



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2016

Thèse N°046/16

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUES
DES THYROIDITES MEDICAMENTEUSES
CHU –FES (REGION FES BOULMANE)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18/02/2016

PAR

M. MOHAMED MAHMOUD ELY

Né le 05 Août 1988 à Tidjikja

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

aspect – Epidémiologique – Clinique – Echographie –
facteur de risque – Pronostic – Traitements

JURY

M. OUDIDI ABDELATIF.....	PRESIDENT
Professeur d'Oto-rhino-laryngologie	
M. KHABBAL YOUSSEF.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de pharmacologie	
Mme. AJDI FARIDA	JUGES
Professeur agrégé d'Endocrinologie	
Mme. OUAHA LATIFA	
Professeur agrégé de Cardiologie	
M. BENMANSOUR NAJIB.....	
Professeur agrégé d'Oto-rhino-laryngologie	

PLAN

Partie I : étude bibliographique :	11
Introduction	12
Rappels	13
I. Iatrogénie médicamenteuse	13
1. Introduction	13
2. Définition	13
3. Effet indésirable d'un médicament	13
3- 1. Effet indésirable grave	14
3-2. Effet indésirable inattendu	15
4. Erreur médicamenteuse	15
5.Épidémiologie de l'iatrogénie médicamenteuse	16
II.PHARMACOVIGILANCE	18
1 Définition	18
2. organisation de la pharmacovigilance :	18
A- recueil des données	18
B-enregistrement et l'évaluation de ces informations	19
C- mise en place d'enquêtes	19
D-Imputabilité :	20
D-1 définition	20
D-2 données générales	20
E- prise de mesures correctives	23
F-retro information	23
3. Exemple de pharmacovigilance au Maroc	24
III. système thyroïdien :	25
1. Rappels anatomo-histologiques de la glande thyroïde	25
1.1. Anatomie	25

1.2. Vascularisation	26
1.3. Histologie	27
1.3.1. Les cellules folliculaires	27
1.3.2. Les cellules C ou para folliculaires	28
1.3.3. La colloïde	29
2. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes	29
2.1. Le métabolisme de l'iode	29
2.2. La thyroglobuline	30
2.3. La synthèse hormonale	31
2.4. Libération des hormones thyroïdiennes	33
2.5. La régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes	33
2.5.1. La régulation centrale	33
2.5.2. Le rôle de l'iode dans la régulation	34
2.5.3. Les autres modulateurs de l'activité thyroïdienne	35
3. Les rôles des hormones thyroïdiennes	35
3.1. Effets sur les métabolismes	35
3.2. Effets spécifiques au niveau des différents tissus	36
IV. dysthyroïdie :.....	37
A. Hyperthyroïdie	37
1) physiopathologie :	37
1. A. Hyperthyroïdies d'origine auto-immune	38
1. B .Nodules thyroïdiens hypersécrétants	39
1. C. Hyperthyroïdies iatrogènes	40
1. D. Thyroïdite subaiguë De Quiévrain	40
1 .E. Thyrotoxicose gestationnelle transitoire	41
1. F. Causes rares	42

2) manifestations cliniques	42
3) examens complémentaires.....	44
4. TRAITEMENT DES THYROTOXICOSES :.....	44
4.1. MOYENS THERAPEUTIQUES :.....	45
4.1. A. non Spécifiques	45
4.1. B. spécifique :.....	45
4. 1. B. 1. Antithyroïdiens de synthèse (ATS)	45
4. 1. B. 2. Traitement chirurgical	46
4. 1. B. 3. Traitement par radio iode (Iode 131)	47
4. 2. INDICATIONS ET RESULTATS EN FONCTION DE L'ETIOLOGIE :.....	47
4.2. A. Maladie de Basedow	47
4. 2. B. Adénome toxique et goitre multi nodulaire toxique	48
4. 2. c. Thyroïdite subaiguë	48
B .Hypothyroïdie.....	49
1) Définition	49
2) physiopathologie	49
2.1. Origine auto-immune ou thyroïdites chroniques lymphocytaires :..	49
2.1. A. Thyroïdite de HASHIMOTO,	49
2.1. B. thyroïdite atrophique	49
2.1. C. Thyroïdite du post partum auto-immune	50
2.2. Thyroïdites non auto-immunes :	50
2.2. A. Thyroïdite subaiguë de De Quervain	50
2.2. B. Thyroïdite du post-partum sans anticorps.....	50
2.2 .C. Thyroïdites iatrogènes	50
2.2. D. Autre thyroïdites :	51
2.3. Causes iatrogènes	51

2.4. Autres causes.....	51
2.5. Insuffisance thyroïdienne 52	52
3) manifestations cliniques	52
4) examen complémentaires	56
5) traitement	57
V. thyroïdite médicamenteuse :	59
1.Amiodarone :	59
1 .A. Définition :	59
1. B. effets constants de l'amiodarone sur la fonction thyroïdienne :.....	61
1. C. dysthyroïdies induite par amiodarone :	63
2. Interféron :.....	70
2. A. Définition	70
2. B. Indications thérapeutiques et effets secondaires possibles	71
2.C. Mécanisme des anomalies thyroïdiennes constatées sous interféron.....	72
2.D. Types cliniques de thyroïdopathies induite par interféron :	74
2. D.1.Thyroïdites sans dysthyroïdie :	74
2. D.2.Thyroïdites avec dysthyroïdies :	74
3. autre médicaments :.....	78
3.1. Lithium :	78
3.2. Sunitinib :	78
3.3. Bexarotène :	78
3.4. Chimiothérapies :.....	79
Partie II : étude pratique :	80
Matériel et méthode	81
Résultats et analyse :	84
I. Données épidémiologiques :.....	85

A. Incidence annuelle	85
B. répartition selon le sexe :	86
C. âge	87
D. Lieu de résidence et Origine	88
E. état socio-économique	89
II. données CLINIQUES :	90
A. antécédents personnels	90
B. antécédents Familiaux	94
C. circonstances de découvert.....	95
D. Délai d'apparition des manifestations cliniques	95
E. Manifestation cliniques	97
F. examen de la thyroïde	103
III .EXPLORATIONS PARACLINIQUES :	106
A. Examens biologique	106
B. autres examens	113
IV. thyroïdites médicamenteuses colligées	116
V. Etude concernant la prise en charge	120
1) attitude thérapeutique	120
2) Traitement substitutif	123
VI.L'évolution.....	123
Discussion	125
Conclusion	138
Résumé	141
Bibliographie	147
ANNEXES	157

LISTE DES ABREVIATIONS:

ACAT	: anticorps antithyroïdiens
ANTI-TPO	: anticorps anti-thyroperoxydase
Anti-TG	: anticorps thyroglobuline
TRAKs	: anticorps anti-récepteurs de la TSH
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	: thyroperoxydase
TRH	: thyreo-Realising Hormon
TSHus	: thyroid-stimulating hormone
T3	: triiodothyronine
T4	: tyrosine ou la tétraïodothyronine
NFS	: numération formule sanguine
HLA	: human leucocyte antigens,
IL2 et IL6	: interleukines 2 et 6

SEP	: sclérose en plaque
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marche
ATU	: Autorisation d'Utilisation Temporaire
EFI	: Effet indésirable d'un médicament
EM	: Erreur médicamenteuse
OMS	: Organisation Mondiale de la Sante

LISTE DES FIGURES:

Figure 1 : Les effets indésirables des médicaments

Figure 2 : Les erreurs médicamenteuses

Figure 3 : Les principales actions réglementaires résultant d'une enquête

Figure 4 : organigramme du système national de pharmacovigilance.

Figure 5 : Anatomie de la thyroïde

Figure 6 : Vascularisation de la thyroïde

Figure 7 : Structure schématique d'un follicule thyroïdien

Figure 8 : Transport de l'iodure vers l'intérieur du follicule.

Figure 9 : Oxydation de l'iodure et iodation de la thyroglobuline

Figure 10 : Iodotyrosines obtenues par iodation de la thyroglobuline

Figure 11 : Iodothyronines formées après couplage par la TPO

Figure 12 : Synthèse simplifiée des iodothyronines

Figure 13 : Régulation au niveau central de la synthèse hormonale.

Figure 14 : exophtalmie basedowienne

Figure 15 : Myxoédème du visage.

Figure 16 : Forme typique de l'hypothyroïdie

Figure 17 : Structures chimiques des hormones thyroïdiennes (T4 et T3) et de l'amiodarone

Figure 18 : Principaux mécanismes d'action de l'interféron sur la thyroïde

Figure 19 : Prise en charge des dysthyroïdies secondaires au traitement par interféron

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I : Les alertes nationales déclenchées par le Centre Marocain de Pharmacovigilance

Tableau II . Effets secondaires de l'amiodarone

Tableau III . Valeurs de référence de la fonction thyroïdienne chez les sujets sains et sous traitement d'amiodarone

Tableau IV . Caractéristiques des dysthyroïdies induites par l'amiodarone

Tableau V : prise en charge de l'hyperthyroïdie secondaire à l'Amiodarone

Tableau VI : prise en charge de l'hypothyroïdie secondaires à l' Amiodarone

TableauVII : prise en charge dysthyroïdie induite par interféron

TABLEAU VIII : tableau récapitulatif des 15 observations

Partie I :

Etude bibliographique :

INTRODUCTION

Le terme « thyroïdite » signifie « inflammation de la thyroïde ». Les thyroïdites sont, avec les goitres, les affections endocriniennes les plus fréquentes. [1]

Elles regroupent des affections thyroïdiennes hétérogènes, diverses par leur étiologie, leur mécanisme, leur présentation clinique et leur évolution et au cours desquelles l'inflammation stricto sensu n'est pas toujours évidente.

En outre, les thyroïdites constituent un des diagnostics les plus difficiles de la pathologie endocrinienne [1].

Devant un tableau évocateur de thyroïdite, il est primordial de poser un diagnostic étiologique précis afin de définir la prise en charge thérapeutique la plus adaptée.

Dans ce cadre les thyroïdites médicamenteuses, ou iatrogènes représentent une entité non négligeable, De nombreux médicaments peuvent interférer avec les hormones thyroïdiennes et/ou altérer le fonctionnement de la glande thyroïde; c'est particulièrement le cas des substances iodées dont la plus connue est l'amiodarone, Plus récemment, les interférons (INF) ont été également incriminés. [2, 3].

L'objectif de ce travail est de réaliser une étude rétrospective permettant De mettre le point sur le profil épidémiologique des thyroïdites médicamenteuses, ainsi que de préciser les particularités cliniques, étiologiques de cette affection au CHU Hassan II Fès.

Ce travail compote deux volés :

- ❖ Une étude bibliographique concernant un rappel sur :
 - Iatrogénie médicamenteuse et pharmacovigilance
 - description de la pathologie de la thyroïde (hyper et hypothyroïdie) et principales traitements.
 - Une partie réservée à l'analyse descriptive des dossiers des patients atteints d'une thyroïdite médicamenteuse.

RAPPELS

I. Iatrogénie médicamenteuse :

1. introduction :

L'évolution de la médecine moderne est étroitement liée aux progrès des thérapeutiques médicamenteuses.

Néanmoins, l'usage des médicaments n'est pas sans risque et l'on parle d'iatrogénie médicamenteuse lorsque la thérapeutique médicamenteuse induit des effets, réactions, événements ou accidents indésirables, tant en raison des effets propres des médicaments concernés qu'à cause du contexte et des modalités de leur utilisation.

L'iatrogénie médicamenteuse représente un problème majeur de santé publique bien connu des pharmaciens depuis de nombreuses années.

2. Définition : [4]

Le terme «*iatrogénie*» provient du grec *iatros* = médecin et *génos* = origine, causes. Il signifie donc «*qui est provoqué par le médecin*» (Calop, 1999). Par extension, *l'iatrogénie médicamenteuse* correspond à la pathologie ou toute manifestation clinique indésirable pour le patient induite par l'administration d'un ou plusieurs médicaments.

3. EFFET INDÉSIRABLE D'UN MÉDICAMENT (figure 1)

L'effet indésirable est, selon la définition commune à l'Organisation mondiale de la santé et à la Communauté Européenne, une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme

pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique. [5]

La définition française (décret n° 99-278 du 13 mars 1995 puis décret n° 2004-99 du 29 janvier 2004) rajoute l'expression: «ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit».

Le terme anglo-saxon correspondant est *Adverse Drug Réaction* (ADR).

Exemple: hypotension orthostatique chez un malade traité par antidépresseur imipraminique.

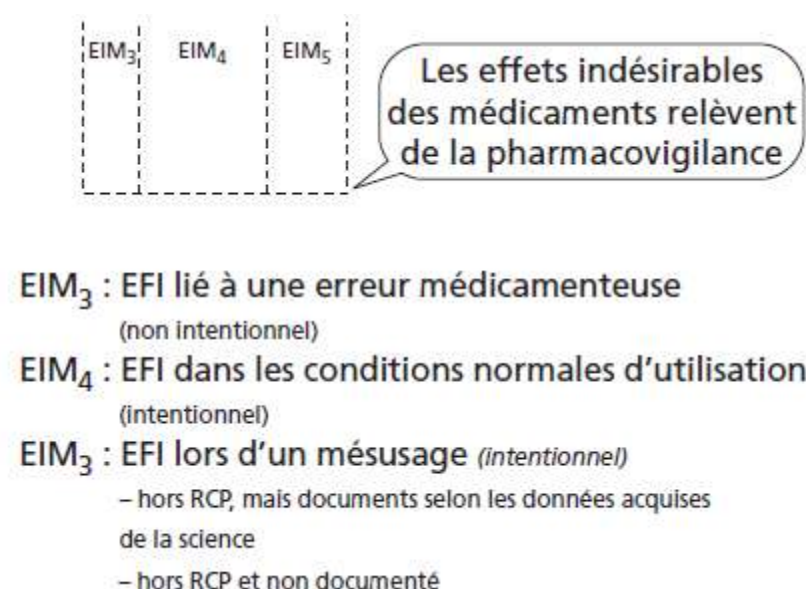


Figure 1. Les effets indésirables des médicaments

(D'après *Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse* – SFPC, 2006).

3-1. Effet indésirable grave

Un *effet indésirable grave* est un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale [6].

3-2.Effet indésirable inattendu :

Un *effet indésirable inattendu* est un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5128 [7]

Exemple: hémorragie intracrânienne chez un malade VIH positif traité par Tipranavir, un inhibiteur non peptidique de la protéase, quelque mois après la commercialisation de ce nouveau traitement.

4. Erreur médicamenteuse :(figure 2)

L'erreur médicamenteuse est définie dans l'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé, comme étant « l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte survenu au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient » [8].

Par définition, *l'erreur médicamenteuse* est évitable car elle manifeste ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été, au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse d'un patient.

L'erreur médicamenteuse peut concerner une ou plusieurs étapes du circuit du médicament, telles que: sélection au livret du médicament, prescription, dispensation, analyse des ordonnances, préparation galénique, stockage, délivrance, administration, information, suivi thérapeutique, défaut de prise du médicament par le patient; mais aussi ses interfaces, telles que les transmissions ou les transcriptions. Le terme anglo-saxon correspondant est *Medication Error*.

Exemple: patient traité au long cours par coumadine (antivitamine K) en situation de sous-dosage non détecté par absence de surveillance de l'INR (International Normalized Ratio) d'où un risque thromboembolique majeur.

L'erreur médicamenteuse peut être avérée ou potentielle:

- une *erreur médicamenteuse avérée* s'est effectivement produite et est parvenue jusqu'au patient sans avoir été interceptée;
- une *erreur médicamenteuse potentielle* a été détectée et interceptée par un professionnel de santé, un patient ou son entourage avant l'administration du médicament au patient.

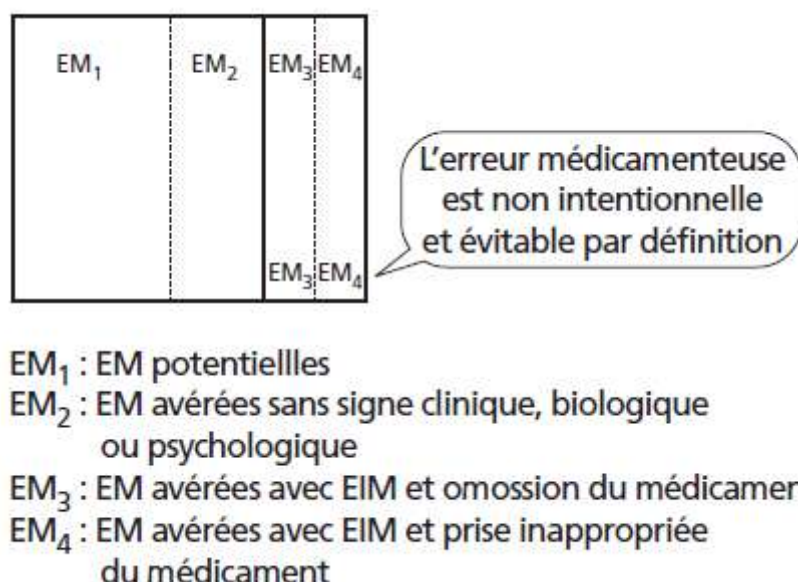


Figure 2. Les erreurs médicamenteuses (d'après *Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse* – SFPC, 2006

5.Épidémiologie de l'iatrogénie médicamenteuse :

Dans la littérature, effet indésirable et événement indésirable médicamenteux sont souvent confondus.

La connaissance de la survenue d'une erreur médicamenteuse sous-jacente permet de différencier les deux. Toutefois, l'analyse de la littérature internationale

permet de prendre toute la mesure de l'ampleur de l'iatrogénie médicamenteuse dans les pays développés.

Les États-Unis se sont les premiers intéressés à cette problématique de nombreuses données nord-américaines sont ainsi disponibles.

Le taux d'hospitalisation aux États-Unis lié à un EIM a été estimé entre 1,8 et 7% dont 53 à 58% sont imputables à des EM [9].

Une métaanalyse [10] a estimé qu'aux États-Unis en 1994, 2 216 000 patients hospitalisés auraient présenté un EIM grave et 106 000 patients hospitalisés seraient décédés suite à un EIM, ce qui représenterait la quatrième cause de décès après les maladies cardiovasculaires, les cancers et les accidents vasculaires cérébraux.

Plusieurs études menées aux États-Unis ont évalué les conséquences économiques des EIM subis par les patients hospitalisés leur impact sur les coûts hospitaliers.

L'estimation du surcoût moyen des coûts hospitaliers aux États-Unis résultant des EIM rapportés varie de 1 939 à 2 595 \$ par cas [11–12].

L'étude réalisée par Bates *et al*/ [13] sur plus de 4 000 hospitalisations aiguës, montre que 6% ont présenté un EIM, parmi lesquelles 1,5% correspondait à un EIM évitable (soit une EM), induisant respectivement une augmentation de 2,2 et 4,6 jours d'hospitalisation en moyenne pour ces patients, soit un surcoût de 2 595 \$ pour un EIM et 4 685 \$ pour une EIM évitable.

L'extrapolation à un hôpital universitaire de 700 lits montrait un coût annuel de 5,6 millions de \$ pour les EIM et 2,8 millions de \$ pour les EIM évitables.

Pour l'ensemble des patients hospitalisés aux États-Unis, les surcoûts hospitaliers liés aux EIM ont été estimés à 1,56–4 milliards de \$ par an [14].

II. PHARMACOVIGILANCE

1. Définition :

La pharmacovigilance est définie comme l'ensemble des techniques D'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effets indésirables des médicaments ou produits mis sur le marché, que ce risque soit potentiel ou avère [15].

Cette activité de veille sanitaire s'exerce sur les médicaments bénéficiant d'une AMM nationale ou communautaire, ainsi que sur ceux qui ont obtenu une ATU ou même avant la commercialisation du médicament [16].

L'OMS définit la pharmacovigilance comme étant « a science et les activités Relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention Des effets indésirables ou de tout autre problème lie aux médicaments mis Sur le marche a titre onéreux ou gratuit (intolérance aux médicaments, Mésusage ou usage abusif, erreur thérapeutique, pharmacodépendance, antibioresistance, effets sur la femme enceinte ou sur l'enfant, échec thérapeutique) » [17].

2. organisation de la pharmacovigilance :

A-recueil des données :

Le recueil de données basé sur la notification spontanée des effets indésirables [18] :

Les médecins, les chirurgiens dentistes, les pharmaciens ainsi que les infirmiers et les sages femmes doivent collaborer à la sécurité d'emploi des médicaments dans notre pays, pour cela ils doivent notifier à un Centre de Pharmacovigilance (National ou Régional), le plus rapidement possible :

- Toute présomption d'effets indésirables en rapport avec l'utilisation d'un Ou de plusieurs médicaments.

- Toute observation d'abus ou de mésusage.
- Tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer (syndrome de sevrage, Erreur thérapeutique, inefficacité thérapeutique, effet sur le produit de Conception, réaction résultant d'un produit défectueux) [19].

B-enregistrement et l'évaluation de ces informations

C-mise en place d'enquêtes :

La notion de l'effet indésirable et l'enquête de la pharmacovigilance :

Un effet indésirable tout d'abord est une réaction nocive, non voulue a un Médicament, se produisant aux posologies normalement chez l'homme Pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement, ou pour le rétablissement, La rectification ou la modification d'une fonction physiologique [20].

En fonction de leur mécanisme de survenue, on classe les effets indésirables en effets attendus ou prévisibles et effets inattendus ou imprévisibles [21].

En effet, lorsqu'il s'agit d'un effet indésirable d'un médicament susceptible de mettre la vie en danger, ce risque doit être évalué et réévalué, en suivant Tout une procédure qui est désigné sous le terme de l'enquête de la Pharmacovigilance.

Il existe deux types d'enquêtes [22] :

❖ Le suivi de la pharmacovigilance :

Cette enquête est réalisée dans le but de surveiller et évaluer précisément la tolérance d'un médicament ou d'un produit pharmaceutique par les Patients, immédiatement après sa mise sur le marché, généralement Pendant les premières années de la commercialisation, parfois on peut Suivre la tolérance pendant toute la durée de la commercialisation.

❖ L'enquête de pharmacovigilance :

Lorsque le médicament présente un nouvel effet indésirable, et qui a touche Une large population ; une deuxième enquête de la pharmacovigilance est Réalise

dans le but de réévaluer le risque de ce médicament. Parfois, le risque d'un médicament sur la sante public est tellement Important que son retrait se fait rapidement sans enquête préalable. La source du signal peut être une série de notifications spontanées, une Nouvelle observation en toxicologie expérimentale, les résultats d'une Enquête épidémiologique ou d'un essai thérapeutique. Quand un signal mérite de déclencher une enquête, on dit parfois que c'est un signal d'alerte, ce dernier est considéré important lorsqu'il modifie la balance bénéfique/risque. La validité du signal, quelle que soit son contenu et sa source, doit être Confirmée avant d'effectuer une recherche documentaire.

D-Imputabilité :

1-Définition

L'imputabilité consiste a évaluer la relation causale entre la prise d'un Médicament et la survenue d'un effet indésirable chez un malade donne Ils'agit donc d'une approche strictement individuelle, avec une analyse casPar cas [23].

Cependant, il existe dans le monde plusieurs méthodes d'imputabilité. Les unîtes marocaines de la pharmacovigilance utilisent la méthode Française, ainsi que celle de l'OMS.

2-Données générales [24] :

La méthode utilisée par la pharmacovigilance françaises consiste a apprécier le lien de causalité possible pour chaque médicament.

Elle sépare imputabilité « intrinsèque » et imputabilité « extrinsèque »

❖ Imputabilité extrinsèque :

Le calcul de l'imputabilité extrinsèque est relativement facile, puis qu'elle repose uniquement sur la bibliographie(B) de chaque médicament.

Selon le degré de nouveauté de l'effet indésirable, ce dernier peut être :

- Un effet notoire, bien décrit (Vidal ou traitées) :B3.

- Effet rare mais publie : B2.
- Effets non publie dans les traitées usuels : B1.
- Effet indésirable jamais rapporte : B0.

❖ Imputabilité intrinsèque :

Elle concerne exclusivement la possibilité d'une relation de cause à effet, non obligatoirement exclusive, entre chaque médicament pris par un Malade donne et la survenu d'un événement clinique ou paraclinique Déterminé.

N.B médicament pris par le malade, doit être examine indépendamment.

Le calcul de l'imputabilité intrinsèque, repose sur la réponse a trois questions pour l'imputabilité chronologique et quatre questions pour l'imputabilité sémiologique.

Les trois questions chronologiques sont [25]:

- ✓ Le délai entre l'administration du médicament et la survenue de l'événement indésirable est-il très suggestif, compatible ou incompatible ? (Annexe1).

- très suggestif : ex : choc anaphylactique après quelques minutes.
- Incompatible : délai insuffisant pour que l'événement apparaisse ou événement apparu avant la prise du médicament.
- Compatible : autres cas.

- ✓ L'évolution de l'effet inattendu après arrêt du médicament est-elle

Suggestive, non concluante ou non suggestive ?

- Suggestive : régression de l'événement a l'arrêt du médicament.
- Non concluante : pas de relation entre la régression de l'événement et l'arrêt du traitement ou médicament non arrêté ou survenue d'un décès.

- Non suggestive : absence de régression d'un événement de type réversible.
- ✓ La ré administration du médicament est-elle positive, négative, non faite ou non évaluable ?
 - R+ : ré administration positive, l'événement récidive.
 - R0 : ré administration non faite ou non évaluable.
 - R- : ré administration négative, l'événement ne récidive pas.

La réponse a ces 3 questions permet de calculer un score chronologique de C0 a C3 en utilisant le tableau du score chronologique (Annexe 2).

Les 4 questions sémiologiques sont :

- La sémiologie proprement dite est-elle évocatrice du rôle du médicament ?
- Existe-t-il un facteur très favorisant et bien valide ?
- Existe-t-il une autre explication non médicamenteuse?
- Un examen complémentaire spécifique et fiable est-il positif, négatif ou non disponible ?

La réponse a ces 4 questions permet de calculer un score sémiologique cote de S1 a S3 en utilisant le tableau du calcule du Scor séméiologique (annexe .3).

Le calcul de l'imputabilité intrinsèque se fait par combinaison des scores Chronologiques et sémiologiques en utilisant le tableau III du calcul de L'imputabilité intrinsèque (annexe .4)

e- prise de mesures correctives :

Les principales actions réglementaires résultant d'une enquête sont (figure 3)

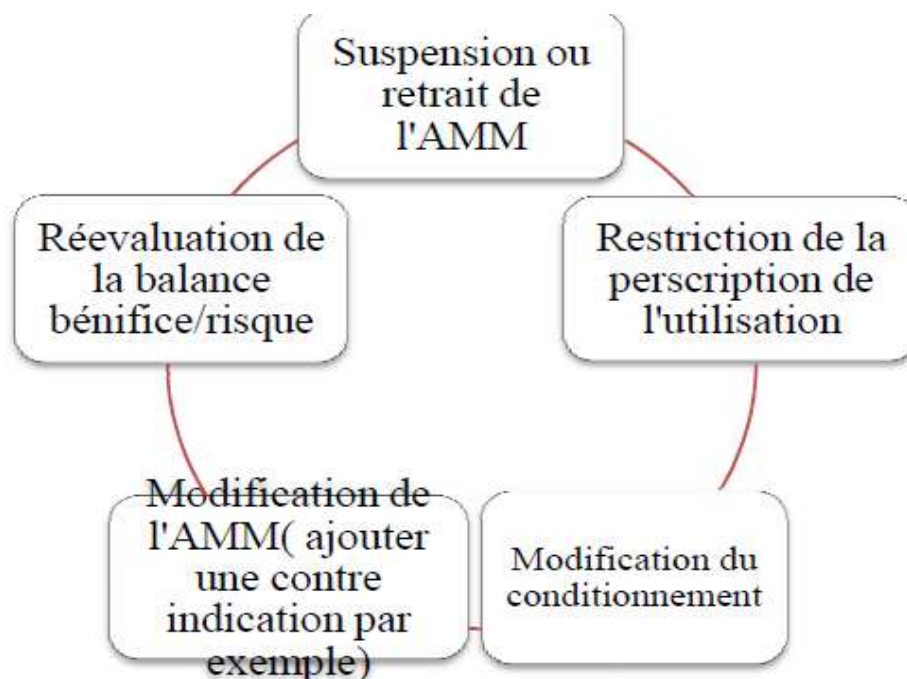


Figure 3. (22)

f-retro information :

La retro information doit se faire a tous les niveaux de la pyramide et dans un délai acceptable. Le fabricant doit être informé du résultat d'imputabilité d'un événement qu'il a rapporté.



Figure 4 : organigramme du système national de pharmacovigilance.

3. Exemple de pharmacovigilance au Maroc :

Tableau I: Les alertes nationales déclenchées par le Centre Marocain de Pharmacovigilance [26].

Année	Produit mis en cause	Motif	Décision
1999	Terbinafine	Effet grave	Enquête
2002	Vaccin BCG	Erreur programmatique	Mailing aux médecins du secteur Privé
2003	Méthylergométrine	Erreur Thérapeutique	Lettre pour les maternités
2004	Corticoïdes	Mésusage	Courrier Pharmaciens Lettre au Ministère Intérieur
	Cyproheptadine	Mésusage	Courrier Pharmaciens Refus nouvelles AMM
	Dontomycine	Publicité erronée	Courrier Laboratoire
	Rinomycine	Non respect des recommandations d'usage	Modification RCP
	IndométacineCalcique penta hydrate	Publicité erronée	Revue bibliographique exigée
2005	Flucloxacilline Injectable	Effets graves de nécroses cutanées	Modification du RCP

III. système thyroïdien :

1. Rappels anatomo–histologiques de la glande thyroïde. [27] [28] :

1.1. Anatomie.

La thyroïde est une glande située dans la partie antéro–inférieure du cou, en avant des six premiers anneaux de la trachée, sous le cartilage.

Elle est constituée par deux lobes latéraux ovoïdes, réunis par un isthme duquel se détache parfois un lobe intermédiaire ou pyramide de Lalouette, vestige de l'embryogenèse. (*Figure 5*), ce qui lui donne globalement la forme d'un H ou d'un papillon

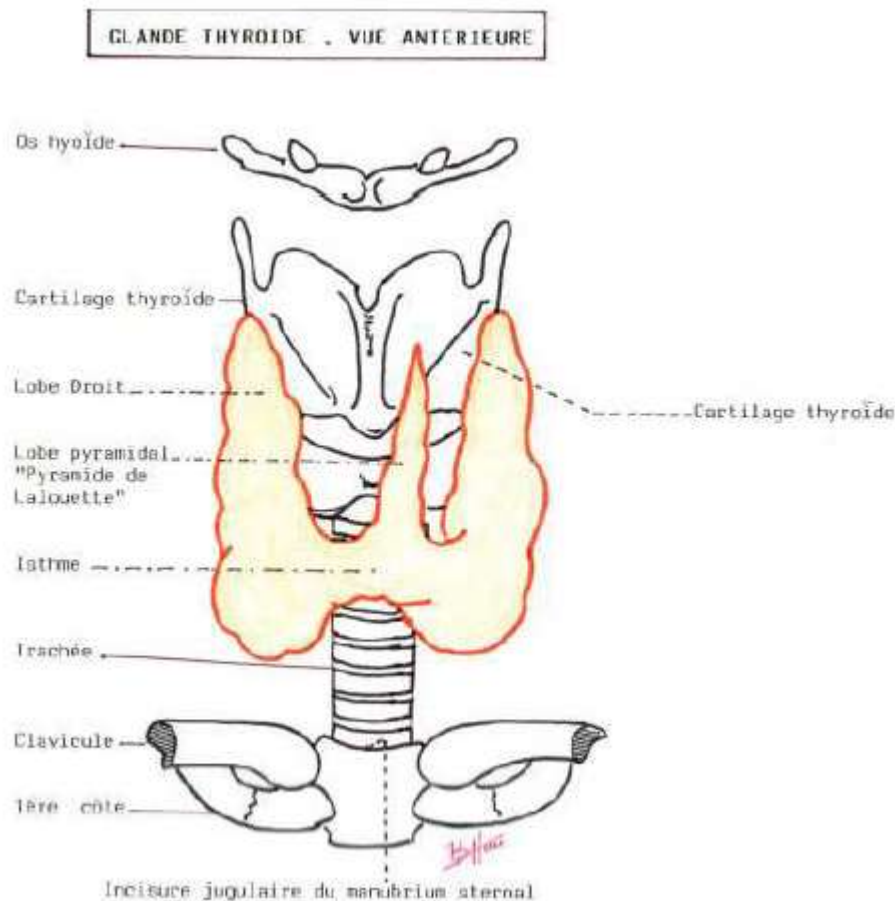


Figure 5. Anatomie de la thyroïde. [29]

C'est une glande de petite taille, de 5 à 6 cm de hauteur et d'environ 2 cm de largeur et d'épaisseur. Son poids moyen est de 30g.

Son parenchyme est brun-rougeâtre, de consistance molle, entouré d'une capsule et d'une gaine ou loge thyroïdienne de type musculo-aponevrotique.

1.2. Vascularisation. (Figure 6) :

La thyroïde est richement vascularisée, on retrouve deux artères supérieures provenant de la carotide externe, et deux artères inférieures issues du tronc artériel thyro-bicervicascapulaire.[29]

Dans 8 à 10% des cas, on retrouve une artère moyenne, issue de la crosse Aortique ou du tronc brachio-céphalique.

Les veines sont regroupées en 3 groupes :

- les veines thyroïdiennes supérieures,
- les veines thyroïdiennes moyennes,
- et les veines thyroïdiennes inférieures

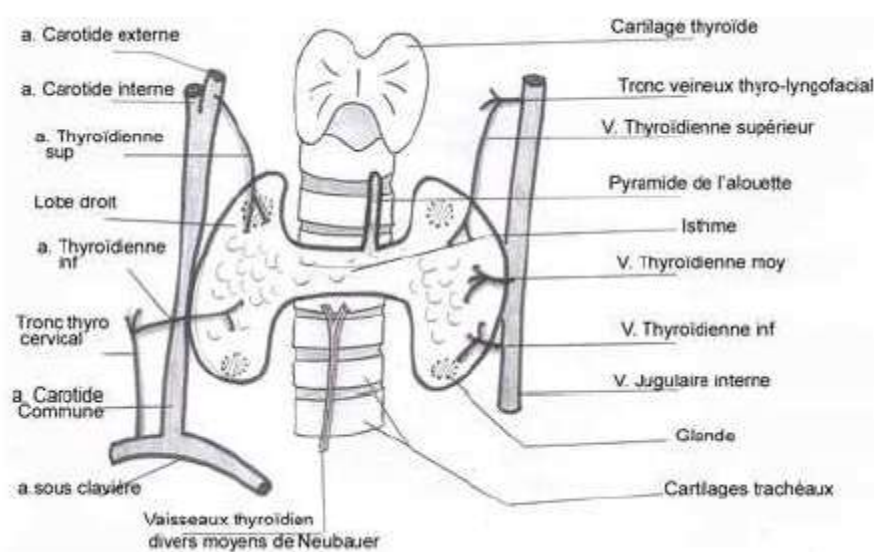


Figure 6. Vascularisation de la thyroïde. [30]

1.3. Histologie :

La thyroïde est constituée de lobules, eux-mêmes divisés en 20 à 40 follicules. Ce follicule thyroïdien, ou vésicule, est l'unité anatomique et fonctionnelle.

