

Dysthyroïdies induites



Marc Klein
Service d'Endocrinologie
CHU de Nancy

Les médicaments peuvent interférer avec le bon fonctionnement thyroïdien par ≠ mécanismes

Action sur la thyroïde elle-même

Action sur la fonction thyroïdienne

Action sur les protéines vectrices

Action sur les récepteurs hormonaux

**Action sur le captage des hormones
thyroïdiennes par les cellules**

Action sur le métabolisme intracellulaire

Action sur l'absorption intestinale

Table 1. Drugs That Influence Thyroid Function.^a

Drugs that decrease TSH secretion

Dexamethasone
Glucocorticoids
Ocreotide

Drugs that alter thyroid hormone secretion

Decreased thyroid hormone secretion

Lithium
Iodide
Amiodarone
Aminoethylamide

Increased thyroid hormone secretion

Iodide
Amiodarone

Drugs that decrease T₄ absorption

Colestipol
Cholestyramine
Aluminum hydroxide
Ferrous sulfate
Sucralfate

Drugs that alter T₄ and T₃ transport in serum

Increased serum TBG concentration

Estrogens
Tamoxifen
Heroin
Methadone
Statins
Fluorouracil

Decreased serum TBG concentration

Androgens
Anabolic steroids (e.g., danazol)
Slow-release nicotinic acid
Glucocorticoids

Displacement from protein-binding sites

Furosemide
Fenclonine
Mefenamic acid
Salicylates

Drugs that alter T₄ and T₃ metabolism

Increased hepatic metabolism

Phenobarbital
Ethinyl estradiol
Phenytoin
Carbamazepine

Decreased T₄ 5'-deiodinase activity

Tropicamide
Amiodarone
Beta-adrenergic antagonist drugs
Glucocorticoids

Cytokines

Interferon alpha
Interleukin-2

MARTIN I. SURKS, & RUBENS SIEVERT.,
New Engl J Med, 1995, 333, 1688-94

Thyroïde et amiodarone

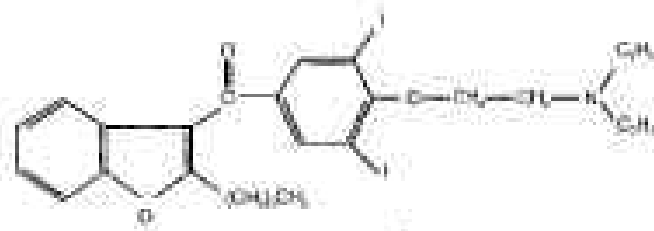
Effets secondaires à la prise d'amiodarone

TABLE 1. Side effects and complications of amiodarone therapy

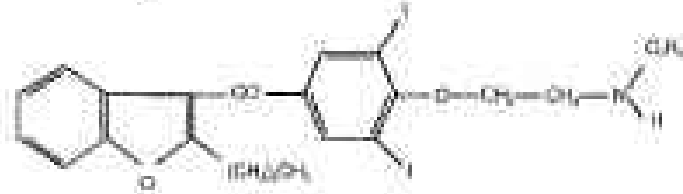
	Overall incidence (%)
Corneal microdeposits	100
Gastrointestinal changes (anorexia, nausea)	80
Skin photosensitivity and gray/bluish skin discoloration	55-75
Neurological symptoms (ataxia, tremors, peripheral neuropathy)	48
Abnormalities at liver function tests ^a	25
Thyroid dysfunction	14-18
Lung dysfunction, interstitial pneumonitis	10-18
Epididymitis	11
Cardiac disorders (heart block, sinus bradycardia)	2-3
Gynecomastia	Exceptional

^a Toxic hepatitis is rare.

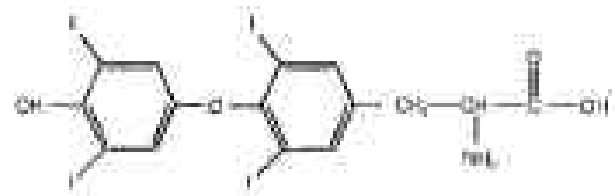
Martino E *et al.* Endocrine Reviews 2001, **22**: 240-254



