

**UNIVERSITE SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH**  
**FACULTE DES SCIENCES ET TECHNIQUES – FES**  
**DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA VIE**



**PROJET DE FIN D'ETUDES**  
**Licence en Sciences & Techniques :**  
**Biologie & Santé**

# **La thyroïdite médicamenteuse**

**Présentée par :** M<sup>elle</sup> MATTAZI Nezha

**Encadrée par:**

**Professeur HALOTI SAID : FSTF**

**Professer KHABBAL Youssef : CHU-Hassan II, Fès**

**Soutenu le 17/06/2011**

Devant le jury composé de :

- **Professeur HALOTI Said : Président**
- **Professeur KHABBAL Youssef : Examineur**
- **Professer BEN BRAHIM Nawel : Examineur**

Année Universitaire: 2010-2011

# *Dedicace*

## *À mes merveilleux parents*

*Aucune dédicace ne pourra exprimer ce que je leur dois, pour leur bienveillance, leur affection et leur soutien. Trésors de bonté, de générosité et de tendresse, en témoignage de mon profond amour et de ma grande reconnaissance, que Dieu vous garde.*

## *À mes frères et mes sœurs*

*En témoignage de l'attachement et de l'amour qui vous unit, je souhaite à chacun de vous une vie pleine de succès et de bonheur.*

## *À toute ma famille*

*Trouver ici l'expression de ma tendresse et mon affection inaltérable.*

## *À tous mes fidèles Amis*

*À travers ce travail, je vous remercie tous et je vous souhaite la réussite, aussi bien dans votre vie familiale que professionnelle.*

# Remerciements

*Pr. HALOUI Saïd*

*Professeur de physiologie animale et de toxicologie à la FST de Fès*

*C'est pour moi un immense plaisir que vous acceptiez l'encadrement de ce travail.*

*Nous avons toujours été marqués par vos qualités humaines et votre profond respect en vers nous.*

*Nous vous exprimons notre reconnaissance, notre grande admiration et notre profond respect.*

*Pr K. H.A.B.BAL Youssef*

*Professeur en Pharmacologie du laboratoire central d'analyse médicale -  
unité de Pharmaco-toxicologie CHU-Hassan II de Fès*

*vous m'avez beaucoup aidé dans l'élaboration de ce travail par vos précieux conseils*

*Je souhaite que ce travail, si modeste qu'il soit, puisse être message de mes sentiments les plus respectueux et de ma sincère reconnaissance.*

*A tous mes enseignants de la FST de Fès*

*Pr BENBRAHIM Nawel* qui a bien accepté d'examiner ce travail, ses observations et ses remarques contribueront à enrichir ce mémoire.

*Je vous exprime ici ma gratitude et mon profond respect.*

*Je remercie infiniment aussi le professeur A. ADJ Farida* qui m'a accordé de pratiquer mes observations au sein de son service d'endocrinologie

*Je remercie aussi le Pr LAMARJI Afaf* de m'avoir donné l'occasion d'effectuer un stage au sein de son service.

*Je remercie tout le personnel qui travaille dans ce service pour sa sympathie et sa collaboration.*

## *Présentation du lieu de stage*

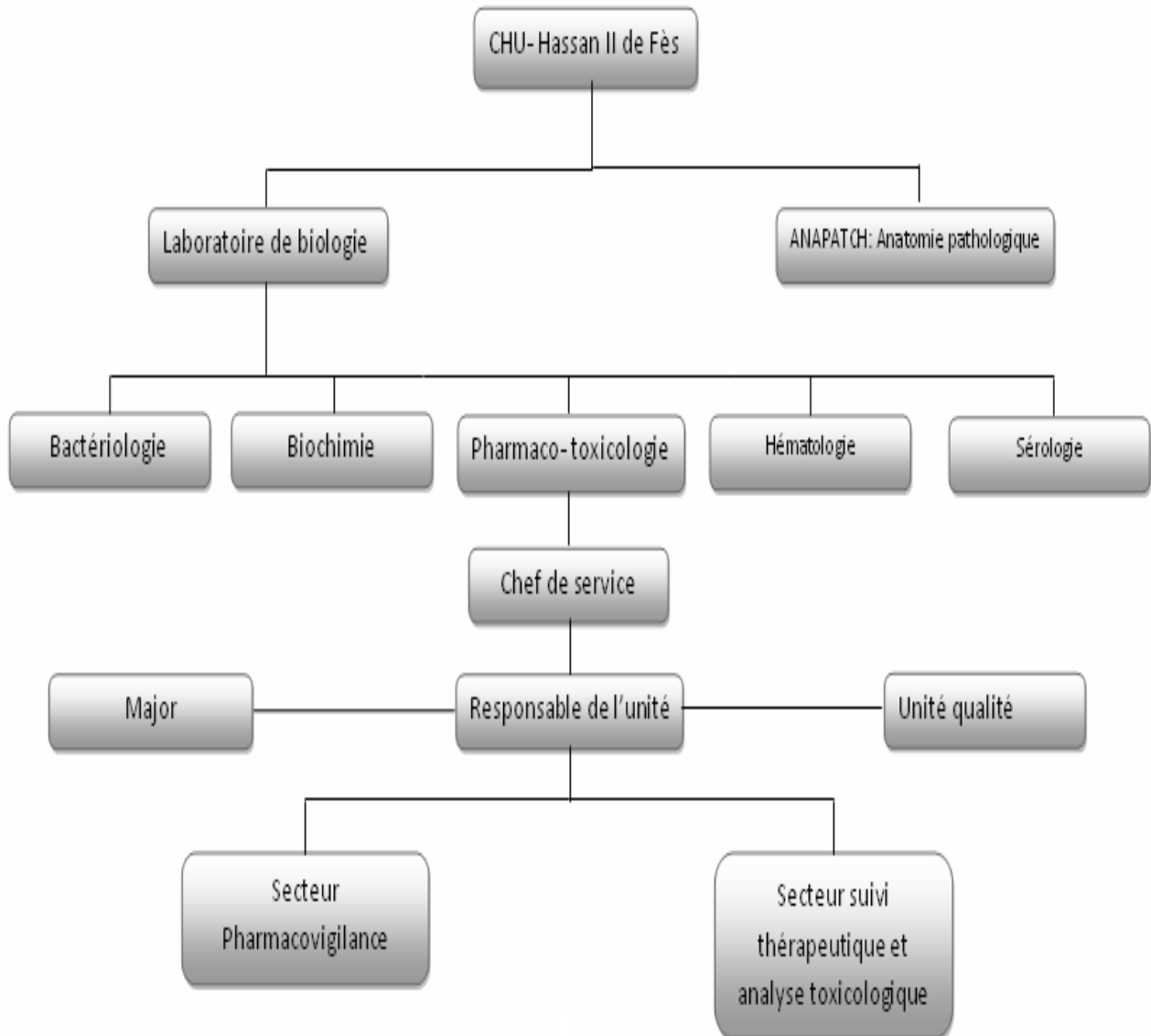
Mon stage a été effectué au sein du **Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès** :



Le CHU-Hassan II de Fès est un établissement public inauguré le mois de septembre 2009 par sa majesté le roi Mohammed VI. Il couvre les besoins d'une population estimée à plus de 3 millions d'habitants issus des régions de Fès Boulomane, Meknès-Tafilalt, et Taza-Al Hoceima-taouanat.

L'infrastructure sanitaire du CHU est dotée de technologies de pointe, de normes de sécurité technique et de bâtiments conformes au système ISO.

**Organigramme de l'unité de pharmacotoxicologie de CHU-Hassan II de Fès.**



Le service de pharmacotoxicologie au sein duquel j'ai effectué mon stage de fin d'étude est doté de

- ✓ Chromatographie (CCM, HPLC, spectromètres)
- ✓ Electrophorèse
- ✓ OLYMPUS

L'unité de pharmacotoxicologie fait partie du service de laboratoire, il a été créée au sein du centre hospitalier Hassan II de Fès en juin 2007.

Les objectifs :

L'unité vise à fournir à ses clients des prestations en pharmacotoxicologie médicale de la plus haute qualité possible en respectant les offres que l'unité est en mesure de donner, les résultats fournis doivent ainsi être justes, reproductibles et livrés à temps.

Les prestations sont:

1. La pharmacovigilance
2. Suivi thérapeutique et adaptation posologique
3. Toxicologie analytique.

Le chef de service du laboratoire s'engage à mettre en place et à maintenir un système de qualité qui répond aux prescriptions de la norme ISO /CEI17025. Tout personnel doit se conformer aux prescriptions du manuel des procédures du système de qualité.

## La Liste des abreviations:

**ACAT** : anticorps antithyroïdiens

**ADP** : adénopathie

**ATS** : antithyroïdiens de synthèse

**CMD** : cardiopathie Dilaté

**DEA** : déséthylamiodarone

**GMN** : glande multinodulaire

**IRA** thérapie : traitement par l'iode radioactif

**HCG** : hormone Chorionique Placentaire

**NIS** : natrium Iodine Symporter

**PTU** : propylthiouracile

**Tg** : thyroglobuline

**TH** : hormone thyroïdienne

**TIA** : thyrotoxicose induite par l'amiodarone

**TPO** : thyropéroxydase

**TRH**: thyreo-Realising Hormon

**TSHus**: thyroid-stimulating hormone

**T3** : triiodothyronine

**T4** : tyrosine ou la tétraïodothyronine

**SEP** : sclérose en plaque



# Sommaire

<b>Introduction</b>	3
<b>I. la thyroïdite</b>	5
1) <i>Définition</i>	5
2) <i>les hormones thyroïdiennes</i>	5
3) <i>la biosynthèse des hormones thyroïdiennes</i>	6
4) <i>effets des hormones thyroïdiennes</i>	7
<b>II. La dysthyroidie</b>	8
<b>A. Hyperthyroïdie</b>	8
1) <i>la physiopathologie</i>	8
2) <i>les manifestations cliniques</i>	10
3) <i>examens complémentaires</i>	12
4) <i>traitement</i>	13
4.1. <i>Traitement diminuant les effets des hormones thyroïdiennes</i>	14
4.2. <i>Médicament inhibant la production de l'hormone thyroïdienne</i>	14
4.3. <i>Traitements par iode 131</i>	15
4.4. <i>La chirurgie</i>	16
4.5. <i>Plasmaphérèse et hemoperfusion</i>	16
<b>B. Hypothyroïdie</b>	16
1) <i>Définition</i>	16
2) <i>la physiopathologie</i>	17
2.1. <i>Origine auto-immune</i>	17
2.2. <i>Carence en iode</i>	17
2.3. <i>Chirurgie</i>	18
2.4. <i>Radiothérapie cervicale externe</i>	18
2.5. <i>Radiothérapie métabolique par I131</i>	18
2.6. <i>Surcharge iodée</i>	18
3) <i>manifestations cliniques</i>	18

4) Examens complémentaires	20
5) Traitement	21
<b>C.la thyroïdite médicamenteuse</b>	22
a. Amiodarone	23
b. Interféron	25
C.la chimiothérapie	25
d.Autres médicaments inducteurs de la thyroïdite médicamenteuse	25
<b>II. Matériel et méthode</b>	27
<b>III. Observations</b>	27
A.les cas atteints d'une hyperthyroïdie	27
B.les cas atteints d'une hypothyroïdie	30
<b>IV.Resultat et Discussion</b>	34
<b>V. Conclusion</b>	39
<b>VI. Bibliographie</b>	41

Les thyroïdites représentent un vaste ensemble de pathologies thyroïdiennes, liées à des étiologies aussi bien inflammatoires qu'infectieuses, comportant des évolutions cliniques et biologiques très diverses [1]. Leur classification, comme celle des autres maladies thyroïdiennes, reste à discuter aussi bien dans la littérature qu'en clinique [2]. Certaines de ces formes ont une expression clinique facilement reconnue, comme la phase douloureuse de la thyroïdite de Quervain, alors que d'autres ne sont identifiées que par un examen histologique ou cytopathologique sans aucune manifestation préalable, comme par exemple la thyroïdite lymphocytaire ou celle de Hashimoto [3]. Comme toute inflammation, la thyroïdite peut être de nature aiguë, subaiguë ou chronique et souvent elle se présente sous une forme nodulaire [4].

La iatrogène induite par les médicaments : tout geste médical sans exception comporte des risques (la réalisation d'un examen, l'annonce des ses résultats juste l'hospitalisation et les gestes thérapeutiques, y compris l'utilisation de médicaments). C'est pourquoi toute décision médicale se prend après avoir pesé les bénéfices espérés et les risques possibles (rapport bénéfice/risque).

Les effets indésirables des médicaments ne sont pas négligeables. En effet, il existe des médicaments à marge thérapeutiques étroites, qui auront un effet indésirable grave même utilisés dans leurs meilleures indications, avec une surveillance profonde.

Tout médicament peut indépendamment de ses activités pharmacologiques, induire très occasionnellement une réaction d'hypersensibilité, dont certaines formes sont graves.