On en trouve environ trois millions dans une glande adulte. (*figure 7*)

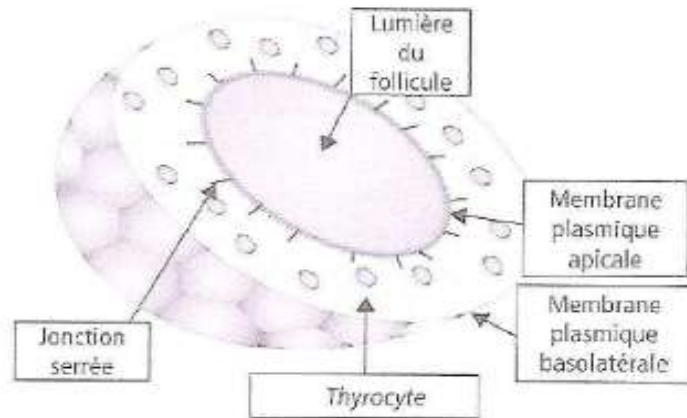


Figure 7. Structure schématique d'un follicule thyroïdien. [31]

Ces follicules sont constitués d'une paroi épithéliale délimitant un espace rempli par une substance amorphe appelée colloïde. Deux types de cellule composent l'épithélium :

- les cellules folliculaires proprement dites, ou thyrocytes, responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes ;
- les cellules C ou para folliculaires sécrétant la thyrocalcitonine

1.3.1. Les cellules folliculaires.

Ces cellules forment un épithélium simple, posé sur une lame de tissu conjonctif. Leur pôle apical présente des microvillosités pénétrant dans la colloïde. Le pôle basal est lui en contact avec le réseau sanguin.

Cette différence entre les deux pôles permet de définir les thyrocytes comme des cellules polarisées.

Cette polarité est visible également au niveau des organites intracellulaires :

Le noyau est localisé dans la partie basale de la cellule, entouré du réticulum endoplasmique, avec un appareil de Golgi encore au-dessus, orienté vers les microvillosités du pôle apical.

De plus, comme pour toute cellule sécrétoire, le réticulum endoplasmique rugueux et l'appareil de Golgi sont particulièrement développés.

Les cellules folliculaires sont maintenues entre elles par des jonctions serrées ou *right junctions*, délimitant un compartiment étanche appelé lumière folliculaire.

Ces jonctions ne sont retrouvées que de la cote apicale.

Ce sont ces cellules qui synthétisent les hormones thyroïdiennes. Leur taille et leur morphologie varient selon l'activité de la glande :

- une cellule plate est relativement inactive, rencontrée lorsqu'il y a beaucoup de colloïde dans la lumière folliculaire ;
- une cellule cubique est au contraire en état d'activité (la cellule cylindrique est rencontrée plus rarement, signe d'une hyperactivité).

1.3.2. Les cellules C ou para folliculaires.

Ces cellules sont beaucoup moins nombreuses que les thyrocytes (moins de 0,1% de parenchyme thyroïdien). Non concernées par l'activité thyroïdienne, elles ne sont pas en contact avec la colloïde, mais touchent les capillaires.

Elles sécrètent une hormone appelée calcitonine, qui a une action hypocalcémisante.

Ce taux de calcitonine est utilisé comme un marqueur spécifique du cancer médullaire de la thyroïde.

1.3.3 La colloïde :

La colloïde est une masse pâteuse jaune plus ou moins abondante selon l'activité de la glande, contenue dans la lumière folliculaire. Elle constitue une réserve d'hormones thyroïdiennes.

2. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.

2.1. Le métabolisme de l'iode. [28] [29]

L'iode est le constituant essentiel à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Une thyroïde « normale » en contient environ 10g, principalement sous forme organique puisque moins de 1% se trouve sous forme d'iodure I⁻.

L'apport iode principal est l'alimentation (crustacés et poissons surtout, ou ajoute au sel de table).

La quantité recommandée d'iode absorbe par jour dépend de l'âge ou de situations particulières comme la grossesse. Chez l'adulte, l'apport journalier optimal devrait être de 150 µg ; lors d'une grossesse, les besoins augmentent à 200 µg/j. L'enfant, lui, devrait absorber entre 70 et 150 µg d'iode par jour.

Il existe également une production endogène d'iode, par desiodation périphérique et intra thyroïdienne des hormones thyroïdiennes.

L'iode circule dans le plasma sous forme d'iodure, et est majoritairement éliminé par voie urinaire (60%). Le reste est capté au niveau du pôle basal des thyrocytes ou par d'autres tissus à un moindre degré (glandes salivaires, muqueuse gastrique, placenta, glandes mammaires, etc).

Comment la thyroïde capte-elle l'iode ?

Il a été démontré l'existence d'un transporteur d'iodure, transporteur ne fonctionnant qu'en présence d'ions sodium Na⁺. Il est appelé symporteur Na⁺/I⁻, ou *NIS*. Il s'agit d'une protéine membranaire permettant le transport des ions

iodures contre leur gradient grâce au flux des ions Na^+ dans le sens de leur gradient électrochimique.

Deux cations de sodium Na^+ sont nécessaires pour l'entrée d'un ion iodure I^- . Les Na^+ retournent ensuite dans le milieu extracellulaire grâce à une pompe Na^+/K^+ , et les I^- sont soit transférés dans la lumière folliculaire, soit diffusent à l'extérieur de la cellule. Le transporteur NIS est réutilisé. (figure 8)

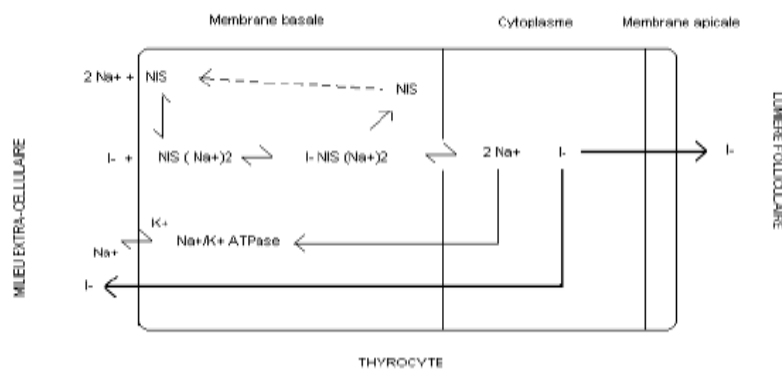


Figure 8. Transport de l'iodure vers l'intérieur du follicule.

Cette captation est située de la cote basale, en contact avec les capillaires sanguins. Mais, pour fonctionner, le NIS doit être stimulé, stimulation qui se fait par une hormone antéhypophysaire, la thyroid-stimulating hormone ou *TSH*.

2.2. La thyroglobuline. [28]

La thyroglobuline est une glycoprotéine spécifique de la thyroïde, stockée dans la lumière folliculaire où elle constitue jusqu'à 95% de la colloïde. Elle est synthétisée par les thyrocytes et excrétée dans la lumière folliculaire. On peut la considérer comme une prohormone thyroïdienne car c'est l'iodation de ses résidus tyrosyls terminaux qui est à l'origine de la formation des hormones thyroïdiennes proprement dites.

2.3. La synthèse hormonale. [28] [31]

La thyroglobuline et les ions iodures se retrouvent dans la colloïde. Avant l'iodation des résidus tyrosine, il existe une étape indispensable : l'oxydation de l'iodure I^- par la thyroperoxydase pour obtenir une espèce oxydée réactive I^+ . Les ions I^+ se substitueront à des atomes d'hydrogène contenus dans les résidus tyrosine. (figure 9)

La thyroperoxydase ou TPO est une enzyme clef, localisée au niveau des micro-villosités de la membrane apicale des thyrocytes.

Elle n'est active qu'en présence de peroxyde d'hydrogène ou H_2O_2

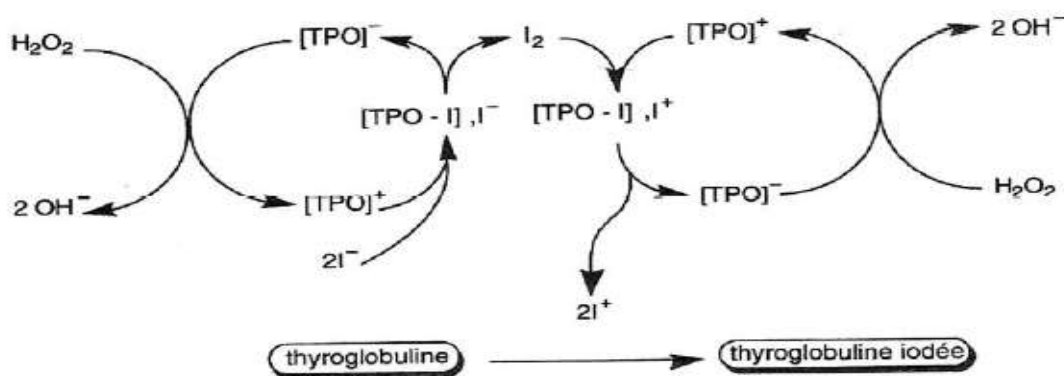


Figure 9. Oxydation de l'iodure et iodation de la thyroglobuline. [31]

Ensuite, l'iodation des résidus tyrosine aboutit à la formation de mono- ou di-iodotyrosines (MIT ou DIT) selon le nombre d'atomes d'iode fixés sur le résidu. (Figure 10)

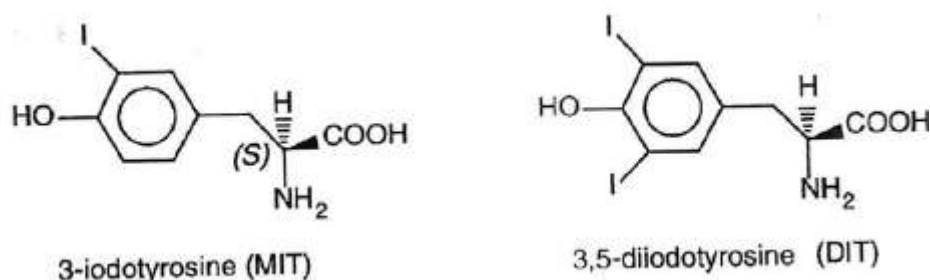


Figure 10. Iodotyrosines obtenues par iodation de la thyroglobuline. [31]

La thyroperoxydase catalyse également le couplage des iodotyrosines entre elles pour former des iodothyronines : ce sont la tri-iodothyronine (T3) ou tétra-iodothyronine (T4 ou thyroxine) ou encore la T3-reverse ou r-T3, hormone inactive.

(Figure 11)

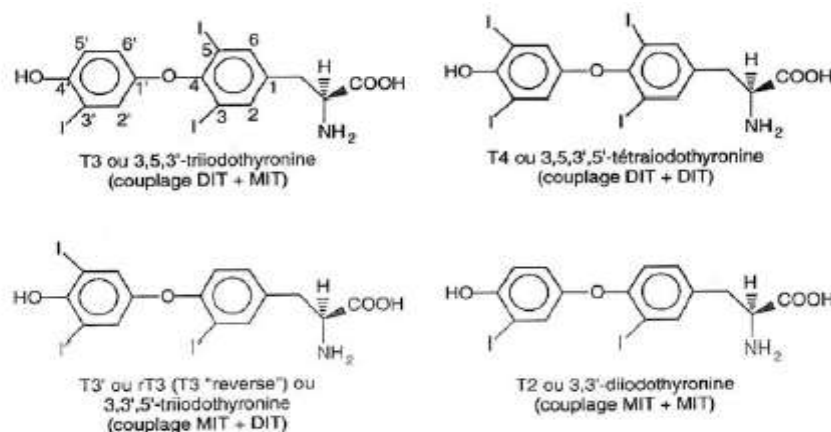


Figure 11. Iodothyronines formées après couplage par la TPO. [31]

Dans la colloïde, MIT, DIT, T3 et T4 font toujours partie d'une molécule de thyroglobuline.

La figure 12 résume les différentes étapes que nous venons de voir.

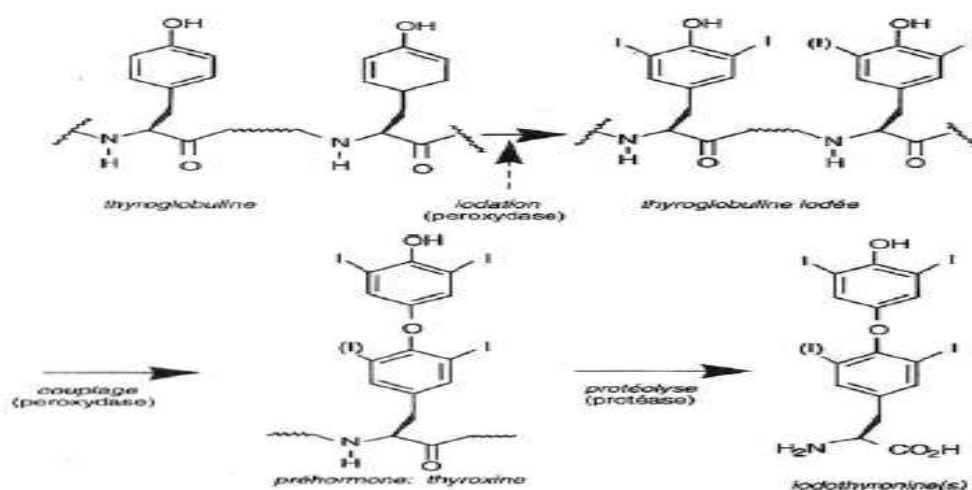


Figure 12. Synthèse simplifiée des iodothyronines. [31]

2.4. Libération des hormones thyroïdiennes. [27] [28] [31]

La thyroglobuline iodée contenant les hormones T3 et T4 est capturée par endocytose par le thyrocyte et forme des compartiments intracellulaires dans lesquels elle est en contact avec des enzymes lysosomales. Les hormones T3 et T4 sont libérées dans le cytoplasme par protéolyse. Les MIT et les DIT sont rapidement desiodés par une iodotyrosine desiodase.

Les hormones passeraient du cytoplasme aux capillaires sanguins par diffusion passive ou grâce à des protéines transporteuses encore non identifiées.

Dans le plasma, les hormones sont liées à des protéines de liaison : principalement à la *Thyroxine Binding Protein* ou TBG, mais aussi à l'albumine et à la pré-albumine. Les fractions libres représentent moins de 1% des quantités totales de T3 et T4. La quantité de tétra-iodothyronine (T4) synthétisée est trois fois plus importante que celle de la tri-iodothyronine (T3) alors qu'elle est beaucoup moins active. La thyroïde en produit entre 85 et 125 µg par jour.

La T4 est en réalité un précurseur de la T3, avec une demi-vie beaucoup plus longue (environ 7 jours contre 36h). Au niveau des organes, 20% de la T3 utilisée est d'origine thyroïdienne, le reste provenant de la desiodation de la T4.

2.5. La régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes. [27] [29] [31]

Il existe plusieurs mécanismes de contrôle de la synthèse hormonale ; le plus important se situe au niveau central.

2.5.1. La régulation centrale.

La synthèse des hormones thyroïdiennes est sous le contrôle d'une glycoprotéine appelée *Thyroïde Stimulating Hormone* ou TSH, sécrétée par l'antéhypophyse. La TSH est constituée de deux sous-unités, alpha et beta, alpha étant retrouvée également dans la LH, la FSH et la hCG, alors que beta est spécifique.

Les récepteurs de la TSH se trouvent sur la membrane des thyrocytes. Ce sont des récepteurs couplés à une protéine G. La liaison à ces récepteurs active une adénylcyclase et phospholipase C, ce qui stimule toutes les étapes du métabolisme de la thyroïde : captation de l'iode, synthèse de la thyroglobuline et de la thyroperoxydase, et la synthèse hormonale.

La TSH est sous le contrôle de l'hypothalamus, puisque sa sécrétion est stimulée par la TRH (*Thyrotropin Releasing Hormone*). La T3 et la T4 exercent quant à elles un rétrocontrôle négatif, leur augmentation entraînant une diminution de la sécrétion de la TRH et une moindre sensibilité de l'antéhypophyse (figure 13)

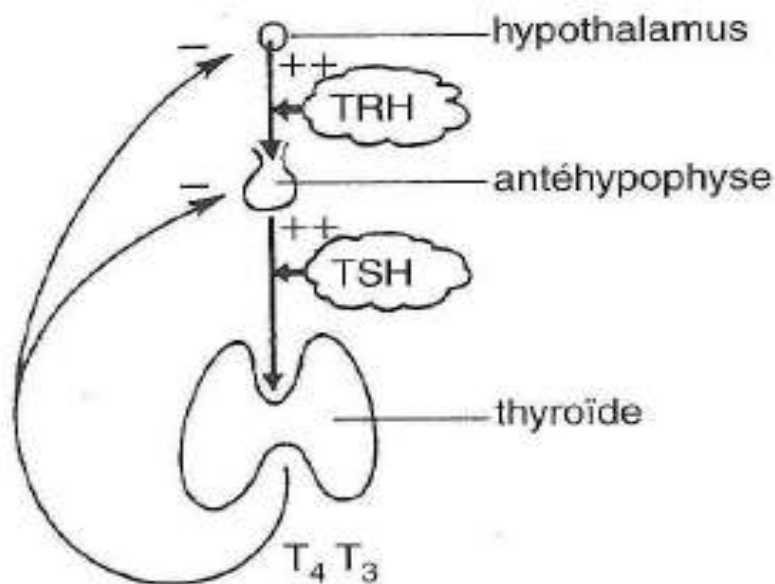


Figure 13. Régulation au niveau central de la synthèse hormonale. [27]

2.5.2. Le rôle de l'iode dans la régulation.

L'apport d'iode conditionne le fonctionnement de la thyroïde. Une carence iodée va augmenter la sensibilité des thymocytes à la TSH, provoquant une hypertrophie et une hyperplasie de ces cellules.

2.5.3. Les autres modulateurs de l'activité thyroïdienne. [28]

Des signaux autres que la TSH et l'iode modulent également le fonctionnement de la thyroïde : des neurotransmetteurs, des facteurs de croissance et des cytokines

3. Les rôles des hormones thyroïdiennes. [27] [28] [29]

Les hormones thyroïdiennes ont un rôle général d'accélérateur des métabolismes de l'organisme, mais aussi des effets spécifiques au niveau de différents tissus.

3.1. Effets sur les métabolismes.

- Ces hormones augmentent la consommation d'oxygène et la thermogénèse : le métabolisme basal est plus élevé.
- La lipogénèse et la lipolyse sont sous la dépendance du fonctionnement de la thyroïde. On constate qu'une augmentation de la T3 et T4 diminue les concentrations sanguines de LDL et de cholestérol. La synthèse hépatique du cholestérol est stimulée, mais la dégradation de celui-ci l'est plus encore.
- L'hyperthyroïdie provoque une augmentation de la production de glucose et de son utilisation ayant pour conséquence une glycosurie et une hyperglycémie postprandiale excessive en cas de surplus d'hormones thyroïdiennes.
- Sur le métabolisme des protéines, on observe qu'à doses physiologiques, les hormones thyroïdiennes sont anabolisantes grâce à une action directe et indirecte, en stimulant d'autres substances anabolisantes comme les glucocorticoïdes. Cependant, à doses trop élevées, elles ont un effet catabolisant.

3.2. Effets spécifiques au niveau des différents tissus.

- **Os et squelette** : Les hormones thyroïdiennes agissent a la fois sur la synthèse et la destruction osseuse, la destruction étant quand même un peu plus active que la synthèse. Par conséquent, une ostéoporose peut apparaitre dans les hyperthyroïdies, réversible au retour a l'euthyroidie.
- **Muscles et cœur** : Ces hormones ont une action sur les protéines musculaires, en particulier la myosine. Au niveau cardiaque, la T3 et la T4 ont un effet chrono trope (augmentent la fréquence cardiaque), ionotrope (augmentent la force de contraction), et dermatrope (facilite la vitesse de conduction). Les muscles lisses sont également concernés, comme ceux impliqués dans la motilité intestinale : une augmentation du métabolisme thyroïdien les stimule, accélérant le transit jusqu'a provoquer une diarrhée.
- **Le système nerveux** : Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important dans le développement et la maturation du système nerveux. Une carence a la naissance ou pendant les premières années de vie peut conduire a un retard mental plus ou moins important. Chez l'adulte, un manque d'hormones va ralentir l'intellect, le sujet devient léthargique. Au contraire, un sujet qui reçoit un excès d'hormones thyroïdiennes est Hyper-irritable et réagit excessivement a son environnement.
- **Le système reproducteur** : La thyroïde intervient dans le déroulement de la puberté, une hypothyroïdie peut être responsable d'un retard. Chez l'adulte, un dysfonctionnement thyroïdien perturbe la fertilité et la sexualité.

IV. 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 : [32]

L'hyperthyroïdie constitue l'ensemble des troubles liés à l'excès d'hormones thyroïdiennes au niveau des tissus cibles ; on parle de syndrome de thyrotoxicose, auquel s'associent des troubles variés selon 'étiologie.

La prévalence est élevée mais variable selon les pays (0,2 à 1,9 % toutes causes confondues). Le sex-ratio est d'environ 7 (femme/homme).

1. physiopathologie :/32/

Une imprégnation excessive des tissus en hormones thyroïdiennes provoque un hyper métabolisme de ces tissus. Une augmentation de la consommation en O₂ est corrélée expliquant la symptomatologie cardiaque.

L'hyperthyroïdie est en rapport dans la très grande majorité des cas avec un trouble périphérique autonome

1.A. Hyperthyroïdies d'origine auto-immune :

❖ **Maladie de Basedow (Graves'disease) : [32][33]**

Il s'agit de la plus fréquente des causes d'hyperthyroïdie.

Elle atteint dans certaines séries 1,9 % des femmes et 0,4 % des hommes (soit 1 % de la population). Elle touche surtout la femme jeune.

Les caractéristiques de cette maladie sont les suivantes :

- c'est une maladie auto-immune due à des anticorps stimulant le récepteur de la TSH .
- elle survient sur un terrain génétiquement prédisposé ;
- elle est parfois associée à d'autres maladies auto-immunes, chez le propositus ou dans la famille ;
- elle évolue spontanément par poussées, suivies de rémissions.

❖ **Thyroïdite du post-partum : [33]**

Il s'agit d'une variété de thyroïdite auto-immune (« thyroïdite silencieuse », rarement observée en dehors du *post-partum*) ou d'un traitement par interféron.

Elle touche environ 5 % des femmes dans les semaines suivant l'accouchement, mais passe souvent inaperçue. Elle peut récidiver après chaque grossesse.

Elle se manifeste par une hyperthyroïdie transitoire (avec scintigraphie « blanche » en raison de la lyse initiale des thyrocytes et hypoéchogénicité de la glande), suivie d'une hypothyroïdie transitoire (quoique parfois définitive).

Elle s'accompagne d'anticorps anti-TPO très positifs.

❖ **Thyroïdite de Hashimoto :[32] [34]**

Elle peut être responsable dans sa phase initiale d'une hyperthyroïdie, ou « hashi toxicose » avant d'installation de l'hypothyroïdie.

Le tableau diffère de celui de la maladie de Basedow :

- goitre irrégulier et très ferme ;
- aspect hypoéchogène hétérogène et pseudo-nodulaire à l'échographie
- fixation faible et hétérogène de l'isotope en scintigraphie
- absence d'anticorps anti récepteur de la TSH
- présence d'anticorps anti-thyroperoxydase à un titre élevé.

1. B .Nodules thyroïdiens hypersécrétants :[32]

Ces nodules se manifestent à un âge plus avancé que la maladie de Basedow (patients plus fragiles ; les nodules toxiques peuvent être révélés Par une complication cardiaque).

Ils se traduisent par un syndrome de thyrotoxicose pur, sans atteinte oculaire, On distingue :

❖ Goitre multi nodulaire toxique :

Le goitre multi nodulaire toxique constitue l'évolution naturelle des goitres multi nodulaires anciens, Ses caractéristiques sont les suivantes :

- l'hyperthyroïdie peut être déclenchée par un apport massif d'iode (Examen avec produit de contraste iodé, médicament) ;
- l'examen clinique montre un goitre multi nodulaire, confirmé par L'échographie ;
- la scintigraphie, si elle est pratiquée, montre une alternance de plages chaudes et froides (en « damier »).

❖ Adénome toxique :

Les caractéristiques de l'adénome toxique sont les suivantes :

- il est dû dans la plupart des cas à une mutation somatique, activatrice du récepteur de la TSH
- l'examen clinique permet de palper un nodule unique, tissulaire ou partiellement kystique à l'échographie ;

- la scintigraphie est nécessaire au diagnostic hyperfixation de l'isotope au niveau du nodule alors que le reste du parenchyme est hypo fixant ou froid (ou « éteint »), en raison de la diminution de la TSH.

1. C. Hyperthyroïdies iatrogènes :[32]

❖ Iode :

Les produits de contraste iodés et surtout certains médicaments (amiodarone, Cordarone : 75 mg d'iode/cp) peuvent être responsables d'une thyrotoxicose

❖ Hormones thyroïdiennes :

La prise d'hormones thyroïdiennes dans un but d'amaigrissement, non toujours révélée par le patient, peut entraîner une thyrotoxicose.

❖ Interféron :

Les interférons sont des cytokines intervenant dans la régulation de l'immunité.

Ils sont actuellement une cause importante de dysthyroïdie iatrogène.

1. D. Thyroïdite subaiguë de De Quervain :[32][33][34]

La thyroïdite subaiguë est une affection banale d'origine virale, atteignant Généralement toute la glande mais pouvant aussi être localisée, et qui :

- se traduit par un état inflammatoire initial dans un contexte grippal, avec goitre dur et douloureux, fièvre, augmentation importante de la vitesse de sédimentation (VS) et de la CRP
- s'accompagne d'une phase initiale d'hyperthyroïdie (par lyse des cellules), suivie d'une phase d'hypothyroïdie, puis récupération en 2 ou 3 mois.

Le diagnostic est essentiellement clinique, mais peut être aidé par la scintigraphie dans les cas difficiles (absence de fixation), voire par l'échographie (aspect hypoéchogène). De plus en plus souvent, on observe une forme atténuée en raison de l'automédication en aspirine et autres anti-inflammatoires.

1 .E. Thyrotoxicose gestationnelle transitoire :[32]

Il s'agit d'une situation fréquente : 2 % des grossesses.

Il est due à l'effet stimulant de l'hCG sur le récepteur de la TSH.

Elle se manifeste au premier trimestre de la grossesse par :

- une nervosité excessive
- une tachycardie
- l'absence de prise de poids.

Elle s'accompagne dans les formes sévères de vomissements (*hyperemesis gravidarium*) et régresse spontanément en 2e partie de gestation.

Elle passe souvent inaperçue mais peut, rarement, créer une thyrotoxicose Importante, nécessitant un traitement transitoire et prudent.

Elle est à distinguer d'une maladie de Basedow (absence d'anticorps anti récepteurs de la TSH).

1. F. Causes rares :[32]

Parmi ces autres causes rares, on trouve :

- des mutations activatrices germinales du récepteur de la TSH (maladie familiale)
- des métastases massives sécrétantes d'un cancer thyroïdien vésiculaire différencié
- des tumeurs placentaires (môles hydatiformes) ou testiculaires sécrétant de l'hCG
- deux causes de thyrotoxicose avec TSH inadaptée (normale ou parfois élevée)

2. manifestations cliniques [32][34]

Leur intensité dépend du degré de la thyrotoxicose, de sa durée et du Terrain. C'est l'association de plusieurs troubles qui fait évoquer le diagnostic; Par ordre de fréquence décroissant, on trouve les manifestations suivantes

✓ *Troubles cardiovasculaires :*

Quasi constants, ils doivent être distingués des complications cardiaques, Ou cardiomyopathie.

Ils se caractérisent par :

- une tachycardie régulière, sinusale, exagérée lors des efforts et des émotions, persistant au repos, avec palpitations et parfois dyspnée d'effort
- une augmentation de l'intensité des bruits du cœur (éréthisme), avec Parfois un souffle systolique de débit ;
- un pouls vibrant, une élévation de la PA systolique.

✓ *Troubles neuropsychiques :*

Ces troubles sont caractérisés par :

- une nervosité excessive, une agitation psychomotrice et une labilité de l'humeur
- un tremblement fin et régulier des extrémités (manœuvre « du serment »)
- une fatigue générale.
- insomnie.

✓ *Thermo phobie :*

Elle est accompagnée d'une hypersudation, avec les mains chaudes et moites.

✓ *Amaigrissement :*

Cet amaigrissement est :

- rapide et souvent important ;
- contrastant avec un appétit conservé ou augmenté (polyphagie) ;

- rarement suivi d'une prise paradoxale de poids lorsque la polyphagie « Dépasse » l'hyper catabolisme.

✓ ***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 déshydrations 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 en cas de la maladie de basedow, l'ophtalmopathie est présente chez 50 % des patients atteints de la maladie (figure 14).



Figure 14 exophtalmies basedowiennes [32]

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

3. Examens complémentaires :[32] [35]

Retentissement de la thyrotoxicose

Perturbations non spécifiques et non constantes, mais pouvant révéler la maladie:

- Leuco neutropénie avec lymphocytose relative
- élévation des enzymes hépatiques
- diminution du cholestérol et des triglycérides (fonction des chiffres antérieurs)
- hypercalcémie pouvant être importante
- discrète hyperglycémie parfois, surtout aggravation d'un diabète associé

Confirmation de la thyrotoxicose

- TSH effondrée, sauf dans certaines étiologies – rares– (examen à demander en première)
- L'élévation de la T4 libre et/ou de la T3 libre (il existe des hyperthyroïdies à T3 seule élevée) permet d'apprécier l'importance de la thyrotoxicose. Ces dosages sont demandés en 2ème intention en fonction du résultat de la TSH et du contexte clinique.

4. TRAITEMENT DES THYROTOXICOSES :[32]

Les thyrotoxicoses sont habituellement traitées en ambulatoire, mais il faut identifier les situations urgentes nécessitant une prise en charge immédiate voire une hospitalisation:

Situations urgentes

- Crise aiguë thyrotoxique
- Cardiothyréose chez une personne âgée ou atteinte de maladie cardiaque
- Orbitopathie maligne

- Forme cachectisante du vieillard
- Maladie de Basedow évolutive chez une femme enceinte

4. 1. MOYENS THERAPEUTIQUES : [32]

4. 1. A. Non spécifiques :

- ❖ repos, éventuellement arrêt de travail
- ❖ sédatifs
- ❖ bêta bloquants : avec respect des contre indications habituelles
 - agissent rapidement et permettent d'attendre l'effet des traitements spécifiques
 - Le propranolol (AVLOCARDYL*) est souvent choisi car il est non cardiosélectif (réduit la tachycardie mais aussi les tremblements, l'agitation) et inhibe la conversion de T4 en T3 par action sur la monodéiodase du type 1
 - posologie: 60 à 160 mg/24 heures
- ❖ Contraception efficace chez la femme jeune

4. 1. B. Spécifiques :

4. 1. B. 1. Antithyroïdiens de synthèse (ATS) :

- dérivés des thiourées
- Carbimazole (NEOMERCAZOLE*, cp à 5 et 20 mg), Propylthiouracyle (PTU: PROPYLTHIOURACILE*, cp à 50 mg, pharmacies hospitalières seulement), Benzylthiouracile (BASDENE*, cp à 25 mg)

❖ Mode d'action:

- inhibent la synthèse hormonale par blocage de la thyropéroxydase. N'empêchent pas la sécrétion des hormones thyroïdiennes déjà synthétisées: un délai de 10 à 15 jours est nécessaire à leur action

- en outre le PTU inhibe la monodéiodase de type 1 et la conversion de T4 en T3
- ont un effet purement suspensif

❖ Posologies habituelles :

Doses d'attaque: 30 à 60mg/j de Néomercazole* ou 300 à 600 mg/j de PTU (10 fois moins actif) pendant 4 à 6 semaines puis doses dégressives.

- Effets secondaires
- allergies cutanées. Allergie croisée possible entre les différents ATS
- élévation des enzymes hépatiques
- neutropénie
- surtout agranulocytose, brutale (immuno allergique), rare (0,1% de tous les traitements, mais grave

❖ Surveillance

- Dosage de la T4 Libre (ou de la T3 Libre en cas d'hyperthyroïdie à T3) à la 4ème semaine. Une fois l'euthyroïdie obtenue: dosage de la T4 libre et de la TSH tous les 3 à 4 mois.
- surveillance de la NFS tous les 10 jours pendant les 2 premiers mois et avertir le patient d'arrêter le traitement et de faire une NFS en cas de fièvre élevée.

4. 1. B. 2. Traitement chirurgical :

- Thyroïdectomie subtotale bilatérale ou totale d'un côté et subtotale de l'autre en cas de maladie de Basedow, après préparation médicale ayant permis d'obtenir l'euthyroïdie: ATS pendant 2 ou 3 mois pour éviter une crise toxique post opératoire.

Le risque de lésion des parathyroïdes et des nerfs récurrents est minime mais n'est pas nul. En avertir le patient.

– Thyroïdectomie subtotale bilatérale en cas de goitre multi nodulaire toxique après préparation médicale courte si nécessaire (pas de risque de crise toxique). Même risque parathyroïdien et récurrentiel.

– Lobectomie du côté de la lésion ou énucléation du nodule en cas d'adénome toxique, après préparation médicale courte si nécessaire.

4. 1. B. 3. Traitement par radio iode (Iode 131) :

- a pour but de détruire la thyroïde ou les zones hyperactives par irradiation interne.
- traitement simple (ne nécessite pas d'hospitalisation en dessous d'une certaine dosimétrie) et sans danger (pas de risque génétique ou de cancérisation secondaire démontré). Un délai de 1 à 2 mois, voire plus, est nécessaire à son action.
- contre indiqué chez la femme enceinte (faire dosage hCG avant l'administration), peu indiqué en cas de gros goitre, surtout s'il est nodulaire.
- contraception efficace ensuite pendant 6 mois chez la femme en période d'activité génitale
- (La manipulation du radio iode doit se faire selon un protocole précis en Médecine Nucléaire, les

Précautions à prendre vis à vis de l'entourage sont codifiée et le patient en est averti)

4. 2. INDICATIONS ET RESULTATS EN FONCTION DE L'ETIOLOGIE :[32]

4.2. A. Maladie de Basedow :

– Aucun traitement de la maladie de Basedow n'est parfait puisqu'aucun n'agit sur la cause de la maladie.

Aussi l'attitude thérapeutique varie-t-elle selon les patients et les habitudes Des équipes.

- Après ATS, la rechute survient dans 40 à 60% des cas, surtout dans la première année.

- la thyroïdectomie obtient environ 60% de rémission, mais il y a un risque de récurrence sur le moignon ou d'hypothyroïdie définitive variable selon les équipes et la quantité de tissu laissé en place

- Le radio iode entraîne une hypothyroïdie dans plus de 50% des cas en quelques années. Il existe un risque d'aggravation de l'orbitopathie (par lyse des cellules thyroïdiennes et libération d'antigène) qui peut être prévenu par corticothérapie.

4. 2. B. Adénome toxique et goitre multi nodulaire toxique :

- Le traitement médical seul ne peut obtenir la guérison (pas de rémission spontanée)

Les traitements possibles sont :

- la chirurgie
- l'iode 131 surtout chez les personnes âgées.

Le risque d'hypothyroïdie secondaire est moindre que dans la maladie de Basedow.

4. 2. c. Thyroïdite subaiguë :

- Le traitement de la maladie est le traitement anti-inflammatoire (non stéroïdien, ou corticoïde dans les formes importantes: 1/2 mg/kg puis doses dégressives sur 2 à 3 mois)

- Le bref épisode de thyrotoxicose est traité par bêta bloquant.

B-Hypothyroïdie :

1. Définition : [36]

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 thyroïdarien).