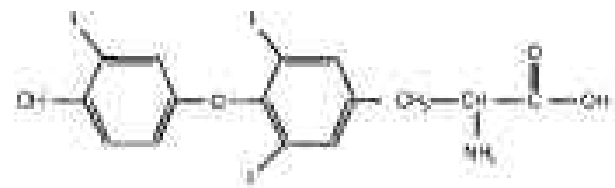
Amiodarone



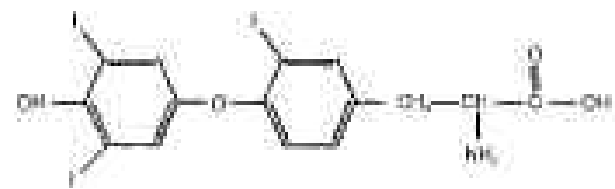
Desethylamiodarone



Thyroxine (T₄)



3,5,3'-Triiodothyronine (T₃)



3,3',5'-Triiodothyronine
(reverse T₃, rT₃)

L'iode en excès s'élimine en :

- trois semaines environ pour la plupart des médicaments et les produits de contraste hydrosolubles ;**
- six semaines pour les produits de contraste liposolubles ;**
- *un an ou plus pour l'amiodarone ;***
- la vie entière pour le lipiodol.**

Selon l'état thyroïdien antérieur, le stock d'iode intrathyroïdien, la dose administrée et sa durée d'élimination, une surcharge iodée :

- peut être sans influence ;
- peut *induire* une hypothyroïdie ou une hyperthyroïdie ;
- peut *aggraver* une hypothyroïdie ou une hyperthyroïdie préexistantes.

**Des doses d'iode, de l'ordre de
100 à 250 $\mu\text{g}/\text{jour}$ n'==>pas de changement
dans la captation d'iode par la thyroïde ou
dans la production des iodothyronines.**

**En cas d'absorption plus importante
(quelques milligrammes)**

**- l'organification de l'iode diminue
et le rapport MIT/DIT augmente**

ce qui

- diminue la formation de T3 et T4.

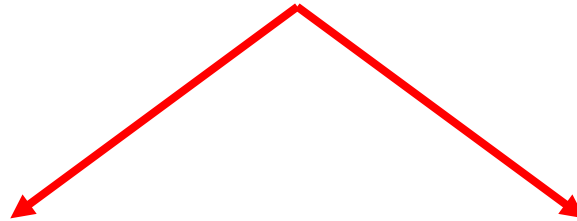
Effet Wolff-Chaikov

Si l'administration se poursuit

- l'inhibition peut se poursuivre

- l'inhibition peut se lever

+ effet immunogène de l'iode



Hypothyroïdie vs hyperthyroïdie

Les effets de l'amiodarone s'expliquent par

La richesse en iode du médicament

- 75 mg/cp

- 37,3% de la molécule

10% de la molécule est désiodée chaque j

Pour une posologie de 200 to 600 mg/j

→ 7–21 mg iodure sont libérés /j

Soit 50 à 100 X les apports physiologiques/j

Rao RH *et al.* 1986 J Clin Endocrinol Metab 62: 563–567

Delange FM & Ermans A-M 2000. In: The Thyroid ed 8. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 295–315

Les effets de l'amiodarone s'expliquent par

**Une longue $\frac{1}{2}$ vie
- 40 à 60 jours**

**Thésaurisation dans le tissu adipeux et
d'autres tissus**

**14 mg/kg dans la thyroïde
216 mg/kg dans le tissu adipeux**

Les effets de l'amiodarone s'expliquent par

Amiodarone →

inhibition de la 5' mono désiodase de type I

→ T₄ ↑

→ T₃ ↓

Mais TSH = N, même si tendance à ↑

Sogol PP *et al.* 1983 *Endocrinology* 113:1464–1469

Aanderaud S *et al.* 1984 *Endocrinology* 115:1605–1608

Les effets de l'amiodarone s'expliquent par

Une analogie structurale avec la T3 et la T4

→ inhibition enzymatique compétitive

→ inhibition compétitive de fixation sur les récepteurs (tissu dépendant)

Amiodarone → T₄ ↑

Wiersinga WM 1997 Pharmacotherapeutics of the Thyroid Gland. Springer Verlag, Berlin, pp 225–287

Lombardi A *et al.* 1990 Thyroid Today 13:1–7

Harjai KJ & Licata AA 1997. Ann Intern Med 126:63–73

Iudica-Souza C & Burch HB 1999 The Endocrinologist 9:216–227

Les effets de l'amiodarone s'expliquent par

Amiodarone →

**inhibition de la 5' mono désiodase de type II
(hypophysaire)**

TSH = N, même si tendance à ↑

Franklyn JA *et al.* 1985 Clin Endocrinol (Oxf) 22:257–264
Safran M *et al.* 1986 Am J Med Sci 29:136–141

