

Bulletin d'INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE

CRIM Rennes - CRIM Rennes -

N° 74 NOV. DEC 1997

- CRIM Rennes - CRIM Rennes

ISSN N° 1169 - 8772

Traitements des hyperthyroïdies induites par l'amiodarone

L'amiodarone (Cordarone®, Corbionax®) est susceptible de provoquer des troubles thyroïdiens (hypothyroïdie, hyperthyroïdie et modification des taux d'hormones thyroïdiennes). Les *hypothyroïdies* surviennent surtout dans les zones où l'apport alimentaire en iode est important, ou chez les personnes présentant des troubles thyroïdiens immuns préexistants. Leur fréquence varie de 1 à 22 % des personnes traitées, en fonction des régions (1, 3) et elles sont généralement précoces ; leur incidence est faible à partir de 18 mois de traitement (2).

Les *hyperthyroïdies* sont moins fréquentes que les hypothyroïdies (1 à 13 % des personnes traitées) mais leur prévalence augmente avec la durée de prescription. Elles apparaissent surtout dans les zones déficientes en iode, ou en cas de fonctionnement autonome ou d'hyperfonctionnement de la thyroïde (tels que goitre nodulaire non toxique, Maladie de Basedow latente). Outre des phénomènes géographiques, la variation de la prévalence des dysthyroïdies sous amiodarone est liée aux critères diagnostics retenus, et à l'exclusion ou non des dysfonctionnements thyroïdiens antérieurs à l'administration de l'amiodarone.

En France, la déficience relative en iode fait que les hyperthyroïdies sont plus fréquentes (7 % des personnes traitées (15)) mais certaines études montrent des résultats contradictoires. (26).

Tout traitement par l'amiodarone provoque des variations des taux d'hormones thyroïdiennes, qui restent généralement dans les limites normales et ne sont pas toujours annonciatrices d'une hypo ou d'une hyperthyroïdie. Ces modifications semblent d'autant plus importantes que les posologies d'amiodarone sont élevées (3, 5).

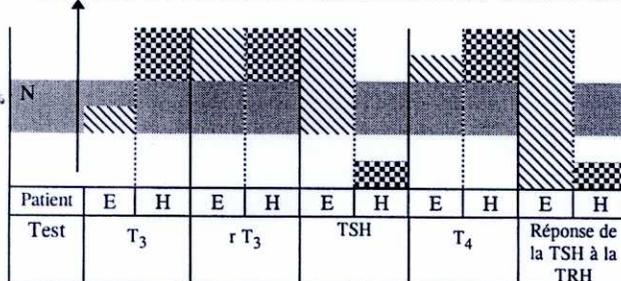
L'amiodarone peut être l'agent causal de l'hyperthyroïdie ou alors un agent aggravant ou révélateur d'une pathologie insidieuse ou latente. Ceci explique la diversité des formes d'hyperthyroïdies : sans goitre, avec goitre homogène, avec goitre nodulaire. Quelle que soit la forme, des troubles généraux, tels que tremblements, fatigue, irritabilité, flush, sont généralement présents.

Un mécanisme mal connu

Le mécanisme d'induction des hyperthyroïdies par l'amiodarone n'est pas complètement élucidé. La surcharge iodée entraînée par l'amiodarone, bien qu'influente, ne semble pas être le seul facteur (5, 6).

L'amiodarone (ou ses métabolites) serait responsable d'une toxicité directe sur les cellules thyroïdiennes engendrant un processus inflammatoire, la survenue de lésions cellulaires et la désorganisation des follicules thyroïdiens, le tout aboutissant à une augmentation de la libération des hormones thyroïdiennes (6, 7).

Tableau I : Effets de l'administration d'amiodarone sur les tests thyroïdiens (1, 2, 3, 5, 8).