Elle est favorisée par le post-partum, les antécédents familiaux auto-immuns,

2. Physiopathologie : [36] [37]

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

Plus courant chez les femmes de plus de 50 ans, l'hypothyroïdie peut avoir au contraire de l'hyperthyroïdie une origine périphérique ou central

2.1. Origine auto-immune ou thyroïdites chroniques lymphocytaires [37]

2.1. A. Thyroïdite de HASHIMOTO :

Elle est accompagnée de goitre avec infiltration lymphoplasmocytaire de la glande. Elle touche surtout la femme d'âge moyen, 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.

2.1. B. thyroïdite atrophique (ou « Myxœdème idiopathique ») :

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

2.1. C.Thyroïdite du post partum auto-immune

Elle présente les mêmes mécanismes auto-immuns avec souvent un petit goitre. La thyrotoxicose initiale transitoire (vers les 2 mois PP) est aussi observée, puis l'évolution se fait vers l'hypothyroïdie (3e au 6e mois PP).

L'hypothyroïdie est récessive dans l'année le plus souvent mais peut être définitive.

Elle est souvent non diagnostiquée, les symptômes étant attribués aux conséquences de la grossesse, au manque de sommeil. Sa fréquence est estimée à 5 % des grossesses.

2.2. Thyroïdites non auto-immunes : [37]

2.2. A. Thyroïdite subaiguë de De Quervain :

Il s'agit d'une inflammation du parenchyme thyroïdien qui conduit à des douleurs cervicales intenses, avec un tableau initial de thyrotoxicose. L'examen histologique montre une destruction des follicules, ce qui explique la thyrotoxicose initiale par relargage des stocks d'hormones thyroïdiennes contenues dans la colloïde, et la *survenue secondaire* (environ 1 à 3 mois) d'une hypothyroïdie, transitoire le plus souvent.

2.2. B. Thyroïdite du post-partum sans anticorps :

Le tableau est comparable à la thyroïdite auto-immune mais avec absence d'auto-immunité.

2.2 .C. Thyroïdites iatrogènes :

Elles sont comparables à la thyroïdite de De Quervain dans leurs mécanismes lésionnels et dans leurs phases cliniques (thyrotoxicose puis hypothyroïdie).

Elles sont souvent « silencieuses » mais peuvent parfois être douloureuses.

Elles sont secondaires à une réaction inflammatoire suite à la prise de traitements comme :

- les interférons (hépatites virales + + +, SEP...) ;
- les traitements iodés : amiodarone, produits iodés, iode radioactif.

2.2. D. Autre thyroïdites :

La thyroïdite infectieuse (d'origine bactérienne ou parasitaire) et la thyroïdite de Riedel (thyroïdite fibreuse compliquant parfois une thyroïdite d'Hashimoto) s'accompagnent inconstamment d'hypothyroïdie.

2.3. Cause iatrogènes : [29][37]

Les causes iatrogènes sont :

- surcharge iodée : l'amiodarone est le plus souvent en cause
- antithyroïdiens de synthèse : les troubles sont récessifs à l'arrêt des traitements
- iode 131 : une thyroïdite peut survenir tardivement, plusieurs années après le traitement d'une hyperthyroïdie ou d'un goitre, d'où la nécessité d'un dosage annuel de TSH ;
- radiothérapie cervicale : une thyroïdite peut également survenir tardivement plusieurs années après une radiothérapie pour cancer du larynx ou lymphome, d'où la nécessité d'un dosage
- lithium : il entraîne rarement une hypothyroïdie mais fréquemment un goitre.

2.4. Autre causes : [37]

Les autres causes sont les suivantes :

- - carence iodée sévère : étiologie fréquente en zone d'endémie. Elle est alors responsable d'une forme grave d'hypothyroïdie avec retentissement neurocognitif majeur (« crétinisme goitreux »).
- - causes rares : amylose, hémochromatose juvénile ou post-transfusionnelle, sarcoïdose...

- - hypothyroïdie congénitale : ectopie thyroïdienne (à la base de la langue, la plus fréquente, 50 % des étiologies), athyréose, anomalies de l'hormonogénèse thyroïdienne.

L'hypothyroïdie néonatale est dépistée systématiquement à la naissance

En France ; elle représente 1 /3 000 à 1 /4 000 naissances.

2.5. Insuffisance thyroïdienne (central): [37]

Les principales étiologies de l'insuffisance thyroïdienne sont les suivantes :

- compression par des tumeurs de la région hypothalamohypophysaire : adénomes hypophysaires le plus souvent, craniopharyngiomes, méningiomes
- séquelles post chirurgie, ou post radiothérapie de tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire .
- séquelles de méningite, de traumatisme crânien, d'hémorragie méningée, d'apoplexie d'un adénome hypophysaire, nécrose hémorragique du *post-partum* (syndrome de Sheehan), d'une hypophysite lymphocytaire (le plus souvent dans le *post-partum*)
- génétiques (rares) : déficit de facteurs de transcription impliqués dans l'ontogénèse pituitaire, parfois dans le cadre de syndromes génétiques complexes.

L'IRM est à réaliser systématiquement pour diagnostiquer une cause curable (adénome...) et potentiellement compressive sur les autres structures de la région hypothalamo-hypophysaire.

3. manifestations cliniques:

Les signes cliniques de l'hypothyroïdie sont très variés, et touche le corps humain dans son ensemble car la thyroïde est le régulateur central de notre

organisme. Beaucoup sont liés à l'état d'hypo métabolisme résultant de la carence hormonale. [33]

- **Le myxœdème**

Il s'agit d'une infiltration cutaneo-muqueuse de substances riches en polysaccharides acides. C'est un « faux œdème » ferme, qui ne prend pas le godet (dont la pression d'un doigt sur la peau infiltrée ne laisse pas d'empreinte). [38]

Le visage est bouffi et pâle, le visage s'arrondit, les lèvres gonflent (macroglossie), et les paupières sont également bouffies (*figure 15*).

Le menton devient boursoufle. De même, les jambes s'élargissent et les doigts se boudinent.

Malgré une diminution de l'appétit, cette diminution du métabolisme associée au myxœdème

a souvent comme conséquence une prise de poids, qui reste modérée.

La peau devient sèche, rugueuse et pâle ; des dermatoses comme de l'eczéma, de l'acné, des éruptions peuvent apparaître. [34]



Figure 15 : Myxœdème du visage. [33]

Au niveau du larynx, l'infiltration provoque un changement de la voix, qui devient plus grave, plus rauque. Il peut aussi y avoir des problèmes de déglutition.

- Les phanères

On observe une dépilation, au niveau des sourcils, du pubis, des aisselles, et une perte des cheveux qui sont déjà ternes, secs et plus fins. C'est le premier signe du ralentissement du métabolisme général. [34]

La croissance des ongles est ralentie, ils deviennent cassants et stries.

- L'équilibre psycho-émotionnel

La stabilité émotionnelle est remise en question : une dépression d'abord légère peut s'installer, avec une indifférence pour le monde extérieur. Cela peut évoluer en véritable

Dépression, non améliorée par la prise de certains antidépresseurs comme le ProzacR (fluoxetine, inhibiteur de la recapture de la serotonine) qui contiennent du fluor.

Et le fluor inhibe la fonction thyroïdienne, renforçant cette dépression. [34]
L'hypothyroïdie peut également être à l'origine de troubles de la concentration (Ralentissement intellectuel) avec troubles de la mémoire.

- L'asthénie

L'hypo métabolisme provoque une grande fatigue physique et psychique, qui s'ajoute à l'éventuelle dépression. La vie sexuelle est toujours diminuée.

- La fonction cardiaque

Le myocarde est affaibli, et doit donc compenser pour continuer à assurer sa fonction. Une cardiomégalie apparaît. Le rythme cardiaque est ralenti, mais cet affaiblissement a pour conséquences des palpitations et un essoufflement. [34]

- Le métabolisme des lipides

Les hormones thyroïdiennes stimulent normalement tous les organes. Lorsque le foie n'est pas assez stimulé, il ne peut plus décomposer les corps gras, provoquant une augmentation des LDL, ni produire le cholestérol à l'origine d'autres hormones. [34]

- Le système nerveux

L'hypothyroïdie peut aussi se manifester par des atteintes neuropathiques avec des engourdissements, des crampes musculaires, ou par le syndrome du canal carpien, présent dans 6 cas sur 10. L'atteinte du nerf est liée à une circulation sanguine diminuée, conduisant à un défaut d'apport en oxygène.

- Le système digestif.

Les nerfs et les muscles étant déficients, le transit est ralenti. La constipation est responsable d'un météorisme.

Cette description correspond à la forme typique, classique, de l'hypothyroïdie de l'adulte. (*Figure 16*)

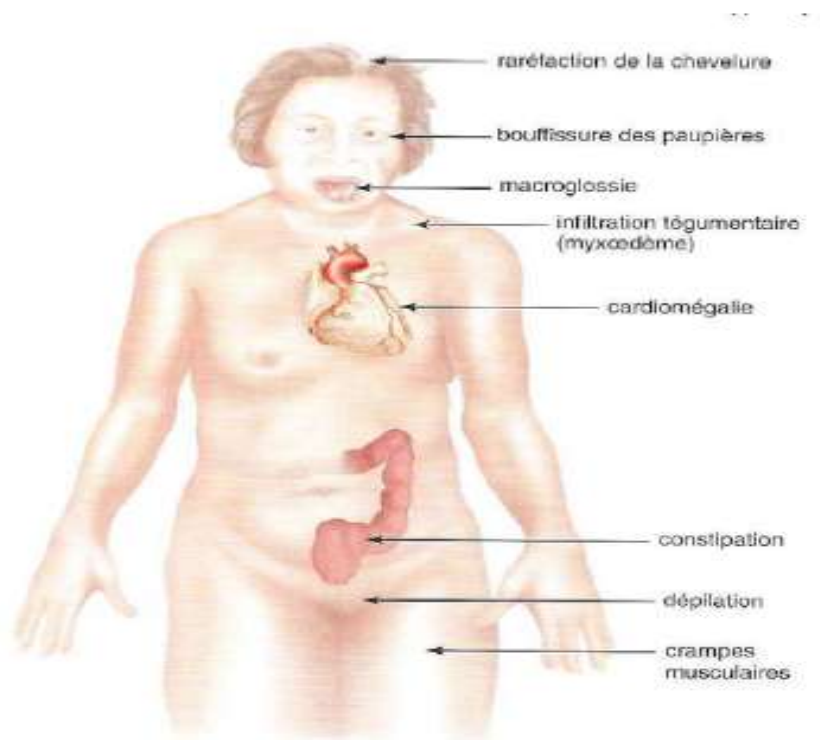


Figure 16 : Forme typique de l'hypothyroïdie. [33]

4. Examens complémentaires [35][37]

4.1. Biologique non spécifique

- ❖ ***Hémogramme et coagulation*** : L'hypothyroïdie s'accompagne d'une diminution de l'érythropoïèse, favorisant une anémie modérée normocytaire et normochrome, (elle peut être associée à un déficit en vitamine B₁₂). ont décrits des troubles de la coagulation, résolutifs sous traitement de l'hypothyroïdie.
- ❖ ***Anomalies métaboliques*** : Les modifications du métabolisme lipidique occasionnent une hypercholestérolémie (élévation du [LDL] et une hypertriglycéridémie 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, 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** : aide au diagnostic étiologique de l'hypothyroïdie. En cas de maladie auto-immune thyroïdienne, le parenchyme est classiquement hétérogène, hypoéchogène, de 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. traitement : [37]

Moyens et objectifs :

On utilise la LT4 : Lévothyrox®, comprimés à 25, 50, 75, 100, 150, 175 mcg, ou L-Thyroxine® (1 goutte = 5 mcg) si la forme galénique en gouttes est nécessaire (quasiment plus utilisée chez l'adulte).

Les autres formes sont rarement indiquées : Euthyral® (T3 et T4), Cynomel® (T3). Les besoins sont estimés en moyenne à 1–1,5 mcg/kg/j mais dépendent bien sûr de la profondeur de l'hypothyroïdie.

✓ Hypothyroïdie primaire :

Les valeurs normales de la TSH sont < 4 mUI/L, mais les 95es percentiles des sujets témoins sans goitre visible ni antécédents de pathologie thyroïdienne, sans anticorps antithyroïdiens détectables, et sans médicaments pouvant interférer avec la fonction thyroïdienne, se situent entre 0,4 et 2,5 mUI/L. Ces données conditionnent donc les objectifs de traitement.

Ces objectifs sont les suivants :

- en situation standard, normaliser la fT4 (TSH < 4 mUI/L) et mettre si possible la TSH entre 0,5 et 2,5 mUI/L pour une parfaite euthyroïdie .
- en situation de coronaropathie non contrôlée, en cas de personnes très âgées, certains maintiennent au moins une TSH inférieure à 10, selon la tolérance ; en pratique, chez les coronariens, on traite la coronaropathie puis on normalise la TSH .
- en situation de grossesse : TSH < 2,5 mUI/L.

Dans tous les cas, il faut éviter le surdosage, du fait des risques osseux et cardiovasculaires de la thyrotoxicose.

La TSH doit être contrôlée 4 à 8 semaines après le début du traitement (ou 4 à 8 semaines après avoir atteint la posologie théoriquement efficace si traitement progressif). La contrôler trop vite amène à des augmentations trop rapides et donc à un risque de surdosage. Une fois l'objectif obtenu, la TSH est contrôlée à 6 mois puis annuellement.

✓ *Insuffisance thyroïdienne :*

Les modalités thérapeutiques sont identiques mais la TSH ne peut être utilisée comme moyen de surveillance et d'adaptation car lors d'une substitution correcte, la TSH est souvent effondrée.

On utilise donc la fT4, qui doit être dans le milieu ou au-dessus du milieu de la normale, en s'assurant que la fT3 est dans la normale.

V. thyroïdite médicamenteuse :

Il s'agit dysfonctionnement de la thyroïde provoqué par la prise des médicaments. Ils existent plusieurs médicaments inducteurs de maladies de la thyroïde : produits iodés (amiodarone), lithium, inhibiteurs des tyrosines kinases utilisés en oncologie, comme la Sunitimib, ainsi, la chimiothérapie, 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 2 types des thérapies : l'amiodarone, l'interféron .

Les traitements perturbant le fonctionnement de la thyroïde :

1. Amiodarone :

1 .A. Définition :[39][40] :

L'amiodarone est un anti-arythmique de classe 3 selon la classification de Vaughan-Williams dont le mécanisme d'action principal est de retarder la repolarisation et d'allonger la période réfractaire des cellules cardiaques. L'amiodarone a la particularité de posséder également des propriétés bêta-bloquantes.

ILS 'agit d'un dérivé benzofuranique dont la structure chimique, proche de celle des hormones thyroïdiennes (figure 17), est riche en iode (environ 37% d'iode par milligramme d'amiodarone).

Compte tenu du fait que la dose quotidienne d'amiodarone utilisée varie entre 200 et 600 mg par jour, et que 10% de la molécule sont déiodinés (transformation en «iode libre») quotidiennement au cours de la dégradation, environ 7 à 21 mg d'iode sont relâchés chaque jour dans la circulation sanguine.

Cela correspond à 50–100 fois les besoins journaliers recommandés (150–200 mg d'iode par jour).

Par ailleurs, l'amiodarone est une molécule lipophile qui tend, avec ses métabolites, à s'accumuler à haute concentration dans le tissu adipeux, le foie, les poumons, le tissu cardiaque, les muscles ainsi que la thyroïde. Cet important volume de distribution, contribuant à une libération très progressive de l'amiodarone «stockée», explique la longue demi-vie d'élimination estimée à environ 50 jours (20–100 jours en fonction de la variabilité interindividuelle). Ces deux propriétés expliquent la persistance de la surcharge iodée allant de plusieurs mois à une année après l'arrêt du traitement.

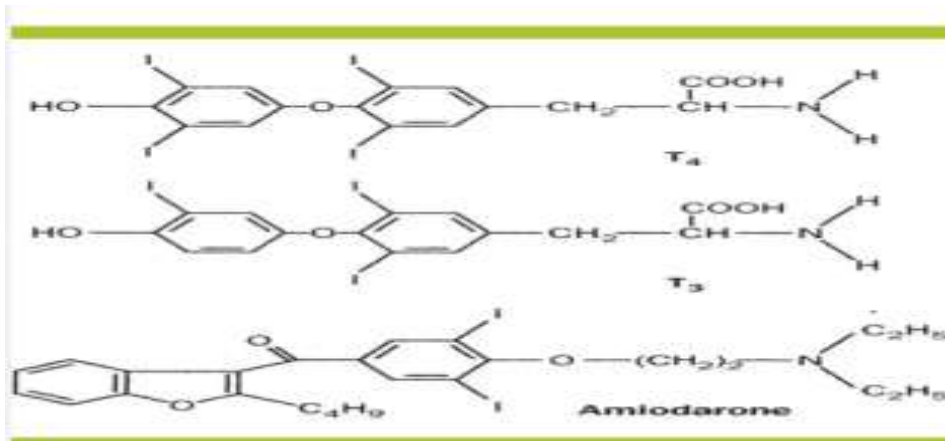


Figure 17. Structures chimiques des hormones thyroïdiennes (T4 et T3) et de l'amiodarone .

Bien que très efficace chez les patients présentant des arythmies, elle peut être la cause de nombreux effets secondaires qu'ils soient thyroïdiens, pulmonaires, hépatiques, gastro-intestinaux, neuromusculaires, oculaires ou encore cutanés peuvent être résumés en (tableau II).[41][42]

Tableau II. Effets secondaires de l'amiodarone ([41][42])

Effets secondaires	Fréquence (%)	Méthode diagnostique
Effets majeurs		
Toxicité pulmonaire	2 à 17	Rx Thorax; EFR y compris DLCO
Hyperthyroïdie	2	T4 libre et TSH
Hypothyroïdie	5 à 25	T4 libre et TSH
Toxicité hépatique	1	Tests hépatiques 3x supérieurs à la normale
Neuropathie optique	inconnu	Examen ophtalmologique
Arythmie	< 1	ECG
Bradycardie	2 à 4	Examen clinique et ECG
Effets mineurs		
Nausée, anorexie	30	Anamnèse et examen clinique
Micro-dépôts cornéens	> 90	Lampe à fente
Photosensibilité	4 à 9	Anamnèse et examen clinique
Coloration bleutée de la peau	< 9	Examen clinique

1. B. effets constants de l'amiodarone sur la fonction thyroïdienne :[39][43][42]

L'amiodarone modifie le bilan thyroïdien de tous les patients ayant une thyroïde saine. Ces effets constants sont liés à la surcharge iodée. Dans les dix premiers jours après l'introduction du traitement d'amiodarone, l'augmentation de la concentration d'iode plasmatique entraîne un afflux d'iode dans la cellule thyroïdienne, à l'origine d'un phénomène aigu, appelé *effet Wolff-Chaikoff*, visant à diminuer la concentration d'iode inorganique intracellulaire par :

- *down regulation* du symporteur NIS, responsable de l'entrée d'iode dans la cellule thyroïdienne

- inhibition de l'oxydation/organification de l'iode ;
- diminution de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes (T4 et T3).

Durant cette première phase, on observe donc une diminution de la T4 et de la T3, ainsi qu'une élévation modérée de la thyroïdostimuline (TSH) (l 20 mU/l). Généralement, ce mécanisme est suivi après quelques jours d'un phénomène d'échappement (levée de l'effet Wolff–Chaikoff), qui survient lorsque la concentration d'iode inorganique intracellulaire diminue.

Parallèlement à l'effet Wolff–Chaikoff, l'amiodarone exerce également d'autres effets par :

- inhibition des déiodinases de type I et II responsables de la conversion de T4 en T3 en périphérie (type I) et au niveau hypophysaire (type II)
- inhibition du transport de la T4 dans le foie où elle est métabolisée et dégradée ;
- blocage de la liaison de la T3 à son récepteur au niveau hypophysaire.

L'ensemble de ces mécanismes entraîne ainsi une diminution de la T3 et une élévation modérée de la T4.

Cette dernière conduit à la baisse, puis à la normalisation, de la TSH (élevée dans un premier temps suite à l'effet Wolff–Chaikoff).

Durant cette phase, dont la durée est de moins de dix semaines, un dosage de la fonction thyroïdienne n'est généralement pas indiqué.

En résumé, les patients traités par amiodarone au-delà de trois mois présentent généralement une TSH normale, mais une T3 légèrement plus basse et une T4 légèrement plus élevée que les sujets euthyroïdiens non traités par amiodarone (tableau III). Ces modifications sont réversibles à l'arrêt du traitement.

	Sujets sains	Sujets sous amiodarone
TSH (mU/l)	0,35-4,3	0,35-4,3*
T4 libre (pmol/l)	11-20	12-25
T3 libre (pmol/l)	3-5,6	2,5-5,1
T3 totale (nmol/l)	1,3-3	1-2,3

* Valeurs après trois mois de traitement d'amiodarone (auparavant, la TSH peut être légèrement augmentée).
Remarque : les valeurs des différentes formes de T4 et T3 de ce tableau illustrent les modifications induites par l'amiodarone. **En pratique, un dosage de la TSH seule est recommandé pour le dépistage d'une dysthyroïdie.** En cas d'hypothyroïdie, on ajoutera la mesure de la T4 libre et, en cas d'hyperthyroïdie, la mesure des T4 et T3 libres.

Tableau III. Valeurs de référence de la fonction thyroïdienne chez les sujets sains et sous traitement d'amiodarone.[42]

1. C. dysthyroïdies induite par amiodarone : [42] [43] [44]

Il est important de relever que 15 à 20% des patients traités par amiodarone vont développer une dysthyroïdie, que ce soit une hyperthyroïdie – plus fréquente dans les pays européens en raison de la carence en iode – ou une hypothyroïdie, en particulier dans les pays non carencés en iode (par exemple : continent américain). Selon une revue [42] deux tiers des patients avec une dysthyroïdie induite par l'amiodarone en Amérique (du Nord et du Sud) ont développé une hypothyroïdie et 34% une thyroétoxicose.

Inversement, en Europe, 25% des patients ont présenté une hypothyroïdie contre 75% de thyroétoxicoses.

On distingue :

❖ **Hypothyroïdie induite par amiodarone [42] [43] [44] :**

Les données épidémiologiques indiquent que l'hypothyroïdie est plus fréquente dans les régions avec un apport suffisant en iode, chez les femmes, les personnes âgées et les patients avec des anticorps anti-TPO (antithyroperoxydase) positifs (laissant suspecter que l'un des mécanismes

Étiologiques pourrait consister en une amplification d'une auto-immunité thyroïdienne latente).

Le principal mécanisme évoqué est la persistance de l'effet Wolff–Chaikoff, dû à l'absence du phénomène d'échappement, qui serait à l'origine d'une hypothyroïdie apparaissant le plus souvent dans les dix–huit premiers mois

Après l'initiation du traitement d'amiodarone et qui perdure tout au long de celui-ci.

Le tableau clinique, peu spécifique, est similaire à celui d'une hypothyroïdie dite «classique».

Dans de rares cas, on retrouve un goitre et le coma myxœdémateux reste exceptionnel.

De ce fait, le diagnostic doit être confirmé par un bilan biologique où l'on constate une TSH augmentée ainsi qu'une T4 libre plus ou moins basse.

Face à une hypothyroïdie induite par l'amiodarone, l'attitude thérapeutique «idéale» serait de suspendre le traitement.

En effet, à l'arrêt de l'amiodarone, 60% des patients redeviennent spontanément euthyroïdiens dans les deux à quatre mois, alors que 40% des patients, dont la majorité a des anticorps anti-TPO positifs, restent hypothyroïdiens.

Toutefois, si l'indication à l'amiodarone persiste compte tenu de la cardiopathie sous-jacente, celle-ci peut être poursuivie parallèlement à l'introduction d'une substitution par lévothyroxine.

A noter que, compte tenu d'une certaine «résistance» au traitement, des doses de lévothyroxine plus élevées qu'habituellement sont généralement nécessaires.

❖ Hyperthyroïdie induite par amiodarone [42] [43] [45] :

Selon les données épidémiologiques, on retrouve principalement deux facteurs prédisposant à la survenue d'une hyperthyroïdie induite par la prise d'amiodarone : Les *zones carencées en iode* et le *sexe masculin*.

Aucun lien entre le développement de celle-ci et la présence d'anticorps anti récepteurs de la TSH (TRAB) n'a par contre été établi.

L'installation de l'hyperthyroïdie est souvent soudaine et son intensité sévère. Cliniquement, le patient âgé (population la plus touchée) peut être asymptomatique ou pauci-symptomatique (par exemple : perte pondérale uniquement).

Sur le plan cardiovasculaire, les palpitations et la tachycardie sont le plus souvent absentes du fait de l'effet bradycardisant de l'amiodarone.

En revanche, une fibrillation auriculaire récidivante doit y faire penser.

L'hyperthyroïdie peut survenir à n'importe quel moment du traitement, y compris après son arrêt compte tenu de la longue demi-vie d'élimination de l'amiodarone.

On distingue deux types d'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone.

Il est important de les différencier, lorsque cela est possible, car leur prise en charge thérapeutique diverge.

- Hyperthyroïdie de type 1 : [39] [42] [45]

L'hyperthyroïdie de type 1 survient typiquement chez des patients auparavant euthyroïdiens, mais avec une pathologie thyroïdienne sous-jacente (par exemple : goitre multi nodulaire) ou latente (par exemple : maladie de Basedow infra clinique).

Le mécanisme est celui d'une hyperthyroïdie induite par un excès d'iode, c'est-à-dire via une augmentation de la synthèse des hormones thyroïdiennes consécutive à la surcharge iodée.

Devant une hyperthyroïdie de type 1, l'arrêt immédiat de l'amiodarone est vivement conseillé si le contexte clinique le permet et en accord avec le cardiologue.

Le traitement de choix fait appel aux antithyroïdiens de synthèse comme le carbimazole (Néo-Mercazole) ou le PTU (Propycil).

Sachant que la surcharge iodée entraîne une résistance à ces derniers, il est généralement recommandé de les introduire à une dose plus élevée que la posologie habituelle. Ainsi, le carbimazole est généralement initié à 40–60 mg/jour et le PTU à 600–800 mg/jour.

En cas d'hyperthyroïdie sévère, la durée d'action des antithyroïdiens est réduite, si bien que pour une meilleure efficacité, la dose journalière doit être fractionnée de façon régulière sur les 24 heures (par exemple : 3–4 prises pour le carbimazole et 4 prises pour le PTU).

Cette recommandation est également valable pour le traitement de bêtabloquant, souvent proposé pour contrôler la tachycardie induite par l'hyperthyroïdie.

Devant toute prescription d'antithyroïdien de synthèse, il faut se rappeler que la leucopénie est fréquente et que l'agranulocytose, bien que très rare (l 0,5%), mérite un contrôle occasionnel de la formule sanguine.

Par ailleurs, les patients doivent être informés qu'en cas de fièvre ou signes infectieux, un contrôle de la formule sanguine doit être effectué en urgence.

Outre l'hémo toxicité, les antithyroïdiens de synthèse peuvent parfois induire une hépato toxicité, mais la perturbation des tests hépatiques est le plus souvent causée par l'hyperthyroïdie elle-même. Par conséquent, un bilan de la

Fonction hépatique avant leur introduction, ainsi que durant le traitement, devrait être réalisé.

Parallèlement aux antithyroïdiens de synthèse, un traitement de perchlorate de potassium (KClO_4) peut être proposé à raison de 500 mg 2 x/jour PO pendant quelques semaines [46].

Son rôle consiste d'une part à inhiber la captation de l'iode par les thyrocytes et, d'autre part, à «vider» la thyroïde de son contenu en iode non organifié.

En cas d'échec, d'intolérance ou d'allergie aux antithyroïdiens, la thérapie à l'iode radioactif (I^{131}) peut rarement être envisagée d'emblée compte tenu de la surcharge iodée induite par l'amiodarone et, de ce fait, une thyroïdectomie

doit être discutée en dernier recours en tenant compte de la balance risque/bénéfice d'une telle chirurgie chez des patients le plus souvent âgés et avec une cardiopathie sous jacente.

- **Hyperthyroïdie de type 2 : [46] [39][43]**

L'hyperthyroïdie de type 2, contrairement à celle de type 1, survient généralement dans le contexte d'une thyroïde dite «saine».

Son mécanisme est similaire à une thyroïdite subaiguë destructive, où l'on assiste à un relargage des hormones thyroïdiennes stockées dans la thyroïde sous l'effet cytotoxique de l'amiodarone.

Il n'y a donc pas d'augmentation de la synthèse hormonale comme dans le type 1.

De ce fait, les antithyroïdiens n'ont pas leur place dans le traitement de l'hyperthyroïdie de type 2.

Contrairement à l'hyperthyroïdie de type 1, l'arrêt de l'amiodarone n'est pas systématiquement recommandé.

En effet, en cas d'atteinte légère à modérée, environ 20% des patients présentent une rémission spontanée avec un retour à une euthyroïdie en quelques semaines.

En revanche, en cas d'atteinte plus sévère, le traitement de choix consiste en l'introduction d'une corticothérapie par Prédisons, initialement à 30–60 mg/jour, pour un total de sept à douze semaines.

Le traitement ne doit pas être interrompu trop prématurément en raison du risque de récurrence, tout en tenant compte des risques liés à la corticothérapie (Diabète, ostéoporose, risque infectieux...).

Enfin, un traitement symptomatique (par exemple : bêtabloquant à doses Plus élevées et fractionnées, anti-inflammatoire non stéroïdien) peut être associé selon la clinique.

De façon similaire à la thyroïdite subaiguë (silencieuse ou de De Quervain), compte tenu de la destruction tissulaire qui en résulte, il existe un risque d'hypothyroïdie dans un second temps pour laquelle un traitement substitutif Peut être proposé.

- **Hyperthyroïdie de type 1, de type 2 ou forme mixte :**

Il est souvent difficile de différencier les deux types d'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone et les formes mixtes ne sont pas rares, en particulier chez les sujets âgés.

En effet, chez ces derniers, les nodules thyroïdiens sont très fréquents (50% de la population de plus de 60 ans ont au moins un nodule), ce qui favorise le développement d'une hyperthyroïdie de type 1 à laquelle peut s'ajouter une

Composante inflammatoire, responsable d'une hyperthyroïdie de type 2.

Il est cependant utile, dans la mesure du possible, de pouvoir les distinguer car leur prise en charge est différente.

A ce jour, il n'y a pas de moyen permettant de poser un diagnostic formel. Le rôle de certains marqueurs biologiques (thyroglobuline, CRP, VS, IL-6)[45] –[48] comme outils diagnostiques a été évoqué dans plusieurs études, mais

ils se sont finalement révélés sans réelle utilité. Toutefois, certains éléments cliniques (goitre, nodule) ou anamnestiques (antécédent de dysthyroïdie) peuvent permettre d'orienter vers l'un ou l'autre des diagnostics. De plus, l'ultrason ainsi que la scintigraphie de la thyroïde peuvent apporter des informations complémentaires (tableau IV).

Tableau IV. Caractéristiques des dysthyroïdies induites par l'amiodarone [42]

	Hypothyroïdie	Hyperthyroïdie de type I ^a	Hyperthyroïdie de type II ^a
Terrain	Anticorps anti-TPO souvent positifs	Nodule, goitre multinodulaire, Basedow latent...	Thyroïde «saine»
Mécanisme	Effet Wolff-Chaikoff persistant	↑ de la synthèse hormonale par surcharge iodée	Cytolyse avec relargage des hormones stockées
Début	Progressif	Rapide	Rapide
Clinique	Fruste (rare goitre)	Goitre, nodule(s) palpable(s)	Fruste, rarement douleurs
Examens: • Ultrason • Scintigraphie	• Non recommandé • Non recommandée	• Vascularisation normale ou ↑ ^b • Captation faible ou normale ^b	• Vascularisation ↓ ^b • Captation faible ou absente ^b
Traitement	Lévothyroxine	Antithyroïdiens de synthèse ± perchlorate de potassium	Glucocorticoïdes
Rémission spontanée sous amiodarone	Non	Non	Oui (cave: évolution vers une hypothyroïdie persistante possible)
Arrêt de l'amiodarone	Non	Oui	Non ^c

^a La distinction entre les deux types d'hyperthyroïdie est souvent difficile et les formes mixtes ne sont pas rares.
^b Les critères sont mal définis pour permettre une bonne distinction entre les deux formes d'hyperthyroïdie.
^c En cas de doute diagnostique (type I vs type II), il est généralement préférable d'arrêter l'amiodarone (en accord avec le cardiologue).
 ↑ augmentation/augmentée; ↓ diminution/diminuée.

Sur le plan thérapeutique, lorsque la distinction entre les deux types d'hyperthyroïdie s'avère difficile, les antithyroïdiens de synthèse sont généralement le premier traitement à débiter du fait de la fréquence plus importante de l'hyperthyroïdie de type I, en particulier chez les sujets âgés avec une thyroïde nodulaire.

En cas d'aggravation ou de non-réponse à ce traitement, une corticothérapie peut être ajoutée. Comme l'illustre une récente étude,[49] en cas d'hyperthyroïdie franche (TSH $< 0,4$ mU/l et T4 libre > 25 pmol/l) et lorsque la probabilité d'être face à une hyperthyroïdie de type 2 est plus élevée (absence de nodule à l'échographie, anticorps anti-TPO et TRAB négatifs, hypofixation à la scintigraphie thyroïdienne), l'introduction d'emblée de Prédnisone 30 mg/jour parallèlement à un traitement d'antithyroïdien de synthèse (dans l'idée d'une composante d'hyperthyroïdie de type 1) permet une normalisation de la T4 libre en quatre semaines et de la TSH en huit semaines, tout en poursuivant le traitement d'amiodarone.

Après un épisode d'hyperthyroïdie sous amiodarone, il convient de discuter avec le cardiologue dans quelle mesure la poursuite ou la réintroduction du traitement est réellement nécessaire.

Si tel est le cas, on peut envisager un traitement radical de la thyroïde pour éviter une récurrence de l'hyperthyroïdie, à savoir une thyroïdectomie ou un traitement à l'iode radioactif (^{131}I)[13] .

Ce dernier n'est toutefois réalisable qu'en cas de captation normale du radio traceur à la scintigraphie thyroïdienne ou, en cas d'hypo captation, après élimination de la surcharge iodée, mais celle-ci prend généralement plusieurs mois.

2. Interféron :

2. A. Définition : [51]

Les interférons sont des cytokines intervenant dans la régulation de l'immunité et ont donc un effet immunomodulateur.

Ce sont des glycoprotéines appartenant à trois classes principales.

Ces dernières sont classées en fonction de leur origine cellulaire et de leur structure biochimique ou antigénique. Ainsi, on distingue :

- l'interféron alfa (IFN α) d'origine leucocytaire puisqu'il provient des monocytes et des lymphocytes B;
- l'interféron bêta (IFN β) d'origine fibroblastique;
- l'interféron gamma (IFN γ) d'origine lymphocytaire; celui-ci provient généralement des lymphocytes T activés

2. B. Indications thérapeutiques et effets secondaires possibles :

Les interférons sont des substances qui sont largement utilisées en médecine, notamment en : [51]

- gastro-entérologie dans le traitement des hépatites B et C;
- dermatologie dans le traitement des lymphomes cutanés à cellules T, de certains mélanomes malins et des sarcomes de Kaposi.
- hématologie dans le traitement des syndromes myéloprolifératifs.
- neurologie dans le traitement de la sclérose en plaque, de la sclérose latérale amyotrophique et du syndrome de Guillain Barré .

Les effets secondaires pouvant être observés sous interférons sont variés.

Ils peuvent être cardiovasculaires, respiratoires, digestifs, hématologiques, métaboliques ou endocriniens.

