS COMPARED WITH THYROXINE PLUS TRIIODOTHYRONINE IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM

- **L'ORAISON FUNEBRE: 2006 ET LA META-ANALYSE QOF TOL (Grozinski et al)**
 - Différence de 0: douleur, anxiété
 - Différence de 0,03: QDV
 - Différence de 0,1: dépression
 - Différence de fatigue: 0,12
- **LE RENOUVEAU : 2009 ET L'ETUDE DE NYGAARD**
- **L'AVENEMENT: 2012 ET LES RECOMMANDATIONS EUROPEENNES**

Effect of combination therapy with thyroxine (T₄) and 3,5,3'-triiodothyronine versus T₄ monotherapy in patients with hypothyroidism, a double-blind, randomised cross-over study

Birte Nygaard, Ebbe Winther Jensen, Jan Kvetny¹, Anne Jarløv² and Jens Faber

Table 1 Changes in scores of quality of life (QOL) and psychological well-being prior to randomisation, on thyroxine compared to T₄/3,5,3'-triiodothyronine (T₃) combination therapy. (*n*=59).

<i>n</i> =59	Prior to randomisation	On T ₄ monotherapy	On T ₄ /T ₃ combination therapy	T ₄ treatment versus T ₃ /T ₄ combination therapy (<i>P</i> value)
BDI	10.2±0.9	7.6±0.8	5.7±0.7	0.01*
General health	64±3.0	66±2.9	72±2.6	0.02*
Social functioning	78±2.7	85±2.6	90±1.8	0.07
Mental health	72±2.0	76±2.0	80±1.7	0.04
Vitality	50±3.0	59±3.1	65±2.7	0.02*
Somatisation	1.00±0.10	0.77±0.08	0.68±0.09	0.12
Interpersonal sensitivity	0.77±0.08	0.53±0.07	0.43±0.06	0.12
Depression	0.99±0.08	0.75±0.09	0.57±0.08	0.01*
Anxiety	0.60±0.07	0.49±0.06	0.35±0.06	0.01*
GSI	0.75±0.06	0.56±0.06	0.45±0.06	0.01*
PST	1.65±0.06	1.42±0.05	1.29±0.07	0.02*
Calculated significance level (FDR thresholds (14))*				0.032

QUAND IL Y A DES DISCORDANCES, CHERCHONS LA FAILLE... (1)

- **LA QUESTION:** AUCUNE ETUDE N'A JAMAIS ETE CONCUE POUR IDENTIFIER LE SOUS-GROUPE DE PATIENTS REpondant AU TT COMBINE.
- **LA TAILLE DES GROUPES:** TAILLES VARIABLES (10 à 141). LORSQUE LES CALCULS D'EFFECTIFS ONT ETE FAITS = PAS DE DIFFERENCE SIGNIFICATIVE.
- **LE RECRUTEMENT:**
 - POPULATION GENERALE MAIS...
 - ATTIRE LES INSATISFAITS (LES SATISFAITS NE PRENDRONT PAS DE RISQUE)
 - NYGAARD: EFFET SI SCORE DE DEPRESSION ET DE DYSFT SOCIAL ELEVES
- **L'ETIOLOGIE DE L'HYPOTHYROIDIE:** AUCUNE ETUDE N'A JAMAIS ETE CONCUE POUR COMPARER L'EFFICACITE SELON LA CAUSE (2 etudes semblent montrer une efficacité dans le cancer thyroïdien mais analyse post-hoc).
- **LE DESIGN:** PARALLELE OU CROSSOVER (ETUDES SIGNIFICATIVES = CO)
- **LA DUREE:** 15 SEMAINES MAXIMUM (SAUF UNE A 52 SEMAINES)

QUAND IL Y A DES DISCORDANCES, CHERCHONS LA FAILLE... (2)

- **LA TSH**

- LES AMELIORATIONS RAPPORTEES N'ETAIENT PAS CORRELEES A TSH
- LES ETUDES VISANT UNE TSH NORMALE N'ONT PAS MONTRE DE RESULTATS
- EUTHYROIDIE TISSULAIRE NE SIGNIFIE PAS TSH NORMALE

