



HAL
open science

L'hyperthyroïdie à l'amiodarone : qu'en est-il exactement après 25 ans d'utilisation ?

Fabrice Pupillo, Alain Redon

► **To cite this version:**

Fabrice Pupillo, Alain Redon. L'hyperthyroïdie à l'amiodarone : qu'en est-il exactement après 25 ans d'utilisation ?. Sciences pharmaceutiques. 1991. dumas-04087988

HAL Id: dumas-04087988

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04087988>

Submitted on 3 May 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

1^{er} réimpression

UNIVERSITE Joseph FOURIER - GRENOBLE I -
Sciences Technologie Médecine.

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

Année 1991

N° d'Ordre :

7045

L'HYPERTHYROIDIE A L'AMIODARONE :
QU'EN EST-IL EXACTEMENT APRES 25 ANS
D'UTILISATION ?

THESE

Présentée à l'Université Joseph Fourier GRENOBLE I

Pour obtenir le grade de : **DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Monsieur PUPILLO Fabrice,

[Données à caractère personnel]

et

Monsieur REDON Alain,

[Données à caractère personnel]

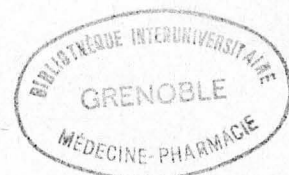
Cette thèse sera soutenue publiquement le 5 décembre 1991 à 18 heures.

Devant Monsieur le Professeur ROCHAT Jacques, Président du Jury
et

Monsieur le Professeur BACHELOT Yvan

Madame le Docteur LABAT-MOLLEUR Françoise

Madame le Docteur BOITARD Michèle



**UNIVERSITE Joseph FOURIER - GRENOBLE I -
Sciences Technologie Médecine.**

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

Année 1991

N° d'Ordre :

**L'HYPERTHYROIDIE A L'AMIODARONE :
QU'EN EST-IL EXACTEMENT APRES 25 ANS
D'UTILISATION ?**

THESE

Présentée à l'Université Joseph Fourier GRENOBLE I

Pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Monsieur PUPILLO Fabrice,

[Données à caractère personnel]

et

Monsieur REDON Alain,

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 5 décembre 1991 à 18 heures.

Devant Monsieur le Professeur ROCHAT Jacques, Président du Jury
et

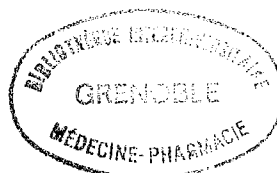
Monsieur le Professeur BACHELOT Yvan

Madame le Docteur LABAT-MOLLEUR Françoise

Madame le Docteur BOITARD Michèle



115 008286 0



A nos parents,

A nos grand-parents,

A Isabelle et sa famille,

A Françoise et Michel.

A notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur J. ROCHAT

Aux membres du Jury,

*Monsieur le Professeur Y. BACHELOT
Madame le Docteur F. LABAT-MOLLEUR
Madame le Docteur M. BOITARD*

Pour leur enseignement,

Pour l'honneur qu'ils nous font de juger ce travail.

Nous remercions tout particulièrement,

*Madame le Docteur F. LABAT-MOLLEUR
pour sa disponibilité et sa précieuse aide*

*Cécile,
pour la réalisation technique.*

PLAN

INTRODUCTION

CHAPITRE 1 : RAPPELS SUR LA PHYSIOLOGIE THYROIDIENNE

I - Métabolisme de l'iode et biosynthèse des hormones thyroïdiennes

II - Contrôle de la fonction thyroïdienne

- A - Contrôle de l'axe thyroïdienne hypothalamus-hypophyse
- B - Autres facteurs de régulation thyroïdienne

III - Effets biologiques des hormones thyroïdiennes.

CHAPITRE 2 : EFFETS PHARMACOLOGIQUES DE L'AMIODARONE

I - Historique et possibilités de développement.

II - Structure

III - Pharmacologie / Pharmacocinétique

IV - Les effets secondaires de l'AMIODARONE

- A - Les effets indésirables mineurs
- B - Les effets indésirables majeurs autres que thyroïdiens

V - Les interactions médicamenteuses

- A - Interactions pharmacocinétiques
- B - Interactions pharmacodynamiques

VI - Les effets cardiaques de l'AMIODARONE

- A - L'AMIODARONE comme anti-angoreux
- B - L'AMIODARONE comme anti-arythmique

VIII - Les effets thyroïdiens de l'AMIODARONE

- A - Conséquences physiologiques
- B - Mécanisme envisagé actuellement

CHAPITRE 3 : ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES DES HYPERTHYROIDIES A L'AMIODARONE

I - Incidence des hyperthyroïdies à l'AMIODARONE

- A - Ration iodée alimentaire et fréquence des hyperthyroïdies à l'AMIODARONE
- B - Sexe et âge des patients
- C - Antécédents thyroïdiens
- D - Durée du traitement
- E - Dose d'AMIODARONE
- F - Association de l'AMIODARONE à d'autres anti-arythmiques
- G - Pathologies cardiaques

II - Date de survenue de l'hyperthyroïdie à l'AMIODARONE

III - Pronostic des hyperthyroïdies à l'AMIODARONE

CHAPITRE 4 : PHYSIOPATHOLOGIE DES HYPERTHYROIDIES INDUITES PAR L'AMIODARONE

I - Effet de base de l'AMIODARONE sur les hormones de l'axe hypothalamo-hypophysaire

II - Effet de la surcharge en iode sur la synthèse et la libération des hormones thyroïdiennes

- A - Rôle d'une dysthyroïdie pré-existante
- B - Rôle d'une carence iodée suivie d'un apport massif d'iode

III - Mécanisme auto-immun

- A - Comment s'interprète la réponse immunitaire dans les thyroïdites auto-immunes ?
- B - Qu'observe-t-on dans les hyperthyroïdies à l'AMIODARONE ?

CHAPITRE 5 : HISTOLOGIE DES HYPERTHYROIDIES A L'AMIODARONE

I - Etude macroscopique

II - Etude histologique, ultrastructurale et immunohistochimique

- A - Des lésions dégénératives des vésicules à tous les stades évolutifs
- B - Des vésicules quiescentes
- C - Des vésicules actives
- D - La fibrose

III - Commentaires

CHAPITRE 6 : LES HYPERTHYROIDIES A L'AMIODARONE, LES MOYENS DE DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE AVANT ET AU COURS DU TRAITEMENT PAR L'AMIODARONE

I - Introduction

II - Les différents paramètres biologiques permettant d'interpréter la fonction thyroïdienne et leurs méthodes de dosage

- A - L'axe hypothalamo-hypophysaire
- B - Les hormones thyroïdiennes
- C - Les autres moyens de diagnostic biologiques possibles

III - Contrôle biologique et clinique

- A - Avant d'engager un traitement à l'AMIODARONE
- B - Le suivi thyroïdien des malades sous traitement

IV - Aspects cliniques des hyperthyroïdies à l'AMIODARONE

CHAPITRE 7 : TRAITEMENT DES HYPERTHYROIDIES INDUITES PAR L'AMIODARONE

I - Traitement de première intention

- A - L'arrêt de l'AMIODARONE
- B - Diminution des doses d'AMIODARONE
- C - Les anti-thyroïdiens de synthèse (ATS)
- D - Les Béta-bloquants

II - Traitement de deuxième intention

- A - La corticothérapie dans le traitement des hyperthyroïdies à l'AMIODARONE
- B - Le perchlorate de potassium (KClO₄)

III - Les traitements d'exceptions

- A - Introduction
- B - Les échanges plasmatiques
- C - L'iode radioactif

**CHAPITRE 8 : 7 CAS CLINIQUES D'HYPERTHYROIDIE A
L'AMIODARONE SEVERES AYANT NECESSITE UNE
THYROIDECTOMIE ET A PARTIR DESQUELS UNE ETUDE
HISTOLOGIQUE A ETE EFFECTUEE**

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

L'HYPERTHYROIDIE A L'AMIODARONE, QU'EN EST-IL EXACTEMENT APRES 25 ANS D'UTILISATION ?

Après près de 25 ans d'utilisation, l'AMIODARONE occupe toujours une place privilégiée en cardiologie.

Cependant, parallèlement à ses remarquables propriétés thérapeutiques, elle présente des effets indésirables non négligeables, avec en particulier la survenue d'hyperthyroïdie.

A l'heure actuelle, ce sujet suscite de nombreux travaux, et il nous a paru intéressant d'en faire une mise au point.

Cette thèse traitera de l'aspect épidémiologique, tentera de définir la physiopathologie encore mal connue de ce type d'hyperthyroïdie iatrogène, et évoquera les moyens de dépistage et de traitement.

Sept cas cliniques nous permettront de dresser un aspect histologique des hyperthyroïdies à l'AMIODARONE.

1er CHAPITRE

RAPPELS SUR LA PHYSIOLOGIE THYROIDIENNE

Située dans la région antérieure du cou (sous l'os hyoïde et sur les côtés de l'axe laryngo-trachéal), la thyroïde a un rôle majeur dans le développement physique, psychique, ainsi que dans le développement cellulaire.

Cette glande endocrine synthétise deux hormones : la T4 (tetraiodothyronine) et la T3 (triiodothyronine) et ceci grâce à un élément indispensable : l'iode.

I - METABOLISME DE L'IODE ET BIOSYNTHESE DES HORMONES THYROIDIENNES (52)

* L'iode présent dans l'organisme est l'iode 127 . Il a une double origine :

- *une origine exogène* (alimentaire) variable entre 10 $\mu\text{g}/\text{jour}$ (dans les Alpes) et plusieurs mg/jour (au Japon).

En Europe, l'apport moyen est de 80 à 100 $\mu\text{g}/\text{jour}$, cette quantité est insuffisante et caractérise une carence iodée modérée (aux Etats Unis, l'apport est de l'ordre de 400 $\mu\text{g}/\text{jour}$)

Une partie est captée par la glande thyroïdienne : entre 65 μg et 80 $\mu\text{g}/\text{jour}$ (le stock intra-thyroïdien d'iode est d'environ 8 mg).

Une autre partie est captée par les muqueuses gastriques, peau, glandes salivaires, cheveux, puis reversée dans la circulation (le pool extra-thyroïdien d'iode est de 30 à 50 μg sous forme d' I^- , 550 μg sous forme de T4, et 40 μg sous forme de T3). L'élimination est urinaire (60-80 $\mu\text{g}/\text{jour}$), fécale (10 $\mu\text{g}/\text{jour}$) mais aussi sudorale et pulmonaire.

- *une origine endogène*

L'iode est libéré à l'intérieur du parenchyme thyroïdien par désiodation des iodo-tyrosines. Il existe un autre apport endogène provenant de la désiodation des hormones thyroïdiennes, environ 50 µg/jour.

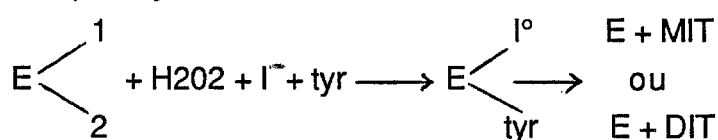
* La biosynthèse des hormones thyroïdiennes s'effectue par différentes étapes :

- élaboration du squelette carboné : la thyroglobuline au sein de laquelle se forment les hormones thyroïdiennes (cette protéine est formée de deux sous-unités identiques de poids moléculaire égal à 330 000. Chaque sous-unité est constituée de 2769 acides aminés dont 72 résidus de tyrosine).

- captation puis concentration des iodures sanguins dans la cellule folliculaire thyroïdienne par un mécanisme de transport actif.

- iodation des résidus tyrosine de la thyroglobuline grâce à une peroxydase

E = peroxydase

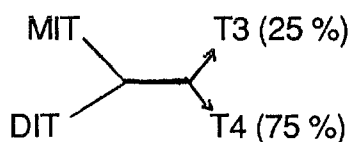


Il y a formation de deux sortes d'iodotyrosine :

- . la 3 monoiodotyrosine (MIT)
- . la 3,5 diiodotyrosine (DIT)

Cette réaction est activée par TSH et inhibée par les antithyroïdiens de synthèse (ATS) ou un excès d'iode.

- couplage de deux radicaux d'iodotyrosine grâce à une réaction oxydative

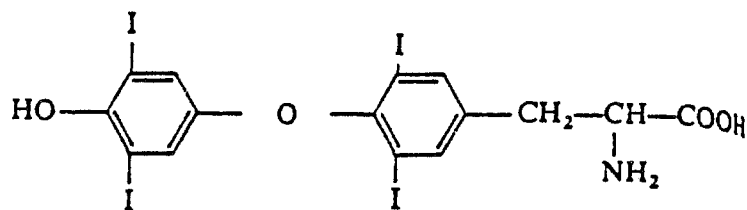


Cette réaction est stimulée par TSH et inhibée par les ATS et l'excès d'iode.

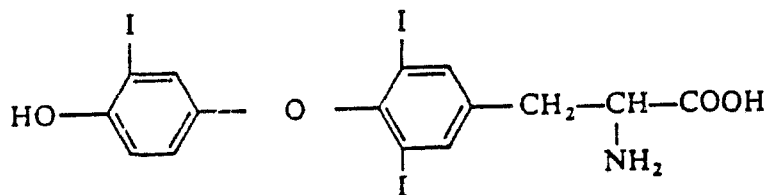
- mise en réserve de T3, T4 fixées à la thyroglobuline.

- libération des hormones thyroïdiennes, contrôlées par TSH par lyse de la thyroglobuline. Le taux de production de T4 est de 80 à 100 μ g/jour, pour T3 il est de 25 μ g/jour dont 20 μ g/jour de sécrétion. Mais les 2/3 de T3 viennent d'une transformation périphérique de T4 qui subit une monodésiodation.

THYROXINE :



TRIODOTYRONINE :



- dans la circulation sanguine, les hormones thyroïdiennes T4 et T3 sont en concentration de 60 à 160 n mol/l et de 1,2 à 3 nmol/l respectivement.

Dans le plasma les Hormones thyroïdiennes sont sous deux formes, une forme libre et une forme fortement fixée aux protéines plasmatiques.

La fraction libre des hormones thyroïdiennes est faible : 0,03% pour T4 et 0,3% pour T3. Seule la fraction libre est active physiologiquement.

Il y a 3 protéines de transport pour ces hormones :

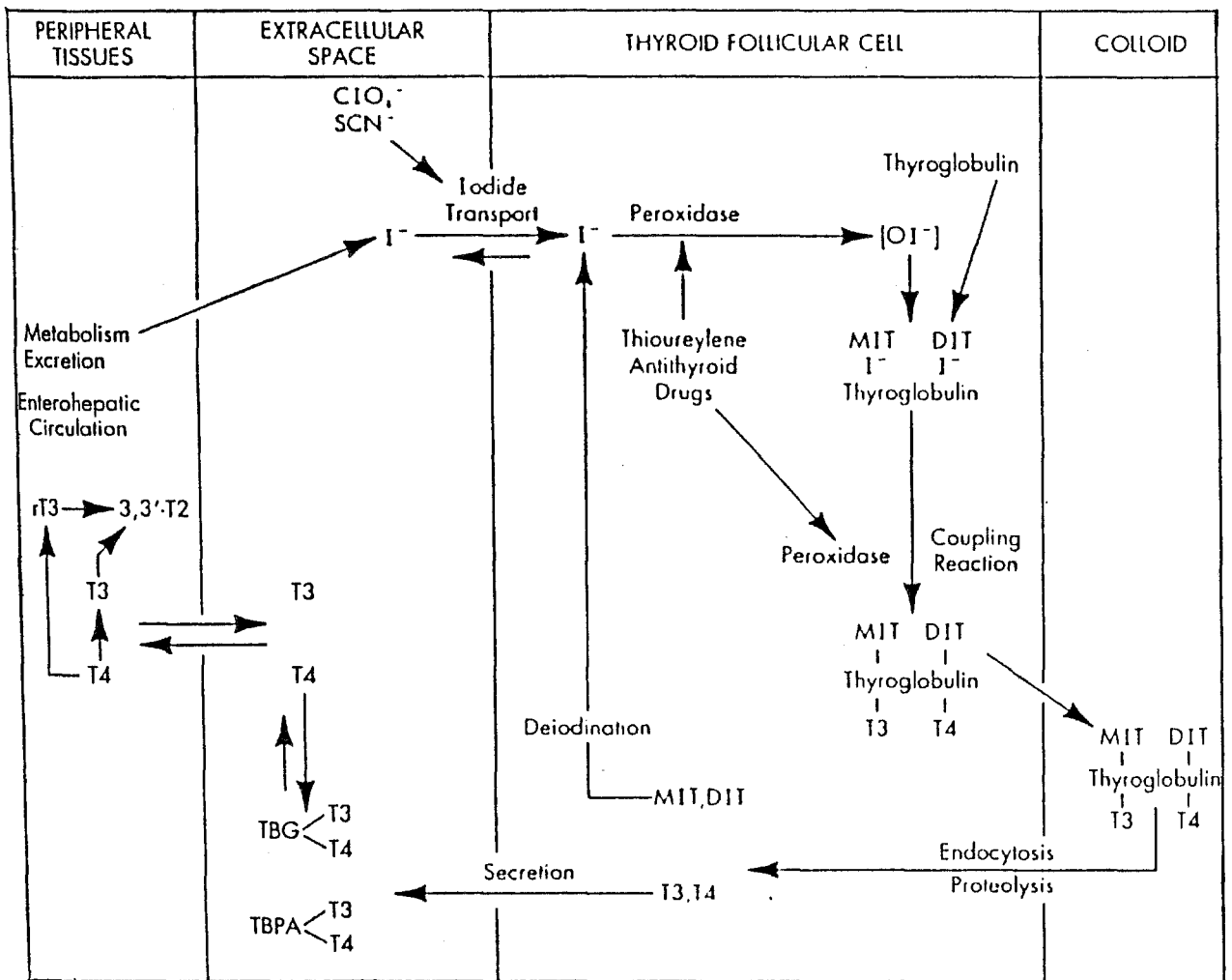
- . la TBG (thyroxin binding globulin) : 75 % de la T4 est liée à cette protéine
- . la TBPA (thyroxin binding préalbumin) : 15 % de la T4 est liée à cette protéine
- . la sérum albumine : 10 % de la T4 est liée à cette protéine

- au niveau des tissus cibles, les hormones thyroïdiennes se fixent sur un récepteur nucléaire puis, il y a une cascade de réactions de désiodation dont le terme est la thyronine (T₀).

L'élément initial de la monodéiodation de la T4 conduit à la T3 (10 fois plus active que T4) par la 5' désiodase et à la T3 inverse (inactive) par celle de la 5 désiodase. Ces deux voies représentent 80% du catabolisme de la T4.

NB : il existe deux types de 5'désiodase : type I et type II.

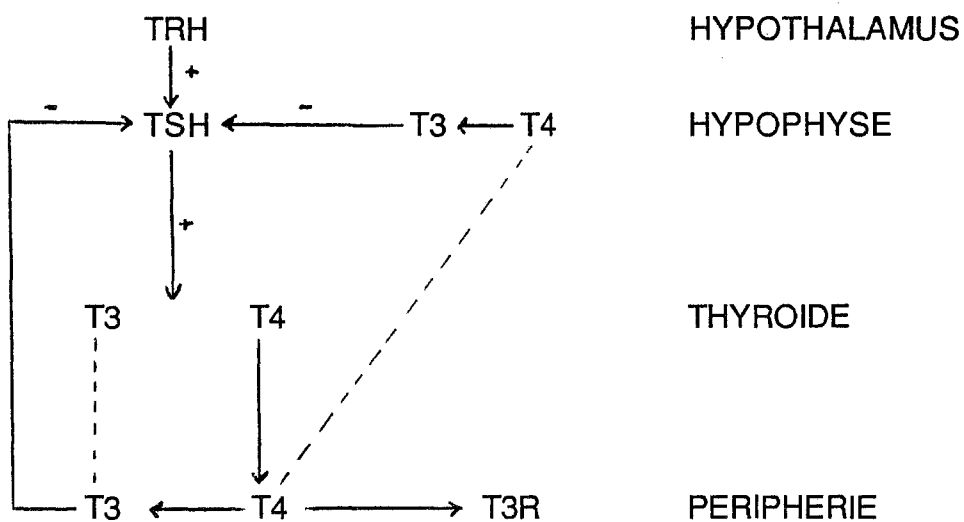
La 5' désiodase de type II serait responsable de la production de T3 utilisée au sein de la cellule correspondante. Les variations de l'activité de cette enzyme constituent un mécanisme de régulation thyroïdienne périphérique. Il est important de noter la particularité de la désiodase antéhypophysaire de type II dont l'activité règle en grande partie le contenu intra cellulaire en T3 donc le niveau de sécrétion de TSH.



METABOLISME DE L'IODE ET BIOSYNTHESE DES HORMONES THYROIDIENNES (55)

II - CONTROLE DE LA FONCTION THYROIDIENNE

A - AU NIVEAU DE L'AXE THYREOTROPE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE.



+ : effet inducteur

- : effet inhibiteur

B - AUTRES FACTEURS DE REGULATION THYROIDIENNE :

L'iode : l'iode est non seulement substrat mais aussi élément régulateur de la fonction thyroïdienne. Son rôle sera décrit ultérieurement dans le mécanisme de l'hyperthyroïdie à l'AMIODARONE.

Mais il faut savoir que son action se situe à plusieurs niveaux :

- . au niveau de la captation d'iodure,
- . au niveau de l'organification
- . au niveau de la modulation de l'effet de TSH.

Les amines biogènes : leur effet thyroïdien direct a été étudié chez l'animal .

Chez l'homme, leur effet est biphasique. Elles sont stimulantes à faible concentration et inhibitrices à forte concentration.

III - EFFETS BIOLOGIQUES DES HORMONES THYROIDIENNES

Elles augmentent le métabolisme de base (d'où une augmentation de la consommation d'oxygène)

Une augmentation de leur taux (hyperthyroïdie) provoque une augmentation du catabolisme protéique (d'où amyotrophie)

Elles sont hyperglycémiantes.

Elles augmentent le catabolisme du cholestérol et la lipolyse,

Elles favorisent l'ostéoporose (d'où augmentation de la calcémie).

Au niveau du cœur, elles augmentent le débit cardiaque par augmentation de la fréquence cardiaque.

Elles diminuent l'activité musculaire,

L'hyperthyroïdie se traduit par une certaine nervosité du sujet.

2ème CHAPITRE

EFFETS PHARMACOLOGIQUES DE L'AMIODARONE

I -HISTORIQUE ET POSSIBILITES DE DEVELOPPEMENT

L'AMIODARONE est une molécule dérivée des Benzofurannes. Elle a été synthétisée en 1961 au Centre de Recherche Cardio-Vasculaire des laboratoires LABAZ (80).

Utilisée en clinique pour ses propriétés anti-angineuses dès la fin des années 60 (168), commercialisée d'ailleurs dès 1968 en Europe pour son action anti-angineuse, son intérêt diminua rapidement par la constatation de ses nombreux effets secondaires (62), (129).

Ce n'est qu'à partir de 1969 (28) et un peu plus tard (170) en 1970 que l'intérêt de l'AMIODARONE a été relancé par la découverte de propriétés anti-arythmiques de cette molécule (32), (84), (162).

Ceci a permis une extension importante de ses indications et de sa diffusion notamment aux Etats-Unis.

Depuis, l'AMIODARONE est considérée comme l'un des traitement des plus efficaces dans les arythmies supra-ventriculaires et ventriculaires sérieuses mais elle exige, à cause de nombreux effets secondaires, une sélection des patients et un protocole thérapeutique très rigoureux (32).

Malgré toutes les difficultés de son utilisation, elle continue à engendrer un intérêt et à être l'objet de nombreuses controverses de la part des cliniciens et des scientifiques : "le long passé de l'AMIODARONE n'interdit pas un avenir prometteur" comme il l'a été démontré dans le cadre de Cardioslim 1990 (84), un symposium satellite, présidé par Messieurs les Professeurs ALIOT et R. LAZZARA, entièrement consacré à l'AMIODARONE.

Ce symposium a montré que les recherches se poursuivent activement sur cet anti-arythmique déjà ancien mais toujours irremplaçable avec notamment 3 projets de grande envergure totalisant 3400 patients, qui devraient permettre de

déterminer avec précision la place de l'AMIODARONE dans la prévention de la mort subite et il va sans dire que tous les scientifiques en attendent les résultats avec intérêt.

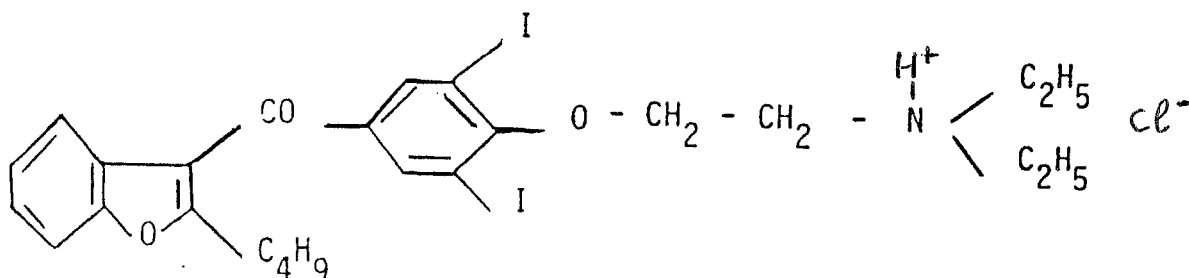
Il est à noter également que récemment on a attribué à l'AMIODARONE la possibilité d'être la cause de la guérison de sévères dyspepsies oesophagiennes (3 cas ont été rapportés) (95).

Le mécanisme n'a pas encore été clairement défini et trois hypothèses sont avancées par :

- l'effet antagoniste calcique de l'AMIODARONE,
- ses propriétés proches de celles des dérivés nitrés,
- une structure similaire entre l'AMIODARONE et les antiH2 (RANITIDINE) a été observée et suggère l'action de l'AMIODARONE sur les récepteurs à l'Histamine.

II -STRUCTURE (80)

Formule développée :



L'AMIODARONE (DCI) ou 2-n-Butyl-3.4'-diethylaminoethoxy-3'5'- diiodobenzoyl benzofurane est commercialisée sous la forme de chlorhydrate d'AMIODARONE (DCI). C'est le chlorhydrate de [Butyl-2 benzo (b) furannyl-3] [(diethylamino-2 ethoxy)-4 diiodo-3,5 phenyl] cétone. C'est un dérivé benzofuranique.

La formule brute est la suivante : $C_{25}H_{39}ClI_2NO_3$.

Le poids moléculaire est de 681,8 g/mol.

La molécule contient 2 atomes d'iode (Iode : PM = 127 g/mol).

Donc l'iode représente 37,2 % de la molécule soit dans un comprimé de 200 mg, 75 mg d'iode organique (22) dont 1/10 (10 %) est libéré quotidiennement par le métabolisme du produit.

En 1991, elle constitue le principe actif de 3 spécialités :

- CORDARONE R - Laboratoire LABAZ (Groupe SANOFI), sous forme de comprimé blanc sécable dosé à 200 mg et sous forme injectable dosée à 150 mg/ampoule.
- CORBIONAX R - Laboratoire MILLOT SALAC (Département ROLAND-MARIE), sous forme de comprimé dosé à 200 mg et sous forme injectable à 150 mg/ampoule.
- RYTHMARONE R - Laboratoire LEURQUIN, sous forme de comprimé blanc sécable à 200 mg.

III - PHARMACOLOGIE / PHARMACOCINETIQUE

La pharmacocinétique de la forme orale d'AMIODARONE reste imparfaitement connue malgré 25 ans d'utilisation clinique et de nombreux travaux récents (2), (32), (66), (71), (102), (120), (168).

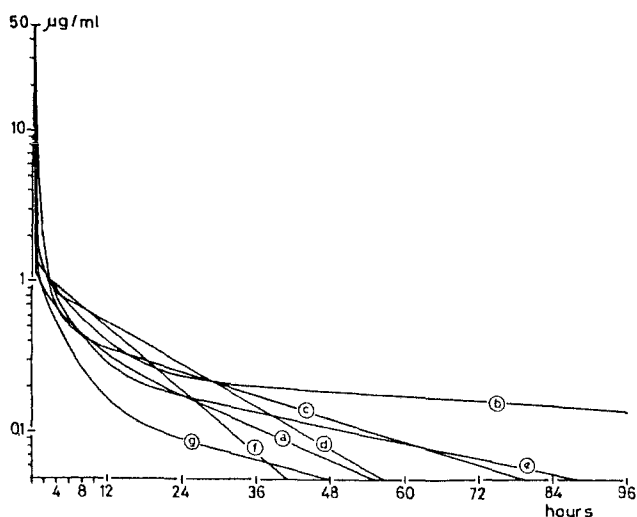
Après une prise orale d'AMIODARONE, l'absorption digestive de celle-ci est lente avec un pic sérique obtenu entre la 4ème et la 5ème heure ($4,9 \pm 12$ h) pour une dose unique orale de 1600 mg, ± 163 pour R. KANNAN en 1982 (71).

Amiodarone kinetics in six patients after single oral doses

Patient No.	Age (yr)/ Sex	Body weight (kg)	Dose (mg)	Peak serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Time to reach maximal serum concentration (hr)	Absorption
						k (hr^{-1})
1	73/M	72	1400	4.7	5.0	0.27
2	67/M	75	1400	11.2	5.0	0.32
3	66/M	100	1600	3.0	3.0	0.31
4	54/M	68	1600	5.2	6.0	0.19
5	35/M	136	1800	3.1	4.0	0.64
6	60/M	73	1800	14.2	6.2	0.21
Mean \pm SD	59 \pm 12	87 \pm 24	1600 \pm 163	6.9 \pm 4.2	4.9 \pm 1.2	0.323 \pm 0.164

*Also given 5 mg/kg IV amiodarone 48 hr before oral therapy. After IV injection $t_{1/2}$ was 5.8 hr.

Après une injection IV unique de 400 mg d'AMIODARONE chez 7 sujets, les variations des concentrations plasmatiques sont : (120)



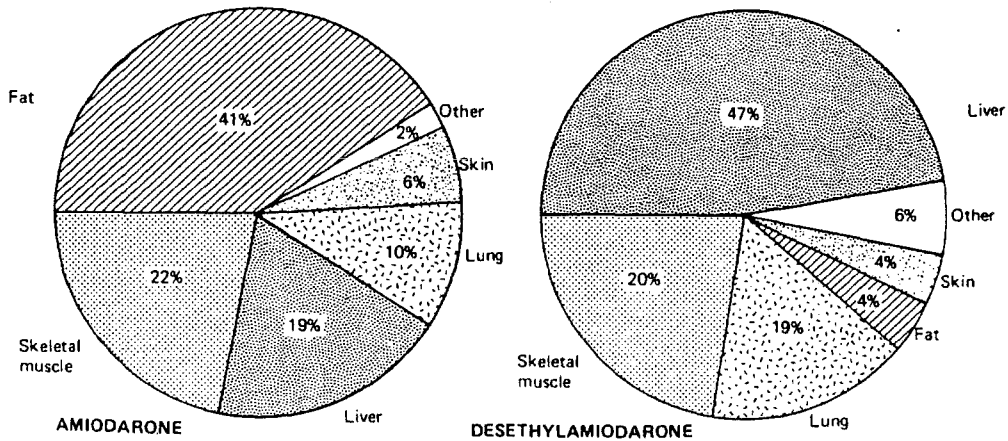
On constate que pendant la 1^{ère} heure, on a une diminution rapide des concentrations plasmatiques avec de grosses différences inter-individuelles, après, la disparition plasmatique de l'AMIODARONE est plus progressive, moins brutale et il y a moins de variations entre les individus. Après une prise à long terme de 1400 mg/jour d'AMIODARONE, les concentrations de l'AMIODARONE et de son métabolisme dans le sérum sont les suivantes : (71)

*Serum concentrations of
amiodarone and its metabolite in a patient
on long-term oral drug
(1400 mg daily)*

Day	Serum concentration (µg/ml)*	
	Amiodarone	Metabolite
1	0.66	0.25
8	1.55	0.55
9	2.40	1.20
10	2.75	1.90
20	2.00	1.05
25	2.75	2.70
41	11.90	5.35

*Concentrations were determined by HPLC assay from serum samples collected at about 8:00 A.M. on indicated days before administration of the drug.

On constate une augmentation des concentrations plasmatiques d'AMIODARONE et de Desethylamiodarone au cours du temps et on observe, au bout du 41^{ème} jour, que cette dernière a une concentration égale à 50 % de l'AMIODARONE. L' AMIODARONE étant fortement liposoluble (coefficient de partage : Octanol/eau = 80). (81)



Distribution of amiodarone and desethylamiodarone in tissues of 70 kg man, based on our postmortem mean data. The 3.1 g of amiodarone is distributed as shown on the left, with fat, skeletal muscle, and liver being the important stores. Most of the 7.5 g desethylamiodarone is in liver, smaller amounts are in skeletal muscle and lung, and fat is relatively unimportant. This suggests that different factors govern the distribution of the two compounds.

Le volume de distribution est très important, 4900 litres soit environ 60 l/kg. La clairance plasmatique totale est basse, estimée à 8,6 l/h.

Ces deux caractéristiques de pharmacocinétique vont expliquer que l'on observe une longue demi-vie (66).

Sa durée n'est toujours pas connue avec certitude, elle est estimée à 5 - 7 jours, par contre pour certains auteurs elle serait plus longue.

* pour D.W. HOLT : 9,3 à 44 jours (moyenne \pm SD : $24,8 \pm 11,7$) après une prise unique de 200 mg (66).

* pour J. BROEKHUYSEN : 18 à 40 jours (17)

* pour K. NADEMANEE : 22 à 55 jours (111)

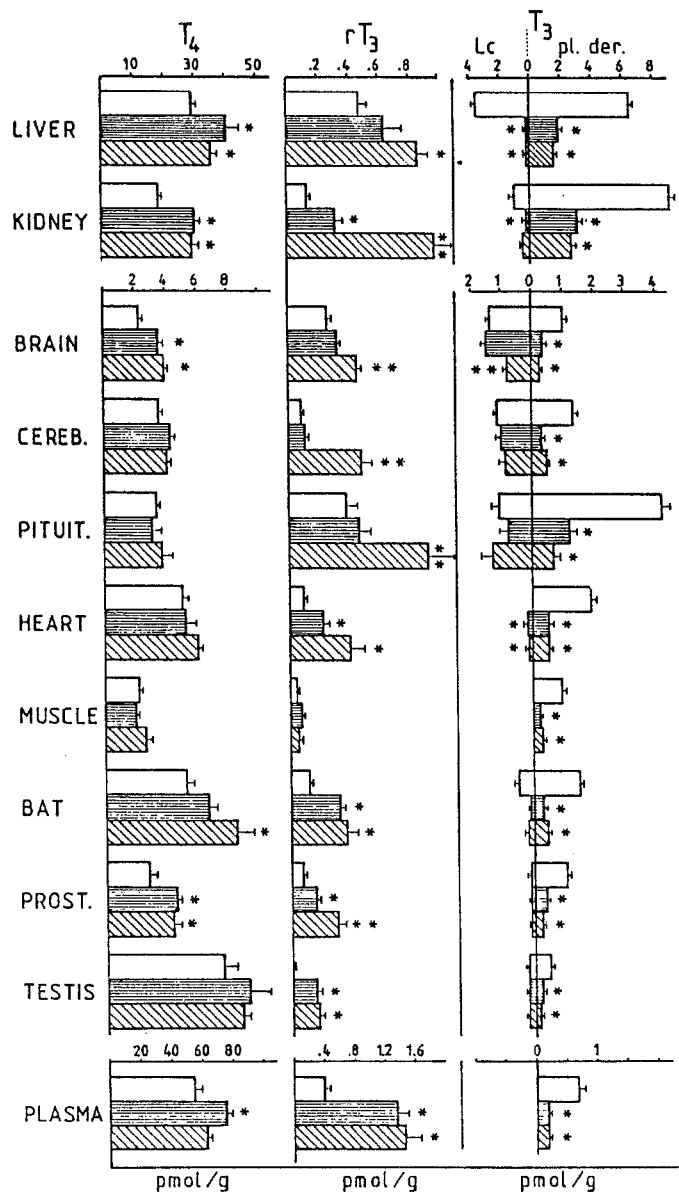
* pour T.A. PLOMP : 32 h \pm 21 h après administration d'une dose unique de 400 mg par voie orale et de 35 h \pm 19 h après administration IV de 400 mg (120).

Temps de demi-vie de l'AMIODARONE = 39,6 jours en moyenne et temps de demi-vie de la Déséthylamiodarone = 57,3 jours en moyenne après administration par voie orale d'AMIODARONE pendant une longue période (120).

Ces variations de demi-vie seraient dues à une inhibition des enzymes métaboliques, hépatiques par l'AMIODARONE ou la Déséthylamiodarone (133) (158).

Le métabolisme de l'AMIODARONE est hépatique aboutissant principalement à la formation de Déséthylamiodarone (à noter que 15 métabolites ont été

identifiés). Cette dernière aurait comme l'AMIODARONE une action sur le métabolisme des hormones thyroïdiennes et des effets comparables. (146)



Concentrations of T_3 , T_3 produced locally from T_4 (Lc), T_3 derived from plasma (pl. der.), rT_3 and T_4 in several tissues and plasma of control (\square), amiodarone (▨) and desethylamiodarone-treated (▩) rats. Results are given as the mean \pm SE. $n = 6$ for each group. *, at least $P < 0.05$ amiodarone and desethylamiodarone *vs.* control. **, At least $P < 0.05$ amiodarone *vs.* desethylamiodarone.

On observe une diminution de T3 intra-cellulaire dans tous les tissus, une augmentation de T4 et de RT3 dans la plupart des tissus, mais ses effets sont moins connus.

La Déséthylamiodarone aurait également comme l'AMIODARONE des propriétés électrophysiologiques. En effet, il a été étudié récemment in-vitro (176), dans le myocarde ventriculaire du lapin, sur le tissu de Purkinje, le myocarde auriculaire et le noeud sinusal et il s'est trouvé être actif électrophysiologiquement. Elle différerait de l'AMIODARONE en ayant un effet moindre sur le potentiel d'action et sur la période refractaire du myocarde ventriculaire.

Un métabolite désiodé décrit chez l'animal ayant reçu de l'AMIODARONE n'a pas encore été identifié chez l'homme (86).

Pendant un traitement au long cours par l'AMIODARONE, la concentration de cette dernière et de son métabolite est pratiquement égale (71).

L'élimination de l'AMIODARONE est exclusivement hépatique (par voie biliaire) avec un certain degré de recirculation entéro-hépatique. Seule l'iode organique libérée quotidiennement est éliminée dans les urines sous forme d'iodures, en effet l'AMIODARONE est partiellement désiodée (1/10ème de la molécule). Les iodures ainsi formés vont pouvoir également se fixer dans divers tissus et tout particulièrement au niveau de la glande thyroïde (132).

IV - LES EFFETS SECONDAIRES DE L'AMIODARONE

Adverse effect	Frequency (%)
Cardiac	
Bradycardia	5-20
Worsening of CCF	1-5
Facilitation of ventricular arrhythmia	< 3
AV block requiring PPM	1-5
Extracardiac	
Dermatological	
photosensitivity	25-55
grey/blue pigmentation	1-5
Thyroid	
abnormal TFTs	< 20
hypo/hyperthyroidism	1-5
Gastrointestinal	
abnormal liver enzymes	15-50
nausea/anorexia	< 30
hepatitis/cirrhosis	< 1
elevated serum lipids	Unknown
Ophthalmological	
corneal microdeposits	> 70
blurred/halo vision	6-14
Neurological	
tremor	5-30
sleep disturbance/headache	5-25
peripheral neuropathy	< 5
extrapyramidal effects	< 1
delirium	< 1
Pulmonary	
interstitial pneumonitis	3-7
Abbreviations: CCF = congestive cardiac failure; AV = atrioventricular; PPM = permanent pacemaker; TFT = thyroid function test.	

Table 1. Cardiac and extracardiac adverse effects of amiodarone

Comme le montre le tableau I de P.J. COUNIHAN (32), l'AMIODARONE provoque des effets secondaires dans de nombreux organes à l'exception notamment du rein (élimination secondaire de l'AMIODARONE et de la Déséthylamiodarone très faible) et au niveau de la formule sanguine (car forte fixation de l'AMIODARONE et de la Déséthylamiodarone aux protéines plasmatiques).

La fréquence de ces effets secondaires est en étroite relation avec la dose d'AMIODARONE administrée ; elle est dose-dépendante et varie également avec la durée du traitement : plus celle-ci est longue, plus les effets secondaires sont nombreux (32).

L'accumulation de l'AMIODARONE et de son métabolite dans les tissus entraîne des modifications morphologiques de ces derniers qui sont caractérisées par la présence de "Multilamellar Lysosomal Inclusion Bodies" et il est à noter que les tissus concernés par ces modifications sont ceux où l'on retrouve les effets secondaires les plus sérieux. Il existerait donc une relation entre la fréquence des effets secondaires dans certains tissus et l'apparition de ces modifications morphologiques induites par l'AMIODARONE.

En outre, un mécanisme immuno-allergique est à l'origine d'un certain nombre d'effets secondaires, pneumopathie notamment. Beaucoup d'auteurs pensent que les effets secondaires sérieux peuvent être évités si la concentration plasmatique de l'AMIODARONE est maintenue inférieure à 2 mg/litre (33) (62). Néanmoins, même si les effets secondaires sont fréquents, il est souvent nécessaire de ne pas interrompre le traitement par l'AMIODARONE car de nombreux malades atteints de troubles du rythme sont réfractaires aux autres classes d'anti-arythmiques. C'est ainsi que la majorité des effets secondaires mineurs peut être gérée par une réduction des doses (62).

Les effets secondaires surviennent en moyenne chez plus d'1 patient sur 2 (55 % des patients - extrêmes de 25 à 95 %) et nécessitent l'arrêt du traitement chez 1 patient sur 6 (15 % - extrême de 2 à 10) (102).