Les effets de l'interféron sur la glande thyroïde sont représentés par un certain nombre d'anomalies induites et/ou révélées par le médicament. Il s'agit de thyroïdopathies, le plus souvent auto-immunes, se traduisant par l'élévation des anticorps antithyroïdiens avec ou sans dysthyroïdies. Ces dernières représenteraient à elles seules près de 10% de l'ensemble des patients traités par interféron [51].

Les effets secondaires s'observent habituellement entre 2 mois et 2 ans après le début de la prise d'interféron. Cependant, les différents effets thyroïdiens peuvent se voir même à distance, longtemps après l'interruption du traitement [52]. L'incidence moyenne des dysthyroïdies varie entre 6,6 et 10%. Elle est cependant

plus importante dans certaines séries, comme celle de Costelloe et al [53] qui rapporte un chiffre de 23% avec une prédominance féminine [54].

2.C. Mécanisme des anomalies thyroïdiennes constatées sous interféron :

Un certain nombre de mécanismes physiopathologiques ont été invoqués pour expliquer les thyroïdopathies induites par interféron, mais l'initiation de la cascade immunitaire reste encore obscure.

L'interféron a été désigné comme intervenant à part entière dans les phénomènes d'auto-immunité en raison des arguments suivants : [51]

- Il est activateur physiologique des effecteurs de l'immunité pour les lymphocytes T et B et pour les «natural killers».
- Il est responsable des modèles auto-immuns expérimentaux (exemple : lupus murin induit par interféron).
- Le taux sérique de l'interféron alpha est augmenté dans les maladies auto-immunes.
- L'apparition d'auto anticorps chez les patients traités par interféron alpha.
- Certaines maladies auto-immunes sont induites ou aggravées par l'interféron.

A travers les données de la littérature, il semble que l'interféron induirait une expression anormale de molécules HLA de classe II et CD 40 à la surface des thyrocytes, ce qui va les rendre antigéniques. Il en résulte une colonisation de la thyroïde par les lymphoplasmocytes et la production d'auto anticorps dirigés contre les cellules thyroïdiennes. Les auto anticorps produits peuvent être stimulants ou inhibant ou les deux. Quand les anticorps stimulants sont prépondérants, il y aura une hyperthyroïdie et quand il y a plus d'anticorps inhibants et/ou une cytolysse, il y aura une hypothyroïdie.

A côté de cette expression de molécules HLA II, il y a aussi l'expression de molécules HLA de classe I avec libération d'interleukines (IL2 et IL6) et de chémokines dont les effets s'additionnent pour majorer les réactions inflammatoires au niveau de la glande thyroïde [55].

Pour certains auteurs, l'interféron aurait aussi un effet thyrotoxique direct sur les cellules thyroïdiennes [55].

L'INF entraîne également une surexpression d'interleukine 8 dans la glande thyroïde en cas de thyroïdite, avec une interaction intra-thyroïdienne entre INF et IL 8, ce qui contribue à la destruction du tissu thyroïdien au cours de la thyroïdite de Hashimoto [56].

Ces hypothèses pathogéniques peuvent être résumées comme illustré dans la figure 18.

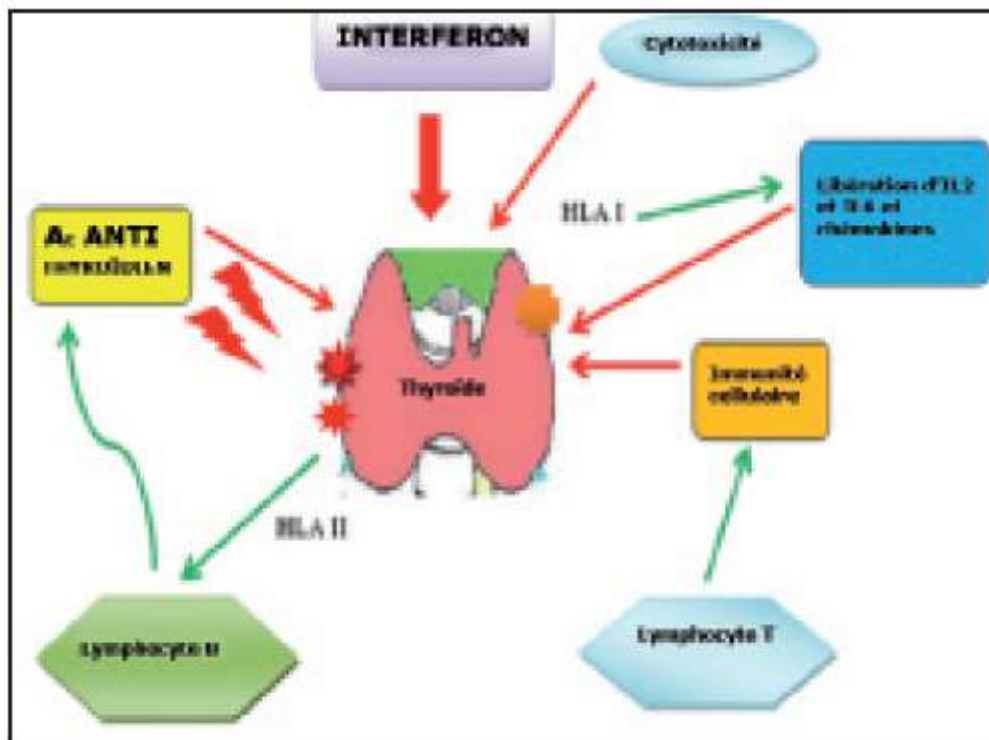


Figure 18 : Principaux mécanismes d'action de l'interféron sur la thyroïde.

Ac = anticorps, HLA = human leucocyte antigens, IL2 et IL6 = interleukines 2 et 6. Les interférons agissent sur la thyroïde soit par cytotoxicité directe, soit par

l'expression de molécules HLA. L'expression de la molécule HLA classe II à la surface de la cellule thyroïdienne la rend antigénique. Il s'ensuit une expression de l'immunité humorale et donc une production d'anticorps. Lorsqu'il y a expression des molécules HLA classe I, il y a stimulation de l'immunité à médiation cellulaire ce qui favorise la libération de molécules pro inflammatoires comme les interleukines (IL2 et IL6) et les chémokines.

2. D. Types cliniques de thyroïdopathies induite par interféron :

On distingue deux types :

2. D.1. Thyroïdites sans dysthyroïdie

L'interféron peut induire des thyroïdites sans dysthyroïdies dans 20 à 40% des cas. Leur mécanisme peut impliquer ou non des phénomènes auto-immuns.

Pour cela ces thyroïdites sont classées en thyroïdites auto-immunes et non auto-immunes.

En ce qui concerne les thyroïdites auto-immunes, elles sont représentées par les thyroïdites de Hashimoto, de loin les plus fréquentes.

Dans les thyroïdites de Hashimoto induites par interféron, la forme sans manifestations cliniques est loin d'être négligeable.

Les pourcentages rapportés varient entre 3,5% ([57]) et 10% ([58]).

Quant aux thyroïdites non auto-immunes, elles résulteraient de la destruction du parenchyme thyroïdien par effet thyrotoxique direct de l'INF qui entraîne une inflammation et une nécrose des cellules thyroïdiennes ([57], [59])

2. D.2. Thyroïdites avec dysthyroïdies :

On distingue :

❖ Hypothyroïdie :

L'hypothyroïdie est la plus fréquente des dysthyroïdies induites par l'interféron [60]. elle apparaît en moyenne après un an de traitement.

Elle est plus fréquente chez les femmes et chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de thyroïdite auto-immune.

Elle est le plus souvent fruste, c'est-à-dire à expression purement biologique, donc peu symptomatique. Elle est rarement au premier plan, d'où l'intérêt de la rechercher systématiquement par un dosage de la TSH.

L'hypothyroïdie est notée, au moins transitoirement, chez un malade sur deux traités par interféron. L'apparition de l'insuffisance thyroïdienne ne semble liée ni à la durée du traitement, ni à la dose d'interféron. Le rôle du terrain semble primordial. L'évolution de l'hypothyroïdie induite par interféron se fait, en général, vers la régression à l'arrêt du traitement. Dans le cas contraire, il est logique de penser que l'interféron n'a fait que révéler une thyroïdopathie sous-jacente [61].

La substitution hormonale n'est pas systématique en cas d'hypothyroïdie infra-clinique [62].

❖ **Hyperthyroïdie :**

L'hyperthyroïdie sous interféron est moins fréquente que l'hypothyroïdie [52].

Elle se voit habituellement chez les femmes ou des patients ayant des antécédents de thyroïdite auto-immune.

L'intensité de la symptomatologie est variable, allant des formes infra-cliniques spontanément résolutive (60%) jusqu'aux formes sévères.

L'hyperthyroïdie peut également survenir à distance de l'arrêt du traitement [63].

Elle est souvent en rapport avec une maladie de Basedow, mais parfois elle constitue la phase initiale des thyroïdites auto-immunes induites.

En cas d'hyperthyroïdies induites, les marqueurs d'auto-immunité sont présents dans deux cas sur trois.

Chez un sujet porteur d'anticorps, l'hyperthyroïdie de type Basedow traduirait un déséquilibre entre anticorps stimulants et anticorps inhibant, avec prépondérance des anticorps stimulants [62].

❖ Conduite a tenir chez un patient porteur d'une thyroïdopathie constatée sous interféron :

La recherche d'antécédents de pathologies thyroïdiennes ou de terrain prédisposant ainsi qu'un contrôle biologique de la fonction thyroïdienne (TSH, FT3, FT4) font partie du bilan pré-thérapeutique du traitement par interféron [64].

Le statut des anticorps anti-thyroperoxydase (TPO) doit être déterminé avant l'introduction du traitement, car le développement de troubles thyroïdiens d'origine auto-immune semble être plus sévère que celui d'origine non auto-immune [65, 61].

Lorsque le traitement par l'interféron est justifié, l'apparition de dysthyroïdies dans le sens hyper ou hypothyroïdie n'implique pas l'arrêt du traitement. Il est conseillé de continuer la surveillance et de traiter la thyroïdopathie si cela est nécessaire; en effet, l'arrêt du traitement par interféron ne prédit nullement l'évolution de l'anomalie thyroïdienne [61]. La surveillance clinique et biologique de la fonction thyroïdienne est absolument nécessaire au cours du traitement par interféron. En pratique, si les éléments en faveur d'une thyroïdopathie auto-immune sont présents, un suivi prospectif avec dosage régulier de la TSH, voire des anticorps anti-thyroglobuline et anti-TPO, paraît tout à fait justifié [51].

La substitution hormonale n'est pas systématique en cas d'hypothyroïdie infra-clinique (64).

En cas d'hypothyroïdie patente, il est admis de poursuivre le traitement par interféron sous couvert d'une substitution thyroïdienne dont le but est de corriger le taux de TSH [61].

En cas d'hyperthyroïdie, le traitement fera appel aux bêtabloquants si l'hyperthyroïdie est silencieuse et aux antithyroïdiens s'il s'agit d'une hyperthyroïdie patente [63].

Une réévaluation de la fonction thyroïdienne est indispensable à l'arrêt du traitement [66], car la réversibilité après arrêt du traitement est possible mais reste inconstante [67].

La persistance de troubles thyroïdiens à la fin du traitement par interféron est un élément orientant vers une thyroïdopathie sous-jacente dont il faudra tenir compte.

En résumé et à la lumière de nos lectures, la prise en charge que nous préconisons pour une dysthyroïdie induite par interféron est décrite dans la figure 19.



Figure 19. Prise en charge des dysthyroïdies secondaires au traitement par interféron

3. Autre médicaments :

3.1. Lithium : [68] :

Largement utilisé, en psychiatrie, en particulier dans le traitement des psychoses maniacodépressives, Seuls quelques dizaines de cas similaires sont rapportés dans la littérature l'incidence des thyroïdites silencieuse serait de l'ordre de 1 .3 pour 1000 patients par an chez les patients traité par lithium.

Le mécanisme toxique reste mal connu mais imputabilité directe du lithium dans la destruction folliculaire semble démontrée.

3.2. Sunitinib :[69] :

Le sunitinib (Sutent®) est un médicament anticancéreux, inhibiteur de certains récepteurs à activité tyrosine kinase. Il est utilisé dans le traitement des cancers rénaux métastatiques et des tumeurs stroma les gastro-intestinales. Plusieurs études ont mis en évidence la survenue de dysthyroïdies chez des patients sous sunitinib.

Le mécanisme de cette atteinte thyroïdienne est encore inconnu. Il pourrait s'agir d'une thyroïdite destructrice, mais aucune preuve d'auto-immunité favorisant cet événement n'a été rapporté. D'autres explications possibles seraient l'action anti-antigénique du sunitinib ou son activité antithyroperoxydase.

3.3. Bexarotène (ligand du recepteur retinoide X)[70] :

Ce médicament est utilise 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 beta de la TSH. Il provoque une baisse de la TSH et, en cas de traitement chronique, une hypothyroïdie centrale chez la majorité des patients.

3.4. Chimiothérapies : [71]

Elle consiste à administrer des médicaments qui détruisent les cellules cancéreuses et s'opposer à leur multiplication.

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

Partie II :

Étude pratique :

MATERIEL ET METHODE

Les objectifs de cette étude visent à définir les aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques, et échographiques ainsi que les facteurs favorisant et le pronostic des thyroïdites médicamenteuses signalés au centre de pharmacovigilance du CHU HASSAN II de Fès.

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 15 patients, présentant une thyroïdite médicamenteuse, colligés au service de Pharmacologie du centre hospitalier du CHU HASSANII de Fès sur une période s'étendant sur 4 ans du janvier 2009 à décembre 2012.

Notre travail est basé sur l'exploitation des dossiers des archives du centre de pharmacovigilance du CHU Hassan II Fès.

Le recrutement des malades : Les cas de thyroïdites médicamenteuses, à l'instar des autres affections imputées aux médicaments, sont signalés au service de pharmacologie du CHU Hassan II de Fès.

Sont inclus dans notre étude tout cas de thyroïdite médicamenteuse confirmée et dont le dossier médical est complet.

Le diagnostic a été suspecté cliniquement et confirmé grâce aux dosages biologiques de la fonction thyroïdienne complétés éventuellement par d'autres examens complémentaires (échographie thyroïdienne scintigraphie thyroïdienne.....).

A partir des données de l'interrogatoire, des examens cliniques, de dosages biologiques, et des échographies réalisées, ainsi que l'étude d'évolution rapportés dans le dossier médical, lors de la consultation successive, les éléments suivants ont été étudiés :

- Les données épidémiologiques du patient
- La prise médicamenteuse du patient (les associations médicamenteuses)
- le délai d'apparition des symptômes imputés au(x) médicament(s) incriminé(s),
- Les circonstances de découverte

- Les signes fonctionnels et physiques à la consultation endocrinologique
- Les examens para cliniques réalisés dans un but diagnostique ou afin d'apprécier la sévérité de l'atteinte iatrogène
- La conduite thérapeutique
- l'évolution avec l'étude du délai du retour à l'euthyroïdie

Afin d'étudier les dossiers cliniques des malades, nous avons établi une fiche d'exploitation convenable (annexe 5).

L'ensemble des éléments de la fiche a été saisi puis analysé par le logiciel SPSS.

Les résultats sont exprimés en chiffres : les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage et les variables quantitatives en moyenne $\pm$ écart type .

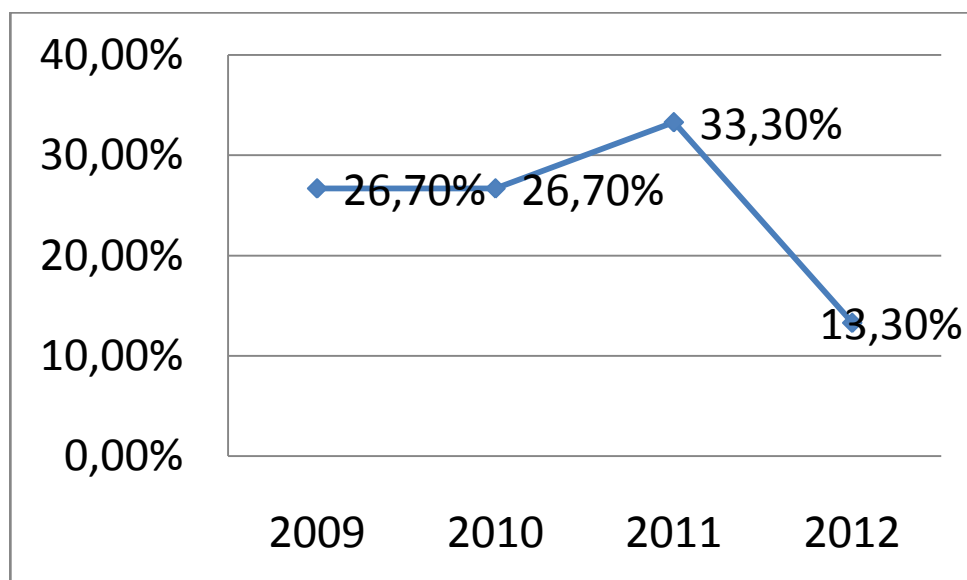
RESULTATS

ET ANALYSE

I. Données épidémiologiques :

A. Incidence annuelle :

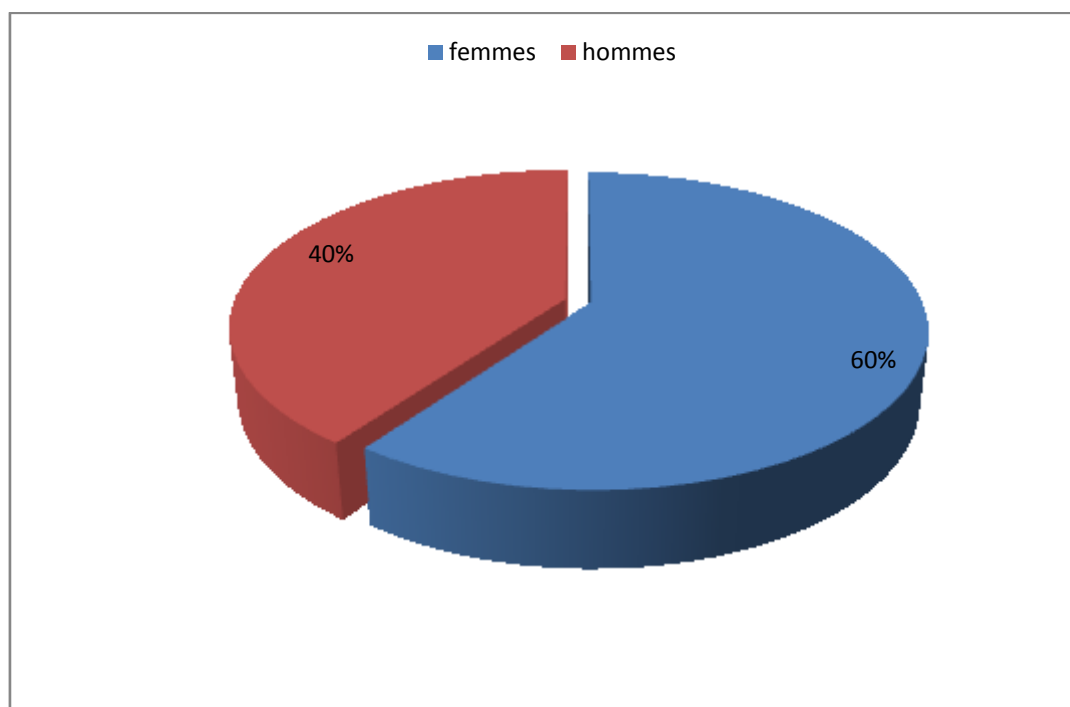
Notre étude est étalée sur une période de 4 ans de 2009 à 2012, on remarque en pic en 2011.



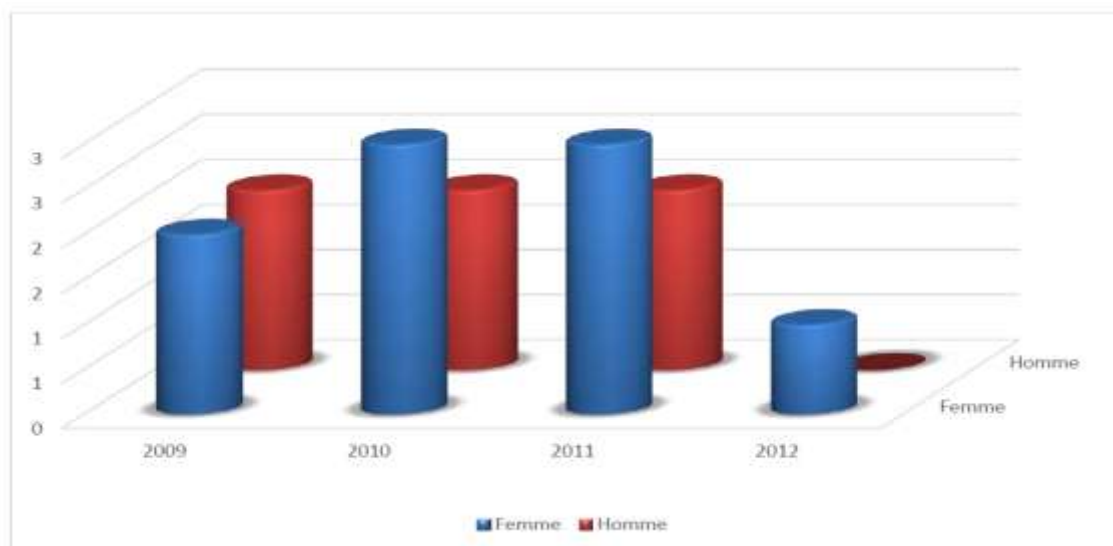
Graphe1 : répartition annuelle des cas de Thyroïdite médicamenteuse.

B. répartitions selon le sexe :

Parmi ces patients on retrouve 6 hommes (40%) et 9 femmes (60%),ce qui correspond à un sexe ratio de 1,5.



Graph 2 : répartition de la population d'étude selon le sexe.

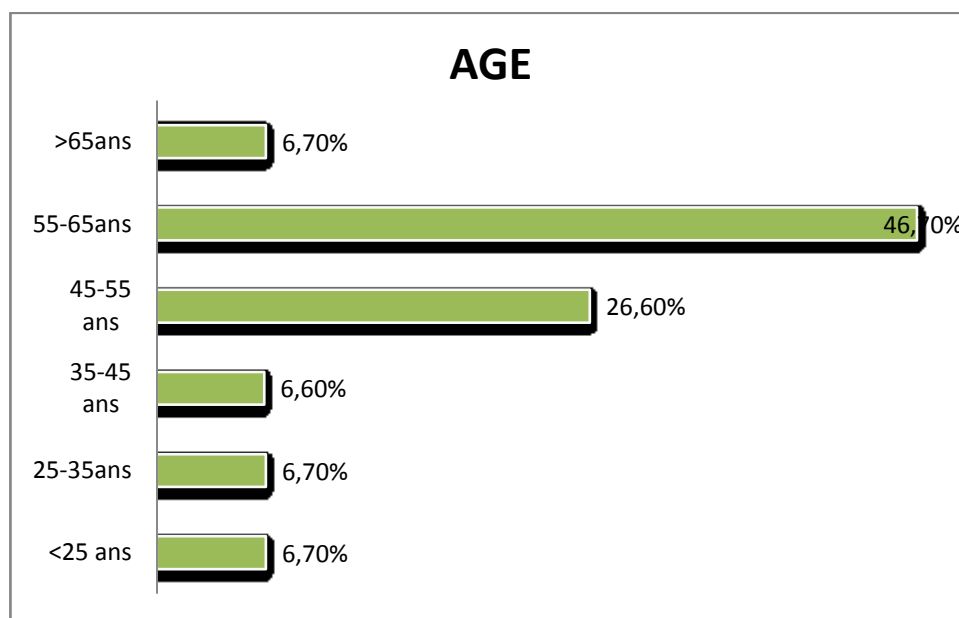


Graph 3 : répartition annuelle des thyroïdites médicamenteuses selon le sexe.

C. L'âge :

L'âge moyen de nos patients est 49ans.

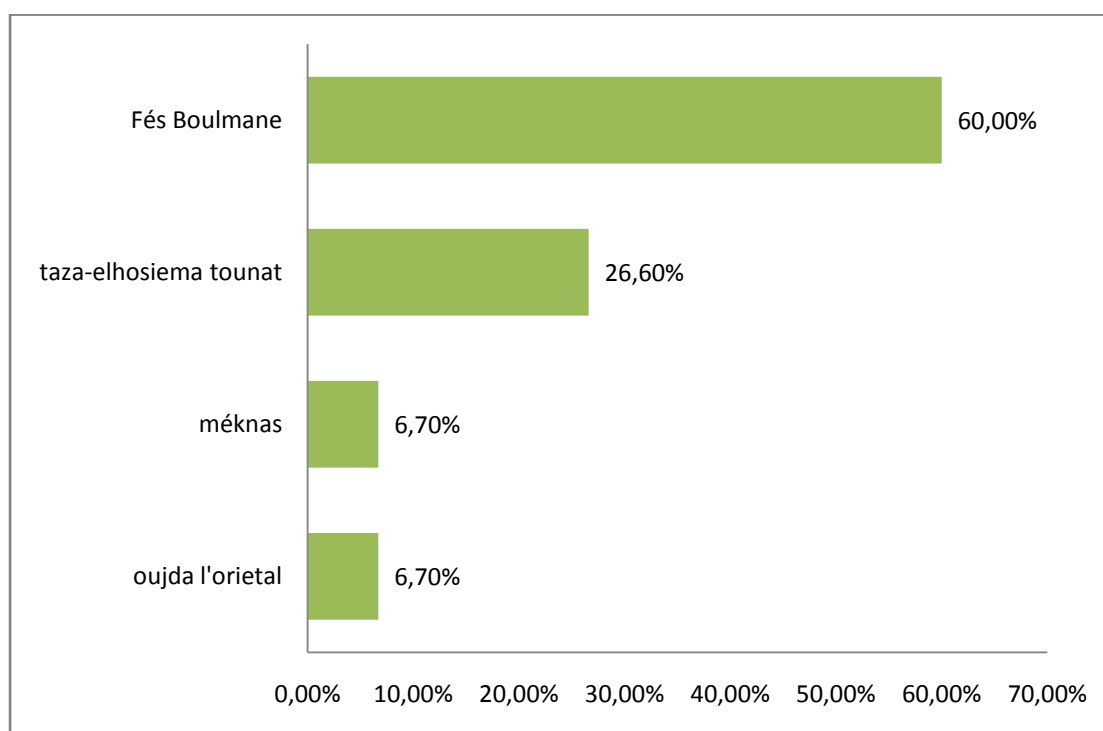
Allant de 22 ans à 77 ans. Un pic de fréquence est noté entre 45 et 65 ans, représentant 73,5% de nos patients.



Graphe 4 : répartition des cas selon les différentes tranches d'âge.

D. Lieu de résidence et Origine :

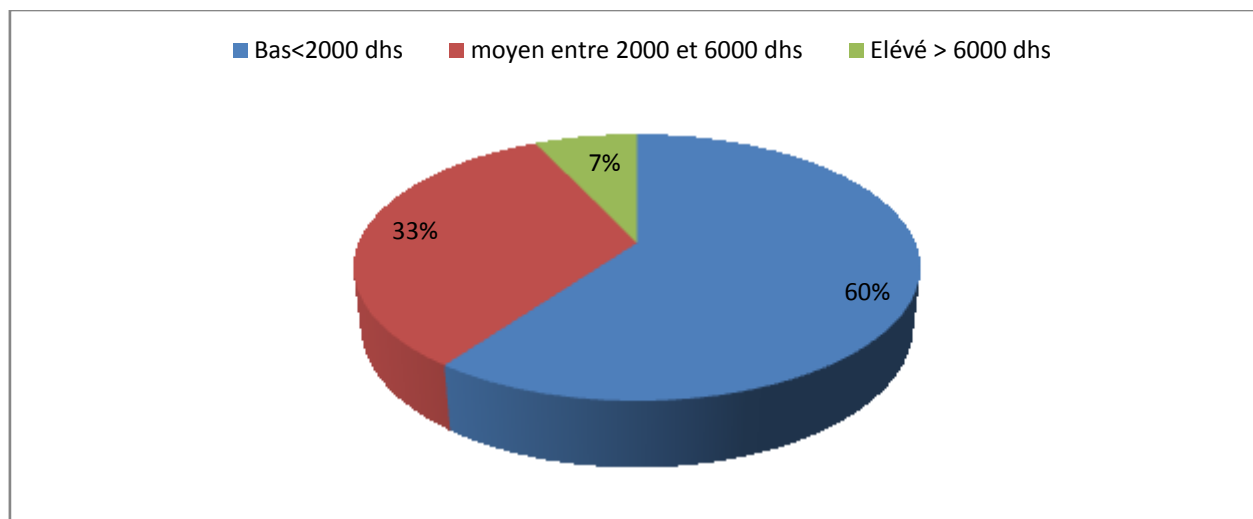
- 80% des patients sont des résidents urbains, et 20% en milieu rural.
- 80% des patients habitent à Fès, 20% dans d'autres villes
- La majorité de nos patients provient de la région de Fès–Boulmane (60%).



Graphe 5 : répartition des cas selon l'origine géographique.

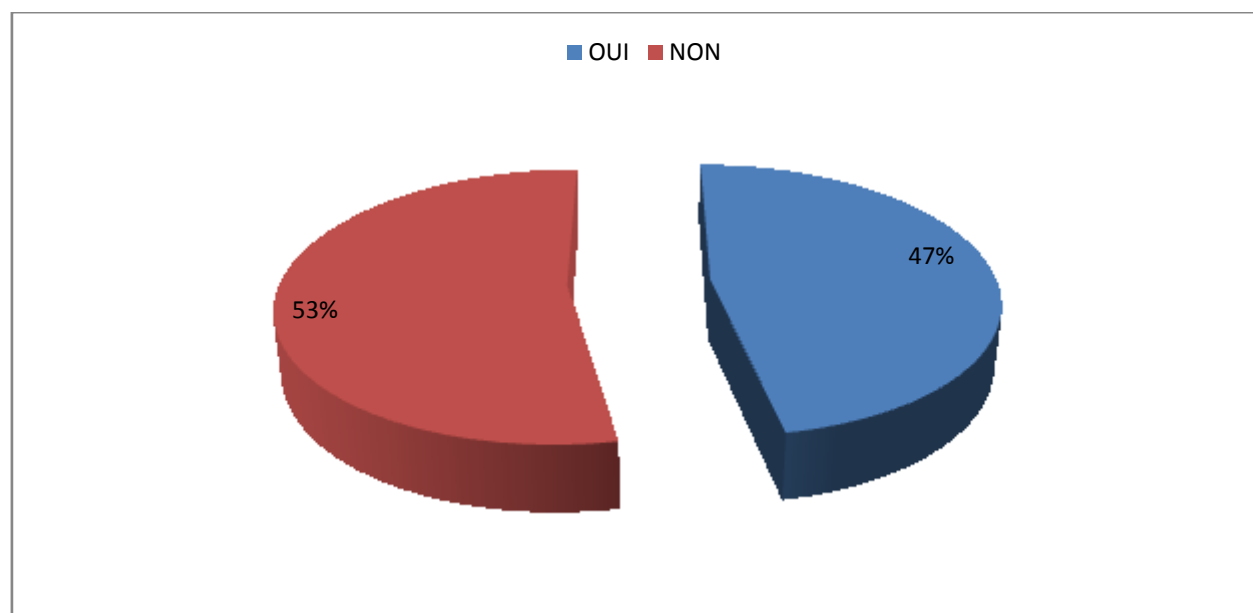
E. L'état socio-économique :

La majorité de nos patients ont un bas niveau socio-économique (60%).un seul patient a un haut niveau socio-économique soit environ 7% des cas.



Graph 6 : répartition de la population d'étude selon le niveau socio-économique

46,7% des patients bénéficient d'un régime d'assurance maladie contre 53,3% qui n'en ont pas.



Graph 7 : répartition de la population d'étude selon le régime d'assurance maladie.

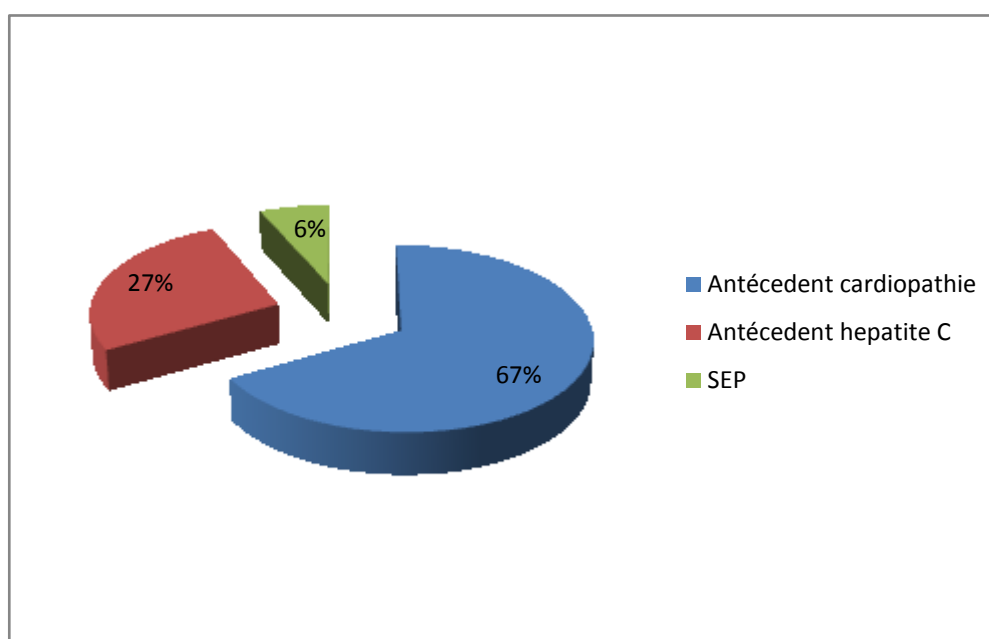
II. données cliniques :

A.antécédent personnels

i.antécédents médicaux :

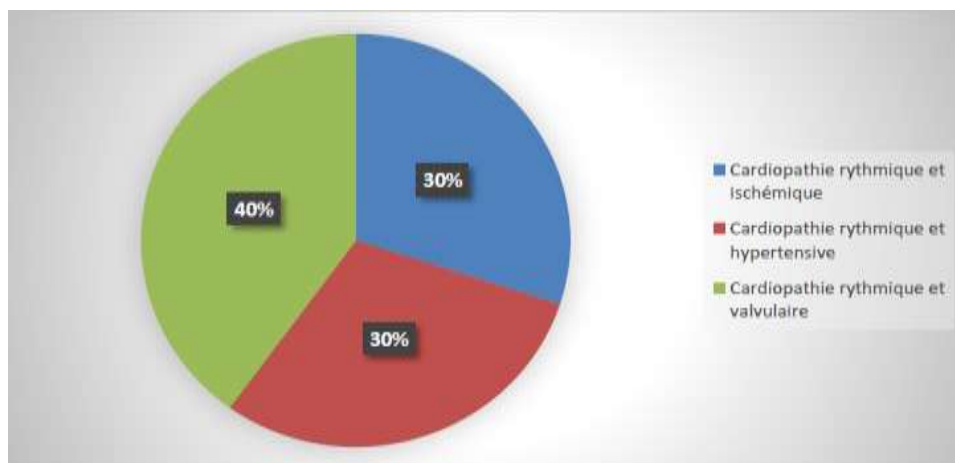
66,7% des patients ont un antécédent de cardiopathie, 26,7% ont un antécédent d'hépatite C. Un seul patient présentait un antécédent de SEP (6,6%).

3 patients présentent un antécédent de Diabète associée à une cardiopathie ischémique.