- **LE TRAITEMENT:**

- 1 A 2 PRISES A DES MOMENTS DIFFERENTS
- POSO VARIABLES/RATIO FIXE vs POSO FIXES/RATIO VARIABLE (avantage à ce dernier)
- RATIO DE DOSAGE T4L/T3L VARIABLE DE 2,2 A 4 (N: 3,3)
- RATIO DE DOSE 10:1 A 20:1

- **PLUS IMPORTANT QUE TOUT: QUI SONT DONC CES PATIENTS A QUI PROFITE LE TRAITEMENT COMBINE ?**

ET POURTANT...QUAND ON DEMANDE LEUR PREFERENCE AUX PATIENTS...

**9 ETUDES DONT...8 POSITIVES
PLUS DE 50% DES PATIENTS PREFERE LE TT COMBINE**

Study	n (Patients)	Preference for levothyroxine monotherapy	No preference	Preference for levothyroxine plus liothyronine	P value
Crossover studies					
Walsh <i>et al.</i> ⁶¹	100	46	18	36	0.320
Bunevicius <i>et al.</i> ⁶⁴	33	2	11	20	0.001
Escobar-Morreale <i>et al.</i> ⁶⁶	26	2	6	18*	0.015
Bunevicius <i>et al.</i> ⁶⁸	10	2	2	6	—
Nygaard <i>et al.</i> ⁷⁰	59	9	21	29	0.002
Hoang <i>et al.</i> ⁷³	70	13	23	34	0.002
Total (crossover studies)	298	74 (25%)	81 (27%)	143 (48%)	—
Parallel-group studies					
Appelhof <i>et al.</i> ⁶⁰	140	14/48 (29%)	NA	43/92 (47%)	0.024

Neither Baseline nor Changes in Serum Triiodothyronine during Levothyroxine/

A responder was defined semiquantitatively as a patient experiencing a clinically relevant reduction in hypothyroid symptoms and improvement of QOL, which persist for 12 months of therapy, resulting in a wish of continued combination therapy. A nonresponder was a patient who did not achieve improvement of symptoms and therefore chose to revert to L-T₄ monotherapy. No structured questionnaire was used for this particular evaluation, which was thus based entirely on the subjective feelings of the patient.

	Total	Responders	Nonresponders	<i>p</i> value
At baseline	(<i>n</i> = 37)	(<i>n</i> = 24)	(<i>n</i> = 13)	
Age, years		49 (22–72)	57 (36–79)	0.06
BMI ^a	28.3 (18.3–44.6)	28.4 (21.8–44.6)	28.1 (18.3–35.5)	0.91
TSH ^b , mIU/L	0.85 (0.08–4.2)	0.78 (0.08–4.20)	0.92 (0.1–3.06)	0.10
T ₄ , nmol/L	109 (69–147)	108.1 (69–143)	109.8 (85–147)	0.78
T ₃ ^b , nmol/L	1.20 (0.7–2.00)	1.2 (0.7–1.9)	1.2 (0.8–2.00)	0.94
Free T ₃ estimate ^b	1.12 (0.55–2.1)	1.16 (0.55–1.82)	1.08 (0.76–2.10)	0.63
After L-T ₄ /L-T ₃ combination therapy	(<i>n</i> = 35)	(<i>n</i> = 24)	(<i>n</i> = 11)	
TSH ^b , mIU/L	0.43 (0.01–4.02)	0.57 (0.01–4.02)	0.33 (0.02–2.42)	0.37
T ₄ , nmol/L	95 (43–155)	90.0 (43–155)	106 (81–130)	0.04 ^c
T ₃ ^b , nmol/L	1.50 (0.8–2.4)	1.5 (0.8–2.4)	1.3 (0.9–2.30)	0.50
Free T ₃ estimate ^b	1.38 (0.73–2.54)	1.41 (0.73–2.54)	1.33 (0.86–2.02)	0.56

