

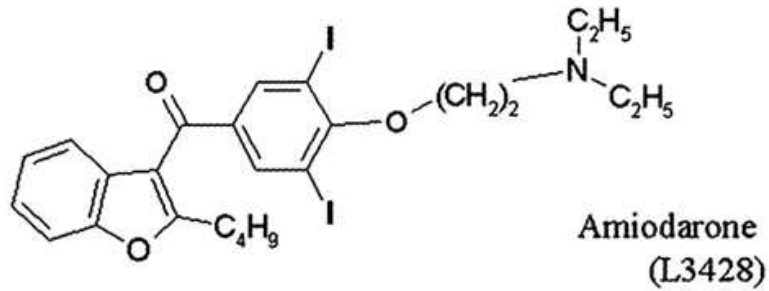
Pathologies thyroïdiennes iatrogènes

J. Orgiazzi

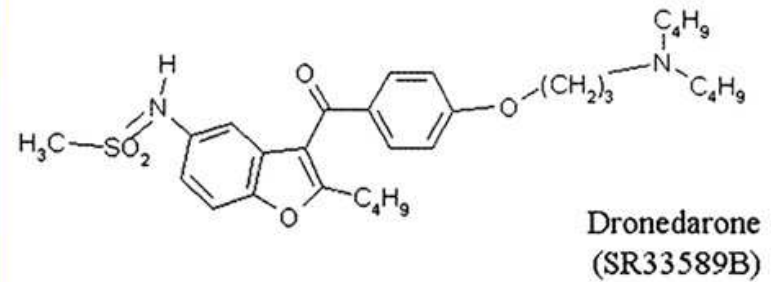
**Séminaire Régional DES Endocrinologie
Chonas-l'Amballan
Juin 2011**

Amiodarone et Thyroïde

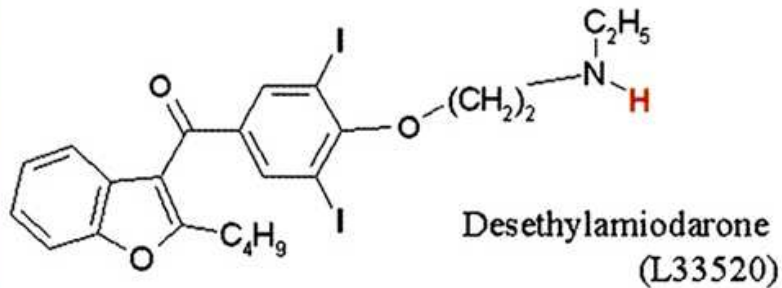
A



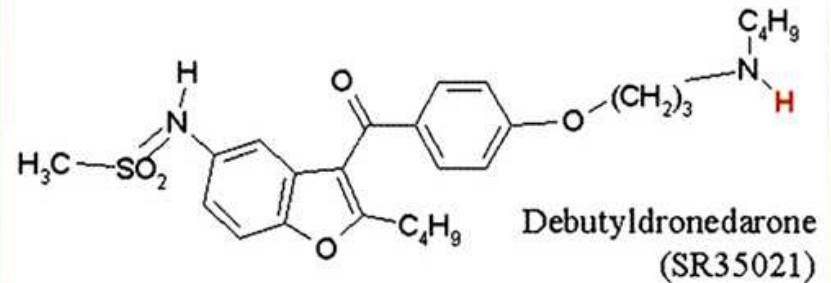
B



C



D

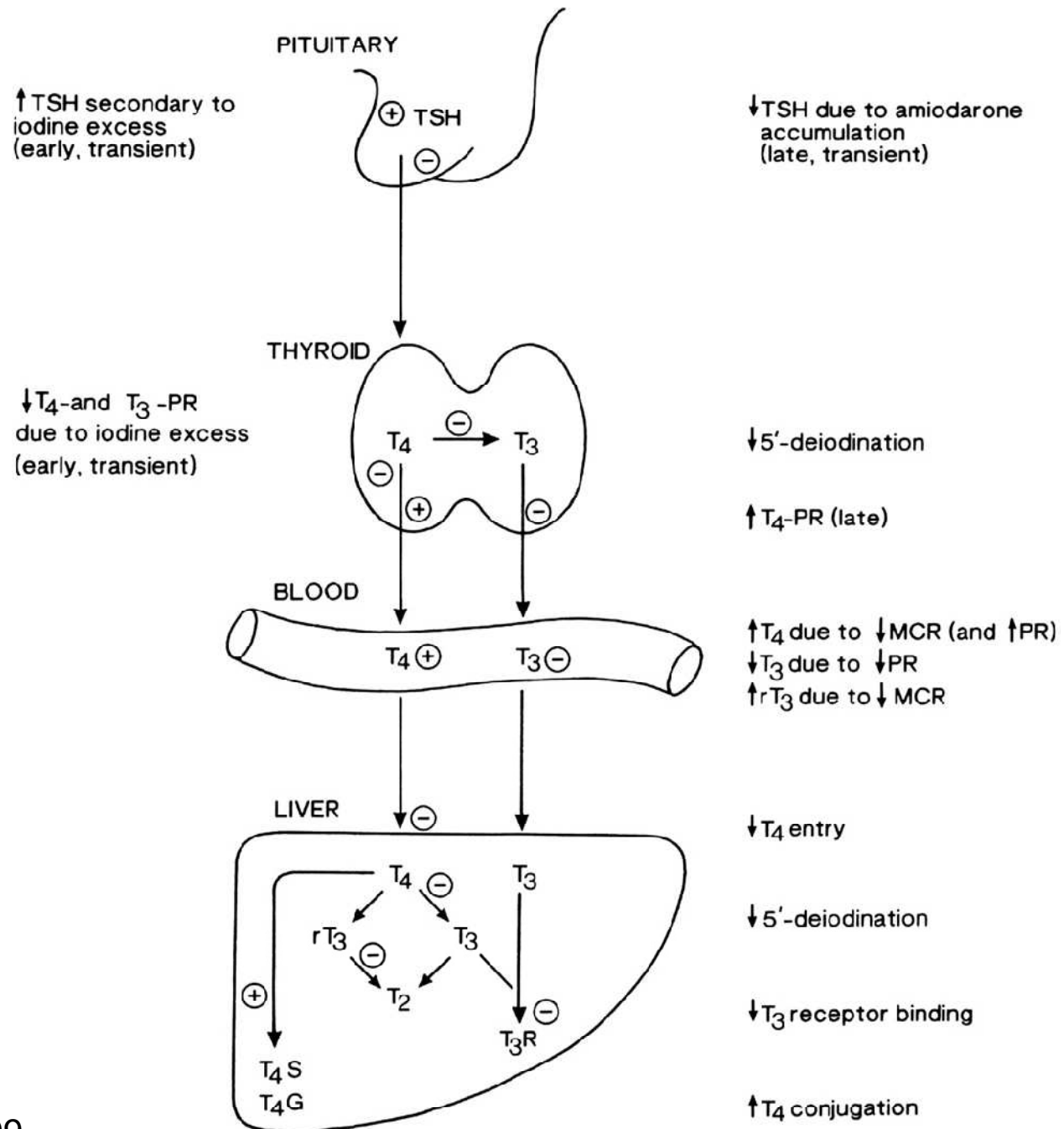


Dysthyroïdies à l'Amiodarone (A)