Une part des effets indésirables reste incompressible même si une bonne surveillance peut permettre d'en limiter la durée et/ou la gravité. Mais une autre part de la iatrogène observée est évitable et résulte d'un oubli ou d'erreurs médicales. C'est pourquoi il faut que les médecins connaissent bien leur outil médicamenteux, le risque encouru et les moyens de les éviter.

Les effets indésirables se produisent à travers 4 mécanismes :

- **Nocebo** : c'est un médicament sans principe actif utilisé lors des essais cliniques et qui peut induire des effets indésirables dus à l'état psychique du patient.
- **Toxique** : lié à la dose et/ou à la durée, favorisée par un éventuel surdosage
- **idiosyncrasique** : c'est-à-dire ne survient que chez les gens qui présentent une particularité, qui s'avère souvent, génétique.
- **Immuno-allergique** : survenant après une sensibilité de plusieurs jours, ou d'un 2<sup>ème</sup> contact et témoigne d'une tentative de protection de l'organisme.

### **La gravité des effets indésirables :**

La gravité peut être extrêmement variable sans aucune gravité comme par exemple des manifestations cutanées ou très graves (aplasie modulaire, cancer et même un décès). Parmi les effets graves des médicaments on cite la thyroïdite.

\*En effet, plus de 300 préparations médicamenteuses contenant de l'iode peuvent induire une thyroïdite, mais, le principal responsable de dysthyroïdie par surcharge iodée (SI) est l'amiodarone (Cordarone®, Corbionax®) utilisé pour le traitement des cardiopathies.

\*L'interféron-alpha est également responsable d'une dysthyroïdie mais de nature auto-immune (12% des hépatites C traitées par l'interféron). Cette pathologie s'accompagne soit d'une hypothyroïdie dès le deuxième mois de traitement dont l'aspect transitoire n'est pas constant, soit d'une hyperthyroïdie transitoire voir une thyroïdite diphasique. Les anticorps anti thyroïdiens sont fréquemment élevés sous traitement.

\*Un traitement par la chimiothérapie, l'interleukine-2 et leur association avec interféron ainsi le lithium peuvent aussi être à l'origine d'une thyroïdite.

### **\*Objectif de travail**

L'objectif de ce travail est de réaliser une étude rétrospective permettant d'énumérer les traitements qui peuvent induire une thyroïdite et plus précisément l'amiodarone, l'interféron et la chimiothérapie et de diagnostiquer une thyroïdite médicamenteuse.

Ce travail comporte deux volets :

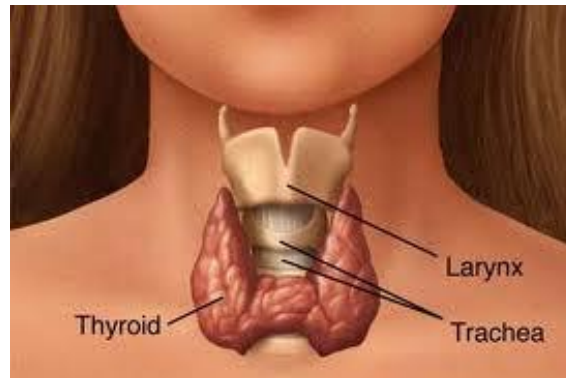
\* Une étude bibliographique concernant une description de la pathologie de dysthyroïdie (hyper et hypothyroïdie).

\* Une partie réservée à l'analyse descriptive des dossiers des patients atteints d'une thyroïdite médicamenteuse.

# I. La thyroïde

## 1. Définition

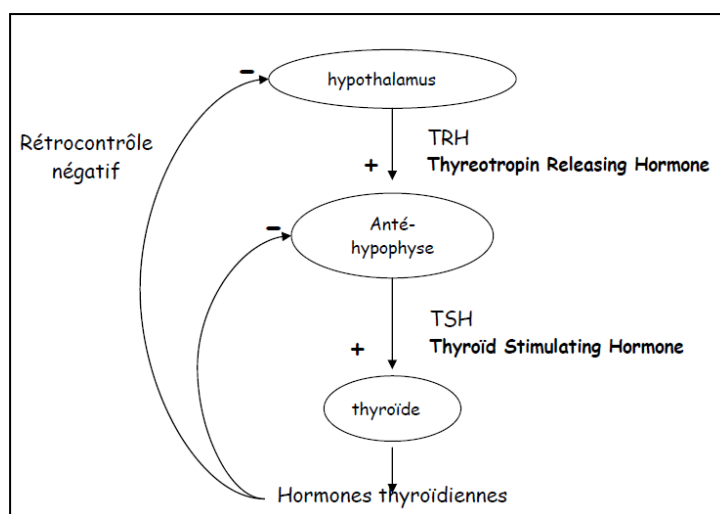
La thyroïde est une petite glande en forme de papillon située dans l'avant du cou (**figure1**). Elle secrète des hormones indispensables à la santé celles-ci interviennent à différents niveaux: croissance osseuse, développement mental, stimulation de la consommation d'oxygène des tissus, transformation des graisses et des sucres.



**Figure 1** : Localisation de la glande thyroïde

## 2. Les hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes sont de deux types, la triiodothyronine (ou **T3**) et la tétraiodothyronine (thyroxine ou **T4**). La sécrétion de ces hormones est régulée par une hormone hypophysaire, la TSH (thyroïd-stimulating hormone), elle même régulée par la **TRH** (Thyreo-Realising Hormon) hypothalamique. La **TSH** stimule toutes les étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes ainsi que la croissance de la glande (**Figure 2**).



**Figure 2** : Synthèse des hormones thyroïdiennes

### 3. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

L'iode est un matériau essentiel à la synthèse des TH. La glande thyroïdienne possède une grande affinité pour l'iode, elle contient 20% d'iode total de l'organisme.

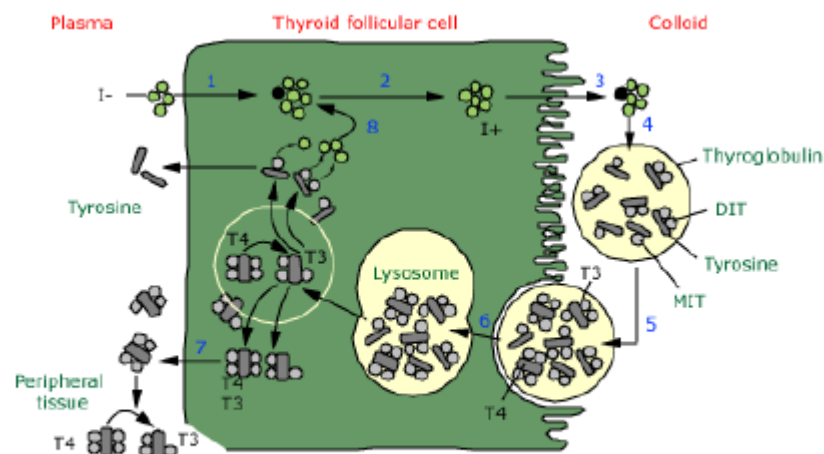
Les besoins en iode pour l'organisme est de 80 à 150µg par jour (état d'euthyroïdie)

La biosynthèse requiert 3 étapes :

a) Le captage de l'iodure ( $I^-$ ) par les cellules thyroïdiennes (thyrocytes) : c'est un processus actif, par un transporteur membranaire situé au pôle latérobasal (du côté des capillaires) des thyrocytes appelé NIS (Natrium Iodine Symporter) [5].

b) L'organification de l'iodure ( $I^-$ ) par la thyroperoxydase (TPO) : c'est une étape essentielle du métabolisme de l'iode. Elle se situe au pôle apical des thyrocytes (du côté du colloïde) et fait intervenir la pendrine et la thyroperoxydase. La pendrine permet le transport apical de l'iodure vers le colloïde et sa "présentation" à la TPO [6]. La TPO permet l'oxydation d'iodure ( $I^-$ ) en iode ( $I$ ) nécessaire à l'organification (**figure3**).

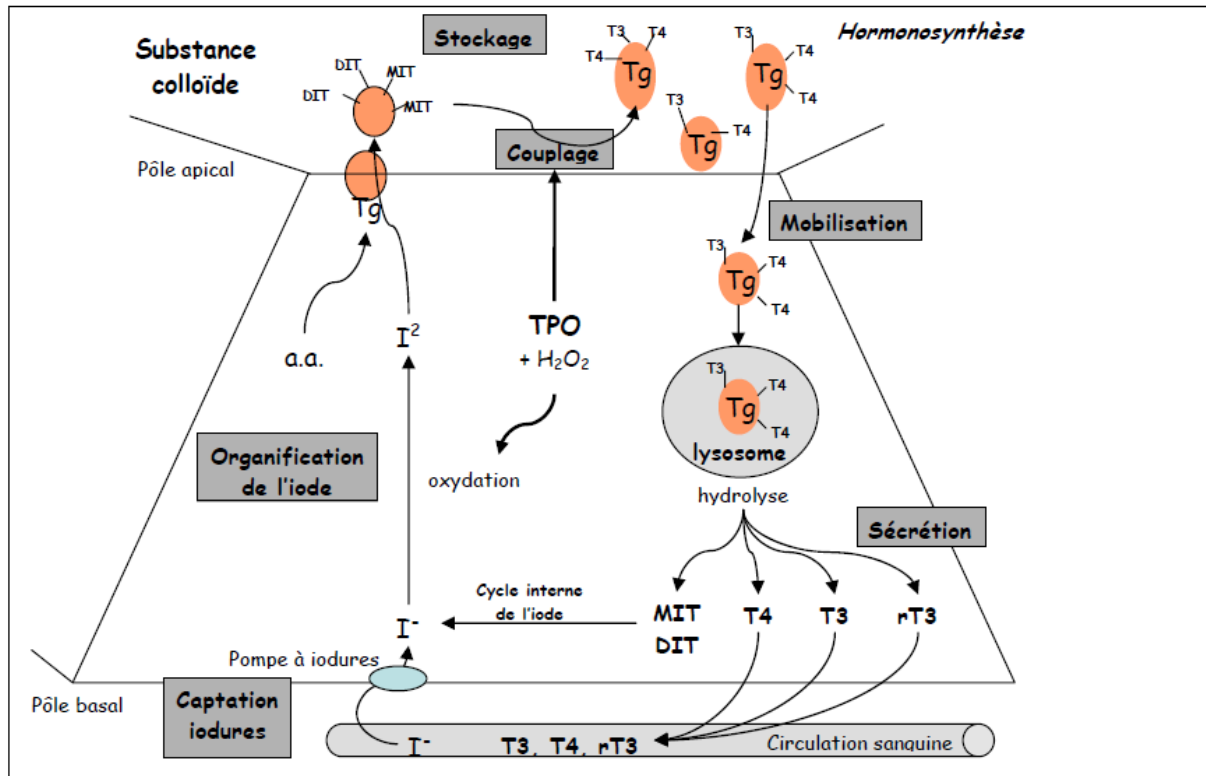
c) Biosynthèse des hormones dans la cavité Colloïde des vésicules thyroïdiennes à partir de l'iodure et de la thyroglobuline (Tg), protéine spécifique produite par la thyroïde. Cette Biosynthèse s'effectue sous l'influence de la TPO, l'iode se fixe presque immédiatement à la position 3 de la molécule de tyrosine pour former la MIT, cette dernière est ensuite iodée en position 5 pour former la DIT.



**Figure 3** : la biosynthèse des hormones thyroïdiennes

Les hormones T3 et T4 se forment au sein de la thyroglobuline par couplage MIT + DIT ou DIT + DIT. La thyroglobuline est stockée dans le colloïde qui constitue une réserve

d'hormones thyroïdiennes correspondant aux besoins de 30 à 90 jours. La thyroïde contient 10 à 20 mg d'iode. La dégradation enzymatique de la thyroglobuline libère quotidiennement environ 10 mg de T3 et 100 mg de T4 qui passent dans le plasma. (**Figure 4**)



**Figure 4:** les étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes au niveau du follicule thyroïdien (TPO : thyroperoxydase ; DIT : monoiodotyrosine ; T4 : thyroxine ; Tg : thyroglobuline ; MIT : diiodotyrosine ; T3 : triiodothyronine)

#### **4. Les effets des hormones thyroïdiennes:**

Ces effets sont multiples :

- **Effets d'ordre général** : augmentation de la production de la chaleur, d'énergie, de la consommation en oxygène avec une élévation du métabolisme de base.
- **Effets sur tissu-spécifiques** :
  - \*Cardiovasculaire (vasodilatation), avec une augmentation du débit cardiaque.
  - \*sur le développement neuronal des fœtus (système nerveux).
  - \*modulation de la concentration en calcium du réticulum sarcoplasmique (Muscle squelettiques).
  - \*Augmentation du remodelage osseux au profit de l'ostéoclasie,

\*stimulation de la lipogénèse et de la lipolyse, et la stimulation de la néoglucogénèse et de la glycolyse.

\*Effet hypophysaire : diminution de transcription du gène de TSH.