Ces effets sont d'autant plus nombreux que le traitement est prolongé : 14 % à un an et 40 % à trois ans.

On distingue des effets indésirables mineurs et majeurs (129)

Side effect	n	% patients	Duration (mo)	Total dose (gm)	Blood level ($\mu\text{g/ml}$)
<i>Major</i>					
Drug interaction	9	4.1	3.0	11	1.3
Visual disturbance	9	4.1	15.3	191	3.0
Ataxia	7	3.2	4.6	27	1.3
Hypothyroidism	6	2.8	9.7	122	1.1
Hyperthyroidism	6	2.8	15.7	145	2.7
Pulmonary infiltrates	5	2.3	8.6	124	2.3
Sinus arrest	1	0.5	—	—	—
Hepatitis	1	0.5	3.0	55	—
<i>Minor</i>					
Microdeposits	77	35.5	14.1	132	1.9
Dermatologic	20	8.3	14.8	129	1.9
Gastrointestinal	10	4.6	3.2	37	2.3
Hair loss	9	4.1	10.3	96	1.7
Positive ANA	9	4.1	16.5	173	3.5
Headache	3	1.4	4.9	61	1.4
Chronic cough	3	1.4	14.7	84	—
Insomnia	2	0.9	1.2	14	1.5
Weight gain	2	0.9	3.3	25	—
Diaphoresis	1	0.5	2.2	27	—
Dizziness	1	0.5	5.1	31	—
Edema of hands	1	0.5	42.8	260	0.6
Fatigue	1	0.5	5.5	100	—
Macula pigmentation	1	0.5	28.8	—	—
Diminished platelets	1	0.5	5.0	61	—
Positive LE test	1	0.5	10.7	65	0.8

A - LES EFFETS INDESIRABLES MINEURS LES PLUS FREQUENTS SONT :

1) dermatologiques : l'AMIODARONE est photo-sensibilisante et peut entraîner une pigmentation cutanée surtout au niveau des parties exposées (problématique donc chez les malades à peau claire qui vivent ou qui voyagent dans des régions très ensoleillées : possibilité chez ces sujets d'utiliser des écrans totaux et des doses thérapeutiques les plus faibles possibles).

Il s'agit ici comme au niveau oculaire de dépôt de Lipofuscine colorant le derme en gris-bleuâtre. Elle peut entraîner également un Rash cutané et peut être responsable de la chute des cheveux.

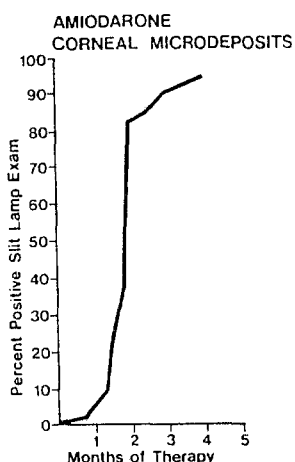
Ces effets sont en étroite relation avec la dose employée et la durée du traitement à l'AMIODARONE. Ils se développent d'autant plus chez les personnes qui ont une prévalence à la photo-sensibilisation mais ils regressent après arrêt du traitement.

2) gastro-intestinaux : nausée, anorexie et constipation sont fréquemment rencontrées lors de l'utilisation de doses de charges élevées, elles engendrent rarement la nécessité d'un traitement spécifique. On peut également observer des modifications biologiques avec notamment au niveau du foie une

augmentation des Transaminases (SGDT et SGPT), augmentation fréquente puisque concernant 12 à 40 % des patients (58) (81) (81). Ces taux élevés des Transaminases peuvent persister ou fluctuer mais n'aboutissent jamais à une atteinte clinique du foie ; les rares hépatites cliniques rencontrées ressemblent histologiquement à l'hépatite alcoolique (124).

Historiquement : hépatite aigüe cytolitique, hépatite cholestatique plus rare (5 cas), hépatopathie chronique (10 cas) qui ne sont décrites que dans des publications anglo-saxonnes postérieures à 1981 à la suite d'utilisation de doses 2 à 3 fois supérieures à celles utilisées en France.

3) ophtalmologiques : la formation de micro-dépôts cornéens est l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré (58). Ces micro-dépôts sont constitués de granules de Lipofuscine situées dans les cellules intermédiaires et basales de la cornée. Ils n'entraînent habituellement pas de trouble fonctionnel (quelques cas de perception de halos colorés en lumière vive, de sensation de gêne et de brûlures ont été rapportés). Ces dépôts regressent à l'arrêt du traitement (quelques semaines à plusieurs mois après).



4) céphalées

5) prises de poids

B - LES EFFETS INDESIRABLES MAJEURS OUTRE LES DYSTHYROIDIES SUR LESQUELLES NOUS REVIENDRONS PLUS EN DETAIL SONT LES SUIVANTS :

1) toxicités pulmonaires : à type d'infiltrats qui se caractérisent cliniquement par une dyspnée, une toux sèche et une moindre qualité

pulmonaire. La fréquence des complications pulmonaires observées sous AMIODARONE apparait très controversée. Elle est en relation étroite avec la dose et la durée du traitement. Le tableau clinique est constitué d'infiltrats interstitiels associés à un syndrome restrictif aux explorations fonctionnelles respiratoires et regressant habituellement à l'arrêt du traitement et lors d'une mise en route d'une corticothérapie. Des inclusions intra-lysosomiales analogues à celles décrites dans le nerf ont été observées dans les macrophages, les pneumocytes, les cellules endothéliales et interstitielles suggérant le rôle toxique direct de l'AMIODARONE (32).

L'élévation dans le plasma de l'enzyme de conversion de l'angiotensine a également été remarquée et il a été suggéré qu'elle pouvait être utilisée pour le dépistage précoce de cette toxicité pulmonaire. Cet effet toxique doit être distingué d'un autre effet qui fait intervenir un mécanisme tout autre et qui serait dû à une réaction d'hypersensibilité (mécanisme immuno-allergique), cette toxicité pulmonaire engendrée par ce phénomène immuno-allergique ne serait pas en relation avec la dose administrée et il y aurait une réponse variable à l'arrêt de l'AMIODARONE et à l'administration d'un traitement corticoïde. Ce mécanisme immuno-allergique est encore mal connu.

2) toxicités neurologiques : troubles neurologiques, ataxie, tremblements, neuropathies sensitivo-motrices distales avec hyperprotéïnorachie.

3) troubles de la vision : baisse de l'acuité visuelle nocturne, vision floue.

4) accidents cardiaques : ils sont assez rares, beaucoup plus souvent en rapport avec des cardiopathies sous-jacentes ou des associations d'anti-arythmiques qu'à l'AMIODARONE seule.

Ont été décrits :

* des torsades de pointe en constante augmentation. On sait le rôle que joue une repolarisation prolongée si elle n'est pas homogène et si elle est associée à une conduction localement ralentie et à une fréquence basse, dans l'installation de ce trouble du rythme sur un myocarde préalablement désynchronisé. Les effets électrophysiologiques de l'AMIODARONE peuvent conduire à des situations répondant à ce schéma.

* en cas de fonction sinusale et nodale altérées, l'AMIODARONE peut entraîner des bradycardies excessives et des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire. Ces effets directs et indirects participent à ces complications.

* en cas de perfusions ou d'administrations veineuses, des baisses tensionnelles sont possibles.

V -LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

L'AMIODARONE est susceptible d'interférer avec d'autres médicaments et en particulier avec ceux utilisés en pathologie cardio-vasculaire : (81)

Médicament associé	Interaction	Précautions d'emploi
Antigoreux	<ul style="list-style-type: none"> • troubles du rythme et de la conduction • torsades de pointe • effet dépresseur cardiaque 	surveillance clinique stricte ou contre-indication
Antiarythmique	<ul style="list-style-type: none"> • torsades de pointe, TV • / taux antiarythmique 	<ul style="list-style-type: none"> • \ dose antiarythmique • surveiller son taux
Anticoagulants (AVK)	<ul style="list-style-type: none"> • / effet anticoagulant par déplacement des liaisons protéiques ? (mécanisme non totalement élucidé) 	<ul style="list-style-type: none"> • \ de moitié dose anticoagulant dès association • surveillance stricte taux de prothrombine
β -bloqueurs	<ul style="list-style-type: none"> • bradycardie • blocs 	contre-indiqués
Digitaliques	<ul style="list-style-type: none"> • bradycardie — / taux digoxine par déplacement site fixation tissulaire, compétition dans l'excrétion du digitalique ou par hypothyroïdisme 	<ul style="list-style-type: none"> • \ dose digitalique dès association • surveillance biologique taux du digitalique
Diurétiques non épargneurs de potassium	<ul style="list-style-type: none"> • risque de torsades de pointe par fuite potassique 	• surveillance clinique et de la kaliémie
Inhibiteurs calciques	<ul style="list-style-type: none"> • bradycardie • blocs 	contre-indiqués
Phénytoïne	<ul style="list-style-type: none"> • // taux sérique de phénytoïne par déplacement liaisons protéiques (?) et inhibition enzymatique 	\ dose phénytoïne

Certaines associations sont possibles à condition de diminuer la dose du produit associé dès le début du traitement et d'en surveiller le taux plasmatique ensuite (anti-coagulants, digitaliques et autres anti-arythmiques).

Pharmacokinetic drug interactions with amiodarone

Concomitant drug	Interaction			Recommended dose correction
	Onset (days)	Magnitude	Duration	
Warfarin	3 to 4	Increases prothrombin time by 100%	2 wk to 4 mo	↓ 1/3
Digoxin	1	Increases serum concentration by 70%	2 wk	↓ 1/2
Quinidine	2	Increases serum concentration by 33%	?	↓ 1/3 (or avoid)
Procainamide	<7	Increases plasma concentration by 55%; NAPA concentration by 33%	?	↓ 1/3 (or avoid)

NAPA = N-acetylprocainamide. (93)

D'autres, comme l'association avec les inhibiteurs calciques, les Béta-bloquants, les anti-thyroïdiens de synthèse (ATS) et les IMAO sont par contre à proscrire (93). Des médicaments hypokaliémants (diurétiques non épargneurs de potassium, laxatifs) ne seront administrés qu'avec prudence car il y a un risque de torsade de pointe. On distingue deux types d'interactions : (102)

Interactions of Amiodarone with Other Drugs.

DRUG	RESULT OF INTERACTION	REFERENCE NOS.
Pharmacokinetic interactions		
Aprindine	Increased aprindine concentration	34
Digoxin	Increased digoxin concentration	35, 38
Flecainide	Increased flecainide concentration	39
Phenytoin	Increased phenytoin concentration	40, 41
Procainamide	Increased procainamide concentration	42
Quinidine	Increased quinidine concentration	3, 42
Warfarin	Increased warfarin concentration and effect	43-46
Pharmacodynamic interactions		
Catecholamines	α - and β -Adrenergic antagonism	47-51
Diltiazem	Sinus arrest and hypotension	52
Propranolol	Bradycardia, sinus arrest	53
Quinidine	Torsades de pointes ventricular tachycardia	3, 54

A - LES INTERACTIONS PHARMACOCINETIQUES :

1) les coumariniques : action majorée avec allongement du temps de Quick (TQ) parfois au double de sa valeur initiale, déstabilisation du TQ indépendamment de son allongement, effet non dose dépendant de mécanismes obscurs (augmentation de l'effet anti-coagulant par déplacement des liaisons protéiques ? Action sur le métabolisme des anti-coagulants ?) (81) (93) (102).

2) les digitaliques : augmentation moyenne de 69 % de la digoxinémie avant stabilisation (93), risque d'intoxication digitalique. Cet effet dose-dépendant est bien corrélé aux valeurs d'amiodaronémie. Le mécanisme évoqué est une diminution de l'élimination tubulaire rénale et digestive de la DIGOXINE (93) (102).

3) d'autres anti-arythmiques : quinidiniques, procaïnamides, flecaïnides : augmentation des taux sériques.

Le mécanisme est mal connu :

- augmentation des taux sériques ?
- interactions des effets électro-physiologiques ?
- les deux ?

B - LES INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES :

1) les anti-arythmiques : indépendamment de l'interaction d'ordre pharmaco-cinétique déjà envisagée, l'association de l'AMIODARONE à certains anti-arythmiques tels que Quinidiniques, DISOPYRAMIDE, MEXILETINE, PROPAFERONE et BEPRIDIL expose à un risque important de torsade de pointe par allongement excessif de l'intervalle QT (93) (102). Une hypokaliémie majore ce risque.

2) les bêtabloquants : l'association d'AMIODARONE et de Bêtabloquants peut entraîner par addition de leurs effets respectifs sympathico-freinateurs non compétitifs et bêtabloquants sélectifs :

- . une dépression de l'activité sinusale,
- . une dépression de la conduction auriculo-ventriculaire,
- . plus rarement, la majoration d'une insuffisance cardiaque latente.

3) les inhibiteurs calciques, en association avec certains inhibiteurs calciques bradycardisants et/ou freinateurs de la jonction auriculo-ventriculaire (DILTIAZEM, VERAPAMIL), l'AMIODARONE peut provoquer des bradycardies importantes voire des pauses sinusales ou majorer un trouble conducteur sous-jacent.

VI - LES EFFETS CARDIAQUES DE L'AMIODARONE

Activité pharmacologique.

Elle est double, associant des propriétés anti-angoreuses à des propriétés anti-arythmiques d'où la place privilégiée de l'AMIODARONE dans le traitement des maladies cardio-vasculaires. (81)

Propriétés antiangoreuses	Propriétés antiarythmiques
<ul style="list-style-type: none"> • ↗ débit coronaire • ↘ consommation O₂ • ↘ résistances vasculaires périphériques • ↘ pression aortique • modifications contractilité myocardique 	<ul style="list-style-type: none"> • effet bradycardisant • effet adrénofréinateur α et β • modifications de la conduction • allongement du potentiel d'action • modification des périodes réfractaires

A - L'AMIODARONE A D'ABORD ETE UTILISEE COMME ANTI-ANGOREUX (1966)

Des études sur l'animal et des études cliniques ont permis de clarifier cette activité de l'AMIODARONE. Elle est capable d'agir à deux niveaux (81) :

1) un effet anti-ischémique

* réduction de la consommation d'oxygène du myocarde.

Chez l'animal, l'AMIODARONE diminue la consommation régionale d'oxygène du myocarde (MVO₂) avec une augmentation de la teneur en oxygène du sang veineux coronaire d'environ 87 % après injection IV de 3 mg/kg et de 22 % après 10 mg/kg avec diminution de la différence artério-veineuse coronaire en O₂. Cette action sur la MVO₂ myocardique est secondaire à la réduction de 3 de ses principaux déterminants :

- la fréquence cardiaque : l'AMIODARONE diminue la fréquence cardiaque de repos et d'effort grâce à ses effets anti-adrénergiques qui vont freiner sans les bloquer les récepteurs Alpha et Béta (40). Il est à noter que ces

effets adrénofreinateurs Alpha et Béta ne proviennent pas d'une interaction avec les récepteurs adrénérgiques mais plutôt semble-t-il d'un blocage de l'activation de l'Adenylcyclase après que le neuro-mé debateur se soit fixé sur son récepteur (102).

Chez l'animal, elle atténue de 50 % la tachycardie provoquée par l'ISOPRENALINE (17) (40).

Chez l'homme, on a rapporté, pour un traitement chronique à doses de 400 mg 5 jours/semaine chez des coronariens subissant une épreuve d'effort, un effet bradycardisant (réduction de 14 % de la fréquence cardiaque) de l'AMIODARONE identique à celui obtenu avec le DILTIAZEM (40).

- la tension pariétale : l'administration intra-veineuse de l'AMIODARONE chez l'animal et l'homme entraîne une baisse des résistances artérielles systémiques (elle réduit de 50 % dans diverses conditions expérimentales les effets de la vasoconstriction provoqués par les catécholamines) (40), une chute de la pression artérielle (81) (168) et donc une diminution de la post-charge, cette action étant attribuée par certains au solvant (40).

- la contractibilité myocardique dont les différents indices sont abaissés (dP/dT force contractile, travail systolique du ventricule gauche) sans diminution du débit cardiaque. Cette diminution de la contractibilité se traduit par une réduction de 12 % de l'index cardiaque et une élévation des pressions de remplissage (52).

* augmentation des apports d'oxygène au myocarde.

Elle est mise en évidence par des études expérimentales sur modèle animal et cliniques chez l'homme (40).

Chez l'animal, il y a augmentation des apports en oxygène au myocarde et du débit coronaire trans-mural.

Chez l'homme, après administration intra-veineuse d'AMIODARONE, il y a augmentation du débit coronaire mesuré par thermodilution et absence de production de lactate durant la stimulation sous traitement (action sur le métabolisme myocardique).

Métabolismes			Activité enzymatique
Glucidique	Lactique	Lipidique	
<ul style="list-style-type: none"> • ralentissement des oxydations cellulaires • / des réserves en substrats énergétiques (glucagon) 	effets variables suivant les individus	inclusions lipidiques lysosomiales (complexes amiodarone/phospholipides membranaires)	→ inhibition de l'ATP ase Na ⁺ /K ⁺ dépendante

Action de l'amiodarone sur divers métabolismes (81)

Plusieurs mécanismes entrent en jeu :

- un allongement de la durée de la diastole supérieur à celui de la systole d'où une augmentation de la durée des perfusions myocardiques.

- une vaso-dilatation coronaire. Des études chez l'animal et l'homme ont montré que l'accroissement du débit coronaire était associé à la diminution importante des résistances coronaires. L'effet coronaro-dilatateur est estimé à 70 % de celui de l'injection intra-coronaire de 6 mg de TRINITRINE.

- une action anti-spastique par freinage alpha-adrénergique, l'AMIODARONE diminue la vasoconstriction provoquée par les catécholamines (168).

2) effets hémodynamiques :

Chez l'animal, à la dose de 10 mg/kg IV, l'AMIODARONE entraîne :

- une augmentation du débit artériel chez le chien anesthésié pendant une durée de 30 minutes.

- une diminution des résistances coronaires de 64 %.

- le débit cardiaque demeure inchangé tandis que le travail du ventricule gauche diminue de 25 % et que les résistances vasculaires totales diminuent de 20 %. La pression artérielle systémique diminue dans les mêmes proportions. L'AMIODARONE provoque un ralentissement de la fréquence cardiaque dont l'amplitude est fonction de la dose. L'ATROPINE n'accélère pas cette bradycardie dont la chute est de 30 % en moyenne pour une dose de 10 mg/kg (40).

Chez l'homme, après une perfusion de 5 mg/kg d'AMIODARONE chez des patients atteints d'une coronaropathie, on a observé :

- une augmentation du débit coronaire et une diminution des résistances coronaires.

- une diminution de la pression artérielle,

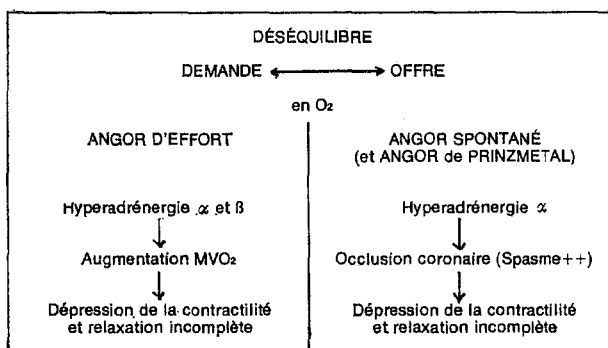
- une augmentation du débit cardiaque.

On ne dispose à notre connaissance d'aucune donnée hémodynamique après administration orale d'AMIODARONE. Il n'a pas été rapporté non plus de modification de la fraction d'éjection isotopique chez des patients non insuffisants cardiaques traités au long cours. Chez l'insuffisant cardiaque, tous les auteurs s'accordent pour reconnaître l'absence d'effets délétères de

l'AMIODARONE par voie orale sur la fonction ventriculaire gauche appréciée par la fraction d'éjection isotopique.

L'originalité de l'AMIODARONE par rapport aux autres anti-angoreux classiques (Bétabloquants ou inhibiteurs calciques qui diminuent tous la consommation du myocarde en oxygène) est son respect de l'inotropisme myocardique et sa réduction de l'hyperadrénergisme Alpha et Béta sans provoquer d'hyperactivité alphaséparactionnelle.

L'AMIODARONE paraît ainsi pouvoir s'attaquer au mécanisme physiopathologique des deux formes d'angor. (168)



B - EFFETS ANTI-ARYTHMIQUES

De très nombreux travaux cliniques (42) (56) (61) (63) (78) (94) (107) (111) (131) (162) ont confirmés l'efficacité de l'AMIODARONE à réduire les troubles paroxystiques (par voie IV ou par doses de charges orales) et surtout à prévenir leur récurrence (traitement oral chronique) tant à l'étage supra-ventriculaire que ventriculaire.

- prévention des récurrences de fibrillation ou flutters auriculaires le plus souvent réfractaires aux autres anti-arythmiques chez plus de 80 % des patients (56).

- dans le syndrome de Wolf-Parkinson-White suppression des tachycardies par une réentrée utilisant la voie accessoire chez 90 à 100 % des patients (56) et des accès de fibrillations auriculaires chez 70 % d'entre eux (56) (61).

- réduction de plus de 80 % des extra-systoles ventriculaires au Holter.
- suppression des récurrences de tachycardies et des fibrillations ventriculaires chez des patients ayant un antécédent de mort subite réuscités,

de thromboses veineuses récidivantes non soutenues ou de thromboses veineuses réfractaires aux autres anti-arythmiques.

L'effet anti-arythmique de l'AMIODARONE persiste plusieurs semaines, 15 à 21 jours après son interruption en grande partie en raison de sa longue demi-vie (94).

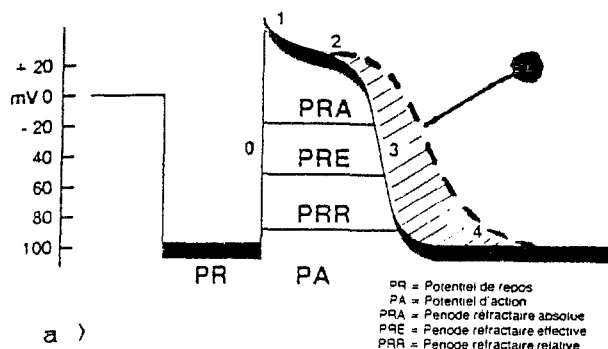
La plupart des études précitées démontrent le faible effet pro-arythmogène, seules quelques observations de thromboses veineuses polymorphes, de torsades de pointe voire de flutters ventriculaires induits par l'AMIODARONE ont été rapportées (127).

L'effet anti-arythmique de l'AMIODARONE dépend de ses propriétés électrophysiologiques cellulaires, de ses propriétés électrophysiologiques sur le coeur in-situ, de son action sur les récepteurs adrénergiques mais peut-être aussi d'interférence avec l'action des hormones thyroïdiennes sur la cellule myocardique.

Comme nous allons le voir, l'importance relative de ces différents facteurs n'est pas connue.

* Les propriétés électro-physiologiques cellulaires (23) (32) (52) (58) (63) (94) (102) (154) (162) :

Les premiers enregistrements de potentiels trans-membranaires (154) sur des cellules de lapins traitées par l'AMIODARONE ont permis d'observer les effets suivants :



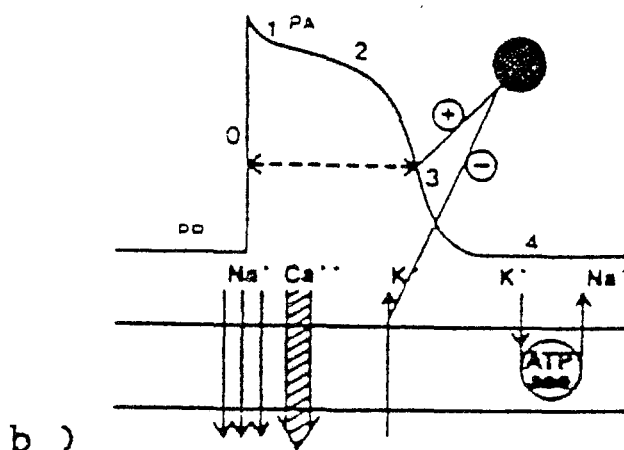
a)

Propriétés électrophysiologiques cellulaires de l'amiodarone
 a) Sur le potentiel d'action.

● = effet de l'amiodarone.

- l'augmentation significative de durée du potentiel d'action,
- aucune modification du potentiel de repos,
- aucune modification de l'amplitude et de la vitesse d'ascension du potentiel d'action.

Ces propriétés ont permis d'individualiser, à côté des quinidiniques et des Béta-bloquants, une nouvelle classe d'antiarythmiques (Classe III de Vaughan-Williams) à laquelle appartient également le BRETYLIUM et le SOTALOL. Le mécanisme responsable consiste en un blocage partiel de la sortie de potassium cellulaire en phase 3 expliquant l'augmentation de la durée du potentiel d'action, l'augmentation des périodes réfractaires et la prolongation de la dépolarisation.



b) Sur les échanges ioniques transmembranaires.

Les travaux de E.M. VAUGHAN-WILLIAMS ont été récemment résumés (52) (151)

Actuellement, il a été mis en évidence par des études (citées par J.W. MASON (102)) effectuées sur des cellules myocardiques animales et des cellules du système His-Purkinje humain, l'existence d'un blocage du canal sodique apprécié par l'amplitude du potentiel d'action. Ce blocage méconnu dans les

premiers travaux a la particularité de ne se produire qu'en période d'inactivation des canaux sodiques (phase 2 et 3).

Quant à l'effet de l'AMIODARONE sur les canaux calciques, il reste inconnu. Donc, si auparavant il semblait que l'effet de l'AMIODARONE se traduisait par une prolongation de la période de repolarisation, il faut à présent lui ajouter un effet dépressif sur les cellules myocardiques et sur la conduction dans le système His-Purkinje. Il est à noter également que ces effets sont plus marqués dans les tissus dépolarisés (tel que le myocarde ischémié) et les tissus ayant une phase 4 raccourcie (tachycardie) et moins marqués en bradycardie, dans les tissus totalement dépolarisés et dans les cellules ayant un potentiel d'action court (cellules auriculaires).

* Les effets électro-physiologiques "in-vivo" : les études chez l'animal mettent en évidence (102) :

- une action anti-fibrillatoire (fibrillation déclenchée par ACONITINE ou ischémie expérimentale),
- une réduction de l'automaticité sinusale et jonctionnelle,
- un allongement des temps de conduction et des périodes réfractaires du noeud auriculo-ventriculaire.

Les deux dernières propriétés peuvent être liées à l'antagonisme partiel Béta-adrénergique et/ou au blocage sodique entrant lent.

Les effets électro-physiologiques chez l'homme (52) :

- sur la fonction sinusale, l'AMIODARONE ralentit l'automatisme sinusal ; le temps de récupération sinusale est prolongé par un effet direct et indirect.
- sur les périodes réfractaires, elles sont allongées dans toutes les structures cardiaques (oreillettes, noeud auriculo-ventriculaire, myocarde contractile et conducteur). De plus, l'AMIODARONE allonge la période réfractaire effective des voies accessoires.
- sur la conduction, une augmentation significative des temps de conduction sino-auriculaire, auriculo-hissien et dans le système de Hiss-Purkinje.

Ces conclusions sont venues à la suite d'études menées chez l'homme dont quelques unes ont permis d'observer les résultats suivants :

- à l'enregistrement électro-cardiographique de surface, après traitement prolongé (126), une diminution de la fréquence sinusale de 10 % à 3 mois, de

15 % à 6 mois, puis un retour à la valeur initiale 4 mois après l'arrêt et un allongement significatif du QT corrigé, maximal en 3 semaines, persistant 4 semaines après arrêt. Paradoxalement, aucun effet sur le QT n'a été observé après administration intra-veineuse à concentrations sériques et myocardiques égales.

- à l'enregistrement endo-cavitaire, après administration intra-veineuse (162), un ralentissement du rythme sinusal, une dépression de la conduction nodale (allongement auriculo-hissien), une conduction intra-nodale non modifiée (His-purkinje constant), un allongement de la période réfractaire efficace auriculaire, un allongement des périodes réfractaires efficaces et fonctionnelles du noeud auriculo-ventriculaire, un allongement de la période réfractaire relative du système His-purkinje et de la période réfractaire efficace ventriculaire.

- une dépression de la conduction intra-myocardique et dans le système His-Purkinje a été découverte plus récemment après administration orale d'AMIODARONE au long cours avec allongement de 15 à 20 % dans le système His-Purkinje (102).

* Interférence avec l'action myocardique des hormones thyroïdiennes.

Plusieurs faits expérimentaux plaident pour l'existence d'une interférence entre l'AMIODARONE et l'action myocardique des hormones thyroïdiennes :

- les effets électro-physiologiques cellulaires de l'AMIODARONE sont indifférenciables de ceux de l'hypothyroïdie (48) et sont prévenus par l'administration concomitante d'hormones thyroïdiennes (154).

- l'AMIODARONE au long cours produit les mêmes effets que la thyroïdectomie sur les potentiels auriculaires et ventriculaires de lapin : allongement uniforme de la repolarisation chez les lapins thyroïdectomisés (82), l'administration de THYROXINE prévient l'allongement de la repolarisation chez les lapins traités par L'AMIODARONE (48) (71).

L'AMIODARONE inhibe la conversion de THYROXINE (T4) en triiodothyronine (T3) dans les cellules extra-thyroïdiennes : in vitro sur les homogénats de rats traités par l'AMIODARONE ou dans des suspensions d'hépatocytes de rats (1). L'existence d'une telle inhibition intra-cellulaire de conversion de T4 en T3 a pu faire évoquer une action anti-arythmique de l'AMIODARONE par "hypothyroïdie cellulaire myocardique" (106) (154).

Cependant, les autres produits iodés notamment les produits de contraste sont totalement dépourvus de propriétés anti-arythmiques chez l'animal (157) ou chez l'homme (105). Il semble donc que l'action T4 T3 inhibitrice, si elle peut

modifier les taux sériques d'hormones thyroïdiennes, n'a pas de rôle dans l'effet thérapeutique de l'AMIODARONE.

Deux hypothèses restent possibles :

- l'état d'hypothyroïdie myocardique peut être obtenu par interférence avec le transport des hormones thyroïdiennes jusqu'à leurs récepteurs (47).

- la capacité de l'AMIODARONE, à entraîner une bradycardie, un allongement du QT et une perte d'excitabilité auriculaire ou ventriculaire en dépit de l'augmentation des taux circulants de la THYROXINE, peut suggérer que l'AMIODARONE rend le myocarde moins sensible à l'action des hormones thyroïdiennes (106) (111). Cette hypothèse semble confirmée par l'étude de P. BECK-PECOZ (8) : une élévation concomitante des taux de T4 et des TSH basales et une stimulation par TRH ne s'observent que chez les répondeurs aux effets anti-arythmiques de l'AMIODARONE pour des valeurs de T3 libre non modifiées par rapport aux non-répondeurs.

* répercussions électro-cardiographiques :

- ralentissement de la fréquence cardiaque,
- allongement de l'intervalle PR
- modification de la repolarisation consistant en un allongement de l'intervalle QT, un aplatissement de l'onde T, une exagération ou une apparition de l'onde U, tous signes représentatifs de la prolongation de la durée de repolarisation ventriculaire. Ces modifications sont suffisamment marquées et caractéristiques pour avoir été appelées "déformations cordaroniques" de la repolarisation. (58)

Electrocardiographic Effects of Amiodarone

	Before Amiodarone	After Amiodarone*	p
Heart rate (beats/min)	72 ± 12	65 ± 11	< 0.001
PR interval(s)	0.19 ± 0.03	0.21 ± 0.04	< 0.001
QRS duration(s)	0.11 ± 0.003	0.12 ± 0.04	< 0.005
QT interval(s)	0.43 ± 0.06	0.46 ± 0.07	< 0.001

* 2 to 6 months after initiation of amiodarone therapy

p = probability.

VII - LES EFFETS THYROIDIENS DE L'AMIODARONE

L'AMIODARONE va entraîner des effets variables sur la fonction et les hormones thyroïdiennes.

On a pour habitude de classer ces effets en deux groupes :

Le premier groupe :

Il représente les conséquences physiologiques observées de façon quasi constante lorsque on engage un traitement à l'AMIODARONE et toujours dans un contexte d'euthyroïdie.

Le deuxième groupe :

Il représente les effets délétères inconstants qui entraînent soit une hypothyroïdie soit une hyperthyroïdie ; nous n'aborderons pas dans cette thèse les hypothyroïdies observées sous traitement à l'AMIODARONE qui représentent 1 à 20 % des dysthyroïdies et dont le mécanisme semble être mieux connu, pour nous attacher aux hyperthyroïdies sous AMIODARONE qui représentent 1 à 5 % des cas et dont le mécanisme est encore parsemé de nombreux points d'interrogation (32).

A - CONSEQUENCES PHYSIOLOGIQUES :

Un traitement par l'AMIODARONE entraîne, de façon quasi constante et sans que le patient ne souffre de dysthyroïdie, une modification des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes. Dans le plasma, différentes hormones thyroïdiennes peuvent être dosées, nous reviendrons ultérieurement sur les méthodes de dosage employées à l'heure actuelle.

Il faut savoir, tout de même, que pourront être dosées dans le plasma :

- la T3 totale (Triiodothyronine) peu liée aux protéines et très vite soustraite au sang.
- la T3 L, en faible quantité, c'est à dire non liée aux protéines plasmatiques, TBG, albumine, TBPA.
- la T4 totale (Tétraiodothyronine ou Thyroxine) la plus abondante dans le sérum sanguin.
- la T4 L, la seule active.
- la TSH (Thyréo Stimulin Hormone) secrétée par la partie antérieure de l'hypophyse.
- la rT3 ou T3 inverse, inactive, produite par la désiodation de T4 par l'enzyme 5 désiodase.

Measurement of thyroid hormones and binding proteins (mean \pm SD) in subjects ($n = 28$) on long-term (109) amiodarone therapy and in controls

	TBG (mg/l)	TBPA (mg/l)	Albumin (g/l)	Total T4 (nmol/l)	Total T3 (nmol/l)	Reverse T3 (nmol/l)	Free T4 (pmol/l)	Free T3 (pmol/l)	TSH (munits/l)
Amiodarone subjects	11.5 ± 2.4	261 [†] ± 27	38.7* ± 4.0	130* ± 27.5	1.9 ± 0.7	2.2 [†] ± 0.7	22.3* ± 6.6	3.9 [†] ± 0.8	3.5 [†] ± 2.2
Control subjects	12.6 ± 1.3	338 ± 55	43.4 ± 4.0	91.6 ± 22.2	1.9 ± 0.4	0.5 ± 0.1	16.4 ± 3.4	6.4 ± 1.5	1.1 ± 0.6

* $P < 0.05$.

[†] $P < 0.001$

Valeurs normales (47)(109)

T4 liée à

T3T 108 \pm 32 ng/dl

++ TBG = Thyroxin Binding
Globulin

T4T 8 \pm 2 μ g/dl

+ TBPA = Thyroxin Binding
Pre-albumin

+ Albumine

RT3 29 \pm 10 ng/dl

TSH 3 \pm 2 μ U l/ml

T3L = 6,4 \pm 1,5 pmol/l

T4L = 16,4 \pm 3,4 pmol/l

TRH est un tri-peptide : pyroglutamyl- histidyl- proline, amide synthétisé par des neurones spécifiques des noyaux supra-optiques et para-ventriculaires de l'hypothalamus et acheminé vers l'éminence médiane où il est stocké. Le TRH gagne l'antéhypophyse par le système porte.

T3 T4 \nearrow récepteurs antéhypophysaires \rightarrow séroTSH.

T4 libre plasma \nearrow T4 dans hypophyse \rightarrow T3 \nearrow TSH \searrow

En résumé, on observe les effets suivants après traitement au long cours par l'AMIODARONE : (153)

Effects of long-term administration of amiodarone on thyroid hormone indices in humans

Index	Effect	Reference
Thyroxine (T ₄)	Increase ++	Pritchard et al. Burger et al. Jonckheer et al. Melmed et al.
Reverse T ₃ (rT ₃)	Increase +++++	Burger et al. Jonckheer et al. Melmed et al.
Triiodothyronine (T ₃)	Decrease +	Pritchard et al. Burger et al. Jonckheer et al. Melmed et al.
Thyroxine-binding globulin	No change	Burger et al. Melmed et al.
Thyroid-stimulating hormone*	Increase +	Burger et al. Melmed et al.

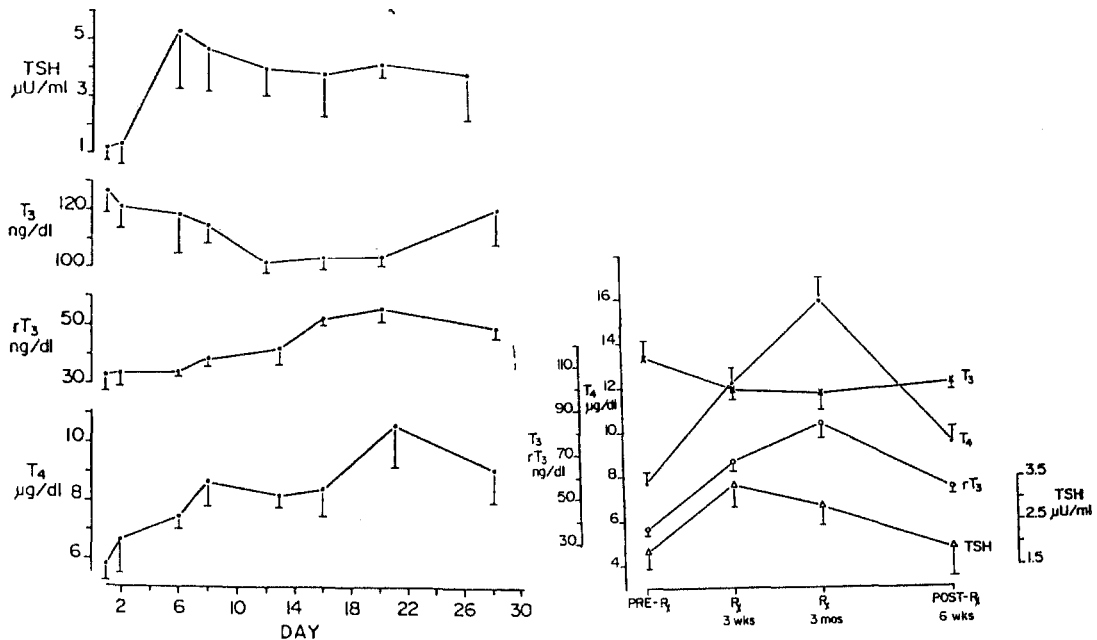
+ → +++++, Magnitude of change, from slight to marked.

*Increase is transient during the early high-dose therapy.

* La triiodothyronine T₃

Sous traitement à l'AMIODARONE on va observer en moyenne une diminution de 20 à 25 % de la T₃ totale plasmatique (16 % pour K. NADEMANEE 1986 (110)).

Cette diminution intervient dans les 2 ou 3 premières semaines du traitement à l'AMIODARONE puis un niveau de T₃ presque stable habituellement à l'intérieur de la normale est alors atteint et persiste après 24 mois de traitement.



Il a été mentionné néanmoins que le taux de T3T sérique pouvait diminuer encore au 10ème mois de traitement (136). Quant à la T3 libre, en général en très faible quantité, elle reste normale chez les patients traités au long cours (69).

* La thyroxine T4

Sous traitement à l'AMIODARONE, on va assister à une augmentation de T4 totale plasmatique d'environ 42 % (110). Cette augmentation s'effectue pendant une durée de 2 à 3 semaines (153) puis on assiste à une stabilisation. On obtient un plateau entre le 1er et 3ème mois (106). Chez 20 à 40 % des patients euthyroïdiens, les taux de T4 dépassent la limite supérieure de la normale (62) (110) (153).

On peut noter également une variation en fonction de l'âge. L'augmentation est plus marquée avant 50 ans et moins après 60 ans (62).

L'index de Thyroxine libre (ITL) et la fraction de T4 (FT4) s'élèvent, parallèlement le taux de thyroxine Binding Globulin (TBG) reste constant ; quant aux taux de Thyroxin Binding Pré-Albumin (TBPA) et d'Albumine, ils vont légèrement diminuer (47).

* La RT3

C'est l'hormone provenant de la désiodation périphérique de T4 par la 5 désiodase en forme inactive RT3.

Sous traitement par l'AMIODARONE, qui va avoir une action d'inhibition sur l'enzyme 5' désiodase (T4 vers T3), on va constater une forte augmentation de RT3 d'environ 172 % (110).

Cette augmentation s'étend sur 4 semaines environ, on note ensuite un état stable (106) (110).

On constate que les deux courbes T4 et RT3 ont des cinétiques proches.

RT3 a été l'objet de nombreux travaux (111) car il semblait jouer un rôle dans le contrôle de l'AMIODARONE, aussi bien comme témoin de l'efficacité anti-arythmique que de l'apparition de certains effets secondaires doses dépendantes de l'AMIODARONE. Mais bien qu'une corrélation, entre les taux de RT3, la toxicité et les effets anti-arythmiques du produit, existe, on ne peut pas déduire que les effets cardiaques de l'AMIODARONE sont directement produits par l'augmentation de RT3 connue pour être une hormone inactive.

L'augmentation ou la diminution de RT3, après changement des doses d'AMIODARONE, montre directement le degré de l'effet biologique de l'AMIODARONE qui paraît bien être en rapport avec des effets anti-arythmiques. On note de plus une variation considérable, dans la mesure de l'hormone d'un laboratoire à l'autre, chacun a besoin d'établir sa propre normale (valeur normale de référence).

Enfin, des augmentations des taux de RT3 dans le sérum peuvent se manifester au cours de maladies systémiques, d'un jeûne ou d'une intervention, situations dans lesquelles l'utilisation de RT3, pour contrôler l'efficacité et la toxicité de l'AMIODARONE, est clairement limitée.

L'usage simultané de médicaments, comme les corticostéroïdes ou les produits bloquants (Béta-adrénergiques), qui altèrent aussi le taux de RT3, est semblé-t-il à confondre avec l'emploi de la technique pour contrôler la thérapie à l'AMIODARONE.