- 37% de son poids en iode
- demi-vie > 100 jours, stockage tissu adipeux, foie, poumons, thyroïde
- ▶ Dysthyroïdie: 15-20% des cas
 - hyperthyr (carence iodée; 75% vs 25%)
 - hypothy (iode +; 66 vs 34%)
 - mais en France, incidence: 4,61 hypothyroïdie
1,62 hyperthyroïdie } 100 personne-années

hyperthyroïdie H>F
- ▶ Surveillance thyroïdienne
 - examen clinique thyroïde
 - TSH: 1/3 TSH abaissée, annonce l'hyperthyroïdie mais dans 50% des cas se normalise spontanément
 - : >2 est à risque d'hypo
 - ACAT+: RR de 7,3 pour hypothyroïdie
- ▶ TSH / ACAT avant Amiodrone puis TSH tous les 6 mois

Amiodarone: des effets à tous les étages !



D'après W. Wiersinga, 2009

Effets de l'amiodarone

Périphériques

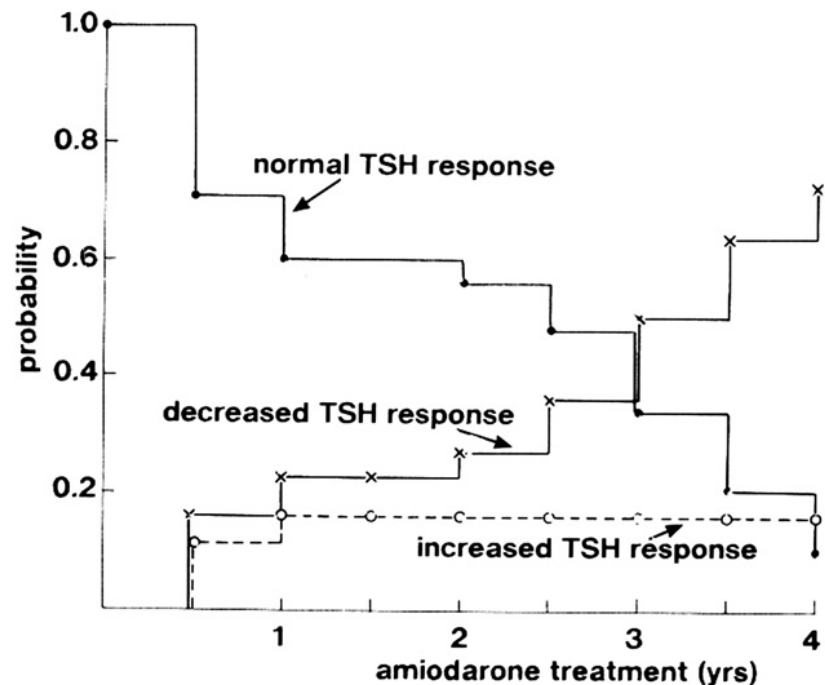
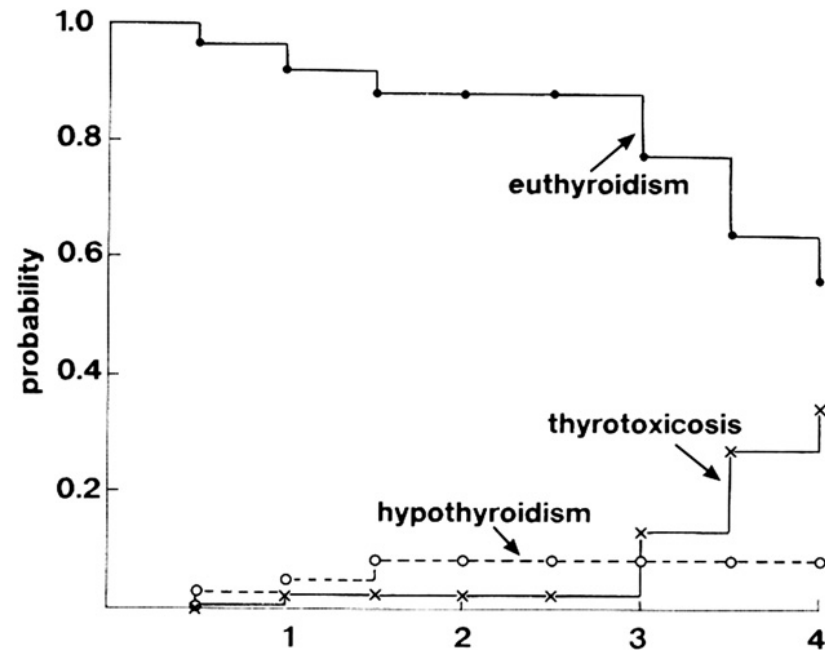
- « hypothyroïdie » cardiaque: inhibition compétitive de la T3
- hypercholestrolémie (LDL)

Thyroïde

- PII x 40
- iodurie 14000-16000 µg/24h
- adaptation thyr: blocage transitoire de l'organification
 - ↓T4 / T3, ↑ TSH (<20 mU/l)
 - normalisation à 3 mois, TSH moyenne basse
- blocage désiodase 1
 - ↓ T3 (10-25%), ↑ rT3 (170%)
- blocage du transport hépatique de T4
 - augmen T4 de 40%

« L'effet cordarone »

Probabilité d'apparition
d'une
dysthyroïdie (figure du haut)
ou
d'une anomalie de réponse
de la TSH à la TRH
chez 58 patients étudiés
de façon prospective,
tous euthyroïdiens lors
de la mise à l'amiodarone.