Graphique 8 : répartition des antécédents médicaux personnels trouvés dans notre série

La répartition des maladies cardio-vasculaire est illustrée dans le graphique suivant



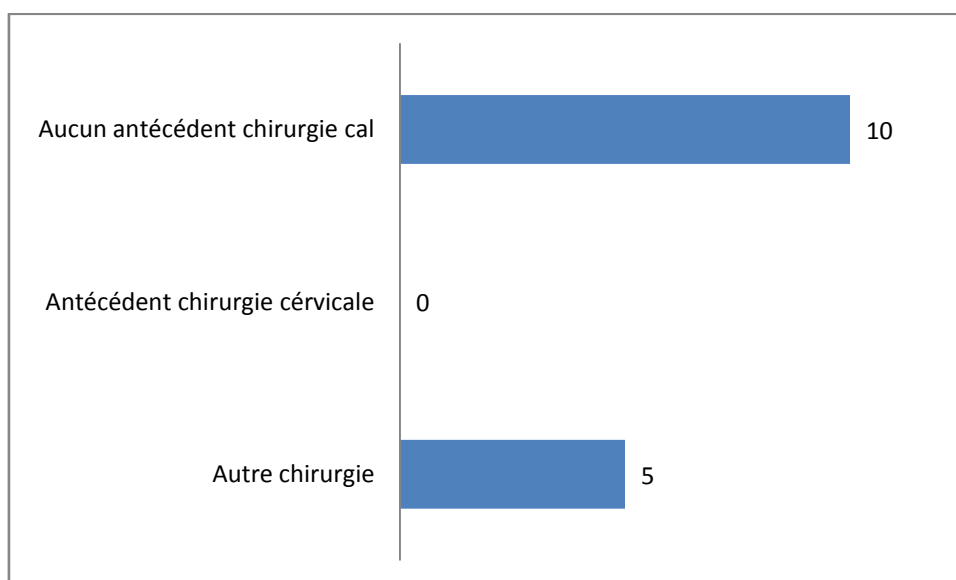
Graph 9 : répartition des antécédents cardio-vasculaire personnels.

ii. Antécédents Gynéco-Obstétricaux :

Seulement deux femmes de notre étude présentaient un antécédent Gynéco-obstétrical, à savoir une qui présentait un fibrome utérin, l'autre un Kyste d l'ovaire

iii. Antécédents chirurgicaux :

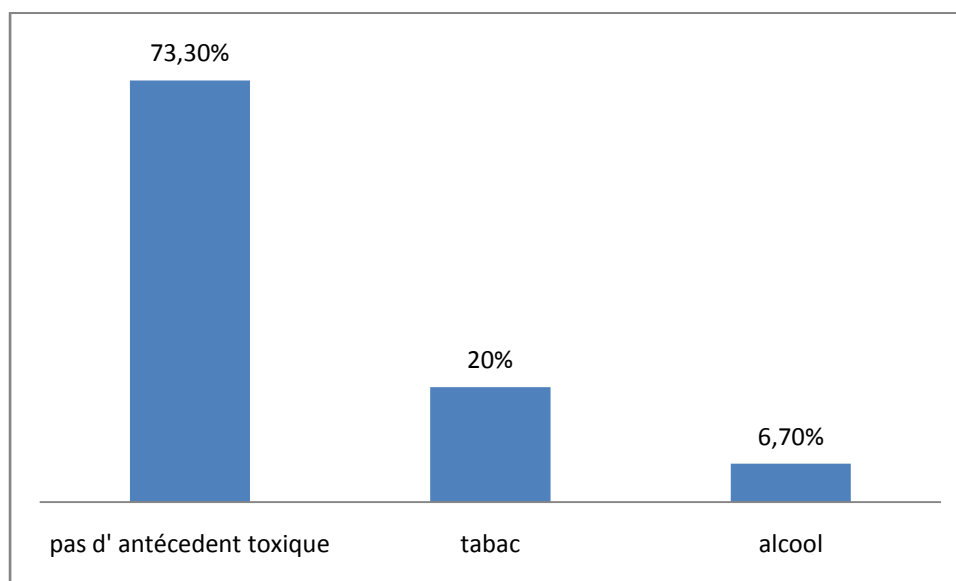
33,3% des patients ont un antécédent chirurgical. Aucun n'entre eux subi de chirurgie cervicale.



Graph 10 : répartition des antécédents chirurgicaux personnels.

iv.les addictions toxiques

73,3% des patients n'ont aucune habitude toxique.



Graphe 11 : répartition des antécédents toxiques personnels.

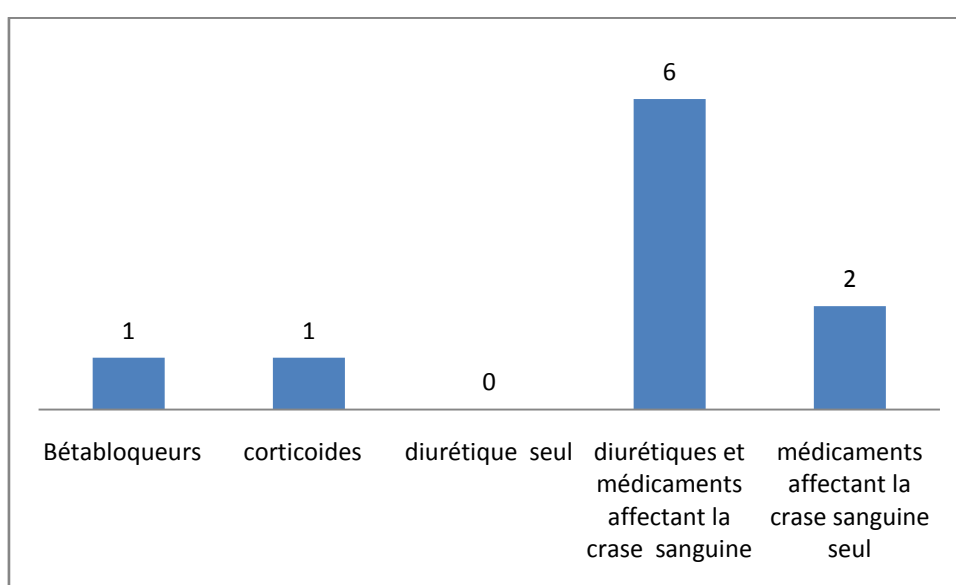
v. la prise médicamenteuse En général, dans notre étude :

- 10 patients étaient mis sous Amiodarone.
- 5 patients étaient mis sous Interféron.
- 2 patients étaient sous corticoïdes
- 8 patients prennent un médicament affectant la Crase sanguine, soit un antiagrégant plaquettaire (Aspirine) ou soit un anticoagulant.
- 6 patients prennent un diurétique.
- Un seul patient était sous bêtabloqueur.

❖ Les associations de l'Amiodarone :

Parmi les 10 patients sous amiodarone :

- Un seul patient était sous amiodarone et bêtabloqueur en même temps
- Un seul patient était sous amiodarone et corticoïdes en même temps
- 8 patients était sous amiodarone et des médicaments affectant la crase sanguine (anticoagulant et/ou antiagrégant) en même temps.
- 6 patients était sous amiodarone et les diurétiques en même temps.



Graph 12 : les différentes associations médicamenteuses de l'amiodarone dans notre série.

Neufs patients n'ont bénéficié d'aucun bilan pré- thérapeutique avant de démarrer le traitement à base d'amiodarone.

Chez un seul patient on a demandé un bilan pré thérapeutique qui était normal

❖ Les associations de l'interféron :

Parmi les 5 patients sous interféron :

Un seul patient était sous interféron et corticoïdes en même temps.

Aucun patient n'était sous interféron et bêtabloqueur en même temps.

Aucun patient n'était sous interféron et diurétiques en même temps.

Aucun patient n'était sous interféron et médicament affectant la crase sanguine en même temps

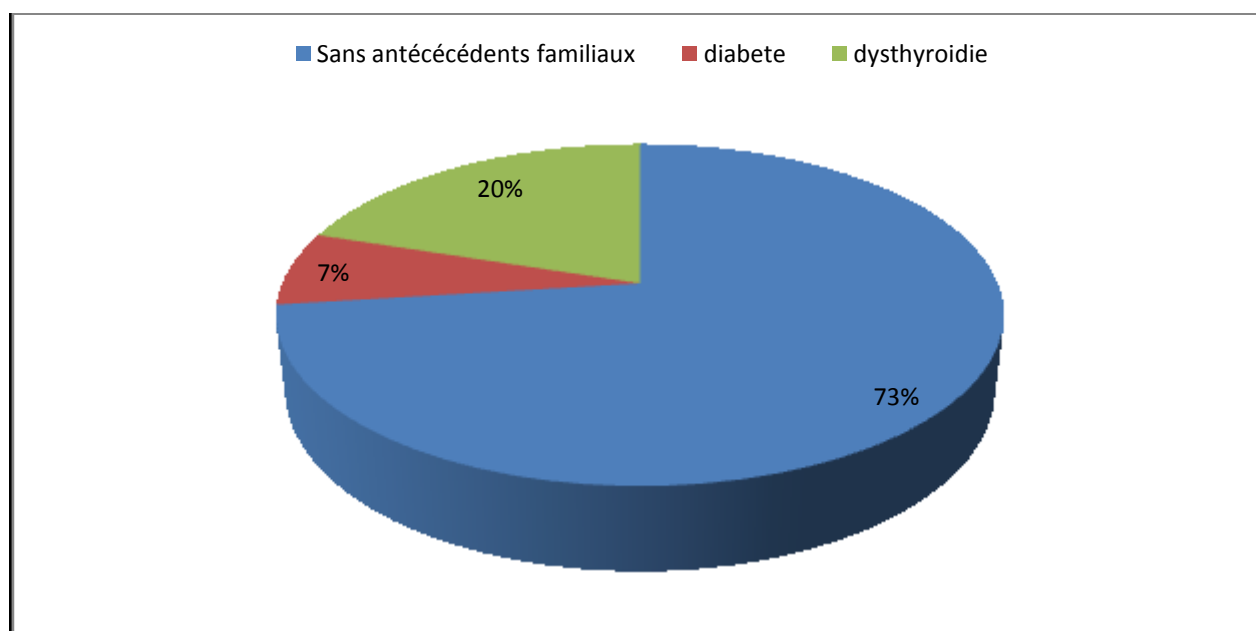
Seulement 3 patients ont bénéficiaient d'un bilan pré thérapeutique avant le démarrage du traitement par l'interféron. Le bilan demandé était normale.

B. Les antécédents Familiaux :

–20% des patients ont un antécédent de dysthyroïdie familiale non

Documentée, et 6,7% des patients ont un antécédent familial de

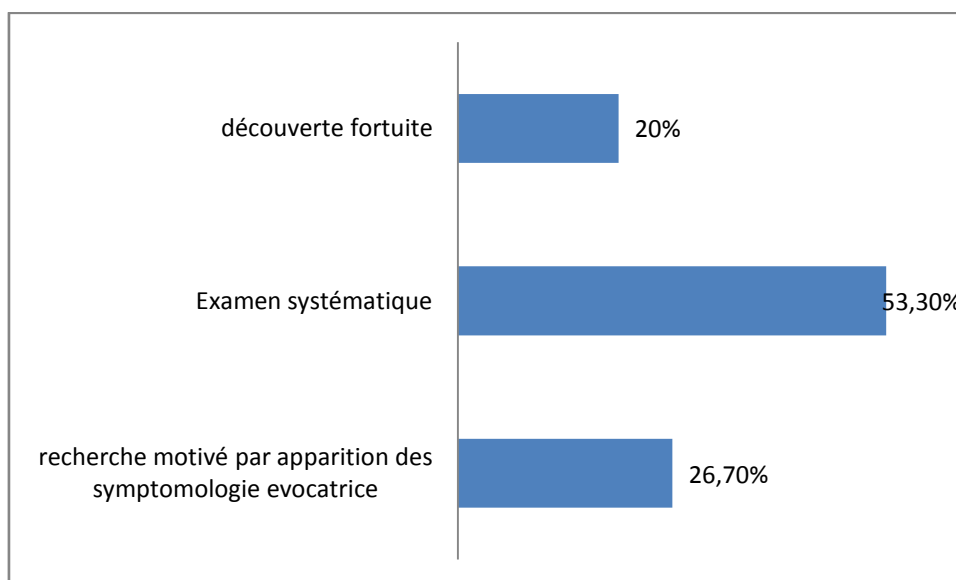
Diabète. 73,3% ne présentent aucun antécédent familial.



Graphe 13 : répartition des antécédents familiaux dans notre série.

C. Les circonstances de découverte :

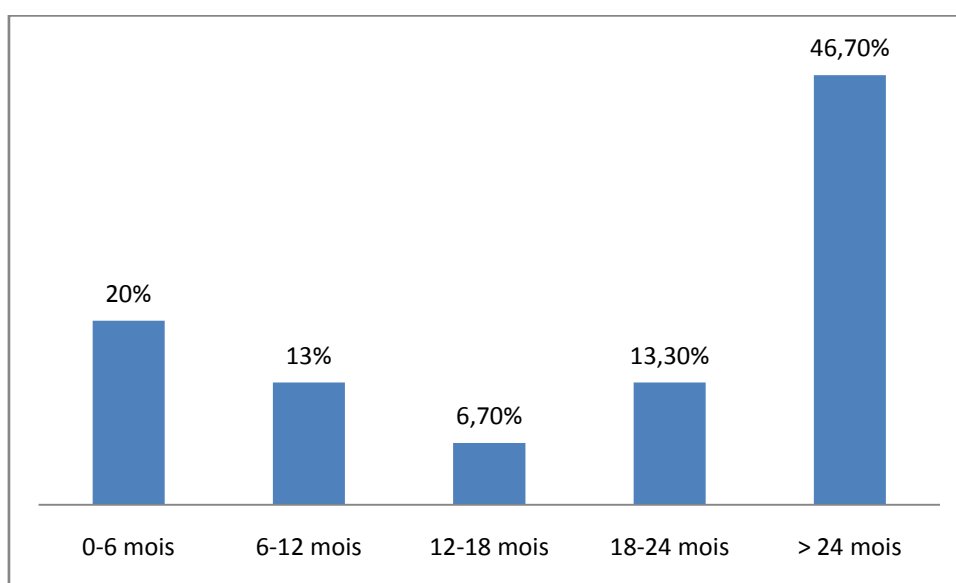
53,3% des cas de thyroïdite médicamenteuse diagnostiquées faisaient suite à un examen systématique, 26,7% suite à des manifestations cliniques, 20% de découverte fortuite.



Graphe 14 : répartition des circonstances de découvertes des thyroïdites.

D. Délai d'apparition des manifestations cliniques :

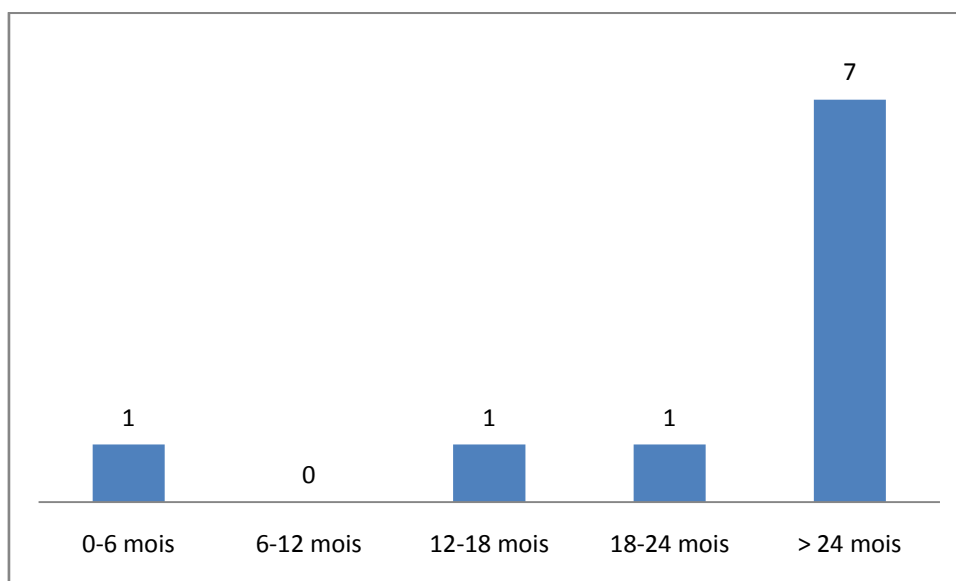
Le délai de découverte chez 46,7% de nos patients dépassait les 24 mois pour tous les cas de thyroïdites médicamenteuses recensés.



Graphe 15 : Délai d'apparition des manifestations cliniques dans notre série .

❖ Délai d'apparition en cas d'Amiodarone :

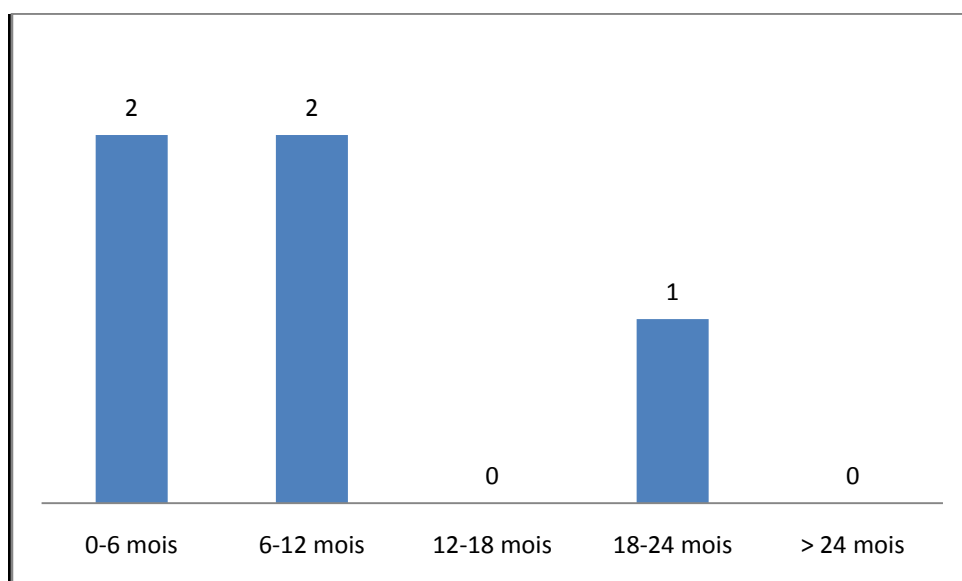
Chez la majorité des patients (7 patients) sous amiodarone délai d'apparition des manifestations cliniques dépassait 24 mois.



Graph 16 : délai d'apparition des symptômes en cas d'amiodarone.

❖ Délai d'apparition en cas d'interféron :

Seulement chez 20% des patients sous interféron soit un patient, les manifestations cliniques de la thyroïdite médicamenteuse, se sont déclarées entre le 18ème mois et le 24ème mois.



Graph 17 : délai d'apparition des symptômes en cas de prise de l'interféron.

E. Manifestations cliniques :

De manière générale :

- 60% de nos patients ont rapporté des signes cardio-vasculaires.
- 13,4% de nos patients ont rapporté des signes neuropsychiatriques
- 33,7% de nos patients ont rapporté des signes digestifs
- 26,6% de nos patients ont rapporté des modifications du métabolisme géniales (Frilosité, Hypersudation, Hyperthermie..)
- Chez un seul patient on a rapporté une infiltration myxœdémateuse cutanée (prise de poids)
- Aucune atteinte de l'appareil locomoteur (à type d'ostéoporose ou de syndrome myogène),
- ni aucune complication grave(à type de cardiomyopathie, de crise aiguë thyrotoxique, de coma myxœdémateux, ou de syndrome d'apnée de sommeil) n'ont été rapportés.

❖ Les manifestations cardio-vasculaires :

➤ En cas d'hyperthyroïdie :

Les deux signes cardio-vasculaires trouvés sont : la tachycardie (chez 2 patients), la tachycardie associée à un choc de pointe(chez 2 autres patients).

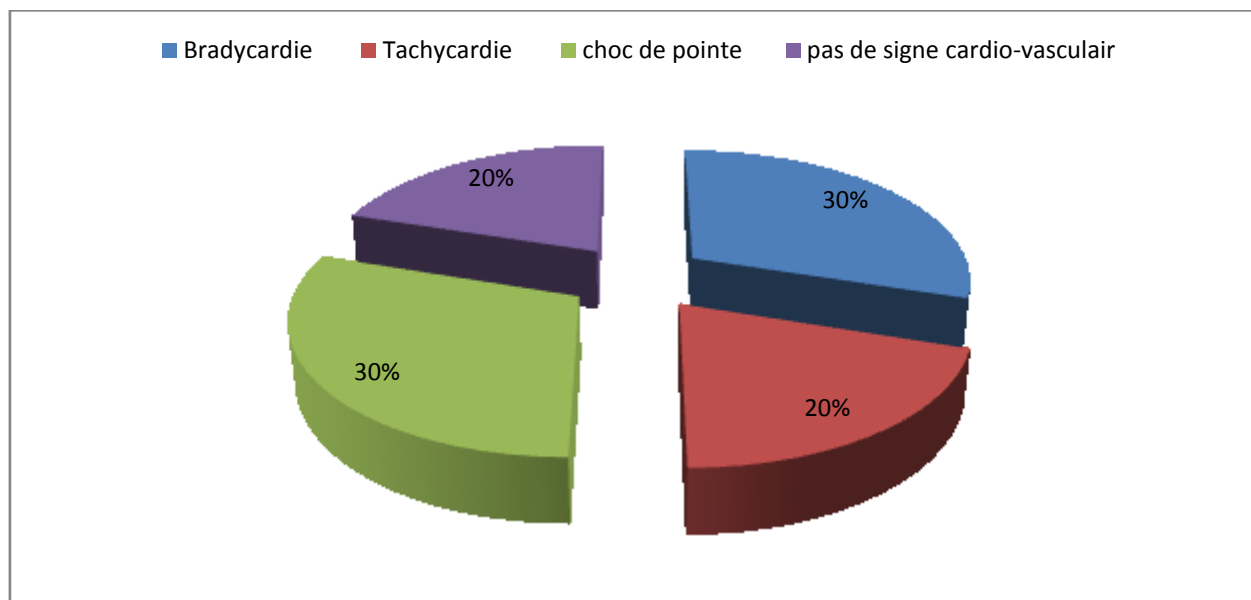
➤ En cas d'hypothyroïdie :

Le seul signe cardio-vasculaire trouvé est la bradycardie.

➤ Selon le médicament en cause :

🚦 En cas de prise d'amiodarone :

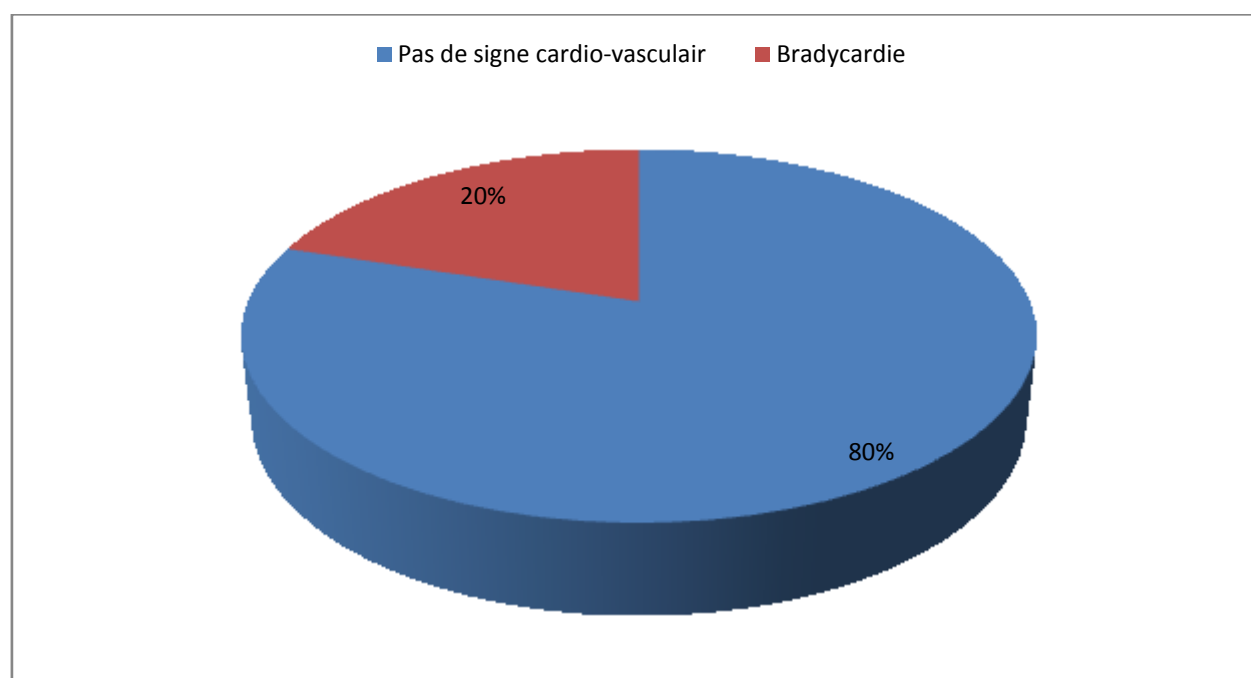
Chez 20% de nos patients sous amiodarone aucune manifestation cardio-vasculaire se rapportant à l'atteinte thyroïdienne n'a été rapportée.



Graph 18 : répartition des signes cardio-vasculaires trouvés en cas de prise d'amiodarone.

✚ En cas de prise d'interféron :

Chez 80% de nos patients sous interféron soit 4 patients aucune manifestation cardio-vasculaire se rapportant à l'atteinte thyroïdienne n'a été rapportée



Graph 19 : répartition des signes cardio-vasculaires trouvés en cas de prise d'interféron.

❖ Les manifestations neuropsychiatriques :

➤ En cas d'hyperthyroïdie

Les deux signes rapportés étaient l'agitation et l'insomnie, trouvés respectivement chez deux patients.

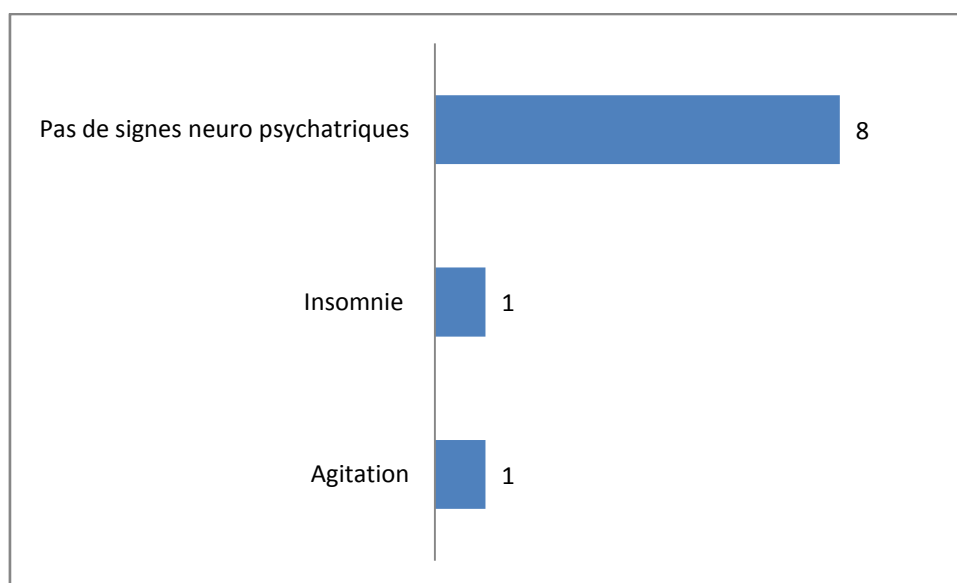
➤ En cas d'hypothyroïdie :

Aucun signe n'a été rapporté.

➤ Selon le médicament en cause :

🌈 En cas de prise d'amiodarone :

Chez la majorité de nos patients sous amiodarone soit 8 patients aucun signe neuropsychiatrique se rapportant à l'atteinte thyroïdienne n'a été rapporté.



Graphe 20 : répartition des symptômes neuropsychiatriques en cas de prise d'amiodarone.

🌈 En cas de prise d'interféron :

Chez tous nos patients sous interféron aucune manifestation neuropsychiatrique n'a été rapportée.

❖ Les manifestations digestives :

➤ En cas d'hyperthyroïdie :

Les deux signes rapportés étaient le syndrome polyuro-polydipsique et l'accélération du transit.

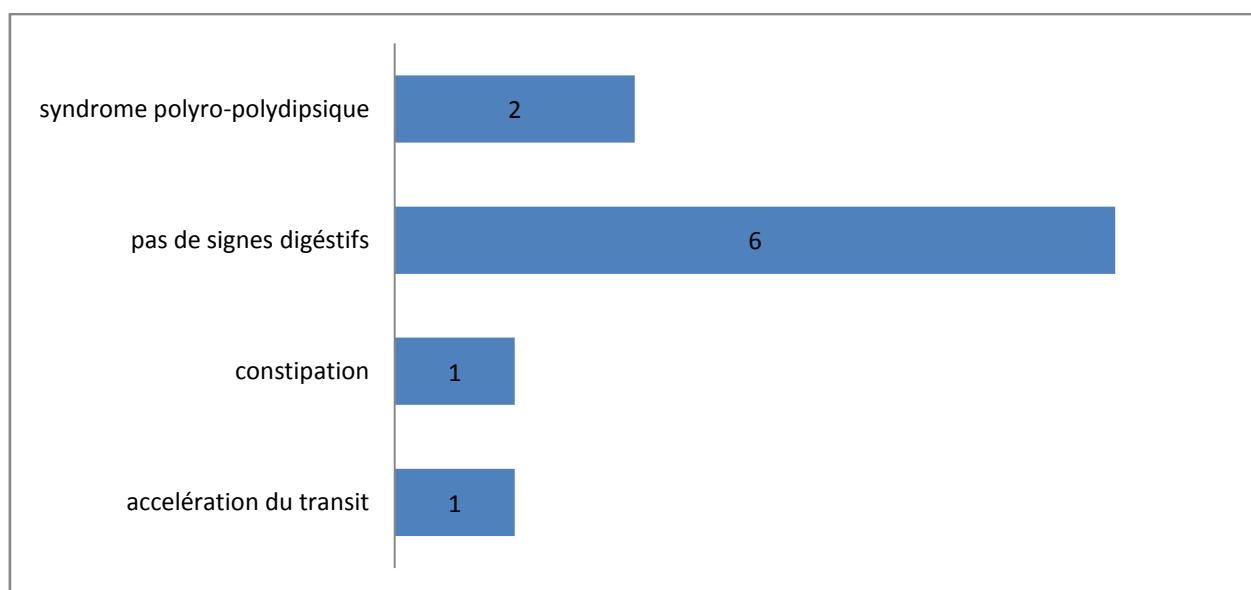
➤ En cas d'hypothyroïdie :

Le seul signe rapporté était la constipation.

➤ Selon le médicament en cause :

🚦 En cas de prise d'amiodarone :

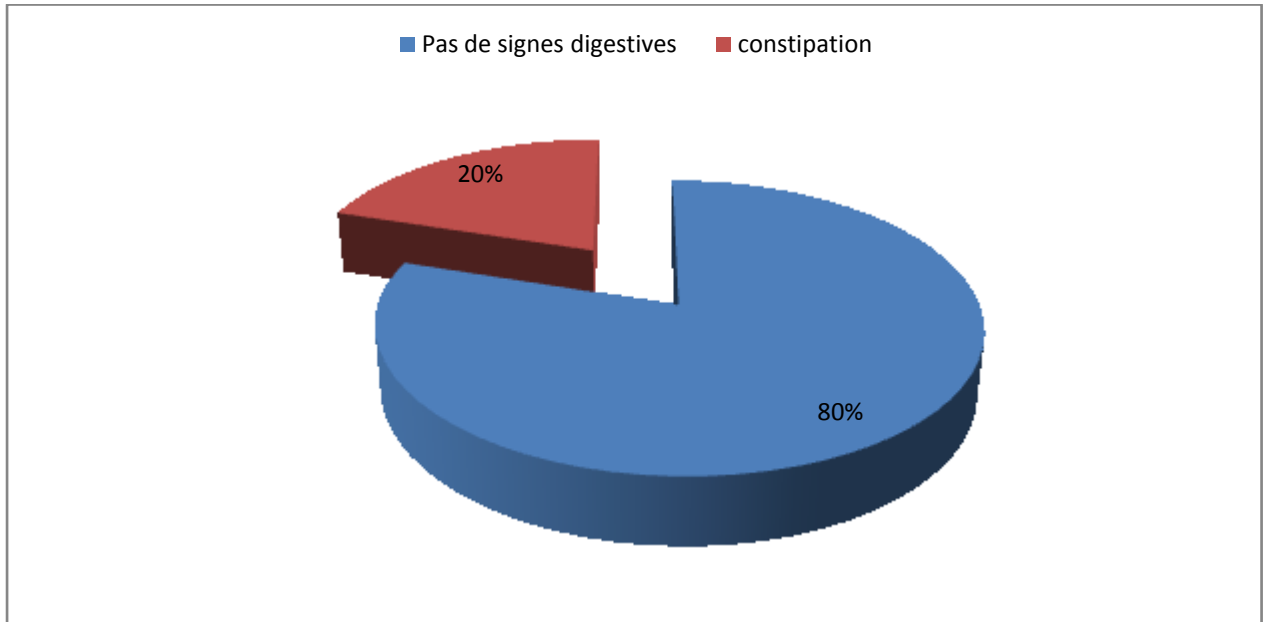
Chez la majorité de nos patients soit 6 patients sous amiodarone, aucune manifestation digestive se rapportant à l'atteinte thyroïdienne n'a été rapporté.



Graphe 20 : répartition des symptômes digestifs en cas de prise d'amiodarone.

✚ En cas de prise d'interféron :

Chez la majorité de nos patients soit 4 patients sous interféron, aucune manifestation digestive se rapportant à l'atteinte thyroïdienne n'a été rapporté.



Graph 21 : répartition des symptômes digestifs en cas de prise d'interféron.

❖ Les modifications du métabolisme général :

➤ En cas d'hyperthyroïdie :

Les deux signes rapportés étaient l'hyperthermie et l'hypersudation.

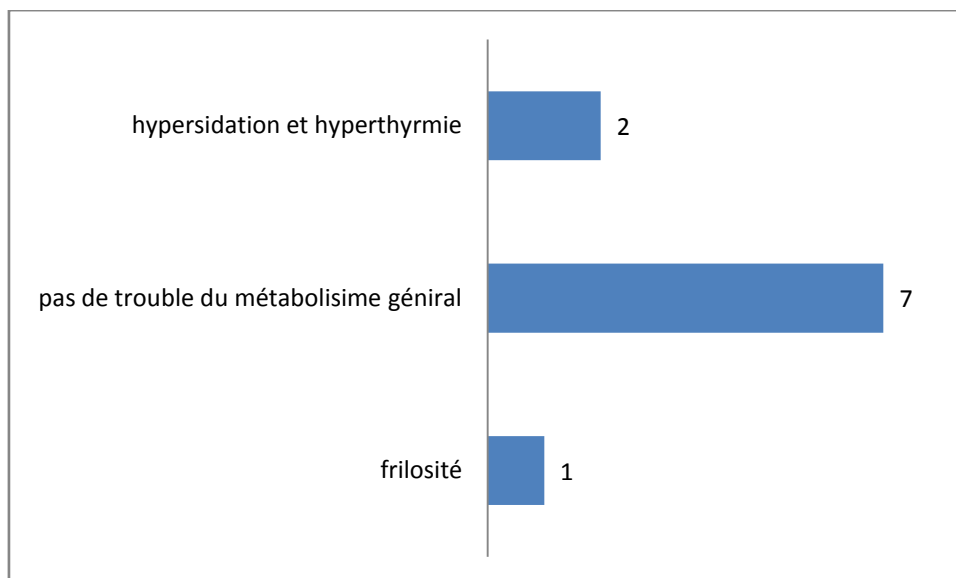
➤ En cas d'hypothyroïdie :

Le seul signe rapporté est la frilosité.

