

HYPERTHYROÏDIE À LA CORDARONE, FAUT-IL OPÉRER ?

par **Samuel FREY^{1,2}, MD, PhD, Cécile CAILLARD¹, MD, Pascale MAHOT³, MD, Delphine DRUI³, MD et Eric MIRALLIÉ¹, MD (Nantes)**

■ *Lamiodarone est l'anti-arythmique le plus prescrit au monde. Il est à l'origine de dysthyroïdies (hyper ou hypothyroïdies) chez environ 15%-20% des patients traités. Les hyperthyroïdies sont plus rares que les hypothyroïdies, elles sont classées en 2 types selon l'existence ou non de thyropathie sous-jacente, auquel on ajoute un type mixte. Le diagnostic repose sur une TSH basse et des hormones T3 et T4 élevées. Le traitement est initialement toujours médical mais certains patients présentent une résistance au traitement médical qui tend à accroître la période d'hyperthyroïdie. Or, les deux facteurs prédictifs de morbi-mortalité cardio-vasculaire sont le délai entre le diagnostic et l'euthyroïdie et la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) préopératoire. Les auteurs présentent les résultats de la littérature concernant la prise en charge chirurgicale de ces patients. Ils proposent un traitement chirurgical sans délai en cas de résistance au traitement médical et/ou en cas de FEVG < 40% en préopératoire. La morbidité chirurgicale, dans des centres experts, n'étant pas plus importante que celle des thyroïdectomies « classiques ».*

Mots-clés : amiodarone, hyperthyroïdie, thyroïdectomie.

INTRODUCTION

Lamiodarone, dont la formule chimique est $C_{25}H_{29}I_2N_{O_3}$, est un antiarythmique de classe III. Il s'agit de l'antiarythmique le plus prescrit au monde en raison de sa grande efficacité. Il est essentiellement utilisé pour le traitement des arythmies supraventriculaires, habituellement à la dose quotidienne de 200 mg. En raison d'une part d'un contenu important en iode (37% d'iode par milligramme d'amiodarone avec un taux de dissociation de l'iode de 10% par jour) et d'autre part de ses propriétés pharmacologiques (similarités structurales avec les hormones thyroïdiennes et inhibition de la 5' désiodase périphérique qui convertit la T4 en T3), ce traitement est régulièrement à l'origine de dysfonctions thyroïdiennes (1, 2). Classiquement, une augmentation de la concentration de TSH sérique est observée à l'initiation du traitement, accompagnée d'une T3 sérique basse et d'une élévation de la T4. Normalement, à 3 mois, la TSH se normalise. Toutefois, une vraie dysfonction thyroïdienne est observée chez 15 à 20% des patients traités (3, 4).

Lamiodarone, outre les dysthyroïdies, peut entraîner une photosensibilité, une fibrose pulmonaire, une ascension des transaminases (5).

Les dysthyroïdies sont, soit des hyperthyroïdies (environ 5% des cas), soit des hypothyroïdies. Le type de dysthyroïdie dépend des apports iodés alimentaires; l'hypothyroïdie étant plus fréquente dans les zones avec un apport iodé important. Inversement, les thyrotoxicoses induites par l'amiodarone (TIA) concernent principalement les zones de carence

iodée. Hypo-et hyperthyroïdies peuvent se développer précocement ou tardivement, sur une thyroïde saine ou anormale (goitre, maladie de Basedow, thyroïdite auto-immune).

FRÉQUENCE DES DYSTHYROÏDIÉS

L'incidence des dysthyroïdies chez des patients sans thyropathie connue a été évaluée dans une grande étude de cohorte danoise (5). Les auteurs ont utilisé les données de registres danois avec relevés d'hospitalisations et de consultations depuis 1995. Ont été colligées les données des patients âgés de 18 à 90 ans, avec introduction d'amiodarone entre 2000 et 2018, sans antécédent de pathologie thyroïdienne ni de traitement hormonal. Les patients ont été répartis en 2 groupes selon la présence ou non d'une insuffisance cardiaque (IC) avant introduction de l'amiodarone. Les doses totales cumulées de la 1^{ère} année ont été colligées et les patients classés en fonction des doses.

Le critère principal de cette étude était l'apparition d'une dysthyroïdie (critère composite défini par la nécessité de traitement par hormones thyroïdiennes ou par anti thyroïdiens de synthèse, un diagnostic posé d'hypothyroïdie, d'hyperthyroïdie ou de thyroïdite). Les critères secondaires étaient: un diagnostic d'hypothyroïdie, un diagnostic d'hyperthyroïdie, le décès (quelle que soit sa cause). Ont aussi été évaluées la fibrose pulmonaire et les perturbations du bilan hépatique.

Au total, 43 724 patients, d'un âge médian de 71 ans, ont été évalués. Il s'agissait d'hommes dans 69% des cas et 38% des patients avaient une IC lors de l'introduction d'amiodarone.