Les effets de l'amiodarone s'expliquent par
Une cytotoxicité directe sur les thyrocytes

De l'amiodarone

De l'iodure

Du catabolite principal : le DEA
(deséthylamiodarone)

Chiovato L et al. 1994. Endocrinology 134:2277–2282

Beddows SA et al. 1989. Biochem Pharmacol 38:4397–4403

Les effets de l'amiodarone s'expliquent par une action sur l'autoimmunité thyroïdienne

De novo

discutée et sans doute seulement transitoire

Exacerbation d'une auto-immunité

pré-existante : vraisemblable

Monteiro E *et al.* 1986. Br Med J Clinical Research Edition 292:227–8

Safran M *et al.* 1988. Br Med J 297:456–457

Weetman AP *et al.* 1988 Br Med J 297:33–36

Loviselli A *et al.* 1988. J Endocrinol Invest 11:323–325

Foresti V *et al.* 1989 Acta Endocrinol 121:203–206

Trip MD *et al.* 1991 Am J Med 91:507–511

Rabinowe SL *et al.* 1986 Am J Med 81:53–57

Les effets de l'amiodarone s'expliquent par

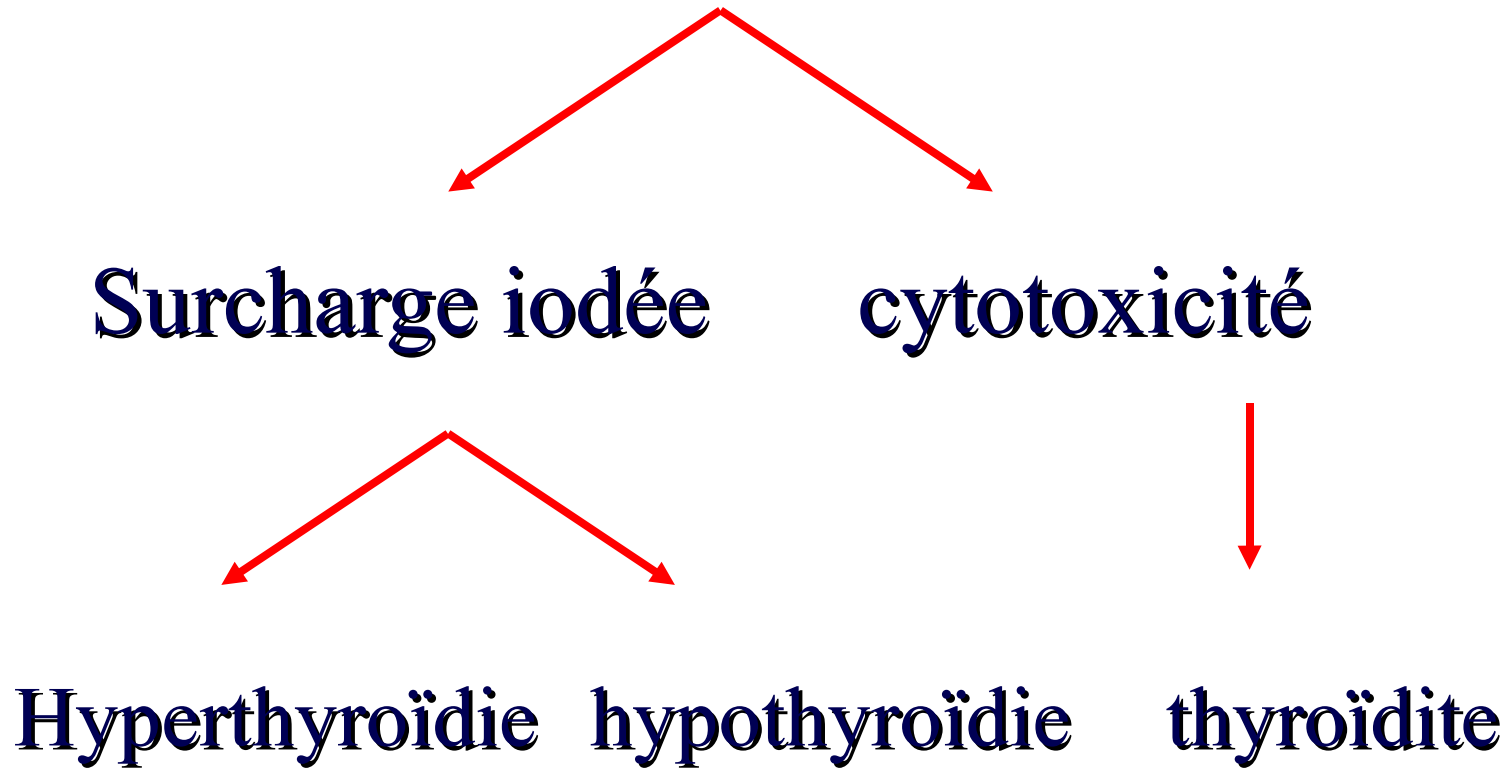
Des propriétés et bloquantes

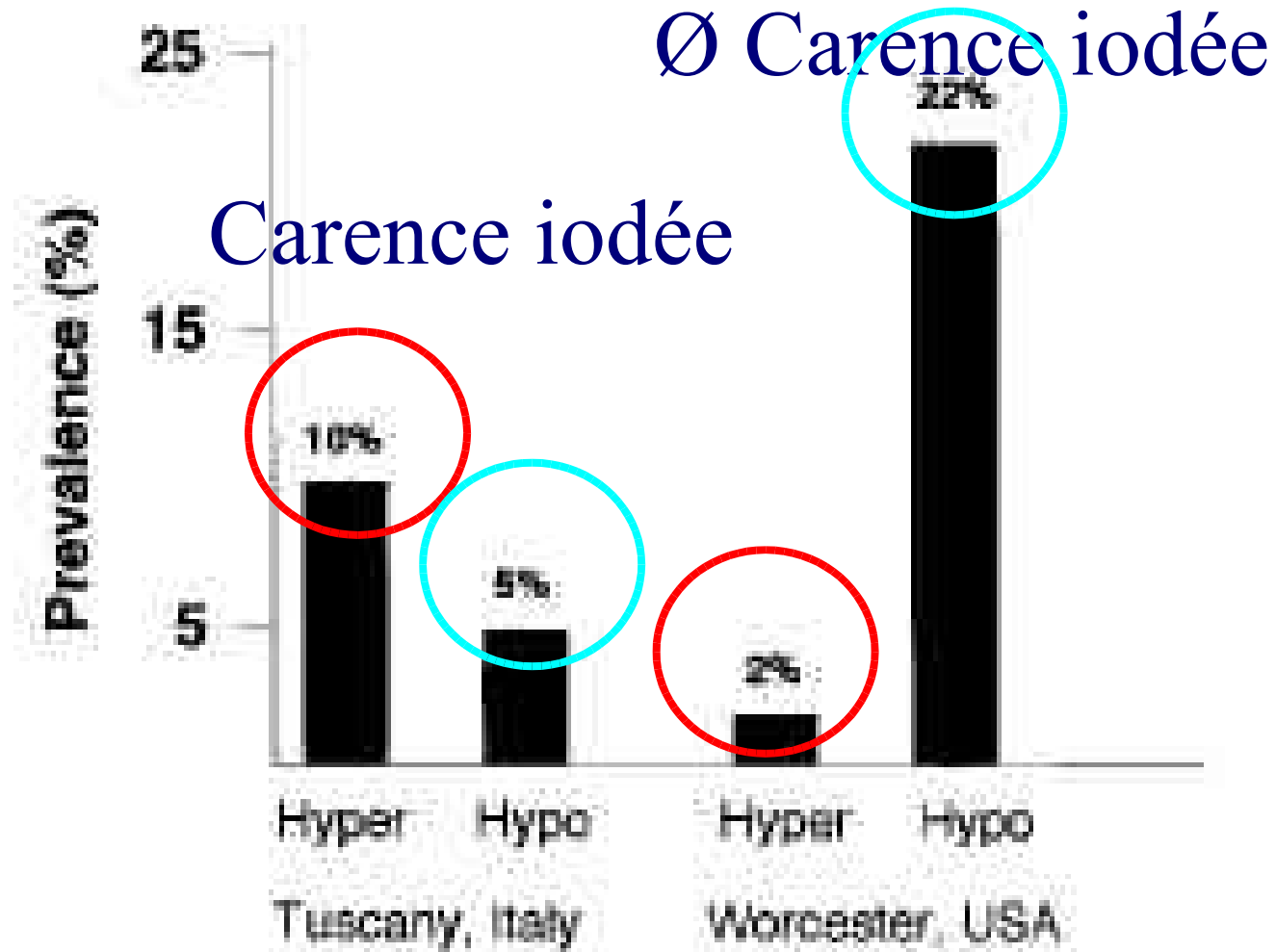
↓ des récepteurs des catécholamines

**Inhibition de l'effet de la T₃
sur les -adréno-récepteurs**

Disatnik MH & Shainberg A 1991 *Biochem Pharmacol* 41:1039–1044
Hartong R *et al.* 1990 *Horm Metab Res* 22:85–89

Conséquences des effets iatrogéniques induits par l'amiodarone