Cependant, une mesure périodique de RT3 peut être cliniquement utilisée pour éviter le développement de certaines complications de la thérapie à l'AMIODARONE (109).

* La TSH (Thyro Stimulin Hormone)

On constate une augmentation rapide de l'hormone thyroïdienne pendant la première semaine de traitement (106) (on passe de 3 μ U/ml à 5 μ U/ml - VN TSH 3 ± 2) (110), suivie d'un plateau à la limite supérieure de la normale pendant plusieurs semaines (126).

A partir du 3^{ème} mois la TSH retourne lentement à ses valeurs de base (Fig. 2, 3 et 5 (106)).

Cependant, la persistance de taux élevés ou une élévation secondaire après plusieurs années de traitement (110) (139) ont été rapportées. Le maintien de taux élevés de TSH est significativement plus fréquent après 60 ans.

* La réponse de la TSH au TRH est extrêmement accrue en dépit de l'élévation de T4 après 4 semaines de traitement ; réponse normale, diminuée voire nulle par la suite (15) (22) (106) (119).

On retrouve une réponse exagérée normale ou nulle, respectivement chez 40 %, 50% et 9 % des patients euthyroïdiens de la série de A. SAN MARTIN (110) et dans respectivement 0 %, 57-76 % , 7-20 % des cas de E. MARTINO (97).

Pour M. STAUBLI (159) une négativation de la réponse au TRH chez l'euthyroïdien annonce la survenue d'une hyperthyroïdie.

* On ne dispose encore à notre connaissance d'aucune étude systématique de grande ampleur sur les modifications de TSH ultra-sensible induites par un traitement au long cours par l'AMIODARONE.

Chez 15 patients la TSH s'élève au 15ème jour et dépasse 4,5 $\mu\text{mol/ml}$ au 30ème jour dans deux cas. (97)

B - LES MECANISMES ENVISAGES ACTUELLEMENT :

A la vue des résultats de nombreuses études, on peut dire que ces modifications précoces ne semblent pas liées :

- à une interférence de l'AMIODARONE avec le dosage des hormones thyroïdiennes (22)
- à des modifications des protéines vectrices puisque des études (47) (110) ont montré que le taux plasmatique de TBG reste constant et que ceux de TBPA et d'albumine sont légèrement diminués (47).
- à la saturation iodée (chaque comprimé de 200 mg d'AMIODARONE apporte environ 75 mg d'iode organique dont 10 % vont être libérés chaque jour et se fixer en partie sur la thyroïde) puisque l'iode seule en grande quantité élève la TSH sans modifier le taux des hormones thyroïdiennes (146).

Actuellement, l'AMIODARONE semble affecter le métabolisme des hormones thyroïdiennes à travers deux mécanismes :

- le premier qui est le plus connu et qui rend compte de l'ensemble des modifications thyroïdiennes est l'inhibition de la 5' désiodase périphérique de type I, qui permet la mono-désiodation de la thyroxine T4 en hormone active T3 (triodo-thyronine) (174) et dégrade la rT3 (3,3',5',T3).

Par ailleurs, on sait qu'il existe deux types d'enzymes :

- la 5' désiodase de type I et II (52) ; l'AMIODARONE bloquerait plutôt l'enzyme de type II (177)

Ceci pourrait expliquer l'élévation des taux de sérum T4 et rT3 aussi bien que la réduction des taux de sérum T3.

Son blocage entraîne :

- une élévation du taux de T4, avec baisse de la clairance métabolique chez l'animal (146), chez l'homme sain (82) et le cardiaque.
- une diminution de production de T3 (146) (Tableau 1)
- une augmentation de la conversion de T4 en rT3, une diminution de la dégradation, et par conséquent une élévation des taux sériques de cette dernière.

- le deuxième serait dû à un blocage des récepteurs nucléaires de T3 qui aboutirait à une inhibition de l'hormone thyroïdienne (109).

- d'autres mécanismes ont été évoqués :

M. LAMBERT (82) -à l'opposé de R. KANNAN (72)- a démontré une augmentation de production de T4 qui peut être considérée comme une adaptation de la glande thyroïde à la baisse du taux de T3 (22).

La diminution de clairance métabolique peut être expliquée par une inhibition par l'AMIODARONE de l'entrée de T4 dans les cellules (79), semblable à l'effet inhibiteur de l'acide iopanoïque sur le transport cellulaire de T4.

Dans la glande hypophysaire, la plus grande source de T3 est celle générée localement par la 5' désiodation de T4, donc l'inhibition de la 5'désiodase de type II est l'une des hypothèses justifiant l'élévation de la TSH par levée du rétro-contrôle (85).

Une autre hypothèse serait la diminution de l'entrée de T3 dans les cellules antéhypophysaires, par blocage des récepteurs à la T3 au niveau des noyaux hypophysaires. (79).

Une altération de la réponse cellulaire à la T3 a été également envisagée (54).

3ème Chapitre

ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES DES HYPERTHYROIDIES A L'AMIODARONE

Les surcharges iodées sont extrêmement fréquentes (plus de 400 spécialités contiennent de l'iode) et dominent largement la pathologie thyroïdienne iatrogénique. Parmi les produits iodés les plus souvent responsables d'une dysthyroïdie iodo-induite, l'AMIODARONE occupe une place de choix puisqu'elle représente 60 % des cas (51). Tous les médicaments contenant de l'iode ont tous potentiellement une action au niveau de la thyroïde. Le tableau ci-joint fait état des principales spécialités françaises contenant de l'iode (Cf tableau 1) (64)

R. LACROIX et Coll (81) ont repertorié tous les effets indésirables de l'AMIODARONE et ont évalué l'importance de chacun d'entre eux. Les dysthyroïdies sont parmi les plus fréquentes. Le tableau ci-dessous nous donne les différents effets indésirables et leur fréquence en %.

Effets indésirables	Fréquence en %	Nature
Oculaires	70 à 100	Dépôts cornéens
Cutanés	10	. photosensibilisation . érythème puis pigmentation ardoisée . lucite ±
Neurologiques	20 1 - 2	. tremblements, ataxie, paresthésie, fatiguabilité . neuropathie
Thyroïdiens	10	. T4↑, T3↓ ou normal, rT3↑, TSH variable
Pulmonaires	1 - 6	. dyspnée, toux, râles crépitants . image pulmonaire intersticielle et/ou alvéolaire diffuse . syndrome restrictif . lymphocytose, polynucléose, neutrophilie, éosinophilie . alvéolite, fibrose . ---> mort (?)
Cardio-vasculaires	1 - 5	. bradycardie . TV, FV, torsade de pointe . blocs . ↓TA
Hépatiques	1	. ALAT↑, ASAT↑, phosphatases alcalines ↑ . hépatomégalie, cirrhose, stéatose, fibrose

Tableau I. Teneur en iode des médicaments			
Spécialités	Principes actifs iodés	Forme d'administration	Teneur en IODE
ANGIOGRAFINE	— Amidotrizoate Méglumine	inj.	306,00 mg/ml
ANUSOL	— Oxyiodure de Bismuth	suppo. pommade	2,90 mg/suppo. 14,40 mg/100 g
ANUSOL à l'hydrocortisone ²			
ASTHMALGINE ¹	— Iodure de Potassium	dragée sol. buv.	61,15 mg/drag. 17,60 mg/ml
ASTHMASEDINE ²	— Iodure de Potassium	sol. buv.	114,65 mg/càc
AXYOL ²	— Iodures d'amidon et de féculé	poudre	35 mg/g
AZEDAVIT ²	— Iodure de Potassium	comprimé	114,65 mg/comp.
BANIKOL VITAMINE B1 ²	— Iodure de Tétraméthylammonium	amp. inj.	5,70 mg/amp.
BETADINE ²	— Polyvinylpyrrolidone iodée	comp. gynéco. gargarisme ovule solution dermique pansement humide pommade tulle compresses solution moussante	25,00 mg/comp. 850,00 mg/100 ml 25,00 mg/ovule 1,00 g/100 ml 35,00 mg/pansement 1,00 g/100 g 25,00 mg/compresse 10 x 10 cm 400,00 mg/100 ml
BETADINE SCRUB ²			
BETASEPTIC ²	— Polyvinylpyrrolidone iodée	pansement	0,022 mg/pansement 72 x 19 mm 0,030 mg/pansement 72 x 25 mm 1,30 mg/bande de 1 m
BILISCOPEINE 100 ml ² BILISCOPEINE 250 ml ²	— Iotroxate de Méglumine	inj.	5,00 g/100 ml 8,00 g/250 ml
CATARIDOL ²	— Iodure de Sodium	collyre	8,45 mg/ml
CEBEVIR ²	— Iododésoxycytidine	collyre pommade opht.	53,90 mg/100 ml 3,60 mg/g
CELOCURINE ²	— Iodure de Suxaméthonium	inj.	466,30 mg/g
CHIBRO-IODO-CALCIQUE ²	— Iodure de Potassium	collyre	3,80 mg/ml
COLCHIMAX ²	— Iodure de Tiémonium	gélule	14,25 mg/comp.
CONTRIX 2B	— Iotaimate de Méglumine	inj.	280,00 mg/ml
CORBIONAX ²	— Amiodarone	inj. comprimé	55,85 mg/amp. 74,55 mg/comp.
CORDARONE ²	— Amiodarone	inj. comprimé	55,90 mg/amp. 74,45 mg/comp.
CRISTOPAL ²	— Iodure de Sodium	collyre	8,45 mg/ml
CUTERPES ²	— Iododésoxycytidine	pommade	3,60 mg/g
GYNQMEL ²	— Lithyronine	comprimé	14,60 mg/comp.
DELBIASE ²	— Iodure de Magnésium	crème comprimé	46,00 mg/g 65,70 mg/comp.
DENORAL ²	— Buzépide Métiiodure	comprimé sirop enfant sirop adulte	0,265 mg/comp. 0,055 mg/càc 0,240 mg/càc
DIOPARINE ²	— Idoheparinate de Sodium	collyre comprimé	2,55 mg/ml 9,00 mg/comp.
DIPROSEPT ²	— Clioquinol	crème	12,45 mg/g

Tableau I (suite)			
Spécialités	Principes actifs iodés	Forme d'administration	Teneur en IODE
DIREXIODE*	— Diiodohydroxyquinoléine	comprimé	134,25 mg/comp.
DUROLIOPAQUE ²	— Monoiodostéarate d'éthyle	inj.	320,00 mg/ml
ELIXIR DUPEYROUX ¹	— Iode	sol. buv.	1,00 mg/ml
ENURETINE vitaminée ¹	— Iodure d'isopropamide	comprimé	0,530 mg/comp.
EPHEIODINE ²	— Iodure de Sodium	sol. buv.	42,30 mg/ml
ERYTHEMYL*	— Iodothymol	pommade	4,60 mg/g
EUTHYRAL*	— Liothyronine — Levothyroxine	comprimé	75,25 µg/comp.
EXTRAIT THYROÏDIEN ²	— Poudre de Thyroïde	comprimé	2,00 µg/mg
FLAXEDIL*	— Triéthiodure de Gallamine	inj.	17,10 mg/ml
FONDIGÈNE ²	— Poudre de Thyroïde	comprimé	2,00 µg/mg
GADUASE ²	— Acide Iodhydrique	sol. buv.	99,20 mg/100 ml
GASTROGRAFINE ²	— Amidotrizoates de Sodium et Méglumine	sol.	370,00 mg/ml
GEL V*	— Idoxuridine	pommade	1,80 mg/g
GEVRAL*	— Iodure de Potassium	comprimé	0,115 mg/comp.
HAMAMELIODE P*	— Iode	sol. buv.	6,7 mg/ml
HEPTAN*	— Iodure de Sodium	inj.	3,80 µg/100 ml
HEXABRIX 320*	— Ioxaglate de Sodium et Méglumine	inj.	320,00 mg/ml
200			200,00 mg/ml
160			160,00 mg/ml
HYTRAST*	— Iopydol — Iopyaone	suspension	500,00 mg/ml
IDUVIRAN*	— Idoxuridine	collyre gel ophtalmique	0,45 mg/g 0,85 mg/g
INADROX*	— Iodure de Sodium	inj.	84,65 mg/amp.
IODAPHYLIN ²	— Iodométhylate d'Étamiphylline	comprimé	30,15 mg/comp.
IODE Oligosol ¹	— Iode	amp. buv. ou inj.	0,025 mg/amp.
IODÉINE ²	— Iodhydrate de Codéine	sirop	59,50 mg/100 ml
IDO-GLUTHIONAL B1 2 %*	— Triméthylidodisulfonium carbonate de Sodium	inj.	0,040 mg/amp.
IDO-RUBIDIUM HORMONAL*	— Iodure de Rubidium — Iodure de Potassium — Iodure de Sodium	collyre	15,27 mg/ml
IODOCOL POS	— Iodure de Potassium	collyre	3,80 mg/ml
IODONE ROBIN ²	— Iode	comprimé gouttes 4 %	20,00 mg/comp. 2,00 mg/gtte
IODORGANINE AUGOT ¹	— Caseine iodée	comprimé	4,30 mg/comp.
IODORGANINE « T » AUGOT	— Poudre de Thyroïde	comprimé	150,00 µg/comp.

Tableau I (suite)			
Spécialités	Principes actifs iodés	Forme d'administration	Teneur en IODE
IODOSORB*	— Cadexomere Iodé	poudre us. ext.	9,00 mg/g
IODUCYL*	— Iodures de Potassium et de Sodium	collyre	40,25 mg/ml
IODURE de POTASSIUM*	— Iodure de Potassium	gélule	229,30 mg/gél.
IOPAMIRON 200* 300 370	— Iopamidol	inj.	200,00 mg/ml 300,00 mg/ml 370,00 mg/ml
KERAFILM*	— Iode	sol. us. ext.	0,20 mg/g
L-THYROXINE*	— Lévothyroxine	inj. comprimé gouttes	63,55 µg/amp. 63,55 µg/comp. 3,18 µg/gtte
LEVOTHYROX*	— Lévothyroxine	comprimé	31,80 µg/comp. 63,55 µg/comp.
LEVURES SORBIC VANADIUM-IODE*	— Iodure de Potassium	amp. buv.	286,60 mg/amp.
LIPIODOL*	— Esters éthyliques des acides gras iodés de l'huile d'œillette	inj.	480,00 mg/ml
LOCARCORTÈNE-VIOFORME*	— Cliaquinol	crème	12,45 mg/g
LOFENALAC MEAD JOHNSON*	— Iodure de Sodium	poudre	31,50 µg/100 g
MAGNOGÈNE*	— Iodure de Magnésium	comprimé sol. buv.	36,50 µg/comp. 22,65 µg/ml
MARINOL*	— Iode	sirop	7,70 mg/càd
NÉO-ANTIGRES*	— Caséine Iodée	dragée	5,00 mg/drag.
NITROL*	— Iode	sol. us. ext.	3,50 mg/100 g
NONAN*	— Iode	inj.	0,038 µg/ml
NUTRIGÈNE*	— Iodure de Magnésium	comprimé	22,80 mg/comp.
OMNIPAQUE 180* 240 300 350	— Iohexol	inj.	180,00 mg/ml 240,00 mg/ml 300,00 mg/ml 350,00 mg/ml
OPO-VEINOGENE*	— Iodure de Sodium	sol. buv.	25,40 mg/ml
PERCUTACRINE THYROXINIQUE*	— Thyroxine	sol. us. ext.	1,30 mg/ml
PHOSCALCIUM*	— Sirop Iodotannique	sirop	8,20 mg/cac
PHOSPHOLINE IODIDE	— Étiohiopate Iodée	collyre	99,35 µg/ml
PLASMARINE*	— Iode	sirop	7,70 mg/c.mes
PNEUMOGÈNE BARBITAL	— Iodure de Potassium — Iodométhylate de Méthénamine	sol. buv. suppo.	14,40 mg/ml 45,00 mg/suppo.
POLYVITAMINES ET OLIGOELEMENTS LEDERLE*	— Iodure de Potassium	comprime	0,114 mg/comp.
QUOTIVIT OE*	— Iodure de Potassium	comprime	0,114 mg/comp.

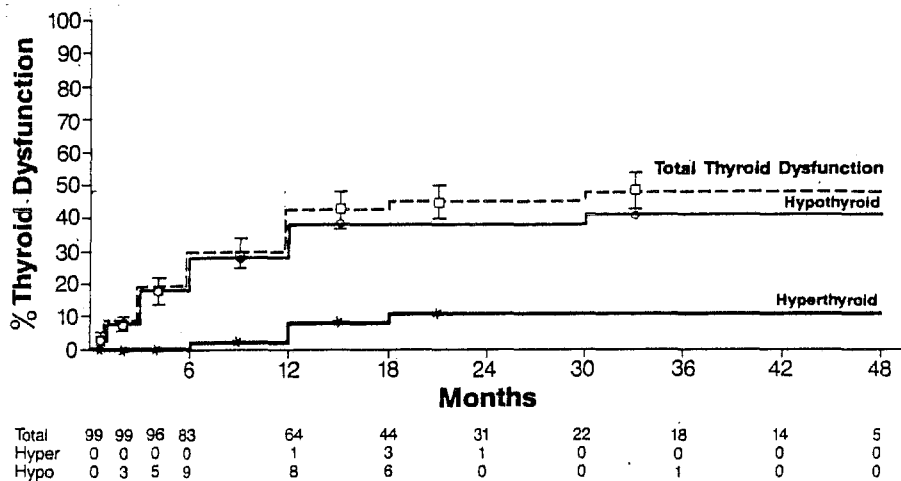
Tableau I (suite)			
Spécialités	Principes actifs iodés	Forme d'administration	Teneur en IODE
RADIOSELECTAN 30 % ⁺ 60 % 76 %	— Amidotrizoates de Sodium et Méglumine	inj.	140,00 mg/ml 290,00 mg/ml 370,00 mg/ml
RYTHMARONE [®]	— Amiodarone	comprimé	75,48 mg/camp.
SOLUBILOPTINE [®]	— Iopodate de Calcium	poudre	3,60 g/sâchet
SOMMIERES AU PENTAVIT B [®]	— Iodures de Sodium et de Lithium	collyre	10,25 mg/ml
STRONGENOL [®]	— Iodure de Sodium	amp. buv.	8,45 mg/amp.
TAN-INTEST [®]	— Sirop Iodotannique	sirop	8,55 mg/câs
TEATROIS [®]	— Acide Triiodoacétique	comprimé	0,214 mg/comp.
TELEBRIX 12 Sodium [®] 30 Méglumine 38 Sodium gastro hystéro	— Ioxitalamate de Sodium — Ioxitalamate de Méglumine — Ioxitalamate de Sodium et Méglumine — Ioxitalamate de Méglumine — Ioxitalamate de Méglumine	inj. inj. inj. sol. buv. et rectale inj. intra-utérine	120,00 mg/ml 300,00 mg/ml 380,00 mg/ml 300,00 mg/ml 250,00 mg/ml
TÉTRAPONGYL [®]	— Poudre de Thyroïde	dragée	100,00 µg/dr.
THIODÉRAZINE vit. B1 [®] FORTE	— Iodazine	sol. buv. inj. comprimé inj.	0,85 mg/gtte 63,75 mg/amp. 12,75 mg/comp. 41,45 mg/amp.
TIÉMOZYL [®]	— Iodure de Tiémonium	inj. capsule suppo.	2,85 µg/amp. 7,10 mg/caps. 14,25 mg/suppo.
TOTAL MAGNÉSIE [®]	— Iodure de Magnésium	comprimé	27,40 µg/comp.
TRACHYL [®]	— Iodure d'Éthylmorphine	comprimé	4,15 mg/comp.
TRANSBILIX [®]	— Adipiodone de Méglumine	inj.	30,00 mg/ml
TRACANA ⁺	— Acide Triiodoacétique	crème comprimé	1,20 mg/g 0,215 mg/comp.
ULTRAVIST 300 [®] 370	— Iopromide	inj.	300,00 mg/ml 370,00 mg/ml
UROGRAPHINES S 50 % ⁺	— Amidotrizoate de Sodium	inj.	300,00 mg/ml
UROVISON ⁺	— Amidotrizoates de Sodium et Méglumine	inj.	324,00 mg/ml
VALDAMYL ⁺	— Circioménol	pastilles tablettes	0,153 mg/past. 0,306 mg/tab.
VASOBRIX 32 ⁺	— Ioxitalamate de Méglumine et de mono-étanolamine	inj.	320,00 mg/ml
VESADOL ⁺	— Buzeptide Méfiodure	comprimé	0,795 mg/comp.
VITA-IODUROL ⁺	— Iodure de Potassium	collyre	172,00 mg/amp.
VITALGINE [®]	— Iode	sol. buv.	1,00 mg/100 ml
VITASEPTINE ⁺	— Iodure de Sodium	collyre	1,14 mg/ml
VIVAMYNE [®]	— Iodure de Potassium	comprime	114,65 µg/comp.

Les dysthyroïdies à l'AMIODARONE consistent soit en une hypothyroïdie soit en une hyperthyroïdie.

D'après R. LACROIX, leur incidence est estimée à 10 % mais en réalité leur fréquence n'est pas connue avec certitude et pour de nombreux auteurs leur importance est un problème à ne pas négliger.

M. LAURENT et Coll (88) ont apprécié la prévalence des dysthyroïdies à l'AMIODARONE en dosant les hormones thyroïdiennes de 200 malades d'un service de Cardiologie recevant cette thérapeutique à la dose quotidienne de 166 mg pendant 3 ans en moyenne : la fréquence des dysthyroïdies représentait 27 % des patients.

Lors d'une autre étude, S.G. ALBERT et Coll (3) ont analysé les paramètres thyroïdiens de 99 patients recevant de l'AMIODARONE chroniquement (tous les sujets ayant été suivis pendant une moyenne de 27 mois). 49 % des patients ont développé un dysfonctionnement thyroïdien après 36 mois de suivi. La figure 1 ci-dessous illustre ces résultats :



La plupart des études estiment l'hypothyroïdie à l'AMIODARONE plus fréquente que l'hyperthyroïdie.

Pour évaluer l'incidence des hyperthyroïdies à l'AMIODARONE, une étude épidémiologique paraît donc intéressante dans la mesure où l'on peut étudier tous les facteurs qui interviennent et qui peuvent la modifier.

I - INCIDENCE DES HYPERTHYROIDIES A L'AMIODARONE

La fréquence des hyperthyroïdies à l'AMIODARONE reste imparfaitement connue et elle varie selon les auteurs de 0 % à 15,3 % avec une moyenne de 3,7 % portant sur 37 études réalisées avec 5883 patients.

Cette fréquence dépend de nombreux facteurs. Elle dépend notamment de la technique de dépistage. En effet, cette incidence semble augmenter avec les années ceci par suite d'un meilleur dépistage notamment avec l'arrivée de nouvelles techniques (dosage direct des hormones libres, TSH ultrasensible) mais aussi vraisemblablement de l'accumulation du produit dans l'organisme. Il est bien connu également que l'AMIODARONE, par suite de son action bradycardisante, diminue la symptomatologie clinique des hyperthyroïdies.

L'âge d'autre part rend le diagnostic clinique difficile, ce qui explique les faibles pourcentages des premières statistiques où la fréquence des hyperthyroïdies était le plus souvent basée sur des dossiers cliniques.

Cette fréquence peut donc changer et ces modifications peuvent être liées entre autre :

- aux critères de diagnostics retenus (cliniques seuls, cliniques et biologiques, mal ou non précisés),
- à la durée du suivi,
- à l'existence ou non d'antécédents thyroïdiens avant le traitement,
- à une surestimation par interprétation erronée des modifications de T4 constantes sous AMIODARONE,
- à une sous-estimation par méconnaissance de formes frustes ou spontanément résolutive,
- à l'importance de l'apport iodé dans la zone géographique concernée.

Auteurs	Réf.	Pays	Patients	H.T.	%
J. A. AMICO	4	USA	26	0	0
M.L. GREENBERG	57	USA	114	0	0
H.L. GREENE	58	USA	70	0	0
N.Z. KERIN	76	USA	31	0	0
B. MC GOVERN	103	USA	80	0	0
S. MELMED	106	USA	15	0	0
T. PETER	117	USA	181	0	0
P.J. PODRID	121	USA	70	0	0
H.H. ROTMENSCH	136	USA	127	0	0
M.D. BRENNAN	16	USA	529	8	1,5
C.J. HAFFAJEE	61	USA	173	3	1,7
J.W. MASON	101	USA	1307	26	2
J.J. HEGER	63	USA	45	1	2,2
E. MARTINO	100	USA	41	1	2,4
K. NADEMANEE	110	USA	76	2	3
R.N. FOGOROS	42	USA	96	3	3,1
G.D. BOROWSKI	14	USA	45	2	4,5
S.G. ALBERT	3	USA	99	5	5
TOTAL USA			3125	51	1,6
J. RODRIGUEZ-ESPINOSA	134	Espagne	18	0	0
M. KOMADJA	77	France	460	17	3,7
L. HARRIS	62	GB	140	2	4,3
A. SAN MARTI	139	Espagne	43	2	4,7
V. FORESTI	44	Italie	46	3	6,5
M. LAURENT	88	France	200	16	8
E. MARTINO	100	Italie	188	18	9,6
E. TISON	161	France	181	20	11,05
R. RUMOLO	137	Italie	50	6	12
J.L. SCHLIENGER	145	France	50	6	12
M. STAUBLI	159	Suisse	44	6	13,6
M. CHEVIGNE-BRANCART	29	Belgique	189	29	15,3
TOTAL EUROPE			1609	125	7,8
D.A. PRITCHARD	126	N.Zélande	12	0	0
C. KASKI	73	Argentine	23	0	0
M.B. ROSENBAUM	135	Argentine	252	2	0,8
J. POSNER	123	Israël	92	2	2,2
W.M. SMITH	155	N.Zélande	242	9	4,1
S. MECHLIS	104	Israël	400	20	5
H.H. NEWNHAM	113	Australie	128	9	7
TOTAL RESTE DU MONDE			1149	42	3,65
TOTAL MONDE			5883	218	3,7

A - RATION IODEE ALIMENTAIRE ET FREQUENCE DES H.T. A L'AMIODARONE :

L'apport quotidien recommandé en iode est de l'ordre de 120 à 150 μg . L'iode est essentiellement apporté par les poissons, les fruits de mer mais aussi par le lait et les produits laitiers.

L'alimentation dans la plupart des pays occidentaux est de nos jours, contrairement à ce que l'on peut penser, souvent insuffisamment riche en iode. En Europe, l'apport en iode est insuffisant et de nombreuses régions en sont déficitaires.

En France, l'apport iodé alimentaire moyen est d'environ 50 à 100 $\mu\text{g}/\text{jour}$ donc à la limite des besoins.

Aux USA, cet apport varie entre 250 à 700 $\mu\text{g}/\text{jour}$.

La molécule d'AMIODARONE étant fortement iodé, un comprimé de 200 mg apporte 75 mg d'iode organique soit selon le pays considéré 100 à 1000 fois la ration alimentaire journalière (dont un dixième environ est libéré quotidiennement par le métabolisme de L'AMIODARONE).

Quelle peut être l'influence de cette molécule riche en iode chez des patients ayant un régime alimentaire quotidien plus ou moins iodé ?

La dispersion des fréquences des dysthyroïdies à l'AMIODARONE pourrait relever de variations géographiques, autrement dit de variation de teneur alimentaire en iode.

L'étude rétrospective de E. MARTINO et Coll (100) montre l'importance de la quantité d'iode alimentaire sur le dysfonctionnement thyroïdien par L'AMIODARONE. La dysthyroïdie à l'AMIODARONE apparaît chez 15 % des patients de Toscane occidentale (Italie) où l'apport iodé est faible et chez 24 % des patients du Worcester aux USA où l'apport iodé est suffisant.

L'hyperthyroïdie est plus fréquente en Toscane occidentale (9,6 %) qu'au Worcester (2 %). Les thyrotoxicoses se développent donc plus fréquemment dans les zones de carence iodée relative.

En Europe, l'hyperthyroïdie est plus fréquente que l'hypothyroïdie dans les complications d'un traitement par l'AMIODARONE en comparaison avec les USA (68).

Notamment, en Belgique, où l'apport iodé quotidien est de l'ordre de 80 $\mu\text{g}/\text{jour}$ (c'est à dire à la limite de la carence), on note dans la région de Liège 15 % d'hyperthyroïdie (contre seulement 9 % d'hypothyroïdie) (165).

Beaucoup d'auteurs sont donc d'accord sur la place importante qu'occupe la ration iodée sur la fréquence des ces hyperthyroïdies à l'AMIODARONE (45).

Cependant, une étude réalisée par A. SAN MARTI et Coll (140) sur 43 patients en Catalogne (Espagne), une zone où l'apport iodé quotidien est faible, montre que l'incidence des hyperthyroïdies à l'AMIODARONE reste faible (4,6 %) par rapport à celle des hypothyroïdies (11,6 %).

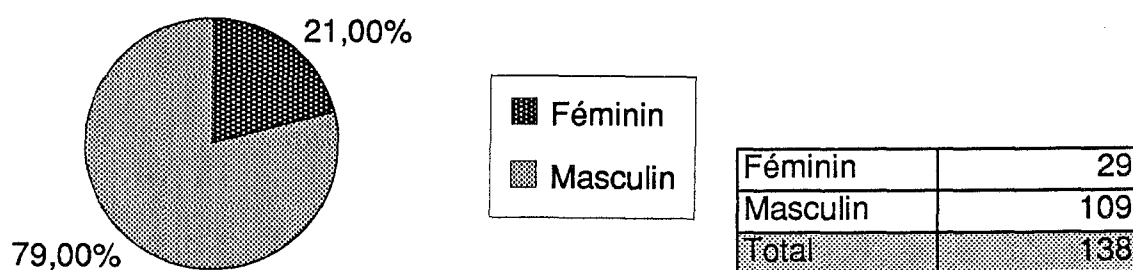
D'après A. SAN MARTI et Coll, il est improbable que la quantité d'iode ingérée dans les différentes zones géographiques soit en relation avec la fréquence des hyperthyroïdies à l'AMIODARONE.

Pourtant, la fréquence des hyperthyroïdies calculée sur l'ensemble des 18 études réalisées aux Etats-Unis est voisine de 1,6 % alors qu'elle est nettement plus élevée dans les 12 études européennes : 7,8 % (Cf Tableau 2).

Comme le montre E. MARTINO et Coll, il y a donc bien un lien entre la prise d'iode alimentaire et le dysfonctionnement thyroïdien durant un traitement chronique par l'AMIODARONE.

B - SEXE ET AGE DES PATIENTS :

* Le sexe est connu chez 138 patients (sur 218) hyperthyroïdiens recevant de l'AMIODARONE.



Sur 25 études, où au moins 1 cas d'hyperthyroïdie est diagnostiqué, seulement 7 études sont exploitables et/ou donnent le sexe ratio M/F des patients traités par l'AMIODARONE et celui des patients hyperthyroïdiens.

(N.B. : 2 études celle de L. HARRIS (62) et de E. MARTINO (100) aux USA observent des cas d'hyperthyroïdie uniquement chez des hommes donc inexploitable sur le sexe ratio).

Equipe d'Etude	Sexe ratio M/F des patients traités par l'AMIODARONE	Sexe ratio M/F des patients hyperthyroïdiens
M. KOMADJA (77)	1,75	1,83
V. FORESTI (44)	3,18	2
E. TISON (161)	1,48	5,7
M. CHEVIGNE-BRANCART (29)	2,7	4,8
E. MARTINO (97)	1,11	2
M. STAUBLI (159)	2,38	5
H.H. NEWNHAN (113)	1,23	3,5
Moyenne :	1,97	3,55

Or, si l'on tient compte de la prédominance de la population masculine liée au type de pathologie motivant la prescription d'AMIODARONE (l'insuffisance coronaire notamment) qui est deux fois plus nombreuse, le sexe ratio M/F des patients hyperthyroïdiens est de l'ordre de 1,8. Ce chiffre se rapproche de celui cité par G. STRAUCH et Coll (160) qui est de 1,7.

Une étude de E. MARTINO et Coll (97) réalisée sur 58 patients hyperthyroïdiens recevant de l'AMIODARONE donne un rapport M/F = 1,23.

La plupart des auteurs s'accordent donc à dire que la prévalence des hyperthyroïdies à l'AMIODARONE est plus élevée chez les hommes que chez les femmes, mais aussi que cette distribution selon le sexe est inverse de la maladie de Basedow. Cette répartition est différente également des hyperthyroïdies iodo-induites qui donnent un rapport M/F = 1 mais l'hyperthyroïdie induite par l'iode se produit plus fréquemment chez les hommes ayant une thyroïde normale antérieurement (45) (166).

Une seule étude, celle de J.L. WEMEAU et Coll (173) donne un sexe ratio M/F = 0,2 parmi 13 patients hyperthyroïdiens sous AMIODARONE.

* L'âge :

Les patients traités par l'AMIODARONE semblent être plus âgés que ceux présentant une hyperthyroïdie à ce traitement.

10 études parmi les 37 retenues donnent à la fois l'âge moyen des patients traités par l'AMIODARONE et celui de ceux présentant une hyperthyroïdie :

Age moyen des patients traités par l'AMIODARONE (1316 patients) :

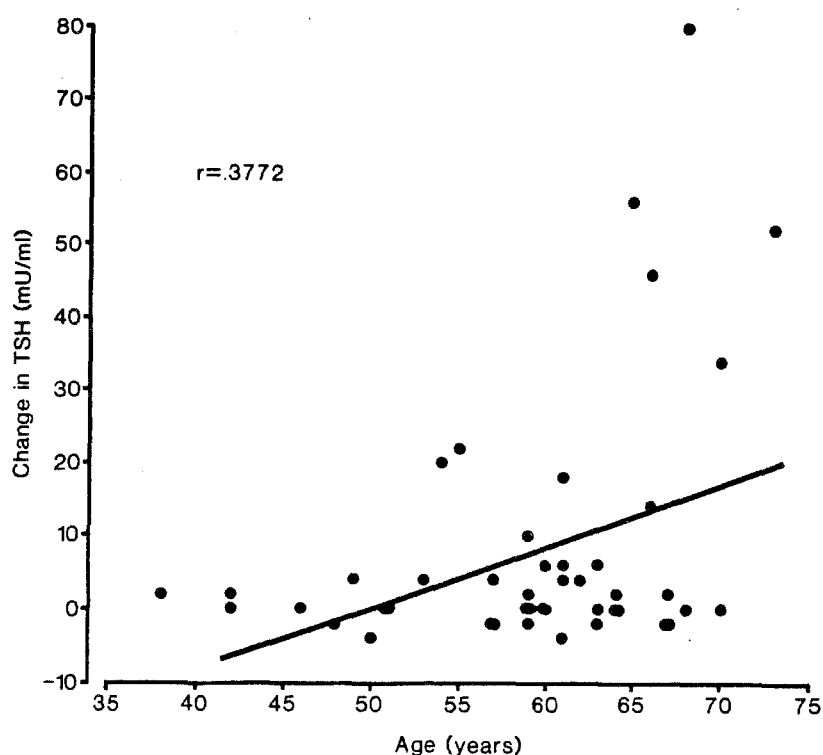
59,3 ± 5,6 ans

Age moyen des patients hyperthyroïdiens à l'AMIODARONE (112 patients) :
 $56,5 \pm 8,0$ ans.

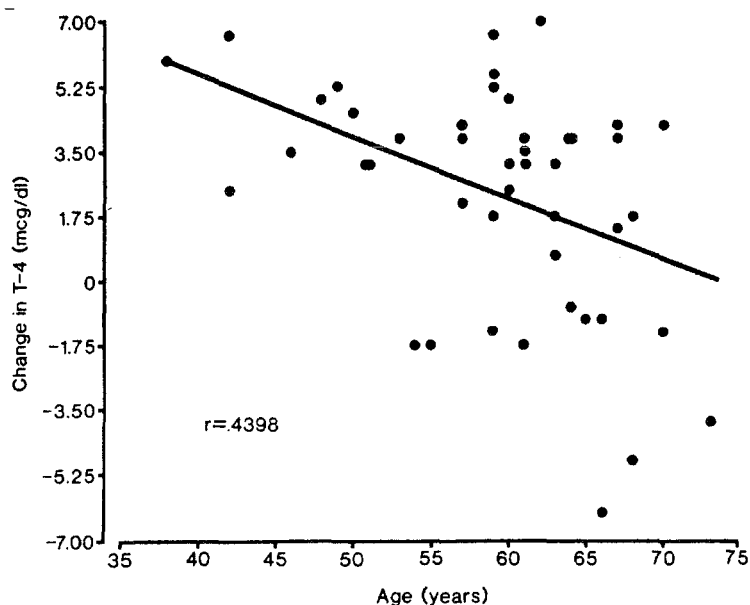
G.D. BOROWSKI et Coll (14) ont établi des corrélations entre l'âge des patients sous AMIODARONE, les taux de TSH et de T4 et les variations de TSH et de T4. Cette étude a été réalisée chez 45 sujets tous euthyroïdiens avant le traitement par l'AMIODARONE.

Les résultats montrent :

- une augmentation des taux de TSH, ainsi que les variations de ces taux avec l'âge (correlation entre la variation des taux de TSH et l'âge chez 45 patients recevant de l'AMIODARONE),



- une diminution des taux de T4 ainsi que les variations de ces taux avec l'âge (correlation entre la variation des taux T4 et l'âge chez 45 patients recevant de l'AMIODARONE),



- une diminution des taux de T3 avec l'âge.

D'après cette étude, les patients plus jeunes que 50 ans ont, sous AMIODARONE, des taux plus élevés :

- . de T4 (13,9 versus 10,1 $\mu\text{g/dl}$ soit 178,9 versus 130 nmol/l),
- . dans les variations de T4 (4,8 versus 1,2),
- . de T3 (177,3 versus 148,8 ng/dl soit 2,72 versus 2,28 nmol/l),

que les patients de plus de 60 ans.

En revanche, aucune différence n'est notée avec les patients âgés entre 50 et 60 ans et les deux autres groupes mentionnés plus haut.

Or, chez les sujets âgés euthyroïdiens ne recevant pas l'AMIODARONE (89), la T3 et la T3 libre sont abaissées mais pas la T4 totale et/ou libre.

On peut donc considérer que l'âge élevé ne semble pas être un facteur de risque pour le développement d'une hyperthyroïdie sous AMIODARONE.

Cependant, M. GUIBOUT et Coll (59) ont souligné la gravité de l'hyperthyroïdie induite par l'AMIODARONE chez le grand vieillard. En effet, parmi 33 patients âgés de plus de 65 ans (âge moyen $75,8 \pm 7,8$ ans), traités pour une hyperthyroïdie induite par l'AMIODARONE entre 1983 et 1989, 8 (soit près de 25 %) décèderont dans les deux mois suivant l'instauration du traitement (7 sur 8 sont âgés de 83 à 90 ans).

L'hyperthyroïdie à l'AMIODARONE peut survenir à tout âge, des cas ayant été rapportés également chez l'enfant par P. COUMEL et Coll (31).

Cette étude effectuée chez 135 enfants âgés en moyenne de 10 ans et traités par l'AMIODARONE pour arythmie a révélé 2 cas d'hyperthyroïdie. Cependant, il existerait moins d'effets secondaires chez l'enfant qui tolérerait mieux

l'AMIODARONE que l'adulte. Ceci semble être dû à une métabolisation plus rapide du produit chez l'enfant que chez l'adulte.

C - ANTECEDENTS THYROIDIENS :

Tous les auteurs sont unanimes sur le fait qu'il existe une proportion importante de patients hyperthyroïdiens sous AMIODARONE ayant des antécédents thyroïdiens le plus souvent méconnus.

Dans la plupart des études, les antécédents thyroïdiens ne sont pas mentionnés, un simple dosage d'hormones thyroïdiennes normal est souvent requis avant l'introduction de l'AMIODARONE.

Le pourcentage de ce type de patient reste donc mal connu. Il est certain que tous les antécédents thyroïdiens (goitre euthyroïdien, hypothyroïdie, hyperthyroïdie ...) contre-indiquent un traitement par l'AMIODARONE. Cette contre-indication ne semble toutefois pas absolue.

En effet, dans une étude réalisée par J. BEKAERT (10) 14 des 131 patients traités par l'AMIODARONE avaient un antécédent thyroïdien. Seul un patient hyperthyroïdien à l'état basal aggravait son hyperthyroïdie sous AMIODARONE. Cependant, l'hyperthyroïdie à l'AMIODARONE peut survenir chez des patients n'ayant aucun antécédent de dysfonctionnement thyroïdien même familiaux et avec un statut thyroïdien normal avant le traitement. Parmi les 37 études retenus (Cf tableau 2), seules quelques études entrent dans ce cadre : la fréquence de développer une hyperthyroïdie pour ces patients varie entre 0 % (134) et 15,3 % (29).

En ce qui concerne l'incidence des hyperthyroïdies à l'AMIODARONE chez des patients euthyroïdiens biologiquement et cliniquement avant l'introduction de l'AMIODARONE (avec ou sans antécédents thyroïdiens familiaux), 9 études en font état parmi les 37 retenus. Le tableau suivant cite les études ainsi que leur pourcentage respectif d'hyperthyroïdie et ceci quelle que soit la région géographique concernée.

Equipe d'étude	Patients euthyroïdiens avant traitement	Fréquence d'hyperthyroïdie.
L. HARRIS (62)	140	2
M.D. BRENNAN (16)	529	8
M. CHEVIGNE-BRANCART (29)	81 (parmi 189)	12
J. RODRIGUEZ-ESPINOSA (134)	18	0
D.A. PRITCHARD (126)	12	0
S. MELMED (106)	15	0
J.A. AMICO (4)	26	0
R. RUMOLO (137)	50	6
G.D. BOROWSKI (14)	45	2
Total :	916	30

soit 3,3 %

Cette fréquence de 3,3 % reste encore élevée, et un bilan thyroïdien complet avant traitement reste indispensable (avec notamment dosage de la TSH ultrasensible - Cf Chapitre 6).