## **II. La dysthyroïdie**

Les dysfonctionnements de la glande thyroïde ont des répercussions multiples sur la santé, principalement au niveau du cœur, du poids, du système digestif, de la température corporelle, de la peau et sur le caractère. Les maladies de la thyroïde sont nombreuses et peuvent conduire à un manque (hypothyroïdie) ou au contraire à un excès d'hormones thyroïdiennes (hyperthyroïdie). Dans certains cas, la thyroïde peut augmenter de volume et former un goitre. Elle peut également être le siège du développement de nodules qui correspondent le plus souvent à un kyste ou adénome bénin et plus rarement à un cancer de la thyroïde. Un nodule ou un goitre peut se former en dehors de toute anomalie du taux des hormones thyroïdiennes.

### **A. Hyperthyroïdie :**

L'hyperthyroïdie est une manifestation clinique englobant plusieurs maladies spécifiques. C'est la conséquence d'un hyperfonctionnement autonome de tout ou une partie du parenchyme thyroïdien caractérisé par un hypermétabolisme et un taux élevé d'hormones thyroïdiennes circulantes. L'hyperthyroïdie affecte 8 femmes pour un homme, c'est une maladie très incommode car les symptômes affectent la qualité de vie des personnes atteintes.

Les symptômes sont surtout nerveux (anxiété, agitation, irritabilité, tremblement des mains) et cardiaques (palpitations, tachycardie, extrasystoles).

### **1. La physiopathologie :**

Hyperthyroïdie a des origines très diverses et multiples, elle est due soit à une :

#### **a) Augmentation de la synthèse des hormones thyroïdiennes :**

Elle s'accompagne d'une augmentation de la captation iodée, qui peut être mise en évidence par une scintigraphie à l'iode 131.



❖ **Dans la maladie de Basedow**, maladie auto-immune : toutes les cellules thyroïdiennes sont stimulées par des anticorps qui activent le récepteur de la TSH. Ces anticorps sont des agonistes du récepteur de la TSH . Ils se lient au récepteur de la TSH et l'activent, entraînant ainsi, une stimulation de la captation iodée, de la synthèse hormonale (hyperthyroïdie), de la prolifération cellulaire folliculaires (goitre), et de la vascularisation, ainsi que la production d'hormones thyroïdiennes, et plus particulièrement de la T3 par rapport à la T4. La fraction de T3 qui est normalement sécrétée par la glande thyroïde est de 20% alors que lors la maladie de Basedow elle augmente à environ un tiers. Le phénomène peut être visualisé par la scintigraphie qui montera une captation de l'iode dans toute la thyroïde.

❖ **Dans le nodule toxique ou le goitre multinodulaire toxique**. Seules les cellules ou certains des nodules, lors d'une tumeur vésiculaire thyroïdienne, sont capables de sécréter des hormones thyroïdiennes et de proliférer indépendamment de la stimulation par la TSH. Ceci s'explique par la présence dans les cellules tumorales d'une mutation activatrice du gène de récepteur de la TSH.

Lorsque la tumeur est suffisamment volumineuse (généralement >2 cm) ceci se traduit par un taux de T4 et T3 circulants élevés et TSH faible (indéetectable).

❖ **La thyroïdite silencieuse**: Affection auto-immune (anticorps anti-TPO élevés) rare qui survient dans les 6 mois après une grossesse. Dans ce cas il y'a absence de syndrome inflammatoire clinique et biologique. La palpation montre un corps thyroïde légèrement hypertrophie.

❖ **Une surcharge iodée** peut induire une augmentation de la synthèse d'hormones thyroïdiennes par des tissus thyroïdiens pathologiques.

❖ **La thyrotoxicose** est liée à une augmentation de la synthèse des hormones thyroïdiennes qui sont sensibles aux antithyroïdiens de synthèse (ATS), et est capable de stimuler la fonction thyroïdienne, qui agit en inhibant l'enzyme TPO. En cas de surcharge iodée, l'efficacité des ATS est diminuée.

**b) Destruction des vésicules thyroïdiennes avec libération des hormones préformées**

La destruction vésiculaire peut être due à une infection virale (thyroïdite subaiguë), ou à un phénomène auto-immune (thyroïdite subaiguë, thyroïdite silencieuse, thyroïdite induite par l'interféron). Elle se rencontre aussi dans certaines thyrotoxicoses induites par l'amiodarone.

**c) Administration exogène d'hormones thyroïdiennes**

Iatrogène : traitement par lévothyroxine dans le cas de surdosage ou suicide. Là aussi une thyrotoxicose sans hyperthyroïdie.

**2. Les manifestations cliniques**

C'est l'association de plusieurs troubles qui évoque le diagnostic. Par ordre de fréquence décroissant on peut citer :

✓ **Troubles cardiovasculaires :**

Au cours des hyperthyroïdies, des études échocardiographiques ont mis en évidence [7] :  
Une augmentation de la fréquence cardiaque (FC) (au repos et à l'effort) et de la masse musculaire du ventricule gauche (VG).

✓ **Troubles neuropsychiques :**

- Nervosité excessive, agitation psychomotrice, labilité de l'humeur.
- Tremblement fin et régulier des extrémités et fatigue générale.

✓ **Thermophilie :**

Avec une hypersudation, mais chaudes et moites.

✓ **Amaigrissement :**

- Rapide et souvent important ;
- Contrastant avec un appétit conservé ou augmenté (polyphagie)
- Rarement prise paradoxale de poids.

✓ **Polydipsie**

Conséquence de l'augmentation de la production de la chaleur

✓ **Amyotrophie :**

Diminution de la force musculaire.

✓ **Augmentation de la fréquence des selles**

Par accélération de transit, avec parfois des véritables diarrhées motrices, les vomissements, occlusion intestinale sont fréquents et aggravent la déshydratation secondaire à l'hyperthermie, en raison des perturbations métaboliques qu'elles entraînent.

✓ **Trouble oculaire :**

Rétraction de la paupière supérieure découvrant l'iris avec exophtalmie. Ces troubles sont surtout rencontrés lors de la maladie de basedow. L'ophtalmopathie est présente chez 50 % des patients atteints de la maladie (**figure 6**).



**Figure 6** : exophtalmie basedowienne

- ✓ Gynécomasties chez l'homme, rarement troubles des règles chez la femme, mais la fertilité est habituellement conservée.

**3) Examens complémentaires :**

Ils se basent sur :

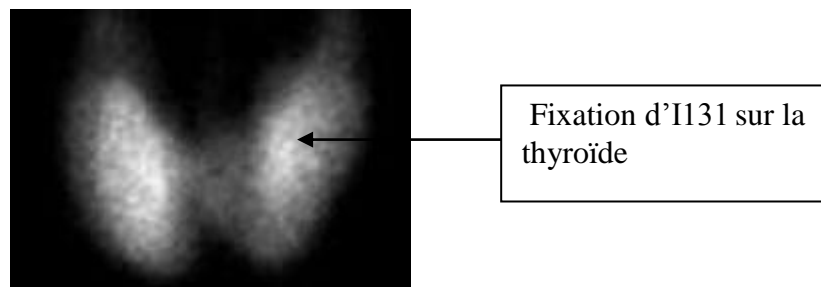
- ✚ **l'échographie** qui reste incontournable pour préciser les caractéristiques de la thyroïde, montrant une glande globalement hypoéchogène et très vascularisée (**figure 7**).



**Figure 7** : la technique de l'échographie

L'échographie thyroïdienne est un examen simple, non invasif très utile pour l'évaluation et le diagnostic de la pathologie thyroïdienne et en particulier des nodules.

✚ **la scintigraphie** : montre une hyperfixation diffuse et homogène de l'isotope, c'est une technique d'imagerie médicale qui procède par l'administration dans l'organisme d'I131 afin de produire une image médicale, par la détection des rayonnements émis par ces isotopes après captation par les organes à examiner.



**Figure 8**: la scintigraphie de la glande thyroïdienne

✚ **la mesure des anticorps** anti récepteur de la TSH.

✚ **Le dosage de la TSH sérique** est à réaliser en première intention [8, 9,10, 11].dans les formes typiques d'hyperthyroïdie, la concentration de TSH est effondrée, inférieure à 0,02 mU/l. Elle constitue le test le plus sensible et le plus spécifique des dysfonctions primitivement thyroïdiennes.

De plus, la baisse de la TSH constatée lors du 1er et 2ème trimestre de la grossesse, est non spécifique, en raison de l'activité thyroïdostimulante de l'hormone chorionique placentaire (HCG). Chez les patients hospitalisés, et en mauvais état général, soumis aux corticoïdes et

aux dopaminergiques, les taux de TSH peuvent être abaissés, indépendamment de toute maladie thyroïdienne.

✚ **Le dosage des hormones thyroïdiennes** permet d'apprécier le degré d'hyperthyroïdie, de préciser l'étiologie (hyperthyroïdies à T3, à T4), et d'assurer le suivi du traitement. Les formes libres de T3 et de T4 sont pratiquées en cas d'abaissement de la TSH. Il existe une bonne corrélation entre l'élévation des taux hormonaux et la symptomatologie de l'hyperthyroïdie.

✚ **Les anticorps antithyroïdiens** (ACAT) : sont au nombre de trois les principaux types sont :

- Les anticorps antiperoxydase thyroïdienne (anti-TPO),
- les anticorps antithyroglobuline (anti-Tg) qui sont des marqueurs d'une éventuelle rechute de cancer thyroïdien (opéré, irradié),
- et les anticorps antirécepteur de la TSH (anti-RTSH ou TRAb ou TRAK).

✚ **Autre dosages** : La Tg et l'iodure des 24 heures peuvent aider au diagnostic étiologique d'une hyperthyroïdie, lorsqu'on évoque respectivement une thyrotoxicose factice (thyroglobuline effondrée) ou une hyperthyroïdie par surcharge iodée (iodure des 24 heures élevée).

#### **4. Traitement**

Le traitement de l'hyperthyroïdie dépend de son étiologie. Le plus souvent, il s'agit de la maladie de Basedow ou d'une autonomisation de zones de parenchyme thyroïdien, et les traitements sont bien connus : soit les antithyroïdiens,  $^{131}\text{I}$ , chirurgie. Dans les autres hyperthyroïdies, le choix du traitement est plus délicat: selon que la synthèse hormonale a eu lieu ou pas dans la thyroïde. Durant la phase thyrotoxique, les ATS seront plus ou moins efficaces,  $^{131}\text{I}$  sera ou non possible. D'autres possibilités thérapeutiques, telles que la corticothérapie, sont parfois utiles.

Le traitement de l'hyperthyroïdie à plusieurs objectifs:

- Diminuer le taux circulant d'hormones thyroïdiennes;
- Antagoniser leur action périphérique;
- Traiter les défaillances systémiques,
- Rechercher et éliminer le facteur déclenchant.

#### **4.1 Traitement diminuant les effets des hormones thyroïdiennes**

- **Repos**,
- **Sédatifs** : **benzodiazépines** si nécessaires, mais jamais la prescription ne doit dépasser un mois (accoutumance)
- **Bêtabloquants** : Ce traitement adjuvant est utile car il agit rapidement sur la composante sympathique de la thyrotoxicose et permet d'atteindre l'action des ATS. Le propranolol (Avlocardyl®) est le bêta-bloquant de choix car il réduit la transformation périphérique de T4 en T3 par inhibition de la monodéiodase. Il est contre indiqué en cas de poussée d'insuffisance cardiaque.

#### **4.2 Médicaments inhibant la production des hormones thyroïdiennes**

##### • **Antithyroïdiens de synthèse (ATS)**

Les ATS pénètrent la cellule thyroïdienne et interfèrent avec le métabolisme intrathyroïdien de l'iode et l'hormonogénèse thyroïdienne. Les ATS les plus utilisés se divisent en deux groupes :

- 1) Carbimazole (néomercazole, et Benzyl thioracile),
- 2) propylthiouracile sont des Substances antithyroïdiennes de synthèse (ATS).

\***Mode d'action** : inhibent la TPO, enzyme qui contrôle l'incorporation d'iode sur les résidus tyrosine de la thyroglobuline, et leur couplage. Les ATS empêchent la synthèse de nouvelles hormones mais n'inhibent pas la libération des hormones préformées. L'ATS agit en compétition avec  $I^-$ , d'autant plus que la posologie est élevée. L'iodure, à certaines concentrations, peut s'opposer à l'action des ATS en protégeant la TPO contre son inactivation par les ATS. Le propylthiouracile (PTU) a en plus, une action d'inhibition de la conversion T4 en T3. Ce traitement peut présenter des effets indésirables.

##### • **Autre médicaments inhibant la production des HT**

- ✓ **Iode stable** : Ce traitement historique bloque la synthèse des hormones thyroïdiennes par saturation. Il inhibe la conversion de T4 en T3. Son action rapide est suivie d'un échappement au bout de quelques semaines (effet Wolf-Chaikoff). Aussi, l'iode n'est guère plus utilisé qu'en préparation à la thyroïdectomie sous forme de solution à 5% car il a la réputation de raffermir et de diminuer la vascularisation des goitres.

**\*Effets secondaires :**

Il peut y avoir des éruptions cutanées, une inflammation douloureuse des glandes salivaires, une sensation de goût métallique, des vomissements et des douleurs gastriques. Ces complications s'arrêtent à l'arrêt du traitement.