(Trip et al, 1991)

Hypothyroïdie à l'Amiodarone (A)

Status riche en iode

Sexe féminin

Présence d'ACAT

Mécanisme:

Le déficit de l'autorégulation (au niveau du NIS) empêche la levée de l'effet Wolff-Chaikoff

L'hypothyroïdie survient plutôt en début de traitement

Traitement:

- Arrêt de l'A. → normalisation dans 60% des cas en 2-4 mois
→ si ACAT+, risque de persistance
- KClO₄ (1 mois) raccourcit le délai de normalisation à 2-3 semaines
- Traitement combiné A. et T₄

Hyperthyroïdies à l'Amiodarone

Début brusque

Survenue parfois retardée après l'arrêt de l'amiodarone

Prédominance masculine

Clinique

- asymptotique
- réapparition des troubles du rythme cardiaque
- symptômes
 - amaigrissement 50%
 - sudation ++ 42%
 - palpitations 37%
 - hyperkinésie 29%
 - atrophie muscul 27 %
 - therm)phobie 24%
 - asthénie 12%
 - diarrhée 12
- TSH ↘↘
- FT4 ++
- T3 N ou ++ (donc, parfois 'hyperthyroïdie à T4')

Les 2 types de thyrotoxicose à l'Amiodarone

	Type 1	Type 2
Patho thy ant	Oui	Non
Échographie	Goitre ± nodulaire	± N (hypoécho)
Echo-doppler	Vascularisation +	Hypervasc –
Captage iode	↘/→/↗	↘
Sesta-MIBI	Captage +	Captage –
ACAT	+/-	-
Pathogénie	Hyperthyr à l'iode	Thyroïdite cytolytique
Rémission spontanée	Non	Possible
1ère ligne de Tt	ATS (+ KClO ₄)	Prednisone
Hypothy séquellaire	Non	Possible
Tt complémentaire	Probable	Non

(d'après Bogazzi F, Bartalena L et Martino E, 2010)

Traitement hyperthyroïdie à l'amiodarone. Généralités

- arrêt de l'amiodarone et surveiller...
 - type 1 reste hyperthyroïdien pendant 6-9 mois
 - type 2 se corrige en 3-5 moisdiscuté en cas d'indication formelle ou quasi-formelle de l'amiodarone
arrêt recommandé dans le type 1, et dans le type 2 ?
- ATS: peu efficaces
- prednisone: 15-80 mg/j pendant 7-12 semaines, efficace dans le type 2
rechute si prednisone arrêtée après 2-3 semaines
- après l'arrêt de l'amiodarone, KClO₄, 800-1000 mg pendant 15-45 jours,
efficace dans 50% des cas de type 1 et 100% des cas de type 2
- même en poursuivant l'amiodarone, ATS+KClO₄ conduisent à
l'euthyroïdie en 4-6mois
- lithium associé au PTU ?

Questions non résolues

1. Faut-il chercher à distinguer les types 1 et 2 ?

- oui → arrêt de l'amiodarone dans le type 1
→ option thérapeutique
- non → car possibilité de combinaison des 2 modalités
mais cette position de principe peut être dangereuse car pouvant conduire à un traitement combiné maximum chez tous avec avec risque de complications iatrogènes

2. Faut-il toujours traiter l'hyperthyroïdie à l'amiodarone ?

- ne pas se précipiter: si petit CT et T4 peu élevée, attendre

3. Choix thérapeutique

4. Après retour à l'euthyroïdie

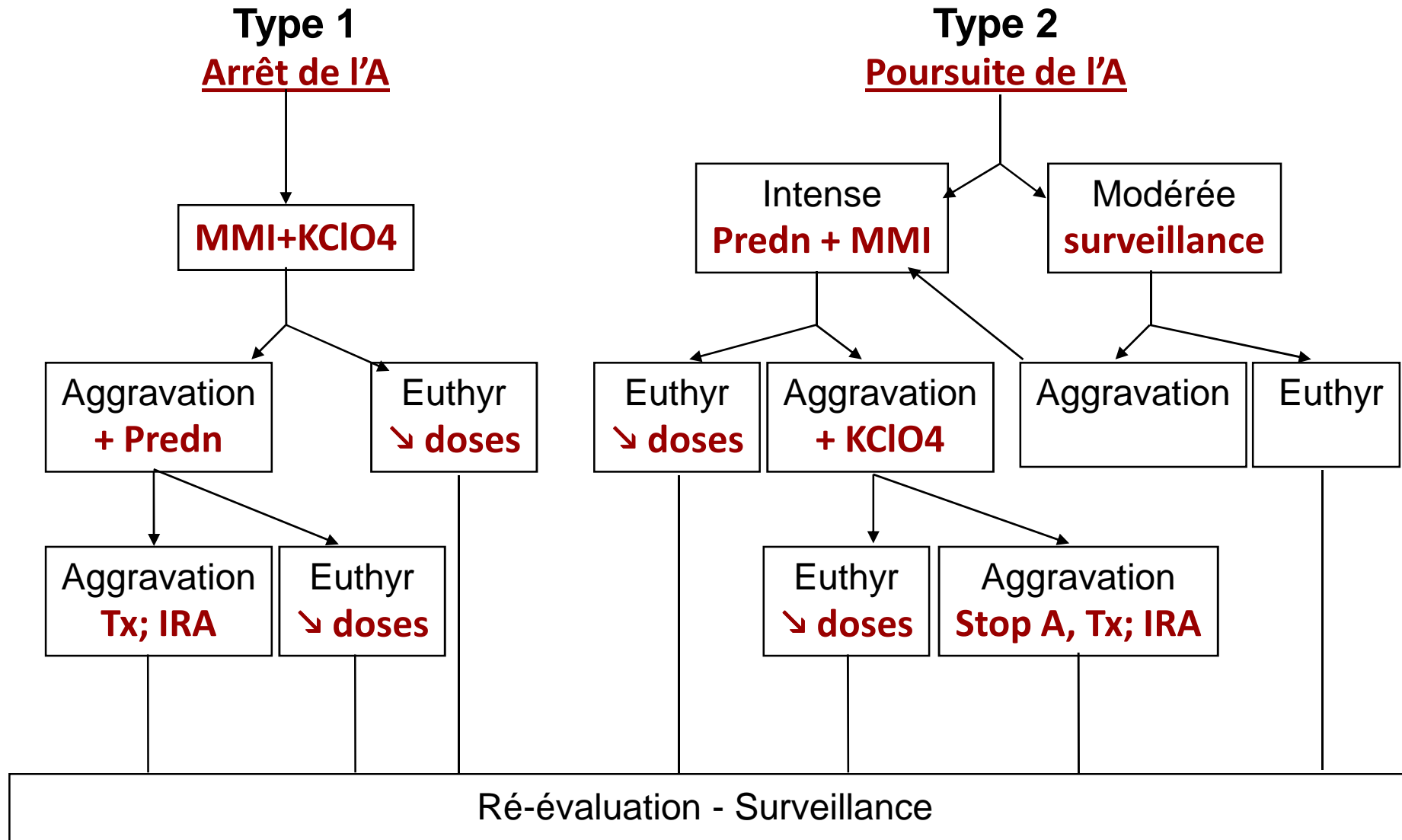
- discussion de l'éradication thyroïdienne dans le type 1
- dans le type 2 ? Selon l'arrêt, ou non, de l'amiodarone

5. Pronostic

- mortalité liée à l'âge et la fraction d'éjection (<30-50%)

Hyperthyroïdie à l'amiodarone (A)

(Eskes S et W Wiersinga, 2009)



Questions non résolues

1. Faut-il chercher à distinguer les types 1 et 2 ?

- oui → arrêt de l'amiodarone dans le type 1
→ option thérapeutique
- non → car possibilité de combinaison des 2 modalités
mais cette position de principe peut être dangereuse car pouvant conduire à un traitement combiné maximum chez tous avec avec risque de complications iatrogènes

2. Faut-il toujours traiter l'hyperthyroïdie à l'amiodarone ?

- ne pas se précipiter: si petit CT et T4 peu élevée, attendre

3. Choix thérapeutique

4. Après retour à l'euthyroïdie

- discussion de l'éradication thyroïdienne dans le type 1
- dans le type 2 ? Selon l'arrêt, ou non, de l'amiodarone

5. Pronostic

- mortalité liée à l'âge et la fraction d'éjection (<30-50%)

Effets des médications sur l'économie thyroïdienne

Synthèse/sécrétion

Dopamine, SMS, Hydantoïne, Glucocorticoïdes, **Bexarotène**, metformine

Synthèse/ sécrétion

Lithium, Iode, **Amiodarone**, Isoniazide
Interférons, Ethambutol, **Sunitinib**

Désiodases périphériques

Corticoïdes, Propanolol, **Bexarotène**
Imatinib et Motésanib?