Pour ce qui est des données biologiques, les concentrations plasmatiques de thyroxine et de TSH totales n'ont pas de valeurs prédictives d'après S.G. Albert et Coll (3). Celle du test au TRH reste très discutée : d'après M. STAUBLI (159), les patients ayant une réponse nulle ou basse sont exposés au risque de développer une thyrotoxicose pendant le traitement. Pour S.G. ALBERT (3), l'absence de réponse de la TSH ou de la TRH n'est pas prédictif. L'absence ou la présence d'anticorps anti-thyroïdiens ne semble pas préjuger au développement d'une hyperthyroïdie (3). Cependant, ce paramètre sera repris avec plus de précision dans le Chapitre 4 "physiopathologie des hyperthyroïdies induites par l'AMIODARONE".

D - DUREE DU TRAITEMENT :

Pour M.D. TRIP (163), la probabilité cumulée de survenue est nettement plus inférieure à 18 mois (0,025) qu'à 48 mois (0,355).

Selon J.W. MASON (101), plus la durée du traitement par l'AMIODARONE est longue (donc plus la dose cumulée est importante), plus il existe certains types d'effets secondaires notamment pulmonaires.

Cependant, dans cette même étude, il n'y a pas de corrélation entre la durée du traitement et l'incidence des dysfonctionnements thyroïdiens (hypo ou hyperthyroïdie). G.D. BOROWSKI et Coll (14) ne notent aucune influence significative de la durée du traitement par l'AMIODARONE sur l'incidence des

dysthyroïdies. Il n'existerait qu'une corrélation entre les taux de T4 et de rT3, et la durée du traitement par l'AMIODARONE. Ces taux augmenteraient proportionnellement avec la durée du traitement. Parmi les 37 études retenues (Cf Tableau), 8 études européennes (29), (44), (62), (77), (100), (134), (137), (159), 13 études américaines (14), (16), (42), (57), (58), (60), (63), (100), (101), (103), (110), (117), (136) et 4 études du reste du monde (113), (123), (135), (155) font état de la durée du traitement et de l'incidence des hyperthyroïdies à l'AMIODARONE.

D'après ces 25 études, il n'existerait aucune corrélation entre la durée du traitement et la fréquence des hyperthyroïdies et ceci quelle que soit la région géographique concernée (Europe, USA ou autre partie du monde).

E - DOSE D'AMIODARONE :

Contrairement à d'autres effets indésirables de l'AMIODARONE (notamment les dysfonctionnements hépatiques, les dépôts cornéens, les troubles neuromusculaires ...), les hyperthyroïdies ne sont pas doses dépendantes (136). Il n'existe aucune corrélation entre la fréquence des hyperthyroïdies et les doses d'entretien (3), (29), les doses cumulatives (3), (14), (73), (101), (110) et les taux d'amiodaronémie (14), (61), (62). On peut remarquer à ce sujet que 4 séries utilisant les doses moyennes les plus importantes :

- 200 à 800 mg/jour, n = 181 patients (117),
- 572 ± 283 mg/jour, n = 70 patients (58),
- 200 à 1200 mg/jour, n = 23 patients (73),
- 600 à 1200 mg/jour, n = 15 patients (106),

ne comportent aucun cas d'hyperthyroïdie. Selon M. KOMADJA et Coll (77) le fait que la dose cumulée soit significativement plus élevée dans les hyper et les hypothyroïdies souligne le rôle de la surcharge iodée chronique dans le déterminisme de cet effet secondaire. Cependant, aucun cas d'hyperthyroïdie n'a été observé chez 23 patients ayant reçu approximativement 7366 g d'AMIODARONE pendant 5 ans de traitement (73).

F - ASSOCIATION DE L'AMIODARONE A D'AUTRES ANTI-ARYTHMIQUES

Dans l'étude de S.G. ALBERT et Coll (3) il n'existe aucune différence en ce qui concerne le pourcentage d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie entre les patients

prenant l'association PHENYTOINE-AMIODARONE et les patients recevant uniquement de l'AMIODARONE (le taux de dysfonctionnement thyroïdien, au bout de 36 mois, est de $55 \% \pm 13 \%$ chez les patients prenant l'AMIODARONE et la PHENYTOINE contre $49 \% \pm 6 \%$ chez les patients sous AMIODARONE seule).

H.H. ROTMENSH et Coll (136) n'ont noté aucun cas d'hyperthyroïdie que ce soit chez les patients traités par l'AMIODARONE ou chez ceux traités par l'association DIGOXINE-AMIODARONE ou BétaBloquant-AMIODARONE.

G - PATHOLOGIES CARDIAQUES :

La nature de la cardiopathie sous-jacente ne constitue pas un facteur prédictif d'hyperthyroïdie à l'AMIODARONE (3), (14).

Conclusion :

De nombreuses études épidémiologiques se sont attachées à définir une population à haut risque de développer une hypo ou une hyperthyroïdie lors du traitement par l'AMIODARONE.

Si certains facteurs prédictifs d'hypothyroïdie ont effectivement été mis en évidence (âge élevé, sexe féminin, présence d'anticorps anti-thyroïdien, TSH basale élevée), ceux favorisant l'hyperthyroïdie restent mal connus.

Le seul facteur de risque réellement démontré de l'hyperthyroïdie à l'AMIODARONE reste la présence d'antécédents thyroïdiens (pathologie thyroïdienne évolutive, ancienne, personnelle ou familiale). Ces antécédents thyroïdiens seront donc à rechercher avant la prescription d'AMIODARONE par des données cliniques mais aussi biologiques (Cf Chapitre 4).

Cependant, d'après cette étude épidémiologique, on peut tirer le profil type du malade hyperthyroïdien à l'AMIODARONE : il s'agit d'un homme le plus souvent, âgé en moyenne de 56 ans, habitant préférentiellement l'Europe et ayant des antécédents thyroïdiens familiaux ou personnels.

Cette étude épidémiologique n'a qu'une valeur statistique car au total, la survenue d'une hyperthyroïdie à l'AMIODARONE reste un évènement actuellement imprévisible.

II - DATE DE SURVENUE DE L'HYPERTHYROIDIE A L'AMIODARONE

Sur les 25 études (parmi les 37 du tableau 2) ayant au moins un cas d'hyperthyroïdie, seulement 8 citent la durée moyenne de survenue des cas d'hyperthyroïdie à l'AMIODARONE (3), (16), (29), (63), (104), (113), (123), (137). Leur survenue se fait habituellement dans les deux premières années de traitement (moyenne 23 mois - extrême 1 mois à 5 ans). Cependant, l'hyperthyroïdie peut se déclarer plusieurs mois après l'arrêt de l'AMIODARONE :

- dans l'étude de S. MECHLIS et Coll (104), un patient a développé une hyperthyroïdie 4 mois après l'arrêt de l'AMIODARONE,
- dans l'étude de M. CHEVIGNE BRANCART et Coll (29), 17,2 % des patients hyperthyroïdiens le sont devenus durant les 6 premiers mois qui ont suivi l'arrêt du traitement à l'AMIODARONE,
- dans l'étude de H.H. NEWNHAM et Coll (113) un patient a développé une hyperthyroïdie 5 mois après l'arrêt de l'AMIODARONE,
- dans l'étude de E. TISON et Coll (161) deux patients ont développé une hyperthyroïdie dans les mois qui ont suivi le sevrage du traitement par AMIODARONE.

Un follow-up thyroïdien (ou suivi) au-delà de l'arrêt de l'AMIODARONE s'impose donc.

III - PRONOSTIC DES HYPERTHYROIDIES A L'AMIODARONE

Le pronostic des hyperthyroïdies à l'AMIODARONE est considéré comme bon en règle générale.

12 études font état de l'évolution des patients hyperthyroïdiens à l'AMIODARONE (3), (16), (29), (42), (62), (77), (104), (113), (137), (155), (159), (161). Sur 128 patients hyperthyroïdiens, l'euthyroïdie a été réellement obtenu chez 100 patients soit près de 80 % (les 28 autres ont soit été exclus involontairement du suivi, soit sont décédés ou soit aucun traitement n'a été bénéfique).

Le retour à l'euthyroïdie :

- est spontanée après arrêt seul de l'AMIODARONE ; c'est le cas chez 49 % des patients,

- est obtenue à l'aide d'un traitement médicamenteux chez 38 % des patients (32 % avec des anti-thyroïdiens de synthèse sans AMIODARONE et 6 % avec l'association anti-thyroïdiens de synthèse-AMIODARONE),
- s'est effectuée grâce à la chirurgie chez 7 % des patients,
- est apparue chez 3 % des patients en diminuant les doses d'AMIODARONE,
- a été obtenue chez 3 % par un traitement qui n'a pas été cité.

4ème CHAPITRE

PHYSIOPATHOLOGIE DES HYPERTHYROIDIES INDUITES PAR L'AMIODARONE

La première description de six cas d'hyperthyroïdie induite par l'iode a été faite par le Genevois COINDET en 1821, un an après l'introduction de l'iode dans le traitement du goître endémique (cette publication a précédé les descriptions classiques de l'hyperthyroïdie par GRAVES (1835) et Von BASEDOW (1840).

Néanmoins, ce n'est pas avant le début du siècle (BREUER en 1900) que de nouveaux cas d'hyperthyroïdie induits par l'iode ont lieu dans des zones déficientes en iode, et sont nommés "Jod-Basedow".

En 1926, HARSTOCK met en doute la continuation de la prophylaxie iodée des goîtres aux Etas Unis, en montrant l'augmentation de l'incidence et de la mortalité par hyperthyroïdie.

Dès 1972, des cas d'hyperthyroïdie sont décrits chez des patients traités par des médicaments iodés (iodure de potassium, agents de contraste, etc...). La première description de l'hyperthyroïdie induite par l'AMIODARONE a été faite par JONCKLEER et Coll. (70) en 1973 ; depuis, les mécanismes physiopathologiques des hyperthyroïdies induites par l'AMIODARONE restent en partie méconnus, bien que de très nombreux travaux leur aient été consacrés. Cette molécule iodée induit des perturbations du métabolisme thyroïdien, et dans les cas d'hyperthyroïdie, l'hyperhormonémie thyroïdienne va avoir entre autre une répercussion sur le système cardio-vasculaire, sa cible d'origine.

Plusieurs mécanismes plus ou moins complexes ont été incriminés dans le déclenchement d'une hyperthyroïdie au cours d'un traitement par AMIODARONE. Chacun d'entre eux ne peut à lui seul expliquer cet effet iatrogène, ils sont tous complémentaires les uns des autres.

I - EFFETS DE BASE DE L'AMIODARONE SUR LES HORMONES DE L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE.

Il est bien connu que l'AMIODARONE entraîne de façon constante et en dehors de toute hyperthyroïdie, des modifications nettes des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes.

Comme cela a déjà été cité dans le 2ème Chapitre (VII - Effets thyroïdiens de l'AMIODARONE), tous les auteurs sont unanimes sur le fait que l'AMIODARONE augmente les taux sériques de T4 totale et libre (avec baisse de la clairance métabolique), ainsi que ceux de T3 reverse (= 3, 3', 5' T3 métabolite de la T4 biologiquement inactif) et diminue ceux de la T3 (triiodothyronine) hormone la plus active au plan biologique. Ces variations ne sont pas liées à une interférence de l'AMIODARONE, avec le dosage des hormones thyroïdiennes (160), ni à une modification de la concentration ou de l'affinité des protéines vectrices des hormones thyroïdiennes (106), ni à la saturation iodée (109).

L'AMIODARONE inhiberait la 5' désiodase de type I, enzyme qui catalyse la transformation de T4 en T3 et de la T3 reverse en 3-3'T2 dans les cellules hépatiques, rénales, cardiaques, et d'autres cellules parenchymateuses. L'AMIODARONE inhiberait aussi partiellement l'entrée de T4 dans les cellules (41) (166).

L'élévation transitoire de l'hormone thyroïdienne TSH pendant la première semaine de traitement s'expliquerait par l'action de l'AMIODARONE sur l'inhibition de la 5' désiodase de type II présente dans l'hypophyse (la T3 hypophysaire provient pour une proportion importante de la désiodation de la T4 totale).

II - EFFET DE LA SURCHARGE EN IODE SUR LA SYNTHÈSE et LA LIBÉRATION DES HORMONES THYROÏDIENNES

Il est certain, et tous les auteurs sont d'accord sur ce point, que la surcharge iodée joue un rôle essentiel dans la physiopathologie des hyperthyroïdies à l'AMIODARONE.

Comme cela a été souligné maintes fois, l'iode organique représente 37 % du poids de la molécule d'AMIODARONE, et 10 % de cet iode organique sont libérés dans la circulation sous forme d'iodure. L'apport quotidien en iode d'un patient traité par 200mg d'AMIODARONE est de l'ordre de 5 à 10 mg (100 fois les apports alimentaires en Europe). La concentration plasmatique en iode serait ainsi multipliée par 40 (166).

Or, d'après J. UNGER (165) les réserves d'iodure essentiellement au sein de la colloïde sont d'environ 9 mg dans la population belge, de quoi assurer les besoins iodés pendant plus de 150 jours.

S. MECHLIS (104) a déterminé la quantité d'iode dans la thyroïde (par fluorescence aux rayons X) chez 91 patients traités par 400mg/jour d'AMIODARONE. La quantité d'iode intrathyroïdienne chez les patients développant une thyrotoxicose était plus importante que celle des patients euthyroïdiens (74 ± 8 mg versus 37 ± 15 mg). De plus, après arrêt de l'AMIODARONE, le retour à l'euthyroïdie correspond à la diminution de la surcharge iodée au sein de la thyroïde, chez les patients hyperthyroïdiens (cette quantité a diminué de moitié 3 mois après l'arrêt de l'AMIODARONE).

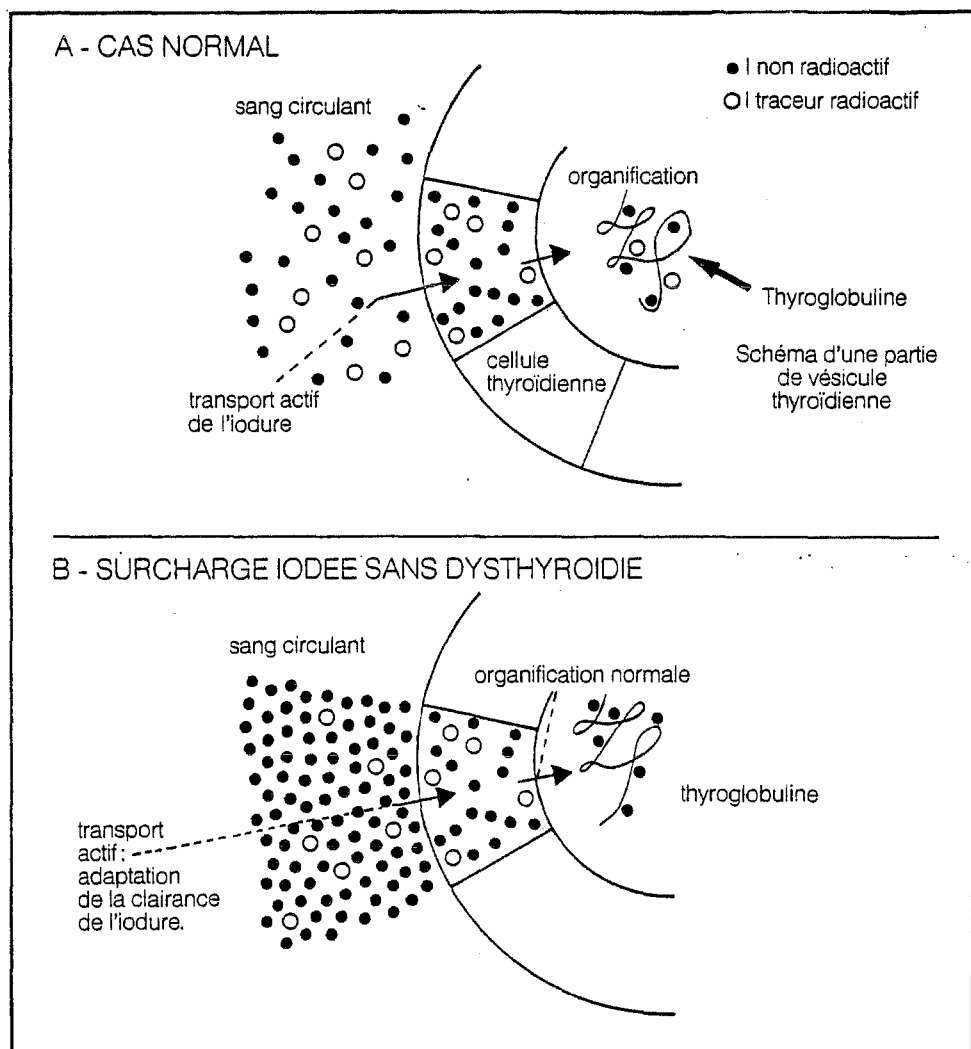
Comment se réalise l'autorégulation de la thyroïde lors d'une surcharge iodée ?

L'autorégulation de la glande thyroïde par l'iodure permet d'éviter une production d'hormones thyroïdiennes proportionnelle à l'apport iodé. Les mécanismes d'adaptation sont bien connus du fait de multiples études sur divers produits iodés.

- une faible surcharge iodée (< à 500 µg/jour) entraîne une augmentation de la synthèse et du stock d'hormones.
- une surcharge plus importante (> à environ 2 mg/jour) entraîne une diminution de la captation d'iodure autrement dit la thyroïde diminue sa clearance de l'iodure de façon à ne faire rentrer que la quantité d'iodure nécessaire à la synthèse hormonale.

. Cet effet s'accompagne d'une diminution de l'organification c'est à dire son incorporation à la molécule de thyroglobuline, la matrice sur laquelle est fixée T4 et T3. Il y a donc dépression de la synthèse hormonale : c'est l'effet WOLFF CHAIKOFF.

Cet effet est transitoire et disparaît spontanément malgré la poursuite de l'administration d'iodure : c'est l'échappement de l'effet WOLFF CHAIKOFF qui est lié à une diminution du transport de l'iodure, réduisant la concentration intrathyroïdienne en iode ; l'inhibition de l'organification est levée, et la synthèse hormonale reprend. Le transport de l'iodure rapidement inhibé en terme de clairance thyroïdienne est cependant augmenté en valeur absolue. Après plusieurs jours de traitement, la production thyroïdienne de T4 est diminuée probablement en raison d'une inhibition transitoire de la sécrétion hormonale par l'iodure (l'augmentation de la captation absolue d'iodure et la diminution de la sécrétion aboutissent à une augmentation du pool iodé intrathyroïdien, mais aussi d'iodure sanguin et d'iode hormonal lié à la T4).



Transport actif de l'iodure et surcharge iodée (89)

On parle de dysthyroïdie (hypo ou hyperthyroïdie) quand il y a échec d'adaptation à la surcharge iodée. L'absence d'échappement -ceci est bien connu- conduit à l'hypothyroïdie. Dans l'hyperthyroïdie à l'iode (et donc à l'AMIODARONE), l'iode en excès exerce un effet inhibiteur insuffisant sur la synthèse et sur la sécrétion hormonale.

Certaines circonstances favoriseraient et ainsi pourraient expliquer en partie le développement de l'hyperthyroïdie lors d'une surcharge iodée.

A - LE ROLE D'UNE DYSTHYROIDIE PRE-EXISTANTE EST MAINTENANT BIEN DOCUMENTE (4) (160)

* Préexistence d'une pathologie thyroïdienne patente. Un traitement par l'AMIODARONE peu aggraver une thyrotoxicose ou déclencher une rechute chez des patients basedowiens ou ayant des nodules toxiques. Ces observations sont actuellement rares, car un antécédent d'hyperthyroïdie constitue une contre-indication au traitement par l'AMIODARONE.

* Dans le cas de la préexistence d'une pathologie thyroïdienne latente, un traitement par l'AMIODARONE peut provoquer des formes traditionnelles d'hyperthyroïdie à l'iode chez des patients ayant des goîtres nodulaires contenant des nodules autonomes. Ceci s'observe chez des patients présentant des goîtres anciens et vivant dans une zone de carence iodée (100)(130).

* Enfin, chez certains patients, une atteinte innée du fonctionnement thyroïdien est possible. L'apport d'iode à doses pharmacologiques pourrait entraîner une augmentation des hormones thyroïdiennes à cause d'une réduction du seuil de sensibilité de l'effet WOLFF-CHAIKOFF (104) (115) (144) (165).

Toutefois, l'hyperthyroïdie lors du traitement par l'AMIODARONE peut se produire en l'absence de toute pathologie thyroïdienne préexistante personnelle ou familiale (Cf. 3ème Chapitre : Epidémiologie).

B - ROLE D'UNE CARENCE IODEE SUIVIE D'UN APPORT MASSIF D'IODE :

La seule étude systématique qui ait été faite est celle de E. MARTINO (100) où la fréquence des hyperthyroïdies à l'AMIODARONE est ~~plus~~^{moins} élevée dans la zone non carencée en iode (Worcester - Massachussets) que dans la zone de carence iodée relative (Ouest Toscane) (9,6 % versus 2 %)

L'étude épidémiologique décrite auparavant va dans le même sens. Il semblerait que quand une glande carencée en iode en reçoit brutalement, elle le capterait , et le stockerait de façon plus importante, l'hormonosynthèse croîtrait et dans quelques cas aboutirait à une hyperthyroïdie.

Cependant, l'hypothèse métabolique selon laquelle la surcharge iodée serait seule responsable de l'hyperthyroïdie en raison d'une synthèse et d'une sécrétion hormonales accrues rend difficilement compte de certaines observations cliniques et biologiques :

- Dans l'étude de M. CHEVIGNE-BRANCART (29) , l'hyperthyroïdie ne survient que 3 ans après l'instauration d'un traitement dans 25 % des cas.

- J. UNGER (166) fait état de certaines études où le contenu intrathyroïdien en iode chez les patients hyperthyroïdiens et euthyroïdiens sous AMIODARONE est identique.

- Dans l'étude de N.H.NEWNHAM (113) les taux moyens de thyroglobuline sérique chez les 9 patients hyperthyroïdiens à l'AMIODARONE ($91 \pm 37 \mu\text{g/ml}$) est plus élevée que ceux des 17 patients euthyroïdiens (avec hyperthyroxinémie) ($13,7 \pm 3,2 \mu\text{g/ml}$).

Or, d'après J. UNGER (167) il n'y a pas de raison de suspecter une augmentation de la synthèse et de la sécrétion de thyroglobuline dans une forme de thyrotoxicose iodée. En effet, la sécrétion de thyroglobuline est contrôlée par la concentration de TSH. Dans les hyperthyroïdies, il y a diminution de TSH ce qui aboutit au niveau de thyroïdes non autonomes à une diminution de la concentration sérique de thyroglobuline.

La concentration sérique de thyroglobuline pourrait en fait d'après J. UNGER (167) être la clef du mécanisme de la thyrotoxicose à l'AMIODARONE. Il semblerait que cette augmentation de thyroglobuline sérique soit la

conséquence d'un dommage causé par l'AMIODARONE au sein du follicule thyroïdien (Cf. Chapitre 5 : Histologie).

M. LAMBERT (83) a récemment rejoint cette hypothèse. En effet, 3 de ses patients hyperthyroïdiens ont selon lui présenté des signes cliniques et/ou biologiques d'une lésion de la thyroïde par l'AMIODARONE. D'après lui, les principaux arguments suggérant cette hypothèse sont :

- . une douleur de la thyroïde (1 cas)
- . une augmentation transitoire de la thyroglobuline (3 cas)
- . une phase d'hypothyroïdie transitoire ou persistante (2 cas).

- Selon L. HARRIS (62) l'AMIODARONE aurait elle-même une action au niveau de la thyroïde, bien qu'in vitro les études n'aient montré aucune altération du transport actif de l'iode, de son organification, ou de la désiodisation de l'iodothyrosine. Cependant, l'AMIODARONE se concentrerait en partie dans la glande thyroïdienne. En effet, dans une étude post-mortem, les concentrations d'AMIODARONE et de désethyl-amiodarone (son métabolite) aurait été retrouvées dans une glande thyroïde chez un patient à des taux respectifs de 15 mg/kg et 92 mg/kg.

- D'autre part, un effet auto immun propre à l'AMIODARONE est possible.

III - MECANISME AUTO-IMMUN

L'induction d'une pathologie auto-immune thyroïdienne par l'AMIODARONE est une hypothèse séduisante mais encore très controversée en ce qui concerne les hyperthyroïdies. En effet, on sait déjà depuis longtemps que la toxicité pulmonaire de l'AMIODARONE est liée à un processus auto-immun et que la rapidité d'action du traitement corticoïde est identique dans les hyperthyroïdies à l'AMIODARONE et certaines fibroses pulmonaires.

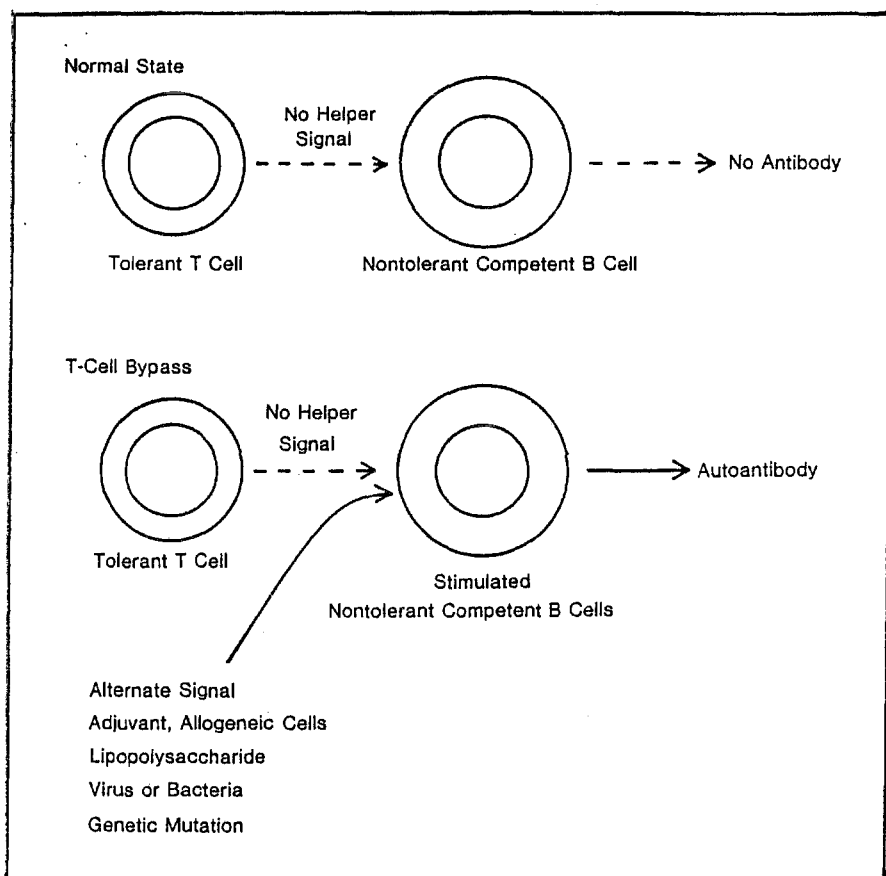
Qu'en est-il des hyperthyroïdies ?

A - COMMENT S'INTERPRETE LA REPOSE IMMUNITAIRE DANS LES THYROIDITES AUTO-IMMUNES ?

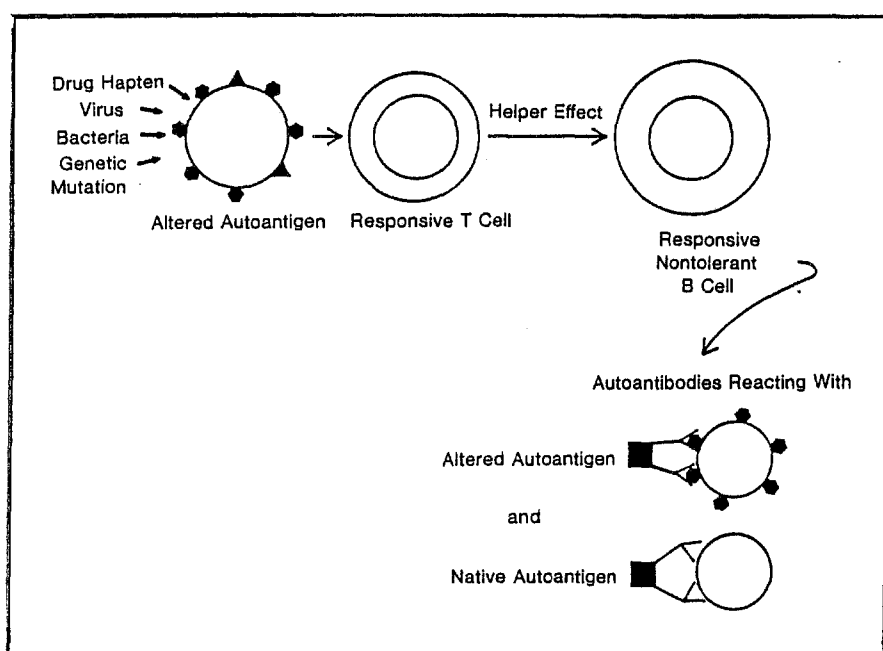
Quels sont les concepts généraux ?

Les principales théories et mécanismes des thyroïdites auto-immunes (thyroïdite d'HASHIMOTO ou Maladie de BASEDOW) ont été récemment décrites par R.M. NAKAMURA (112).

Dans toutes les maladies auto-immunes, il existerait un désordre au niveau de la régulation et de l'interaction des lymphocytes T et B en réponse à une stimulation antigénique. Il y aurait notamment au niveau des cellules T un dysfonctionnement de la régulation entre l'activité des lymphocytes HELPER et cytotoxiques (suppresseurs). Et là, de nombreux mécanismes sont en cause dont la plupart sont parfois encore mal connus. Il faut savoir qu'à l'état normal, de nombreux auto-antigènes existent (notamment la thyroglobuline, TSH, ...) une exposition prolongée à ces antigènes provoque une tolérance des lymphocytes T et les lymphocytes B produisent des auto-anticorps contre ces antigènes circulants.



Cependant, dans les thyroïdites auto-immunes, certains auto-antigènes seraient altérés par différents facteurs (médicaments, virus, bactéries, mutations génétiques) ce qui induirait une réponse des cellules T. Ces lymphocytes T stimuleraient les lymphocytes B par un effet HELPER. Ces dernières produiraient à leur tour des auto-anticorps dirigés à la fois contre les auto-antigènes altérés mais aussi contre les auto-antigènes natifs. Il semblerait qu'une déficience génétique au niveau des lymphocytes T soit à l'origine de cet effet.



B - QU'OBserve-T-ON DANS LES HYPERTHYROIDIES A L'AMIODARONE ?

1) L'iode lui-même serait responsable de certains phénomènes auto-immuns :

- En effet, l'administration de grandes quantités d'iode à des hamsters carencés en iode a provoqué des infiltrats lymphocytaires thyroïdiens (43).

- T.C. EVANS (38) a montré que l'injection chronique d'iode et d'extraits thyroïdiens à des chiens induit des formes de thyroïdite auto-immune.

- M. SAFRAN et Coll (138) ont répertorié tous les mécanismes selon lesquels un excès d'iode alimentaire ou non pourrait provoquer une stimulation de l'auto-immunité thyroïdienne chez l'homme :

L'iode :

- stimulerait les lymphocytes B avec augmentation de la production d'immunoglobulines,
- augmenterait l'activité des lymphocytes dirigées contre les antigènes thyroïdiens spécifiques,
- stimulerait l'activité de la myéloperoxydase (témoin de l'activité du processus de macrophagie) de cellules épithéliales thyroïdiennes, de leucocytes et de macrophages. L'augmentation de la présentation de l'antigène par les macrophages pourraient détruire la thyroglobuline et augmenteraient ainsi la production des anticorps antithyroglobuline (la forte teneur en iode augmenterait l'immunogénicité de la thyroglobuline),
- pourrait transformer des thyrocytes normaux en thyrocytes antigéniques.

2) Pour ce qui est de l'AMIODARONE, le mécanisme auto-immun des hyperthyroïdies reste complexe.

* Certains auteurs (159) ont rapproché l'hyperthyroïdie à l'Amiodarone de la maladie de Basedow. Dans la maladie de Basedow, l'hyperthyroïdie est induite par des auto-anticorps circulants stimulant directement les récepteurs thyroïdiens de la TSH (TSI : immunoglobulines stimulant la thyroïde) augmentant ainsi la synthèse de T3 et T4 qui freinent à leur tour celle de TSH

D'après l'étude de A.P. WEETMANN et Coll. (171), l'hyperthyroïdie à l'AMIODARONE ne serait pas due aux anticorps stimulant la thyroïde. En effet, aucun patient hyperthyroïdien n'a développé des anticorps stimulant la thyroïde (TSI). Cependant, pour R.L. KENEDY (75) la sensibilité de la méthode de détection de ces immunoglobulines est essentielle et pourrait expliquer le fait que certaines études (dont celle de A.P. WEETMANN et Coll.) n'en détectent pas, contrairement à celles citées de OMRI-DELANGEN. Il semblerait que celles utilisant des cellules thyroïdiennes humaines soient plus spécifiques que celles utilisant des cellules animales.

S.L. RABINOWE(128) a mis en évidence chez un patient initialement euthyroïdien, l'apparition d'un antigène (antigène Ia = Ag Ia) à la surface de ses lymphocytes T lors du développement d'une hyperthyroïdie à l'AMIODARONE et sa disparition après retour à l'euthyroïdie. Cependant, ces

lymphocytes possédant l'Ag la s'exprimant chez un pourcentage important de cellules T coïnciderait aussi avec le développement d'une classique maladie de Basedow mais ne serait pas spécifique de celle-ci. En effet, cet Ag la est retrouvé lorsque les lympho T sont activés.

* Le processus auto-immun, s'il existe, ne semble pas faire intervenir constamment les anticorps anti-thyroïdiens (anticorps anti-microsomes, anticorps anti-thyroglobuline, anticorps stimulant la thyroïde (TSI)) :

- en effet, dans l'étude de A.P. WEETMANN (171) la moitié des patients ont des anticorps antithyroïdiens avant traitement à l'AMIODARONE.

- dans l'étude V. FORESTI (44) les anticorps anti-microsomes sont retrouvés chez 9,7 % des patients euthyroïdiens à l'AMIODARONE, mais chez aucun des patients hyperthyroïdiens.

- dans les observations n°1, 2 et 5 (Cf Chapitre 8), les anticorps anti-thyroïdiens sont négatifs dans ces 3 cas d'hyperthyroïdie grave.

- dans la thyroïdite d'HASHIMOTO, il y a présence d'anticorps anti-thyroglobuline et d'anticorps anti-microsome. Cependant dans l'hyperthyroïdie à l'AMIODARONE, les anticorps anti-microsome (44) (171) et/ou les anticorps anti-thyroglobuline (118) (171) ne sont pas toujours retrouvés. Ils sont parfois présents après l'arrêt prolongé de l'AMIODARONE (118).

- ces auto-anticorps thyroïdiens ne seraient présents uniquement que chez les patients hyperthyroïdiens à l'AMIODARONE ayant un désordre thyroïdien pré-existant (goître diffus toxique ou goître toxique multinodulaire) (99).

* D'autres anticorps, les anticorps anti-AMIODARONE sont retrouvés en forte quantité chez 5 des 10 patients hyperthyroïdiens à l'AMIODARONE (66). Ces anticorps anti-AMIODARONE sont découverts chez des patients ayant ou non des anticorps anti-thyroglobuline.

L'immunogénicité de l'AMIODARONE serait due à sa structure complexe et à sa fixation importante sur certaines protéines notamment l'albumine. La relation entre les anticorps anti-AMIODARONE et la réponse auto-immune n'est pas claire. De plus, ces anticorps sont retrouvés lors d'autres effets indésirables à l'AMIODARONE (photosensibilité, vascularite, etc...), et ne sont pas nécessairement impliqués dans la pathogénèse de certains de ces effets. Cependant, leur taux élevé suggère la présence d'une forte réaction immunitaire.

* Au niveau de l'immunité cellulaire :

De nombreux auteurs s'accordent à dire que l'AMIODARONE aurait une action propre au niveau de l'immunité cellulaire et notamment au niveau des lymphocytes T (128) (171). Parmi 9 patients explorés par S.L. RABINOWE (128), 6 (dont un hyperthyroïdien) ont une augmentation des sous-groupes T4 (Helper) et T8 (cytotoxiques) .

Cependant, d'après M. SAFRAN (138), il est difficile de savoir si c'est l'AMIODARONE elle-même qui est responsable des modifications, des proportions cellulaires, ou l'iode issu de la métabolisation.

En conclusion, le fait que l'hyperthyroïdie à l'AMIODARONE pourrait résulter d'une thyroïdite auto-immune est une hypothèse plausible. Cependant, ce phénomène auto-immun n'expliquerait la survenue de ces hyperthyroïdies que dans quelques cas seulement.

En effet, une étude récente de R. OLGUN (114) a comparé les taux d'anticorps anti-thyroïdiens et les antécédents familiaux de dysthyroïdies de :

- 140 patients traités à l'AMIODARONE (13 cas d'hyperthyroïdies et 11 cas d'hypothyroïdies),

- 23 patients ayant une thyroïdite auto-immune (Basedow ou HASCHIMOTO)

- 55 sujets témoins

Leur conclusion a montré que les dysthyroïdies à l'AMIODARONE (hyper et hypothyroïdie) apparaissent chez des patients ayant un désordre auto-immun génétique pré-existant dont l'Amiodarone n'était que le révélateur.

Ce désordre génétique porterait comme pour les thyroïdites de BASEDOW ou d'HASHIMOTO sur le système HLA, en particulier sur la subrégion DR.

5ème CHAPITRE

HISTOLOGIE DES HYPERTHYROIDIES A L'AMIODARONE

Malgré l'antériorité de notre pays dans la prescription de l'Amiodarone, c'est à J.A. CARNEY, Pathologiste de la Mayo Clinic, qu'il est revenu de publier la première description des lésions thyroïdiennes associées à une thyrotoxicose induite par cette thérapeutique en 1987 (24) (156) ; description basée sur 4 puis 6 cas reconnus parmi 99 patients opérés pour thyrotoxicose entre 1980 et 1986.

Ces chiffres sont de nature à souligner le caractère exceptionnel du recours à la chirurgie comme moyen thérapeutique bien que des cas d'évolution mortelle aient été rapportés en FRANCE à partir de 1981 (90).

Ces 7 patients opérés à GRENOBLE, nous ont permis de disposer d'un matériel d'étude relativement exceptionnel.

I - ETUDE MACROSCOPIQUE

Dans 5 cas sur 7 (cas 1,2,5,6,7) la thyroïde pesait 12 à 16 g ce qui correspond à la moitié environ du poids normal de la glande. Elle était revêtue d'une capsule d'aspect normal, parcourue de vaisseaux de faible calibre, sustentue par un parenchyme homogène, ferme jusqu'à la dureté, conservant le montage trachéal.

A la coupe, le parenchyme était pâle, de contact sec ; des plages fibreuses claires enserraient des foyers un peu plus colloïdes. Le tableau d'ensemble était celui d'un organe atrophique avec composante fibreuse.

L'une des glandes (cas 3), est apparue macroscopiquement normale : 32 g, symétrique, homogène, de teinte et de consistance habituelle.

La thyroïde du cas n° 4 s'est différenciée en tous points, se présentant comme un goître inhomogène de 44 g. Les vaisseaux capsulaires étaient dilatés, traduisant l'existence d'un flux sanguin important.

Quelques formations micronodulaires de 4 à 8 mm ainsi qu'un nodule dense, peu colloïde , médiolobaire droit de 20 x 15 mm étaient observés au sein d'un parenchyme souple de consistance normale, exempt de fibrose.

II - ETUDE HISTOLOGIQUE, ULTRASTRUCTURALE ET IMMUNO-HISTOCHEMIQUE.

Les lésions élémentaires ont été parfaitement décrite par A. CARNEY (24) et retrouvées à l'identique dans 6 sur 7 des cas grenoblois, à l'exception du cas n° 4. On observe en association :

A - DES LESIONS DEGENERATIVES DES VESICULES A TOUS LES STADES EVOLUTIFS :

Une vésicule de structure normale sur une partie de sa circonférence peut présenter une dysjonction du pôle inférieur de quelques cellules épithéliales et de la basale qui en est l'élément organisateur.

Ceci survient toujours en liaison avec une infiltration de cellules lymphoïdes à partir du tissu de soutien conjonctivo-vasculaire. La basale rompue, fragmentée, disparue, les cellules vésiculaires perdent leur polarité , dégénèrent, s'agrègent parfois en éléments syncytiaux identiques aux "cellules géantes plurinucléées" de la thyroïdite de DE QUERVAIN, et s'accumulent dans la lumière vésiculaire. Les vésicules atteintes sont souvent vides de colloïde. Les cellules lymphoïdes qui ont franchi la basale se mêlent aux cellules épithéliales dégénératives et achèvent avec elles leur cours évolutif.

Parallèlement à la disparition de l'épithélium vésiculaire , progresse une fibrose cicatricielle qui, de proche en proche, "gomme" le parenchyme fonctionnel. . Malgré une tendance à la confluence, les lésions gardent essentiellement un caractère multifocal, offrant d'amples variations d'intensité.

B - DES VESICULES QUIESCENTES :

Il s'agit de larges vésicules à contenu colloïde abondant et dense, bordées par un épithélium plat sans activité de résorption. Elles représentent le contingent dominant.

C - DES VESICULES ACTIVES :

Présentes isolément ou par petits groupes, elles se distinguent par un revêtement épithélial cylindrique bien organisé résorbant une colloïde pâle de faible densité. L'épithélium d'une ou plusieurs vésicules peut présenter des plissements hyperplasiques.

D - LA FIBROSE :

Elle est mutilante, progressant avec les destructions vésiculaires, sans respect de la trame de l'organe. Elle est infiltrée d'éléments lymphoïdes en nombre modéré, ne se regroupant pas en follicules, au rebours de ce qui s'observe dans la thyroïdite de HASHIMOTO et la maladie de BASEDOW.