- ✓ **Corticoïdes** : Ils inhibent aussi la conversion T4/T3. Et peuvent également inhiber la destruction vésiculaire de certaines formes de thyroïdite.
- ✓ **Perchlorate de potassium** inhibe la captation iodée.
- ✓ **Lithium** : employé sous forme de carbonate de lithium, inhibe la protéolyse de la thyroglobuline. Il a été préconisé dans le traitement de l'hyperthyroïdie.

**4.3. Traitement par iode 131 :**

Il s'agit également d'un traitement radical, non agressif permettant de contrôler l'hyperthyroïdie chez 80-90% des patients en huit semaines [12]. L'administration d'I 131 par voie buccale à lieu au service de médecine nucléaire, selon un protocole de radioprotection précis. Il a pour but de détruire la thyroïde par irradiation interne. Ce traitement est simple, facilement réalisable, et sans danger. Ses effets secondaires se résument à une réaction inflammatoire cervicale rarement observée, et ceci uniquement dans le cas d'hyperthyroïdies diffuses.

Il entraîne une hypothyroïdie secondaire dans plus de 50% des cas en quelques mois ou années. Le délai d'action est de l'ordre d'un mois. La grossesse et l'ophtalmopathie basedowienne évolutive sont les principales contre-indications. En revanche dans certains cas, l'hyperthyroïdie persiste, nécessitant de réaliser une deuxième dose de radio-iode (**figure9**)



**Figure 9:** gélule d'iode radioactive

#### **4.4. La chirurgie :**

Une thyroïdectomie totale ou subtotale peut être parfois nécessaire. C'est le traitement de choix de la thyrotoxicose liée au goitre toxique qui reste habituellement réfractaire au traitement médical combinant l'ATS et les  $\beta$ -bloquants. Par ailleurs, cette procédure comporte des risques d'hyperparathyroïdie et des lésions récurrentielles dans 1 à 2% des cas. L'hypothyroïdie sera substituée par l'hormonothérapie thyroïdienne.

#### **4.5. Plasmaphérèse et hémoperfusion :**

Ces techniques ont été proposées comme traitements d'exception dans la prise en charge de la thyrotoxicose. Ce traitement repose sur l'épuration des hormones thyroïdiennes. Cependant ces techniques n'ont été décrites que dans des cas anciens cliniques [13, 14, 15, 16,17].avec un doute, autant sur leur indication que sur leur efficacité réelle [18,19].

### **B-Hypothyroïdie :**

#### **1. Définition :**

C'est un syndrome caractérisé par une carence en hormones thyroïdiennes et ses effets périphériques. L'hypothyroïdie est moins fréquente, à l'inverse de l'hyperthyroïdie, elle s'installe de façon lente et progressive. Plus courant chez les femmes de plus de 50 ans, l'hypothyroïdie peut avoir une origine périphérique due à l'hypofonctionnement de la glande thyroïde ou centrale (dysfonctionnement de l'axe thyroïdienne. Elle est favorisée par le post-partum et les antécédents familiaux auto-immunes,

#### **2. Physiopathologie :**

Ensemble des manifestations liées à l'insuffisance, l'imperfection ou la non utilisation de la sécrétion thyroïdienne.

##### **2.1. Origine auto-immune**

Les insuffisances thyroïdiennes auto-immunes sont due à :



**a. Des anticorps anti peroxydase (TPO) :**

1. **Thyroïdite de HASHIMOTO,**

Elle est accompagnée de goitre avec infiltration lymphoplasmocytaire de la glande. Elle touche surtout la femme d'âge moyen et s'accompagne de titres très élevés d'anticorps anti-TPO, plus accessoirement d'anticorps anti-tg. La thyroïdite de Hashimoto peut être associée ou succéder à une maladie de Basedow, ce qui explique l'évolution spontanée de certaines hyperthyroïdies basedowiennes vers l'insuffisance thyroïdienne.

2. **La thyroïdite atrophique (ou « Myxoedème idiopathique »).**

Elle s'accompagne d'une atrophie de la glande thyroïde et touche surtout la femme âgée. Les anticorps anti-TPO sont présents à un titre moins élevé.

3. **Thyroïdite du post partum,** avec hypothyroïdie précédée ou non d'une phase transitoire d'hyperthyroïdie. Elle est souvent peu symptomatique mais serait fréquente. Elle est généralement spontanément régressive.

4. **Origine iatrogène :** des cytokines (interféron  $\alpha$  et  $\gamma$ ) déclenchent parfois une réaction auto-immune thyroïdienne avec le plus souvent hypothyroïdie.

**b. Des anticorps bloquants le récepteur de la TSH**

Certains des anticorps en se fixant sur le récepteur de la TSH (TBII) peuvent le stimuler et créer une maladie de Basedow, mais beaucoup plus rarement le bloquer et entraîner alors une hypothyroïdie.

**2.2. Carence iodée :**

C'est la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie dans les zones de grande carence iodée. Elle est responsable d'insuffisance thyroïdienne grave existant dès la vie intra utérine quand la mère est également carencée, avec goitre volumineux et des troubles neurologiques irréversibles.

### **2.3. Chirurgie**

On peut procéder à la thyroïdectomie totale pour un cancer ou subtotale en cas de maladie de Basedow, l'insuffisance thyroïdienne peut survenir quelques années après la chirurgie.

Elle est en fait souvent due au développement d'une thyropathie auto-immune.

### **2.4. Radiothérapie cervicale externe :**

L'hypothyroïdie est fréquente après une irradiation dans le cas du Maladie de Hodgkin, cancer ORL. Celle-ci est due à une destruction de la glande ou à l'induction d'une thyropathie auto-immune par l'irradiation.

### **2.5. Radiothérapie métabolique par I 131**

C'est l'effet secondaire attendu d'une IRA thérapie dans la maladie de Basedow. Il est due à :

#### ***a. Une mutation du récepteur de la TSH***

Responsable non plus d'une activation constitutive du récepteur comme dans certaines hyperthyroïdies, mais de son blocage. Cette affection génétique est exceptionnelle.

#### ***b. Des mutations du récepteur aux hormones thyroïdiennes :***

Syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes. Il peut être responsable d'une hypothyroïdie (avec TSH et T4L élevées), mais il est le plus souvent asymptomatique et est découvert lors d'une enquête familiale.

### **2.6 .La surcharge iodée**

L'administration d'importantes quantités d'iode à des sujets normaux entraîne une augmentation de la production hormonale, puis une inhibition transitoire de la synthèse hormonale qui est observée après 48 heures. Cette inhibition aiguë de la production hormonale, décrite par Wolff et Chaikoff, et liée à l'augmentation du contenu intrathyroïdien en iode altérant son organification. Ce trouble acquis de l'organification a été longtemps attribué à une saturation des sites actifs de la TPO, qui une enzyme clé de l'oxydation de l'iodure et leur organification (formation des mono- et diiodotyrosines).

## **3. Signes cliniques**

Les manifestations cliniques sont très différentes selon le degré de gravité et selon la période plus ou moins longue où l'hypothyroïdie a pu se manifester. Actuellement, grâce au dosage relativement systématique de la TSH sérique, elle est plus fréquemment possible de la diagnostiquer à un stade précoce. Les signes les plus fréquents sont :

✓ **Signes cutané-muqueux** : l'hypothyroïdie occasionne une infiltration cutané-muqueuse ferme et élastique. La peau devient épaisse, froide et pâle (vasoconstriction et anémie). Elle est sèche et squameuse (diminution de la sécrétion des glandes sébacées et sudoripares), la cicatrisation est lente. et les lèvres sont cyanosées. L'atteinte prédomine au niveau des paupières, et peut toucher la face dorsale des mains et des pieds. L'infiltration des muqueuses par atteinte du pharynx se traduit par des vertiges, une voix rauque et des ronflements. L'ensemble de ces signes constitue le myxoedème.

✓ **Signes généraux** : Asthénie jusqu'à apathie, diminution de la température corporelle et Prise de poids.

✓ **Signes cardio-vasculaires** : elle occasionne une diminution du débit cardiaque au repos, et une Bradycardie-Hypotension. Les résistances périphériques augmentent au repos (mais diminuent à l'effort) et la vascularisation des tissus diminue.

En cas d'hypothyroïdie profonde et ancienne, la silhouette cardiaque est augmentée et ceci est dû à l'infiltration du péricarde [20].

✓ **Signes musculaires** : les muscles se contractent plus lentement, surtout lors de l'exposition au froid. Ils peuvent être hypertrophiés ou au contraire atrophiques, une faiblesse musculaire,

✓ **Signes neurologiques** : Le ralentissement intellectuel est important et constant : il existe une lenteur de l'idéation et de l'élocution, des troubles de mémoire, d'attention et une somnolence diurne et paresthésie des extrémités, et un syndrome dépressif.

✓ **Signes endocriniens** : l'hypothyroïdie peut occasionner des troubles des règles chez la femme, liée à une hyperprolactinémie.

✓ **Signes digestifs** : le transit est ralenti, favorisant une constipation.

✓ **Complications respiratoires** : On peut noter des apnées du sommeil. Dans l'hypothyroïdie franche, on note une hypoventilation

✓ **Palpation thyroïdienne** : Les caractéristiques cliniques de la palpation de la glande thyroïde dépendent de la cause de l'hypothyroïdie. La thyroïde peut être augmentée de volume (maladie de Hashimoto) ou à peine palpable (thyroïdite atrophique). Elle est souvent ferme et hétérogène et pseudonodulaire (maladie auto-immune thyroïdienne).

## **4. Examens complémentaires**

### **4.1. Biologique non spécifique**

✚ **Hémogramme et coagulation** : L'hypothyroïdie s'accompagne d'une diminution de l'érythropoïèse, favorise une anémie modérée normocytaire et normochrome, elle peut être associée à un déficit en vitamine B<sub>12</sub>. Avec des troubles de la coagulation, résolutifs sous traitement de l'hypothyroïdie [21].

✚ **Anomalies métaboliques** : Les modifications du métabolisme lipidique occasionnent une hypercholestérolémie (élévation du [LDL]) et une hypertriglycémie réversible sous traitement. Il est préconisé de doser la TSH lors de la découverte d'une dyslipidémie.

✚ **Autres** : Les enzymes musculaires (CPK) peuvent être élevées de même que les enzymes hépatiques.

### **4.2. Hormonologie thyroïdienne**

✚ **Dosage de la thyroïdostimuline** : En cas d'hypothyroïdie, le dosage de la TSH doit être effectué en première intention. Une TSH élevée évoque une hypothyroïdie primaire, exceptionnellement une hypothyroïdie d'origine hypothalamique.

✚ **Dosage de thyroxine libre (T4L)** : La découverte d'une élévation de la TSH doit être contrôlée et associée à un dosage d'hormone thyroïdienne libre (T4L). Si la TSH est élevée, la baisse de la T4L confirme l'hypothyroïdie et permet d'en apprécier la profondeur. Si

la T4L est normale, il s'agit alors d'une hypothyroïdie infraclinique. Il n'y a pas lieu d'effectuer le dosage de T3L.

✚ **Dosage des anticorps antithyroïdiens** : Les anticorps antithyroïdiens aident au diagnostic de maladie auto-immune thyroïdienne. Les anticorps antithyropéroxydase (TPOAb) constituent un test biologique plus sensible que les anticorps antithyroglobuline (TgAb).

✚ **Iode** : L'iodémie ou l'iodurie permettent d'évoquer le diagnostic d'hypothyroïdie par surcharge iodée.

✚ **Échographie thyroïdienne** : Elle aide au diagnostic étiologique de l'hypothyroïdie. En cas de maladie auto-immune thyroïdienne, le parenchyme est classiquement hétérogène, hypoéchogène, et une vascularisation variable selon le stade évolutif de la thyroïdite. On décrit des zones pseudonodulaires. La thyroïde est augmentée de taille en cas de thyroïdite de Hashimoto et est au contraire de petite taille en cas de thyroïdite atrophique.

## **5. Le traitement**

Le traitement d'une hypothyroïdie repose sur la prise quotidienne d'hormones thyroïdiennes (lévothyroxine). Ce traitement, qui devra souvent être poursuivi tout au long de l'existence, et n'entraîne aucun effet indésirable, puisqu'il ne fait que remplacer une hormone manquante. Néanmoins, une surveillance biologique (prise de sang) et clinique régulière est nécessaire pour dépister un surdosage ou un sous-dosage. La LT4 est le traitement substitutif de choix. Sa demi-vie est de l'ordre de 8 jours et une seule prise quotidienne est suffisante. Les doses sont fonction du degré de l'hypothyroïdie, du but thérapeutique recherché et du poids du patient. Elles varient de 75 à 200 µg/j. Dans l'hypothyroïdie primaire, l'ajustement se fait sur la valeur de TSH.

Il est conseillé de prendre la médication à jeun, de façon à éviter les interférences avec la prise d'un repas copieux. Le traitement de l'hypothyroïdie dépendra de différents facteurs, à savoir l'âge, la présence ou non d'anticorps anti-Peroxydase élevés, grossesse, la suspicion de maladie cardiovasculaire et la présence d'autres maladies auto-immunes associées [22,23].