POLYMORPHISMES GENETIQUES

LA THYROIDOLOGIE - UNE MEDECINE INDIVIDUALISEE

Common Variation in the *DIO2* Gene Predicts Baseline Psychological Well-Being and Response to Combination Thyroxine Plus Triiodothyronine Therapy in Hypothyroid Patients

Vijay Panicker, Ponnusamy Saravanan, Bijay Vaidya, Jonathan Evans, Andrew T. Hattersley, Timothy M. Frayling, and Colin M. Dayan

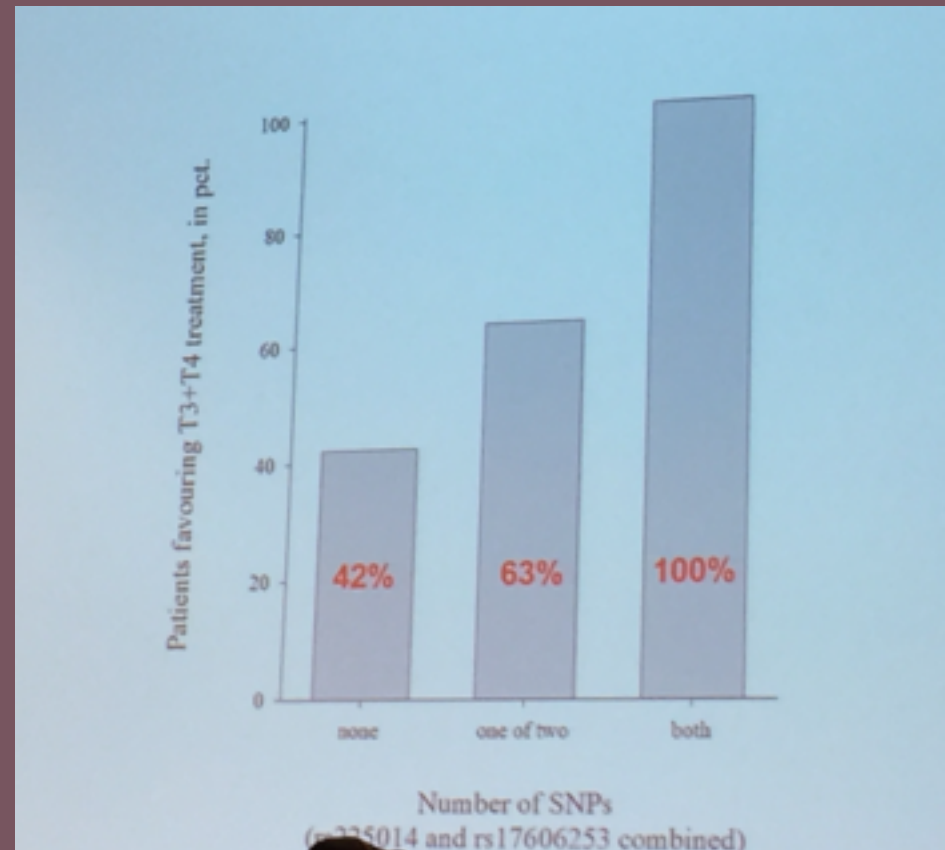
Conclusions: Our results require replication but suggest that commonly inherited variation in the *DIO2* gene is associated both with impaired baseline psychological well-being on T₄ and enhanced response to combination T₄/T₃ therapy, but did not affect serum thyroid hormone levels. (*J Clin Endocrinol Metab* 94: 1623–1629, 2009)

**MEMES RESULTATS PSYCHOMETRIQUES QUE NYGAARD
MAIS QUID DE LA PREFERENCE DES PATIENTS ?**

POLYMORPHISMES GENETIQUES

LA THYROIDOLOGIE - UNE MEDECINE INDIVIDUALISEE

- **LA COMBINAISON DE 2 VARIANTS EST ASSOCIEE A UN IMPACT CLINIQUE POSITIF**
 - DIO 2 (225014)
 - MCT 10 (rs17606253)
- **DOSE-REPONSE**
 - 0: 42% de preference
 - 1 des 2: 63% de preference
 - Les 2: 100% de preference
- **AUCUNE DIFFERENCE: AGE, SEXE, TSH, T4, T3, IMC, RATIO T4/T3, TITRE DES ATPO**
- **RATIONNEL BIOLOGIQUE**
- **ETUDE BIEN CONCUE**
- **CORRELE AUX RESULTATS PRECEDENTS**