TEST	Euthyroïdie sous Amiodarone	Hyperthyroïdie induite par l'Amiodarone
T ₃	Abaissée jusqu'à la limite inférieure des valeurs normales	Augmentée
rT ₃	Augmentée	Augmentée
TSH	Augmentation transitoire pendant les 3 à 4 premiers mois	Très faible voire nulle
T ₄	Légèrement augmentée	Augmentée
Réponse de la TSH à la TRH	Augmentation transitoire en début de traitement puis retour à la normale, voire diminution (devient parfois indétectable)	Diminution voire annulation

Tableau II : Caractéristiques des différents antithyroïdiens (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14).

	Néo-mercazole® (carbimazole *)	Propylthiouracile (PTU)	Basédène® (benzylthiouracile)	Perchlorate de Potassium	Corticoïdes
½ vie sérique (h)	4 à 8	1 à 2	•	•	En fonction de la molécule
Séjour dans la thyroïde (h)	20	•	•	•	•
Temps d'action (h)	40	•	•	6 (mais interfère pendant au moins 3 jours avec le captage de l'iode)	•
Effets indésirables	Agranulocytose (0,5 %) Leucopénie Ictère cholestatique Rash, fièvre, arthralgie	Agranulocytose (0,5 %) Leucopénie Lésions hépatocellulaires Rash, fièvre, arthralgie	Agranulocytose Leucopénie Rash, fièvre, arthralgie	Plus fréquents pour des posologies > 1 g/j Syndrome néphrotique Agranulocytose Leucopénie Troubles digestifs Rash, fièvre, arthralgie	Métaboliques, endocriniens, psychiques, digestifs
Posologies d'attaque	20 à 60 mg/j	600 à 1200 mg/j	150 à 200 mg/j	800 à 1000 mg/j	En fonction de la molécule Ex :prednisone : 1mg/kg/j
Posologies d'entretien	5 à 20 mg/j	50 à 200 mg/j	100 mg/j	•	Diminution progressive
Durée moyenne du traitement	12 à 18 mois	12 à 18 mois	12 à 18 mois	40 j maximum	2 à 3 mois maximum
Nombre de prises/jour	1 à 3	3 ou 4	3 ou 4	3 à 4	1 ou 2
Disponibilité	En ville	PCH (via Pharmacie Hospitalière)	En ville	En pharmacie Hospitalière	En ville
Coût en entretien	≤ 1 F/j	4 à 16 F/j	2 F/j	1 à 3 F/j (α)	3 et 7 F/j (α) (β)

F=francs, j=jours, h=heure, PCH=pharmacie centrale des hôpitaux de Paris. *=métabolisé en méthimazole.

(α)=coût en traitement d'attaque. (β)=coût respectif pour la dexaméthasone et pour la prednisone chez une personne de 70 kg.

Modalités thérapeutiques

Le risque de survenue de troubles thyroïdiens chez les patients traités par l'amiodarone rend la prévention primordiale. Il est recommandé de réaliser un bilan thyroïdien avant toute instauration d'un traitement par l'amiodarone : palpation de la glande thyroïde en cas d'hypertrophie thyroïdienne ou de goitre nodulaire, échographie et/ou scintigraphie. En cas de confirmation de l'existence de la pathologie thyroïdienne, une autre thérapeutique antiarythmique devra être envisagée. Pour ce qui est du suivi, certains cliniciens jugent un dosage régulier des hormones thyroïdiennes opportun (15), alors que d'autres lui préfèrent l'observation des troubles cliniques (3). Ces derniers sont peu marqués et peuvent être confondus avec ceux de la pathologie cardiaque sous-jacente.

Le traitement des hyperthyroïdies induites par l'amiodarone implique quelques recommandations. En premier lieu, si possible, il faut arrêter l'amiodarone. L'arrêt permet souvent, notamment dans les formes sans goitre ou avec goitre modéré, un début d'amélioration en 10 à 15 jours, suivi d'une rémission totale en un temps variable mais assez long : de 2 à 8 mois. Ce délai est imputable à la longue demi-vie de l'amiodarone (16, 17, 18). L'hypothèse d'une toxicité de l'amiodarone sur la glande thyroïdienne justifie l'arrêt du traitement bien que des cas de rémission, sans arrêt ni ajout d'autre thérapie, aient été signalés, en particulier chez des patients ne présentant pas de goitre (17). La rémission a été obtenue en 6 mois (17, 19).