-**Un suivi médical** (comprenant un test sanguin) à lieu généralement quelques mois après le début du traitement, puis chaque année. Il permet de vérifier que la dose administrée convient

toujours aux besoins de l'organisme. Quant aux inflammations thyroïdiennes ou thyroïdites, elles requièrent généralement un traitement anti-inflammatoire, ou par cortisone.

-**Un goitre simple** peut être traité par l'administration d'hormones thyroïdiennes qui mettra la glande au repos. Notons que parfois une ablation partielle est nécessaire lorsque le goitre est trop volumineux et entraîne une modification de la voix ou une gêne respiratoire.

-**La présence de nodules** nécessite généralement une intervention chirurgicale. Et ceci soit parce que leur volume est important, ou soit parce qu'ils risquent d'être cancéreux.

Dans la grande majorité des cas, le nodule est bénin et seule une petite portion de la glande est enlevée. Mais quand le nodule est froid et la tumeur maligne, on recourt généralement à l'ablation totale, ou partielle de la glande. Cela suffit généralement à assurer la guérison. Parfois, ce traitement est suivi par l'administration d'iode radioactif, utilisé pour détruire le tissu thyroïdien restant et diminuer le risque de récurrence.

### **C. La thyroïdite médicamenteuse :**

Il s'agit d'un dysfonctionnement de la thyroïde provoqué par la prise des médicaments. Il existe plusieurs médicaments inducteurs de maladies de la thyroïde : produits iodés (amiodarone), lithium, inhibiteurs des tyrosines kinases utilisés en oncologie comme le Sunitimib, ainsi, la chimiothérapie, les cytokines (cas fréquent, surtout chez la femme, et qui apparaît en moyenne après 1 an de traitement comme l'interféron alpha) et Bexarotène utilisé pour le traitement du lymphome cutané.

Sur l'ensemble de médicaments prescrits inducteurs d'une thyroïdite nous sommes intéressés à 3 types de thérapies : l'amiodarone, l'interféron et la chimiothérapie

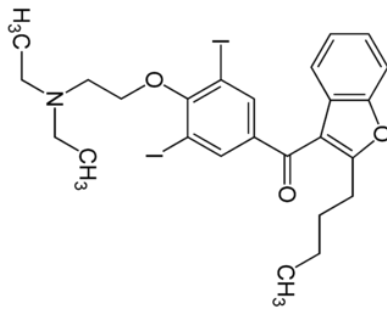
#### **Les traitements perturbant le fonctionnement de la thyroïde :**

##### ***a) Cas de l'amiodarone***

L'amiodarone (Cordarone™) est un dérivé iodé du benzofurane (structure proche de celle des iodothyronines), il est prescrit dans le traitement des troubles du rythme cardiaque notamment supra ventriculaires et/ou dans un objectif antiangineux. L'amiodarone est un médicament [antiarythmique](#) de classe III selon la classification de Vaughan-Williams. Elle renferme 2 atomes d'iode par molécule, ce qui correspond pour un comprimé de 200 mg à une prise de 6 mg d'iode (environ 40 fois la quantité d'iode ingérée par jour). Sa durée de vie est

voisine de 100 jours, ce qui signifie des effets prolongés sur la thyroïde et un relargage possible jusqu'à 1'an après l'arrêt du traitement.

Les patients traités par l'amiodarone restent en euthyroïdie tant que la glande thyroïde s'adapte à la surcharge iodée (entre 30 et 40 % des patients). Au cours des 3 premiers mois, on observe une baisse de la LT3 et une augmentation de la LT4 et de la TSH.



**Figure 10** : structure chimique de l'amiodarone

**\* Mode d'action :**

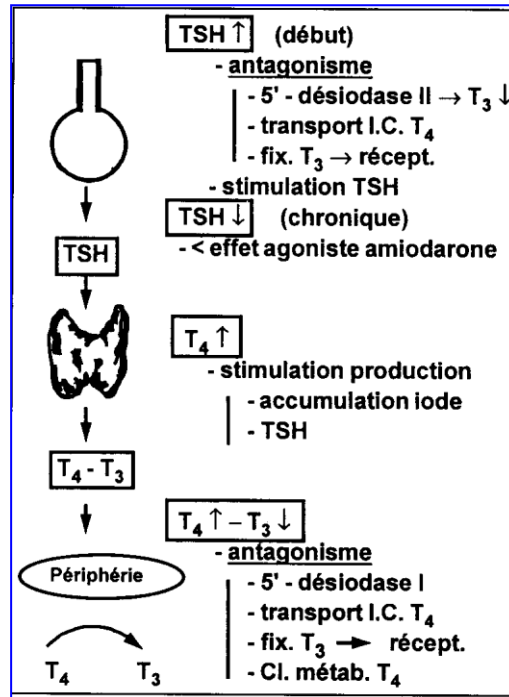
Le mode d'action de l'amiodarone est multiple. Il peut être sur une prédominance du blocage fonctionnel, ou au contraire une thyrotoxicose :

✓ **Au niveau thyroïdien**, l'amiodarone agit essentiellement par un effet Wolff-Chaikoff lié à la surcharge iodée. L'augmentation de l'organification de l'iode et la stimulation de la production hormonale par augmentation du contenu de la thyroïde en iode, sont contre balancés par un blocage de la sortie hormonale [24]. Celui-ci, habituellement transitoire, peut se prolonger et être à l'origine de l'hypothyroïdie. A l'inverse, lorsque le freinage de la sortie hormonale est insuffisant, l'augmentation de leur production aboutit à une hyperthyroïdie.

✓ **Au niveau hypophysaire**, l'augmentation de la TSH liée à l'hypothyroïdie pourrait être accentuée par une compétition entre l'amiodarone et la T3 vis à vis du récepteur de la T3 [25].

✓ **Au niveau de la périphérie**, le principal effet de l'amiodarone est l'inhibition de la 5'-désiodase de type 1, qui transforme la T4 en T3 et intervient dans le catabolisme de la rT3. De plus, son principal métabolite, la déséthylamiodarone, entrerait en compétition avec la T3 au niveau de son récepteur dans la plupart des tissus [26].

Enfin, l'importante augmentation des acides gras libres sous l'effet de l'amiodarone entraîne une diminution de la liaison de la T4 à ses protéines vectrices [27], avec pour conséquence, une élévation de la T4L circulante (**Figure 11**).



**Figure 11** : le mode d'action d'amiodarone

### **b.cas L'interféron alpha**

L'interféron alpha est une cytokine produit par les leucocytes ayant des propriétés antivirales. Il inhibe la multiplication des cellules par modification du cycle cellulaire, Il possède une action immuno-modulatrice par stimulation rétroactive des macrophages, modulation de la cytotoxicité directe et de la sécrétion des anticorps. Ils sont utilisés depuis quelques années dans le traitement de l'hépatite C, et en oncologie. Il est susceptible d'induire des maladies autoimmunes, et en particulier une dysthyroïdie dans 12% des cas.



### **c. Cas de la chimiothérapie :**

Elle consiste à administrer des médicaments qui détruisent les cellules cancéreuses. Le rythme et la durée du traitement varient en fonction de chaque cancer, de chaque patient et du protocole établi au cours de la réunion de concertation pluridisciplinaire.

Elle est destinée à diminuer au maximum le risque de réapparition de la maladie. La chimiothérapie est le plus souvent effectuée après l'intervention chirurgicale.

Sa durée est variable : Elle dure habituellement 6 mois pour le cancer du sein, mais en cas de récurrence de la maladie et/ou lors de l'apparition de métastases, le traitement peut se prolonger plus longtemps.

Les effets indésirables de ce traitement sont nombreux et graves parmi eux on note des cas rares de thyroïdite. Le mécanisme responsable de cette pathologie est mal connu.

### **d. Autres médicaments inducteurs de thyroïdite :**

#### **\*Cas de lithium :**

Largement utilisé, en psychiatrie, en particulier dans le traitement des psychoses maniacodépressives, le lithium agit, au niveau de la thyroïde, sur les mêmes cibles que les antithyroïdiens de synthèse. Il inhibe la captation de l'iodure, bloque le couplage des iodotyrosines, altère la structure de la thyroglobuline et inhibe la sécrétion des hormones thyroïdiennes. La conséquence en est, chez certains patients, l'apparition d'une hypothyroïdie avec goitre.

Les deux sont facilement corrigés par l'adjonction d'un traitement substitutif. Le lithium n'induit pas l'apparition d'auto-anticorps anti-TPO mais provoque une élévation du titre d'anticorps préexistants.

#### **\*Bexarotène (ligand du récepteur rétinol X)**

Ce médicament est utilisé pour le traitement du lymphome cutané réfractaire à cellules T. Il interagit avec le récepteur de la T3 et régule la transcription de la sous-unité bêta de la TSH. Il provoque une baisse de la TSH et, en cas de traitement chronique, une hypothyroïdie centrale chez la majorité des patients.

## **\*Sunitumib**

Ce médicament, inhibiteur des tyrosines kinases, est employé dans le traitement des tumeurs stromacales gastro-intestinales et des cancers avancés du rein. Il provoque dans un tiers des cas une hypothyroïdie, on évoque une destruction des tissus thyroïdiens.

### **I. Matériels et méthodes :**

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur 3 ans (2009-2011) et incluant toutes les IA admise au service d'endocrinologie de l'hôpital CHU Hassan II, Fès la. thyroïdite médicamenteuse est survenue chez les patient ayant un âge supérieur à 40 ans et diagnostiqués sur les donnés de l'anamnèse, les donnés démographiques, cliniques, para cliniques, évolutives, et thérapeutiques (le dosage hormonal et sur l'imagerie .ont été recueillies à l'admission puis analysées. Les résultats sont exprimés en chiffre, en pourcentage, ou en moyenne+/- écart type.

Le nombre des cas étudiés est de 13 malades dont :

\* Neuf présentent une hyperthyroïdie, avec :

- + Six cas sous traitement par l'amioarone et
- + Deux cas sous traitement par l'interféron.
- + Un cas lors du traitement par la chimiothérapie

\* Les quatre autres patients souffrent d'une hypothyroïdie dont

- + 3 cas lors du traitement par l'amiodarone et
- + Un cas par la chimiothérapie pour des problèmes de cancérologiques.

### **II. Observations :**

De 2009 à 2011, on constate que treize patients sont atteints d'une thyroïdite médicamenteuse. Neuf cas au cours d'un traitement par l'amiodarone, (ont été pris en charge pour une cardiopathie ischémique), deux patients sous l'interféron (pour une hépatite cirrrose) et les deux autres par la chimiothérapie (pour des problèmes en oncologie).

#### **A. Les patients présentant une hyperthyroïdie :**

##### **a. Traitement par l'amiodarone :**

Comme nous l'avons signalé auparavant, 7 cas que nous avons appelés également des observations seront discutés dans ce paragraphe. Il s'agit de personnes qui souffrent d'une

cardiopathie et qui sont traitées par l'amiodarone. Chez ces 7 personnes malades, l'amiodarone a été arrêté et substitué par Dimazol suite à un examen clinique et hormonale caractéristique d'une hyperthyroïdie.

✓ **Observation 1**

Il s'agit d'une patiente âgée de 42 ans prise en charge pour une extrasystole ventriculaire sur cardiopathie dilatée depuis 3 ans. Chez cette patiente, l'examen clinique a montré la présence d'une goitre multinodulaire (GMN) et adénopathie (ADP) cervicale lobulaire bilatérale ; alors que la valeur de TSH est abaissée.

✓ **Observation 2:**

Une Femme âgée de 58 ans sous amiodarone (1cp/j) pendant 1 an pour une cardiopathie ischémique depuis 3 ans. Chez cette patiente l'examen clinique a décelé la présence d'un nodule de 1cm sans ADP. La patiente a bénéficié d'un traitement par I<sub>131</sub> radioactif, dans le cadre thérapeutique de l'iode isotopique, il est obligatoire de maintenir une surveillance hormonale afin de dépister à temps un éventuel bascule vers l'hypothyroïdie, c'est le cas chez cette patiente. Il a eu l'apparition des signes d'hypothyroïdie cliniques suite au traitement par l'I<sub>131</sub>, pour cette raison la patiente est soumise sous Levothyrox 50 mg.

✓ **Observation 3**

C'est une patiente âgée de 70 ans traité par l'amiodarone depuis 1 an pour une cardiopathie hypertensive. Chez cette patiente, l'examen clinique n'a pas montré la présence de goitre. Cependant, l'échographie cervicale a mis en évidence la présence d'une GMHN.

Un contrôle hormonal (TSH, T4) a été demandé tous les 2 mois ainsi qu'un examen cervical pour surveiller l'état de la thyroïde.

✓ **Observation 4**

Un homme âgé de 55 ans a été pris en charge pour une cardiopathie ischémique et hypertensive. Chez ce patient, l'examen clinique a mis en évidence la présence d'un goitre. En plus du Dimazol, un traitement par la corticothérapie lui a été proposé. Le bilan Thyroïdien après l'arrêt de l'amiodarone a donné des valeurs normales.