Absorption

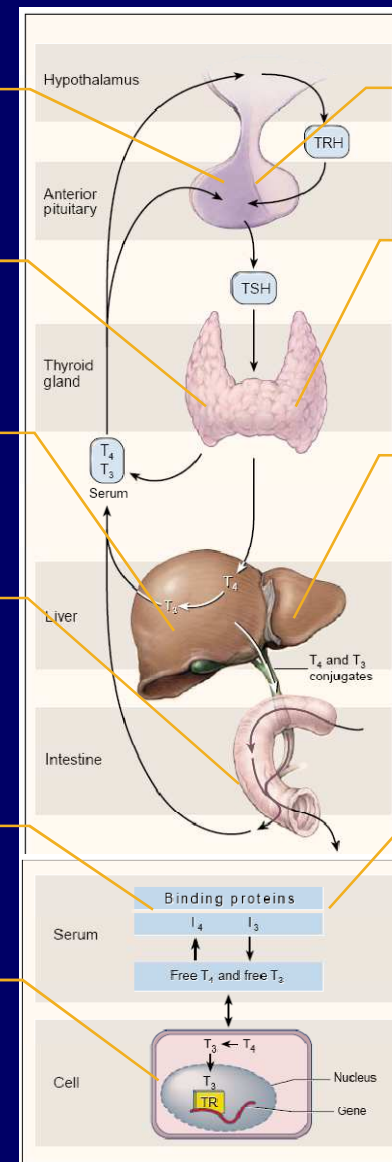
Hydroxyde d'alumine, Raloxifene,
Kayexalate®, Thalidomide, IPP,
Sévélamer, Imatinib, Motésanib?

Protéines de transport

Androgènes anabolisants, Hydantoïne
Héparine, Glucocorticoïdes, Aspirine

Pénétration intracellulaire

Hydantoïnes, **Amiodarone**, AINS,
Cyclophosphamide



Synthèse/sécrétion

Antagonistes
dopaminergiques

Synthèse/sécrétion

Iode et **Amiodarone**,
Interférons, **Sunitinib**

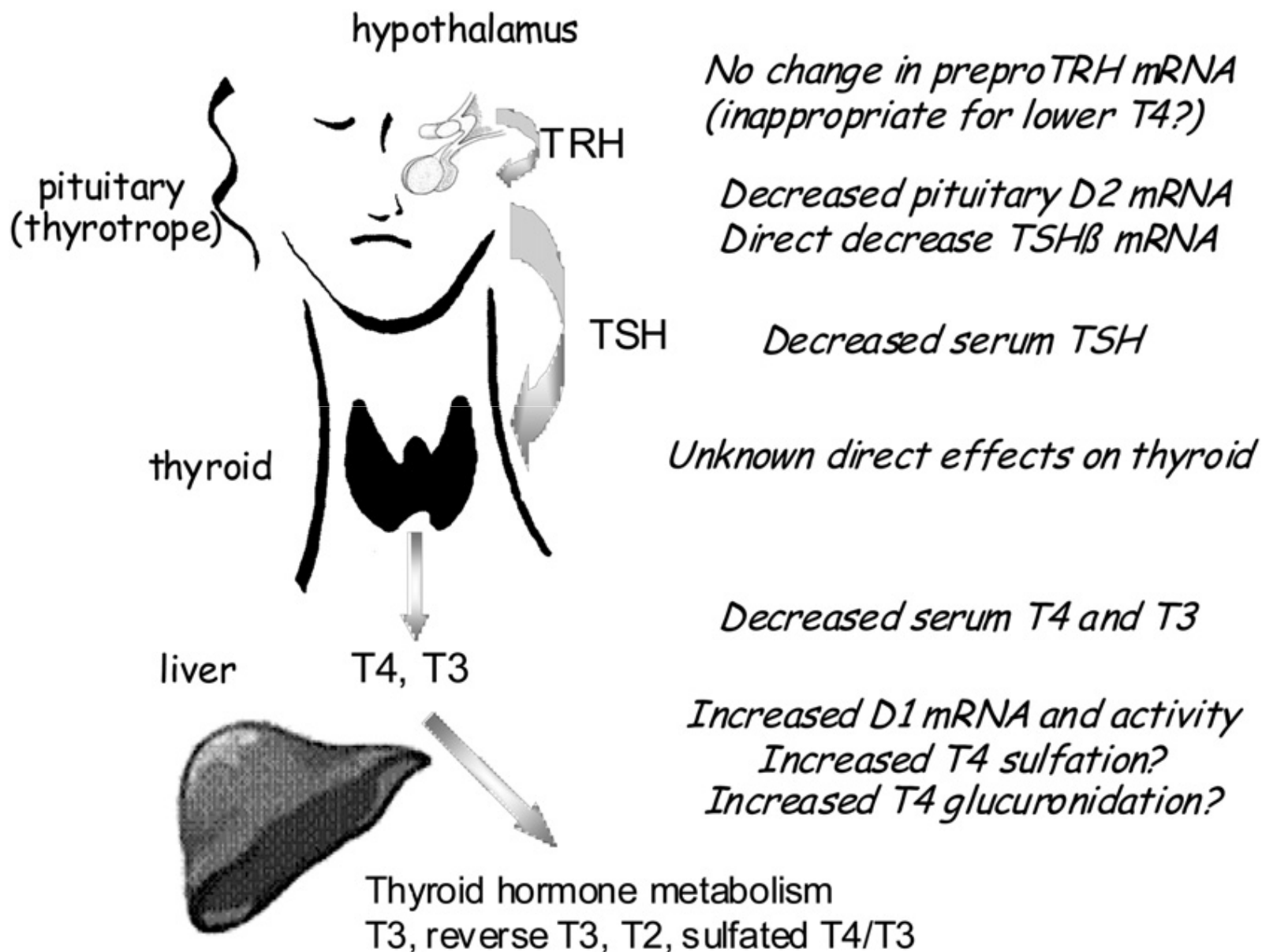
Métabolisme périphérique

Phénobarbital, Phénytoïne
Rifampicine, Cabamazépine

Protéines de transport

Oestrogènes oraux, SERM,
Mitotane, Methadone

Effet du Bexarotène sur l'axe thyroïdien (Haugen BR, 2009)