À 1 an, 5,3% des patients avec IC et 4,2% des patients sans IC ont présenté une dysthyroïdie. Alors que l'incidence annuelle de dysthyroïdie dans la population témoin (absence de prescription d'amiodarone) était de 0,5%. La dose cumulée d'amiodarone sur la première année de traitement était corrélée au risque de survenue d'une dysthyroïdie. L'incidence de mortalité (toute cause confondue) à 1 an était de 18% avec IC et de 10% sans IC. Les taux d'hypothyroïdies étaient respectivement de 3,0 et 2,0%. Les taux d'hyperthyroïdies étaient respectivement de 2,3% et 2,3%. Les taux de mortalité à 5 ans variaient de 21,4% à 34% en fonction des doses cumulées d'amiodarone.

Les atteintes hépatiques ont été diagnostiquées chez 0,5% des IC et 0,3% des patients sans IC. Les fibroses pulmonaires chez 0,2 et 0,1% respectivement.

Dans une population témoin appariée, les dysthyroïdies étaient plus rares: 0,5% et de 0,6% chez les patients arythmiques traités par un autre traitement que l'amiodarone.

Les auteurs concluaient qu'environ 5% des patients sans pathologie thyroïdienne connue sous-jacente développent une dysthyroïdie à 1 an de l'introduction de l'amiodarone. Cette incidence étant légèrement supérieure chez les patients insuffisants cardiaques. Une corrélation entre la dose cumulée d'amiodarone à un an et l'incidence de la dysthyroïdie à 5 ans était observée.

Une autre étude récente a évalué la fréquence des dysthyroïdies chez des patients sous amiodarone à partir d'un registre allemand d'assurance maladie comportant 9,2 millions d'assurés (6). L'amiodarone avait été prescrite chez 49 777 patients (48 891 sans cardiopathie congénitale et 886 avec une cardiopathie congénitale). Sur un total de 184 787 patients-années, 10 875 épisodes de dysthyroïdie se sont produits. Le risque à 10 ans de développer

une dysthyroïdie était similaire entre les patients ayant ou n'ayant pas de cardiopathie congénitale (35 % vs 38 %). Parmi les patients ayant une cardiopathie congénitale, un surrisque de développer une dysthyroïdie (évalué avec un hazard ratio à 3,9 [IC 95 % = 2,52 - 6,12] pour la survenue d'une dysthyroïdie à 4 ans) était observé chez les patients traités par amiodarone en comparaison à une population non traités appariée par score de propension (âge, sexe, complexité de la cardiopathie et différentes comorbidités). Les chiffres rapportés sont supérieurs à ceux cités dans l'étude danoise car les patients avec antécédent de pathologie thyroïdienne n'avaient pas été exclus.

Si le sexe féminin et la positivité des anticorps anti-thyropéroxydase pourraient favoriser les TIA, il n'existe pas dans la littérature de facteurs prédictifs de dysthyroïdie chez un patient sous amiodarone (7).

DIAGNOSTIC DE THYROTOXICOSE INDUITE PAR L'AMIODARONE (TIA)

Les recommandations actuelles sont de doser la TSH avant introduction de l'amiodarone et, en l'absence d'anomalie ou d'antécédent de pathologie thyroïdienne, de la doser tous les 6 mois au cours du traitement. Une étude britannique publiée en 2023 a évalué l'impact du confinement dû au Covid sur le respect des recommandations de prescriptions biologiques après introduction de certains traitements, dont l'amiodarone (8). Les données de 56,8 millions de personnes dans le fichier du National Health Service (NHS) du Royaume-Uni ont été étudiées. Le pourcentage de patients sous amiodarone pour au moins 6 mois, sans dosage biologique de fonction thyroïdienne, était relevé. Les auteurs ont rapporté qu'en 2020, 36,20% des patients n'avaient pas eu les dosages recommandés contre 39,23% en 2021. Si la pandémie de Covid n'a pas eu d'impact, il n'en reste pas moins que de nombreux patients ne bénéficient pas du suivi biologique recommandé, ce qui contribue à sous-estimer l'incidence réelle des dysthyroïdies sous amiodarone.

Le diagnostic biologique nécessite l'association d'une concentration de TSH sérique basse et de concentrations d'hormones libres T3 et T4 sériques élevées. Une TSH basse ou indétectable ne suffit pas au diagnostic de TIA. Dans de rares cas, la T3 libre sérique peut être normale (9). La formule biologique normale d'un sujet sous amiodarone dans les 3 premiers mois est : T4 libre sérique élevée, T3 libre sérique basse ou normale basse, TSH sérique modérément élevée (3). Une simple élévation de la T4 libre sérique n'est pas synonyme d'hyperthyroïdie. La TSH sérique se normalise secondairement et, après 3 mois de prise d'amiodarone, doit être normale.

Il est habituel de distinguer deux types de TIA (2). Cette distinction est importante car elle conditionne le traitement à mettre en place. Pour les distinguer, deux examens d'imagerie peuvent être utilisés : l'échographie et la scintigraphie thyroïdienne. Toutefois, aucun examen ne peut, à lui seul, définir le meilleur traitement. Les caractéristiques des deux principaux types et les résultats attendus des examens paracliniques sont résumés dans le *Tableau 1*.

Le type 1 est une hyperthyroïdie due à une synthèse excessive et non contrôlée d'hormones thyroïdiennes, en raison de la surcharge en iode, par une thyroïde autonomisée. Le type 1 se développe habituellement sur une thyroïdopathie sous-jacente (nodule, goitre, maladie de Basedow). La présence d'anticorps anti-récepteurs de la TSH est un argument en faveur d'une TIA de type 1.