Le traitement médicamenteux des hyperthyroïdies induites par l'amiodarone, s'il s'avère nécessaire, repose principalement sur trois types de molécules : le perchlorate de potassium, les corticoïdes et les antithyroïdiens de synthèse.

Ces différents traitements n'ont pas été comparés entre eux. Ils peuvent être utilisés seuls ou en association, que l'amiodarone soit arrêtée ou non (8).

Le perchlorate de potassium s'est révélé efficace en monothérapie dans quelques cas (20) mais il est le plus souvent utilisé en association avec les antithyroïdiens de synthèse. Ces associations sont recommandées (19) pour traiter les hyperthyroïdies survenant sur thyroïde anormale (goitre nodulaire, maladie de Basedow latente...). Le perchlorate agit en inhibant le captage de l'iode par la thyroïde et favorise le relargage de l'iode qui n'est pas encore entré dans le processus d'organification (7). Une réponse est obtenue en 2 à 5 semaines avec l'association perchlorate de potassium (1 g/j) et méthimazole ou carbimazole (30 à 40 mg/j). La réponse est plus lente avec l'association perchlorate de potassium (800 mg/j) et propylthiouracile (800 mg/j) (20). Bien que la plupart des publications fassent état de traitement à dose constante de perchlorate de potassium, certaines monographies mentionnent, suite aux doses d'attaque, des doses d'entretien variant de 200 à 500 mg/j (21, 22).

Le traitement est généralement poursuivi au maximum 40 jours car le risque d'anémie aplasique et de syndrome néphrotique est d'autant plus grand que la dose est élevée et le traitement prolongé ; or, aucune étude conduite avec du perchlorate de potassium pendant 40 jours n'a engendré ces effets (16, 19).

Les corticoïdes peuvent être utilisés seuls ou en association avec les antithyroïdiens de synthèse ou encore avec le perchlorate de potassium (7, 19). Bartalena et al recommandent de les utiliser pour traiter les hyperthyroïdies survenant sur une thyroïde normale et résultant d'un processus de destruction provoqué par l'amiodarone (19).

Quatre corticoïdes sont plus fréquemment utilisés : la prednisone, la prednisolone, la méthylprednisolone et la dexaméthasone. Les posologies diffèrent selon la molécule : la prednisone a été utilisée à la dose moyenne de 1 mg/kg/j et la dexaméthasone à la dose moyenne de 3 mg/j (15, 23, 24). Bien que leur mécanisme d'action ne soit pas complètement élucidé, on sait que les corticoïdes inhibent la transformation périphérique de la T₄ en T₃ (surtout à forte dose), diminuent les sécrétions thyroïdiennes de façon variable (cette action est montrée dans la maladie de Basedow), et diminuent la protéolyse de la thyroglobuline en inhibant la libération des enzymes lysosomiales (3, 17). Comme montré chez le rat, ils pourraient en plus augmenter la clairance de la T₄ (23).