Bexarotène (Targrétin)

Traitement du lymphome cutané à cellules T

Ligand de RXR, facteur de transcription nucléaire
Se fixe à l'ADN en hétérodimère avec TR

Cas clinique: homme 76 ans, lymphome cutané à cellules T
Bexarotène 650 mg/m²/j

→ Hypothyroïdie (frilosité, dépression, fatigue)

T4/T3 ↓, TSH: 0,5 mU/l...normalisation à l'arrêt du Traitement

Si nécessaire, on peut continuer le traitement par L-T4

IFN α

▶ Effets indésirables

Syndrome grippal, anomalies hématologiques, neuro-psychiatriques
Thyroïdites, fréquence: 10 – 30 % des patients traités

▶ Thyroïdites de 2 types

- Autoimmunitaire (F>H, risque augmente avec l'âge)
 - thyroïdite lymphocytaire
 - la plus habituelle
 - facteur favorisant: présence d'ACAT (67%)
 - type Basedow
 - plus rare (6 à 10 sur 320 pts)
 - ne guérit pas à l'arrêt du TT
 - forme infra-clinique
 - AAT +
- Non-autoimmune (ACAT <0)
 - 50% des atteintes
 - thyroïdite « destructive biphasique suivie de guérison (<5% d'hypothyroïdie définitive)
souvent infraclinique et à rechute

Auto-immunité thyroïdienne et immunothérapie

Mme R., 52 ans

- Déc 2000: hépatite C chronique active
⇒ $\text{INF}\alpha$ 3 MU, 3 fois/semaine
- Mars 2001: céphalées, tachycardie, amaigrissement

Goitre 15g, ferme

TSH < 0,02 mU/l

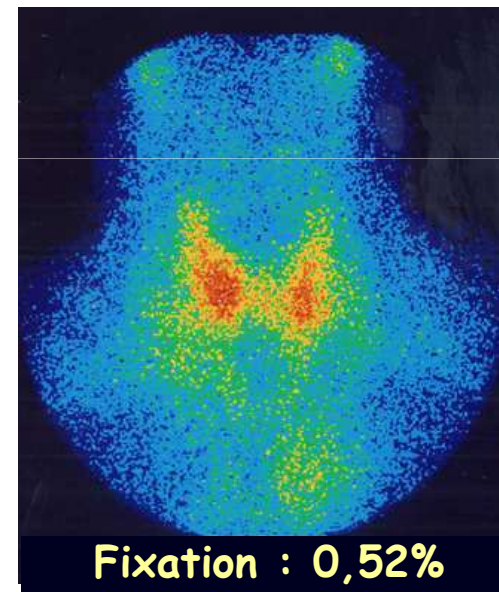
FT₄: 26 pmol/l

A-TPO -, TRAK -

arrêt de l' $\text{INF}\alpha$

Traitement:

β bloquants, anxiolytiques



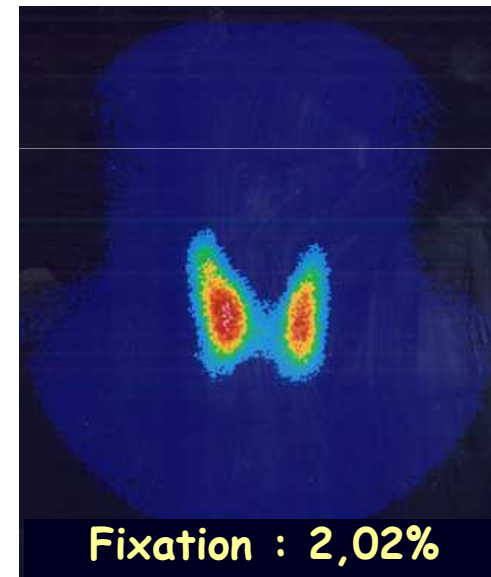
- Juin 2001 : Retour à l'euthyroïdie après une phase d'hypothyroïdie (TSH: 8 mU/l)

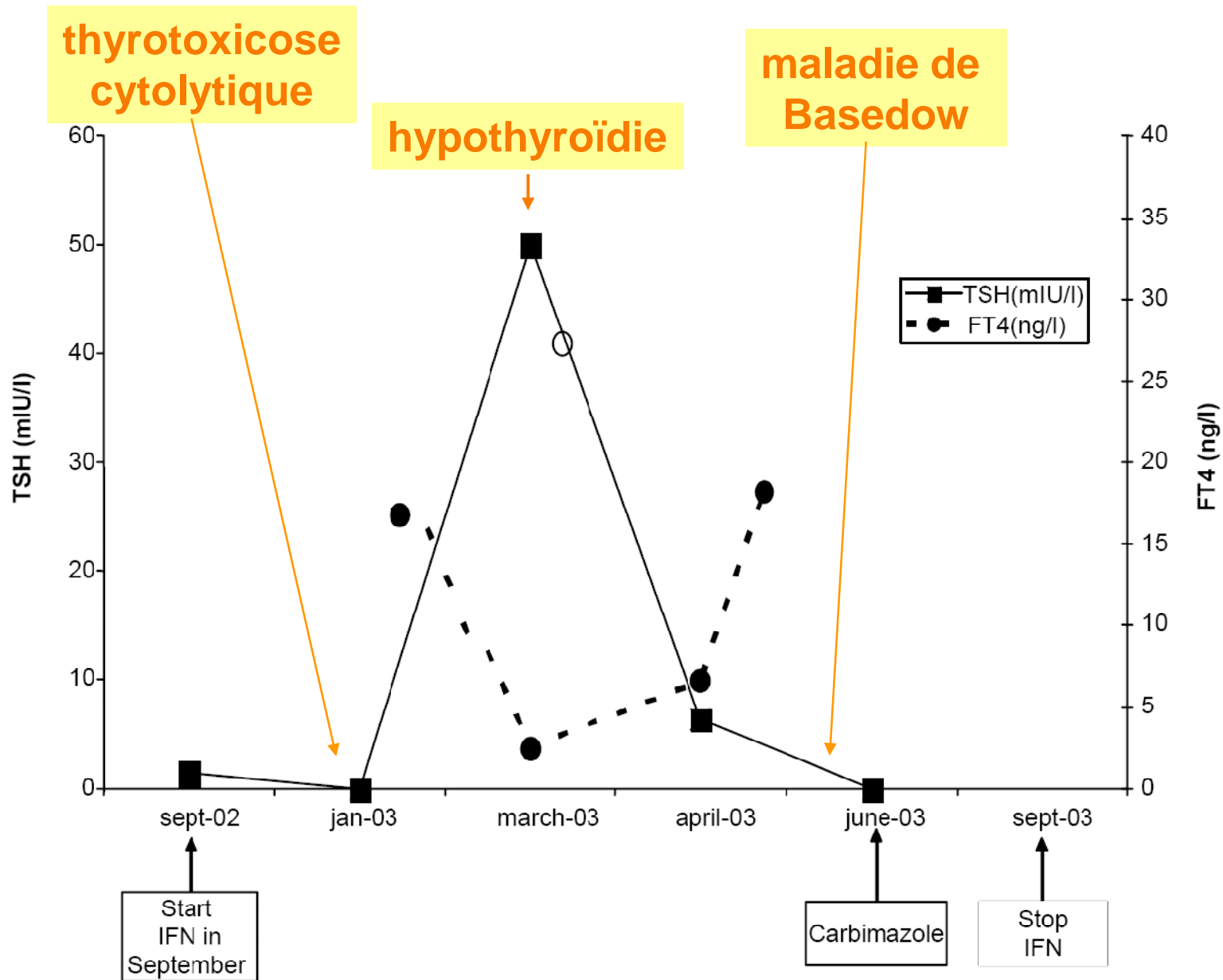
Auto-immunité thyroïdienne et immunothérapie