Le type 2 est une thyroïdite destructive qui se produit habituellement sur une thyroïde normale. Ce type est le plus fréquent et se produit préférentiellement en zone non carencée en iode.

Un troisième type a été décrit, dit « mixte », qui associerait les deux types de mécanismes.

Tableau 1. - **Types d'hyperthyroïdies à l'amiodarone.**

	Type 1	Type 2
Pathologie thyroïdienne préexistante	Oui	Non
Echographie thyroïdienne	Nodules et/ou goitre	Normale
Doppler	Hypervascularisation	Non vasculaire
Fixation de l'iode	Basse ou normale	Absente
Anticorps anti-thyroïdiens	Parfois positifs	Absents

Toutefois, cette distinction n'est pas aussi simple. Dans l'étude de Cappellani et coll. (10), qui portait sur 309 patients avec TIA, 7% (21) avaient des anticorps anti-récepteurs de la TSH positifs, ce qui aurait dû les classer en type 1. En réalité, près de 60% de ces patients avaient une thyroïdite destructive. La positivité des anticorps anti-récepteurs de la TSH n'implique pas systématiquement un diagnostic de TIA de type 1.

Le niveau des hormones T3 et T4 ne permet pas de distinguer le type de TIA, toutefois, l'élévation des hormones thyroïdiennes est souvent plus importante dans le type 2 (11).

Cette distinction de types de TIA n'est pas purement académique car elle implique une prise en charge initiale différente. Le traitement du type 1 repose sur les anti-thyroïdiens de synthèse (carbimazole, methimazole, propylthiouracile) tandis que le traitement du type 2 repose sur la corticothérapie.

TRAITEMENT DE LA DYSTHYROÏDIE

La prise en charge de l'hypothyroïdie est plus aisée, même si une hypothyroïdie sévère peut prédisposer à un risque accru de troubles du rythme ventriculaire (torsades de pointes). En pratique clinique, le principal problème posé est celui de la TIA qui expose des patients porteurs de comorbidités cardiovasculaires importantes à un sur-risque de morbi-mortalité (12-14).

Le traitement de la TIA de type 1 est basé sur les antithyroïdiens de synthèse (carbimazole, methimazole et propylthiouracil). En raison de la saturation thyroïdienne d'iode, les traitements sont moins efficaces et les doses doivent être fortes (40 à 60 mg/j de methimazole) et administrées sur de plus longues périodes (2). Le perchlorate de potassium (sans dépasser 1 g/j pendant 4 à 6 semaines) puis le perchlorate de sodium ont pu être utilisés pour accroître l'effet du traitement (3), notamment en cas d'efficacité insuffisante des antithyroïdiens ou d'emblée en cas de thyrotoxicose sévère. Ils ne sont plus disponibles à ce jour. Après obtention de l'euthyroïdie, il faut maintenir un traitement si la réintroduction de l'amiodarone est envisagée (11). Afin de permettre une utilisation sans risque de l'amiodarone, un traitement définitif (thyroïdectomie ou iode-131 après élimination de la surcharge iodée, plusieurs mois après l'arrêt de l'amiodarone) peut être proposé. Il n'y a pas

de données fiables sur les délais d'obtention de l'euthyroïdie après traitement par thionamides.

Le traitement de la TIA de type 2 repose surtout sur la corticothérapie (2). Les meilleurs résultats étant obtenus avec 30 mg/j de prednisone (15). Étant donné le mécanisme de la TIA de type 2, la poursuite de l'amiodarone n'empêche pas la guérison.

Lorsqu'une TIA mixte est suspectée, le traitement repose sur l'association des antithyroïdiens de synthèse et des corticoïdes.

PRONOSTIC DE LA TIA

Étant donné le profil cardiovasculaire des patients concernés par un traitement par amiodarone, il n'est pas surprenant que la présence d'une thyrotoxicose puisse être associée à un risque accru de morbidité et/ou mortalité cardiovasculaire. Il a été montré que chez les patients sous amiodarone, la présence d'une TIA augmentait de façon significative le risque d'évènements cardio-vasculaires graves (hazard ratio : 2,68 [IC 95 % = 1,53 - 4,68]) (12).

O'Sullivan et coll. ont comparé les profils biologiques et les évolutions cliniques de différents types d'hyperthyroïdies (maladie de Basedow, goitre toxique et TIA) (14). Les concentrations de T4 étaient plus élevées dans les TIA ($45,6 \pm 3,5$ pmol/l) et les Basedow ($44,6 \pm 4,0$ pmol/l) que dans les goitres toxiques ($31,5 \pm 5,1$ pmol/l, $p < 0,05$). Par contre, les concentrations de T3 étaient supérieures uniquement dans les maladies de Basedow ($14,7 \pm 1,5$ pmol/l, $p = 0,002$) en comparaison avec les TIA ($8,6 \pm 0,7$ pmol/l) et les goitres toxiques ($7,4 \pm 0,5$ pmol/l). Six patients sont décédés, tous appartenant au groupe TIA (10,0 % de mortalité). Le traitement par amiodarone était le principal facteur prédictif de décès ($p=0,002$). Ni le niveau de concentration de T3 ou T4 ni l'âge n'étaient associés au décès.