✓ **Observation 5 :**

En plus d'une cardiopathie, ce patient (59 ans) souffre d'un diabète de type 2. La découverte d'hyperthyroïdie a été observée chez ce patient après 1an de traitement par l'amiodarone. L'examen clinique chez ce malade ne présente pas de goitre ni un ADP. Une surveillance de TSH et LT4 après deux mois et une échocervicale montre que le patient redevient à l'état d'euthyroïdie.

✓ **Observation 6**

Un patient âgé de 59 ans sous traitement par l'amiodarone pour une cardiopathie. Chez ce patient.

L'examen cervical a montré la présence d'une glande thyroïdienne de taille normale sans ADP, avec une valeur de TSHus supérieure à la valeur normale.

**b. Traitement par l'interféron**

L'interféron induit uniquement une hyperthyroïdie, chez les deux patients ce traitement a été arrêté suite à la découverte d'une hyperthyroïdie.

✓ **Observation 1:**

Une patiente âgée de 49 ans sous interféron pour une Sclérose en plaque. Chez cette patiente l'examen clinique a décelé la présence d'une glande thyroïde de taille supérieure à la normal, avec une Goitre multinodulaire.

La patiente est adressée au service de neurologie pour un traitement par le corticoïde pendant 3 mois. Un contrôle de bilan biologique est réalisé pour diagnostiquer l'évolution de l'état de la patiente.

✓ **Observation 2**

Il s'agit d'une patiente âgée de 85 ans sous traitement par l'interféron à été pris en charge pour une cirrhose du foie sur hépatite C depuis 3 ans, la scintigraphie est réalisée lors de IRA traitements montre un nodule chaude extinctif toxique de lobaire gauche, le contrôle hormonal IT4 et TSHus a été demande tous les deux mois et ainsi une IRA HT.

Le dosage de LT4 et la TSHus après deux mois a montré des résultats normaux.

### **C. Cas de la chimiothérapie :**

Un seul cas d'hyperthyroïdie induite par chimiothérapie a été observé dans notre étude :

Il s'agit d'une patiente âgée de 60 ans, sous chimiothérapie, suivie au service d'oncologie pour une Goitre multinodulaire toxique et elle a comme antécédent un diabète de type 2. Chez ce patient l'examen clinique met en évidence une augmentation de la taille de la glande thyroïde par rapport au normal, ainsi le bilan morphologique. Une échocervicale montre la présence de deux nodules hyperéchogène au niveau du lobe droit, et un autre au niveau de lobe gauche.

Le dosage hormonal montre une valeur de LT4 normal alors que la valeur de TSHus est faible.

Chez ce patient un traitement par les antiestrogènes, ainsi, un traitement radical a été proposé.

### **B. Les patients atteints d'une hypothyroïdie :**

#### **a. Traitement par l'amiodarone induit une hypothyroïdie chez 3 patients**

##### **✓ Observation 1**

Une patiente âgée de 47 ans sous l'amiodarone pour une cardiopathie. Chez cette patiente L'examen morphologique décèle la présence d'un goitre simple avec une glande de taille normal sans ADP cervical et le bilan biologique de la TSH a montré une valeur élevée par rapport à la normal.

La patiente est soumise sous levothyrox 50mg, la posologie de ce médicament est administrée d'une manière progressive (1/4cp/ j) après une semaine de traitement. Et un contrôle hormonal dans les deux mois est demandé pour cette patiente.

##### **✓ Observation 2**

Un homme âgé de 54 ans sous traitement par l'amiodarone pour une cardiomyopathie depuis 14/10/09.

L'examen morphologique chez ce patient montre une glande thyroïde de taille normale sans ADP, avec la présence d'un GMHN. Le dosage de TSH a révélé une élévation de sa valeur normal, le patient pour cette raison est mis sous Dimazol (20mg /j). Après 3 mois de traitement le patient devient en état d'euthyroïdie clinique. Un contrôle de TSH a été demandé dans chaque 3 mois.

✓ **Observation 3**

Il s'agit d'un patient âgé de 60 ans, sous traitement par l'amiodarone, il a été pris en charge pour une cardiopathie, depuis 10 ans. Chez cette personne :

-la valeur de la TSHus après examen biologique est élevée, par rapport à la normal.

-l' examen cervical met en évidence la présence d'une glande thyroïde de taille supérieure à la normal, et présente une surface régulier sans ADP.

Chez ce patient l'amiodarone a été arrêté, suite à l'apparition de signe clinique typique d'une thyrotoxicose. Il a été traité par levothyrox 50 mg :(1/4cp/j) au bout d'une semaine, et la dose à été augmenté à un 1/2 cp /j, puis 3/4 cp/j, le soir). Un contrôle des hormones thyroïdiennes est demandé tous les 2mois.

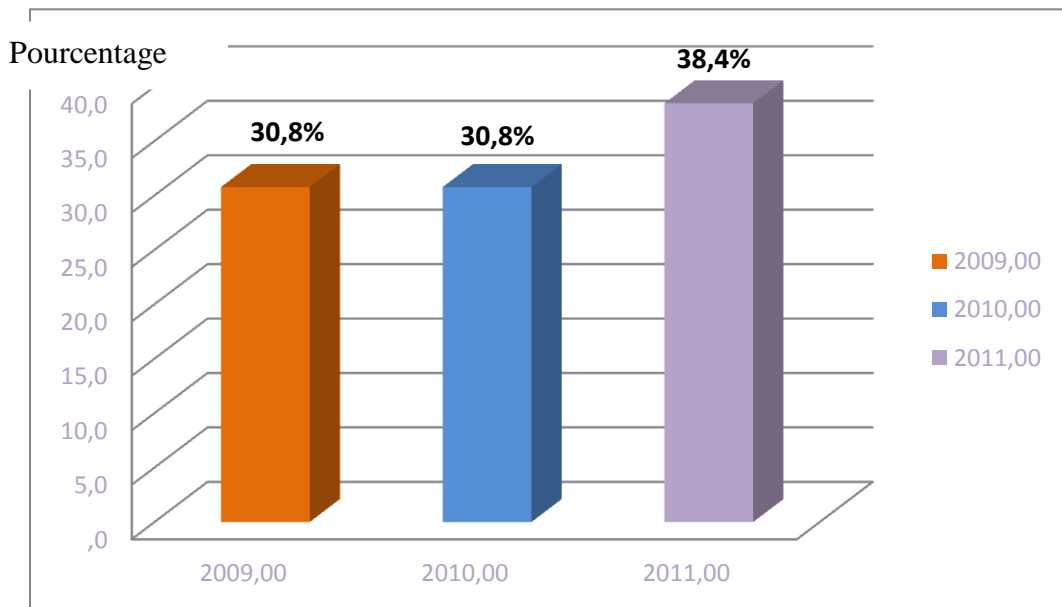
**b). Traitement par la chimiothérapie :**

Une patiente âgée de 40 ans sous chimiothérapie, suivie en service oncologie pour un cancer de sein. La patiente présente un GMN à l'examen échocervicale, avec une glande thyroïde non palpable et sans adénopathie.

La patiente a bénéficié d'un traitement par iode radioactive I131, après ce traitement l'état du patiente devient en euthyroïdie transitoire, Un contrôle du bilan biologique et un échocervicale après 3 mois a montré l'apparition des signes cliniques d'hypothyroïdie (nervosité, somnolence, constipation). Un traitement par levothyrox 25mg (1/2 cp /j) remplaçant le manque d'HT a été administré pour cette raison.

Notre étude est réalisée sur 13 patients qui sont atteints d'une thyroïdite médicamenteuse.

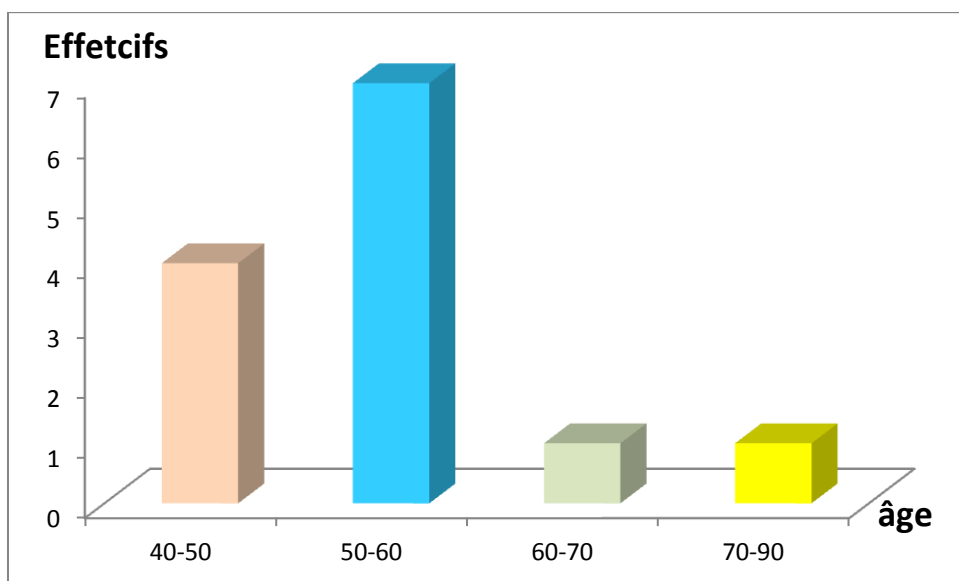
**1 la Répartition des cas observés selon les années :**



**Figure 12** : Répartition des cas selon les années

Le nombre de déclaration des patients ayant une thyroïdite médicamenteuse induite est légèrement élevé au cours de l'année 2011(38,4%) comparativement aux années 2009 et 2010 (30,8%).

**2. Répartition des patients selon l'âge :**

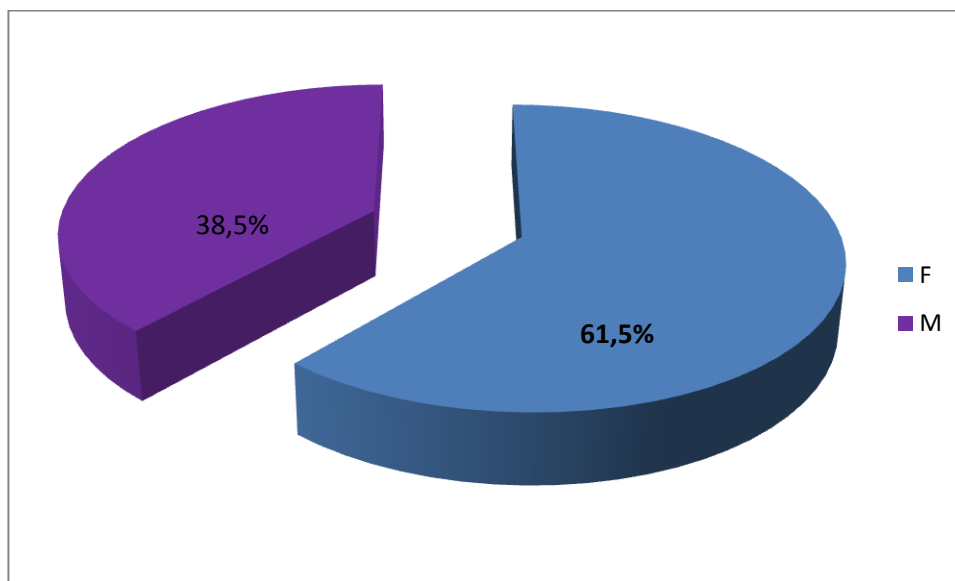


**Figure 13** : Répartition des cas selon l'âge

La tranche d'âge la plus touchée par cette pathologie est comprise entre 50 et 60 ans avec un pourcentage de 50,8%. Par contre les patients âgés de plus de 60 ans représentent le pourcentage le plus bas 7,7%.

L'âge moyen des patients calculé est de 56ans +/-11.

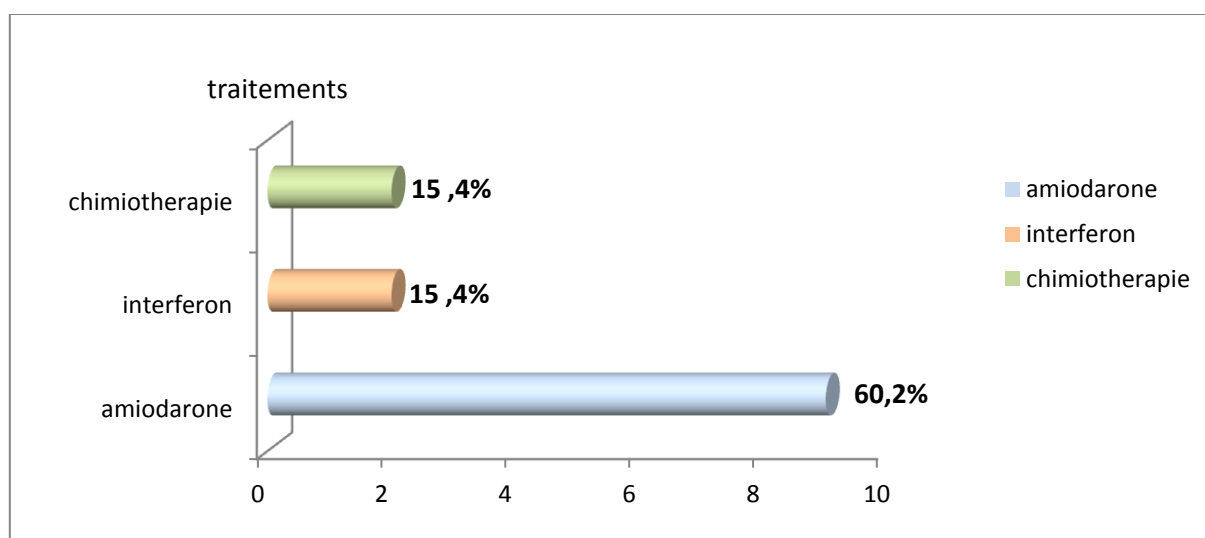
### 3. Répartition des patients selon le sexe



**Figure 14** : Répartition des cas selon le sexe

Les patients de sexe féminin souffrant de cette pathologie est beaucoup plus important (61,5%), que celui les patients de sexe masculin (38,5%).