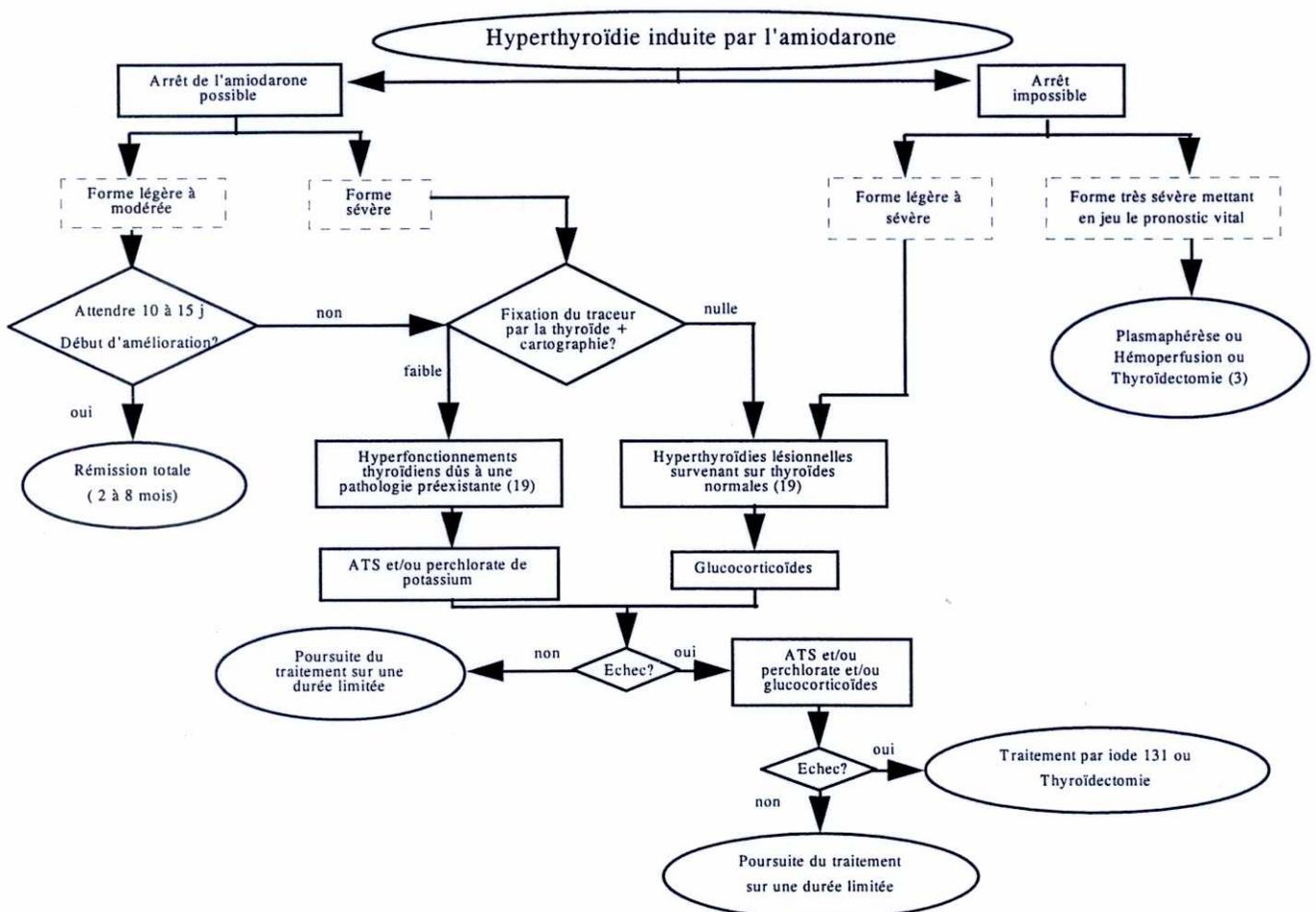
La corticothérapie permet une amélioration rapide, mais le traitement doit être poursuivi au moins un mois à pleine dose. Les posologies sont ensuite progressivement diminuées sous surveillance biologique régulière, car une diminution trop précoce ou trop brutale peut exposer à une rechute et à une insuffisance surrénalienne ou "syndrome de sevrage" (3).

De plus, le traitement doit se limiter à deux mois maximum selon certains auteurs (15), trois mois selon d'autres (19), pour éviter la survenue d'effets secondaires liés aux corticoïdes, d'autant que les doses sont élevées (24).

Parmi les **antithyroïdiens de synthèse** (ATS), trois sont disponibles en France : le carbimazole (Néo-mercazole®), le propylthiouracile, le benzylthiouracile (Basdène®). Le carbimazole est une prodrogue totalement métabolisée dans l'organisme en méthimazole, qui est le produit actif (12). Dans la littérature internationale, le méthimazole semble avoir été le plus étudié alors que le benzylthiouracile apparaît peu.

Les traitements aux ATS commencent par des doses d'attaque élevées (voire les doses maximales conseillées). Puis, dès la normalisation des épreuves fonctionnelles et l'amélioration clinique, survenant 2 à 6 semaines après l'instauration du traitement d'après certains auteurs, les doses d'entretien sont progressivement mises en place et poursuivies pendant 12 à 18 mois (10, 11, 12, 25).