- Un an plus tard:
 - augmentation de la réplication virale
 - TSH 1,51 mU/l, T₄ 14 pmol/l, Ac anti-TPO - TRAK -

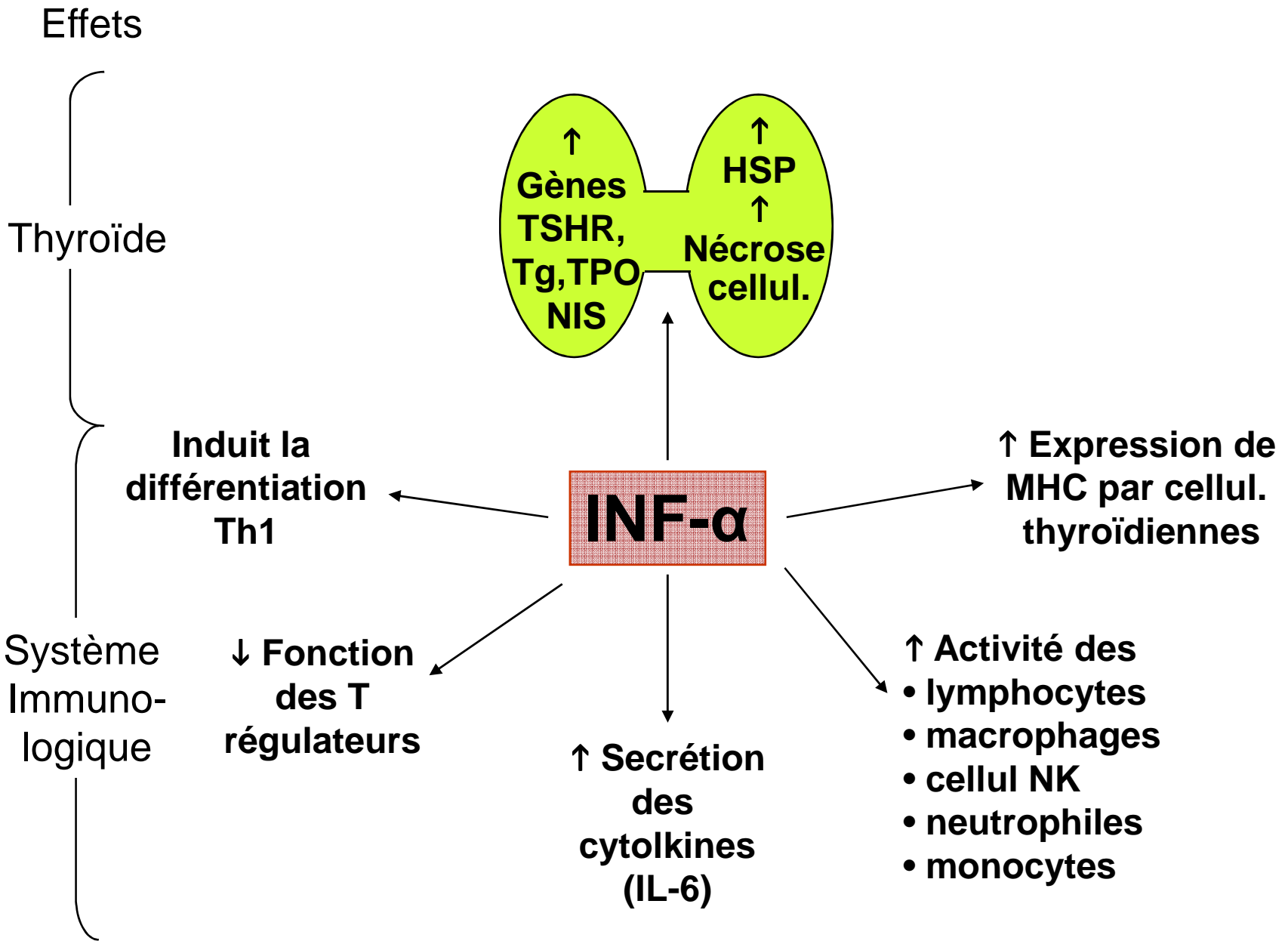
⇒ reprise de l'INF α en avril 2002
- Juillet 2002:
 - hyperthyroïdie infra-clinique
 - suivie d'hypothyroïdie.

⇒ L-Thyroxine (50 μ g/j)
- Décembre 2002: arrêt de l'INF α pour intolérance; réplication virale négative; poursuite de la L-Thyroxine.





Interféron α et autoimmunité thyroïdienne
 (travail du groupe de B. Delemer)



(Tomer Y et Menconi F, 2009)

Le lithium

Agent « chaotropique »

Le lithium est concentré dans la thyroïde

Plusieurs effets thyroïdiens

- Inhibition de la sécrétion des HT: hypothyroïdie et goitre
- Diminution du captage de l'iode mais diminution de l'efflux de l'iode
- Inhibition des effets intracellulaires de l'AMPc et des phosphoinositides
- Dérégulation de la réplication cellulaire (→ goitre)
- Effet immunologique ?

Diminue la clairance métabolique de la T4, inhibe les désidases II et III

Mécanismes de l'effet sur les troubles de l'humeur ?

Lithium et pathologies thyroïdiennes

Goitre

Prévalence clinique de 4/100 patients-années vs 1 pour les contrôles

Échographie: 40% des patients traités pendant > 5 ans

50%

> 10 ans

→ Donc, suivi échographique

Le traitement par L-T4 protégerait du goitre (?)