E. Martino *et al.* 1984 *Ann Intern Med* 101: 28–34

CAT : Hyperthyroïdie induite par l'amiodarone

Arrêt de l'amiodarone +++

- *bêta-bloquants* si l'état cardiaque le permet ;
 - *propylthiouracile*, (600 à 900 mg/j), ou Néomercazole (60 mg/j) inconstamment efficaces ;
 - *corticoïdes* (prednisone : 0,5 mg/kg/jour) ou
 - perchlorate de potassium 200 mg x 3 à 4/jour.
 - Cholestyramine (ou colestipol pas en France)
- Dans les formes gravissimes on peut proposer
- échanges plasmatiques ;
 - *thyroïdectomie totale* en urgence.

Hypothyroïdie induite par l'amiodarone

Arrêt de l'amiodarone si possible

Traitement par lévothyroxine

Prévention des dysthyroïdies induites par l'amiodarone

- 1) toujours envisager une alternative ttt
- 2) interrogatoire à visée thyroïdienne
 - personnel
 - familial
- 3) palpation cervicale
- 4) dosage de la TSH et des
- 5) AC anti-thyroïdiens

Thyroïde et Lithium

Pathogénie des dysthyroïdies Induites par le lithium

↑ de la concentration iodée intrathyroïdienne

**Inhibition du couplage des iodothyrosines
en iodothyronines**

Inhibition de la sécrétion de T_4 et de T_3

Bagchi N *et al.* Biochim Biophys Acta 1978; 542:163.

Burrow GN *et al.* J Clin Endocrinol Metab 1971; 32:647

Spaulding SW *et al.* J Clin Endocrinol Metab 1972; 35:905