Figure 1 - Proposition de prise en charge des hyperthyroïdies induites par l'amiodarone.



Un suivi régulier doit être réalisé de manière à éviter la réapparition des signes d'hyperthyroïdie en cas de posologie insuffisante, mais également afin d'éviter la survenue d'une hypothyroïdie accompagnée d'une élévation de la TSH, associée lors de goitre à une augmentation éventuelle de son volume (13).

Bien que le méthimazole se soit révélé aussi efficace en une prise quotidienne qu'en plusieurs, il est, en pratique,

utilisé en 3 ou 4 prises par jour pour les doses d'attaque et en 2 ou 3 prises par jour pour les doses d'entretien (14). On a montré que le PTU quant à lui, est plus efficace en plusieurs prises quotidiennes (3 à 4).

Le mécanisme d'action des ATS n'est pas complètement élucidé : ils n'agissent ni sur la capture de l'iode inorganique par la thyroïde, ni sur le relargage des hormones iodées mais inhibent l'organisation de l'iode.

Le PTU inhibe en plus la transformation périphérique de la T4 en T3 (4, 8, 10). Il pourrait exister une légère immunosuppression par stimulation des lymphocytes T supresseurs à forte dose d'ATS (12), permettant de corriger la composante inflammatoire de la pathologie.

Les ATS n'ont pas fait l'objet d'études comparées. Cependant, certains auteurs, se fondant sur des concepts pharmacologiques, recommandent le PTU dans les formes sévères d'hyperthyroïdie car il inhibe la transformation périphérique de la T4 en T3 (10). Cette supériorité n'a pas été montrée en clinique.

La toxicité du méthimazole est dose dépendante, contrairement à celle du PTU, mais en pratique la fréquence et le type d'effet secondaire sont similaires (9, 11, 12). La grossesse et l'allaitement constituent des contre-indications relatives à l'utilisation des ATS car elle expose le fœtus à un risque d'hypothyroïdie ou de goitre (13). En revanche, de faibles doses administrées pendant l'allaitement ne semblent pas être à l'origine d'hypothyroïdie chez l'enfant (9). Cependant, sous certaines conditions, les ATS représentent le traitement de choix de l'hyperthyroïdie pendant la grossesse.

Bien qu'aucune étude n'ait révélé une réelle différence, le PTU est utilisé car sa fixation aux protéines plasmatiques est supérieure à celle du méthimazole. Ceci permet en théorie, de limiter sa diffusion au niveau du lait et du placenta (9, 10, 11, 25).

La **thyroïdectomie**, parfois recommandée lorsque le traitement par l'amiodarone doit être poursuivi (6, 19), ne doit se faire qu'en dernier recours, en cas d'inefficacité des autres traitements (5) ou si le pronostic vital est mis en jeu.

En effet, un acte chirurgical est peu souhaitable chez une personne souffrant d'hyperthyroïdie sévère ou non contrôlée, d'autant plus s'il existe un problème cardiaque sous-jacent (17).

Malgré tout, c'est une technique efficace, particulièrement si elle est presque totale (masse de tissu résiduel inférieure à 5 g), car cela permet d'éviter une rechute (qui pourrait être due au fonctionnement autonome de la thyroïde ou à la poursuite du traitement par l'amiodarone). Par contre, chez au moins 50% des

patients, elle est suivie d'une hypothyroïdie, voire d'une hypoparathyroïdie (11).

L'**iode radioactif** est très peu absorbé en raison de la surcharge iodée de la thyroïde (5, 8). Il peut être utilisé dans des délais plus ou moins rapides en fonction de la fixation de l'iode 131, en cas de mauvaise tolérance des autres traitements ou de la contre-indication de la chirurgie (3, 15). Enfin, il pourrait être proposé pour éviter des rechutes chez des patients ayant été efficacement traités par corticothérapie en cas de nécessité d'un nouveau traitement à l'amiodarone.