- 1 – ETENDUE DU PROBLEME
- 2 – RATIONNEL BIOLOGIQUE
- 3 – ETUDES DISPONIBLES
- 4 – RECOMMANDATIONS PRATIQUES



RECOMMANDATIONS PRATIQUES:

**DES RECOMMANDATIONS DE L'ETA A
QUELQUES SUGGESTIONS PERSONNELLES
(OUVERTES AU DEBAT)**

1^{ère} ETAPE: IDENTIFIER LES PATIENTS « M.E.R. »

- **PATIENTS SOUS LEVOTHYROX SYMPTOMATIQUES OU RAPPORTANT UN MAL-ETRE AVEC TSH NORMALE**
- **SOUTIEN DES MALADIES CHRONIQUES**
 - ALLIANCE THERAPEUTIQUE
 - EXPLICATIONS
 - SOUTIEN PSYCHOLOGIQUE
 - ASSOCIATION DE PATIENTS (MALADIE CHRONIQUE)
- **EXPLORATION DES SYMPTOMES**
- **ELIMINER COMORBIDITES AUTO-IMMUNES ET/OU LES DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS**

DATE							
Poids							
Gonflement							
Crampes							
Humeur (BDI)							
Tonus physique							
Frilosité							
Coordination							
Elocution							
Mémoire							
Concentration							
Libido							
Cycles							
Sécheresse peau							
Cheveux / poils							
Transit							
Sommeil							
Irritabilité							
Palpitations							
TA							
TSH							
T4 (hypophyse)							
T3							
LEVOTHYROX							
CYNOMEL							
SIGNES LOCAUX							
SHBG							
PR							
SEP							
BIERMER							
ADDISON							
MICI							
MYASTHENIE							
VITILIGO							
COELIAQUE							
DT1							

2^{ème} ETAPE: OPTIMISATION DU LEVOTHYROX

POINT INDISPENSABLE: LE PATIENT DOIT ETRE IMPLIQUE DANS L'EVALUATION DE SES SYMPTOMES

- MAINTIEN DE LA GALENIQUE HABITUELLE
- PASSER LE SOIR AU COUCHER / BROSSE A DENT (Bolk, 2007, 2009)
- CHANGER LA DOSE POUR LAISSER TSH ENTRE 0,4 et 4, PARFOIS PLUS BAS (2,5% = SET POINT BAS) (DE 25 EN 25)
- SAVOIR EVALUER LA CLINIQUE AVANT TSH (LE DOSAGE INFLUENCE LA VISION DU PATIENT)
- NE PAS UTILISER T3L POUR IDENTIFIER LES CANDIDATS AU TT COMBINE (Medici, 2017)

3^{ème} ETAPE: LE TRAITEMENT COMBINE

RECOMMANDATIONS ETA ET ITALIE: 3 CONTRE-INDICATIONS SUJET AGE, TDR CARDIAQUES ET GROSSESSE

- **EXPLIQUER :**
 - LE RATIONNEL EN TERMES SIMPLES (fiche écrite)
 - QU'IL S'AGIT D'UN « ESSAI »
 - QUE PLUS DE LA MOITIE DES PATIENTS QUI L'ESSAIENT LE PREFERENT
 - QU'ILS PEUVENT VARIER LE MOMENT DE LA PRISE TOUTES LES 2-3 SEMAINES SELON LE RESSENTI
 - QUE C'EST LEUR BIEN-ETRE QUI COMPTE
- **BILAN INITIAL: BILAN CARDIO, OSTEODENSITOMETRIE, TEST DE GROSSESSE**
- **DOSE DE CYNOMEL (SELON ETA): RATIO DE DOSE DE 20/1**
 - RATIO DE DOSE DE 20/1 A 10/1
 - PLUSIEURS FORMULES SUGGEREES
 - EN 2 PRISES, AVEC LA PLUS FORTE DOSE LE SOIR
 - NE PAS UTILISER LES COMBINAISONS FIXES (EUTHYRAL)