Dans une étude rétrospective incluant 64 patients ayant une TIA et orientés vers une prise en charge chirurgicale par thyroïdectomie totale, Capellani et coll. ont montré que la durée d'exposition à la thyrotoxicose était significativement associée à une mortalité cardiovasculaire accrue à 5 ans (hazard ratio : 1,003 [IC 95 % = 1,000 - 1,006], $p=0,039$) (16). Un âge plus élevé était également positivement associé à une mortalité accrue.

La présence d'une FEVG altérée expose à une mortalité élevée dans la population générale. Cependant, en cas de TIA, une FEVG basse a été associée à une mortalité de 30 à 50 % à 4 ans du diagnostic (13). Dans une étude rétrospective de 2009 incluant 817 patients traités par amiodarone dont 57 présentaient une TIA, l'association d'une FEVG <45 % et d'une TIA exposait à un risque accru d'évènements cardiovasculaires majeurs (hazard ratio : 3,18 [IC 95 % = 1,25 - 8,12]) (12). La présence d'une insuffisance cardiaque systolique pré-existante à la TIA apparaît donc comme un facteur pronostique majeur en cas d'HIA.

IMPORTANCE DE LA PRISE EN CHARGE INITIALE.

La durée de thyrotoxicose est un facteur de risque d'évènements cardio-vasculaires graves et de mortalité (17). À l'inverse, une restauration rapide de la fonction thyroïdienne réduit la mortalité chez les patients avec TIA. Cappellani et coll. ont évalué la qualité de la prise en charge initiale et son impact clinique en considérant que le traitement d'une TIA de

type 1 par methimazole et d'un type 2 par corticoïdes constituait un traitement médical optimal (18). L'étude rétrospective portait sur 313 patients (79 % d'hommes) âgés en moyenne de 64 ans. Une TIA de type 2 était diagnostiquée chez 77 % des patients, de type 1 chez 19 % et 4 % avaient une forme mixte.

Au total, 108 (34,5 %) patients ont eu le traitement initial optimal, tandis que 65,5 % ont eu un traitement inapproprié. Ces traitements inadaptés étaient : une absence de traitement (32 %), un mauvais traitement (24 %), une dose trop faible (9 %). Un traitement inapproprié exposait à une thyrotoxicose plus sévère (concentrations de T3 et T4 libres sériques plus élevées) et prolongée ($p=0,008$). À l'inverse, un traitement médical initial approprié s'associait à une réduction significative des concentrations d'hormones circulantes entre le diagnostic et l'adressage du patient en centre de référence. L'impact clinique d'une prise en charge initiale optimale était important puisque les événements cardio-vasculaires et les hospitalisations ont été plus fréquents chez les patients « mal traités » : 33,2 % versus 4,5 % et 24,9 % versus 6,5 %, avaient plus de complication cardio-vasculaires majeures ($p=0,02$) et plus d'hospitalisations ($p<0,0001$). La fréquence d'évènements cardio-vasculaires n'était pas différente entre les patients mal traités et les non traités.

TRAITEMENT CHIRURGICAL

Avant d'aborder la place et les résultats de la chirurgie, il faut savoir que la chirurgie reste une option rare de traitement des TIA. Elle concerne entre 4 et 25 % des patients avec TIA et 2,5 % des hyperthyroïdies opérées (16, 19-21). La Mayo Clinic a rapporté une série de 34 patients opérés pour TIA entre 1985 et 2002 (22). Une série française portait sur 51 patients opérés en 11 ans, soit entre 1,5 et 2 % des patients opérés de thyroïdectomie totale dans la même période (23).

Les facteurs prédictifs de mortalité reconnus dans la littérature sont donc la durée d'exposition à l'hyperthyroïdie et l'altération de la fonction ventriculaire gauche (14, 17). Le seul facteur sur lequel il est possible d'agir est la durée d'hyperthyroïdie. L'impact du choix du traitement médical initial est donc essentiel (18). Il arrive que ce traitement ne contrôle pas assez rapidement la thyrotoxicose et que le patient, particulièrement si sa fonction ventriculaire gauche est altérée, soit exposé à des complications cardio-vasculaires graves (indication de sauvetage). La chirurgie est une option qui doit être évoquée chez ces patients comme cela a été écrit dans les recommandations de prise en charge en 2018 (2).

La deuxième circonstance qui doit faire évoquer un traitement chirurgical est la thyroïdectomie « prophylactique » après guérison médicale d'un premier épisode de TIA avant la réintroduction d'amiodarone ou chez des patients incapables de supporter un sevrage en amiodarone. Cette deuxième condition sort du contexte de l'urgence et de l'hyperthyroïdie.

La chirurgie peut, enfin, être choisie devant des effets indésirables graves des traitements médicaux, comme dans certaines maladies de Basedow.

La morbidité et la mortalité post-opératoires spécifiques à la thyroïdectomie totale pour TIA ont été peu étudiées à ce jour. Les données disponibles apportent pour le moment un niveau de preuve faible, et sont principalement constituées par les séries monocentriques rétrospectives de trois équipes : Mayo Clinic (Rochester, USA), Pise (Italie), Nantes (France) et de plus petites séries.