III - COMMENTAIRES

Ces atteintes rendent bien compte de l'atrophie accompagnée de fibrose macroscopiquement évidente dans 5 des 7 cas de la série grenobloise. Elles étaient de même nature dans le cas n° 3 mais variaient dans leur intensité avec une atteinte fibreuse minime qui gardait à la glande un aspect normal.

Il est intéressant de souligner que le degré d'altération tissulaire n'est pas corrélé à la durée du traitement ni à la quantité d'AMIODARONE absorbée puisque les patients 1 et 3 égaux à cet égard (traités 18 mois avec ingestion de doses correspondant à 30g d'iode), avaient l'un une thyroïde de 16 g, l'autre de 32 g.

Des collapsus vésiculaires isolés, réunissant l'ensemble des lésions élémentaires décrites, y compris la participation lymphoïde, mais sans l'induction de fibrose sont d'observation courante en pathologie thyroïdienne

et n'ont donc pas de valeur spécifique. Cependant, l'association à la fibrose modérément inflammatoire, mutilante, en foyers à cette dominante de vésicules quiescentes, dans un contexte de thyrotoxicose, compose un tableau histologique unique et parfaitement identifiable.

L'étude ultrastructurale illustre particulièrement bien les remaniements qui affectent la zone basale de l'épithélium des vésicules atteintes. La membrane plasmique des cellules épithéliales, à leur pôle basal, de rectiligne devient plicaturée ; ses contours sont épousés par la lamina densa qui se double de dépôts de matériel protéique en plaques d'épaisseur irrégulière, d'aspect floconneux finement granuleux qui contiennent des granules plus denses et des microfibrilles collagènes.

Ce matériel qui relève vraisemblablement des composés de la matrice extracellulaire, quoique sous une présentation anormale, est associé à des massifs de structures enchevêtrées microtubulaires de 10 à 15 μ m de diamètre. Leur identité n'est pas résolue : dépôts d'immunoglobulines ?

De tels dépôts n'ont pas été identifiés en immunofluorescence ; dépôts pré-amyloïdes ? précurseurs de la fibrose cicatricielle ?

En immunofluorescence, à l'opposé de ce que nous avons observé dans les thyroïdites de HASHIMOTO, et les glandes Basedowiennes, il n'a pas été mis en évidence de dépôts d'immunoglobulines, IgA, IgG, ou IgM, dans les basales vésiculaires ou vasculaires. Par contre, la présence de dépôts de C3 dans les parois des capillaires et veinules, et parallèlement dans les basales de vésicules altérées, témoigne d'une inflammation non spécifique prolongée.

L'étude des sous-populations lymphocytaires fait apparaître la participation mixte de lymphocytes B et T, ces derniers se répartissant en T4 et T8 en proportions comparables.

TABLEAU HISTOLOGIQUE PARTICULIER DU CAS N° 4

Seul goître de 44g parmi les 7 glandes étudiées, son parenchyme était le siège d'une hyperplasie diffuse et adénomateuse dont la lésion principale était un adénome microvésiculaire immature, de type foetal, probablement dénué d'activité fonctionnelle.

Le parenchyme homogène, extra-nodulaire, portait tous les caractères histologiques de la maladie de Basedow : hyperplasie épithéliale, hypertrophie cellulaire, vésicules de résorption, colloïde fine, infiltrats

lymphoïdes groupés en follicules de faible surface, absence de collapsus vésiculaires.

La physiopathogénie de la thyrotoxicose dans ce cas est probablement à considérer différemment.

Quant à celle des cas "classiques", elle a été amplement développée au Chapitre IV, nous n'y revenons donc pas.

6ème CHAPITRE

LES HYPERTHYROIDIES A L'AMIODARONE. LES MOYENS DE DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE AVANT ET AU COURS DU TRAITEMENT PAR L'AMIODARONE.

I - INTRODUCTION

Avant que le laboratoire BEHRING en 1984 (94) diffuse sur le marché international le nouveau dosage de l'hormone Thyroestimulante hypophysaire -TSH- (dosage immuno-radiométrique ultra-sensible de la TSH), qui allait provoqué des bouleversements profonds tant sur les concepts du diagnostic thyroïdien que sur la mise en oeuvre des thérapeutiques, le dépistage d'une pathologie thyroïdienne antérieure à la prise d'AMIODARONE ^{était} ~~est~~ effectué par la recherche systématique de facteurs de risque thyroïdiens soit en pratique celle d'une pathologie thyroïdienne présente ou passée (goître, nodule, thyrotoxicose) et les données cliniques étaient considérées comme habituellement très suffisantes et n'étaient complétées qu'en cas de doute par un dosage des hormones thyroïdiennes (T3, T4) et de TSH.

Le dépistage biologique uniquement n'était pratiquement jamais effectué vu la faible rentabilité diagnostique et le coût des bilans hormonaux thyroïdiens.

Dans la mise au point de G. STRAUCH (1986) (160), reprise par J.L. WEMEAU (1986) (173), le dépistage des signes cliniques de dysthyroïdie est ordinairement suffisant avant la prescription d'AMIODARONE où lors de la surveillance du traitement.

La notion d'une pathologie familiale sans que le sujet soit cliniquement affecté est un facteur de risque discuté.

La mise en évidence d'anomalie infraclinique de la régulation sécrétoire ou de l'immunité thyroïdienne sont d'une complexité incompatible avec la pratique courante (160).

Tous ces troubles sont autant de contre-indications au traitement par l'AMIODARONE mais il faut faire la part des choses car bien souvent le traitement par l'AMIODARONE est indispensable (affections cardiaques rebelles aux autres médicaments) et donc dans ce cas une surveillance attentive et régulière est de mise.

Quant au dépistage au cours d'un traitement par l'AMIODARONE il était basé avant tout sur un examen clinique et au vu de ce dernier on confirmait ou pas par un diagnostic biologique (160) (173), par un dosage des hormones thyroïdiennes, par des méthodes moins sensibles qu'actuellement (méthode immuno-enzymatique T3 T4) et par le test au TRH.

En effet, la surveillance biologique des malades traités par l'AMIODARONE était théoriquement possible à cette époque mais nécessitait des dosages plasmatiques hormonaux répétés et donc coûteux. De plus, l'apparition d'une anomalie thyroïdienne à un stade infra-clinique peut coïncider avec des taux subnormaux de T3 ou T4 et même de TSH de sorte qu'une surveillance biologique fine nécessitait des tests de stimulation répétés de la TRH. Ceci provenait des méthodes de dosage qui n'étaient pas assez précises :

- T4 et T3 dosage immuno-enzymatique qui convenait parfaitement à la confirmation d'un diagnostic fortement suggéré par la clinique (150),
- TSH dosage classique radio-immunologique qui manque de sensibilité dans le diagnostic des hyperthyroïdies.

Actuellement, grâce aux dosages de la TSH ultra-sensible très précis qui baisse dans les hyperthyroïdes même frustrés et aux meilleurs dosages des hormones thyroïdiennes T3, T4, ITL (dosages radio-immunologiques), le dépistage biologique pour de nombreux auteurs (67) (92) (150) (166) (173) devient prépondérant face au dépistage clinique d'autant plus que ce dernier peut être insuffisant par suite de l'âge des malades et de l'action bradycardisante de l'AMIODARONE qui diminue la symptomatologie clinique des hyperthyroïdies (150).

Ce dépistage biologique pourrait même être représenté par le seul dosage de la TSH ultra-sensible qui, grâce à sa grande sensibilité, permet d'avoir un bon suivi et donc ne nécessite pas des dosages répétés. Le dosage, pendant un traitement à l'AMIODARONE, s'effectue 3 mois après la première prise puis tous les 6 mois. Il permet, si le taux de TSH ultra-sensible est normal à l'état basal, d'infirmier une hyperthyroïdie même si il existe une hyperthyroïxémie (144).

Le dosage de TSH ultra-sensible permet également à lui seul, s'il est effectué avant d'engager un traitement à l'AMIODARONE, de constituer un facteur de risque non négligeable ; en effet, une TSH ultra-sensible $< 0,10 \mu\text{U/ml}$ avant

traitement doit être considérée comme un facteur de risque de complications thyroïdiennes au même titre que l'existence d'un goître (142). Tout ceci est confirmé par l'observation de la fréquence de survenue des hyperthyroïdies à l'AMIODARONE qui varie selon les statistiques rapportées par R. SIMONIN (1989) (150).

La fréquence des hyperthyroïdies semble augmenter avec les années peut-être par suite justement d'un meilleur dépistage mais aussi vraisemblablement de l'accumulation du produit dans l'organisme. Selon les auteurs, la fréquence des hyperthyroïdies varie de 0 à 4 % rapportée par R. SIMONIN (150).

L'affinement des moyens de dépistage avec l'arrivée de nouvelles techniques (dosage direct des hormones libres, dosage de TSH ultra-sensible) vient encore augmenter le chiffre des dysthyroïdies lors de l'utilisation d'AMIODARONE.

- R. SIMONIN (1983) utilisant le dosage des hormones libres, trouve 8,8 % d'hyperthyroïdies.

- J.L. SCHLIENGER (1986) utilisant le dosage de la TSH ultra-sensible, observe 16 % d'hyperthyroïdies.

- d'autre part, M.D. TRIP (1989) a pu constater 12,1 % d'hyperthyroïdies dans une étude prospective portant sur plusieurs années.

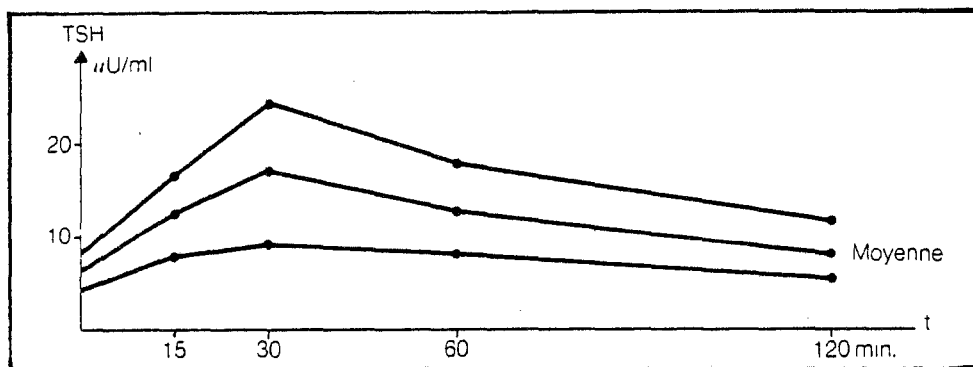
II - LES DIFFERENTS PARAMETRES BIOLOGIQUES PERMETTANT D'INTERPRETER LA FONCTION THYROIDIENNE ET LEURS METHODES DE DOSAGE :

A - L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

1) test au TRH :

Le test de stimulation au TRH (Thyrotropin Releasing-Hormone), facteur hypothalamique de stimulation de la TSH, va permettre d'étudier les réserves hypophysaires en TSH en suivant les variations de la TSH plasmatique après injection du TRH.

Principe : injection IV de 200 à 400 µg de TRH. La réponse normale est observée : (89)



Test de stimulation de la TSH par la TRH - Réponse normale (Moyenne - limites).

Elévation de la TSH plasmatique de base avec un incrément minimum de 3 $\mu\text{U/ml}$. La valeur la plus élevée 25 $\mu\text{U/ml}$ est observée en règle générale à 30 minutes.

Le test classique doit comporter des dosages répétés entre 0 et 120 minutes après injection de TRH (TSH plasmatique dosée classiquement par la méthode radio-immunologique).

La traduction du dosage lors d'une dysthyroïdie est la suivante :

- l'augmentation de la TSH est nulle dans les hyperthyroïdies,
- la TSH est normale dans les états d'euthyroïdie.

Ce test de stimulation au TRH était considéré il ya quelques années comme étant un moyen permettant de poser un diagnostic d'hyperthyroïdie notamment dans les cas douteux. En effet, avant la découverte du dosage de la TSH ultrasensible, la surveillance clinique régulière et attentive de la fonction thyroïdienne était primordiale et ce n'était que lorsque une suspicion de dysfonctionnement thyroïdien par dépistage clinique était trouvée que l'on pratiquait, pour obtenir une confirmation de l'hyperthyroïdie, des tests biologiques avec dosage des hormones thyroïdiennes T4 libre et T3 plasmatique ; le test au TRH intervenant alors pour trancher dans les cas douteux (21). Ce test avait même un intérêt primordial dans la surveillance chez le sujet âgé du traitement prolongé par L'AMIODARONE. En effet, il a été conclu dans une étude que la surveillance de la fonction thyroïdienne des malades âgés recevant de l'AMIODARONE ne pouvait reposer que sur l'étude de la réserve hypophysaire en TSH.

- la négativation du test au TRH fait discuter une hyperthyroïdie,

- le maintien d'une réponse normale (10 cas sur 12 dans l'étude) témoigne de la bonne tolérance du produit. Mais attention, il est possible de trouver chez les sujets âgés (+ de 70 ans) un TRH plat et ceci surtout chez l'homme (89).

(50) T4 et T3 totales, TSH et Δ TSH au cours du traitement par l'amiodarone chez 12 malades âgés.

Dosages hormonaux	T4 nmol/l	T3 nmol/l	TSH μ U/ml	Δ TSH μ U/ml
T 0 Valeurs anormales	102 \pm 13 0	1,16 \pm 0,3 5	2,0 \pm 1,4 0	6,4 \pm 3,4 0
T 21 Valeurs anormales	128 \pm 28 (*) 2	1,11 \pm 0,21 8	4,1 \pm 2,9 (*) 0	8,3 \pm 4,4 0
T 180 Valeurs anormales	124 \pm 22 4	1,15 \pm 0,2 8	2,1 \pm 1,6 1	6,2 \pm 2,3 1

* Différence significative (P < 0,05), test de Wilcoxon pour série appariée.

Critères d'inclusion.

- Présence d'une arythmie réfractaire aux traitements usuels
- Absence de signes cliniques d'insuffisance cardiaque
- Volume cardiaque normal
- Espace QTc normal
- Euthyroïdie clinique et biologique
- Réponse positive au test TRH (250 gamma)
- Absence d'autres médicaments susceptibles de modifier le taux des hormones thyroïdiennes et la réponse au TRH.

En réalité, à l'heure actuelle, avec la découverte du dosage de TSH ultrasensible, ce test au TRH est relégué au second plan (144).

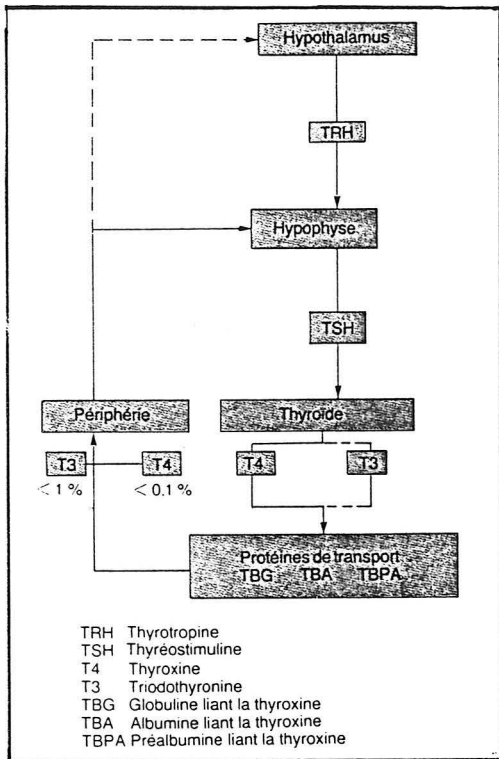
2) dosage de TSH : (9)

* Introduction :

La thyrotropine (TSH), hormone anté-hypophysaire est une glycoprotéine d'un poids moléculaire d'environ 30 000 daltons, composée de 2 sous-unités différentes à savoir d'une chaîne Alpha et d'une chaîne Béta. Seule la molécule entière intacte (hTSH) est biologiquement active.

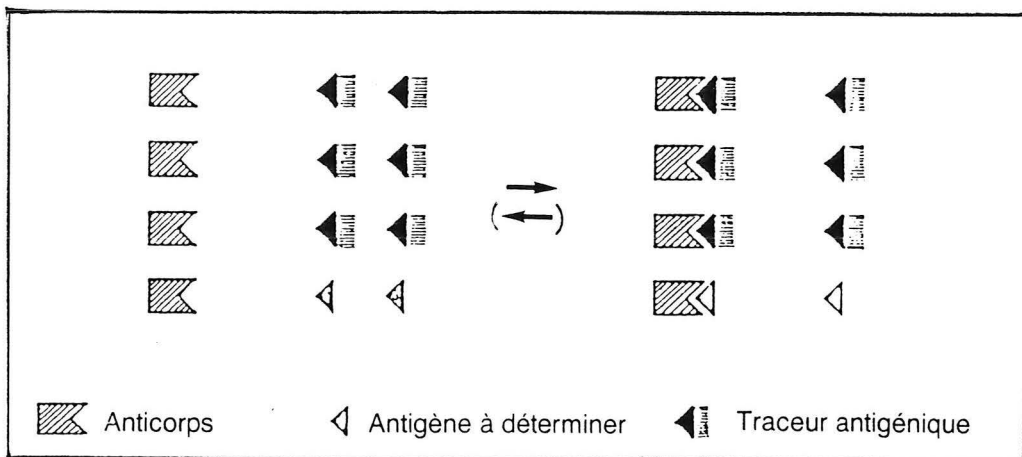
Les autres hormones glycoprotéiques telles hLH, hFSH, hCG se composent également de 2 sous-unités : les sous-unités Alpha de ce groupe d'hormone sont pratiquement identiques tandis que les sous-unités Béta sont spécifiques de l'hormone et se distinguent les unes des autres par leur structure.

* importance du dosage de l'hTSH :



* historique du dosage :

Dès le siècle dernier, de nombreux auteurs ont constaté et écrit que l'hypophyse exerçait une influence sur la fonction thyroïdienne (9) et ce n'est qu'en 1963 qu'une étude est publiée concernant la préparation et les propriétés des anti-sérums préparés pour réagir contre des préparations humaines de TSH. Ces études permettent donc d'envisager le premier dosage radio-immunologique de la TSH dont le principe est le suivant :

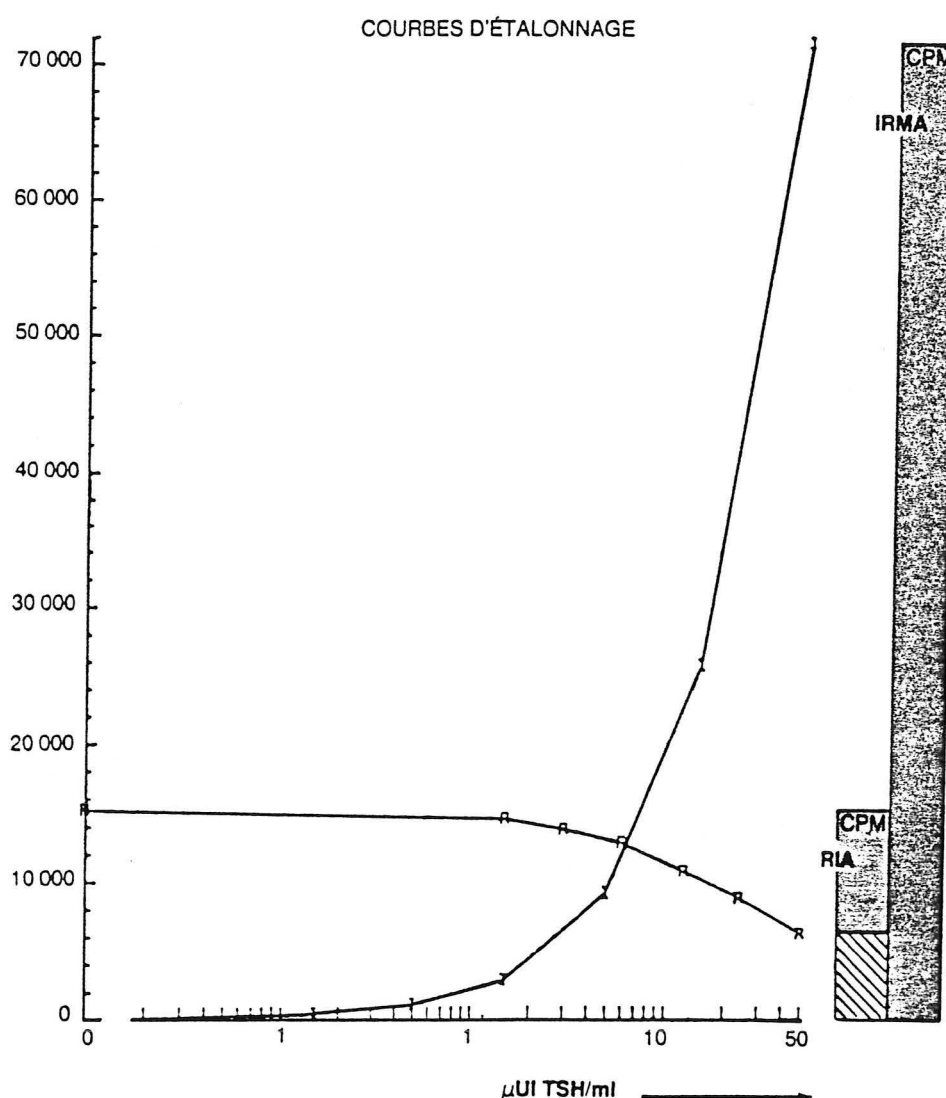


C'est la compétition entre une quantité définie d'antigènes radio-marqués et d'antigènes à déterminer (TSH) pour une quantité définie d'anticorps ; ces derniers étant en quantité insuffisante par rapport aux antigènes.

Une fois la réaction antigènes-anticorps terminée, il s'établit dans l'échantillon un équilibre entre l'antigène lié à l'anticorps et l'antigène libre.

L'opération de séparation des fractions libres et liées intervient par la suite.

Représentation de la quantité d'antigène TSH en fonction de la radio-activité :



comparaison RIA/IRMA

Plus la quantité d'antigène TSH est importante, plus la radioactivité diminue.

Les méthodes utilisées auparavant, pour le dosage de TSH, faisant appel principalement à la méthode de séparation au double anticorps ou au Polyéthylèneglycol, l'étape de centrifugation était nécessaire. Les anticorps utilisés étaient des anticorps polyclonaux constitués d'un mélange d'anticorps ayant une affinité et une spécificité variable d'une préparation à l'autre. La combinaison de ces paramètres (méthode RIA classique et anticorps polyclonaux) ne permettait pas d'atteindre une bonne sensibilité. Celle-ci avoisinait alors la valeur de 1 mUI/l (9).

Le dosage classique de TSH ne permet pas, pour des raisons de sensibilité insuffisante des méthodes de dosage, de distinguer une TSH normale (euthyroïdie) d'une TSH freinée (hyperthyroïdie).

Donc un dosage classique de TSH n'apporte rien dans une suspicion d'hyperthyroïdie (89) (150).

* intérêt diagnostique d'un dosage de TSH ultra-sensible :

C'est un dosage simple et dont l'extrême sensibilité constitue un progrès en donnant la possibilité de mesurer avec précision les valeurs inférieures aux taux normaux.

Le dosage de TSH ultra-sensible est à utiliser comme un test de dépistage de première intention qui permet de distinguer l'hyperthyroxinémie euthyroïdienne de l'hyperthyroïdie induite par l'AMIODARONE (143).

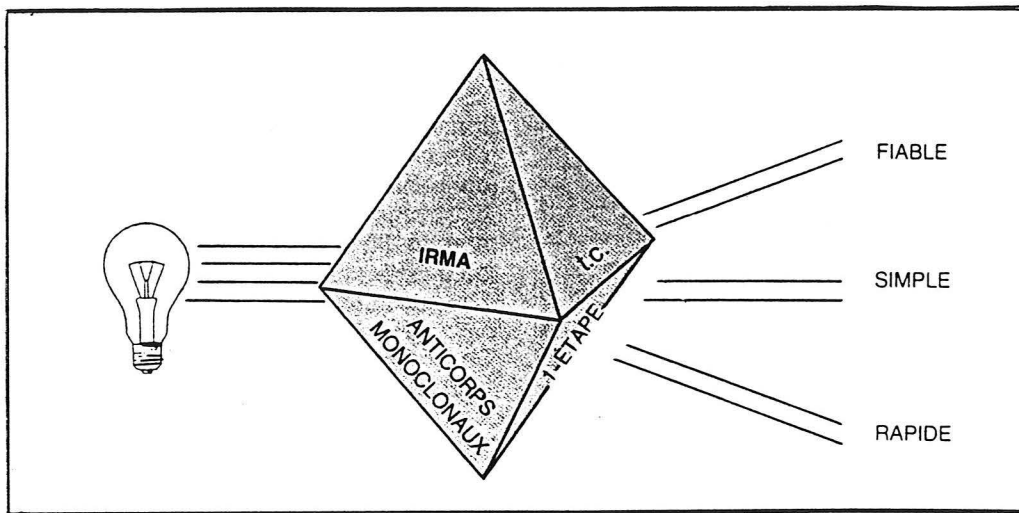
Une valeur normale de TSH ultra-sensible (0,1 à 3 μ UI/ml) élimine :

- une dysthyroïdie (0,3 μ U/ml) (164) (166),
- une valeur élevée et caractéristique d'une hypothyroïdie (supérieure à 15 μ U/ml) (166),
- une TSH ultra-sensible inférieure à 0,1 μ U/ml est très en faveur d'une hyperthyroïdie (142) (166).

La découverte d'une valeur pathologique de TSH ultra-sensible rend souhaitable la détermination en deuxième intention de la valeur de T4 libre et doit être confrontée aux données cliniques avant qu'une décision thérapeutique ne soit prise.

Le dosage de TSH ultra-sensible devrait être effectué également avant la prescription d'AMIODARONE ; en effet, une TSH < 0,10 μ U/ml avant traitement doit être considérée comme un facteur de risque de complication thyroïdienne au même titre que l'existence d'un goître (142).

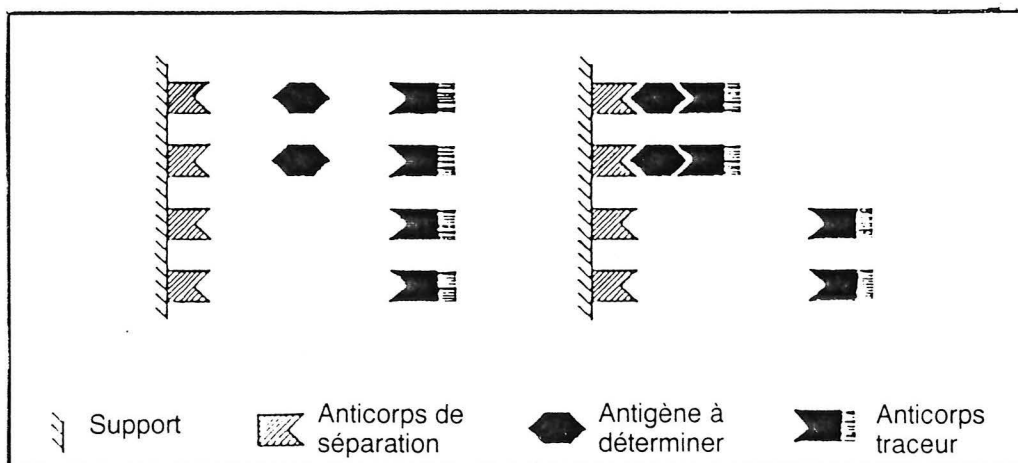
* principe du test :



Méthodologie Immuno-Radiométrique Assay (IRMA) :

Dans cette seconde variante, on utilise, par opposition aux dosages radio-immunologiques classiques, l'anticorps en excès.

De plus, ce n'est pas l'antigène mais l'anticorps qui est marqué (anticorps traceur). En outre, on utilise une forme particulière de séparation des anticorps traceurs libres ou liés dénommée techniquement "Solid Phase Sandwich".



Un excédent d'anticorps non marqué est fixé sur une surface solide. On incube l'échantillon avec l'antigène à déterminer et toutes les molécules d'antigène sont liées à l'anticorps. Ensuite, On ajoute l'anticorps traceur radioactif en excédent et en quantité définie. Le traceur réagit avec l'antigène lié.

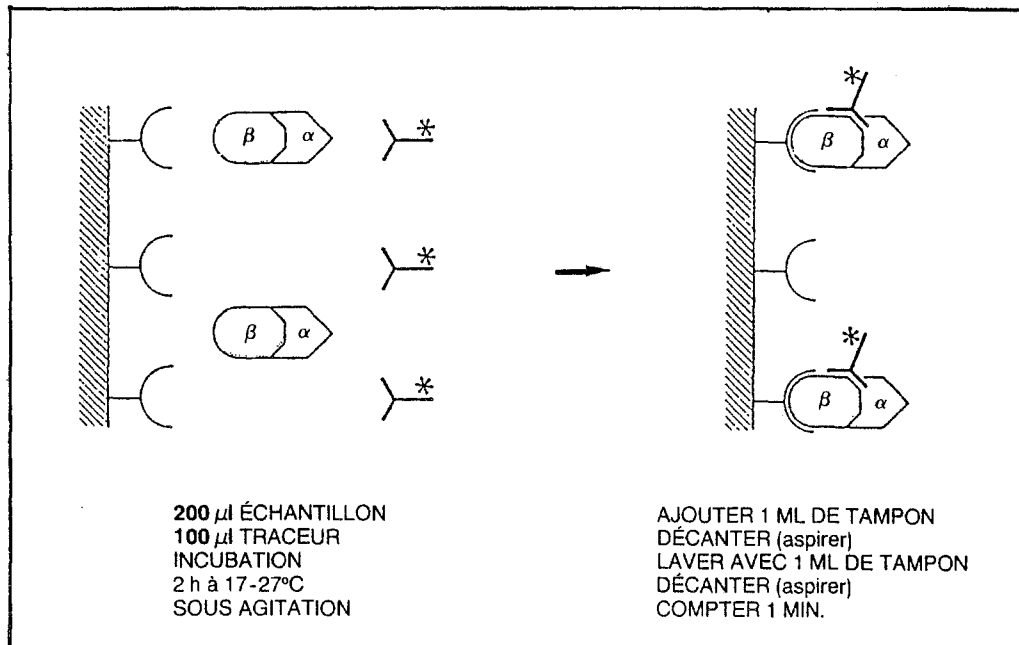
L'antigène à déterminer est donc couplé sur deux côtés à des anticorps comme un sandwich.

L'excédent de traceur peut être séparé d'une manière simple par exemple par décantation de la solution où a lieu la réaction.

Dans le cas du dosage immunoradiométrique, la proportion d'anticorps traceurs liés augmente avec la quantité d'antigène à déterminer.

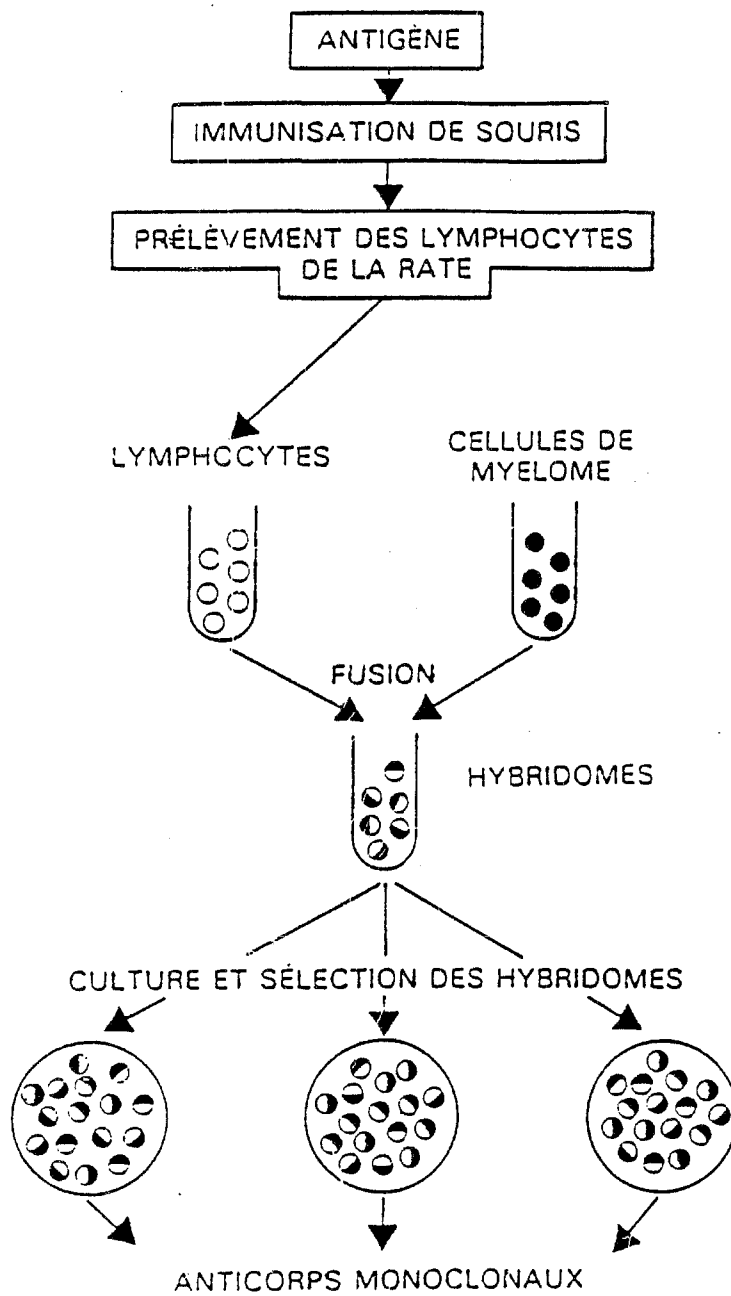
La courbe d'étalonnage se présente donc à l'inverse de celle du dosage radio-immunologique (9).

Dans l'IRMA au contraire de la radio-immunologique classique, tous les sites de liaison de l'antigène sont saturés par des anticorps, on utilise également dans la littérature l'expression de dosage par saturation.



Utilisation d'anticorps monoclonaux :

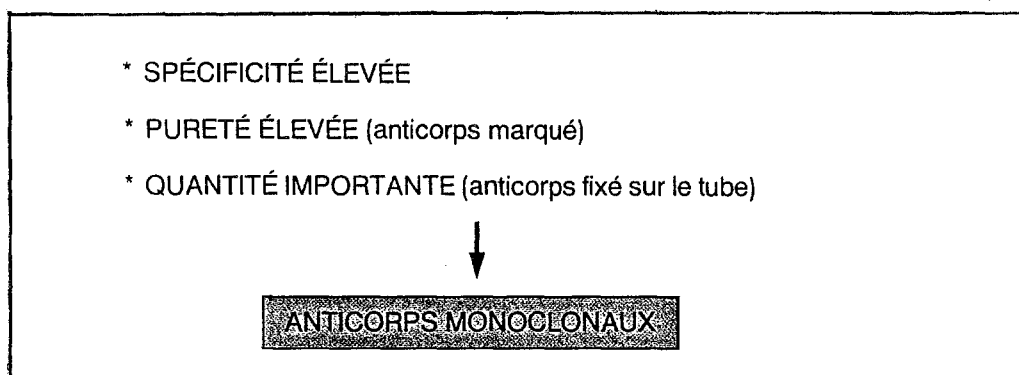
Ils peuvent être produits en grande quantité au contraire des anticorps polyclonaux. Ils sont constitués d'une population moléculaire homogène ayant une monospécificité pour un épitope déterminé (la sous unité Béta de la TSH). On peut les reproduire de façon quasi illimité.



*La technique des hybridomes.
L'obtention d'anticorps monoclonaux.*

Pour obtenir des valeurs de liaisons élevées, le traceur et l'anticorps fixés sur la phase solide doivent être dans une position favorable en ce qui concerne l'environnement stérique vis à vis de la molécule à analyser.

L'anticorps marqué doit être hautement purifié pour garantir le maximum d'immuno-réactivité. Toutes ces caractéristiques sont apportées par la sélection appropriée d'anticorps monoclonaux.



Les anticorps monoclonaux procurent également une grande spécificité. On peut prendre comme exemple les interférences possibles de l'hCG dans un dosage de TSH (169).

Au cours du premier trimestre de la grossesse, dans un échantillon sérique, une concentration de 250000 mUI/ml d'hCG peut être trouvée. Si l'on veut discriminer les hyperthyroïdiens des normaux, on est confronté à un excès d'hCG (80 000 fois) de structures voisines de la TSH. Si l'hCG présente une réaction croisée avec les deux anticorps antiTSH, elle peut augmenter le signal. Par contre, elle peut diminuer celui-ci si elle réagit seulement avec l'anticorps marqué. Ces interférences peuvent être évitées par l'extrême spécificité des anticorps monoclonaux utilisés.

On suppose une précision dans le signal radio-immunologique de 2,5 % et de 25 % dans un dosage IRMA (9).

L'erreur est d'environ 6 fois supérieure dans un système radio-immunologique. La pente de la courbe standard est supérieure d'un facteur 4 dans un système IRMA.

La combinaison de ces deux effets conduit à une sensibilité 30 fois supérieure pour un système IRMA comparé à un dosage radio-immunologique.

La limite de détection du système se situe environ à 0,03 μ U/ml d'hTSH.

Tubes "coatés"

Il sont d'une manipulation aisée et en théorie ils sont plus pratiques pour réaliser un dosage.

Protocole opératoire de la trousse RIA/Gnost (9)

Il est basé sur le principe suivant : la trousse permet de doser in-vitro la thyrotropine dans le sérum humain d'après le principe du test sandwich.

Au cours de ce test à une étape, il se forme un complexe d'anticorps anti-TSH (anticorps monoclonal de souris) fixé sur la paroi du tube à essai d'hTSH dans l'échantillon et d'anticorps anti-hTSH marqué à l'iode 125 (anticorps monoclonal de souris).

Une fois la réaction effectuée, la partie libre du traceur est éliminée par décantation et rinçage. La fraction du traceur spécifiquement liée aux anticorps fixés sur le tube à essai est mesurée dans un compteur Gamma. L'évaluation des résultats pour les échantillons inconnus se fait à l'aide d'une courbe d'étalonnage établi dans des conditions identiques.

Récemment, R.J. THOMSON, 1986, (9) a mis en évidence des interférences se manifestant par une augmentation du NSB du sérum du patient ; la raison supposée fût la présence d'anticorps vis à vis des réactifs de la trousse (IgG anti-souris). Le rajout du sérum de souris et de rat, IgG non spécifique et l'addition d'une protéine qui est très ressemblante immunologiquement à l'IgG utilisée dans le dosage, a permis de réduire au maximum le nombre d'interférences (9).

De nombreuses études ont rapporté qu'il existait des discordances entre les taux de TSH ultra-sensible et d'hormones thyroïdiennes. L'étude de L. BALDET (6) a montré que :

- 75 % de ces discordances relevées sont observées chez des sujets traités (anti-thyroïdiens de synthèse, hormones thyroïdiennes) ou ayant subi une chirurgie thyroïdienne ou un traitement par l'iode radioactif (la non-concordance entre TSH ultra-sensible et les hormones thyroïdiennes pouvant être, dans ces cas là, révélatrice d'une inadaptation de la posologie médicamenteuse).

- 25 % de ces discordances concernent des sujets non traités mais dont la symptomatologie clinique est modérée ou dissociée nécessitant le plus souvent la réalisation d'un test de stimulation par la TRH pour confirmer le diagnostic.

La conclusion de cette étude est que la plupart des désaccords observés entre la TSH ultra-sensible et les hormones thyroïdiennes s'avèrent cohérents après

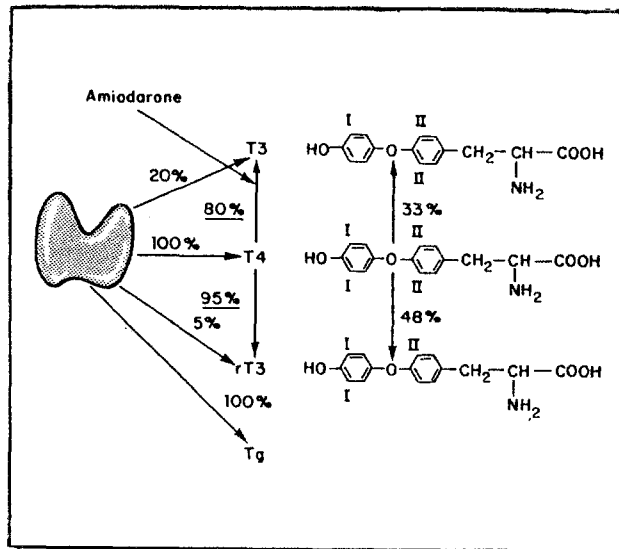
analyse des dossiers cliniques et sont superposables aux discordances signalées entre réponse à la TRH et hormones thyroïdiennes.

B - LES HORMONES THYROIDIENNES :

Dosage de T3, T3L, T4, T4L, rT3 et détermination de l'Indice de Thyroxine Libre (ITL).

1) Rappel :

Provenance des hormones thyroïdiennes dans le plasma : (46)



T3 → 0,3 % de T3L
 T3 → 99,7 % de T3 lié

T4 → 0,03 % de T4L
 T4 → 99,97 % de T4 lié

T3 est 3 fois plus active que T4.

[T4] > à [T3]

Modifications de l'équilibre périphérique
des hormones thyroïdiennes observées en pathologie non thyroïdienne,
et sous l'effet de médicaments non thyroïdiens.

	T4 Totale	T4 Libre	T3 Totale	T3 Libre	rT3
Stress chirurgical	↓	↓	↓	↓	↑
Infarctus du myocarde	NM	NM	↓	NE	NM
Insuffisance rénale chronique	NM	NM	↓	↓	↑
Jeûne	NM	NM	↓	↓	↑
Cirrhose	NM	NM	↓	↓	↑
Glucocorticoïdes	↓	NM	↓	NE	↑
Produits de contraste	NM	NM	↓	↓	↑
Amiodarone	↑	↑	↓	↓	↑

NM : non modifié ; NE : non étudié ; modifications légères : élévation (↑) diminution (↓) ; modifications franches : élévation (↑) diminution (↓).