3^{ème} ETAPE: LE TRAITEMENT COMBINE

- DOSE DE CYNOMEL (POINT DE VUE PERSONNEL)

- LES ETUDES AVEC RATIO DE DOSES FIXE N'ONT PAS MONTRE DE BENEFICES
- REDUIRE LA DOSE DE LEVOTHYROX POUR MAINTENIR LA TSH NE RESPECTE PAS L'EUTHYROIDIE TISSULAIRE (T3 DU SNC)
- LA CYNOMEL N'EXISTE QU'EN COMPRIMES DE 25 mg (3 DOSES POSSIBLES: 6,25 – 12,5 – 25)

- DOSE DE CYNOMEL (STRATEGIE PERSONNELLE)

- J'UTILISE LA DOSE A LAQUELLE LE PATIENT SE SENT LE « MOINS MAL »
- 1/2 CYNOMEL (SOIR) OU 1 CYNOMEL (1/2 MATIN, 1/2 SOIR)
- REEVALUATION CLINIQUE ET AJUSTEMENTS DE DOSE/HORAIRES

4^{ème} ETAPE: L'EVALUATION DES 3 MOIS

- EN CAS D'INEFFICACITE

- REPRENDRE LEVOTHYROX A LA DOSE OU LE PATIENT SE SENT LE « MOINS MAL »
- LUI EXPLIQUER QUE L'ON A ETE JUSQU'AU BOUT DE L'OPTIMISATION... QU'IL/ELLE N'EST PAS « QU'UNE THYROIDE »
- QUE DES TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES EXISTENT

- EN CAS D'EFFICACITE: VALIDATION DU TRAITEMENT

- DOSER T3L ET T4L (LA TSH SERA EFFONDREE) ET AJUSTER LEVOTHYROX COMME DANS UNE INSUFFISANCE THYREOTROPE
- BILAN CARDIO ANNUEL
- OSTEODENSITOMETRIE TOUS LES 2 ANS
- DIRE AU PATIENT DE TRANSMETTRE A SES MEDECINS QUE LA TSH EFFONDREE NE SIGNE PAS FORCEMENT UN SURDOSAGE



La communauté thyroïdologique appelle de ses vœux la mise au point de comprimés de T4, supplémentée par une petite dose de T3 à libération prolongée, sans que l'on en sache encore la proportion optimale, et si celle-ci doit être standard ou modulée selon les individus. La lévothyroxine n'est probablement pas l'avenir de l'hormonothérapie thyroïdienne.

Editorial: In Search of the Impossible Dream? Thyroid Hormone Replacement Therapy That Treats All Symptoms in All Hypothyroid Patients

- LE LEVOTHYROX EN MONOTHERAPIE EN 1^{ère} INTENTION EST LE TRAITEMENT DE REFERENCE QUI SEMBLE EFFICACE CHEZ 85% DES PATIENTS
- PRATIQUE CLINIQUE: EN CAS DE MAL-ETRE RESIDUEL
 - CONSIDERER QU'IL S'AGIT D'UNE MALADIE CHRONIQUE
 - ELIMINER D'AUTRES CAUSES AUX SYMPTOMES
 - OPTIMISER LA MONOTHERAPIE (DOSE, HORAIRE, GALENIQUE)
 - TESTER LE TRAITEMENT COMBINE
- RECHERCHE: 4 PRINCIPES
 - CONCEVOIR DES ETUDES VISANT A IDENTIFIER LES REPONDEURS
 - SE RAPPROCHER DE LA PHYSIOLOGIE (NE PAS CRAINDRE UNE TSH BASSE)
 - SE METTRE D'ACCORD SUR LES DOSES
 - CONSIDERER LES POLYMORPHISMES GENETIQUES
 - A QUAND LA T3L A LIBERATION MODIFIEE ?



OK
LET'S
START!

DIALOGUE