Mécanisme d'action (suite)

Manifestations cliniques

Goitre

Lié à l'inhibition de sécrétion
des hormones thyroïdiennes → ↑ TSH
avec nouvel équilibre pour TSH ↑ mais N

Berens SC *et al.* J Clin Invest 1970; 49:1357

Début dans les 2 premières années

Un patient sur 2 (50%)

GHMN (vol N X 2)

Manifestations cliniques

Hypothyroïdie

Début dans les 2 premières années

Un patient sur 3 à 5 (20-30%)

Généralement fruste

Traitement comme hypothyroïdie commune

Perrild H *et al.* Am J Psychiatry 1990; 147:1518.

Emerson CH *et al.* J Clin Endocrinol Metab 1973; 36:338.

Vincent A *et al.* J Psychiatry Neurosci 1993; 18:74.

Surks MI & Ocampo E. Am J Med 1996; 100:217.

Manifestations cliniques

Hyperthyroïdie

Incidence X2 à X3 par rapport à pop générale

Une fois sur 2 = Basedow

Une fois sur 4 à 5 = Goitre nodulaire toxique

Une fois sur 2 = Thyroïdite indolore

Barclay ML *et al.* Clin Endocrinol 1994; 40:759.

Miller KK & Daniels, GH. Clin Endocrinol 2001; 55:501.

Manifestations cliniques

Thyroïdite chronique autoimmune

↑ de l'incidence des AC anti-thyroïdiens sous lithium

AC anti-thyroïdiens ↑ chez les patients qui vont → hypothyroïdie

Wilson R et al. Clin Endocrinol 1991; 34:357

Miller KK & Daniels, GH. Clin Endocrinol 2001; 55:501.