2) Introduction :

A l'heure actuelle, l'exploration de la fonction thyroïdienne fait appel, avec le dosage de l'hormone thyroïdienne hypophysaire (TSH) (dosage immunoradiométrique notamment dont on a décrit le principe précédemment), aux dosages sanguins des hormones thyroïdiennes (thyroxine (T4) et triiodothyronine (T3)) ; on peut également doser la T3 inverse (rT3) qui provient de la déiodination périphérique par la 5 désiodase de la T4, hormone biologiquement inactive ; celle-ci est augmentée dans les surcharges iodées (150), mais si elle a pu pour certains (voir chapitre antérieur), être considérée comme un indice d'activité de l'AMIODARONE, elle ne permet pas de diagnostiquer une dysthyroïdie due à ce médicament.

Il faut aussi savoir que chez le sujet gravement malade et le sujet âgé on observe un syndrome de basse T3 (26) (89).

Sujets malades : - une diminution de T3
- une T4 normale et un ITL normal
- TSH normale avec réponse au TRH normale ou sub-normale.

Sujets âgés : - une diminution de T3L
- une T4L normale
- une réponse au TRH diminuée avec l'âge, possibilité de trouver un TRH plat après 60-70 ans surtout chez les hommes.

3) principe de dosage :

Il existe deux procédés de dosage de la T3 et de la T4 :

- un dosage radio-immunologique :

Etant plus précis et plus fiable, il est préféré actuellement. Le principe est le même que celui de la TSH (ancien dosage) vu antérieurement.

On remarquera :

- que les dosages de T3 et de T4 peuvent être des dosages d'hormones totales circulantes ou des dosages d'hormones "libres" non fixées sur les protéines vectrices et donc plus spécifiques ; ils seront préférés bien que rarement effectués en routine, notamment le dosage de T3 libre qui n'est pratiquement jamais fait.

- que les dosages de T3 et de T4 radio-immunologiques font intervenir pour T3 un antigène marqué radioactivement et pour T4 un antigène fluorescent ce qui rend la méthode plus rapide.

Le dosage de la rT3 est également radio-immunologique.

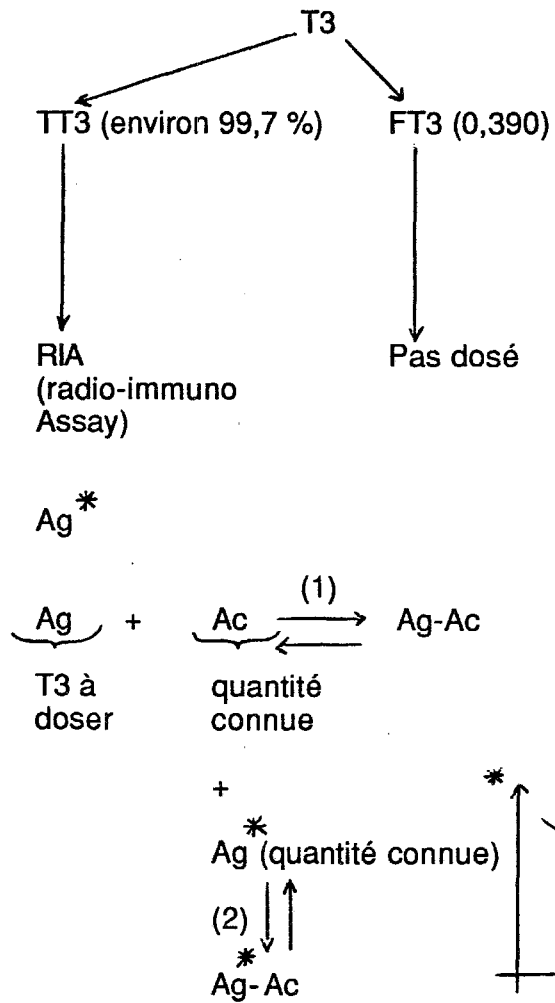
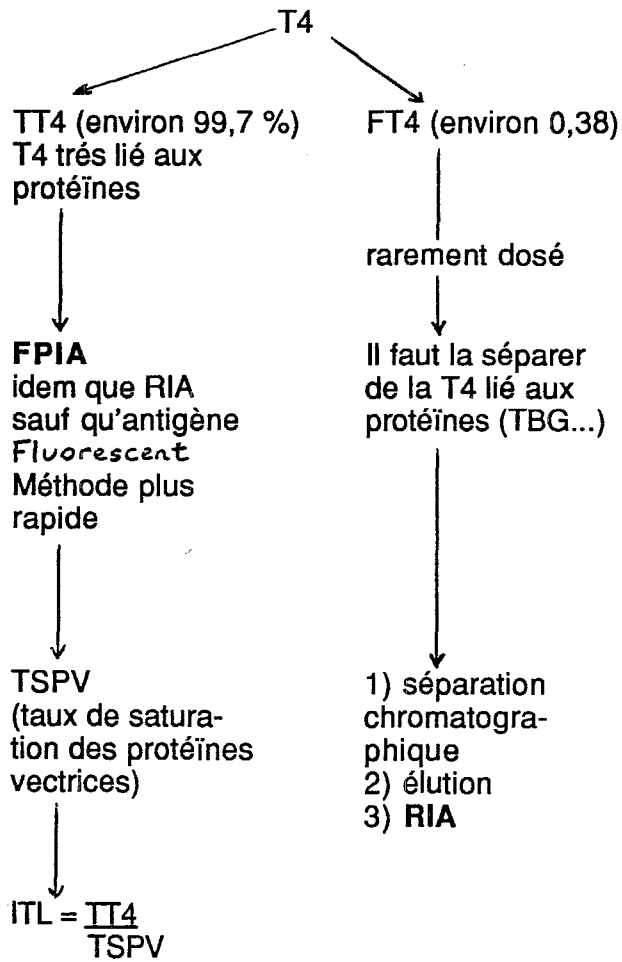
(150)

SYNDROME BIOLOGIQUE DE BASSE T3
CHEZ LES SUJETS TRAITÉS PAR AMIODARONE
RÉSULTATS PERSONNELS. DOSAGES RADIO-IMMUNOLOGIQUES
(n = 50)

		Normes
T4 totale	135 ± 6 nmol/l	75 - 165
T3 totale	1,3 ± 0,1 nmol/l	1,1 - 3,1
FT4	15,7 ± 0,9 pg/ml	7,5 - 18,5
FT3	2,7 ± 0,2 pg/ml	2 - 6,4
TBG (Thyroxine Binding Globulin)	20,4 ± 0,7 ng/ml	0,1 à 0,3
T4/T3	1240 ± 0,1	56,7 ± 2,0

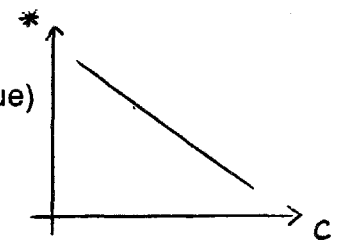
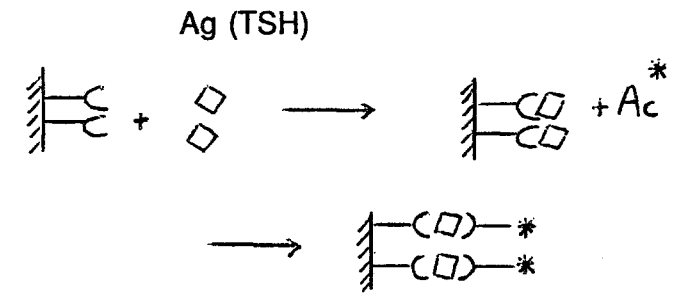


METHODE DE DOSAGE DES HORMONES THYROIDIENNES T4 - T3 ET DE L'HORMONE THYREOTROPE TSH



TSH

Variante RIA :
Méthode **IRMA**
(Ac* technique Sandwich)



- dosages immuno-enzymatiques :

Ils conviennent en général parfaitement à la confirmation d'un diagnostic fortement suggéré par la clinique, ils étaient donc plus utilisés avant 1984 (date de découverte du dosage de TSH ultra-sensible et donc modification du protocole de diagnostic).

C - LES AUTRES MOYENS DE DIAGNOSTICS BIOLOGIQUES POSSIBLES :

Certaines de ces méthodes sont entièrement faussées, d'autres manquent de sensibilités voire de spécificités.

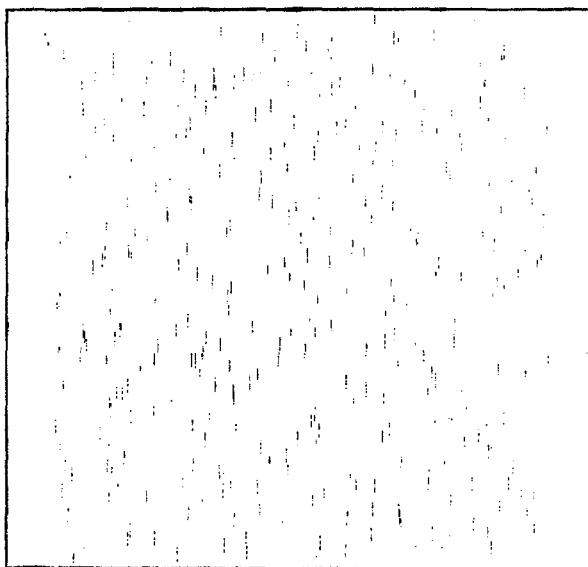
1) la scintigraphie thyroïdienne :

La fixation de l'iode 131, et donc la scintigraphie thyroïdienne à l'iode 131 ou au Technétium 99 m, est entièrement faussée par la présence d'AMIODARONE.

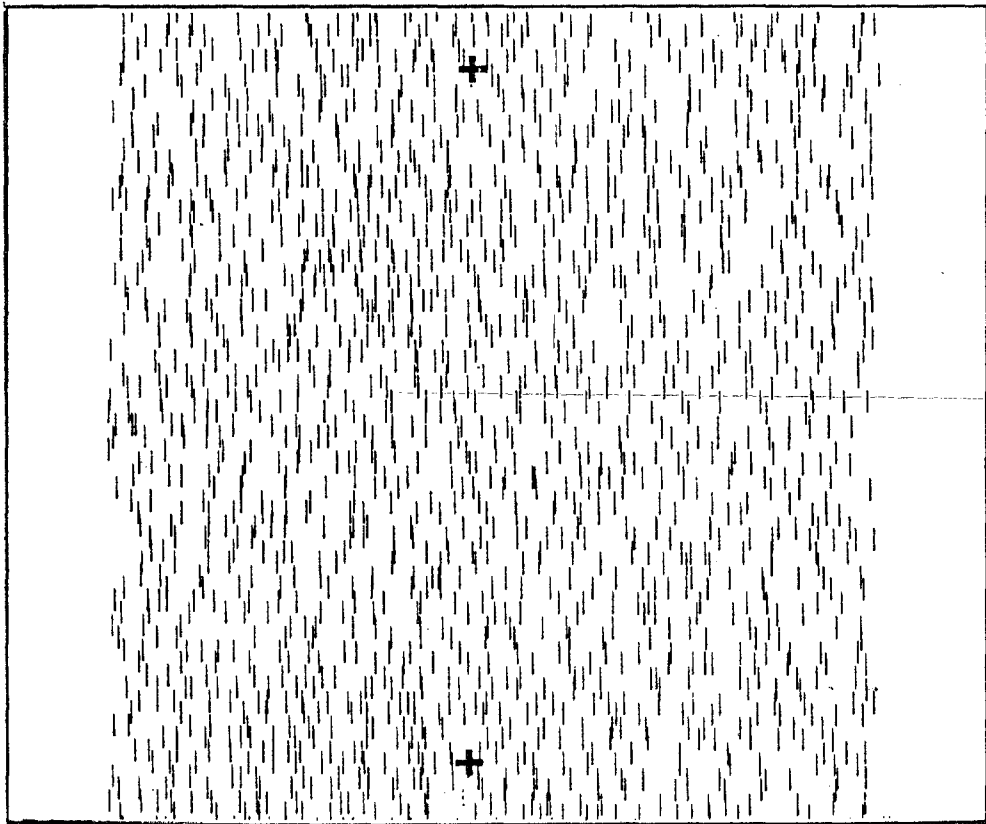
En effet, en cas de surcharge iodée, l'iode radioactif (131I) se trouve dilué dans une grande quantité d'iodure (127I) non radioactif apporté par la molécule d'AMIODARONE.

Le pourcentage d'iode radio-actif capté sera faible, l'image obtenue est de très mauvaise qualité, et cet examen est rarement utilisé de nos jours.

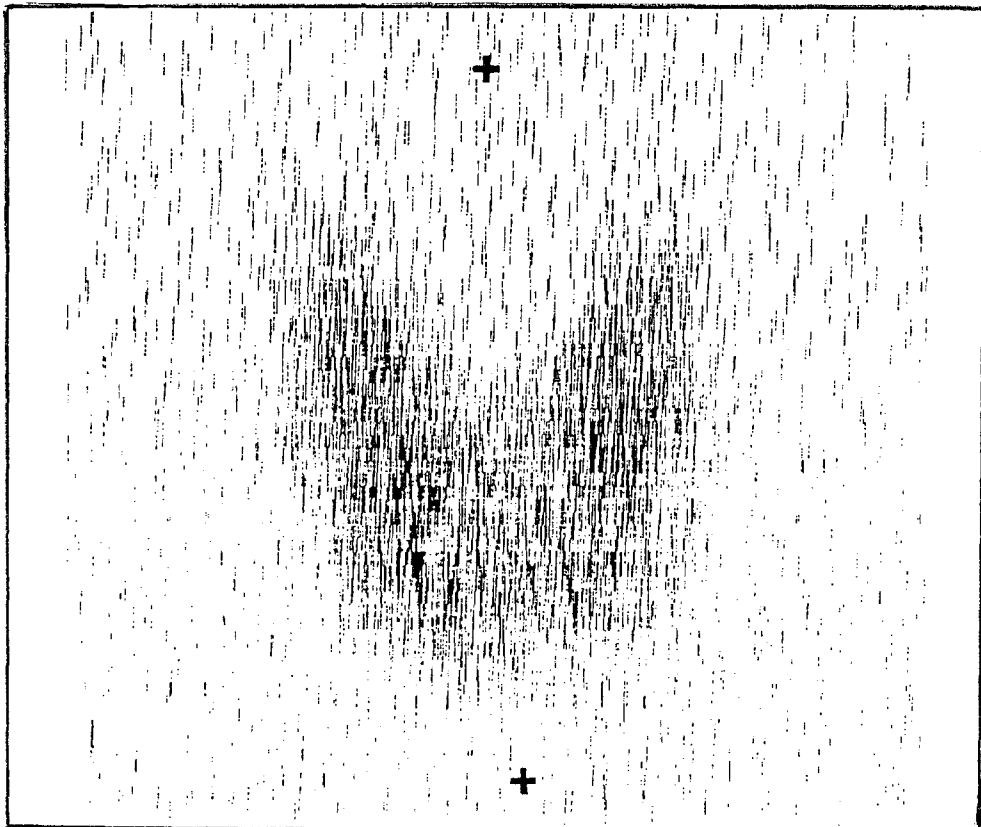
Le même phénomène (captation inférieure à 3 % à la 24ème heure) empêche la pratique des scintigraphies à l'iode 131 et au Technetium 99 m qui sont blanches ou peu lisibles (150).



Scintigraphie "blanche" d'une thyroïde normale au cours d'un traitement par amiodarone.



Hyperthyroïdie induite par amiodarone.
Scintigraphie à l'iode 131, à 24 heures. Scintigraphie blanche. Fixation quasi-nulle. (89.)



Scintigraphie après réactivation par la TSH exogène. Fixation: 10% à 24 heures.

Néanmoins, la captation d'iode 131 est activable par la TSH exogène (injection intra-musculaire). Elle peut atteindre jusqu'à 10 % à la 24ème heure chez un individu ayant une hyperthyroïdie à l'AMIODARONE.

Cependant, cette épreuve n'est pas très souhaitable du fait du relargage de T3 risquant d'aggraver l'hyperthyroïdie.

On peut cependant obtenir une scintigraphie interprétable avec quelques modifications techniques (89) :

- préférer l'iode 131 ou l'iode 123 au Technetium 99 m car ce dernier est capté mais non organifié par la thyroïde normale (il ressort tout de suite)
- des doses d'iode radioactif plus importantes que normalement (pas de problème de dosimétrie puisque la fixation thyroïdienne est réduite)
- appareillage : la scintigraphie conventionnelle est limitée par sa vitesse minimale de balayage ; la caméra à scintillation équipée d'un collimateur sténopé permettant d'accumuler les données pendant le temps nécessaire, est plus performante. Le traitement par ordinateur de l'information, s'il est possible, permet d'améliorer l'image obtenue.

2) étude morphologique du corps thyroïdien :

Dans le cas où celle-ci est rendue nécessaire par la présence d'un goître, et surtout de nodules, et quand la fixation du Technetium n'est pas possible, l'échographie, la tomодensitométrie et surtout les scintigraphies au Thallium 201 permettent d'obtenir des renseignements intéressants (150).

3) l'iode protéique sérique (Protéïn Bound Iodine ou PBI)

Examen qui aujourd'hui est obsolète et totalement faussé par la présence d'AMIODARONE

4) la scintigraphie par fluorescence X :

Technique de quantification de l'iode intra-thyroïdien par fluorescence X. Cette méthode permet d'étudier les conséquences de cette augmentation massive de l'apport iodé sur le contenu thyroïdien en iode (CTI).

L'irradiation de la thyroïde par un faisceau de rayon X ou Gamma entraîne par effet photo-électrique une ionisation des atomes d'iode ; les électrons éjectés appartiennent essentiellement à la première couche électronique K. Les cases libérées sur cette couche sont immédiatement occupées par des électrons d'une couche plus éloignée du noyau (L et M), cette transition s'accompagne d'un rayonnement de fluorescence X émis selon un spectre de raies caractéristique de l'iode qui est détecté à l'aide d'un détecteur semi-conducteur. La scintigraphie par fluorescence X permet d'obtenir l'image de la distribution de l'iode stable sans qu'il soit nécessaire d'injecter un produit radio-actif. C'est la méthode de choix pour l'étude morphologique de la glande en cas de saturation iodée.

Après arrêt du traitement par l'AMIODARONE, on constate une décroissance parallèle du CTI et des hormones circulantes, ce qui suggère que l'augmentation du CTI correspond à une inflation du stock d'hormones thyroïdiennes (46).

La mesure du CTI permet aussi le diagnostic différentiel entre l'hyperthyroïdie par surcharge iodée et la thyroïdite subaiguë symptomatique.

5) le métabolisme basal, la durée du réflexogramme achilléen, la cholestérolémie :

Ces trois explorations manquent de sensibilité ou de spécificité.

- le métabolisme basal a été abandonné depuis longtemps (150)
- le réflexogramme achilléen manque de sensibilité et n'est plus guère demandé. Les valeurs normales chez l'euthyroïdien et les valeurs en cas d'hyperthyroïdies sont retrouvées.

D'autre part, il est facile, avec un peu d'habitude, d'apprécier à l'oeil la vitesse du réflexe et c'est là un excellent symptôme de dépistage de dysthyroïdies majeures.

- la cholestérolémie totale est peu sensible dans le dépistage des hyperthyroïdies. Cette dernière est très inconstante chez des malades par ailleurs athéromateux.

VALEURS DES EXPLORATIONS FONCTIONNELLES DE LA
THYROÏDE CHEZ LES SUJETS NORMAUX, ET EN CAS
D'HYPERTHYROÏDIE (27)

	Euthy- roïdie	Hyper- thyroïdie
Reflexogramme achilléen (milliseconde)	280 - 300	< 260
Cholestérol total (g l)	1,80 - 2,40	< 1,80

III - CONTROLE BIOLOGIQUE ET CLINIQUE

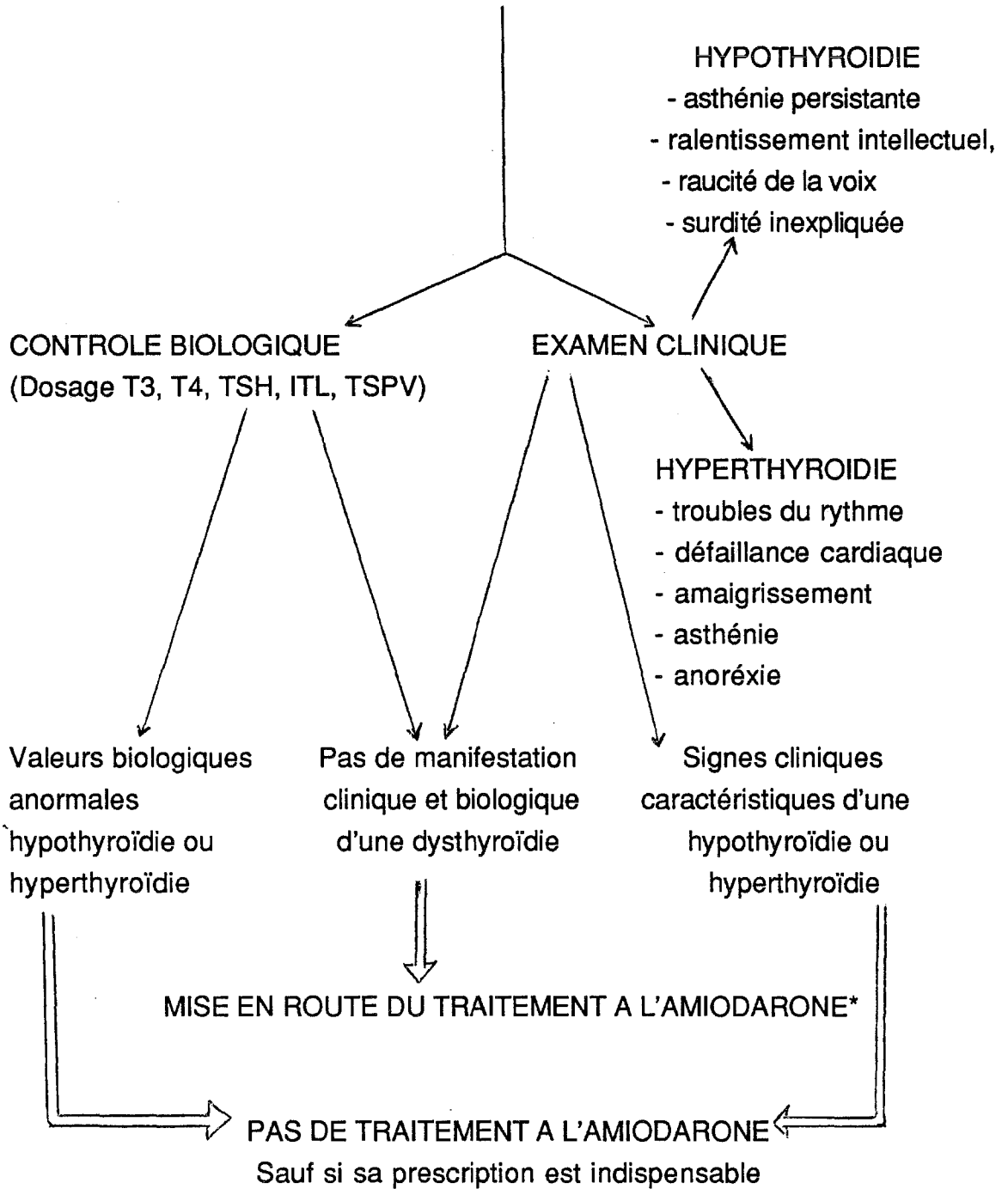
A - AVANT D'ENGAGER UN TRAITEMENT A L'AMIODARONE :

La première phase du dépistage clinique et biologique se situe avant la prescription de l'AMIODARONE :

1) Avant la mise en place sur le marché du nouveau dosage de TSH ultrasensible, la prescription d'AMIODARONE nécessitait -avant sa mise en route- un dépistage des sujets à risque (21) (160) et les données cliniques étaient très habituellement suffisantes et pouvaient être complétées en cas de doute par le dosage plasmatique des hormones thyroïdiennes (T3, T4 et leur forme libre - Cf introduction).

Le contrôle biologique et clinique, avant d'engager un traitement à l'AMIODARONE, peut être représenté par le schéma suivant

CONTROLE BIOLOGIQUE ET CLINIQUE AVANT D'ENGAGER UN TRAITEMENT A L'AMIODARONE

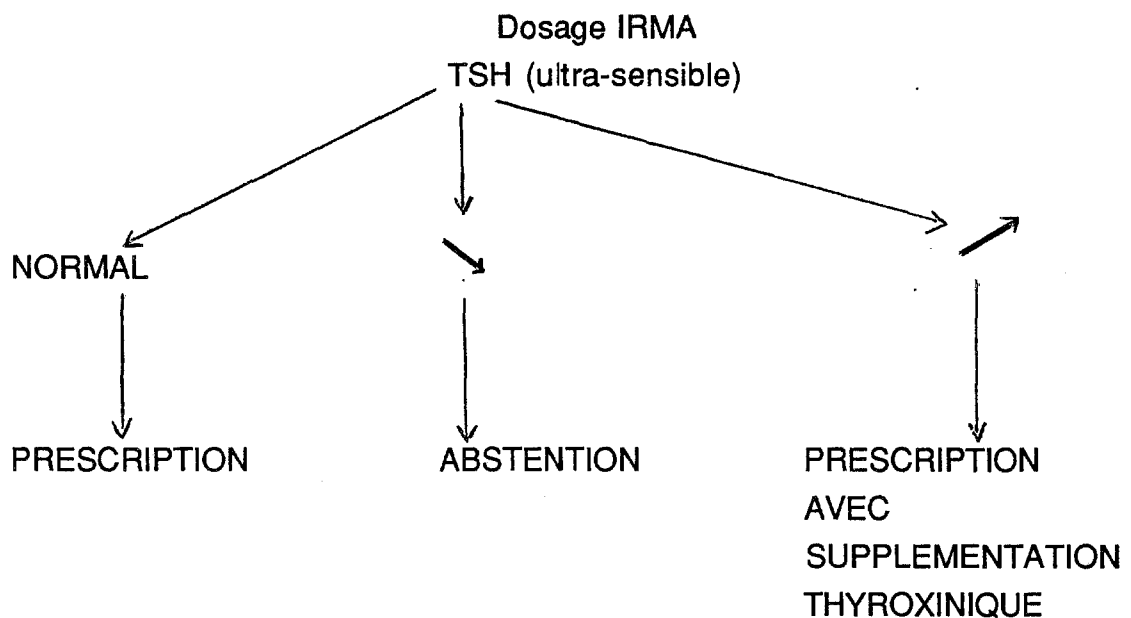


* Mais attention cela ne signifie pas une absence de trouble thyroïdien. Il y a toujours le risque sous AMIODARONE de réveiller une dysthyroïdie passée inaperçue jusqu'à présent.

2) Avec l'arrivée du nouveau dosage de TSH ultra-sensible, le dépistage des sujets présentant une dysthyroïdie a été grandement amélioré ; de ce fait, la stratégie du dépistage s'en est trouvée modifiée.

FIGURE 2

AVANT PRESCRIPTION D'AMIODARONE
EVALUATION DE LA FONCTION THYROIDIENNE
CHEZ LES SUJETS ASYMPTOMATIQUES



Une TSH ultra-sensible inférieure à 0,10 μ U/ml avant traitement doit être considérée comme un facteur de risque de complication thyroïdienne au même titre que l'existence d'un goître.

La détermination de la TSH ultra-sensible serait donc un guide précieux pour la décision thérapeutique chez les patients relevant d'un traitement par l'AMIODARONE (142).

Ce dosage de TSH ultra-sensible en première intention va à la recherche des malades à risque et en particulier ceux qui sont déjà porteurs d'une hyperthyroïdie paucisymptomatique ou monosymptomatique s'exprimant précisément par des troubles du rythme à l'origine de la prescription d'AMIODARONE (173).

Une valeur de TSH abaissée doit faire suspecter des antécédents thyroïdiens ou un nodule autonome hyperfixant susceptible d'évoluer vers une hyperthyroïdie flagrante sous l'effet d'un apport iodé.

Il est alors sage de rediscuter l'indication thérapeutique de l'AMIODARONE à la lumière de l'histoire clinique, des valeurs des hormones thyroïdiennes libres et des données scintigraphiques.

Ce dépistage initial encore discuté (150) apparaît justifié en raison de la grande fréquence des hyperthyroïdies frustrées chez les personnes âgées et parce que la recherche d'une dysthyroïdie par le dosage de TSH appartient pleinement au bilan standard d'une dysrythmie (141), il est également justifié par la gravité potentielle et la relative résistance au traitement conventionnel des hyperthyroïdies chez ces cardiaques âgés (59) (173).

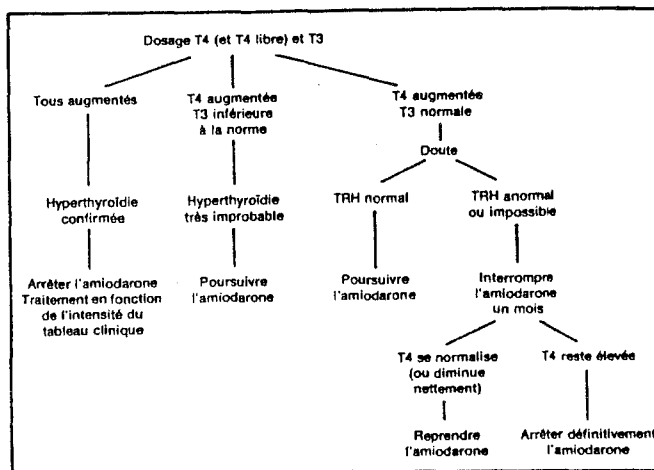
Le dernier argument en faveur de ce dépistage initial est lié au fait qu'une hyperthyroïdie antérieure peut être transitoirement améliorée par l'important apport iodé inhérent à la prise d'AMIODARONE puis réapparaître sur un mode aigu après échappement au freinage par l'iode. Le dosage de TSH ultra-sensible par la méthode IRMA permet, lorsqu'on trouve une TSH diminuée, de discriminer l'hyperthyroïdie de l'euthyroïdie et de fournir des indications superposables à celles du test à la TRH qui devient de ce fait obsolète à l'heure actuelle.

B - LE SUIVI THYROÏDIEN DES MALADES SOUS TRAITEMENT :

1) Avant la mise en routine du dosage de TSH ultra-sensible, la primauté était accordée à la surveillance clinique régulière et attentive de la fonction thyroïdienne (21) (160).

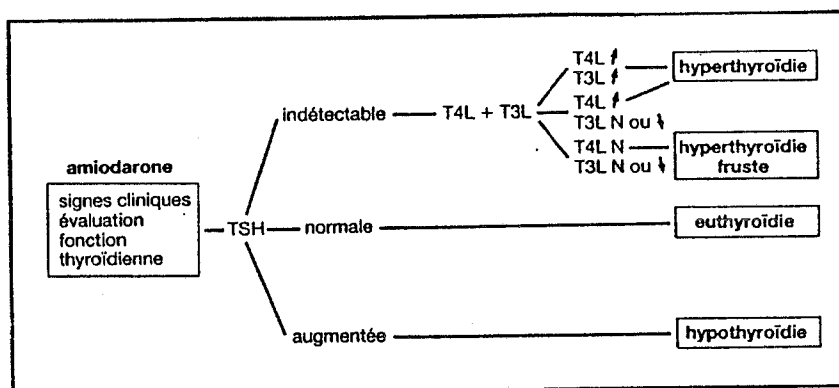
En effet, la surveillance biologique des malades par la pratique systématique de bilans hormonaux thyroïdiens ne peut être conseillée du fait de sa faible rentabilité diagnostique et de son coût.

En cas de suspicion, lors du dépistage clinique d'hyperthyroïdie, deux dosages aisément disponibles sont prescrits, celui de la T4 (ou mieux de la T4L) et celui de la T3. On obtient la conduite suivante en cas de suspicion d'hyperthyroïdie chez des malades recevant de l'AMIODARONE. (160)



2) L'arrivée sur le marché du dosage de TSH ultra-sensible va permettre d'élaborer une nouvelle stratégie diagnostique des dysthyroïdies à l'AMIODARONE (49) (67) (142) (143) (144) (150) (164).

En cas de suspicion clinique de l'hyperthyroïdie, la confirmation n'est plus apportée par un fastidieux dosage des hormones thyroïdiennes mais par le dosage en première intention de la TSH ultra-sensible, dosage qui est moins coûteux et qui permet à lui seul de différencier les euthyroïdies des hyper ou hypothyroïdies. (144)



En cas d'absence de signes cliniques d'hyperthyroïdie, la question à l'heure actuelle est : Faut-il anticiper les signes cliniques par un dosage systématique de TSH ultra-sensible ? (9) (150)

Certains pensent que l'emploi du dosage de la TSH ultra-sensible, comme méthode unique dans le dépistage de tous les sujets traités par l'AMIODARONE nécessite des études plus étendues et donc émettent une réserve. D'autres pensent qu'il faut donner, à l'heure actuelle, la préférence au dosage de TSH ultra-sensible (164).

Qu'en est-il exactement (9) ?

3) Rôle du dosage de la TSH par une méthode ultra-sensible :

Le principe d'un dépistage des dysthyroïdies en cours de traitement est admis par tous et ses modalités et sa périodicité sont mal précisées : faut-il ne s'en tenir qu'à l'examen clinique (21) (160) ? ou Faut-il anticiper les signes cliniques par un dosage systématique de TSH (9) ?

L'attention clinique est de règle mais la symptomatologie est très souvent en retard sur la biologie, car le premier est le plus constant des signes d'appel, la tachycardie, est masquée par les effets propres de l'AMIODARONE.

L'intérêt du dosage de la TSH est ici de faire suspecter une hyperthyroïdie avant qu'elle ne s'exprime cliniquement, stade où son diagnostic biologique ne pose habituellement aucun problème du fait de l'élévation conjointe de la T4L et de la T3L.

Il semblerait donc que le dosage de TSH soit fait régulièrement : un premier dosage au 3ème mois, puis tous les 6 mois pendant le traitement et 6 mois après l'arrêt de celui-ci.

Le schéma n'a toujours pas été démontré, néanmoins, il paraît raisonnable et acceptable sur le plan du coût, à condition de s'en tenir au seul dosage de la TSH.

Il est de toute façon indispensable, chez les sujets à risque ayant un goître connu, des antécédents thyroïdiens, ou un taux de TSH diminué avant le traitement.

La réalisation d'un dosage de TSH au cours d'un traitement par l'AMIODARONE doit faire considérer 3 cas de figure :

- * une valeur normale de TSH écarte à priori toute possibilité de dysthyroïdie, il est ici sans intérêt et dispendieux de doser les fractions libres de T3 et de T4.

- * une valeur élevée de TSH est la marque pathognomonique d'une hypothyroïdie qu'il est souhaitable de documenter par un dosage de T4 libre. Un traitement substitutif ou l'arrêt de l'AMIODARONE sont à discuter.

- * Une valeur abaissée ou indétectable témoigne habituellement de la présence d'une hyperthyroïdie surtout si on a la notion d'une TSH normale avant le traitement. Il est alors souhaitable de pratiquer un dosage de T3 et T4 libres.

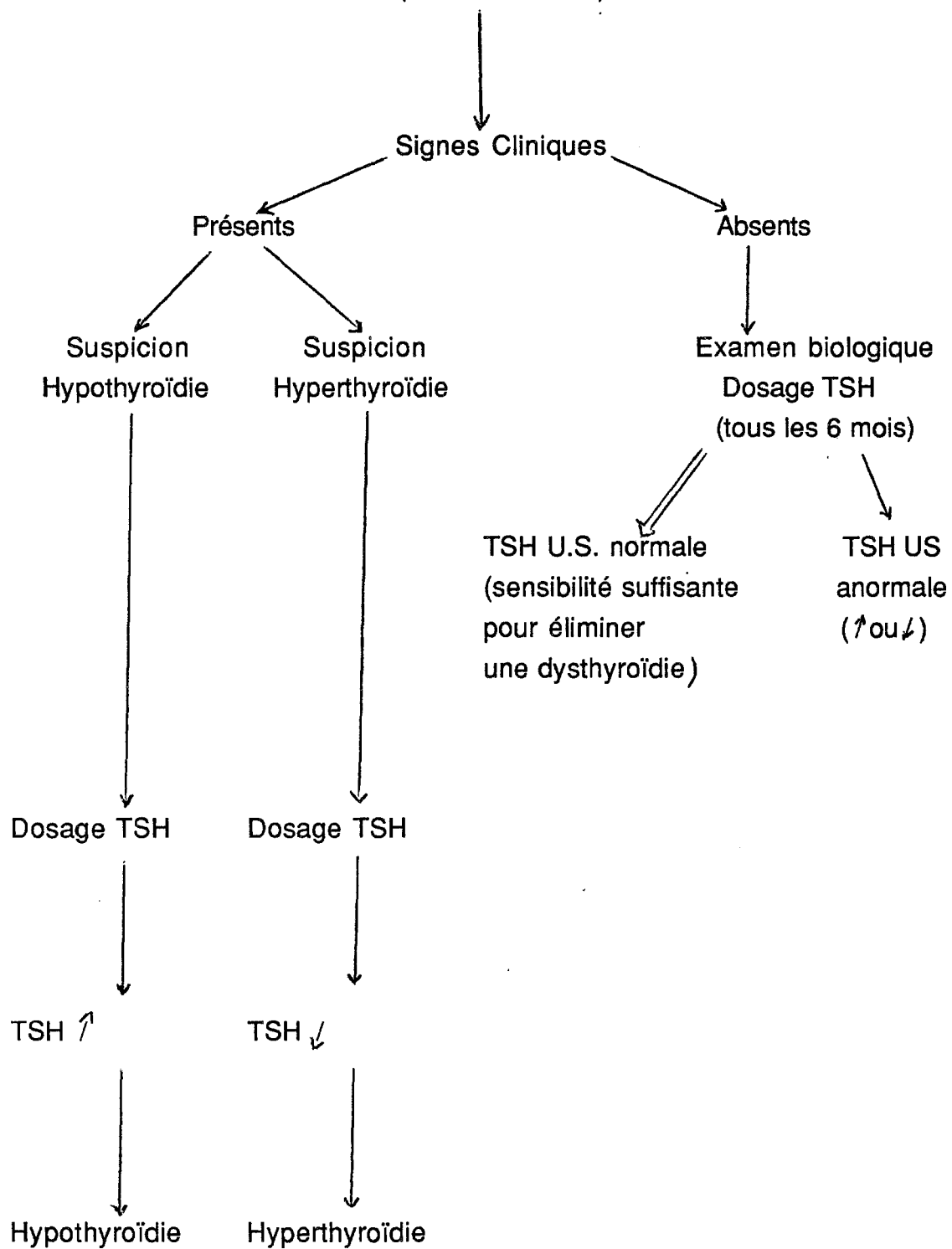
Quels que soient les signes cliniques associés, l'élévation de T4 et T3L confirmant l'hyperthyroïdie, un arrêt de l'AMIODARONE est souhaitable, sauf rarissime exception, et un traitement spécifique est à proposer.

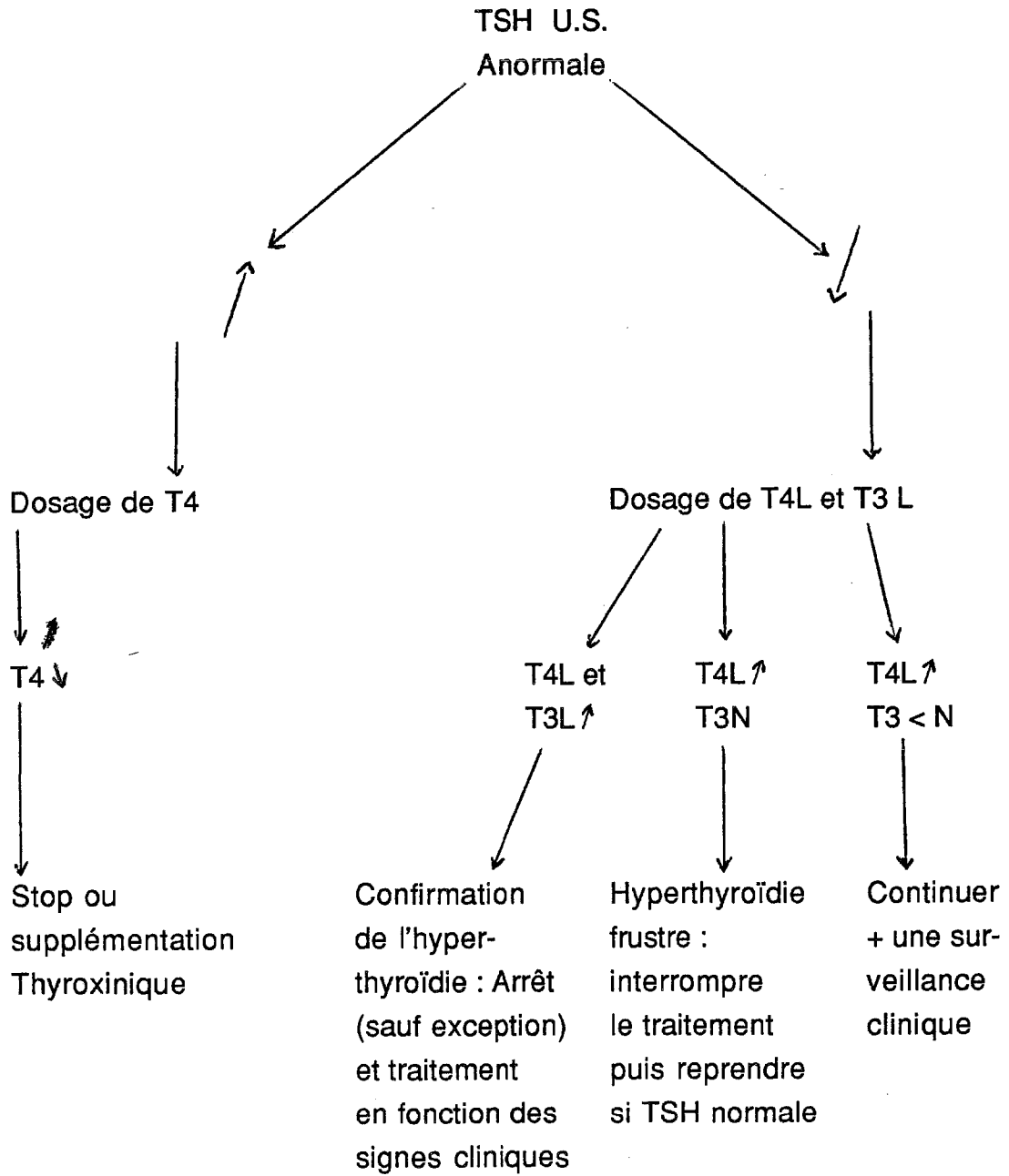
Si la T4L est élevée, et la T3L normale, une hyperthyroïdie frustrée est hautement probable, la réalisation d'un test à la TRH n'apportant pas d'information supplémentaire, il est souhaitable d'interrompre le traitement pendant quelques mois et de ne le reprendre, si besoin est, qu'après normalisation de la TSH et sous couvert d'une surveillance clinico-biologique étroite.