➤ Selon le médicament en cause :

✚ En cas de prise d'amiodarone :

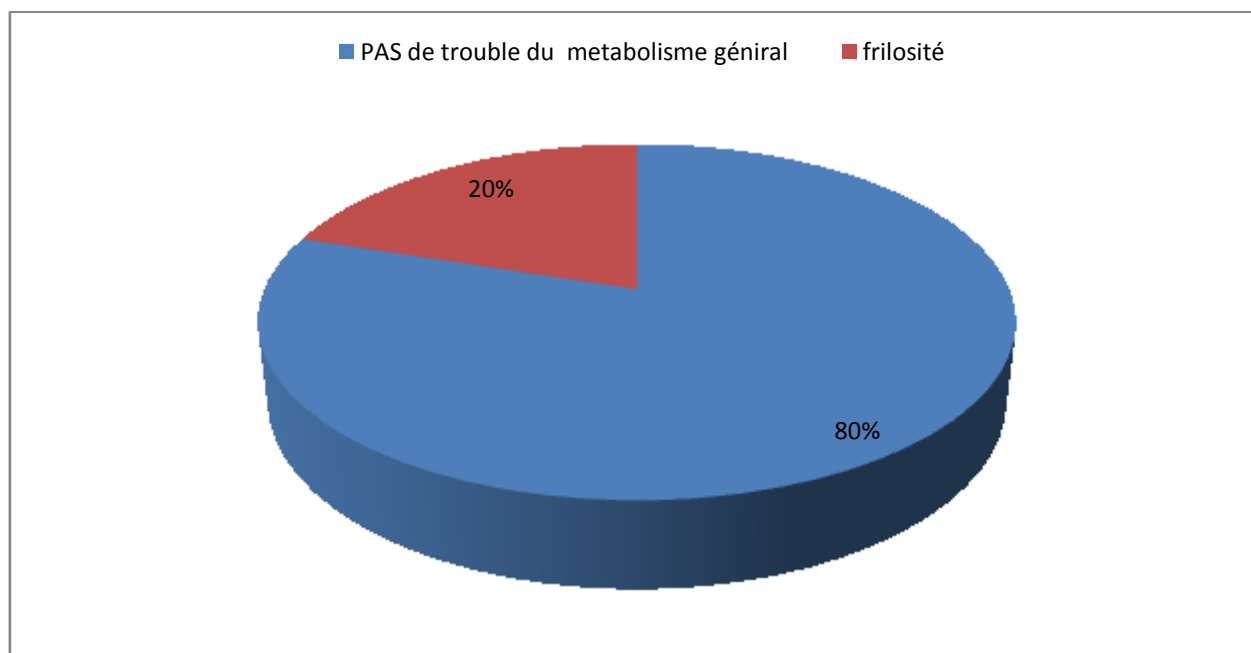
Chez la majorité de nos patients soit 7 patients sous amiodarone, aucun trouble du métabolisme général se rapportant à l'atteinte thyroïdienne n'a été rapporté.



Graphe 22 : répartition des troubles du métabolisme général en cas de prise d'amiodarone.

✚ En cas de prise d'interféron :

Chez la majorité de nos patients soit 4 patients sous interféron, aucun trouble du métabolisme général se rapportant à l'atteinte thyroïdienne n'a été rapporté.

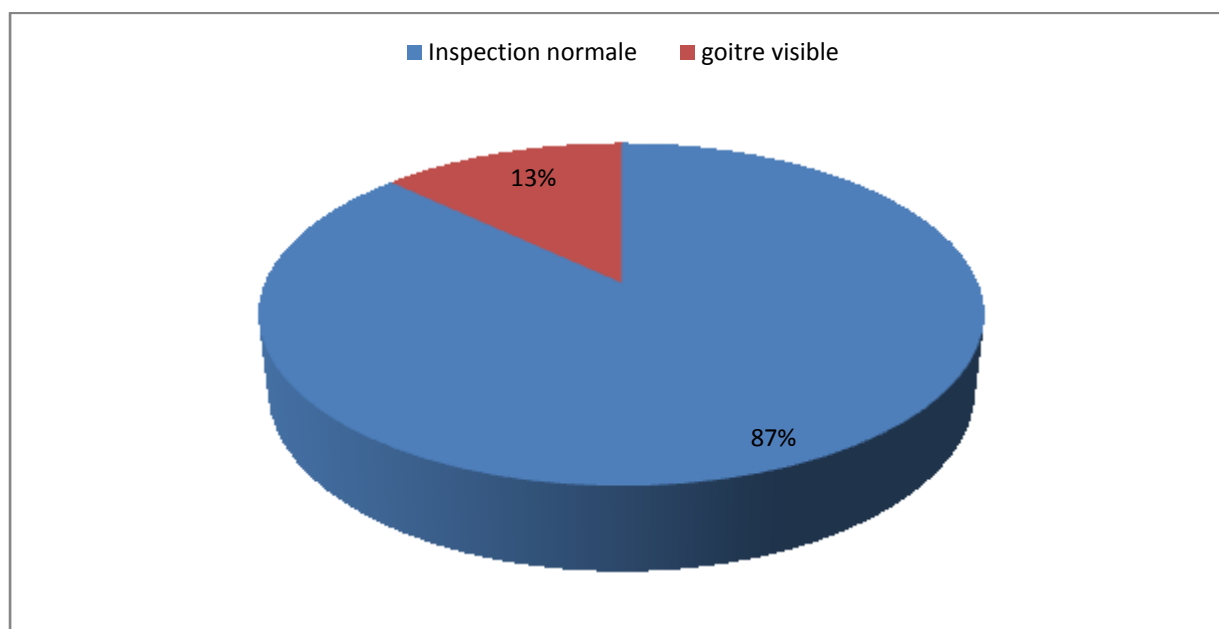


Graphe 23 : répartition des troubles du métabolisme général en cas de prise d'interféron

F. L'examen de la thyroïde :

❖ inspection :

Chez 86,7% de nos patients l'inspection était normale. Seulement 13,3% de nos patients présentaient un goitre visible à l'examen de la thyroïde.



Graphique 24 : résultats de l'inspection de la loge thyroïdienne à l'examen clinique chez nos patients.

✓ Selon le type d'atteinte thyroïdienne enregistrée :

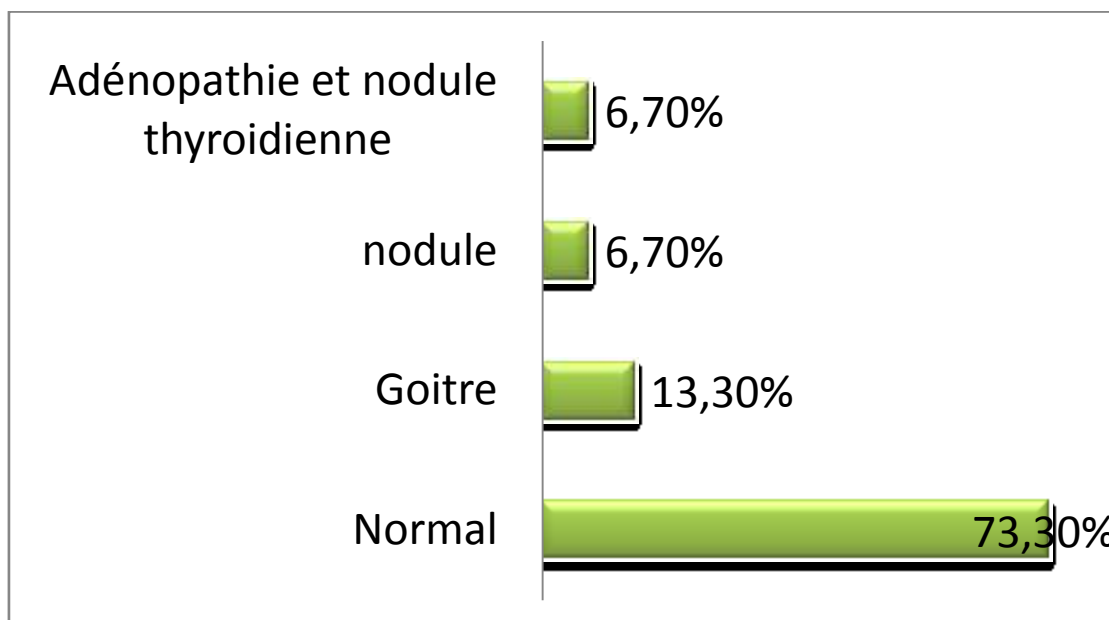
- Le goitre visible ne s'est rencontré qu'en cas d'hyperthyroïdie induite (chez 25% des patients avec hyperthyroïdie).
- En cas d'hypothyroïdie induite l'examen thyroïdien était normal.

✓ Selon le médicament en cause :

- En cas de prise d'amiodarone l'inspection montrait un goitre visible chez un seul patient.
- En cas de prise d'interféron l'inspection montrait un goitre visible chez un seul patient.

❖ La palpation :

Chez 26,7% de nos patients, la palpation thyroïdienne était anormale, révélant chez 2 patients un goitre ; chez un seul patient la présence d'un nodule ; et chez un seul autre, la présence d'adénopathie associé à un nodule.

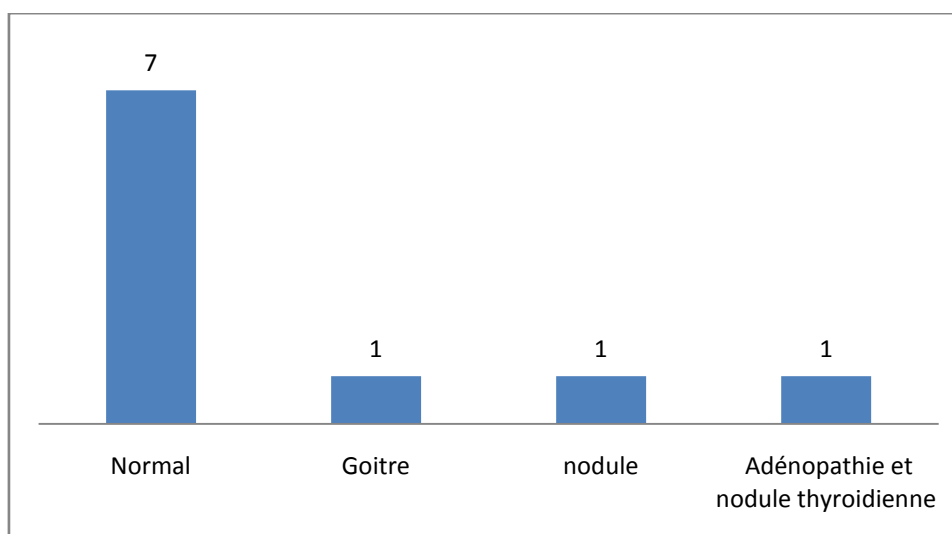


Graph 25 : résultats de la palpation de la loge thyroïdienne à l'examen a nos patients

✓ Selon le médicament en cause :

–En cas de thyroïdite secondaire à la amiodarone :

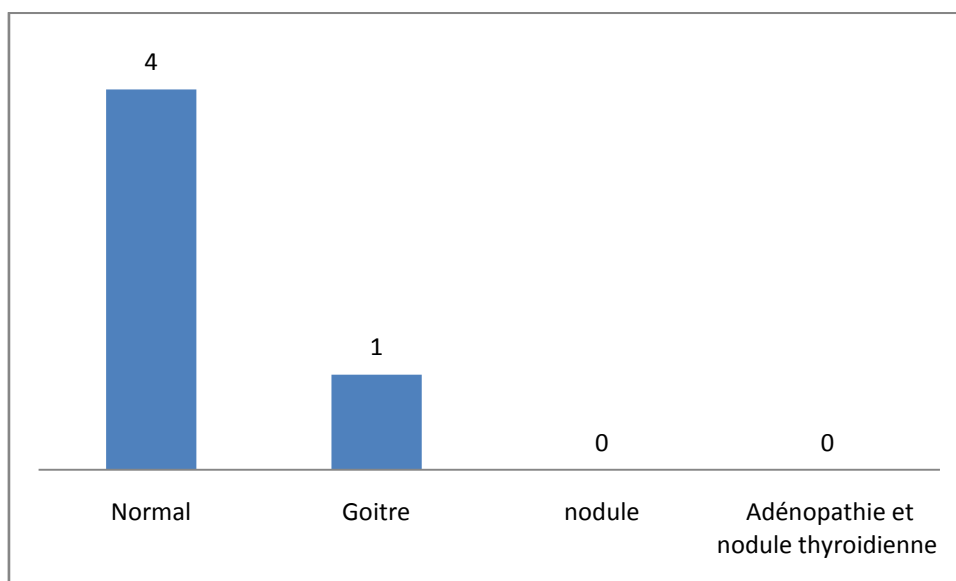
Un patient avait un goitre à la palpation ; un deuxième patient un nodule seul, et un autre patient un nodule associé à des adénopathies.



Graph 26: résultats de la palpation de la loge thyroïdienne à l'examen clinique chez nos patients sous amiodarone.

–En cas de thyroïdite secondaire à l'interféron :

Un seul patient a présenté une anomalie à la palpation thyroïdienne : un goitre seul.



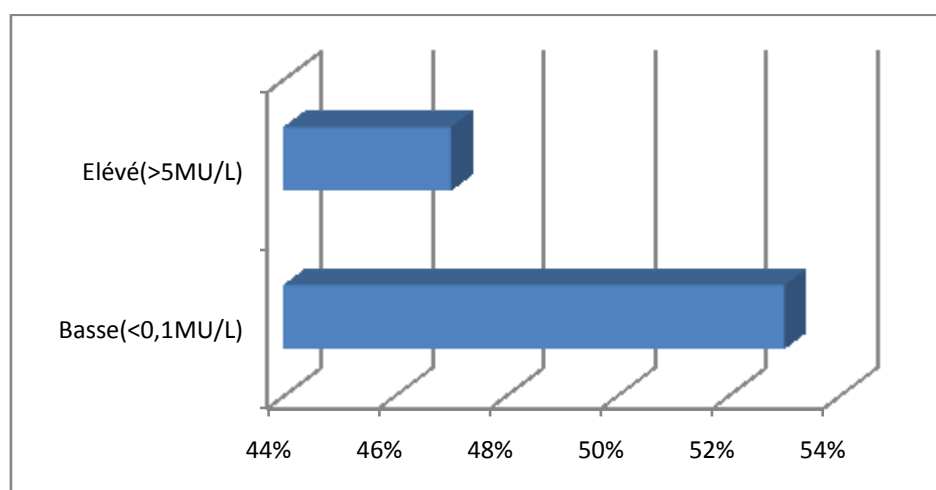
Graphe 27 : résultats de la palpation de la loge thyroïdienne à l'examen clinique chez nos patients sous interféron.

III .EXPLORATIONS PARACLINIQUES :

A. Examens biologique

1) La TSHus (thyréostimuline) :

- ✓ 53% de nos patients présentaient un taux de TSH bas traduisant ainsi une hyperthyroïdie
- ✓ 47% de nos patients présentaient un taux de TSH élevé traduisant ainsi une hypothyroïdie

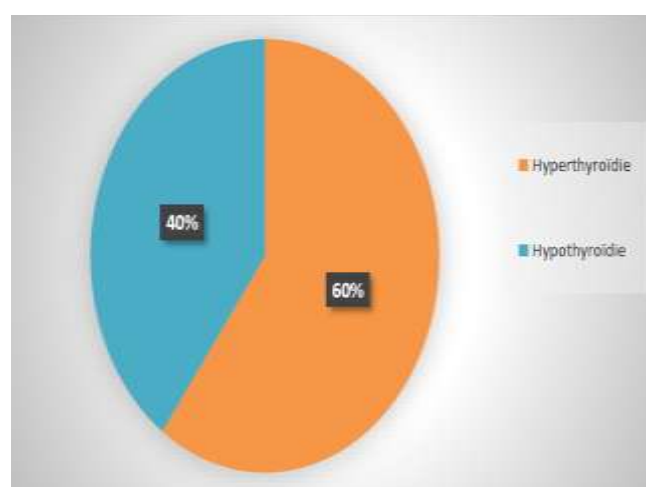


Graphe 28 : répartition des taux de la TSH trouvés chez nos patients.

❖ En cas de thyroïdite secondaire à l'amiodarone :

L'amiodarone a été responsable d'hyperthyroïdie chez 60% de nos patients .

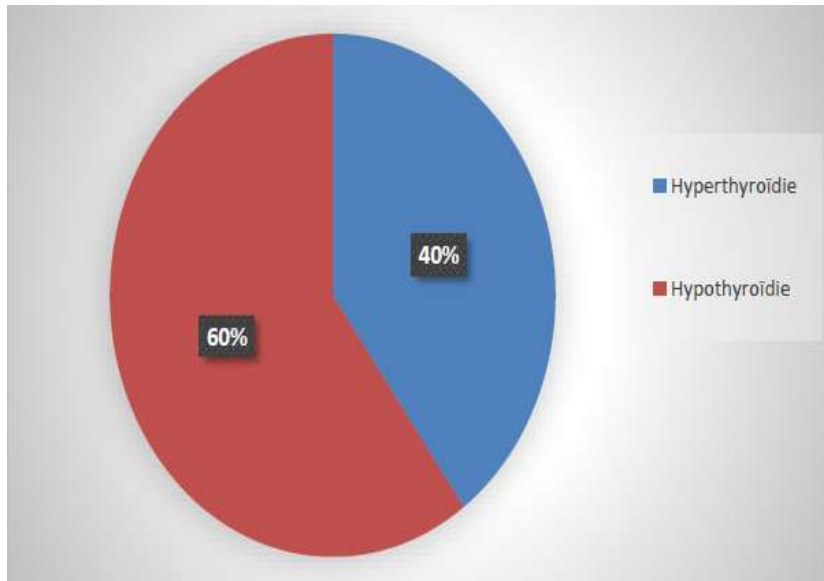
Chez 40% il a été responsable d'hypothyroïdie.



Graphe 29 : répartition des dysthyroïdies chez nos patients sous amiodarone.

❖ **En cas de thyroïdite secondaire à l'interféron :**

L'interféron a été responsable d'hyperthyroïdie chez 40% de nos patients .
Chez 60% de nos patients il a été responsable d'hypothyroïdie.



Graph 30 : répartition des dysthyroïdies chez nos patients sous interféron.

2) Hormones thyroïdiennes (T3/T4) :

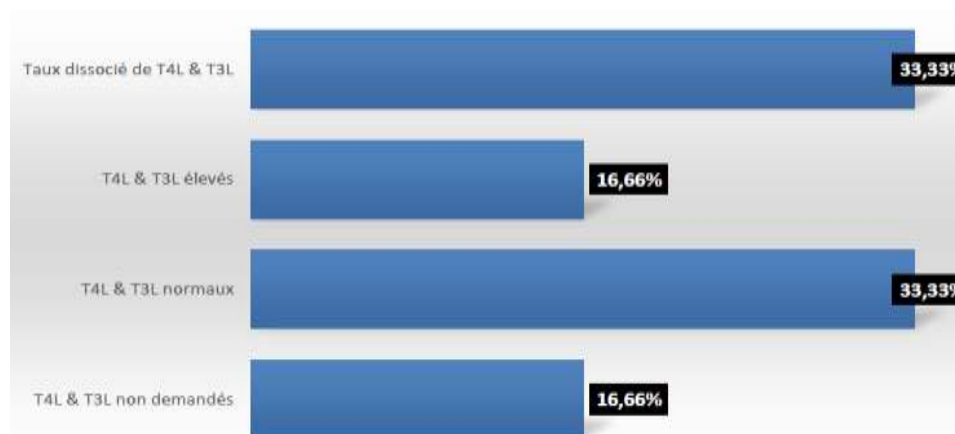
➤ Concernant la T4L :

- Son dosage n'a pas été demandé chez 6,7% de nos patients
- Chez 73,3 % de nos patients son dosage a objectivé un taux normal
- Chez 20% de nos patients son dosage a objectivé un taux élevé

➤ Concernant la T3L :

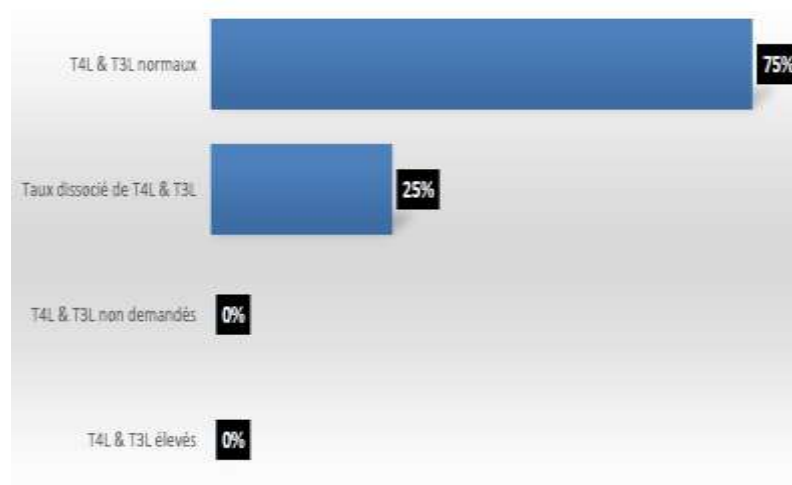
- Son dosage n'a pas été demandé chez 13,3% de nos patients
- Chez 66,7% de nos patients son dosage a objectivé un taux normal
- Chez 20% de nos patients son dosage a objectivé un taux élevé

- ❖ En cas de thyroïdite secondaire à l'amiodarone :
- ✓ En cas d'hyperthyroïdie



Graphe 31 : répartition des résultats du dosage des hormones thyroïdiennes chez nos patients sous amiodarone en cas d'hyperthyroïdie.

- Un taux normal des deux hormones T4L & T3L a été trouvé chez 2 patients
- Un taux élevé des deux hormones T4L & T3L a été trouvé chez 2 patients également.
- Les deux dosages de T4L & T3L n'a pas été demandé chez un seul patient
- Un taux dissocié des deux hormones T4L & T3L a été trouvé chez 2 patients.
- ✓ En cas d'hypothyroïdie :



Graphe 32 : répartition des résultats du dosage des hormones thyroïdiennes chez nos patients sous amiodarone en cas d'hypothyroïdie

- Chez 3 patients les taux de T4L&T3L étaient normaux
- Chez un seul patient on trouve un taux de T4L&T3L dissocié.
- ❖ En cas de thyroïdite secondaire à l'interféron :
 - ✓ En cas d'hyperthyroïdie
 - Chez un seul patient on a trouvé un taux dissocié de T4L&T3L
 - Chez un seul patient on a trouvé un taux normal à la fois de T4L & T3L
 - Chez un seul patient on a trouvé un taux normal de T4L alors que le dosage de T3L n'a pas été demandé.
 - ✓ En cas d'hypothyroïdie :
 - Chez les deux patients ayant une hypothyroïdie secondaire à l'interféron les taux de T4L et T3L sont normaux.

3) Les dosages immunologiques :

- ❖ En cas de thyroïdite secondaire à l'amiodarone :
 - ✓ Dans les cas d'hyperthyroïdie :
 - Chez tous nos patients ayant présenté une hyperthyroïdie sous amiodarone aucun dosage des TRAKs a été demandé
 - Chez 4 patients le dosage des Anti-TPOs est revenu négatif alors que chez deux autres patients il n'a pas été demandé
 - Chez 3 patients le dosage des Anti-TGs est revenu négatif alors que chez 3 autres autres patients, il n'a pas été demandé.
 - En somme le bilan immunologique en cas d'hyperthyroïdie secondaire à l'amiodarone est revenu négatif
 - ✓ Dans les cas d'hypothyroïdie :
 - Chez tous nos patients ayant présenté une hypothyroïdie sous amiodarone aucun dosage des TRAKs n'a été demandé ;

- Chez 2 patients le dosage des Anti-TPOs est revenu négatif alors que chez deux autres patients il n'a pas été demandé ;
- Chez un seul patient le dosage des Anti-TGs est revenu négatif alors que chez 3 autres patients, il n'a pas été demandé.

En somme le bilan immunologique en cas d'hypothyroïdie secondaire à l'amiodarone est revenu négatif.

❖ **En cas de thyroïdite secondaire à l'interféron :**

✓ Dans les cas d'hypothyroïdie :

- Chez tous nos patients ayant présenté une hypothyroïdie sous interféron ; aucun dosage des TRAKs n'a été demandé
- Chez un seul patient le dosage des Anti-TPOs est revenu négatif alors que chez deux autres patients il n'a pas été demandé
- Chez un seul patient le dosage des Anti-TGs est revenu positif alors que chez 2 autres patients, il n'a pas été demandé.

En somme le bilan immunologique en cas d'hypothyroïdie secondaire à l'interféron est revenu positif que pour les Anti-TG, alors que les deux autres examens chez ce même patient (TRAKs ; Anti-TPO) n'ont pas été demandé

✓ Dans les cas d'hyperthyroïdie :

- Chez un seul patient le dosage des TRAKs est revenu négatif alors que chez l'autre patient, il n'a pas été demandé
- – Chez un seul patient le dosage des Anti-TPOs est revenu positif alors que chez un autre patient il n'a pas été demandé
- – Chez tous nos patients ayant présenté une hyperthyroïdie sous interféron aucun dosage des Anti-TG n'a été demandé.

En somme le bilan immunologique en cas d'hyperthyroïdie secondaire à l'interféron est revenu positif que pour les Anti-TPOs, alors que le dosage des Anti-

TGs chez ce même patient n'a pas été demandé ; et le dosage des TRAKs est revenu négatif.

4) L'iodurie des 24 heures :

Aucun dosage de l'iodurie des 24 heures n'a été demandé chez nos patients.

5) Les autres bilans biologiques :

❖ La numération formule sanguine :

✚ En cas de Thyroïdite secondaire à l'amiodarone :

✓ En cas d'hyperthyroïdie :

Chez 5 patients elle est revenue normale. Chez 1 seule patient La NFS n'a pas été demandé

✓ En cas d'hypothyroïdie :

Chez 3 patients elle est revenue normale. Chez 1 seule patient La NFS n'a pas été demandé.

✚ Thyroïdite secondaire à l'interféron :

✓ En cas d'hyperthyroïdie :

Chez les deux patients elle est revenue normale.

✓ En cas d'hypothyroïdie :

Chez deux patients elle est revenue perturbée, et normal chez un seul autre patient

❖ Le bilan hépatique :

✚ En cas de Thyroïdite secondaire à l'amiodarone :

✓ En cas d'hyperthyroïdie :

Le bilan hépatique n'a pas été demandé chez 4 patients et a été normal chez deux autres patients

✓ En cas d'hypothyroïdie :

Le bilan hépatique n'a pas été demandé chez tous les patients

✚ Thyroïdite secondaire à l'interféron :

✓ En cas d'hyperthyroïdie :

Le bilan hépatique n'a pas été demandé chez un patient et a été normal chez le deuxième patient.

✓ En cas d'hypothyroïdie :

- Le bilan hépatique n'a pas été demandé chez un patient ;
- Le bilan hépatique a été normal chez deuxième patient ;
- Le bilan hépatique a été perturbé chez troisième patient.

❖ Le bilan lipidique :

✚ Thyroïdite secondaire à l'amiodarone :

✓ En cas d'hyperthyroïdie :

- Le bilan lipidique n'a pas été demandé chez un seul patient ;
- Le bilan lipidique a été normal chez deux patients ;
- Le bilan lipidique a objectivé une hypercholestérolémie chez trois patients

✓ En cas d'hypothyroïdie :

- Le bilan lipidique a été demandé chez tous les patients :
 - Le bilan lipidique a été normal chez deux patients ;
 - Le bilan lipidique a objectivé une hypercholestérolémie chez deux autres patients.

✚ Thyroïdite secondaire à l'interféron :

✓ En cas d'hyperthyroïdie :

- Le bilan lipidique était normal chez tous les patients.

✓ En cas d'hypothyroïdie :

- Le bilan lipidique a été demandé chez tous les patients :

- Le bilan lipidique a été normal chez deux patients
- Le bilan lipidique a objectivé une hypercholestérolémie chez un seul

❖ L'ionogramme sanguin :

- Aucun ionogramme sanguin n'a été demandé chez tous nos patients.

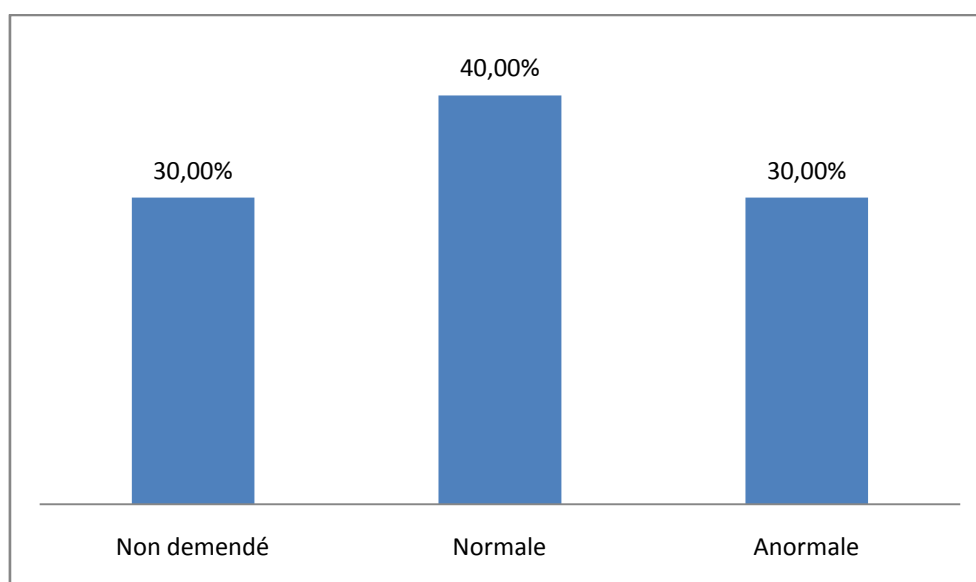
B. Les autres examens :

1) L'échographie thyroïdienne :

❖ En cas de thyroïdite secondaire à l'amiodarone :

En somme l'échographie a été demandée chez 7 patients sur les 10 patients sous amiodarone :

- Elle était normale chez 4 patients ;
- Anormale chez 3 autres patients.



Graphe 33 : répartition des résultats de l'échographie thyroïdienne en cas de prise d'amiodarone.

✓ En cas d'hyperthyroïdie :

- L'échographie n'a pas été demandée dans 33% des cas
- L'échographie était normale dans 33% des cas
- L'échographie était anormale dans 33%

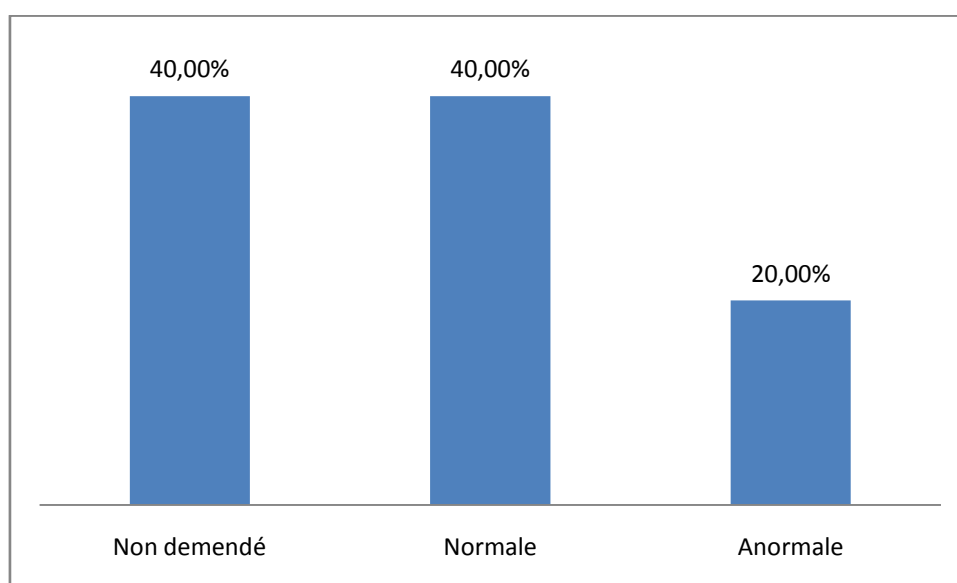
✓ En cas d'hypothyroïdie :

- L'échographie n'a pas été demandée dans 25% des cas
- L'échographie était normale dans 50% des cas
- L'échographie était anormale dans 25%

❖ En cas de thyroïdite secondaire à l'interféron :

En somme l'échographie a été demandée chez 3 patients sur les 5 patients sous interféron;

- Elle était normale chez 2 patients ;
- Anormale chez un seul autre patient.



Graphe 34 : répartition des résultats de l'échographie thyroïdienne en cas de prise interféron

✓ En cas d'hyperthyroïdie

- L'échographie n'a pas été demandée dans 50% des cas
- L'échographie était anormale dans le cas restant.

✓ En cas d'hypothyroïdie :

- -L'échographie n'a pas été demandée dans 33% des cas
- -L'échographie était normale dans les cas restants ; à savoir dans 67% des cas

2) La scintigraphie thyroïdienne :

La scintigraphie n'a été demandée chez aucun de nos patients de la série.

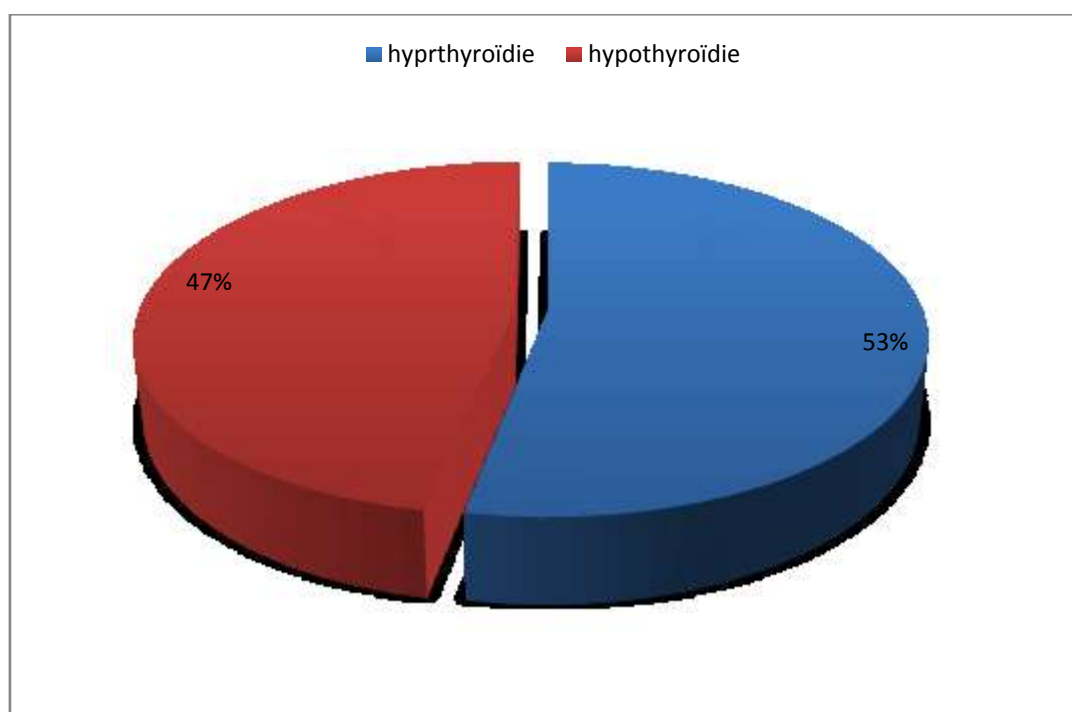
IV. Les thyroïdites médicamenteuses colligées :

En somme nous avons colligé 15 cas de thyroïdites médicamenteuse, dont :

- 10 cas D'origine amiodarones
- 5 cas d'origine interférons .