Interféron

153 études répertoriées sur la base Medline
en octobre 2003

Interféron – dysthyroïdies

➔ Prévalence de 1 à 35%

➔ Risque 3 à 7 X > chez la femme

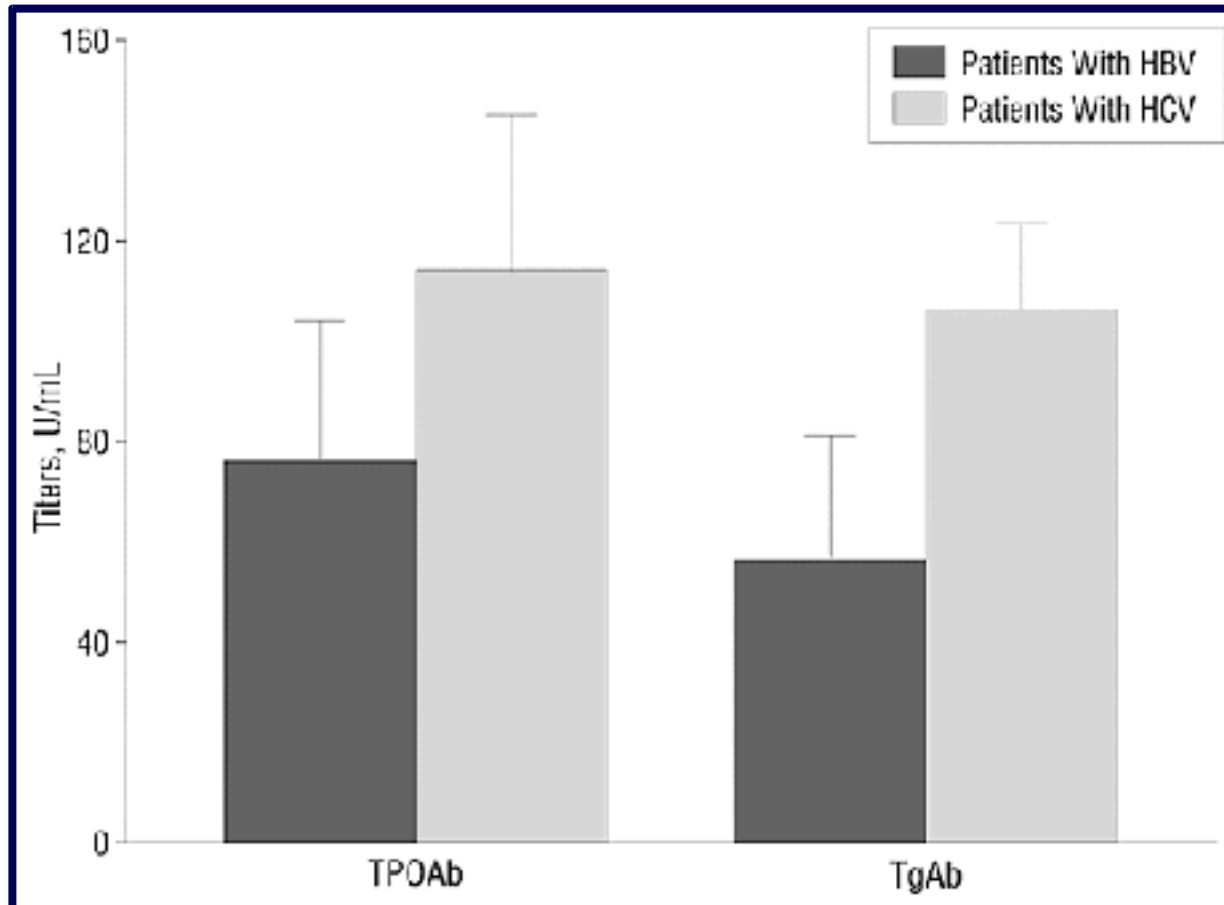