Hypothyroidism

5 femmes/1 homme

Prévalence: 3,4% (0-23,3)

3,4 - 52% sur l'ensemble de la littérature

Taux annuel « d'entrée en hypothyroïdie »: 1,5%

Augmentation du taux des ACAT

mais le lithium n'induit pas d'autoimmunité thyroïdienne

Si lithium indispensable: poursuite du traitement + L-T4

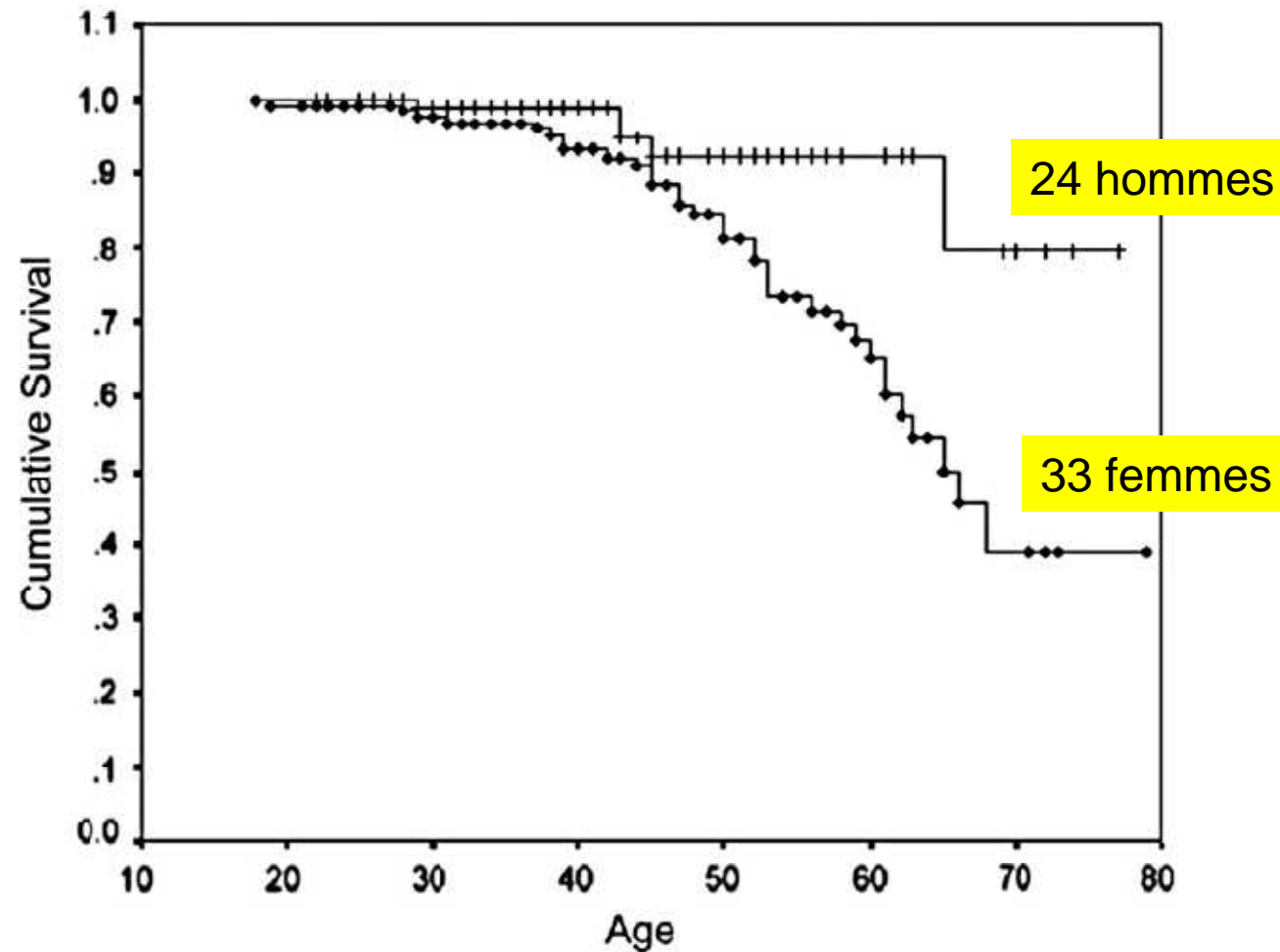
Hyperthyroïdie

- peu fréquente mais classique, surtout traitements très prolongés
- de tous types
 - maladie de Basedow
 - goitre nodulaire toxique
 - thyroïdite silencieuse
 - thyroïdite granulomateuse

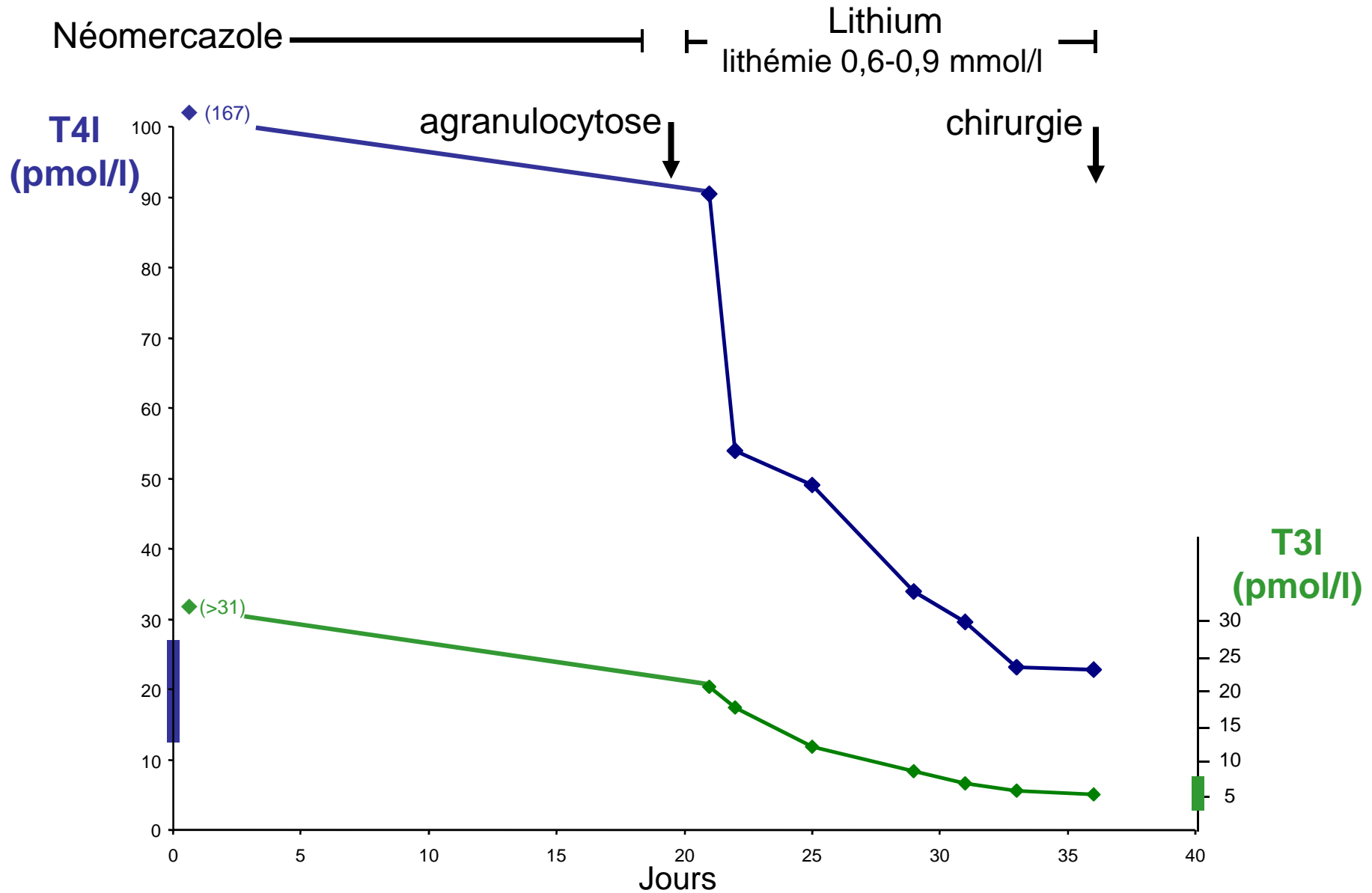
Points particuliers:

