



Dysthyroïdies et Amiodarone

Emilie Catry, PharmD, PhD

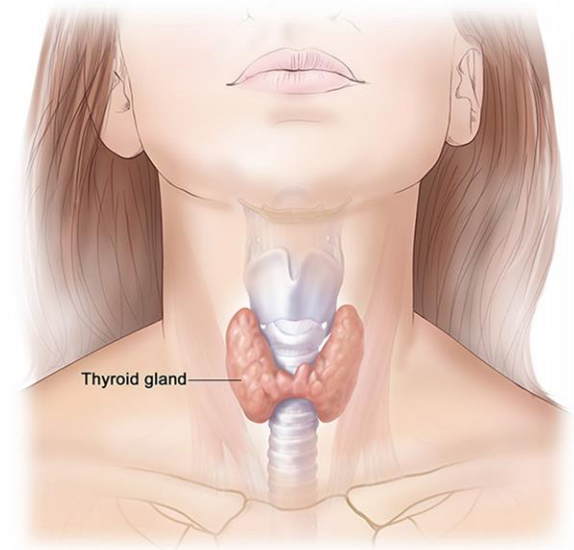
CORATA Lille – 29/09/2022

CHU UCL Namur asbl, Av. Docteur G. Thérassé, 1 - B5530 Yvoir (Belgique)

Dinant • Godinne • Sainte-Elisabeth

Rappels anatomo-physiologiques

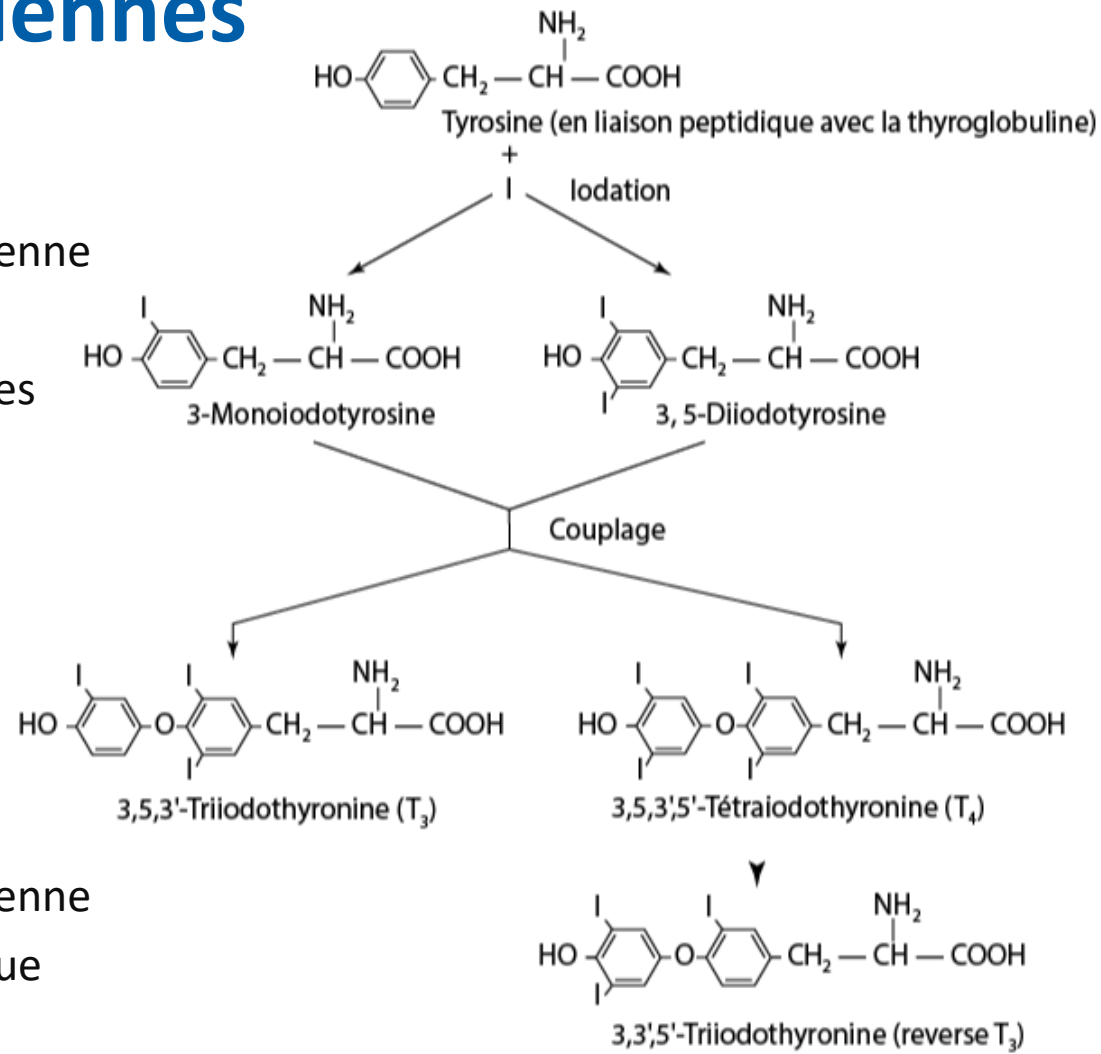
- Glande située dans la partie ant-inf du cou
- Petite taille (± 5 cm H x 2 cm L)
- Tétraiodothyronine (T4)
- Triiodothyronine (T3)
- Calcitonine (> cellules C)
- Participe au métabolisme de base (protéique, glucidique et lipidique)