Tableau 2. - Morbidité chirurgicale des séries chirurgicales.

Année	Revue	Auteur	Patients	Complications
1998	World J Surg	Hamoir (24)	15	PR: NR. Hypo tr: 2. Hypo def: 0
2004	World J Surg	Houghton (22)	34	PR: NR. Hypo tr: 2. Hypo def: NR
2006	World J Surg	Gough (25)	14	PR: NR. Hypo tr: 2. Hypo def: 0
2012	J Clin Endocrinol Metab	Tomisti (19)	24	PR: 1. Hypo def: 1.
2018	J Endocr Soc	Kotwal (20)	17	PR: 0. Hypo tr: 1. Hypo def: NR
2020	J Clin Endocrinol Metab	Cappellani (16)	51	PR: 1. Hypo tr: NR. Hypo def: 3
2023	Otolaryngol Head Neck Surg	Frey (23)	51	PR: 0. Hypo tr: 2. Hypo def: 0

PR: paralysie récurrentielle. Hypo tr: hypoparathyroïdie transitoire. Hypo def: hypoparathyroïdie définitive. NR: non rapporté.

Les complications post-opératoires des principales séries chirurgicales sont rapportées sur le **tableau 2**. Au total, sur ces 219 patients, trois (1,3%) ont présenté un hématome ayant nécessité une reprise chirurgicale. Les trois étaient sous anticoagulants en postopératoire (deux dans la série de Cappellani et un dans la série de Frey) (16, 23). La fréquence des paralyses récurrentielles se situait entre 0 et 4%, l'hypocalcémie post-opératoire entre 0 et 14%. Ces fréquences sont en accord avec les résultats de la littérature pour la thyroïdec-tomie totale pour une autre indication que la TIA (26).

Si la TIA ne semble donc pas avoir un impact sur le risque de complications post-opé-atoires, la mortalité postopératoire est en revanche très supérieure. Ainsi, Kotwal et coll. (Mayo Clinic, USA) rapportent une survie à 6 mois de 94%, Frey et coll. (Nantes, France) rapportent une survie à 1 mois de 82,3%, Cappellani et coll. (Pise, Italie) rapportent une mortalité de 1,9% à 30 jours (16, 20, 23). La mortalité à 5 ans (toutes causes confondues) se situe autour de 30% (23).

Dans une étude rétrospective comparant les résultats des traitements médical (156 pa-tients) et chirurgical (51 patients) de la TIA, Cappellani et coll. rapportent une mortalité globale à 10 ans et de cause cardio-vasculaire à 5 ans significativement supérieures dans le groupe de patients traités médicalement comparativement au groupe traité chirurgicale-ment ($p=0,04$ et $p=0,01$ respectivement) (16). Sept patients (4,5%) étaient décédés avant obtention de l'euthyroïdie sous traitement médical optimal. De façon intéressante, les auteurs notaient que, chez les patients avec une FEVG modérément ou sévèrement altérée ($FEVG < 40\%$), la mortalité de cause cardio-vasculaire à 5 ans était significativement supé-rieure dans le groupe médical à celle du groupe chirurgical ($p=0,005$). A l'inverse, il n'y avait pas de différence de mortalité entre les deux groupes de traitement chez des patients avec une FEVG normale ($FEVG \geq 50\%$) ou très faiblement altérée ($40\% \leq FEVG < 50\%$) ($p=0,28$ et $p=0,13$). Les auteurs concluent que la chirurgie était indiquée chez les patients avec une altération importante de la fonction cardiaque car elle limite la durée d'exposition à l'hyperthyroïdie qui était significativement plus courte dans le groupe chirurgical que dans le groupe médical (30 jours contre 102 jours, $p < 0,0001$).

Ainsi, deux facteurs apparaissent comme exerçant une influence significative sur la mortalité post-opératoire à court (< 30 jours) et à long terme: **l'existence d'une altération**

significative de la FEVG avant chirurgie et la durée d'exposition à la thyrotoxicose (le délai entre le diagnostic de TIA et la chirurgie).

L'impact de la FEVG sur la mortalité post-opératoire a été rapporté par plusieurs des séries citées précédemment. Dans la série de Frey et coll., la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) était un facteur qui influençait (de façon non statistiquement significative) la mortalité à 30 jours puisqu'elle était de 2,9 % si la FEVG était $\geq 40\%$ et de 18,0 % si elle était $< 40\%$ (23). Le manque de puissance de l'étude explique très certainement l'absence de significativité statistique. Dans la série de Cappellani et coll., la mortalité à 30 jours des patients ayant une FEVG $< 40\%$ était de 26,1 % (27). Cette surmortalité chez les patients avec une dysfonction ventriculaire est également retrouvée dans les séries médicales ; pour O'Sullivan, la dysfonction ventriculaire gauche était significativement associée au risque de décès ($p = 0,0001$) (14). A long terme, une FEVG altérée a également pu être associée à une mortalité cardiovasculaire plus élevée dans la série française (47 % des patients, hazard ratio : 26,16 [IC 95 % = 1,90 - 360,48] pour une FEVG $< 40\%$) (23), bien que ce résultat puisse évidemment en partie refléter le pronostic d'une FEVG basse indépendamment de la présence d'une TIA. Ce sur-risque n'était pas retrouvé dans les études de Cappellani, qui retrouvait tout de même une mortalité cardiovasculaire à 5 ans de 39,1 % en cas de FEVG basse, probablement en raison de périodes d'inclusion différentes et de prises en charges différentes (27).