La poursuite du traitement par stricte nécessité cardiologique justifie alors un contrôle régulier de la T3L et de la T4L dont l'élévation doit refaire discuter l'arrêt de l'AMIODARONE.

SURVEILLANCE BIOLOGIQUE ET CLINIQUE AU COURS D'UN TRAITEMENT
A L'AMIODARONE

(Tous les 6 mois)





Actuellement, l'affirmation biologique d'une dysthyroïdie induite par l'AMIODARONE repose sur le dosage de la TSH (164) par une méthode ultrasensible qui est seule à même de lever les ambiguïtés inhérentes aux effets de l'AMIODARONE sur la sécrétion et le métabolisme des hormones thyroïdiennes. La détermination de la TSH avant tout traitement, puis à intervalle régulier tout au long du traitement paraît à même de prévenir la survenue des formes les plus graves de dysthyroïdes induites.

Indicateur simple, fiable et peu coûteux, rendant inutile les dosages simultanés des autres paramètres hormonaux thyroïdiens et le test à la TRH, ce dosage apparaît comme le test de dépistage majeur d'une dysthyroïdie chez les sujets traités par l'AMIODARONE et comme un guide précieux pour la décision thérapeutique (9).

IV - ASPECTS CLINIQUES DES HYPERTHYROIDIES A L'AMIODARONE :

Aspects cliniques habituels :

Les signes fonctionnels et les données de l'examen clinique sont bien connus depuis déjà quelques années (21) (27). Ils sont résumés, ainsi que leur fréquence, à propos d'une étude portant sur 7 cas d'hyperthyroïdie à l'AMIODARONE, dans le tableau ci-dessous. (92)

SIGNES CARDIO-VASCULAIRES :	
- tachycardie > 120	7/7
- décompensation gauche	7/7
- arythmie complète par fibrillation auriculaire	5/7
- angor	0/7
SIGNES GÉNÉRAUX :	
- amaigrissement	7/7
- asthme	3/7
- thermophobie	2/7
- trouble du transit intestinal	2/7
- polydipsie	1/7
SIGNES NEUROPSYCHIQUES :	
- syndrome confusionnel	1/7
- dépression	3/7
- nervosisme	3/7
EXAMEN CLINIQUE :	
- atteinte oculaire	0/7
- goitre	3/7

Les symptômes d'hyperthyroïdie masqués par les propriétés adréno-lytiques (Alpha et Béta-bloquants) non spécifiques de l'AMIODARONE sont inconstants. Tremblement, thermophobie, asthénie sont présents dans 50 à 60 % des cas ; diarrhée, sudation, troubles psychiatriques et atteinte musculaire sont beaucoup plus rares et notés dans moins de 20 % des cas (37).

Par contre, l'amaigrissement est toujours présent, intense (8 à 17 Kg) pour H. LEVESQUE (92), précédent de plusieurs semaines la décompensation cardiaque (- 8,5 kg pour les 129 patients réunis par D. DION) (37).

Un goitre est observé dans 3 cas sur 7 pour H. LEVESQUE (92) (soit 42 % des cas), celui-ci est fermé, modéré (petite taille), diffus, indolore, homogène, rarement nodulaire, jamais vasculaire.

Les signes oculaires : H. LEVESQUE (92) trouve 5 % d'atteinte oculaire, il n'y a pas d'exophtalmie ni de rétraction des paupières supérieures ou asynergie oculo-palpébrale. Par contre, certaines études ont noté dans 13,6 % des cas un simple éclat du regard ou une discrète rétraction palpébrale sans exophtalmie (37).

Les signes cardiaques peuvent par erreur être attribués à l'aggravation de la cardiopathie préexistante ; cependant dans les hyperthyroïdies frustrées, certains doivent attirer l'attention :

- une tachycardie sinusale inhabituelle lors du traitement par l'AMIODARONE
 - . fréquence cardiaque comprise entre 75 et 100/min chez 77,3 % et supérieure à 100/min chez 18 % des patients revus par D. DION (37).
 - . fréquence cardiaque toujours supérieure à 120/min pour H. LEVESQUE et Al (92).
- l'aggravation d'un angor dans 41 % des cas pour D. DION (37) ; cependant à l'opposé 0 % des cas pour H. LEVESQUE (92).
- surtout la réapparition ou l'aggravation du trouble du rythme initial.

Dans 5 cas, il existait une arythmie complète par fibrillation auriculaire (4 fois sur 5 il s'agissait de la réapparition d'une arythmie paroxystique, motif de la prescription d'AMIODARONE pour H. LEVESQUE (92).

Ainsi, il faut savoir évoquer le diagnostic devant des petits signes : tachycardie, amaigrissement, aggravation d'un angor ou rechute des troubles du rythme chez un malade recevant de l'AMIODARONE (21) (27) (92) (144).

7ème CHAPITRE :

TRAITEMENT DES HYPERTHYROIDIES INDUITES PAR L'AMIODARONE

La thérapeutique de ce type de thyrotoxicose est délicate à mettre en oeuvre, en effet de nombreux facteurs vont entrer en ligne de compte : état thyroïdien sous-jacent, pathologie cardiaque en cause, intensité de l'état clinique, terrain général (âge notamment), etc...

Lorsque l'état général est satisfaisant avec une thyrotoxicose modérée, et une cardiopathie autorisant l'arrêt de l'AMIODARONE, un traitement dit de "1ère intention" est instauré. Ce traitement de 1ère intention consiste en l'arrêt de l'AMIODARONE associé ou non à des antithyroïdiens de synthèse (A.T.S.) et des β bloquants. Ce traitement efficace dans la majorité des formes bénignes est insuffisant dans les formes graves. Il est majoré par l'association de corticoïdes ou parfois de perchorate de potassium ($KClO_4$) qui constituent des traitements de "seconde intention".

Dans certaines formes graves ou sévères, où les patients volontiers âgés présentent un état général mauvais, un état cardio-vasculaire défectueux, et une hyperthyroïdie cliniquement grave, une véritable urgence thérapeutique est mise en oeuvre grâce aux échanges plasmatiques (associés ou non aux corticoïdes, aux A.T.S., ou à l'iode), ou l'on a recours à une thyroïdectomie.

I - TRAITEMENT DE PREMIERE INTENTION

A. L'ARRET DE L'AMIODARONE.

L'étude épidémiologique réalisée dans un chapitre précédent sur 100 patients hyperthyroïdiens devenus euthyroïdiens, a montré que chez 49 patients , l'euthyroïdie est survenue après l'arrêt seul de l'AMIODARONE. Cependant, le

retour à l'euthyroïdie est long (jusqu'à 9 mois environ) du fait notamment d'une demi-vie longue de l'AMIODARONE, mais aussi, par la présence d'un goître nodulaire ou diffus préexistant chez certains patients (97). Cet arrêt ne pourra bien entendu se faire que dans les cas où l'AMIODARONE n'est pas indispensable dans la pathologie cardiaque et/ou qu'un autre anti-arythmique lui soit substitué.

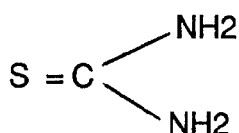
B. DIMINUTION DES DOSES D'AMIODARONE.

Dans une étude de R.N. FOGOROS et Coll. (42) portant sur 96 patients traités par l'AMIODARONE (ayant une tachyarythmie dont l'origine est variée et réfractaire aux autres antiarythmiques), 3 sont devenus hyperthyroïdiens. Le simple fait de réduire les posologies d'AMIODARONE a permis à ces 3 patients un retour vers l'euthyroïdie. Cependant, les auteurs ne précisent ni les doses d'AMIODARONE employées, ni l'état clinique des patients.

C. LES ANTI-THYROIDIENS DE SYNTHÈSE (A.T.S)

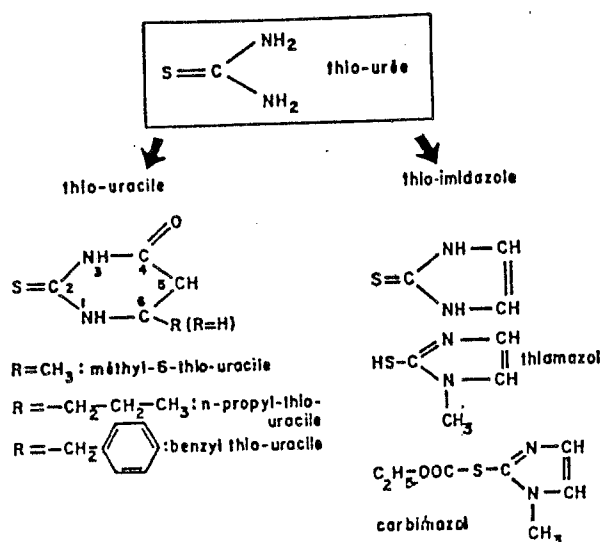
1) structure chimique :

Les A.T.S appartiennent à la famille des Thioamides et comportent dans leur molécule le squelette de la thio-urée



. produits disponibles (schéma ci-dessous) (52)

- le Carbimazole (NEOMERCAZOLE ^R - comprimés à 5 mg) et son dérivé le Méthimazole (non commercialisé en France) qui sont des dérivés du thioimidazole.
- le Benzylthiouracile (BASDENE ^R - comprimés à 25 mg) et le propylthiouracile (ou P.T.U. : comprimés à 50 mg uniquement disponible dans les Pharmacies centrales des Hôpitaux) qui sont des dérivés du thiouracile.



Structures chimiques des principaux antithyroïdiens de synthèse (52)

2) Propriétés pharmacologiques.

Malgré une utilisation depuis une cinquantaine d'années, leurs modes d'action sont incomplètement compris. Les Thioamides inhibent progressivement la synthèse hormonale, tant chez le sujet sain que chez l'hyperthyroïdien.

- leur action commune est de s'opposer à l'action de la peroxydase thyroïdienne, enzyme qui catalyse les 3 étapes de l'hormonosynthèse impliquées dans l'organification de l'iode (52)

- . oxydation des iodures en iode,
- . fixation de l'iode sur les résidus thyrosyls de la thyroglobuline,
- . couplage des iodotyrosyls en iodothyronines,

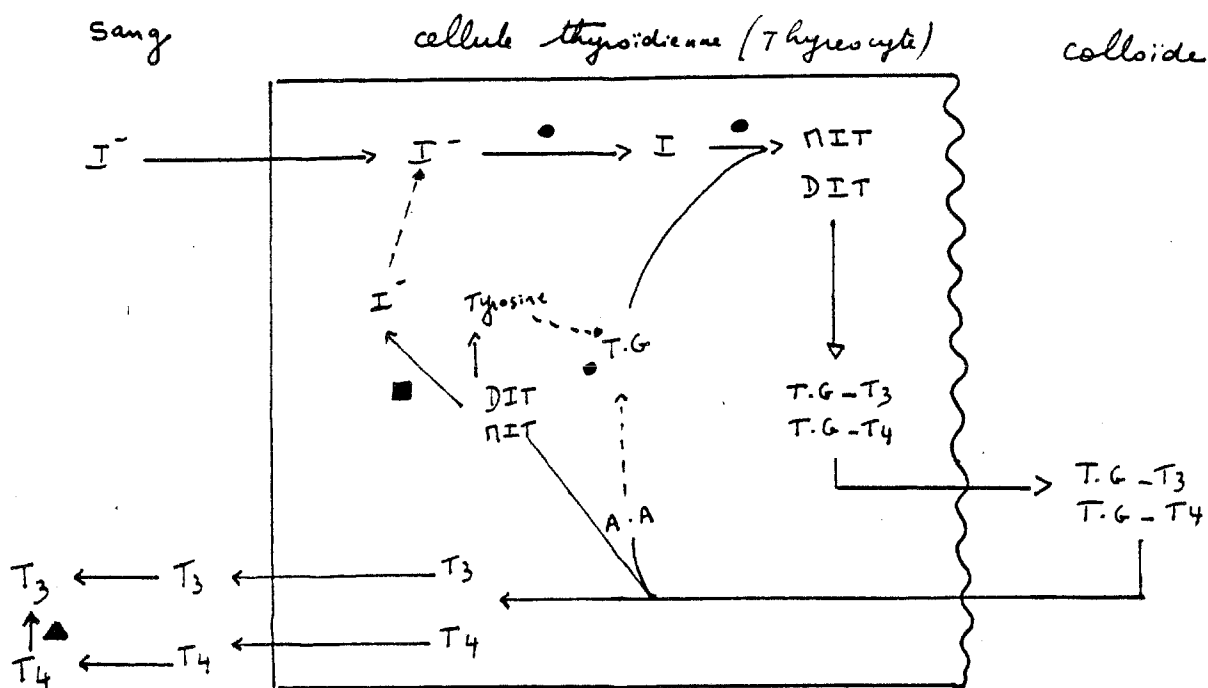
Les A.T.S. longtemps considérés comme des inhibiteurs spécifiques de cette enzyme sembleraient agir comme substrat compétitif avec l'iodure diminuant ainsi l'iodation de la thyroglobuline et donc la production hormonale thyroïdienne (11)

Le Carbimazole inhiberait la desiodase thyroïdienne, cependant le P.T.U. serait le seul à inhiber la désiodation périphérique de la T4. Cette propriété inconstante n'apparaît qu'à forte dose (11).

- d'autres mécanismes d'action ont été proposés mais restent discutés (52) :

- . inhibition de la captation des iodures,
- . ralentissement de la maturation de la thyroglobuline et inhibition de la synthèse de la charpente de cette protéine.

L'action des A.T.S. est plus faible et retardée en cas de surcharge iodée préalable, tandis que leur effet goitrigène est potentialisé par une carence iodée. De même, leur efficacité est meilleure en l'absence de pathologie thyroïdienne sous-jacente (20).



- action d'inhibition commune à tous les antithyroïdiens
- action d'inhibition propre au carbimazole et au methimazole
- ▲ action d'inhibition propre au propylthiouracile

A.A. : acide aminé

T.G. thyroglobuline

Schematisation du mode d'action des Thionamides sur la synthèse des hormones thyroïdiennes

Les Thionamides auraient une action immuno-suppressive et pourraient notamment être intéressants dans les hyperthyroïdies auto-immunes dues à l'Amiodarone. Ils sont déjà bien utilisés dans la maladie de Basedow où ils induisent de façon significative une diminution du titre des anti-corps antithyroglobuline et antimicrosomiaux, et celui des anticorps thyroestimulants, et pourraient prévenir ou atténuer la thyroïdite expérimentale murine (52).

L.J. DEGROOT (35) a répertorié récemment les principaux effets des A.T.S ,sur la réponse immunitaire en regroupant plusieurs études :

- ils auraient un effet direct d'inhibition des anticorps des lymphocytes B mais ceci à fortes doses.
- ils pourraient réduire l'expression des récepteurs IL2 des cellules T (IL2 = interleukine 2 produite par les lymphoT Helper pour provoquer l'activation et la prolifération de nouveaux lympho T),
- ils inhiberaient la fonction des macrophages en interférant avec la myéloperoxydase.

Cependant, certains de ces mécanismes restent encore bien méconnus. Ces effets sur le système immunitaire seraient plus marqués pour le Carbimazole (5).

Pour ce qui est de la durée d'un traitement par A.T.S dans les hyperthyroïdes à l'AMIODARONE, celui-ci sera assez long, généralement de 1 à 3 mois et sera poursuivi jusqu'à normalisation de la fonction thyroïdienne (19) (20) (96).

3) Efficacité des A.T.S. dans l'hyperthyroïdie à l'AMIODARONE

a) Le Carbimazole

Son efficacité est sujette à de nombreuses controverses :

* pour certains auteurs le résultat est réel :

- E. TISON (161) a traité efficacement 4 patients hyperthyroïdiens par Carbimazole à des doses non mentionnées,
- M. GUIBOUT (59) a utilisé le Carbimazole (30 à 50 mg/jour) chez 7 patients hyperthyroïdiens. Le retour à l'euthyroïdie ne s'est effectué qu'après 3 à 5 mois de traitement. Toutefois le pourcentage de succès lors du traitement par Carbimazole est supérieur à celui d'évolution favorable avec sevrage en AMIODARONE seule.

- Dans l'étude de M. STAUBLI (159) plusieurs patients (nombre non précisé) sont traités par le Carbimazole seul (ou en association avec un corticoïde).

Dans toutes ces études, le traitement par l'AMIODARONE a été supprimé et il est vrai que les effets respectifs de l'arrêt de l'AMIODARONE et du Carbimazole sont difficiles à distinguer.

- J.L. CODACCIONI (30) a obtenu de bons résultats en traitant 9 cas d'hyperthyroïdies induites par l'iode par Carbimazole seul aux doses de 60 mg/jour pendant 1 à 6 mois et d'après lui, le Carbimazole seul peut ainsi être efficace en l'absence de goître, ou s'il est de petite taille à condition qu'il soit prescrit à une forte dose d'attaque (60 mg/jour) puis réduit ultérieurement à une posologie de 5 à 15 mg/jour.

J.L. WEMEAU (72) a obtenu une regression de 6 cas de thyrotoxicose grâce à de fortes doses de Carbimazole (30 à 50 mg/jour).

Le Carbimazole a d'autre part un avantage pharmacocinétique important puisque c'est une pro-drogue qui aboutit au Méthimazole dans le sang, le foie et le tissu intestinal. C'est ainsi que le Carbimazole peut être donné une seule fois par jour car il a une plus longue durée d'action que le P.T.U ou le B.T.U (5).

* Pour d'autres Auteurs (11) (89) (91) un traitement par Carbimazole est inefficace dans ce type d'hyperthyroïdie. Alors que son action dans la maladie de Basedow à des posologies variant entre 30 à 90 mg/jour est établie (11).

b) Le Méthimazole

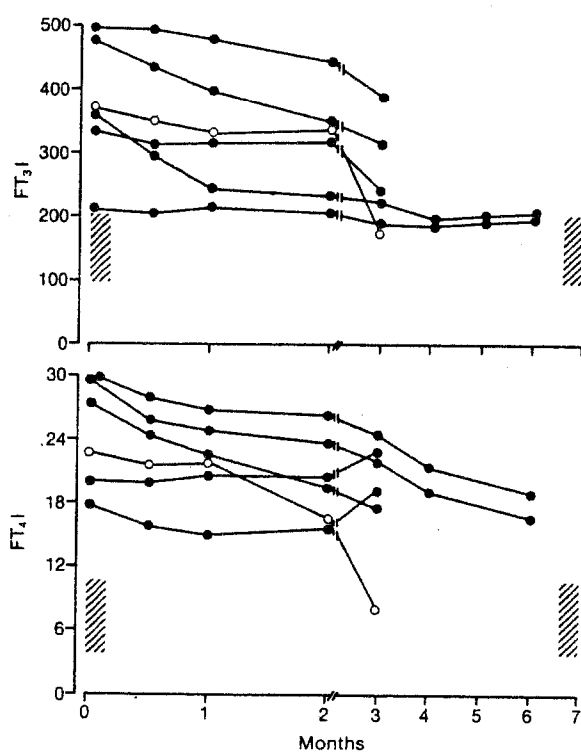
Plusieurs études ont apprécié l'efficacité du Méthimazole avec des résultats différents :

- Dans l'étude de S.G. ALBERT (3), 5 patients hyperthyroïdiens à l'AMIODARONE sont traités avec succès par Méthimazole, malgré la poursuite de l'AMIODARONE. L'équipe de P. CAUCHIE (25) a traité efficacement en 4 jours (retour de T3 aux valeurs normales) un patient présentant une hyperthyroïdie et un dysfonctionnement du rythme sinusal grâce à l'association AMIODARONE 1200 mg/jour et Méthimazole 60 mg/jour.

- M. STAUBLI (159) a obtenu de bons résultats avec le Méthimazole seul.

- Cependant, dans l'étude de E. MARTINO (96), 6 patients hyperthyroïdiens (1er groupe) dont 5 avec goître, sont traités par Méthimazole seul à 40 mg/jour. Or, sur les 6 patients, le traitement s'est révélé être un échec pour 5 d'entre eux (à 3

mois pour 3 patients, et à 6 mois pour les deux autres). Le seul patient de ce groupe ne possédant pas de goître est devenu euthyroïdien après 3 mois de traitement.



Valeurs de l'indice de T3 libre et de T4 libre chez 6 patients hyperthyroïdiens à l'AMIODARONE, traités par Méthimazole (40 mg/jour).

Les cercles fermés représentent les patients ayant un dysfonctionnement thyroïdien sous-jacent.

Les cercles ouverts représentent les patients n'ayant aucun dysfonctionnement thyroïdien sous-jacent.

Les barres hachurées représentent les valeurs normales de FT3I et FT4I.

c) Le Propylthiouracile ou P.T.U.

Le P.T.U. a un effet antithyroïdien inférieur au Carbimazole et au Méthimazole (52). Cependant son efficacité est classiquement supérieure à celle du Carbimazole dans les hyperthyroïdies à l'AMIODARONE, car à son action au niveau de la glande thyroïde, s'ajoute un effet périphérique qui lui est propre d'inhibition de la T4 en T3.

Pour A. LEGER (89), le P.T.U. paraît efficace mais de façon inconstante et incomplète malgré de fortes doses (jusqu'à 1200 mg/jour) et dans le cas n°3 (Chapitre 8), le P.T.U. à 1,2 g/jour pendant 15 jours puis 2 g/jour pendant 35

jours a été un échec. Inefficacité retrouvée dans le cas n°1 (1,2 g/jour pendant 1 mois) et dans le cas n°2 (800 mg/jour puis 1,2 g/jour pendant un mois).

Cependant, dans l'étude de M. GUIBOUT (59), le P.T.U. seul à la dose de 450 à 800 mg/jour chez 5 patients est plus rapidement efficace que le Carbimazole seul à 30 à 50 mg/jour. En effet, l'obtention de l'euthyroïdie est obtenue dans un délai de 1 à 4 mois (contre 3 à 5 mois avec le Carbimazole). D'autres études (29) (77) obtiennent de bons résultats lorsque le P.T.U. est utilisé seul.

Or, lorsque l'AMIODARONE a été poursuivie pour raison cardiologique, l'association P.T.U.- AMIODARONE a été inefficace et sans bénéfice évident chez 5 patients hyperthyroïdiens (29). Cependant, l'association AMIODARONE - P.T.U. n'est pas toujours un échec : l'équipe de J. et S. GOLDBERGER a traité en 3 mois une hyperthyroïdie à l'AMIODARONE chez un patient ayant une tachycardie ventriculaire sévère, résistante aux autres antiarythmiques (53). Ce résultat est identique chez un patient de H.H. NEWNHAM (113).

d) le Benzylthiouracile ou B.T.U. (BASDENE R)

Le B.T.U. reste peu utilisé dans ce type d'hyperthyroïdie. Aucune étude systématique n'a évalué son efficacité. Cependant dans d'autres types d'hyperthyroïdies, le B.T.U. reste administré à des doses de 150 à 200 mg/jour (5)

H. LEVESQUE (92) cite le traitement d'une hyperthyroïdie grave à l'AMIODARONE -avec atteinte cardiaque, amaigrissement- par le B.T.U. seul à une posologie non précisée (l'existence d'une leuco-neutropénie a du faire stopper le traitement par Carbimazole).

4) Surveillance du traitement par les antithyroïdiens de synthèse.

Un traitement par A.T.S. nécessite une surveillance simple mais rigoureuse, malgré la faible fréquence des effets indésirables observés (1 à 5 % des patients sous A.T.S.) (11).

On observe par ordre de fréquence décroissante :

- . des manifestations cutanées (urticaire, rash, prurit) souvent associées à de la fièvre,
- . une leucopénie transitoire et bénigne (leucocytes inférieurs à 4000/mm³) qui ne doit pas conduire à l'interruption du traitement.
- une agranulocytose (polynucléaires < 250/mm³) ou neutropénie (polynucléaires < 1500/mm³) apparaissant chez 0,5 % des patients. Cet

accident, le plus redouté, peut être dépisté grâce à une surveillance systématique de la numération de la formule sanguine tous les 15 jours pendant les deux , voire les trois premiers mois de traitement (125).

Pour M. BERNARDIN (11), il paraît dans ce seul cas utile d'interrompre le traitement et de ne pas le remplacer par un autre A.T.S., en raison d'un risque de réaction croisée dans 50 % des cas,

- plus rarement des hépatites
- d'autres effets secondaires très rares plus souvent avec le P.T.U.

(vascularites et syndrome lupique, hypoprothrombinémie), sous Carbimazole (perte du goût, syndrome néphrotique, anticorps anti-insuline pouvant provoquer des hypoglycémies).

D. LES BETA-BLOQUANTS :

Les Béta-bloquants améliorent très rapidement la symptomatologie clinique, en particulier cardio-vasculaire en bloquant l'activité adrénargique excessive qui existe dans les hyperthyroïdies (quelle qu'en soit leur cause, dues à l'AMIODARONE ou non). Les Béta-bloquants sont aussi actifs sur le tremblement , l'anxiété, la nervosité. Tous les Béta-bloquants sont actifs (qu'ils soient cardio-sélectifs ou non). Cependant ils restent indiqués dans les tachycardies sévères même en cas d'insuffisance cardiaque, quand bien sûr la tachycardie est due à la thyrotoxicose et si l'insuffisance cardiaque est due à cette tachycardie (5).

Cependant une pathologie pulmonaire obstructive, ainsi que certaines cardiopathies sous-jacentes restent des contre-indications à l'emploi des Béta-bloquants. D'action purement palliative, ils constituent donc un bon complément de l'action des A.T.S.. Le plus utilisé est le Propranolol (AVLOCARDYL ^R et BEPRANE ^R) qui agit également en diminuant les concentrations sériques de T3 par blocage de la conversion de T4 en T3 (5).

Les doses habituelles sont de 10 à 20 mg toutes les 6 heures (environ 40 mg/jour). En général, de petites doses sont suffisantes pour ramener le rythme cardiaque aux alentours de 80 à 90 /mn. D'autres comme l'Atenolol (TENORMINE ^R) Béta-bloquant cardiosélectif est aussi utilisé à la dose de 25mg/jour.

II - TRAITEMENT DE 2ème INTENTION

A. LA CORTICOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DES HYPER- THYROIDIES A L'AMIODARONE.

1) Historique et généralités :

Pour le traitement des hyperthyroïdies à l'Amiodarone, ce sont les glucocorticoïdes de synthèse -Prednisone et Dexaméthasone- qui seront employés (de nombreuses études ont été effectuées (13) (19) (92) (145) (148) (149) (175).

Les glucocorticoïdes (52) par voie systémique sont prescrits pour des indications très variées.

Leur indication en endocrinologie sont :

- l'exophtalmie maligne de la maladie de Basedow,
- la thyroïdite subaiguë.

Il est à noter que c'est WERNER en 1965, rapporté par J.L. SCHLIENGER (145), qui, en traitant par la Prednisone exclusivement des malades atteints d'une exophtalmie Basedowienne, a signalé l'amélioration des paramètres biologiques de l'hyperthyroïdie.

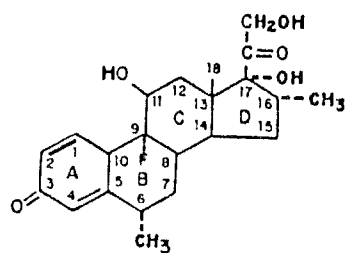
Cette amélioration serait d'après lui attribuée à un effet sur l'affinité des protéines vectrices pour les hormones thyroïdiennes, et à un effet également sur les immunoglobulines hypostimulantes.

Plus tard, de nombreux Auteurs ont employé les corticoïdes dans le traitement des hyperthyroïdies Basedowiennes en insistant sur leur action périphérique, inhibant la transformation de T4 en T3.

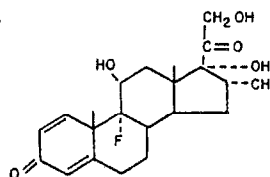
Ce n'est qu'en 1977 que A.F. LEGER, rapporté par J.L. SCHLIENGER (145) a souligné l'efficacité des corticoïdes dans les hyperthyroïdies à l'AMIODARONE.

Tout ceci a été prouvé par C. WINPFHEIMER en 1982 (175) par la prescription de la Prednisone dans les thyrotoxicoses induites par l'AMIODARONE.

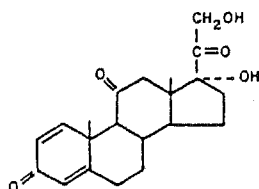
D'autres études plus récentes (13) (19) (92) (145) (148) (149) et de nombreuses mises au point (21) (67) (74) (109) (160) (166) ont essayé en vain de définir avec précision le mécanisme d'action des corticoïdes dans les hyperthyroïdies à l'AMIODARONE et la place de cette thérapeutique parmi les autres possibilités de traitement.

2). Généralité sur la relation structure/activité

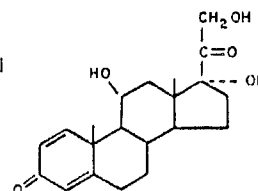
Dexaméthasone
Décadron
Soludécadron
Dectancyl



Prednisone
Corti-K
Cortancyl
Inocortyl
Urtilone



Prednisolone
Erbacort
Hydrocortancyl
Phortisolone
Prednretard
Roselone
Solupred



Les Hormones cortico-surréaliennes ont une structure stéroïdique, la nature, la fonction et l'orientation du groupement fixé sur cette structure conditionnent l'activité biologique (52)

L'altération de l'une d'elles résulte en une perte complète de l'activité glucocorticoïde, seules les formes dextrogyres sont actives.

La présence d'un hydroxyle en fonction 11 B est essentielle pour l'activité glucocorticoïde.

La cortisone a été le premier corticostéroïde utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoires.

Des modifications de sa structure ont amené à des modifications du rapport de l'activité anti-inflammatoire sur le pouvoir de rétention sodée. Pour tous les composés étudiés jusqu'à présent, les effets anti-inflammatoires et sur le métabolisme hydrocarboné et protéique sont parallèles.

Certaines modifications de structure vont entraîner des modifications des propriétés pharmacologiques ou pharmacodynamiques (52).

Cycle A : la double liaison 4-5 et la fonction cétone en 3 sont nécessaires pour l'activité glucocorticoïde,

L'introduction d'une double liaison en 1-2 comme dans la Prednisone augmente plus l'effet sur le métabolisme des glucides que sur la rétention sodée.

Cycle B : la substitution en 6 α peut entraîner des effets différents :

- Dans le cas du cortisol la 6 α méthylation augmente l'effet anti-inflammatoire et de rétention sodée.

- A l'opposé, la 6 α méthyl-Prednisolone a un pouvoir anti-inflammatoire légèrement supérieur et minéralo-corticoïde moindre que la Prednisolone.

La présence d'un fluor en 3 α augmente toutes les activités biologiques des corticoïdes apparemment en diminuant la densité électronique à proximité du groupement 11 β OH.

Cycle C : la présence d'un oxygène en C11 est indispensable pour une activité anti-inflammatoire.

Cycle D : La méthylation ou l'hydroxylation en position 16 réduit fortement le pouvoir de rétention sodée, et modifie peu les effets anti-inflammatoires. Tous les stéroïdes anti-inflammatoires utilisés actuellement sont des composés hydroxylés en 17 α .

Caractéristiques des 2 principaux glucocorticoïdes utilisés (52).

- A noter que la Dexaméthasone n'a pas d'effet minéralocorticoïde associé, donc moins d'effet secondaire notamment de survenue d'insuffisance cardiaque décompensée et que son activité anti-inflammatoire est bien supérieure (145).

- Le Fluorocorticoïde (Dexamethasone) paraît préférable par ces deux propriétés ci-dessus à la Prednisone dans les hyperthyroïdies à l'AMIODARONE (145) .

3) Posologie, durée de traitement, modalité d'administration.

Les modalités d'administration des corticoïdes semblent avoir une importance considérable, leur efficacité paraît être liée à la dose d'attaque employée rapporté par J.L. SCHLIENGER (145).

C'est ainsi qu'une concentration de 1,25 mg/Kg/jour de Prednisone permet d'obtenir une normalisation des concentrations hormonales en 10 jours d'après C. BROUSSOLLE (19) alors qu'un échec est enregistré à la dose de 0,5 mg/kg/jour.

De même H. LEVESQUE (92) préconise, pour être efficace, d'utiliser des doses fortes de Prednisone comprises entre 1,25 et 1,5 mg/kg/jour. Pour G. STRAUCH (160) la dose efficace employée doit être de 1,5 mg/kg/jour.

Quant à la Dexaméthasone, des doses de 2 à 3 mg/jour semblent tout aussi efficaces que la Prednisone à 1,25 mg/kg/jour dans les hyperthyroïdies à l'AMIODARONE (145).

Il semble en ce qui concerne la durée d'administration de ces doses de charges que des règles soient à respecter.

C'est ainsi que la durée du traitement d'attaque est fonction des résultats clinico-biologiques, mais que celui-ci ne doit pas être inférieur à 3 ou 4 semaines pour J.L. SCHLIENGER (145) et au moins un mois pour H. LEVESQUE (92) et G. STRAUCH (160).

L'arrêt du corticoïde se fera de façon progressive au bout de 1 mois de traitement sous couvert clinique et biologique (92) (145) (160).

Il se fera de façon étalée sur plusieurs semaines ou mois ; rapide au début, la diminution de posologie doit être beaucoup plus prudente lorsqu'on arrive à de faibles doses. (Exemple : diminution de 1mg tous les mois pour une posologie inférieure ou égale à 10 mg ou Prednisone) (52).

Un arrêt brutal entraînerait un rebond inflammatoire et une insuffisance surrénale aiguë.

En ce qui concerne les possibilités d'associations avec les autres traitements de l'hyperthyroïdie à l'AMIODARONE, il a été noté (92) (145) (148) (149) une synergie d'action entre les antithyroïdiens de synthèse (type Thionamide) et les corticoïdes. C'est ainsi que J.L. SCHLIENGER (145) a montré une diminution de 50 % de la T4L au bout de 5 semaines chez un patient traité par la Dexaméthasone seule, contre 1,2 semaines en moyenne chez les autres malades ou les A.T.S étaient associés.

De même, C. BROUSSOLLE (19), en étudiant de façon comparative l'efficacité des A.T.S utilisés ou non de façon isolée dans ces hyperthyroïdies iodo-induites graves, affirme que l'association des corticostéroïdes aux A.T.S augmente de façon significative l'efficacité thérapeutique.

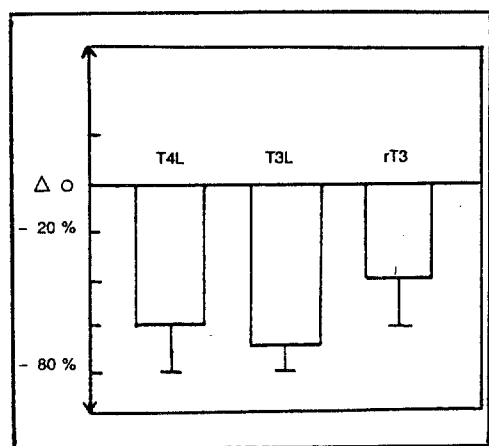
Pour M. BONNYNS (13), l'association de P.T.U. et de Dexaméthasone s'est avérée efficace dans le traitement des hyperthyroïdies à l'AMIODARONE et cela même si on persiste à administrer l'AMIODARONE.

Par contraste avec ces résultats, E. MARTINO, dans une récente étude (rapportée par R.P.L.M. HOOGMA (67)) a montré que des patients avec un goût

ne réagissaient pas à cette prescription thérapeutique (corticostéroïdes systémiques et Thionamides).

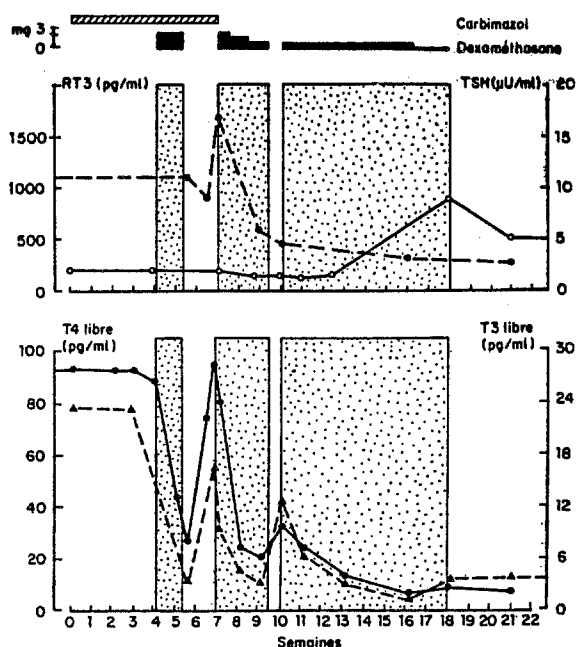
4) Le mode d'action

L'activité de la Dexaméthasone ou de la Prednisone dans le traitement des hyperthyroïdies à l'AMIODARONE a été mise en évidence au cours de nombreuses études (145) (148) (149) (175) et ceci en montrant les effets de leur introduction ou de leur arrêt sur la clinique et la biologie.



Variation en pourcentage de la concentration des hormones thyroïdiennes durant les 15 premiers jours de traitement par corticoïdes.

(145)



Evolution de la thyroxine (T4) libre (●), de la triiodothyronine (T3) libre (▲), de la triiodothyronine reverse (rT3) (■...), et de l'hormone thyroïdienne (TSH) (○) après arrêt de l'amiodarone.

(148)

Néanmoins, le mécanisme d'action reste inconnu à l'heure actuelle, ou prête à confusion

En effet, l'action directe des glucocorticoïdes sur le métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes par inhibition de la 5' désiodase est prouvée par des études expérimentales et in vitro (145) (149) (après administration de thyroxine chez un hypothyroïdien ou chez un malade euthyroïdien, on observe une diminution de la clairance métabolique de la T4 avec augmentation de T4L/T3L et rT3/T3).

Ceci est en contraste avec les résultats de nombreuses études (145) (148) (149) qui montre, après administration d'un glucocorticoïde, une diminution concomitante de la T4L, T3L et rT3, ce qui va à l'encontre d'une action marquée sur la conversion de T4 en T3. De plus, la baisse de rT3 est donc paradoxale car son catabolisme devrait être interrompu par l'inhibition de la 5' monodésiodase.

Néanmoins, une action inhibitrice de la 5 monodésiodase, enzyme de transformation de T4 en rT3, ne peut être exclue (145).

L'action sur la modification des protéines vectrices :

- la diminution de la TBG et l'augmentation de la TBPA (92)
- la modification chez l'euthyroïdien et l'hypothyroïdien de la capacité de fixation des protéines plasmatiques (149) qui avait été mise en évidence, est aujourd'hui en contraste avec les résultats de certaines études (19) (148) (149) montrant qu'il n'y a pas de modification des protéines vectrices, de l'évolution du taux d'hormones libres ou liées, et donc que cette solution paraît à l'heure actuelle peu probable.

Peu probable également l'action immunosuppressive car il n'y a pas de négativation des immunoglobulines thyroïdostimulantes et des anticorps antithyroïdiens.

D'après C. SIMON, la Dexaméthasone diminuerait la réactivité hypophysaire de la TSH (149).

De même, H.LEVESQUE (92) attribue aux corticoïdes un impact hypophysaire avec diminution de la réponse à la TRH. Mais l'étude menée par C. SIMON (149) va contraster avec les actions connues. En effet, celui-ci va observer un caractère TSH indépendant de l'hyperthyroïdie et l'augmentation du taux de TSH sous traitement permettant d'exclure une éventuelle action hypothalamo-hypophysaire de la Dexaméthasone.

Les hypothèses émises à l'heure actuelle en ce qui concerne le mécanisme d'action des corticostéroïdes, dans le traitement des hyperthyroïdies à l'AMIODARONE, sont les suivantes :

- * une augmentation de la clairance métabolique de la T4 (143) (148) par
 - perturbation du volume de distribution
 - perturbation des échanges tissulaires de la T4L.

Ceci a été objectivé chez le rat (148).

* un effet direct sur la sécrétion thyroïdienne (148) qui paraît le seul à expliquer la forte diminution de la T4 (145) (149) ; mais celle-ci n'a pas été prouvée expérimentalement in-vitro (148). Il n'y a pas d'atteinte fonctionnelle de la cellule thyroïdienne en présence de Dexaméthasone.

* un effet stabilisateur sur les lysosomes impliqués dans la protéolyse de la thyroglobuline a été observée par A.F. LEGER et a été rapportée par J.L. SCHLIENGER (145) et par M. BONNYNS (13).

Les effets secondaires de ces doses massives de corticostéroïdes employés sur une longue période, sont principalement une amyotrophie (avec impotence fonctionnelle), la survenue précoce d'infarctus, des phlébites avec embolie pulmonaire, recrudescence de l'insuffisance cardiaque. provoqué par les désordres hydroélectrolytiques enregistrés (hypokaliémie) (145).