Hormones thyroïdiennes

- T4

- 80% de la production thyroïdienne
- Reflet de la synthèse
- 90% de l'iode fixé aux protéines
- $T_{1/2}$ « long » = 4 jours

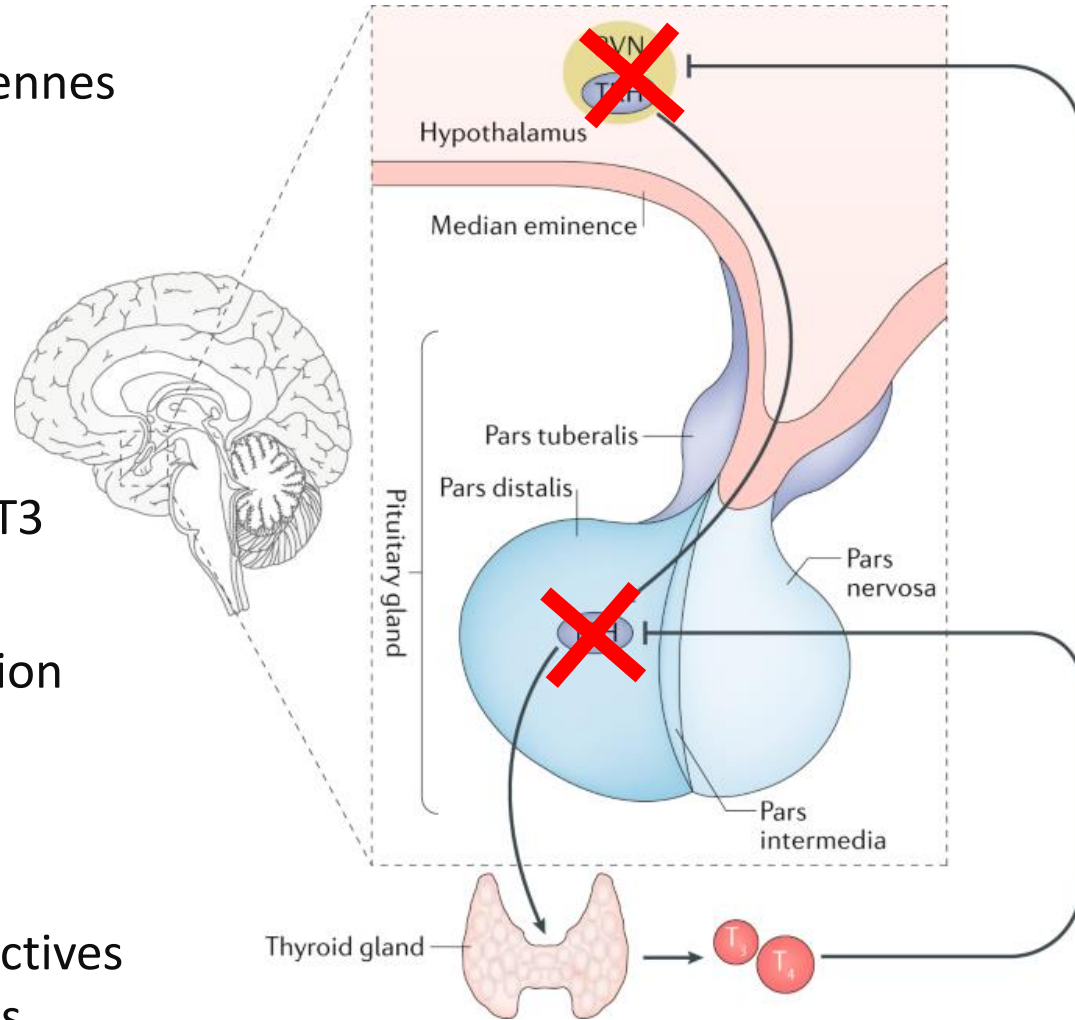


- T3

- 20% de la production thyroïdienne
- 80% > désiodinase périphérique
- $T_{1/2}$ « court » = 24h
- rT3 (reverse T3) n'a pas d'activité métabolique