La FEVG était significativement améliorée (+4,3 %, $p < 0,0001$) après restauration de l'euthyroïdie et ce, principalement chez les patients qui présentaient une FEVG $< 40\%$ (+6,8 %). L'amélioration de la FEVG était plus importante après résolution de l'hyperthyroïdie par chirurgie que par traitement médical (+5,1 % contre +3,3 %, $p < 0,0001$). Dans la série de Frey et coll., la FEVG des patients sévèrement atteints en préopératoire ($< 40\%$), était significativement améliorée après chirurgie passant de 22,5 % à 29,0 % $p = 0,007$. De la même façon, Tomisti et coll. rapportaient que la FEVG des patients $< 50\%$ s'améliorait après thyroïdectomie alors que celle des patients avec une fonction normale ne changeait pas (19). Les facteurs prédictifs d'une amélioration de la FEVG après chirurgie, et son impact sur la survie post-opératoire, n'ont, à ce jour, jamais été étudiés.

D'autre part, il apparaît clairement que, s'il est choisi, le traitement chirurgical doit être réalisé rapidement, en particulier en cas de FEVG altérée. Cappellani et coll. ont été les premiers à montrer que, chez les patients ayant une FEVG basse, une chirurgie réalisée sans délai (en condition de thyrotoxicose) s'associait à une mortalité plus basse à celle des patients opérés en euthyroïdie (12,5 % vs 53,3 %), ce chiffre rejoignait celui des patients ayant une FEVG $\geq 40\%$ (12,5 %) (27). L'étude de Frey et coll. montrait également que le délai entre le diagnostic de TIA et la réalisation de la thyroïdectomie totale était associé à une mortalité cardiovasculaire à 5 ans plus élevée (hazard ratio 1,002 [1,00-1,03] $p = 0,020$) (23). Ce dernier résultat est d'importance, puisqu'il suggère que chaque mois de délai supplémentaire entre diagnostic et chirurgie accroît la mortalité de 2 %.

L'intérêt de la chirurgie est l'obtention rapide de l'euthyroïdie avec, sur un délai d'une semaine, une résolution des symptômes d'hyperthyroïdie et une diminution de la T4L de 18 pg/mL (20). L'inconvénient est le risque opératoire, non négligeable en cas de dysfonction ventriculaire gauche pré-existante. Plusieurs équipes ont rapporté leur expérience de chirurgie sous anesthésie locale ou loco-régionale avec ou sans hypnose afin de réduire le risque anesthésique (28, 29). Nous avons une expérience de chirurgie sous hypnose et anesthésie locale pour certains de ces patients. En 2023, en raison des progrès de l'anesthésie et

de la réanimation, cette technique n'est pas la référence en matière d'anesthésie. Elle est plus souvent proposée à des patients avec malformations cardiaques graves qui sont de véritables contre-indications à l'anesthésie générale.

CONCLUSIONS

L'analyse de la littérature montre donc que l'état cardiaque (la FEVG) et la durée d'exposition à l'hyperthyroïdie sont les deux facteurs pronostiques essentiels de mortalité ou morbidité cardio-vasculaire.

Nous proposons donc les conclusions suivantes :

1. Le traitement médical adapté au type de TIA, et à doses efficaces, doit toujours être débuté en première intention.
2. En l'absence de réponse au traitement médical dans le mois qui suit son introduction ou en cas d'échappement précoce au traitement médical, a fortiori si la FEVG est < 40 %, une thyroïdectomie totale doit être proposée.
3. En cas de cardiopathie sous-jacente avec altération de la FEVG (< 40 %), la thyroïdectomie doit être discutée en première intention de manière collégiale, a fortiori pour les patients les plus fragiles ou sarcopéniques.
4. Le type d'anesthésie dépend des habitudes des équipes et n'a pas d'impact majeur sur la qualité des résultats. L'anesthésie générale pouvant être proposée à la très grande majorité des patients.

Remerciements : Sabine Pattier et Gilles Lande (Nantes Université, CHU Nantes, Service de cardiologie, Hôpital Nord Laennec, 44000 Nantes, France)

1. Nantes Université, CHU Nantes, Chirurgie Cancérologique, Digestive et Endocrinienne, Institut des Maladies de l'Appareil Digestif, 44000 Nantes, France.