- lithium toxique 'destructurant' pour les vésicules thyroïdiennes
→ thyrotoxicose cytolytique
- si prédisposition, ↗ autoimmunité par relargage d'Ag thyr.
→ thyroïdite lymphocytaire
→ maladie de Basedow, mais sémiologie 'tronquée' par le lithium

Evolution de la prévalence de dysthyroïdies (hyper ou hypo)
chez 57 sujets traités par lithium suivis pendant 53 mois
(d'après Lazarus J, 2009)



Mme Jan..., 33 ans, maladie de Basedow sévère, 2ème rechute



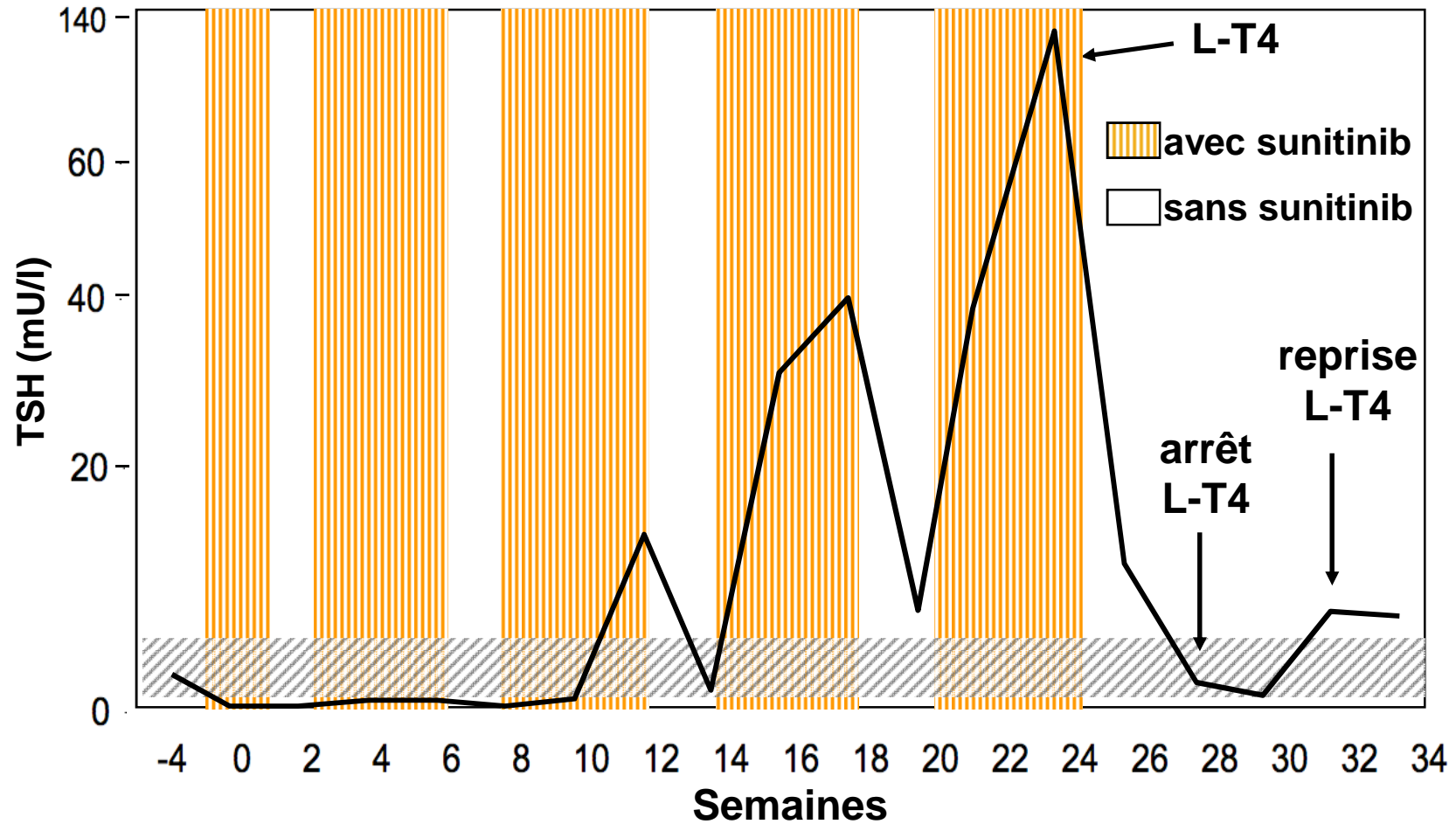
Fréquence rapportée de l'hypothyroïdie sous inhibiteurs des tyrosine-kinases ('thérapies ciblées')

(d'après Illouz F et al, 2008)

Inhibiteurs des TK	Patients (n)	Indications	Hypothyroïdie (%)
Sunitinib	267	GIST, Kc rein	14-85
Imatinib	26	Kc medul, GIST	100*
Motesanib	93	Kc Thyr	22*
Sorafenib	39	Kc rein	18

* Sous traitement par L-T4, après thyroïdectomie+IRA

Atteinte thyroïdienne **intermittente** au cours d'un traitement par **SUNITINIB** (observation du Dr. C. Damatte-Fauchery)



RESUME / CONCLUSION

- **Artefacts dans le dosage des paramètres thyroïdiens**
- **Perturbations des taux sanguins de TSH et des HT**
- **Effets délétères directs sur le tissu et les fonctions thyroïdiens**
- **Stimulation directe ou indirecte de l'autoimmunité thyroïdienne latente**
- **Perturbations du métabolisme périphérique des HT**
- **Modifications des effets cellulaires des HT**