Axe hypothalamo-hypophysaire

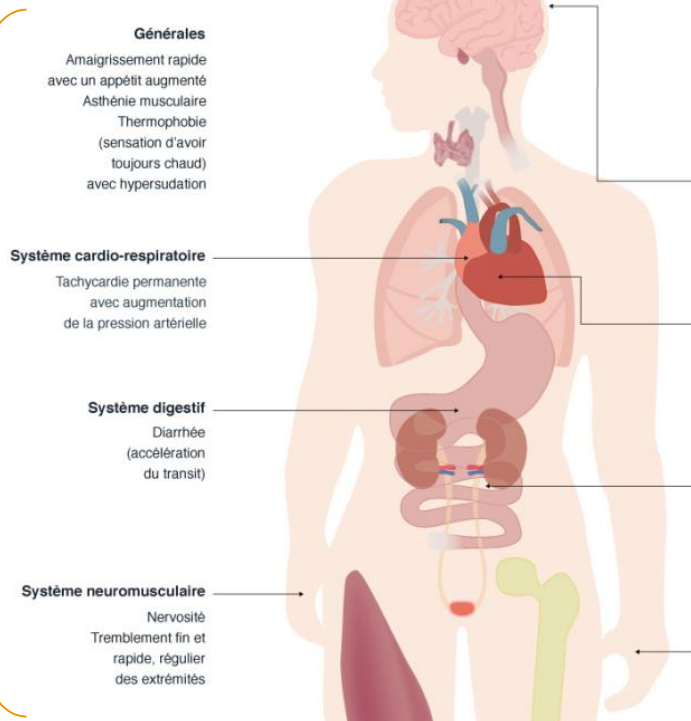
- Homéostasie des hormones thyroïdiennes
- TRH stimule la production et la maturation de la TSH
- TSH stimule la synthèse et la sécrétion de la T4 et T3
- T4L et T3L inhibent la production de la TRH et de la TSH
➔ **Rétrocontrôle négatif**
- Seules les formes libres sont actives sur les tissus périphériques