2. Nantes Université, CHU Nantes, CNRS, INSERM, l'institut du thorax, 44000 Nantes, France.

3. Nantes Université, CHU Nantes, Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition, l'institut du thorax, 44000 Nantes, France

Adresse pour la correspondance : Pr Eric MIRALLIÉ - E-mail : eric.mirallie@chu-nantes.fr

AMIODARONE-INDUCED THYROTOXICOSIS. THE ROLE OF SURGERY

by **Samuel FREY^{1,2}, MD, PhD, Cécile CAILLARD¹, MD, Pascale MAHOT³, MD, Delphine DRUI³, MD and Eric MIRALLIÉ¹**
(Nantes - France)

ABSTRACT

Amiodarone is the most prescribed antiarrhythmic drug worldwide. Amiodarone can induce thyrotoxicosis or hypothyroidism in 15% to 20% of patients. Hyperthyroidism are less frequent than hypothyroidism and two types are identified according to the presence of an underlying thyroid disease. Diagnosis is made in case of low TSH and high levels of T3 and T4. The initial treatment is based on antithyroid drugs and/or glucocorticoids. Some patients do not respond to medication which increases the time with hyperthyroidism. Yet, a long time between diagnosis and euthyroidism and a low left ventricular ejection fraction (LVEF) are predictive for serious cardiovascular major events. Authors show the literature data regarding the impact of surgery in amiodarone-induced thyrotoxicosis. Authors suggest that early surgery should be the first option in case of ineffective medical treatment or LVEF <40%. In expert centres, surgical morbidity is no longer different than for other thyroidectomies.

Key-words:

BIBLIOGRAPHIE

- 1. F Bogazzi, L Bartalena, S Brogioni, A Burelli, L Grasso, E Dell'Unto, L Manetti, E Martino.** L-thyroxine directly affects expression of thyroid hormone-sensitive genes: regulatory effect of RXRbeta. *Mol Cell Endocrinol.* 1997 Oct 31; **134(1)**: 23-31. doi: 10.1016/s0303-7207(97)00156-1 - **2. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M.** 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J.* 2018 Mar; **7(2)**: 55-66. doi: 10.1159/000486957. Epub 2018 Feb 14. - **3. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE.** The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev.* 2001 Apr; **22(2)**: 240-54. doi: 10.1210/edrv.22.2.0427. - **4. Han TS, Williams GR, Vanderpump MP.** Benzofuran derivatives and the thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 Jan; **70(1)**: 2-13. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03350.x. - **5. Ali SA, Ersbøll M, Vinding NE, Butt JH, Rørth R, Selmer C, Westergaard LM, Mogensen UM, Weeke PE, Jøns C, Gustafsson F, Fosbøl E, Køber L, Kristensen SL.** Incidence of thyroid dysfunction following initiation of amiodarone treatment in patients with and without heart failure: a nationwide cohort study. *Europace.* 2023 Feb 16; **25(2)**: 291-299. doi: 10.1093/europace/euac217. - **6. Fischer AJ, Enders D, Eckardt L, Köbe J, Wasmer K, Breithardt G, De Torres Alba F, Kaleschke G, Baumgartner H, Diller GP.** Thyroid Dysfunction under Amiodarone in Patients with and without Congenital Heart Disease: Results of a Nationwide Analysis. *J Clin Med.* 2022 Apr 5; **11(7)**: 2027. doi: 10.3390/jcm11072027. - **7. Trip MD, Wiersinga W, Plomp TA.** Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med.* 1991 Nov; **91(5)**: 507-11. doi: 10.1016/0002-9343(91)90187-3 - **8. Fisher L, Hopcroft LE, Rodgers S, Barrett J, Oliver K, Avery AJ, Evans D, Curtis H, Croker R, Macdonald O, Morley J, Mehrkar A, Bacon S, Davy S, Dillingham I, Evans D, Hickman G, Inglesby P, Morton CE, Smith B, Ward T, Hulme W, Green A, Massey J, Walker AJ, Bates C, Cockburn J, Parry J, Hester F, Harper S, O'Hanlon S, Eavis A, Jarvis R, Avramov D, Griffiths P, Fowles A, Parkes N, Goldacre B, MacKenna B.** Changes in medication safety indicators in England throughout the covid-19 pandemic using OpenSAFELY: population based, retrospective cohort study of 57 million patients using federated analytics. *BMJ Med.* 2023 May 11; **2(1)**: e000392. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000392. eCollection 2023 - **9. Balzano S, Sau F, Bartalena L, Ruscazio M, Balestrieri A, Cherchi A, Martino E.** Diagnosis of amiodarone-iodine-induced thyrotoxicosis(AIIT) associated with severe nonthyroidal illness. *J Endocrinol Invest.* 1987 Dec; **10(6)**: 589-91. doi: 10.1007/BF03347002. - **10. Cappellani D, De Marco G,**