Tableaux cliniques

Simple stigmates d'auto-immunité biologiques : 15 %
AC anti Tg +++

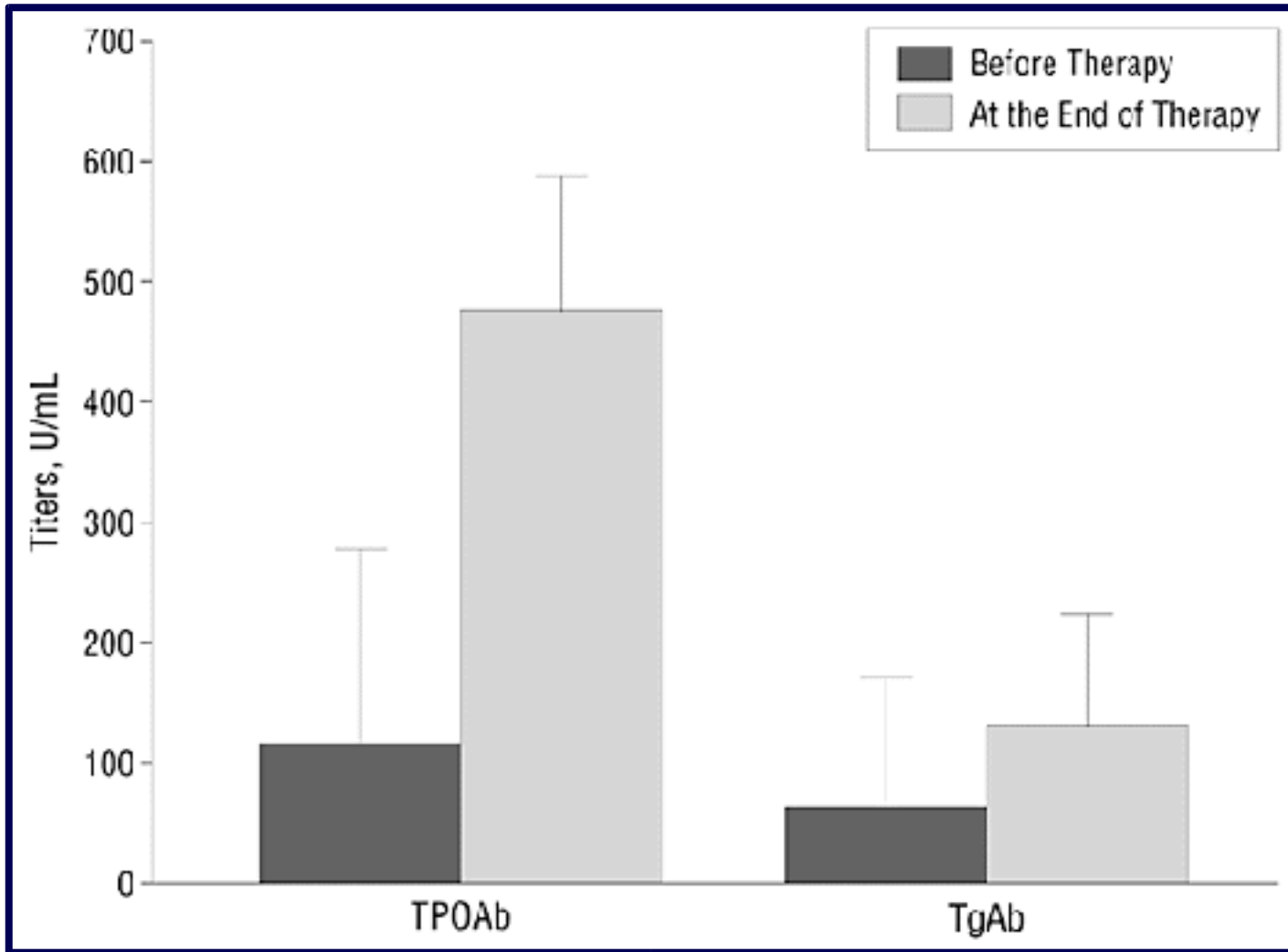
Thyroïdite multiphasique avec Hyperthyroïdie : 2 – 3 %