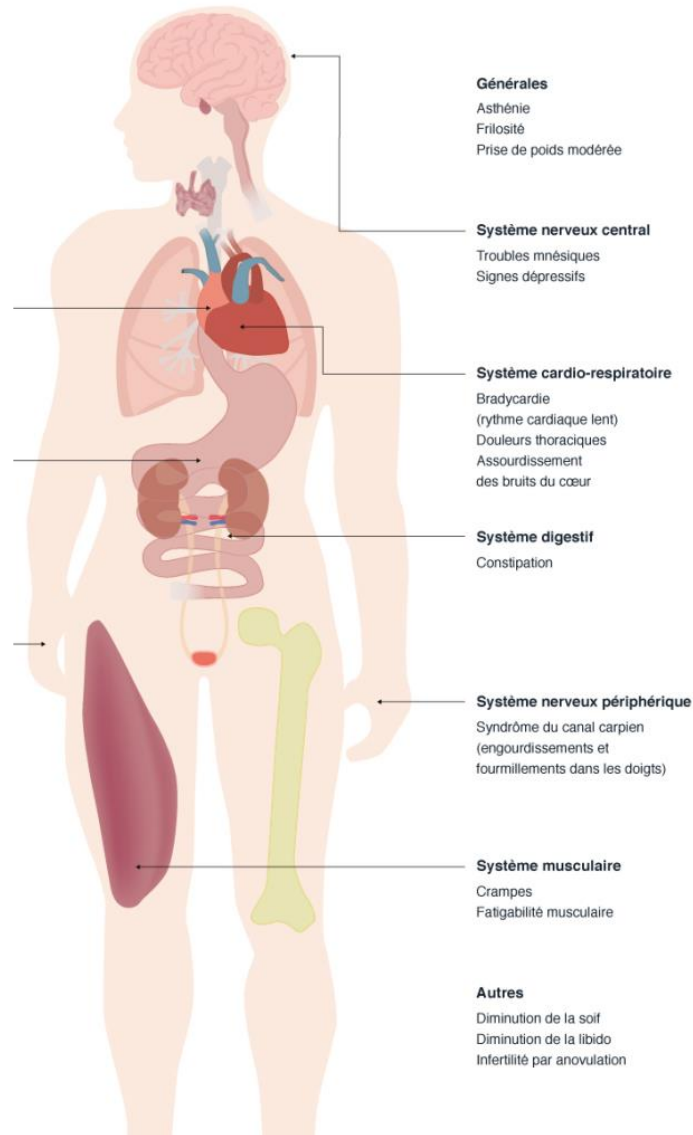
Symptomatologie

Hyperthyroïdie

Métabolisme accéléré



Symptomatologie




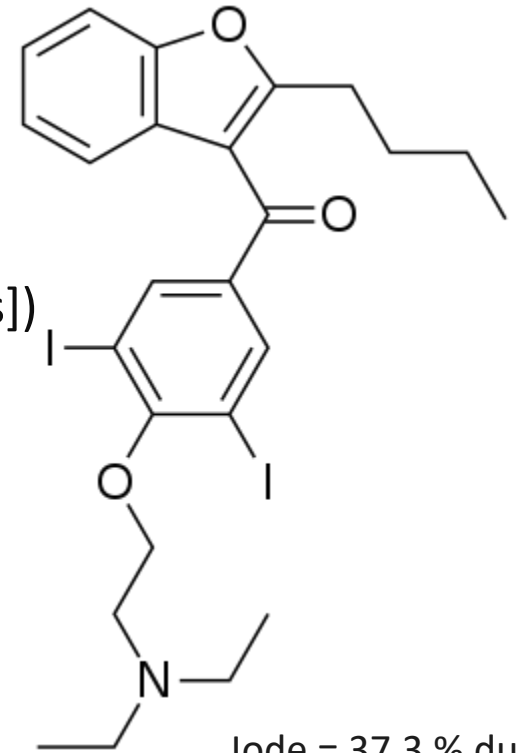
Hypothyroïdie

Métabolisme
« au ralenti »

Amiodarone

1962

- Antiarythmique de classe III 
- 1 comprimé de 200 mg → ~ 75 mg d'iode
- > 25 fois la dose journalière recommandée
 - 150 µg pour l'adulte)
- Molécule très lipophile ($T_{1/2}$ 100 jours [13 – 142 jours])
 - Accumulation dans de nombreux tissus (tissus adipeux, foie, poumons, thyroïde...)
 - Métabolite actif (N-deséthylamio) ($T_{1/2}$ plus long)
- Structure proche des hormones thyroïdiennes
 - Développement de dysthyroïdies