Ferrarini E, Torregrossa L, Di Certo AM, Cosentino G, Urbani C, Marconcini G, Mattiello A, Manetti L, Agretti P, Basolo F, Tonacchera M, Bartalena L, Bogazzi F. Identification of Two Different Phenotypes of Patients with Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis and Positive Thyrotropin Receptor Antibody Tests. *Thyroid*. 2021 Oct; **31(10)**: 1463-1471. doi: 10.1089/thy.2021.0118. Epub 2021 Aug 31. - **11. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E.** Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun; **95(6)**: 2529-35. doi: 10.1210/jc.2010-0180. - **12. Yiu KH, Jim MH, Siu CW, et al.** Amiodarone-induced thyrotoxicosis is a predictor of adverse cardiovascular outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; **94(1)**: 109-114. - **13. Conen D, Melly L, Kaufmann C, et al.** Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007; **49(24)**: 2350-2355. - **14. O'Sullivan AJ, Lewis M, Diamond T.** Amiodarone-induced thyrotoxicosis: left ventricular dysfunction is associated with increased mortality. *Eur J Endocrinol*. 2006 Apr; **154(4)**: 533-6. doi: 10.1530/eje.1.02122. - **15. Cappellani D, Papini P, Pingitore A, Tomisti L, Mantuano M, Di Certo AM, Manetti L, Marconcini G, Scattina I, Urbani C, Morganti R, Marcocci C, Materazzi G, Iervasi G, Martino E, Bartalena L, Bogazzi F.** Comparison Between Total Thyroidectomy and Medical Therapy for Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jan 1; **105(1)**: dgz041. - **16. Eskes SA, Endert E, Fliers E, Geskus RB, Dullaart RP, Links TP, Wiersinga WM.** Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Feb; **97(2)**: 499-506. - **17. Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jørgensen HL, Brix TH, Hegedüs L.** Duration of Hyperthyroidism and Lack of Sufficient Treatment Are Associated with Increased Cardiovascular Risk. *Thyroid*. 2019 Mar; **29(3)**: 332-340. doi: 10.1089/thy.2018.0320. Epub 2019 Feb 13. - **18. Cappellani D, Marconcini G, Manetti L, Bartalena L, Bogazzi F.** Real-life Data on the Effect of Medical Therapy for Amiodarone-induced Thyrotoxicosis on CV Events and Hospitalizations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 May 17; **108(6)**: 1298-1307. doi: 10.1210/clinem/dgac756. - **19. Tomisti L, Materazzi G, Bartalena L, Rossi G, Marchello A, Moretti M, De Napoli L, Mariotti R, Miccoli P, Martino E, Bogazzi F.** Total thyroidectomy in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis and severe left ventricular systolic dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Oct; **97(10)**: 3515-21. doi: 10.1210/jc.2012-1797. Epub 2012 Aug 3. - **20. Kotwal A, Clark J, Lyden M, McKenzie T, Thompson G, Stan MN.** Thyroidectomy for Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis: Mayo Clinic Experience. *J Endocr Soc*. 2018 Sep 6; **2(11)**: 1226-1235. doi: 10.1210/je.2018-00259. eCollection 2018 Nov 1. - **21. Quérat C, Germain N, Dumollard JM, Estour B, Peoc'h M, Prades JM.** Surgical management of hyperthyroidism. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2015 Apr; **132(2)**: 63-6. doi: 10.1016/j.anorl.2014.04.005. Epub 2015 Jan 12. - **22. Houghton SG, Farley DR, Brennan MD, van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS.** Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience. *World J Surg*. 2004 Nov; **28(11)**: 1083-7. doi: 10.1007/s00268-004-7599-6. - **23. Frey S, Caillard C, Mahot P, Pattier S, Volteau C, Knipping G, Lande G, Drui D, Mirallié E.** Mortality After Total Thyroidectomy for Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis According to Left Ventricular Ejection Fraction. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023 Jun 14. doi: 10.1002/ohn.405. Online ahead of print. - **24. Hamoir E, Meurisse M, Defechereux T, Joris J, Vivario J, Hennen G.** Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: too risky or too effective? *World J Surg*. 1998 Jun; **22(6)**: 537-42; discussion 542-3. doi: 10.1007/pl00024613. - **25. Gough J, Gough IR.** Total thyroidectomy for amiodarone-associated thyrotoxicosis in patients with severe cardiac disease. *World J Surg*. 2006 Nov; **30(11)**: 1957-61. doi: 10.1007/s00268-005-0673-x. - **26. Blanchard C, Pattou F, Brunaud L, Hamy A, Dahan M, Mathonnet M, Volteau C, Caillard C, Durand-Zaleski I, Mirallié E; FOThr Group.** Randomized clinical trial of ultrasonic scissors versus conventional haemostasis to compare complications and economics after total thyroidectomy (FOThr). *BJS Open*. 2017 May 9; **1(1)**: 2-10. doi: 10.1002/bjs5.2. eCollection 2017 Feb. - **27. Cappellani D, Papini P, Di Certo AM, Morganti R, Urbani C, Manetti L, Tanda ML, Cosentino G, Marconcini G, Materazzi G, Martino E, Bartalena L, Bogazzi F.** Duration of Exposure to Thyrotoxicosis Increases Mortality of Compromised AIT Patients: the Role of Early Thyroidectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Sep 1; **105(9)**: dgaa464. doi: 10.1210/clinem/dgaa464. - **28. Makovac P, Potié A, Roukain A, Pucci L, Rutz T, Kopp PA, Matter M.** Hypnosis and superficial cervical anesthesia for total thyroidectomy in a high-risk patient - A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2020; **72**: 133-136. doi: 10.1016/j.ijscr.2020.05.078. - **29. Williams M, Lo Gerfo P.** Thyroidectomy using local anesthesia in critically ill patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review and description of the technique. *Thyroid*. 2002 Jun; **12(6)**: 523-5. doi: 10.1089/105072502760143926

NOTES