Basedow : 0,5 %

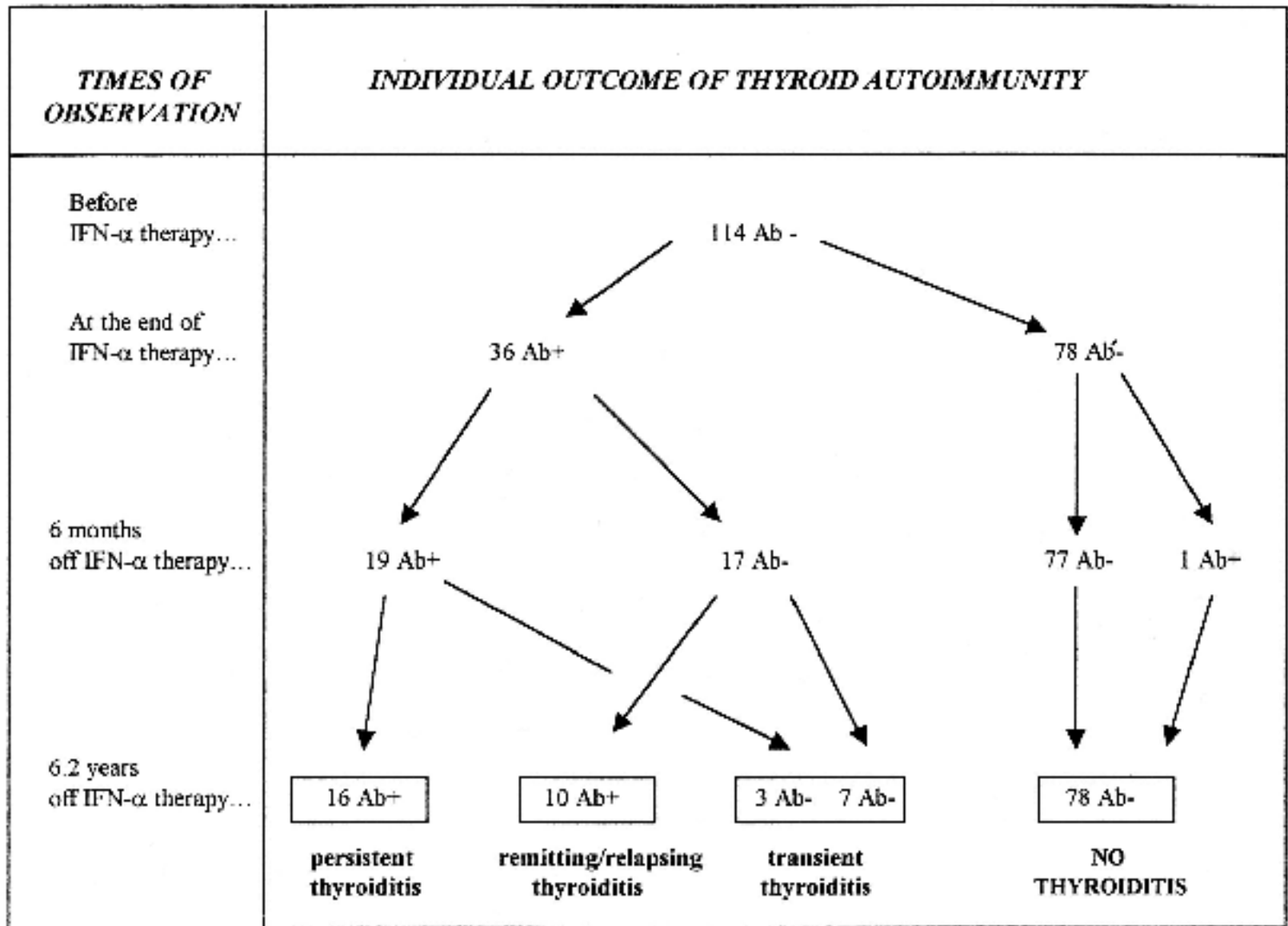
Hypothyroïdie : 2,4 – 19 %



Fernandez-Soto L. *et al.* Arch Intern Med. 1998;158:1445-1448



Fernandez-Soto L. *et al.* Arch Intern Med. 1998;158:1445-1448



Traitement

TABLE 1. Management of patients with chronic hepatitis C who develop IFN- α -induced thyroid disorders

Thyroid disorders	Diagnosis	Treatment	Antiviral treatment
Hypothyroidism	TSH \uparrow	L-T ₄	Continue IFN
Destructive thyrotoxicosis	TSH \downarrow , FT ₄ \uparrow , FT ₃ \uparrow , RAIU \downarrow	No therapy	Continue IFN
Asymptomatic		Beta-blocking drugs	Continue IFN
Symptomatic		Controlled	Continue IFN
		Uncontrolled	Withdraw IFN until euthyroidism or hypothyroidism occurs. May then resume IFN.
Graves' hyperthyroidism	TSH \downarrow , FT ₄ \uparrow , FT ₃ \uparrow , RAIU \uparrow , TSHRAb+	Antithyroid drugs	Continue IFN
Mild		Radioiodine	Withdraw IFN until thyroid function normalizes after radioiodine therapy. IFN may then be resumed.
Severe			

C. CARELLA *et al.* J Clin Endocrinol & Metab 89(8):3656–3661