Leung AM, Braverman LE. Consequences of excess iodine. Nat Rev Endocrinol. 2014

Evocations des troubles thyroïdiens

Sur base d'un cas clinique

- Patiente de 90 ans, souffrant de cardiopathie rythmique et valvulaire, se présente en salle d'urgence pour altération de l'état général suite à une chute sur sa hanche gauche.
- Elle déclare par ailleurs une fatigue et une asthénie depuis plusieurs semaines...
- Un bilan thyroïdien réalisé à J+3

Evocations des troubles thyroïdiens

- Mars 2022

Hormonologie			
<i>Bilan thyroïdien</i>			
T3 libre	1.8	pmol/L	4.3-8.1
T4 libre	2.6	pmol/L	10.0-28.2
Ac thyrostimulant	<0.10	UI/L	<0.55
TSH	165.80	mU/L	0.40-4.05
<i>Résultat contrôlé</i>			
Ac. anti-thyroglobuline	1.3	UI/mL	<4.1
Ac. anti-microsomes (TPO)	0.9	UI/mL	<5.6

- Antériorité août 2021 : TSH 3,65 mU/L
- Présence d'interférences vérifiée :
 - Répétition sur un autre prélèvement, autre méthode de dosage, précipitation au PEG, dilution, anticorps hétérophiles, ...

Hypothyroïdie sur Amiodarone

- Traitement par Amiodarone instauré en août 2021
- Aucun bilan thyroïdien en suivi

	J0 Urgences	J+3 Découverte	J+3 Contrôle	J+4	J+8	J+15	J+17	J+ 40
TSH (nl 0.4 – 4.05 mU/L)		165.8		143		95.62	99.40	79.25
T4L (nl 10 – 28.2 pmol/L)		2.6		2.7		6.13	6.37	13.2
T3L (nl 4.3 – 8.1 pmol/L)		1.8						
Anti-TPO (nl <5.6 UI/L)			0.9					
TSI (nl <0.55 UI/L)			<0.1					
Hormones thyroïdiennes (µg/j)			25	50	50	50	50	50
Beta-bloquant (mg/j)	Bisoprolol 2.5	Bisoprolol 2.5	Bisoprolol 2.5	Bisoprolol 2.5	Bisoprolol 2.5	Bisoprolol 2.5	Bisoprolol 2.5	Bisoprolol 2.5
Amiodarone (mg/j)	200	200	200	200	STOP	0	0	0

Dysthyroïdies et Amiodarone

- Présentation générale et **transitoire**
 - T3 ↓ T4 ↑ TSH ↔
- **Hypothyroïdie** induite par Amiodarone
 - 5 – 10 %
 - Principalement dans les régions non déficientes en iode
 - Facteurs de prédisposition proposés
 - Age
 - Sexe féminin
 - Faible fraction d'éjection ventriculaire gauche
- **Hyperthyroïdie** induite par Amiodarone
 - 0,9 – 10 %
 - Principalement dans les régions déficientes en iode
 - 3 H pour 1 F