Pascal DELEPINE,
Interne en Pharmacie
C.R.I.M. C.H.R.U. RENNES

REFERENCES :

1. TRIP M. et al. Am J Med 1991 ; 91 : 507-511.
2. WEMEAU J. L. et al. Rev Franç Endocrinol Clin 1995 ; 36 : 121-133.
3. STRAUCH G. et al. Presse Med. 1986 ; 15 : 113-116.
4. KHANDERIA U. Clin Pharm. 1993 ; 12 (iss 10) : 774-779.
5. WILSON J. S. et al. Am Heart J 1991 ; 121 : 158-171.
6. TRIP M. et al. Br Heart J 1994 ; 72 : 266-268.
7. ROTI E. et al. Arch Intern Med 1993 ; 153 : 886-892.
8. FIGGE H. L., FIGGE J. J Clin Pharmacol. 1990 ; 30 : 588-595.
9. COOPER D. Am J Med. 1986 ; 80 : 1165-1168.
10. COOPER D. N Engl J Med 1984 ; 311 (21) : 1353-1362.
11. BROWNLIE B. NZ Med J 1992 ; 105 (iss 929) : 76-78.
12. FRANKLIN J. N Engl J Med 1994 ; 330 (24) : 1731-1738.
13. GIROUD JP Pharmacologie Clinique 2è Ed.
14. DOROSZ : Guide pratique des médicaments, MALOINE, 1997.
15. REZNIK Y. et al. Rev Prat (Med Gen) 1993 ; 7 (219) : 39-42.
16. REICHERT L. et al. BMJ 1989 ; 298 : 1547-1548.
17. CHOW C. et al. Adv Drug React Ac Pois RV 1990 ; 9(iss 4) : 207-222.
18. FARWELL A. et al. JAMA 1990 ; 263 : 1526-1528.
19. BARTALENA L. et al. J Clin Endocrinol Metab 1996 ; 81 : 2930-3.
20. MICROMEDEX Inc 1997 ; 93 : Drug Evaluations.
21. AHFS Drug Information®. 1997 : 2909
22. MARTINDALE. The extra Pharmacopoeia, 31st Ed : 1604.
23. SIMON C. et al. Presse Med 1984 ; 13 (45) : 2767.
24. SCHLIENGER J.L. Rev Prat (Med Gen) 1993 ; 7 (210) : 17-22.
25. STOCKIGT J. et al. Med J Aust. 1986 ; 145 : 278-282.
26. LAURENT M. et al La Presse Médicale 1988 ; 17 (2) : 79.

Merci Patrick ZAMPARUTTI !

Au moment de ton départ regretté du service pour occuper d'importantes fonctions à la Revue Prescrire, le Comité de Rédaction du Bulletin du C. R. I. M. tient à t'exprimer ses remerciements et sa reconnaissance pour le travail accompli pendant 4 ans.

La qualité de ce Bulletin te doit beaucoup, pour ne pas dire l'essentiel.

Bienvenue à Isabelle NICOLLE dans ses nouvelles fonctions d'Assistant-Spécialiste à la Pharmacie de l'Hôtel-Dieu/CRIM, ainsi qu'à Armelle GRAVOT, Pharmacien-Attaché, spécialement chargée du Bulletin.

Comité de Rédaction : M. LE DUFF, I. NICOLLE - A. GRAVOT - Centre Régional d'Information sur le Médicament C. H. U. RENNES
H. ALLAIN, C. BENETON, C. PENFORMIS - Centre Régional de Pharmacovigilance RENNES.

Adresser les correspondances à : Bulletin d'Information du Médicament - C. R. I. M. - C. H. U. HOTEL-DIEU

2 rue de l'Hôtel-Dieu - 35033 RENNES CEDEX 9 ☎ 02.99.87.34.07 FAX 02.99.87.34.08

Ligne directe : Demandes de Renseignements C. R. I. M. ☎ 02.99.87.34.10

Ont aussi participé à la préparation de ce numéro Pr ALLANNIC, Endocrinologue, Pr ALMANGE, Cardiologue, CHR RENNES, Dr LESCOUARCH, Département d'Imagerie Centre Régional de Lutte contre le Cancer Eugène Marquis.