### 4. La répartition des patients selon les traitements mis en cause :

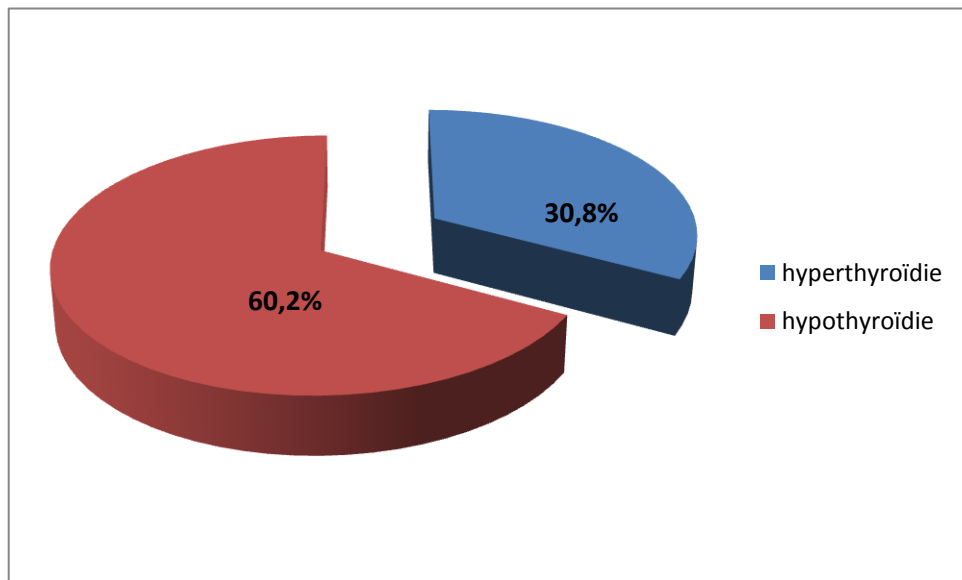


**Figure 15** : Répartition des cas selon le traitement



La classe des médicaments les plus incriminés dans les effets indésirables (figure 15) sont les antiarythmiques (amiodarone) avec (60,2%) des cas, alors que les antiviraux (interféron) et les anticancéreux (chimiothérapie) représentent (15,4%) des cas simultanément.

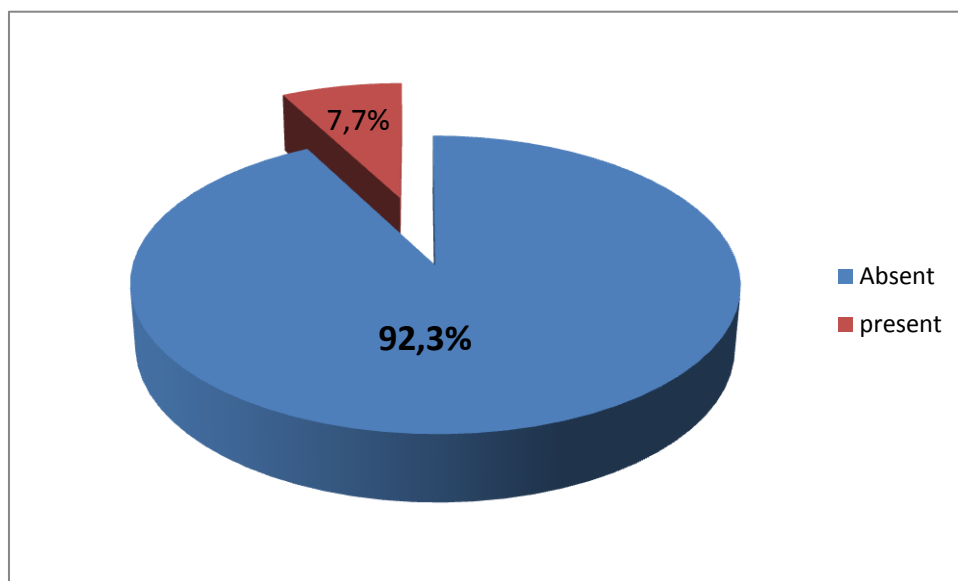
#### **5. Répartition des patients selon le type de la thyroïdite**



**Figure 16** : Répartition des cas selon la pathologie

La thyroïdite médicamenteuse la plus fréquente dans notre étude est l'hyperthyroïdie avec 62,8% des cas.

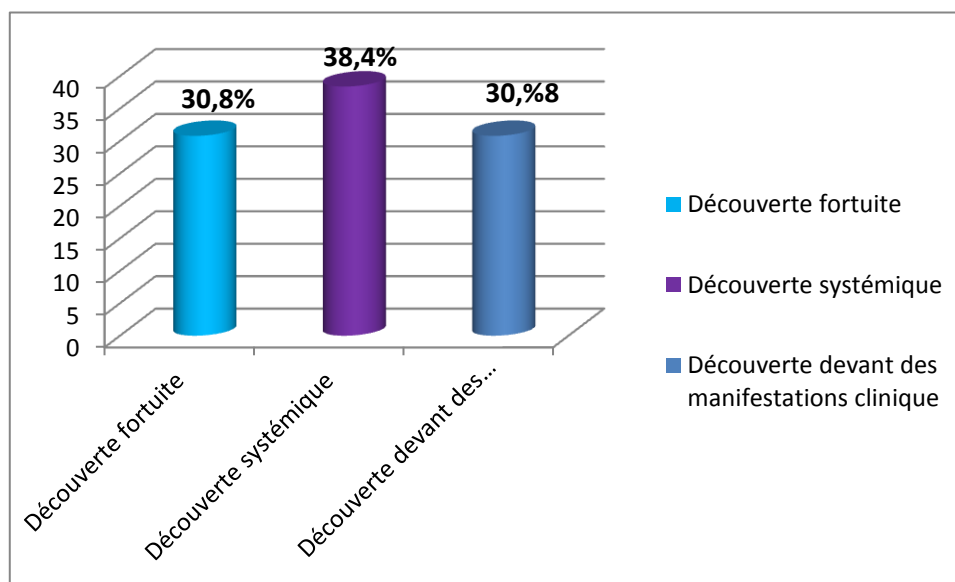
#### **5. Répartition des patients selon la présence des ATCD familiaux**



**Figure 17** : Répartition des cas selon la présence des ATCD

Sur les 13 cas étudiés, 92,3% n'ayant pas d'antécédent familiaux concernant la thyroïdite médicamenteuse.

**7. Répartition des patients selon le type de découverte de la maladie**



**Figure 18** : Répartition selon le type de la découverte

La maladie a été découverte chez 38,4% des patients lors d'un examen systémique, alors que pour 30,8% des patients, elle a été fortuite.

**8. Répartition des malades sous amiodarone selon l'effet indésirable :**

L'amiodarone	Pourcentage (%)
Hyperthyroïdie	66,60
Hypothyroïdie	75

L'amiodarone peut induire une hypothyroïdie chez 75% des cas étudiés par rapport aux autres traitements, alors que 60,6% des cas observés développent une hyperthyroïdie causé par l'amiodarone.

**9. Répartition des malades sous interféron selon l'effet indésirable :**

L'interféron	Pourcentage
Hyperthyroïdie	100

hypothyroïdie	0
---------------	---

L'interféron alpha induit uniquement une hyperthyroïdie chez les patients traités.

**10. la répartition des malades sous la chimiothérapie selon l'effet indésirable**

La chimiothérapie	pourcentage
hyperthyroïdie	11 ,1
hypothyroïdie	25

La fréquence d'apparition d'une hyperthyroïdie sous la chimiothérapie est de 11,1% des cas, alors que l'hypothyroïdie induite par la chimiothérapie est observée chez 25% des cas.

**Tableau récapitulatif des 13 observations :**

Traitement	L'ATCD	pathologie induite	nombre des cas	tranche d'âge (ans)	sexe
<b>Amiodarone</b>	cardiopathie ischémique	Hyperthyroïdie	5	42-70	3 femmes et 3 hommes
	cardiopathie	Hypothyroïdie	3	47-60	2 femmes Et 1 homme
<b>Interféron</b>	cirrhose de foie sur hépatite C	Hyperthyroïdie	2	49-86	1 homme
<b>chimiothérapie</b>	AMN toxique	Hyperthyroïdie	1	60	1 femme
	Cancer de sein	hypothyroïdie	1	59	1 femme

### III. Discussion

L'amiodarone à plusieurs effets sur la glande thyroïdienne, il peut induire une hyperthyroïdie et également une hypothyroïdie :

- **Effets directs du médicament** : (le plus souvent précoces  $\leq 3$  mois). Ils consistent initialement en une hypothyroïdie biologique . En effet, l'amiodarone diminue le transport intracellulaire de la T4 et antagonise la fixation de la T3 sur son récepteur nucléaire hypophysaire. La TSH augmente alors rapidement et reste élevée environ 10 jours après une injection intraveineuse d'amiodarone. Le taux d'hormones thyroïdiennes, diminué initialement, augmente alors significativement à partir du cinquième jour.

Ce médicament peut également induire une thyrotoxicose toxique (thyrotoxicose induite par l'amiodarone : TIA) dite « TIA de type 2 » (tissu thyroïdien hypovasculaire).

Le mécanisme de cette hyperthyroïdie est lié à la destruction de la glande par une thyroïdite toxique provoquée par l'amiodarone elle-même et son métabolite, la déséthylamiodarone (DEA).

- **Effets indirects liés à l'iode** : après trois mois de traitement, un état stable est obtenu, et la TSH étant revenue à son taux normal après 12 semaines de traitement :

- une hypothyroïdie peut être induite par l'amiodarone surtout dans les zones d'apports iodés normaux, chez les femmes, chez les sujets porteurs d'anticorps antithyroïdiens et lorsque la TSH préthérapeutique est élevée ;
- À l'inverse, une TIA de type 1 (thyroïde nodulaire, hyperhémique) est fréquente dans les zones d'apports iodés faibles. Il s'agit d'une hyperthyroïdie induite par l'iode, liée à l'augmentation de la synthèse et la sécrétion d'hormones thyroïdiennes et qui se développe généralement chez des patients ayant une pathologie thyroïdienne sous-jacente.

Les deux formes de TIA (1 et 2) ne diffèrent pas cliniquement ou biologiquement, mais une échographie-doppler thyroïdienne permet de séparer la TIA de type 1 de la TIA de type 2 [28].

- **Le traitement de l'hyperthyroïdie sur amiodarone** :

Ce traitement est difficile a suscité de multiples approches dont aucune n'est entièrement satisfaisante. Le consensus actuel est d'abord l'arrêt de l'amiodarone et l'administration de  $\beta$ \_bloquant lorsque la situation cardiaque le permet. Les ATS n'ont pas

toujours prouvé leur efficacité. Le choix va cependant au propylthiouracil qui possède la propriété d'inhiber la conversion de la T4 en T3. L'administration de corticoïdes à forte doses, associés ou non aux ATS, s'est avérée très efficace [29].

Le perchlorate de potassium, prescrit fréquemment avec ATS, serait une nouvelle approche thérapeutique intéressante car, il provoque par compétition une diminution de l'iode non organifié. Cependant, l'hypothyroïdie sur amiodarone se diagnostique sur la base d'une élévation de TSHus associé à une diminution de T4. Elle est impliquée soit l'arrêt de l'amiodarone, soit une substitution en hormones thyroïdiennes [30, 31,32].

Enfin, la plasmaphérèse [33], et la thyroïdectomie [34] restent des thérapeutiques d'exception. Le traitement impose une surveillance de trois mois [35].