❖ Répartition des thyroïdites trouvées dans notre série en fonction de dysthyrïodies:

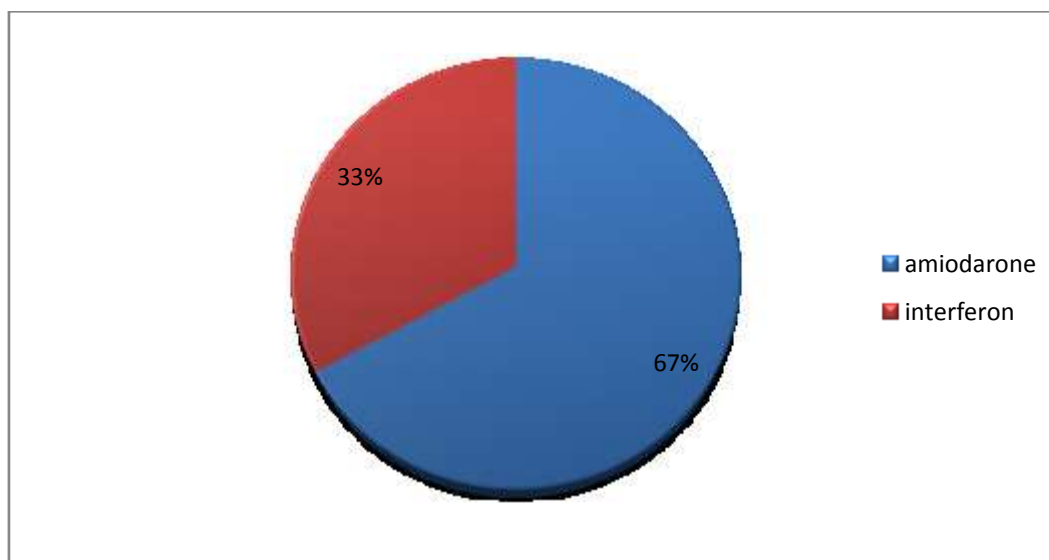
53% hyperthyroïdies et 47% hypothyroïdies



Graphe 35 : répartition des thyroïdites trouvées dans notre série en fonction de dysthyroidie

❖ Répartition des thyroïdites trouvées dans notre série en fonction Des médicaments incriminés :

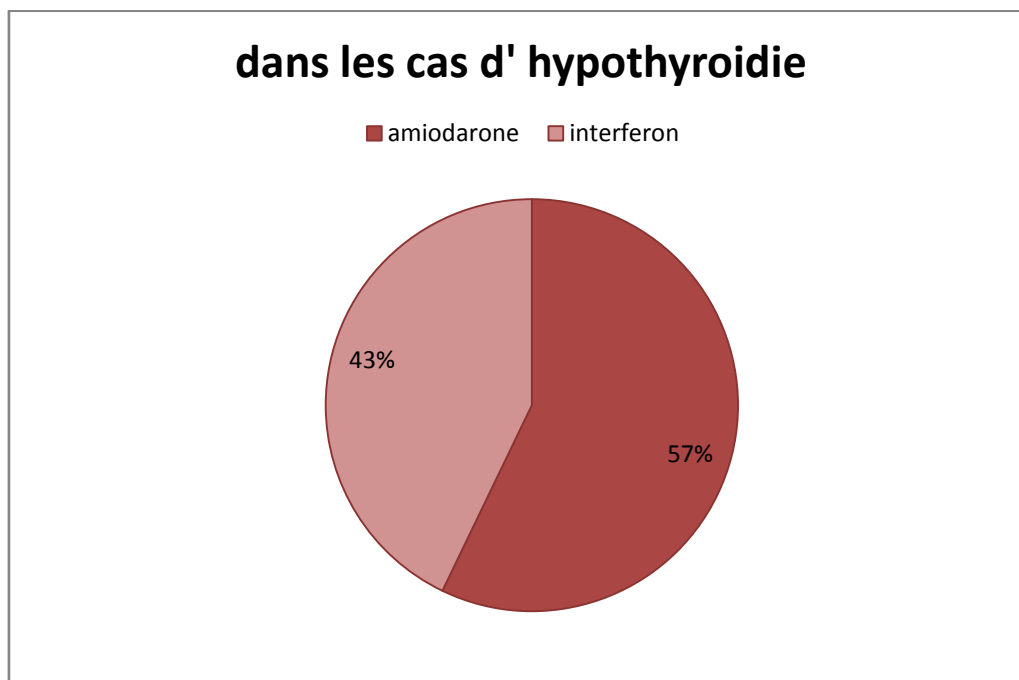
- 67% des thyroïdites médicamenteuses sont dues à l'amiodarone
- 33% sont dues à l'interféron



Graph 36 : répartition des thyroïdites trouvées dans notre série en fonction
Des médicaments incriminés

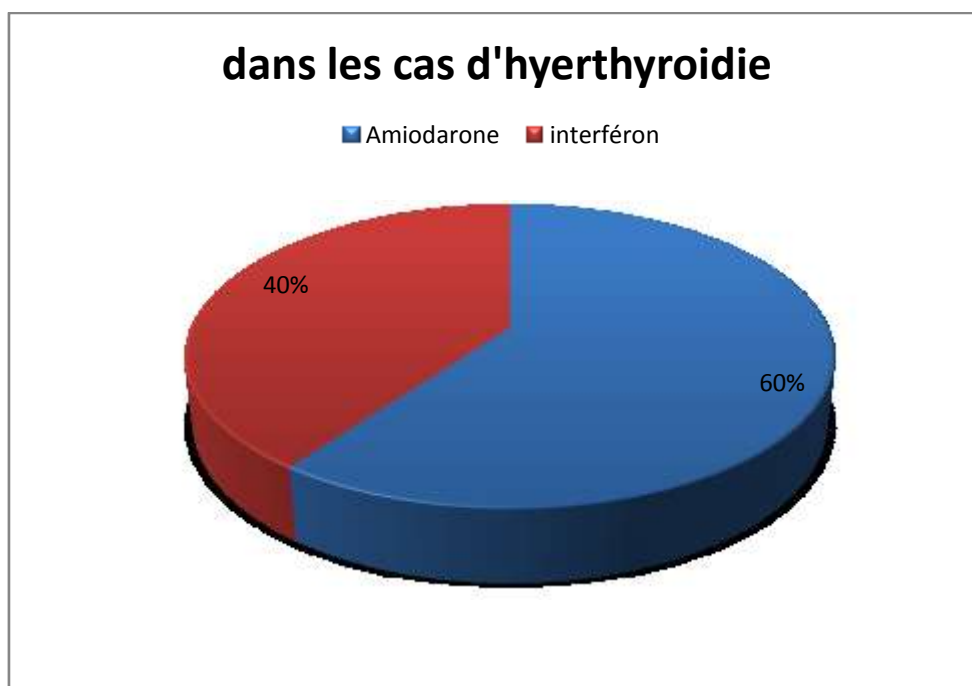
❖ Répartition des hypothyroïdies en fonction des médicaments incriminés :

57 % amiodarone et 43% interféron



Graph 37 répartition de l'hypothyroïdie en fonction des médicaments incriminés

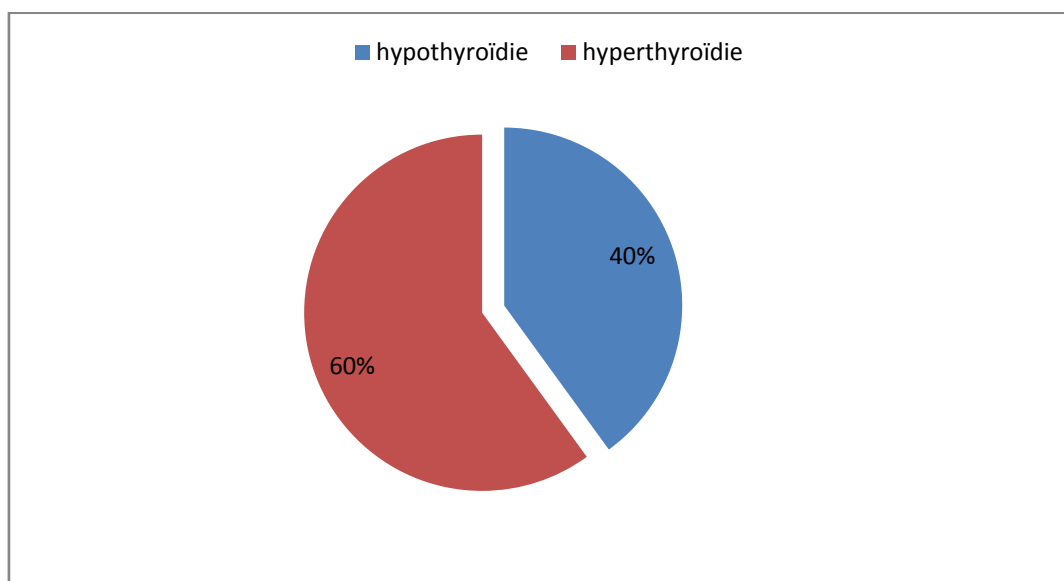
❖ Répartition des hyperthyroïdies en fonction des médicaments incriminés d'hyperthyroïdie : 75% amiodarone et 25% interféron



Graph 38 répartition de l'hyperthyroïdie en fonction des médicaments incriminés

❖ En ce qui concerne l'amiodarone :

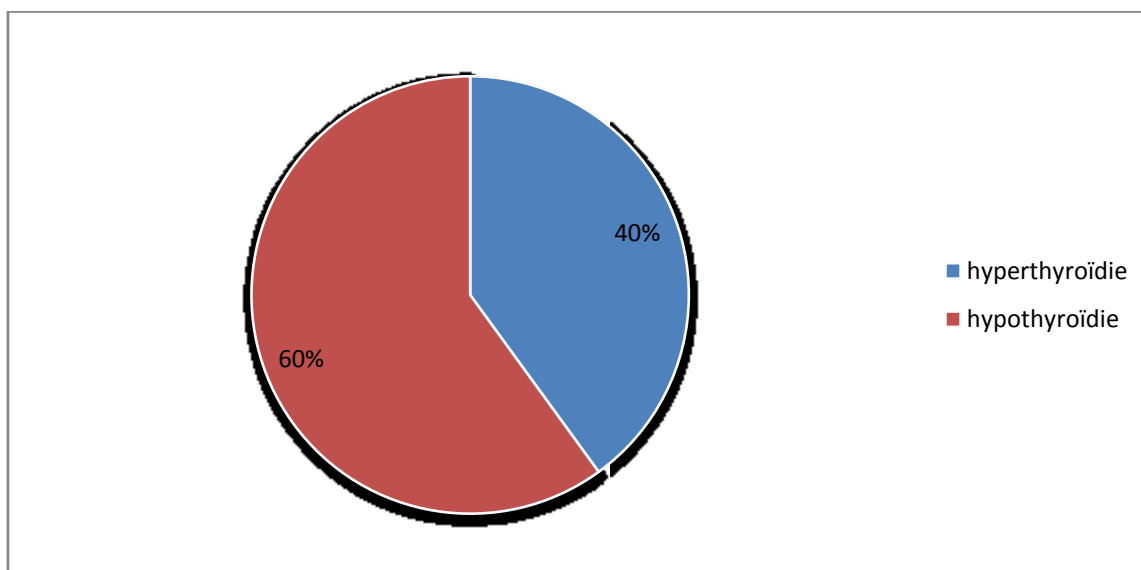
- L'amiodarone a été responsable d'hyperthyroïdie chez 60% de nos patients
- Chez 40% il a été responsable d'hypothyroïdie.



Graph 39: répartition des thyroïdites secondaires à l'amiodarone en fonction de dysthyroïdie .

❖ En ce qui concerne l'interféron :

- L'interféron a été responsable d'hyperthyroïdie chez 40% de nos patients
- Chez 60% de nos patients il a été responsable d'hypothyroïdie.



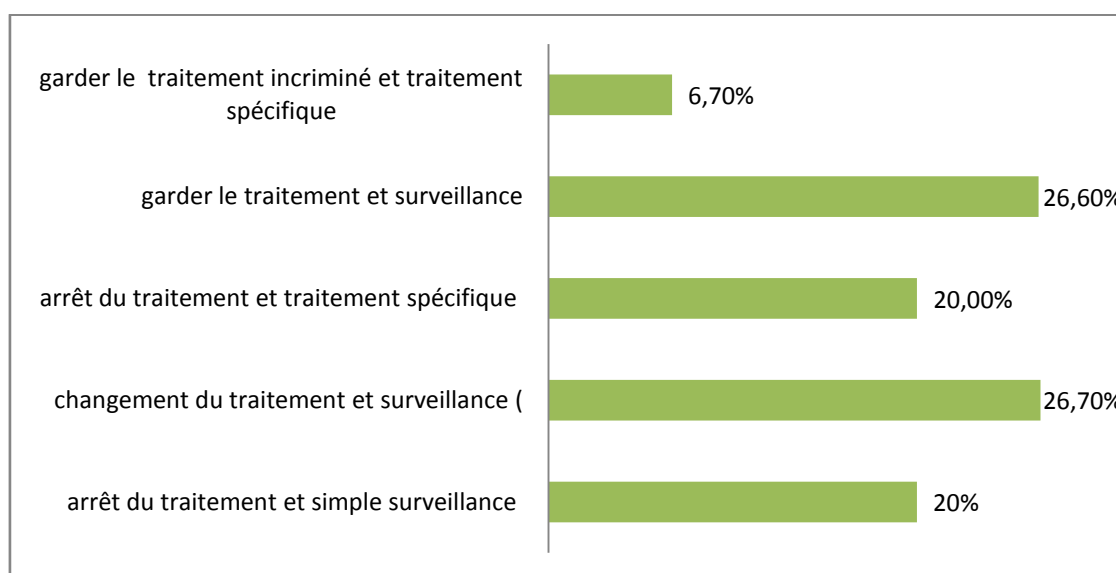
Graph 40 : répartition des thyroïdites secondaires à l'interféron en fonction de dysthyroïdie.

V .ETUDE CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE :

1. attitude thérapeutique :

En somme les attitudes thérapeutiques les plus courantes étaient :

- changement du traitement et surveillance (26,7%)
- garder le traitement et surveillance (26 ,6%)
- arrêt du traitement et traitement spécifique (20%)
- arrêt du traitement et simple surveillance (20%)
- garder le traitement incriminé et traitement spécifique (6 ,7%)



Graphe 39 : répartition des différentes attitudes thérapeutiques entreprises dans notre série.

❖ En cas de thyroïdite secondaire à l'amiodarone :

✓ En cas d'hyperthyroïdie : (tableau V)

- Chez trois patients on a changé l'amiodarone par un autre anti- arythmique (bêtabloqueur), avec surveillance.
- Chez deux patients on a opté pour l'arrêt de l'amiodarone avec mise en place d'un traitement spécifique à bas d'antithyroïdiens de synthèse(Les imidazoles) et surveillance.

- Chez un seul patient on a arrêté l'amiodarone avec surveillance.

Tableau V.

Amiodarone	Type de Dysthyroïdie	Attitude thérapeutique
oui	hyperthyroïdie	Arrêt du traitement et Simple Surveillance
oui	Hyperthyroïdie	Arrêt du Traitement et traitement spécifique
oui	hyperthyroïdie	Arrêt du Traitement et traitement spécifique
oui	hyperthyroïdie	Changement du traitement et Surveillance
oui	Hyperthyroïdie	Changement du traitement et Surveillance
oui	Hyperthyroïdie	Changement du traitement et Surveillance

✓ En cas d'hypothyroïdie : Tableau VI

- Chez deux patients on a décidé de garder l'amiodarone avec surveillance .
- Chez un seul patient on a décidé d'arrêter l'amiodarone avec surveillance .
- Chez un seul patient on a décidé de continuer l'amiodarone associé à un traitement substitutif (Levothyrox)

Tableau VI

Amiodarone	Type de dysthyroïdie	Attitude thérapeutique
oui	Hypothyroïdie	Arrêt du traitement et Simple Surveillance
oui	hypothyroïdie	Garder le traitement et Surveillance
oui	Hypothyroïdie	Garder le traitement et Surveillance
oui	Hypothyroïdie	Garder le traitement incriminé et Traitement spécifique

❖ En cas de thyroïdite secondaire à l'interféron : Tableau7

Le tableau sous dessous résume l'attitude thérapeutique adopté pour dysthyroidie par l'interféron

Tableau VII.

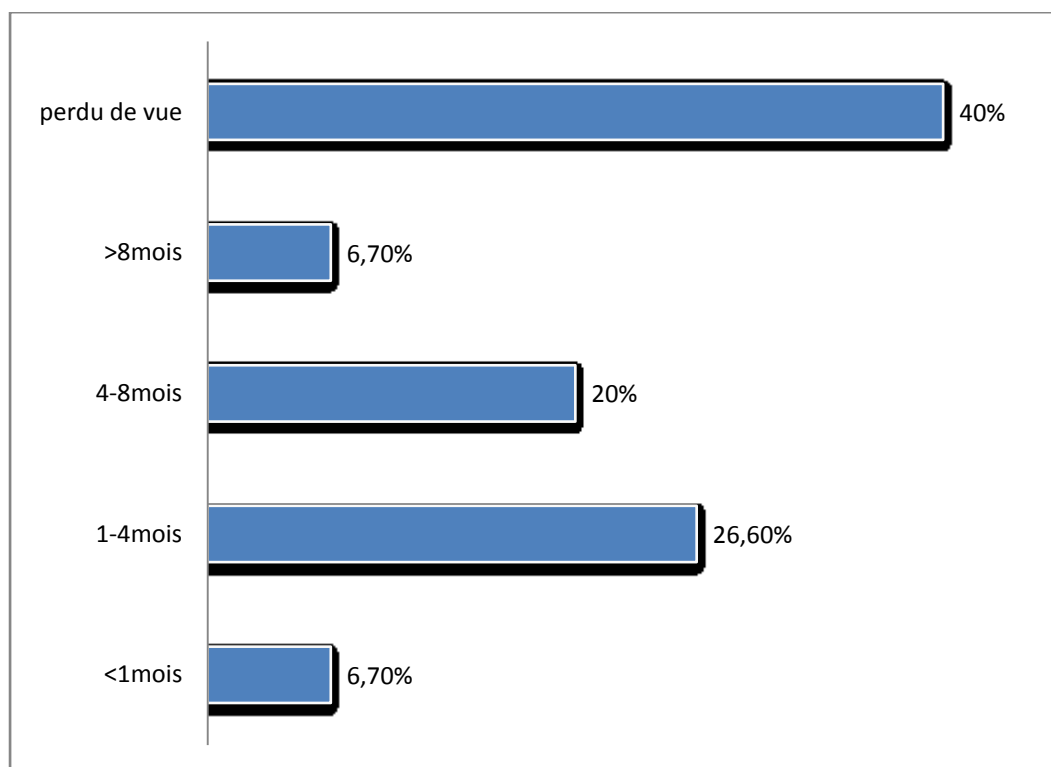
Interféron	Type de dysthyroïdie	Attitude thérapeutique
oui	hyperthyroïdie	Garder le traitement et Surveillance
oui	Hyperthyroïdie	Arrêt du traitement et Simple Surveillance
oui	Hypothyroïdie	Arrêt du traitement et Simple Surveillance
oui	Hypothyroïdie	Garder le traitement et Surveillance
oui	Hypothyroïdie	Arrêt du Traitement et traitement spécifique

2) Traitement substitutif :

Les doses du traitement substitutif utilisées variées entre :

- Inférieures ou égale à 50µg/j pour deux patients ;
- Entre 50µg/j et 75µg/j pour deux autres patients.

VI. L'évolution :



Dans notre série, 40% des patients sont perdus de vue après la première consultation, et 6,7% ont évolués vers l'euthyroïdie clinique et biologique dans délai moins d'un mois après la prise en charge.

TABLEAU VIII : tableau récapitulatif des 15 observations :

ATNTCD	pathologie induite	nombre des cas	tranche d'âge	sexe
cardiopathie ischémique	Hyperthyroïdie	3 Observations	42–77 ans	3 femmes et 3 hommes
cardiopathie ischémique et diabète		3 observation		
cardiopathie	Hypothyroïdie	4 observations	47–60 ans	3 femmes et 1 homme
cirrhose de foie sur hépatite C	Hyperthyroïdie	2 observations	22–54 ans	1 femme et 1 homme
cirrhose de foie sur hépatite C	Hypothyroïdie	2 Observations	28 – 64 ans	2 femmes et
SEP		1 observation		1 homme

DISCUSSION

Il s'agit de dysfonctionnement de la thyroïde provoqué par la prise des médicaments.

Ils existent plusieurs médicaments inducteurs de maladies de la thyroïde mais dans notre étude nous sommes intéressés à 2 types des médicaments : amiodarone, et l'interféron.

En somme nous avons colligés 15 cas de thyroïdites médicamenteuse, dont 10 cas d'origine amiodarone et 5 cas d'origine interféron.

Parmi les 15 cas on trouve :

- 8 cas d'hyperthyroïdie dont : 6 cas d'origine amiodarone et 2 cas d'origine interféron
- 7 cas d'hypothyroïdie dont : 4 cas d'origine amiodarone et 3 cas d'origine interféron.

On distingue :

1. dysthyroïdie induite par l'amiodarone :

Il est important de relever que 15 à 20% des patients traités par amiodarone vont développer une dysthyroïdie,([44]–[43]) que ce soit une hyperthyroïdie plus fréquente dans les pays européens en raison de la carence en iode ou une hypothyroïdie, en particulier dans les pays non carencés en iode (par exemple : continent américain).

Selon une revue Eskes WM [42] deux tiers des patients avec une dysthyroïdie induite par l'amiodarone en Amérique (du Nord et du Sud) ont développé une hypothyroïdie et 34% une thyrotoxicose.

Inversement, en Europe, 25% des patients ont présenté une hypothyroïdie contre 75% de thyrotoxicoses, et aussi inversement Dans notre étude 60 % ont présenté hyperthyroïdie contre 40% de l'hypothyroïdie et La majorité de nos

patients provient de la région de Fès–Boulmane, ce qui peut expliquer soit que Le Maroc est situé dans une zone de carence iodée modérée .

On distingue :

hypothyroïdie induite par l'amiodarone :

L'hypothyroïdie serait 2 à 4 fois plus fréquente que l'hyperthyroïdie sous traitement par amiodarone et se retrouve le plus souvent chez les femmes (ratio 1,5 : 1) selon étude Narayana SK, CJ [72]. Inversement Dans notre Série 60 % ont présenté hyperthyroïdie contre 40% de l'hypothyroïdie mais avec prédominance de sexe féminin de (3 femmes /1 homme).

Elle surviendrait chez 5 à 25% des patients ([79], [73]). Il semble que l'apport iodé joue un rôle majeur dans l'apparition de l'hypothyroïdie. Ainsi, l'hypothyroïdie induite par amiodarone est plus fréquente dans les régions où l'apport iodé est suffisant alors que la thyrotoxicose induite par l'amiodarone est plus prévalent dans les régions où l'on rencontre un déficit en apports iodés.

Le mécanisme physiopathologique sous-jacent n'est pas encore parfaitement compris, mais il pourrait s'agir d'une difficulté de la glande thyroïde à récupérer de l'effet Wolff–Chaikoff qui consiste en une diminution de la captation d'iode et de la production d'hormones thyroïdiennes lorsque la thyroïde est exposée à d'importants taux d'iode ([73], [74]). De plus, l'hypothyroïdie induite par l'amiodarone peut survenir chez des sujets avec une glande thyroïde normale.

Cependant, elle survient le plus souvent chez des sujets présentant déjà des anomalies thyroïdiennes sous-jacentes, par exemple une thyroïdite auto-immune méconnue ou dont l'importance a été négligée au moment de poser l'indication du traitement ([43], [73]).

La thyroïdite de Hashimoto est le principal facteur de risque pour le développement et la persistance d'une hypothyroïdie induite par l'amiodarone; c'est d'ailleurs une des explications de la prépondérance féminine.

Ainsi, la présence d'anticorps antithyroïdiens ou d'anticorps anti-péroxydase avant l'introduction du traitement sont des facteurs de risques pour développer une hypothyroïdie sous amiodarone. La présence de ces anticorps multiplie par 7 le risque d'hypothyroïdie selon étude de Basaria Cooper [43]. L'induction d'anticorps anti-thyroïde par l'amiodarone elle même est, par contre, beaucoup plus controversée à l'heure actuelle, dans notre Série les bilans immunologique étaient demandé seulement chez 10% de nos patients avant l'introduction d'amiodarone et qui étaient négatifs.

Une élévation de la TSH de base avant le début du traitement par amiodarone est aussi considéré comme facteur de risque de développer une hypothyroïdie induite par amiodarone.

Cela reflète probablement une pathologie thyroïdienne auto-immunitaire sous-jacente.

- L'étude de Basaria et Cooper [43] a montré que le taux moyen de TSH était de 5,6 mU/l chez les sujets développant une hypothyroïdie sur amiodarone alors qu'il n'était que de 3,9 mU/l chez les sujets restant euthyroïdiens [43], dans notre série le bilan de TSH n'était pas demandé avant l'instauration du traitement .

L'hypothyroïdie induite par amiodarone survient typiquement entre 6 et 12 mois après le début du traitement par amiodarone.[43]

Les manifestations cliniques sont sensiblement les mêmes que celles d'une hypothyroïdie due à une autre cause, à savoir : peau sèche, léthargie, intolérance au

froid, difficultés de concentration. Exceptionnellement, des comas myxœdémateux ont été rapportés chez des patients sous amiodarone [43].

D'un point de vue biologique, on retrouve une TSH élevée et une T4 libre sérique normale ou basse. Cependant, le taux de TSH étant généralement élevé pendant les 3 premiers mois du traitement par amiodarone, il sera donc préférable à ce stade de se baser sur la cinétique d'augmentation de la TSH plutôt que sur son taux absolu.

On peut néanmoins remarquer que des valeurs de TSH supérieures à 20 mUI/l sont rares chez les patients qui resteront euthyroïdiens [43].

Dans notre étude le délai d'apparition des manifestations cliniques dépassait de 24 mois chez la majorité de nos patients et les signes rencontrés étaient : frilosité, constipation.

Le traitement Comme dans toutes les formes d'hypothyroïdie, le remplacement par de la T4 est le traitement de choix.

Si l'amiodarone ne peut pas être interrompue, il faut donc la substituer afin de normaliser la TSH.

Il semble raisonnable de commencer par une dose de 25 à 50 µg par jour de thyroxine et de contrôler 4 à 6 semaines plus tard par un dosage de TSH afin d'ajuster la dose.

La dose nécessaire pour normaliser la TSH peut être plus importante que chez un patient souffrant d'un autre type d'hypothyroïdie probablement à cause d'une diminution de T3 intrapituitaire due à une inhibition de la 5'déiodinase pituitaire de type 2.

Si l'amiodarone peut être arrêtée, un retour spontané à l'euthyroïdie se fait généralement dans les 2 à 4 mois.

Il faut alors idéalement revoir les patients à 3 à 6 mois pour déterminer s'il est nécessaire ou non de continuer une thérapie substitutive [43].

thyrotoxicose induite par amiodarone :

A l'inverse des autres pathologies thyroïdiennes, elle est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes selon étude Bogazzi F, Martino E [75], Dans notre étude ont les mêmes pourcentages.

Les individus traditionnellement carencés en iode ont une tendance à développer une hyperthyroïdie lorsqu'ils sont exposés à de l'iode exogène (via les aliments ou via des médicaments).

Cela semble lié à la présence de goitres multi-nodulaires non toxiques observés chez les individus carencés en iode, ce qui les rend plus sensibles à l'iode exogène [43].

On distingue généralement deux formes de thyrotoxicose induites par amiodarone, mais il existe aussi probablement des formes mixtes [43].

Le type 1 serait une hyperthyroïdie induite par l'iode se développant chez des individus présentant une pathologie thyroïdienne sous-jacente comme un goitre multi-nodulaire non toxique ou une maladie de Graves-Basedow latente et serait dû à une augmentation de la synthèse et du relargage d'hormones thyroïdiennes secondairement à l'apport d'iode par l'amiodarone.

Cependant, l'hyperthyroïdie peut aussi se développer chez des patients primitivement euthyroïdiens, mais porteurs de facteurs de risques [45].

Le type 2 consiste en une thyroïdite destructive induite par l'amiodarone ou son métabolite, la deséthylamiodarone, et qui survient chez des individus ne présentant le plus souvent pas de pathologie sous-jacente.

Dans ce cas, la thyrotoxicose est due à un relargage d'hormones par l'épithélium folliculaire endommagé dans le torrent circulatoire [76].

Des études *in vitro* confirment la toxicité de l'amiodarone pour les cellules thyroïdiennes. Enfin, des études anatomopathologiques sur des glandes thyroïdes retirées chez des patients, dans ce cadre, mettent en évidence des dommages folliculaires, une infiltration histiocytique et une fibrose.

Dans 20% des cas, la phase de thyrotoxicose peut être suivie par une hypothyroïdie [76] qui peut parfois récupérer par la suite [43].

Pour des raisons inconnues, les effets toxiques de l'amiodarone peuvent mettre 2 ou 3 ans pour se manifester ([45], [76]).

Le type 2 semble aujourd'hui beaucoup plus fréquent que le type 1 et représenterait 90% des cas, notamment grâce à l'amélioration du screening pré-thérapeutique, effectué avant de lancer un traitement par amiodarone[77, 76].

Dans notre Série La majorité de nos patients provient de la région de Fès–Boulemane et qui sont bas niveau socio-économique et à l'examen clinique on a rencontré de goitres chez 25% de nos patients et aussi de nodules thyroïdiens chez 25% de nos patients.

Comment différencier le type 1 du type 2 :

Une anamnèse précise peut amener des informations précieuses sur la présence d'une pathologie thyroïdienne préalable à l'instauration du traitement.

De plus, à l'examen clinique, on peut retrouver des petits nodules, voire des goitres, dans le type 1, beaucoup plus rarement dans le type 2 [45].

La scintigraphie à l'iode 123 peut montrer une captation d'iode normale ou importante dans le type 1 alors que la prise est faible, voire nulle, dans Le type 2. Cependant, certains types 1 captent très faiblement l'iode à cause d'une importante surcharge iodée préexistante au niveau de la thyroïde.

Cette technique peut donc amener à des erreurs diagnostiques [45]. Récemment, la scintigraphie au MIBI (99mTC 2-méthoxyisobutyl-isonitrile) a été suggérée comme outil diagnostique [78].

Malheureusement aucun test biologique ne semble pouvoir différencier clairement le type 1 du type 2 (IL-6, thyroglobuline, CRP, VS ([43], [45]).

Par contre, l'échographie avec Doppler couleur apporte des informations très utiles. En effet dans le type 1, on retrouve une vascularisation et des vitesses importantes alors que, dans le type 2, on retrouve une faible vascularisation intra-parenchymateuse et des vitesses faibles ([43], [45]).

Cette observation est confirmée par de nombreuses études cliniques et fait de l'échographie Doppler un examen de choix.

L'étude de Tanda et coll. montre que, dans près d'un quart des cas, il n'est pas possible de trancher clairement entre un type 1 et un type 2 [76].

Seul l'examen anatomo-pathologique, systématiquement effectué après une thyroïdectomie totale, permet de différencier les deux types, Dans notre Série les scintigraphies et échodopplers n'étaient pas demandées.

Les individus sous amiodarone étant suivis régulièrement, le diagnostic d'hyperthyroïdie est souvent posé précocement sur les analyses biologiques.

Les patients âgés peuvent être asymptomatiques, présenter une perte de poids modérée, voire une altération de l'état général avec un tableau clinique généralement non spécifique, De par l'effet bêta-bloquant de l'amiodarone, la tachycardie et les palpitations sont peu fréquentes.

On peut cependant parfois observer la réapparition d'une fibrillation auriculaire préalablement contrôlée [43].

Dans de rares cas, le type 2 peut se présenter avec des symptômes de douleurs thyroïdiennes, de fièvre ou d'autres signes généraux.

Les signes ophtalmologiques sont rarement observés.

Dans le type 1, la thyroïde peut être augmentée de volume et multi-nodulaire alors qu'elle est généralement normale dans le type 2 [43].

Les patients traités par amiodarone présentant souvent une pathologie cardiaque sous jacente, il n'est donc pas étonnant de constater que la thyrotoxicose induite par l'amiodarone augmente par 2,7 le risque de mortalité cardiovasculaire (AVC, infarctus myocardique ou autres évènements cardiovasculaires majeurs) Zachariah et al [74].

Dans notre série Seul 20 % de nos patients ont présenté des symptômes : (tachycardie .choc de pointe .insomnie syndrome polyro-polydisie) ,(80% patients asymptomatiques) ,la tranché d'âge entre 42-70 et malheureusement la majorité de nos patients ont perdus de vue après la premier consultation.

Le traitement dépend grandement du mécanisme physiopathologique de la thyrotoxicose; une identification, bien que difficile, est donc une étape cruciale. Comme nous l'avons souligné, à l'heure actuelle, cette identification reste difficile; c'est pourquoi des efforts doivent être réalisés pour affiner cette exploration afin de fournir au patient le traitement le mieux adapté [75].

2.dysthyroïdie induite par les interférons :

L'incidence moyenne des dysthyroïdies varie entre 6,6 et 10%.

Elle est cependant plus importante dans certaines séries, comme celle de Costelloe et al [53] qui rapporte un chiffre de 23% avec une prédominance féminine [54].

Pour un certain nombre d'auteurs dont Ismaili et al [67], le sex-ratio est de 2 femmes pour un homme,Dans notre Série le sex-ratio est 3 femmes pour 2 hommes. Les effets secondaires s'observent habituellement entre 2 mois et 2 ans après le début de la prise d'interféron. [52]

Cependant, les différents effets thyroïdiens peuvent se voir même à distance, longtemps après l'interruption du traitement (52)], Dans notre Série les effets secondaires étaient observés entre 2 à 24 mois.

Les dysthyroïdies secondaires à l'interféron surviendraient surtout chez des patients porteurs d'une thyroïdite auto-immune latente, mais ils peuvent aussi survenir *de novo*.

Concernant les formes cliniques, toutes les éventualités sont possibles avec prédominance cependant des formes auto-immunes. [64]

Ainsi la positivité aux anticorps antithyroïdiens serait présente dans 20% des cas et les dysthyroïdies auto-immunes sont ordinairement réversibles dans 9%.

Les fréquences respectives sont de 2% pour l'hypothyroïdie, 2% pour l'hyperthyroïdie et 2% pour les thyroïdites silencieuses biphasiques.

Parfois il peut s'agir d'authentiques maladies de Basedow [80].

Les autres anomalies thyroïdiennes observées sous interféron sont représentées par la positivité des anticorps anti-thyroïdiens retrouvés dans environ 20%.

Cependant des thyroïdopathies sans anticorps décelables sont également décrites.

Quant à l'évolution, il a été remarqué que ces troubles thyroïdiens induits par interféron sont réversibles dans 61,2% [64].