Trohman, RG et al. Trends in cardiovascular medicine 2019

Hypothyroïdie et Amiodarone

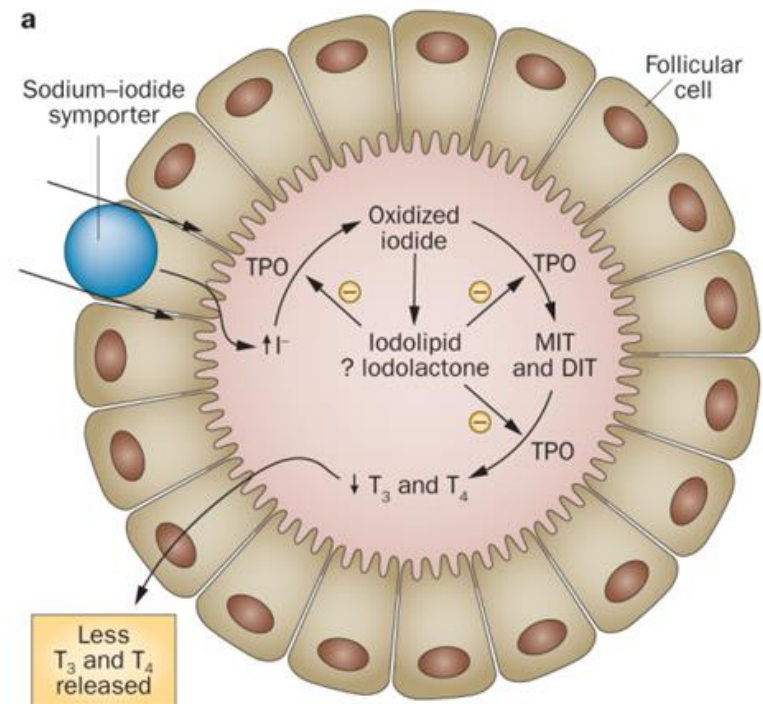
- Mécanisme(s) physiopathologique(s) peu documenté(s)
- Contenu important en iode → Inhibition de l'hormonogénèse
 - Effet de Wolff-Chaikoff transitoire

→ L'iode en excès est transporté dans la glande thyroïde via le **NIS**.

→ Inhibition transitoire de la thyroperoxydase via la synthèse de molécules iodées (iodolactones, iodolipides, ...)

→ Diminution de la synthèse d'hormones et de leur libération

- Mécanisme de protection



Hypothyroïdie et Amiodarone

- Contenu important en iode → Inhibition de l'hormonogénèse
 - Effet de Wolff-Chaikoff transitoire
 - Résolution endéans les 3 mois par “échappement” ou adaptation

→ D
d

NON ECHAPPEMENT → Hypothyroïdie

→ D
in

Transitoire ou permanent

→ D

Individus avec facteurs de risques prédisposants

→ R

Normal
release of
T₃ and T₄

- **NON ECHAPPEMENT → Hypothyroïdie**

Hypothyroïdie et Amiodarone

- Interaction avec l'iodothyronine désiodinase
 - Métabolisme périphérique affecté
 - Inhibition compétitive de la désiodinase type 1 (D1)
 - Inhibition non compétitive de la désiodinase type 2 (D2)
- Inhibition de l'entrée de T4 et T3 au niveau des tissus périphériques
- Altérations structurelles dose-dépendantes
 - Infiltration de macrophages, dilatation du réticulum endoplasmique (RE), distorsion , ...
 - Induction de stress du RE et nécrose de la glande thyroïdienne

Amiodarone et hyperthyroïdie

- L'hyperthyroïdie peut se manifester rapidement ou plus tardivement étant donné que le caractère lipophile de l'Amiodarone
- Deux mécanismes physiopathologiques
 - Type I
 - Phénomène de Jöd–Basedow (*Jöd : iode en allemand*)
 - Synthèse excessive de T4 et T3
 - Principalement dans les régions déficiente en iode
 - Maladie thyroïdienne préexistante
 - Type II
 - Thyroïdite destructive
 - Effet toxique directe avec libération d'hormones thyroïdiennes pré-produites
 - Sans maladies thyroïdiennes préexistantes

Conclusion et *Take Home Messages*

- Bilan thyroïdien avant l'introduction de l'Amiodarone
 - Maladie thyroïdienne sous jacente ?
- Si bilan OK : répéter le bilan après 3 mois de traitement
 - Echappement et/ou adaptation à l'effet de Wolff-Chaikoff
 - Stabilisation de l'impact sur la glande thyroïde
 - Suivi tous les 3 – 6 mois
- Si bilan KO :
 - En présence d'une hypothyroïdie permanente
 - L'arrêt de l'amiodarone n'est pas obligatoire !
 - Traitement par hormones thyroïdiennes
 - En présence d'une hyperthyroïdie



Dinant • Godinne • Sainte-Elisabeth

www.chuucnamur.be



CHU UCL Namur asbl, Av. Docteur G. Thérasse, 1 - B5530 Yvoir (Belgique)