Dans notre étude les cas les plus fréquents sont liés au traitement par l'amiodarone. Dans ce cas la thyroïdite médicamenteuse peut être favorisée par les ATCD familiaux car on a noté la présence d'un seul cas. La tranche d'âge la plus atteinte est de 50 à 60ans avec une moyenne de 56 +/- 11. Ceci peut être expliqué par la haute fréquence de l'exposition de personnes âgées aux maladies cardiovasculaires. L'instauration d'un traitement par l'amiodarone nécessite préalablement une anamnèse soignée dans les antécédents thyroïdiens et les symptômes éventuels de dysthyroïdie ainsi, un examen clinique à la recherche d'une pathologie goitreuse ou nodulaire de façon systémique, et par conséquent la diminution de l'incidence d'une atteinte thyroïdienne [36].

L'arrêt de l'amiodarone et la substitution par le Dimazol chez tous les patients traités suite à la découverte des signes caractéristiques d'une thyroïdite, et d'un contrôle hormonal réalisé tous les 2 mois pour le suivi de l'état de patients.

Les dysthyroïdies sous interféron (alpha surtout) sont fréquentes, et l'atteinte thyroïdienne est liée à une stimulation de l'immunité et de la production d'autoanticorps. Un effet toxique direct de l'interféron sur la thyroïde n'a pas été démontré.

Les hyperthyroïdies sont moins fréquentes, s'accompagnent dans 23% de la positivité des anticorps anti-récepteur de la TSH.

Parmi les principaux effets de l'interféron alpha :

- L'induction d'une hypothyroïdie (environ 4 % des cas), favorisée par la préexistence d'une autoimmunité antithyroïdienne. Cette pathologie transitoire dans près de 50 % des cas, peut revêtir un caractère définitif.
- Une thyroïdite silencieuse.

- Une maladie de Basedow (plus rarement).

La thyroïdite médicamenteuse induite par l'interféron est moins fréquente par rapport à l'amiodarone. Dans notre étude, il conduit spécifiquement à une hyperthyroïdie.

La tranche d'âge la plus atteinte est celle entre 49-86 ans.

Selon une étude [37], effectuée sur une dizaine de cas d'hypothyroïdie sous l'effet de l'interféron administrée par voie intra-veineuse, employés soit isolément ou en association, la fréquence des survenus de l'hypothyroïdie est d'environ 2, 5 à 25%, sans aucun cas d'hyperthyroïdie persistante n'a été décrit. Un cas d'hypothyroïdie a été observé (traité par interféron et Interleukine en association) sur 32 patients traités par cytokines (28 sous interféron, 4 associations interleukine-interféron) avec un recul de 5 ans.

En effet, suite à la découverte systématique d'hyperthyroïdie l'interféron a été arrêté et remplacée par Dimazol. Un control hormonal est proposé tous les 2 mois.

La chimiothérapie :

Cette thérapie est réalisé chez les patients atteints de troubles cancérologiques, cette thérapie induit une thyroïdite (hypo et hyperthyroïdie simultanément). Un traitement par les antioestrogène, et un contrôle hormonal tous les 2 mois est nécessaire pour le suivie de l'état des patients.

## IV. Conclusion

Lors d'études concernant la pharmacovigilance. Pour cette raison 2 techniques on été utilisées :

- méthode épidémiologiques ;
- méthode d'imputabilité

### 1) Méthodes épidémiologiques subdivisées en 3 systèmes :

-Un système de notification spontanée : Il doit comporter au minimum : un notificateur identifiable, un patient identifiable.

Grâce aux méthodes épidémiologiques la pharmacovigilance peut affiner la connaissance de l'effet indésirables d'un médicament proposer.

Elle peut tenter d'en déterminer la fréquence de survenue et les facteurs de risque. Elle est fondée sur la collaboration de divers membre des professions de la santé.

- Un recueil intensif :

Il est adapté pour la structure décentralisée de PV et il se base sur la collecte d'informations dans un secteur hospitalier bien défini.

Dans ce cas tous les malades sont examinés et interrogés, pour déterminer la fréquence de EIMa.

-les études cohorte : enquête en prospectives, groupes des sujets, définis à partir des caractéristique chez les quels on observe la survenue d'une maladie bien déterminée. Ce groupe est sous observation a long terme .il existe plusieurs types de tests, avec témoins randomisés, avec témoins sans randomisés et cohorte sans témoins.

## **2) Les méthodes d'imputabilité :**

Il existe différents méthodes. Toute sont basées sur des critères d'imputabilité et des tables de décisions. Le Maroc a adopté les méthodes de CRPV français.

Ils sont subdivisés en 2 techniques intrinsèque et extrinsèque

• **L'imputabilité intrinsèque** utilise 2 grands critères qui sont chronologiques et sémiologiques, ils définissent le degré de relation cause à effet entre un médicament et son effet clinique.

- **Les critères chronologiques ;**

Le délai entre la prise du médicament et la survenue de l'effet indésirables. Ce délai peut être compatible c'est à dire que lorsque l'événement survient après le début du traitement ou incompatible lorsque l'effet inattendu débute quelques jours après la prise de médicament.

-l'évolution de l'état a l'arrêt du médicament :

Il existe 3 types d'évolutions,

-Une suggestive : régressive de l'événement à l'arrêt du traitement

-Evolution non cohérente : pas de relation entre l'arrêt et la régression.

-Evolution non suggestive : absence de régression à un événement.

- **Critères sémiologiques :**

Des signes cliniques et paracliniques (évoquant le rôle de médicament), recherchent d'autres causes et des examens complémentaires spécifiques en faveur du rôle du médicament.

### **-L'imputabilité extrinsèque :**

Leur concept a évolué vers une condition systématisée de la bibliographie utile pour qualifier les degrés de nouveauté, l'effet inattendu ou toxique médicament au moment de sa constatation.

## V.Bibliographie :

1. **Ohno M. P, Zannini M**, Transcriptional régulation of rat sodium/iodide symporter gène. *J Endocrinol Invest* 2 1998 ; 21:Supp 4:p 88.
2. **Fugazzola L, Cerutti N, Mannavola D et al.** The role of pendrin in iodide regulation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109:18-22
3. **Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE.** Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;2646-55
4. **Monaco F.** Classification of Thyroid Diseases: Suggestions for a revision. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1428-32.
5. **Davies TF.** Ord-Hashimoto's disease: Renaming a common disorder-again. *Thyroid* 2003; 13:317.
6. **Hegedüs L.** The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004; 351:1764-71.
8. **Volpe R.** Rational use of thyroid function tests. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1997; 34:405-38
9. **Masters PA, Simons RJ.** Clinical use of sensitive assays for thyroid-stimulating hormone. *J Gen Intern Med* 1996; 11:115-27.
10. **Kaplan LA, Sawin CT.** Standards of Laboratory Practice: Laboratory Support for the diagnosis & Monitoring of Thyroid Disease. *Washington DC*; 1996.
11. **Bauer DC, Brown AN.** Sensitive thyrotropin and free thyroxine testing in outpatients. Are both necessary? *Arch Intern Med* 1996; 156:2333-7.
12. **Pearce E.N.** Diagnosis and management of thyrotoxicosis *BMJ* 2006; 332: 1369-1373.
13. **Scholz G.H., Hagemann E., Arkenau C., Engelmann L., Lamesch P., Schreiter D.** Is there a place for thyroidectomy in older patients with thyrotoxic storm and cardiorespiratory failure? *Thyroid* 2003; 13: 933-940.
- 14 **Derksen R.H., Van de Wiel A., Poortman J., der Kinderen P.J., Kater L.** Plasma-exchange in the treatment of severe thyrotoxicosis in pregnancy *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1984 ; 18 : 139-148 .
15. **Pinsard D., Chadenas D., Pierre D., Walle T., Aumaitre J.** Épurations plasmatiques et hyperthyroïdies. Indications actuelles *Ann. Endocrinol. (Paris)* 1985 ; 46 : 89-98.
16. **Preuschhof L., Keller F., Bogner U., Reuter E., Offermann G.** Plasma exchange and hemoperfusion in iodine-induced thyrotoxicosis *Blood Purif.* 1991 ; 9 : 164-168.



17. **Schlienger J.L., Faradji A., Demangeat C., Sapin R., Chabrier G., Simon C.** Évaluation quantitative de la soustraction hormonale réalisée par échange plasmatique continu chez des sujets euthyroïdiens. Application au traitement de l'hyperthyroïdie grave *Presse Med.* 1983 ; 12 : 499-502 .
18. **Schlienger J.L., Faradji A., Sapin R., Blickle J.F., Chabrier G., Simon C, et al.** Traitement de l'hyperthyroïdie grave par échange plasmatique. Efficacité clinique et biologique. Huit observations. Clinical and biological efficacy. Huit cases *Presse Med.* 1985; 14: 1271-1274.
19. **Liel Y., Weksler N.** Plasmapheresis rapidly eliminates thyroid hormones from the circulation, but does not affect the speed of TSH recovery following prolonged suppression *Horm. Res.* 2003; 60: 252-254.
20. **Puy H., Lamoril J., Marcelli J.M., Lalau J.D., Debussche X., Quichaud J., et al.** Thyroid hormone extraction by plasma exchange: a study of extraction rate *Biomed. Pharmacother.* 1992; 46: 413-417.
21. **Ligtenberg J., Tulleken J., Zijlstra J.** Plasmapheresis in thyrotoxicosis *Ann. Intern.* 3. Martin L., Spathis G.S. Case of myxoedema with a huge pericardial effusion and cardiac tamponade *BMJ* 1965; 2: 83-85.
22. **Gulled S., Sav H., Kamel N.** Effects of levothyroxine treatment on biochemical and hemostasis parameters in patients with hypothyroidism *Eur. J. Endocrinol.* 2005; 152: 355-361.
23. **Mc Dermott MT, Ridgway EC:** Subclinical hypothyroidism and mild thyroid failure should be treated. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(10): 4585-4590.
24. **Chu JW, Crapo LM:** The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(10): 4591-4599.
25. **Bartalena L., Brugioni S., Grasso L., Bogazzi F., Burelli A, Martino E.** Treatment of amiodarone induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 2930-3.
26. **Schlienger J.L., Kaltenbach G., Sapin R., Gasser F., Roul G.Offner M.** Effets de l'amiodarone sur le profil hormonal thyroïdien. Actualisation à propos de nouvelles méthodes de dosage. *Ann. Endocrinol.* 1994; 55 : 33-8.
27. **Iervasi G., Clerico A., Bonini R., Manfredi C., Berti S. Ravani M. Palmieri C.,Carpi A., Biagini A., Chopra I.J.** Acute effects of amiodarone administration on thyroid function in patients with cardiac arrhythmia. *J. Clin. Endocrinol.* 1997; 82: 275-80.
28. **O'SULLIVAN AJ , Lwis M, diamon T .** Amiodarone induced thyrotoxicosis; left ventricular dysfunction is associated with increased mortality. *er J enocrinol* 2006, 154: 533-6.

29. **BARTALENA L, BROGIONI S, GRASSAOL .BAOGAZZI F. BURELLIA. MARTINO E.** \_ TREATMENT OF AMIODARONE-INDUCTED thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *Jlcin enicrinol metab* 81:2930-2933, 1996.
30. **SCHLIENGER J.L .VVES C.** \_Traitement par les corticoïdes de l'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone .*sem Hop paris* 65:2487-2492,1989.
31. **MARTINO E.AGHINI-LOMBARI F. MARTIOTTI S.LENZIARDI M .BASCHIERI L .BRAVERMAN L; E.PINCHERA A;** \_Treatment of amioarone asociete thyrotoicosis by simltanesos aministration of potassium perchlorate an methimazo.*j enocrinol invest* 9: 201-206, 1986.
32. **REICHAERT L.J.M.E ROOY H.A.M**8traetement of amiodarone inducted hyperthyroidism with potassium perchlorate a methimazole during amioarone treatment. *Br med j* 298: 1547-154, 1989.
33. **AGHINI6LOMBARI F, MARIOTTI S. FOSELLE P.V GRASSO L. PINCHERAA .BRAVERMAN L.E .MARTINO E.** \_treatment of amiodarone iodine-indcted thyrotoicosis with plasmapheresis a methimazole. *J endocrinol invest* 16: 823-826; 1993.
34. **MEURISE M. HAMOIR E.D'SILVA M.JORS J. HENNEN G.**\_Amioarone –inducted thyrotoxicosis: is there a lace for surgery? *Marl j surg* 17:6226627, 1993.
35. **AGHINI6LOMBARI F, MARIOTTI S. FOSELLE P.V GRASSO L. PINCHERAA .BRAVERMAN L.E .MARTINO E.** \_treatment of amiodarone iodine-indcted thyrotoicosis
- 40.Lazarus J.H. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid* 1998; 8: 909-13with plasmapheresis a methimazole. *J endocrinol invest* 16: 823-826;
36. **J.DONCKIER.LOUVAIN MED.117** :63-68,1998.
37. **SAUTER N., ATKINS M., MIER J., LECHAN R.** Transient thyrotoxicosis and persistant hypothyroïdism du e to acute auto -immune thyroïdi tis after interleukin 2 and interferon alpha therapy for metastatic carcinoma: a case report. *Am. J. Med.*, 1992, 92, 441-444.

**Les sites d'internet :**

<http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/> Corpus Médical – Faculté de Médecine de Grenoble

[www.endocrino.net](http://www.endocrino.net) ©Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques. Mise à jour décembre 2004