Cependant pour Vezali et al, [81] les troubles thyroïdiens constatés sur une série de 94 patients étaient irréversibles dans 69,2%, ce qui représente une proportion très importante (81).

Il est intéressant de noter que l'apparition d'auto-anticorps antithyroïdiens sous interféron constitue un bon marqueur d'efficacité thérapeutique pour la pathologie non endocrinienne traitée par ce produit. [51]

En effet, il a été démontré que la présence d'anticorps antithyroïdiens à la huitième semaine du traitement est un marqueur de pronostic favorable indépendant en analyse multivariée [51].

Dans notre Série les bilans antithyroïdiens (Anti-TG, et anti TPOs) étaient positifs chez 40% des patients et 50 % des patients évoluaient vers l'euthyroïdie clinique et biologique dans délai entre 1 à 8 mois parés la prise en charge.

On distingue :

Hypothyroïdie induite par interféron

L'hypothyroïdie est la plus fréquente des dysthyroïdies induites par l'interféron. Pour Nadeem et al [60] sur une série de 107 patients, l'hypothyroïdie représentait 91% des cas de dysthyroïdies.

Elle apparaît en moyenne après un an de traitement.

Elle est plus fréquente chez les femmes et chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de thyroïdite auto-immune.

Elle est le plus souvent fruste, c'est-à-dire à expression purement biologique, donc peu symptomatique elle est rarement au premier plan, d'où l'intérêt de rechercher systématiquement par un dosage de la TSH, comme Dans notre Série l'hypothyroïdie est plus fréquente (60%) que l'hyperthyroïdie (40%)avec de sex- ratio de 2 femmes pour 1 homme , Pas des antécédents personnels de la thyroïdite auto-immune à tous nos patients et on a noté comme antécédent familiaux de dysthyrodie non documenté chez 40% de nos patients et les manifestation clinique(constipation et frilosité) rencontraient chez 50% des nos patients ,ils apparaissaient dans délai en moyenne entre : 2 à24mois .

L'hypothyroïdie est notée, au moins transitoirement, chez un malade sur deux traités par interféron.

L'apparition de l'insuffisance thyroïdienne ne semble liée ni à la durée du traitement, ni à la dose d'interféron. Le rôle du terrain semble primordial.

L'évolution de l'hypothyroïdie induite par interféron se fait, en général, vers la régression à l'arrêt du traitement.

Dans le cas contraire, il est logique de penser que l'interféron n'a fait que révéler une thyroïdopathie sous-jacente [61].

En l'absence d'auto anticorps antithyroïdiens, l'hypothyroïdie serait le résultat d'un blocage de l'activité de l'hormone thyroïdienne ou TSH.

En faveur de cette hypothèse plaide l'aspect hypo fixant à la scintigraphie, la taille normale de la glande thyroïde et l'absence d'autoanticorps antithyroïdiens [62].

L'hypothyroïdie peut également résulter de la destruction du parenchyme thyroïdien par effet cytotoxique direct.

Hyperthyroïdie induite par interféron :

L'hyperthyroïdie sous interféron est moins fréquente que l'hypothyroïdie [52] [60]. Elle se voit habituellement chez les femmes ou des patients ayant des antécédents de thyroïdite auto-immune.

L'intensité de la symptomatologie est variable, allant des formes infra-cliniques spontanément résolutive (60%) jusqu'aux formes sévères, Dans notre Série l'hyperthyroïdie représente seulement de 40% de dysthyroïdie induite par l'interféron on note que pas de prédominance de sexe et pas de manifestation cliniques à tous nos patients, à l'examen clinique on rencontre en goitre chez 50% de nos patients.

L'hyperthyroïdie peut également survenir à distance de l'arrêt du traitement [63].

Elle est souvent en rapport avec une maladie de Basedow, mais parfois elle constitue la phase initiale des thyroïdites auto-immunes induites.

En cas d'hyperthyroïdies induites, les marqueurs d'auto-immunité sont présents dans deux cas sur trois. Dans notre Série un sel marqueur d'auto-immunité (Anti-TPOs) était positif chez 50% de nos patients et le délai d'apparition de l'hyperthyroïdie était entre : 6 à 12mois.

Chez un sujet porteur d'anticorps, l'hyperthyroïdie de type Basedow traduirait un déséquilibre entre anticorps stimulants et anticorps inhibant, avec prépondérance des anticorps stimulants [62].

A noter qu'au cours du traitement par interféron, la maladie de Graves Basedow peut passer du statut d'hyperthyroïdie vers celui de l'hypothyroïdie [82], puis revenir ensuite à l'hyperthyroïdie.

Cette valse entre la phase d'hyperthyroïdie et d'hypothyroïdie est habituellement appelée «Hashitoxicosis».

Il est à noter que l'atteinte thyroïdienne lors d'un traitement par interféron peut être isolée ou rentrer dans le cadre d'un syndrome poly- glandulaire, avec ou sans autres maladies auto-immunes non endocrines.

CONCLUSION

Les thyroïdites médicamenteuses, ou dysfonctionnement de la thyroïde provoqué par la prise des médicaments représentent une entité non négligeable d'étiologie de dysfonctionnement de la thyroïde .

Notre étude est rétrospective et concerne une série de 15 cas de thyroïdite médicamenteuse dont 10 cas d'origine amiodarone et 5 cas d'origine interféron, tous suivis au service au centre de pharmacovigilance du CHU Hassan II de Fès, sur une durée de 4 ans (2009 – 2012). Le but de ce travail est mettre le point sur le profil épidémiologique des thyroïdites médicamenteuses, ainsi que de préciser les particularités cliniques, étiologiques de cette affection.

Dans notre étude la dysthyroïdie était : 8 cas d'hyperthyroïdie (53%) dont : 6 cas d'origine amiodarone et 2 cas d'origine interféron et 7 cas d'hypothyroïdie (47%) dont : 4 cas d'origine amiodarone et 3 cas d'origine interféron.

L'âge moyen des patients était de 49 ans, avec un sexe ratio F/H de 1 ,5 Un pic de fréquence est noté entre 45 et 65 ans, la majorité des patients habitent à Fès, 10 patients ont des antécédents de prise amiodarones et 5 patients ont des antécédents de prise interférons, Les circonstances de découverte chez la majorité Des patients faisaient suite à un examen systématique, Attitude thérapeutique était basé sur : changement du traitement et surveillance, garder le traitement et surveillance, arrêt du traitement et traitement spécifique, Chez 40% de nos patients ont évolués vers l'euthyroïdie clinique et biologique dans délai entre 1 à 8 mois après la prise en charge.

L'Amiodarone et l'interféron sont les principales cause des thyroïdites médicamenteuses. un bilan thyroïdien clinique et biologique s'impose avant la prescription de ces deux médicaments avec une surveillance régulière en cours du traitement surtout en présence d'un facteur de risques (anticorps anti-TPO positifs, sexe féminin, goitres, ou carence d'iode en cas d'amiodarone) a fin de pouvoir prévenir tout dérèglement important de la fonction thyroïdienne .

RESUME

Résumé

Introduction : Thyroïdites représente un vaste ensemble de pathologie thyroïdienne. Liées à des étiologies aussi bien inflammatoires qu'infectieuses, comportant des évolutions cliniques et biologiques très diverses, les thyroïdites peuvent être aussi d'origine médicamenteuse, De nombreux médicaments peuvent interférer avec les hormones thyroïdiennes et/ou altérer le fonctionnement de la glande thyroïde; c'est particulièrement le cas des substances iodées dont la plus connue est l'amiodarone, Plus récemment, les interférons ont été également incriminés.

Objectif : le but de cette étude visent à définir les aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques, et échographiques ainsi que les facteurs favorisant et le pronostic des thyroïdites médicamenteuses signalés au centre de pharmacovigilance du CHU HASSAN II de Fès.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 15 patients, présentant une thyroïdite médicamenteuse, colligés au service de Pharmacologie, du centre hospitalier du CHU HASSAN II de Fès sur une période s'étendant sur 4 ans, du janvier 2009 à décembre 2012.

Notre travail est basé sur l'exploitation des dossiers des archives du centre de pharmacovigilance du CHU Hassan II Fès. Sont inclus dans notre étude tout cas de thyroïdite médicamenteuse confirmée et dont le dossier médical est complet. Le diagnostic a été suspecté cliniquement et confirmé grâce aux dosages biologiques de la fonction thyroïdienne complétés éventuellement par d'autres examens complémentaires.

Résultats : Deux médicaments seulement étaient responsables de la thyroïdite dans notre étude, Il s'agit de 15 cas de thyroïdite médicamenteuse dont 10 cas d'origine d'amiodarone et 5 cas d'origine d'interféron. L'âge moyen des patients était de 49 ans, avec un sexe ratio F/H de 1,5. La majorité des patients habitent à Fès. 66,7%

des patients ont des antécédents de cardiopathie étaient mis sous amiodarones , 26,7% ont des antécédents d'hépatites étaient mis sous Interféron, 6,6 ont des antécédents de sclérose en plaque étaient mis sous interférons . Les circonstances de découverte chez 53,3% Des patients faisaient suite à un examen systématique, et chez 26,7% suite à des manifestations cliniques, et chez 20% sont découverte fortuite, Le Délai d'apparition des manifestations cliniques chez la majorité des patients dépassait les 24 mois .Les manifestations cliniques les plus rencontraient étaient : Trouble cardiovasculaire (tachycardie. bradycardie) et de trouble digestive (diarrhée .constipation). Chez 53% des patients présentaient un taux de TSHus bas traduisant ainsi une hyperthyroïdie et 47% de nos patients présentaient un taux de TSHus élevé traduisant ainsi une hypothyroïdie. L'échographie a montré des goitres chez 13,3% des patients et aussi des nodules chez 13,3% des patients.

Attitude thérapeutique était basé sur : changement du traitement et surveillance, garder le traitement et surveillance, arrêt du traitement et traitement spécifique, arrêt du traitement et simple surveillance.

Chez 40% de nos patients ont évolués vers l'euthyroïdie clinique et biologique dans délai entre 1 à 8 mois âpre la prise en charge.

Conclusion : l' Amiodarone et l'interféron sont les principales cause des thyroïdites médicamenteuses. un bilan thyroïdien clinique et biologique s'impose avant la prescription de ces deux médicaments avec une surveillance régulière en cours du traitement surtout en présence d'un facteur de risques (anticorps anti-TPO positifs, sexe féminin, goitres, ou carence d'iode en cas d'amiodarone) a fin de pouvoir prévenir tout dérèglement important de la fonction thyroïdienne .

ABSTRACT

Introduction: Thyroiditis represents a wide range of thyroid diseases, related to both inflammatory infectious causes, with very diverse clinical and biological evolution. Thyroiditis can also be drug-induced, many drugs can interfere with thyroid hormones and / or impair the function of the thyroid gland; this is particularly the case of iodine substances which the most famous is amiodarone. More recently, Interferon's have also been implicated.

Objective:The objectives of this study is to define the epidemiological, clinical, biological and sonographic features as well as contributing factors and prognosis of drug thyroiditis reported in pharmacology center of CHU Hassan II of Fez.

Methods:This is a retrospective study of 15 patients with drug thyroiditis assembled from the Pharmacology center of CHU Hassan II over a period of 4 years, extending from January 2009 to December 2012 .

Our work is based on the exploitation of archival records of the center of the CHU Hassan II Fez. Pharmacology included in our study any cases of drug thyroiditis confirmed and whose medical record is complete. The diagnosis was suspected clinically and confirmed through assays of thyroid function may be supplemented with other complementary tests.

Results:Two drugs were responsible for only thyroiditis in our study; 15 cases of drug thyroiditis including 10 cases amiodarone-related and 5 cases of interferon origin. The average age of patients was 49 years, with a sex ratio F / H 1: 5. The majority of patients lived in Fez. 66.7% of patients had a history of cardiac disease and were originally under amiodarone, 26.7% had a history of hepatitis were originally under Interferons, 6.6 had a history of multiple sclerosis were originally under interferon. The circumstances of discovery in 53.3% patients followed a systematic examination , and in 26.7% following clinical manifestations, and in 20%

chance discovery, the time of appearance of clinical symptoms in the majority of patients exceeded 24 months .The most encountered clinical manifestations were: cardiovascular disorder (tachycardia, bradycardia) and digestive disorders (diarrhea,, constipation). 53% patients had low rates TSHus reflecting hyperthyroidism and 47% of our patients had a high TSHus rate reflecting hypothyroidism. Ultrasound showed goiter in 13.3% of patients and also nodules in 13.3% of patients.

Therapeutic approach was based on: change of treatment and surveillance, treatment and keep monitoring, discontinuation and specific treatment discontinuation and simple monitoring. In 40% of our patients have advanced to the clinical and biological euthyroidism within 1–8 months of management.

Conclusion: Amiodarone and interferon are the main cause of drug thyroiditis, clinical and laboratory thyroid function tests is required before the power on one of these medications with regular monitoring of outstanding treatment especially in the presence of a risk factor (anti- positive TPO / or female or goitre and iodine deficiency or if amiodarone) was late to prevent serious disruption of thyroid function .

ملخص

مقدمة

تشكل الالتهابات مجموعة واسعة من الأمراض التي تصيب الغدة الدرقية وتختلف مسببات تلك الالتهابات إلى جراثيم وغيرها وقد لوحظ أن بعضا من الأدوية يعد من بين تلك الأسباب نذكر على سبيل المثال دواء الأميودورون إذ يحتوي على مادة اليود من ما قد يتسبب في اضطرابات في عمل الغدة الدرقية.

الهدف :

الهدف من الدراسة هو تحديد الخصائص الوبائية السريرية وشبه السريرية والمسببات وتطورات التهابات الغدة الدرقية الناتجة عن الأدوية في قسم الفارماكولوجيا بمستشفى الحسن الثاني بفاس

الأساليب:

يتعلق الأمر بدراسة إستيعادية بقسم الفارماكولوجيا بمستشفى الحسن الثاني بفاس على مدى أربعة سنوات في الفترة الممتدة ما بين يناير 2009 و دجنبر 2012 وشملت الدراسة 15 مريضا بداء التهاب الغدة الدرقية الناتج عن الأدوية

النتائج:

تم جمع 15 حالة :

10 حالات ناتجة عن دواء الأميودورون وخمسة حالات ناتجة عن دواء الأنترفرون تتراوح أعمار المرضى ما بين 22-77 سنة بمتوسط عمر 49 سنة وكانت غالبية المرضى من النساء بنسبة 1,5% وقد تم اكتشاف حوالي 53.3% من الحالات عن طريق التحاليل المخبرية , 20 % عن طريق الصدفة ، 26.7% عن طريق الأعراض السريرية وكانت غالبية الأعراض إضرابات في القلب و الجهاز الهضمي ومعظم الحالات ظهرت بعد سنة من استخدام الأدوية وقد لوحظ أن 53% من المرضى مصابين بفرط الدرقية و 47% بقصور الدرقية وتم علاج الحالات : إما بتغيير الدواء مع المراقبة أو متابعة الدواء مع إضافة دواء جديد وقد تم شفاء 40% من الحالات في فترة ما بين شهر و ثمانية أشهر من إستخدام العلاج

الخلاصة:

يعد دواء الأميودورون والأنترفرون من أكثر الأدوية المسببة لالتهابات الغدة الدرقية وعليه عند الحاجة لهذه الأدوية ينصح بإجراء تحاليل نشاط الغدة الدرقية قبل وبعد اعطاء الدواء ومتابعة دقيقة للمرضى.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. F. Duron (Professeur des Universités, praticien hospitalier) ,E. Dubosclard (chef de clinique–assistant) *Service d'endocrinologie, Hôpital Saint–Antoine, 184, rue du Faubourg–Saint–Antoine,75012 Paris, France.* EMC–Endocrinologie 1 (2004) 3–18.
- [2]. Vial T, Choquet–Kastylevsky G, Liautard C, Descotes J.
Endocrine and neurological adverse effects of the therapeutic interferons. *Toxicology* 2000;142:161–172.
- [3]. Bogazzi F, Bartalena L, Gasperi M, Braverman LE, Martino E. The various effects of amiodarone on thyroid function. *Thyroid* 2001;11:511–519.
- [4]. définition proposée est issue du *Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse* élaboré sous l'égide de la Société française de pharmacie clinique (SFPC) et initié par l'Association pour l'assurance qualité en thérapeutique et l'évaluation (AAQTE) (Schmitt, 2006).
- [5]. Organisation Mondiale de la Santé. La sécurité des médicaments. WHO. [En ligne] 2005. [Citation : 3 Janvier 2013.] http://whqlibdoc.who.int/fact_sheet/2005/FS_293_fre.pdf.
- [6]. (article R. 5121–153 du code de la santé publique, mis en conformité à la directive 2000/38/CE du 5 juin 2000 par le décret n° 2004–99 du 29 janvier 2004 relatif à la pharmacovigilance). (Pharmacie clinique et thérapeutique calop –2008 winrar)
- [7]. (article R. 5121–153 du code de la santé publique). (Pharmacie clinique et thérapeutique calop –2008 winrar).

- [8]. Articles 8, 9 10 et annexes (JORF 16 avril 2011). Paris : Ministère du Travail, de l'emploi et de la santé ; 2011. Disponible en ligne à l'adresse : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023865866&dateTexte=&categorieLien=id> (accès le 5 septembre 2011).
- [9]. Leaped LL , Bates DW , Cullen DJ , cooper J , Demonaco HJ Gallivan T, Hallisey R ,ivesJ Laird N Laffel G,et al system analysis of avers drug events.ADE prevention study Group.JAMA, 1995.274(1):p.35–43
- [10]. insitute of medicine To err is Human : Building a safer Health system .1999 national Academy press Washington
- [11]. Classen DC, pestotnik, SL Evans RS, Lloyd Jf Burke JP .Adverse drug events in hospitalized patients.Excess Lengthof stay , extra costs and attributable mortality JAMA 199;277(4) :p301–6
- [12]. Evans RS, classen DC, Stevens LE, pestonik SL Gardener RM , Reed M, et al. Using a hospital information sysem to assess the effects of adverse drug events , in proceedings from the 17 Annual Symposium on computer Application in medical Care Saphron (ED)C, Editor. 1994M CgRAW–HILL:NEW YOURK.P.161–165.
- [13]. BATES D.W., SPELL N., CULLEN D.J., BURDICK E., LAIRD N., PETERSEN L.A., SMALL S.D., SWEITZER B.J., LEAPE L.L. —The costs of adverse drug events in hospitalized patients.
Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA*, 1997.277(4), 307–11.
- [14]. Evans RS, classen DC, Stevens LE, pestonik SL Gardener RM , Reed M, et al. Using a hospital information sysem to assess the effects of adverse drug events , in proceedings from the 17 Annual Symposium on computer Application in medical Care Saphron (ed)C, Editor. 1994M CgRAW–HILL:NEW YOURK.P.161–165.

- [15]. Jacquet A, Ouaret S, Kreft-Jaïs C (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSPS)), Danger et risques des vaccins: mythes et réalités. La pharmacovigilance des vaccins 2010,n°71 :37.
- [16]. Autain F. Les conditions de mise sur le marché et de suivi des médicaments – Médicament : restaurer la confiance Rapport d'information 2006, n° 382 .
- [17]. Culine L .la pharmacovigilance, In : Memento de la recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain : Paris, 2009 :92.
- [18] . Montastruc J, Bagheri H, Sommet A. La pharmacovigilance CHU Toulouse définition, fonctionnement, obligations de déclaration, intérêt Pour le praticien (181).
- [19] .Les bonnes pratiques de pharmacovigilance. Centre marocain de pharmacovigilance :14
- [20].Sidibe M. Etude sur la pharmacovigilance au mali (cas du district de Bamako) .thèse pour le doctorat en pharmacie diplôme d'état à la faculté de médecine et d'odontologie du mali .2005
- [21]. Chaabane A, Aouam K, Belhadjali H, Boughattas M, Chakroun M. Les effets indésirables des médicaments : expérience de l'unité de Pharmacovigilance de MONASTIR. Rev Tune Infection 2009, 3(1) : 6–14.
- [22]. Guide nationale de pharmacovigilance. Direction de la Pharmacie et des Laboratoires du Sénégal. 2010 :14
- [23]. Bonne Pratique de Pharmacovigilance. Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé. 2011 :13
- [24]. Bonnetblanc J.–M. Les toxidermies, matériovigilance. Ann Dermatol Venereol 2003 ,130:936–9.

- [25] Benjelloun R .Cours Francophone Inter pays de Pharmacovigilance.
Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc.
- [26] Soulaymani bencheikh R : Cours Francophone Inter pays de
Pharmacovigilance. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc.
- [27] Hazard J., Perlemuter L., Endocrinologie, 4ème édition, Editions Masson (2000),
484 pages, p.125 à 222.
- [28] Leclère J. et al, La thyroïde : des concepts à la pratique clinique, 2ème édition,
Editions Elsevier (2001), 617 pages, *passim*
- [29] Gallois M., L'hypothyroïdie : quand la thyroïde se dérègle ?, thèse de diplôme
d'Etat de docteur en pharmacie de Lille 2, 2008.
- [30] Vascularisation de la thyroïde, <http://www.humans.be/pages/thyroide.htm>,
consulté le
11/02/11.
- [31] Normand Blanchard H., Prise en charge actuelle de l'hyperthyroïdie en France,
thèse de diplôme d'Etat de docteur en pharmacie de Lille 2, 2009.
- [32] Collège des enseignants d'endocrinologie
<http://www.sfendocrino.org/article/246/polycopie-des-enseignants-en-endocrinologie-diabete-et-maladies-metaboliques-2eme-edition-2011>
- [33] Wémeau J.L., Les maladies de la thyroïde, Elsevier Masson Paris (2010), 186
pages, *passim*.
- [34] Willem J.P, Les pathologies de la thyroïdes, les comprendre, les traiter, Editions
du Dauphin (2010), 172 pages, *passim*.
- [35] Centre national de paris des concours d'internat, 2004, www.cnci.univ-paris5.fr, consulté le 29/01/11.

- [36] Cour du certificat d'endocrinologie, Pr Patrick Roger université de Bordeaux2,<http://www.caducee.net/DossierSpecialises/endocrinologie/hypertyroidie-hypothyroidie.asp>
- [37] Collège des enseignants d'endocrinologie, Polycopié des enseignants en Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (2eme Edition, 2011)
<http://www.sfendocrino.org/article/399/item-248-ndash-hypothyroidie>
- [38] Quevauvilliers J., Dictionnaire médical, 5ème édition, Elsevier Masson Paris (2007).
- [39] . Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, et al. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001;22:240–54.
- [40]. Barbesino G. Drugs affecting thyroid function. *Thyroid* 2010;20:763–70.
- [41] . Siddoway LA.— Amiodarone : Guidelines for Use and Monitoring. *Am Fam Physician*, 2003, 68, 2189–2196.
- [42] . Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid.
Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23:735–51.
- [43] Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 2005;118:706–14.
- [44]. Cohen–Lehman J, Dahl P, Danzi S, et al. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:34–41.
- [45]. Tsang W, Houlden RL. Amiodarone–induced thyrotoxicosis : A review. *Can J Cardiol* 2009;25:421–4.
- [46] . Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, et al. Continuation of amiodarone delays restoration of euthyroidism in patients with type 2 amiodarone–induced thyrotoxicosis treated with prednisone : A pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3374–80.

- [47] . Dahan A, Duhamel C, Bonnet H, et al. Perchlorate de potassium et pathologies thyroïdiennes. *Le Point Sur* 2001;3:34–60.
- [48] . Kai–Hang Y, Man–Hong J, Chung–Wah S, et al. Amiodarone–induced thyrotoxicosis is a predictor of adverse cardiovascular outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:109–14.
- [49] . Eskes SA, Endert E, Fliers E, et al. Treatment of amiodarone–induced thyrotoxicosis type 2 : A randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:499–506.
- [50] .Hermida J–S, Tchong E, Jarry G, et al. Radioiodine ablation of the thyroid to prevent recurrence of amiodarone–induced thyrotoxicosis in patients with resistant tachyarrhythmias. *Europace* 2004; 6:169–74.
- [51]. Papo T. — Interféron alpha et auto–immunité. *Rev Med Interne*, 2002, 23, 501s–510s.
- [52] . Vinzio S, Goichot B, Vetter D, et al.— Profils évolutifs des dysthyroïdies liées à l’interféron au cours des hépatites C. *Rev Med Interne*, 1999, Poster 163
- [53]. Costelloe SJ, Wassef N, Schulz J, et al.— Thyroid dysfunction in a UK hepatitis C population treated with interferon–alpha and ribavirin combination therapy. *Clin Endocrinol*, 2010, 73, 249–256.
- [54]. Dabrowska MM, Panasiuk A, Flisiak R.—Thyroid dysfunction in antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology*, 2010, 57, 826–831.
- [55]. Tran HA, Reeves GE.— The spectrum of autoimmune thyroid disease in the short to medium term following interferon– α therapy for chronic hepatitis C. *Int J Endocrinol*, 2009, 241786.

- [56]. Liu Z, Wang H, Xiao W, et al.— Thyrocyte interleukin-18 expression is up-regulated by interferon- γ and may contribute to thyroid destruction in Hashimoto's thyroiditis. *Int J Exp Pathol*, 2010, 91, 420–425.
- [57]. Menconi F, Hasham A, Tomer Y.— Environmental triggers of thyroiditis: hepatitis C and interferon- α . *J Endocrinol Invest*, 2011, 34, 78–84.
- [58]. Yaron T.— Hepatitis C and interferon induced thyroiditis. *J Autoimmunity*, 2010, 34, J322–J326.
- [59]. Yaron T, Jason TB, Nagako A.— Interferon Alfa treatment and thyroid dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2007, 36 , 1051–1066.
- [60]. Nadeem A, Aslam M, Khan DA, et al.— Effects of combined interferon alpha and ribavirin therapy on thyroid functions in patients with chronic hepatitis C. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2009, 19, 86–89.
- [61]. Gelu-Simeon M, Burlaud A, Young J, et al.— Evolution and predictive factors of thyroid disorder due to interferon alpha in the treatment of hepatitis C. *World J Gastroenterol*, 2009, 15, 328–333.
- [62]. Huy A. T, Glenn E. M.— The influence of hepatitis C infection and interferon- α therapy on thyrotropin blocking and stimulating auto antibodies in Graves' ophthalmopathy: a case report. *Thyroid Res*, 2009, 2, 12.
- [63]. Duron F, Dubosclard E, Ballot E, et al.— Thyroïdites. *Enc Méd Chirur Endocrinol–Nut*, 2008, 10–008–A–40.
- [64]. Edmund J, Saurabh M.— Incidence of thyroid dysfunction during Interferon Alfa-2b and Ribavirin therapy in men with chronic hepatitis C. *Arch Intern Med*, 2004, 164, 2371–2376.
- [65]. Jamil KM, Leedman PJ, Kontorinis N, et al.— Interferon-induced thyroid dysfunction in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24, 1017–1023.

- [66]. Belkahla N, Kchir H, Maamouri N, et al. — Dysthyroïdies et traitement de l'hépatite chronique C par interféron. *Rev Med Interne*, 2009, 30, S77–S151.
- [67]. Ismaili Z, Benbrahim H, Latrech H, et al. — Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction. *Arab J Gastroenterol*, 2009, 10, AB61–AB71.
- [68]. C Garcia, L Bordier, O Dupuy, P Le Berre, H Mayaudon, B Bauduceau^[1] Service d'Endocrinologie et Maladie Métabolique HIA Bégin, Saint-Mandé. Diabetes & Metabolism Vol 33, N° Spe1 – mars 2007p. 144.
- [69]. R. Moussaid (Dr) , M. El Mokhtari (Dr) , A. Meftah (Dr) ,G. Belmejdoub(Pr) *Hôpital militaire d'instruction Mohammed V, Rabat*
SFE Lyon 2014 / Annales d'Endocrinologie 75 (2014) 486–516 –P617
- [70].C. Martin(1) K. Bach–Ngohou(1) B. Perrin(2) D. Masson(1)
(1) Service de biochimie spécialisée, Unité d'hormonologie et de RIA,
(2)Service d'endocrinologie, CHU de Nantes *Ann Biol Clin 2006 ; 64 (4) : 331–4*
- [71] . Cutuli B, Quetin P, Rodier JF, Barakat P, Grob JC Severe hypothyroidism after chemotherapy and locoregional irradiation for breast cancer *Radiother Oncol* 2000;57:103–5 32es Journées de la SFSPM, Strasbourg, novembre 2010
- [72]. Narayana SK, Woods DR, Boos CJ.— Management of amiodarone-related thyroid problems. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2011, 2, 115–126.
- [73]. Kurnik D, Loebstein R, Farfel Z, et al.— Complex Drug–Drug–Disease Interactions Between Amiodarone, Warfarin, and the Thyroid Gland. *Med*, 2004, 83, 107–113.
- [74]. Zachariah T, Farooq B, McCowen K, et al. — Druginduced endocrine disorders in the intensive. *Crit CareMed*, 2010, 38, 219 –230.
- [75] . Bogazzi F, Bartalena L, Martino E.— Approach to the Patient with Amiodarone–Induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95, 2529–2535.

- [76]. Tanda ML, Bogazzi F, Martino E, et al.— Amiodarone-induced thyrotoxicosis: something new to refine the initial diagnosis? *Eur J Endocrinol*, 2008, 159, 359–361.
- [77]. Meurisse M, Hamoir E, D'Silva M, et al.—Amiodarone-induced thyrotoxicosis : Is there a place for surgery? *World J Surg*, 1993, 17, 622–626.
- [78]. Piga M, Cocco MC, Serra A, et al.— The usefulness of 99mTc-sestaMIBI thyroid scan in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol*, 2008, 159, 423–429.
- [79] . Klein I, Danzi S.— Thyroid Disease and the Heart. *Circulation*, 2007, 116, 1725–1735.
- [80] . Mayer A, Ogiuzzi J.— Auto-immunité et thyroïde. *Encyclopédie Médico Chir Endocrinol–Nut*, 2008, 10–002–G–10.
- [81] . Vezali E, Elefsiniotis I, Mihos C, et al.— Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C : virus- or therapy-related?. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24, 1024–1029.
- [82]. Inoue A, Koizumi S, Matsuda A, et al.— Graves' hyperthyroidism showing transient hypothyroidism during Interferon therapy for chronic hepatitis type C. *Endocr J*, 2005, 52, 293–298.

ANNEXES

Annexe .1

Délai 1 ^{re} prise médicament et début de l'éruption	Très suggestif	Compatible	Incompatible
Vasculite	7-21 j	autre	< 0 j, > 21 j après arrêt
Stevens-Johnson, Lyell	7-21 j	autre	< 1 j, > 21 j après arrêt
Exanthème maculo-papuleux	5-15 j	autre	< 1 j, > 15 j après arrêt
Urticaire à IgE	< délai d'apparition du pic sérique	(quel que soit le nombre de prise médicamenteuse)	
Photoallergie	aucun	autre	< 5 j 1 ^{re} prise < 3 h si prise antérieure ou > 21 j après arrêt
Erythème noueux	5-15 j	autre	< 0 j > 15 j après arrêt
Eruption lichénoïde	30-90 j	autre	< 5 j > 45 j après arrêt
Syndrome d'hypersensibilité	14-28 j	autre	< 1 j, > 21 j après arrêt

Annexe.2

Tableau I. – Calcul du score chronologique.

Délai entre la prise de médicament et la survenue de la toxidermie	très suggestif			Compatible			Incompatible
Réintroduction*	+	o	—	+	o	—	
Evolution après arrêt du médicament :							
— suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	Co
— non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	Co
— non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	Co

* positive (+) ; négative (-) ; non faite (o) ; Co : incompatible ; C1 : douteux ; C2 : plausible ; C3 : vraisemblable.

(d'après Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* 1985 ; 40 : 111-8).

Annexe. 3

Tableau III. – Calcul du score sémiologique.

Sémiologie évocatrice	oui			non		
Examen complémentaire spécifique : positif (+), négatif (-) ; non disponible (o)	+	o	—	+	o	—
Pas d'autres causes identifiées	S ₃	S ₃	S ₁	S ₃	S ₂	S ₁
Autres causes identifiées ou non cherchées	S ₃	S ₂	S ₁	S ₃	S ₁	S ₁

S₁ : douteux ; S₂ : plausible ; S₃ : vraisemblable.

(simplifié d'après Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* 1985 ; 40 : 111-8).

annexe.4

Tableau IV. – Calcul de l'imputabilité intrinsèque par combinaison des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S).

	S ₁	S ₂	S ₃
C ₀	l ₀	l ₀	l ₀
C ₁	l ₁	l ₁	l ₂
C ₂	l ₂	l ₂	l ₃
C ₃	l ₃	l ₃	l ₄

l₀ : exclu ; l₁ : douteux ; l₂ : plausible ; l₃ : vraisemblable ; l₄ : très vraisemblable.

(d'après Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* 1985 ; 40 : 111-8).

Annexe .5

LA FICHE D'EXPLOITATION

Identité
-n°ordre...../..... -sexe : masculin : ☐ féminin :..... ☐ -âgeen année - Lieu de résidence et Origine..... - L'état socio-économique
antécédents personnels
Antécédents médicaux ; -Antécédents cardio-vasculaire..... ☐ -Hépatite C..... ☐ -SEP ☐ Antécédents Gynéco-Obstétricaux : -fibrome utérin,..... ☐ -Kyste de l'ovaire..... ☐ -Autre chirurgie..... ☐ Antécédents chirurgicaux : -chirurgie cervicale..... ☐ -chirurgie générale ☐ Les addictions toxiques : -tabac..... ☐ -alcool..... ☐ La prise médicamenteuse -Amiodarone ☐ -Interféron ☐ -Autre traitements..... ☐
antécédents Familiaux
-dysthyroïdie ☐ -diabète..... ☐ -autre ☐
circonstances de découvert
-examen systématique..... ☐ -manifestations cliniques..... ☐ -découverte fortuite..... ☐

Délai d'apparition des manifestations cliniques	
-Entre 0-6 moi.....	☐
-Entre 6-12 moi.....	☐
-Entre 12-18 moi.....	☐
-Entre 18-24 moi.....	☐
->24 mois.....	☐
Manifestations clinique	
-signes cardiovasculaire.....	☐
-signes neuropsychiatriques.....	☐
-signes digestifs	☐
-signes métaboliques.....	☐
-autre	☐
examen de la thyroïde	
-Inspection.....	☐
-Palpation	☐
EXPLORATIONS PARACLINIQUE	
➤ examen biologique	
- La TSHus :..... normal : ☐ Augmenté : ☐ effondré : ☐	
-Les Hormones thyroïdiennes (T3/T4) :	
T4:..... normal : ☐ Augmenté : ☐ effondré : ☐	
• T3 normal : ☐ Augmenté : ☐ effondré : ☐	
- Les dosages immunologique :.....positif : ☐ Négatif : ☐	
-L'iodurie des 24 heure :..... Normal : oui ☐ non : ☐	
-La numération formule sanguine :..... .Normal ☐ anormal : ☐	
-Le bilan hépatique :Normal : ☐ anormal : ☐	
-Le bilan lipidique :Normal : ☐ anormal : ☐	
-ionogramme sanguin :Normal : ☐ anormal : ☐	
➤ Les autres examens :	
▪ L'échographie thyroïdiennenormal : ☐ anormal : ☐	
▪ La scintigraphie thyroïdiennenormal : ☐ anormal : ☐	
DONNES CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE	
➤ L'attitude thérapeutiqu :	
-Continuer le traitement avec surveillance clinico-biologique	☐
-Arrêter le traitement avec surveillance clinico-biologique	☐
➤ Traitement substitutif :.....	☐
évolution	
• Euthyroïdie.....	☐
• perdus de vu.....	☐