B. LE PERCHLORATE DE POTASSIUM (KClO₄)

1) Mode d'action (20)

Le KClO₄ inhibe par un mécanisme compétitif la captation de l'iodure par la glande thyroïde.

Le KClO₄ pourrait également diminuer rapidement les stocks intrathyroïdiens d'iodure et empêcher leur reconstitution. Les A.T.S. agiraient ainsi en synergie en bloquant l'organification de l'iode. Le KClO₄ sera associé systématiquement aux A.T.S.

Cependant le KClO₄ n'est pas dénué d'effets secondaires potentiels ; on observe pour des posologies supérieures à 1g/jour :

- une toxicité hématologique (agranulocytose, thrombopénie, anémie voire aplasie fatale).

- une toxicité rénale (syndrome néphrotique).

C'est ainsi que le KClO₄ est prescrit à la dose de 1g/jour (dose maximum) pendant 40 jours maximum avec surveillance répétée des paramètres hématologiques et rénaux.

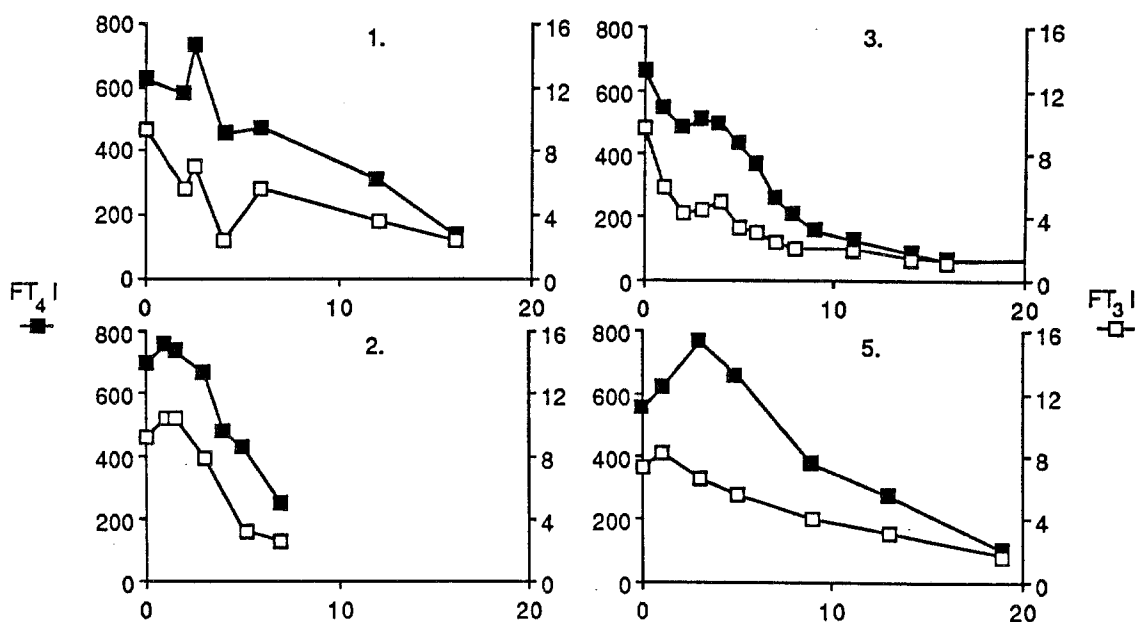
2) Résultats

Dans l'étude de M. GUIBOUT (59) l'association P.T.U. et Perchlorate de potassium chez 5 patients n'a pas montré d'efficacité supérieure au traitement par le P.T.U. seul (450 à 800 mg/jour).

Cependant, dans la plupart des études, la comparaison de groupes de patients traités soit par A.T.S. seuls, soit par l'association d'A.T.S. et de KClO₄ démontre l'action significative de ce dernier. L'euthyroïdie clinique et biologique est atteinte rapidement en deux à quatre semaines de traitement combiné. L'effet bénéfique s'observe aussi bien en l'absence de pathologie thyroïdienne décelable que lorsqu'il existe un goître.

Ainsi, dans l'étude de :

- H.H. NEWNHAM (113) , 4 patients sur 5 sont traités par l'association P.T.U. (800 mg/jour) + KClO₄ (800mg/jour) après 7 à 19 semaines de traitement.

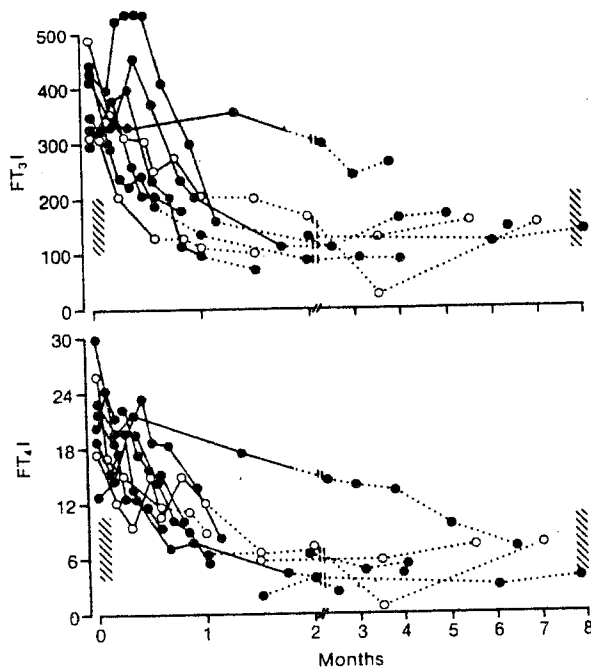


FT₄ I = indice de T₄L

FT₃ I = indice de T₃L

Période de réponse de l'association PTU et KClO₄ chez 4 patients hyperthyroïdiens à l'AMIODARONE (en semaine)

- E. MARTINO (96) 7 patients sur 8 sont traités par l'association Méthimazole (40 mg/jour) et $KClO_4$ (1g/jour) après 16 à 30 jours de traitement (dans un autre groupe de la même étude, le traitement par Méthimazole seul à 40 mg/jour s'était révélé inefficace chez 5 des 6 patients hyperthyroïdiens).



Valeur de FT₄ I et FT₃ I chez 8 patients hyperthyroïdiens à l'AMIODARONE traités par Methimazole et $KClO_4$ (les pontillés représentent les valeurs de FT₄ I et de FT₃ I après arrêt du $KClO_4$)

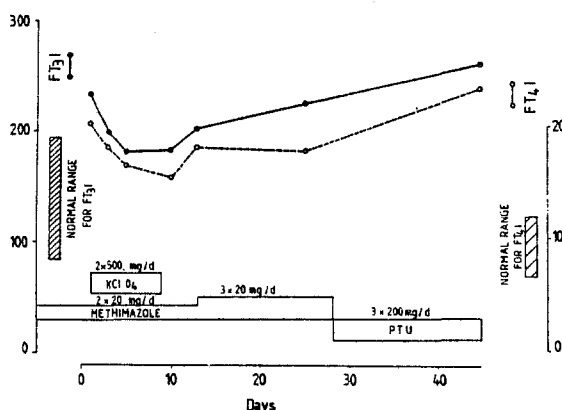
- S. DAL FABBRO (34), l'euthyroïdie a été obtenue chez un patient grâce à l'association Methimazole (30 mg/jour) et $KClO_4$ (800 mg/jour). Le Méthimazole seul à 15 mg/jour avait été un échec.

A. DE WEWEIRE (36), fait aussi état de l'avantage thérapeutique de l'association A.T.S et $KClO_4$ par rapport au traitement par A.T.S. seul et selon lui, le Méthimazole devient efficace seulement si le $KClO_4$ a réduit la surcharge iodée intra-thyroïdienne.

De plus, J. UNGER a rapporté que le traitement au $KClO_4$ est efficace même si en raison des impératifs cardiaques, l'AMIODARONE n'est pas interrompu (166).

3) Durée du traitement :

La durée du traitement par le $KClO_4$ n'est pas entièrement résolu. Pour A. DE WEIWEIRE (36), un patient hyperthyroïdien à l'AMIODARONE est traité rapidement en 8 jours grâce à l'association $KClO_4$ (1g/jour) et Méthimazole (40 mg/jour). Le $KClO_4$ est alors arrêté. Or, l'interruption précoce de $KClO_4$ a fait réapparaître l'hyperthyroïdie malgré le maintien du Méthimazole (60 mg/jour) puis du P.T.U. (600 mg/jour).



Le même échec est obtenu après arrêt prématuré du $KClO_4$ chez un patient de S. DAL FABBRO (34).

- ainsi pour A. DE WEWEIRE, la simple normalisation des taux de T3 et T4 ne semble pas être un critère suffisant pour arrêter le $KClO_4$. Ainsi un retrait prématuré du $KClO_4$ laisserait un excès d'iode non complètement éliminé.

- pour S. DAL FABBRO (34) chez des patients traités par A.T.S. et $KClO_4$, Il semblerait que la diminution progressive (qui suit l'augmentation initiale) de l'excretion de l'iode urinaire puisse indiquer que l'iode intrathyroïdien mais aussi extrathyroïdien a été éliminé. Ainsi, la diminution de l'excrétion urinaire d'iode peut être un bon indice de l'instant propice au retrait du $KClO_4$.

- mais, pour E. MARTINO (98) il semble préférable d'attendre un retour vers l'euthyroïdie à la fois biologique et clinique.

Cependant, A.P. FARWELL (41) n'a obtenu aucun résultat satisfaisant chez un patient que ce soit avec l'association Méthimazole et $KClO_4$ ou Méthimazole et Dexaméthasone ; un traitement d'exception a du être instauré.

III - LES TRAITEMENTS D'EXCEPTIONS

A. INTRODUCTION

Ils sont représentés par les plasmaphérèses (échanges plasmatiques) ou les thyroïdectomies totales ou subtotaux.

Les plasmaphérèses sembleraient être moins périlleuses que les thyroïdectomies (rapporté par V.BRONSTEIN (18)).

Ces traitements sont à réserver devant la gravité initiale du tableau thyroïdique et/ou l'échec des autres thérapeutiques dont on a parlé au-dessus (160).

Ils vont donc permettre d'obtenir :

- un effet rapide qui, même s'il est transitoire, permettra de traiter les formes aiguës qui mettent en jeu le pronostic vital et qui ne sont pas accessibles aux traitements médicamenteux classiques. C'est le but des méthodes d'épuration (hémodialyse, dialyse péritonéale, exsanguino-transfusion, hémoperfusion sur colonne de charbon, plasmaphérèse). Dans le cas des hyperthyroïdies à l'AMIODARONE, seule l'utilisation des plasmaphérèses ou échanges plasmatiques a été rapportée.

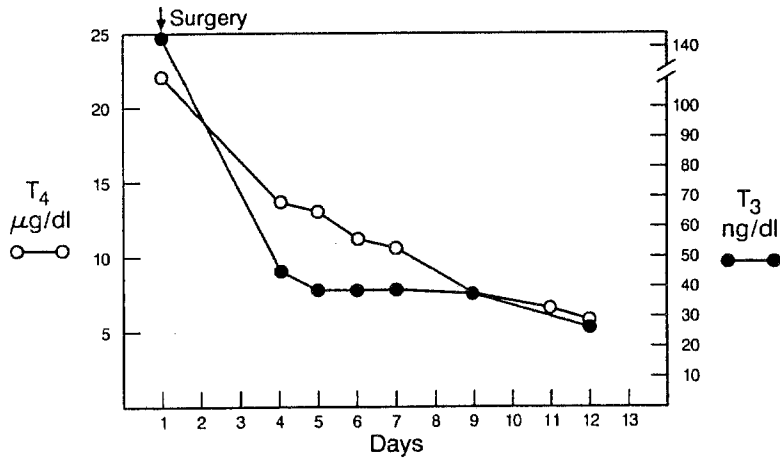
- une guérison définitive de l'hyperthyroïdie en cas de forme réfractaire à tout traitement médical, de complication de ces traitements, en cas de récurrence spontanée, ou enfin, si l'AMIODARONE doit être maintenue. C'est le but de la thyroïdectomie et de l'iode radioactif.

La thyroïdectomie chirurgicale va permettre une rapide résolution de l'hyperthyroïdie qui, pour A.P. FARWELL (41) semble être le seul traitement anti-thyroïdien qui permette de continuer chez certaines personnes, qui en ont un besoin vital, le traitement par l'AMIODARONE.

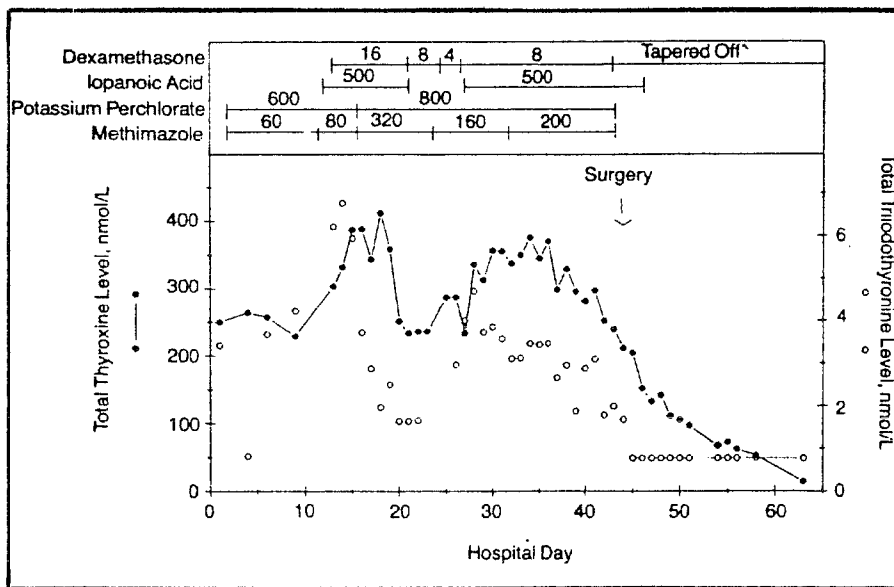
Néanmoins, certains Auteurs, comme M.BONNYNS (13) ont montré l'efficacité de l'association $KClO_4$ et Méthimazole dans les hyperthyroïdies à l'AMIODARONE, et même si cette dernière continue à être administrée.

Cependant, cette thérapeutique qui, auparavant, par les risques qu'elle faisait courir au malade (risque cardiaque majeur en cas de thyrotoxicose non contrôlée (16)) était considérée comme le traitement de la dernière chance et ne devait être réalisée qu'après contrôle biologique de l'hyperhormonémie par les traitements médicaux et/ou les plasmaphérèses (18) (92). Elle devient, et surtout aux USA, le traitement de 1ère intention notamment dans les cas où il faut continuer l'AMIODARONE (12) (16) (41). Les effets de la thyroïdectomie sur

la concentration plasmatique des hormones thyroïdiennes sont représentés sur la figure. (16)



Cette thérapeutique chirurgicale a fait également ses preuves chez des malades présentant une hyperthyroïdie à l'Amiodarone résistante aux différents traitements classiques. (41)



B. LES ECHANGES PLASMATIQUES

1) Intérêt

De nombreux Auteurs déclarent que l'intérêt de cette méthode d'épuration du sang est d'obtenir une rapide amélioration dans les hyperthyroïdies graves à l'Amiodarone et donc d'apporter un plus évident par rapport aux autres thérapeutiques possibles.

En effet, les A.T.S. ne sont réellement efficaces qu'au bout d'un certain temps et les corticostéroïdes, qui, s'ils ont une efficacité très rapide, le sont toujours moins par rapport aux plasmaphérèses (92). De plus, les hormones thyroïdiennes ont une demi-vie trop longue (Thyroxine $1/2$ vie = 4 jours, T3 $1/2$ vie = 1 jour).

2) Principe :

Le but de cette technique est de prélever, de façon continue ou discontinue, la plus grande quantité possible de plasma (la séance dure une heure environ, et le nombre de séances est fonction de l'état du malade et de sa tolérance clinique ; certains Auteurs conseillent d'opérer lentement afin d'éviter un éventuel état de choc), puis de compenser par un volume équivalent d'albumine ou de plasma frais.

Cette technique consiste à séparer dans un circuit extra-corporel, le plus souvent veino-veineux, à l'aide d'un séparateur ou d'une bobine, les éléments figurés du sang de la fraction plasmatique qui seront réinjectés.

Les principales complications de cette technique sont :

- hématologiques : troubles de l'hémostase par déficit en facteurs de coagulation,
- hémodynamiques : oedèmes pulmonaires de surcharge,
- infectieux : hépatites, SIDA transfusionnels
- allergiques, métaboliques : hypocalcémie et toxicité cardiaque du citrate.

Les contre-indications sont :

- les anomalies de l'hémostase,
- la grossesse,
- les infections non contrôlées,
- les instabilités cardio-circulatoires majeures,
- l'insuffisance coronarienne aigüe (sauf dans notre cas)

3) Mode d'action

Leur action va se traduire par :

- une diminution des concentrations d'hormones thyroïdiennes T4 et T3 totales,
- une diminution de la concentration en TBG,
- une augmentation significative de rT3,
- par contre, les fractions hormonales libres ne changent pas , ceci peut être interprété comme la conséquence d'un nouvel équilibre entre fractions libres plasmatiques et fractions libres intra-cellulaires, suite à un déplacement suivant le gradient de concentration.

Ainsi, la quantité épurée paraît infime ; néanmoins, ceci est pour F.S. ASHKAR rapporté par D. PATTE (116) compatible avec une amélioration clinique rapide, qui se traduit par l'obtention de bons résultats quant à l'état cardio-vasculaire, la fièvre et l'état de conscience dans 3 cas de crises thyrotoxiques traitées par plasmaphérèses.

Par contraste, D. PATTE (116) n'a obtenu aucune amélioration chez sa patiente au décours immédiat des échanges plasmatiques.

Conclusion :

Les plasmaphérèses d'efficacité toujours transitoire permettent d'attendre les effets des A.T.S. ou de préparer ces patients fragiles à une intervention chirurgicale (92).

Si elles améliorent nettement l'insuffisance coronarienne évolutive de la cardiomyopathie qui ne les contre-indique pas, l'application de telles méthodes peut cependant être très risquée, voire impossible du fait de l'état cardio-vasculaire des malades.

C'est ainsi que V. BRONSTEIN (18) face à la coronaropathie évolutive et l'état hémodynamique précaire de ses patients, a reculé devant ces traitements d'exception.

De même D. PATTE (116) met en position l'opportunité des plasmaphérèses chez des malades en insuffisance cardiaque, devant la sévérité des malaises répétés observés.

C - L'IODE RADIOACTIF

Tant que la surcharge iodée n'a pas été éliminée, la captation thyroïdienne de l'iode radio-actif est basse, voire nulle, interdisant son usage thérapeutique. C'est pourquoi l'iode radio-actif est employé essentiellement dans les cas où l'hyperthyroïdie récidive après arrêt des traitements anti-thyroïdiens, ce qui se produit à distance (un an ou plus) de l'interruption de l'AMIODARONE.

Trois patients (30) (39) en ont reçu dans cette indication.

Comme pour la thyroïdectomie dont nous avons parlé plus haut, ce traitement d'exception impose souvent une hormonothérapie substitutive définitive.

8ème CHAPITRE

**7 CAS CLINIQUES D'HYPERTHYROIDIE A
L'AMIODARONE SEVERES AYANT
NECESSITE UNE THYROIDECTOMIE ET A
PARTIR DESQUELS UNE ETUDE
HISTOLOGIQUE A ETE EFFECTUEE.**

OBSERVATION N° 1**Monsieur B (51 ANS)****En 1985 :**

Infarctus du myocarde avec angor résiduel spastique (contre-indiquant les β bloquants).

Pas d'antécédent thyroïdien connu.

En décembre 1985 :

Poids de 58 Kg, pouls à 60, TSH ultra-sensible = 1,1 μ UI/ml (N = 0,10 à 3).

Prescription de CORDARONE (1 cp 5 jours sur 7).

Depuis décembre 1985, dose totale 80 g en 18 mois (soit 30g d'iode).

Début 1987 :

Apparition d'un amaigrissement, d'une nervosité, de tachycardies et de douleurs angineuses.

Le 9 mai 1987 :

Poids de 51 Kg (-7 kg), peau moite, réflexes vifs, pouls à 95.

Thyroïde à peine palpable, indolore, homogène.

Pas d'exophtalmie ni de dermopathie pré-tibiale.

T4 totale = 418 nmol/l, ITL = 450 (N = 70 à 150), T3 RIA = 5,7 nmol/l (N = 1,2 à 3), TSH < à 0,03 μ UI/ml, Iodémie 4000 μ mol/l (N = 180 à 680), thyroglobuline = 353 μ g/ml (N < à 20) élimine une Thyréotoxicose factice.

Anticorps antithyroïdiens négatifs.

Echographie cervicale : glande thyroïde en place, volume normal, échostructure micronodulaire.

Scintigraphie à l'iode 131 (1 millicurie) : image sus-sternale, fixation < 2 % à la 6ème heure (N = 30 à 40 %).

Traitement :

Propylthiouracil : 1,2 g/jour pendant un mois inefficace.

TT4 = 715, T3 = 5,2, poids de 46 Kg

Adjonction de PREDNISOLONE 75 mg : efficacité partielle à 15 jours, puis échappement à un mois.

Le 5 août 1987 :

T4 totale = 470, T3 = 6,7.

Le 10 août 1987 :

Thyroïdectomie quasi-totale.

Suites opératoires : hyperthermie transitoire, pas d'hypocalcémie ni de paralysie récurrentielle.

Le 8 septembre :

Poids de 50 Kg (+ 4 Kg), pouls à 70, T4 = 14, T3 = 1,3,

TSH = 27,6 témoignant d'une hypothyroïdie en constitution.

Conclusion :

Hyperthyroïdie apparue sous AMIODARONE, sans goître ni nodule, thyrotoxicose factice éliminée. Résistance pendant 3 mois au traitement par antithyroïdiens de synthèse puis corticoïdes.

Guérison par thyroïdectomie quasi-totale avec hypothyroïdie survenue dans un délai normal.

OBSERVATION N° 2**Monsieur P (67 ANS)**

Infarctus du myocarde en 1974.

Récidive en 1983 avec fibrillation ventriculaire primitive.

Pas d'antécédent thyroïdien connu.

En 1983 :

Poids de 76 kg, TT4 = 144 μ mol/l (N = 70 à 150), T3 = 1,8 μ mol/l (N = 1,2 à 3).

Prescription de CORDARONE (1 cp 5 jours sur 7) depuis décembre 83 à la suite de la réduction de la fibrillation ventriculaire.

Dose totale : 185 g en 40 mois, soit 65 g d'iode organique.

Amaigrissement progressif.

En avril 87 :

Apparition de l'angor au cours d'accès de tachyarythmies paroxystiques.

A l'examen : poids de 62 Kg (-14 Kg en 3 ans), peau moite, pouls à 90.

Thyroïde palpable, volume normal, ferme, homogène et indolore.

Pas d'exophtalmie ni de dermopathie pré-tibiale.

TT4 = 328 μ mol/l, T3 = 6,2 μ mol/l, TSH < à 0,03 μ UI/ml, iodémie = 12000 μ mol/l (N = 280 à 680), thyroglobuline = 372 μ g/ml (N < à 20). Anticorps antithyroïdiens négatifs.

Traitement :

AVOCARDYL 120 mg puis 240 mg/jour, Propylthiouracyl 800 mg puis 1,2 g/jour pendant un mois (inefficacité).

Adjonction de PREDNISOLONE 90mg/jour : en 15 jours, normalisation des hormonémies (TT4 = 126 et T3 = 2) puis échappement à un mois 1/2 avec apparition de fibrillation auriculaire anginogène (T4 = 355 et de T3 = 6,4).

Arrêt de PREDNISOLONE.

Propylthiouracyl à 2g/jour : en un mois peu d'amélioration. Poids de 53 Kg, TT4 = 300 et T3 = 3.

Le 11 aout 1987 :

Thyroïdectomie quasi-totale.

Suites opératoires : hyperthermie transitoire, pas d'hypocalcémie.

A un mois :

Poids de 57 Kg (+ 4kg), pouls à 72, TT4 = 21, T3 = 0,8, TSH = 19 μ UI/ml.

Chiffres témoignant d'une hypothyroïdie en constitution.

Conclusion :

Hyperthyroïdie apparue sous AMIODARONE, sans goître ni nodule, thyrotoxicose factice éliminée, résistance aux antithyroïdiens de synthèse, échappement aux corticoïdes.

Guérison par thyroïdectomie sub-totale au prix d'une hypothyroïdie, survenue dans un délai un peu supérieur à la normale (demi-vie de T4 = 11 jours).

OBSERVATION N° 3**Monsieur B (73 ans)**

Myocardiopathie dilatée avec insuffisance cardiaque ventriculaire.
Pas d'antécédent thyroïdien connu.

En 1985 :

Poids de 73 Kg, TT4 = 135 pmol/l (N = 70 à 150).

Prescription de CORDARONE (1 cp 5 jours sur 7) en continu depuis Janvier 85 suite à une réduction de fibrillation auriculaire. Dose totale 80 g en 18 mois, soit 30 g d'iode.

Début 1987 :

Amaigrissement (accélééré le dernier mois), hypersudation, polyexonération.

Le 30 juillet 87 :

Récidive de flutter auriculaire 150/mn, poids de 61 Kg (-12 kg), amyotrophie, peau moite. Corps thyroïdien palpable, de volume normal, ferme, indolore, sans nodule.

Pas d'exophtalmie ni de dermopathie pré-tibiale.

TT4 = 293, index de thyroxine libre = 444 (N = 70 à 150), T3 = 3 (N : 1,2 à 3), TSH = 0,05 µUI/l (N = 0,1 à 3), iodémie = 5000 µmol/l (N = 280 à 680), thyroglobuline = 35 µg/ml (N < à 20).

Echographie thyroïdienne : diamètre antéro-postérieur de 2,5 cm, structure échographique micronodulaire diffuse.

Scintigraphie à l'iode 131 : fixation < à 54 % à la 24ème heure (N = 30 à 50 %).

Traitement :

Propylthiouracyl 1,2 g/24 h pendant 15 jours puis 2g pendant 35 jours : inefficacité avec TT4 = 277, ITL = 332 et T3 = 3,1.

Pas d'indication de corticoïdes en raison d'une fébricule inexplicée.

Le 8 septembre 1987 :

Thyroïdectomie quasi-totale.

Suites simples, pas d'hypocalcémie. TT4 normalisée à 120.

Le 21 Septembre :

Reprise de poids de 1kg, disparition de la fébricule.

Conclusion :

Hyperthyroïdie apparue sous AMIODARONE sans goître ni nodule, thyrotoxicose factice éliminée, résistance pendant 50 jours aux antithyroïdiens de synthèse.

Guérison par thyroïdectomie quasi-totale au prix d'une hypothyroïdie survenant dans un délai normal.

OBSERVATION N°4**Monsieur Z**

Hospitalisation en Cardiologie pour des palpitations dues à des accès de tachy-arythmies paroxystiques.

Hypertension artérielle depuis 1976 avec complication hémorragique du vitré en 1981

Accident ventriculaire gauche, hémiplégié gauche fin février 1986

Hyperthyroïdie diagnostiquée en mai 1986, traitée par le NEOMERCAZOLE pendant 1 mois puis non suivie.

Le 8 avril 1986 :

TT4 = 243 nmol/l (N = 70 à 150), ITL = 239, TSPV = 1,02.

Le 6 mai 1986 :

ITL = 252, goître diffus homogène

Le 20 mai 1986 :

Palpitations, thermophobie, amaigrissement (70 kg à 57 kg), goître ferme.

Diagnostic le plus probable en 1986 : goître toxique aggravé par une surcharge iodée.

En janvier 1987 :

Euthyroïdie biologique. TSH = 0,7 μ UI/ml, TT4 = 142

En mars 1988 :

Prescription par son médecin de DIGOXINE et de CORDARONE.

Biologie : Thyrotoxicose franche (le 16 juin 1988), TSH < 0,03 μ UI/ml,

ITL = 468, TT4 = 388 nmol/l, T3 = 6 nmol/l (RIA) (N = 1,2 à 3).

Le 6 juillet 1988 :

Traitement par le NEOMERCAZOLE 12 cps/jour en 3 prises.

Le 26 juillet 1988 :

Hospitalisation pour gastro-entérite, persistance d'un goître, persistance d'une tachycardie, hormonémie thyroïdienne toujours élevée (TT4 = 294, TSPV = 0,30, ITL = 326, TSH = 0,05).

Mauvaise adhérence thérapeutique à domicile.

Le 7 aout 1988 :

Hormonémie améliorée : TT4 = 202, TSPV = 1,01, ITL = 201, TSH = < 0,03, T3 (RIA) = 3

Le 12 aout 1988 :

Décision de thyroïdectomie subtotale.

Le 20 septembre 1988 :

Hormonémie total normale : TT4 = 91, ITL = 7,8, TSPV = 1,16, TSH = 3,3.

Le 12 octobre 1988 :

Prise de poids de 4,5 kg (66,4 kg), euthyroïdie clinique et biologique.

OBSERVATION N°5**Monsieur C (80 ans).**

Tachycardie paroxystique depuis 10 ans traitée par ISOPTINE puis par AMIODARONE il y a 3 ans (3 cps par semaine).

Le 17 mai 1988 :

Contrôle thyroïdien : FT4 = 13,5 (N = 6,6 à 14), FT3 = 2,3 (N = 2,6 à 5,8), TSH = 1
(N = 0,25 à 3,5)

Le 29 juin 1989 :

Hospitalisation pour douleurs thoraciques : insuffisance cardiaque aigüe.
Passage en fibrillation auriculaire.
Corps thyroïdien peu volumineux.

Le 3 juillet 1989 :

Iodémie ? Anticorps anti-thyroïdien négatif.
TT4 = 229 nmol/l (N = 70 à 150), T3 RIA nmol/l = 3,1 (N = 1,2 à 3),
TSH (μ UI/ml) < 0,03, ITL = 245 (N = 70 à 150) , TSPV = 0,34.
Thyréotoxicose d'où arrêt de l'AMIODARONE mais on a une reprise des troubles du rythme (fibrillation auriculaire).
L'AMIODARONE est obligatoire.

Le 17 juillet 1989 :

TT4 = 247, TSPV = 0,81, ITL = 306, T3 = 2, TSH < 0,03.

Le 19 juillet 1989 :

Thyroïdectomie.

Le 20 juillet 1989 :

Reprise du traitement par l'AMIODARONE 1 ampoule/24 h.

Le 25 juillet 1989 :

T4 = 152, TSPV = 0,84, ITL = 180.

Le 29 juillet 1989 :

Sortie avec substitution par LEVOTHYROX 50 µg/jour et CORDARONE 3 cps/semaine.

Le 1er aout 1989 :

T4 = 105, TSVP = 0,34, ITL = 112, T3 = 1, TSH = 0,5.

Le 8 aout 1989 :

T4 = 68, TSVP = 0,84, ITL = 81, T3 = 0,8, TSH = 13,4.

Le 16 aout 1989 :

T4 = 68, TSVP = 1,04, ITL = 65, T3 = 0,9, TSH = 42.

Le 28 aout 1989 :

T4 = 42, TSVP = 1,13, ITL = 37, T3 = 0,7, TSH = 33

Le 8 septembre 1989 :

Bon bilan, on continue le traitement par l'AMIODARONE.

Introduction d'un traitement de substitution par la THYROXINE LEVOGYRE (THYROXINE ROCHER ou LEVOTHYROX) 75 µg/jour.

Il commence à 30 µg/jour pendant 15 jours puis il passera à 75 µg/jour.

OBSERVATION N°6**Monsieur H (69 ans)**

Insuffisance coronarienne modérée depuis 1981.

Infarctus antérieur étendu depuis mai 1986 : passage en fibrillation auriculaire.

Prescription de CORDARONE 2 cps/jour puis 2 cps/jour 5 jours/7.

Poids de 61,8 kg.

En 1987 :

Passage à 1 cp d'AMIODARONE par jour (5 jours sur 7)

En mars 1989 :

TT4 = 137 nmol/l (N = 70 à 150), TSH = 3,16 μ UI/ml (N = 0,10 à 3).

Le 13 septembre 1989 :

Contrôle thyroïdien en ville :

T3 = 3,76 nmol/l (RIA) (N = 1,2 à 3), TT4 = 385 nmol/l, TSH < 0,03 μ UI/ml.

Le 14 septembre 1989 :

Contrôle thyroïdien à l'Hôpital :

TT4 = 460 nmol/l, TSPV = 0,72, ITL = 640 (N = 70 à 150).

Hyperthyroïdie à l'AMIODARONE.

Le 15 septembre 1989 :

Traitement par le PTU (Propylthiouracil) 12 gelules/jour.

Passage en rythme sinusal dans la semaine qui suit puis on diminue la dose de PTU (10 puis 8 gelules/jour).

Le patient fait une mauvaise tolérance au nombre de gelules.

De plus, aggravation des chiffres biologiques sous PTU : TT4 = 386, TSVP = 0,81, ITL = 477.

Diminution des tremblements.

Poursuite de la perte de poids (moins 2 kg).

Le 20 octobre 1989 :

Thyroïdectomie (lobectomie presque totale à gauche et totale à droite).

Le 26 octobre 1989 :

TT4 = 203, TSVP = 0,76, ITL = 269.

Le 31 octobre 1989 :

T4 = 144, TSVP = 0,85, ITL = 169, TSH < 0,03.

Le 7 novembre 1989 :

T3 = 1,1, TT4 = 92, TSVP = 1,08, ITL = 85, TSH = 1.

Le 17 novembre 1989 :

TT4 = 53, T3 = ?, TSVP = 0,89, ITL = 53, TSH = 18,6.

Le 22 novembre 1989 :

TT4 = 50, TSVP = 0,82, ITL = 61, TSH = 40.

Le 13 décembre 1989 :

TT4 = 12,8, TSVP = 28,76, ITL = 0,29 (N = 1,5 à 5,11), TSH = 5,68

Le 27 décembre 1989 :

T4 = 10,24, TSVP = 23,06, ITL = 0,19, TSH = 68,1.

Le 12 janvier 1990 :

Le patient a repris 7 kg (53,8 kg). Sa tension artérielle est à 15/10. Sa fréquence cardiaque = 84/min.

Un traitement substitutif au LEVOTHYROX à doses croissantes est mise en place.

OBSERVATION N°7**Madame L. (60 ans)**

Elle est suivie depuis 30 ans pour un retrecissement mitral modéré, compliqué de troubles du rythme supra-ventriculaires rebelles ayant nécessité en juin 1987 un choc électrique externe.

Elle était depuis 3 ans sous CORDARONE et sous d'autres anti-arythmiques

En mai 1990 :

Découverte d'une TSH basse, le médecin traitant prend la décision d'arrêter l'AMIODARONE.

Fin juin 1990 :

Hospitalisation pour insuffisance cardiaque attribuée à une thyrotoxicose. Amaigrissement de 20 kg et tachycardie à 160.

Palpation d'une thyroïde légèrement augmentée de volume.

Sous traitement ATS (anti-thyroïdien de synthèse), pas de diminution de l'hormonémie malgré un recul d'un mois.

Au contraire, l'ITL augmente toujours : de 180 à l'entrée, il passe à 366 le 16 juillet 1991. T3 = 3,2 nmol/l, TT4 = 183 nmol/l

Hyperthyroïdie par surcharge iodée.

Thyroïdectomie envisagée.

Le 20 juillet 1990 :

La thyrotoxicose n'est pas objectivement majeure.

T3 = 4,2 nmol/l.

Les troubles du rythme sont au premier plan, l'état général actuel est bon.

Deux possibilités sont concevables ✱

1) thyroïdectomie de réduction pour diminuer valablement et très rapidement la thyrotoxicose tout en libérant les mains cardiologiques vis à vis des anti-arythmiques.

2) se donner 2 mois de traitement par le PTU avec des contraintes (prise médicamenteuse contrôlée) et les incertitudes que cela implique (inefficacité, rechute).

Le 29 juillet 1990 :

Traitement par le PTU (9 puis 12 comprimés/jour).

Pas de modification de l'hormonémie.

Les troubles du rythme sont au premier plan. L'état général et cardiologique est satisfaisant.

Le cardiologue veut continuer l'AMIODARONE, on décide donc une thyroïdectomie subtotale.

On surveillera la diminution de l'hormonémie après la chirurgie, le lendemain puis 3 jours après.

Le 28 aout 1990 :

Reprise du traitement par la CORDARONE (1 cp/jour sauf le samedi et le dimanche) puis traitement substitutif par LEVOTHYROX (75 µg/jour).

Le 11 octobre 1990 :

Résultat de la thyroïdectomie très satisfaisant.

Adaptation à 75 µg de THYROXINE puis passage à 1 cp/jour de THYROXINE 100 µg.

CONCLUSIONS

L'Hyperthyroïdie à l'AMIODARONE reste un évènement imprévisible.

Cependant, l'étude épidémiologique a permis d'élaborer le profil type du malade hyperthyroïdien : homme d'environ 56 ans, habitant l'Europe, et ayant des antécédents thyroïdiens.

La physiopathologie soulève encore de nombreuses controverses ; ont été évoqués :

- une surcharge en iode,
- un effet propre de la molécule sur la thyroïde,
- un mécanisme autoimmun, avec en particulier la révélation d'un désordre

génétique préexistant (système HLA subregion DR).

Le protocole de dépistage a évolué grâce à l'apparition de nouvelles techniques de dosages (TSH ultra-sensible en particulier).

Les traitements sont nombreux . Cependant, dans 50 % des cas, l'arrêt seul de l'Amiodarone suffit à rétablir l'euthyroïdie.

Le traitement de première intention fait appel :

- aux antithyroïdiens de synthèse (ATS) ou aux β bloquants,
- en deuxième intention on peut faire appel aux corticoïdes ou au $KClO_4$

(perchlorate de potassium).

De toutes les études, il ressort que des synergies d'action sont observées entre corticoïdes et ATS ou entre ATS et $KClO_4$, permettant une meilleure efficacité thérapeutique.

Les traitements d'exception font appel, soit à la thyroïdectomie, aux échanges plasmatiques, ou à l'iode radioactif.

BIBLIOGRAPHIE

1. AANDERUD S., SUNDSFJORD J., AARBAKKE J.,
Amiodarone inhibits the conversion of thyroxine to triiodothyronine in
isolated rat hepatocytes.
Endocrinology, 1984, 115, n°4, p 1605-1609.
2. ADAMS P.C., HOLT D.W., STOREY C.A., MORLEY A.R.,
CALLAGHAN J., CAMPBELL R.W.F.,
Amiodarone and its desethyl metabolite : tissue distribution and
morphologic changes during long term therapy.
Circulation : 1985, 72, n° 5, p. 1064-1075
3. ALBERT S.G., ALVES L., ROSE E.,
Thyroïd dysfunction during chronic Amiodarone therapy.
J. Am. Coll. Cardiol. : 1987, 9, p. 175-183.
4. AMICO J.A., RICHARDSON V., ALPERT B., KLEIN I.,
Clinical and chemical assessment of thyroïd function du
ring therapy with Amiodarone.
Arch. Intern. Med. : 1984, 144, p. 487-490.
5. ATTALI J.R.,
L'hyperthyroïdie : indications thérapeutiques.
Presse Méd. : 1988, 17, n° 2, p. 1114-1115
6. BALDET L., CELLE D., ESPITALIER C., JAFFI D.C.,
Etude des discordances entre les taux de TSH "ultra-sensible" et
d'hormones thyroïdiennes.
Presse Med. : 1987, 16, n° 9, P. 434-436.
7. BEAUFILS P.
Que faire lorsque l'Amiodarone est seule efficace pour traiter un trouble
du rythme mais entraîne une hyperthyroïdie.
Revue du Praticien : 1990, n° 85, p. 75-79.

8. BECK-PECCOZ P., VOLPI A., MAGGIONI A.P., CATTANEO M.G., PISCITELLI G., GIANI P., LANDOLINA M., TOGNONI G., FAGLIA G.,
Evidence for an inhibition of thyroid hormone effects during chronic treatment with Amiodarone.
Horm. Metab. Res. : 1986, 18, p. 411-414.
9. BEHRING (Laboratoire)
La TSH ultra-sensible.
10. BEKAERT J., SOLVAY H., VAN SCHEPDAEL S.,
Etude de l'effet de l'Amiodarone sur la fonction thyroïdienne.
Coeur Médecine Interne : 1979, 18, n° 2, p. 241-251.
11. BERNARDIN M.,
Les anti-thyroïdiens de synthèse.
Revue du Praticien, 1989, n° 73, p. 16-24.
12. BLOSSEY H.C., PEITSCH W.,
Indikation zur subtotalen thyreoidektomie bei Patienter mit Amiodarone (Jod) induzierter Hyperthyreose.
Wien Med. Wochenschr. : 1988, 138, n° 18, p. 444-447.
13. BONNYNS M., STERLING I., RENARD M., BERNARD R., DEMARET B.,
BOURDOUX P.,
Dexamethasone treatment of Amiodarone induced thyrotoxicosis (AIT) with or without persistent administration of the drug.
Acta-Cardiol. 1989, n° 44 (3), p. 235-43
14. BOROWSKI G.D., GAROFANO C.D., ROSE L.I., SPIELMAN S.R.,
ROMENTSCH H.R., GREENSPAN A.M., HOROWITZ L.N.,
Effects of long-term Amiodarone therapy on thyroid hormone levels and thyroid function.
Am. J. Med., 1985, 78, n°3, p. 443-450.
15. BRAVERMAN L.E., SAFRAN M., BAMBINI G., ET COLL.,
Amiodarone : effects on thyroid function and the peripheral metabolism of the thyroid hormones.
Nuc. Compact, 1985, 16, p. 380-386.

16. BRENNAN M.D., VAN HEERDEN J.A., CARNEY J.A.,
Amiodarone associated thyrotoxicosis (AAT) : experience with surgical
management.
Surgery , 1987, 102, n° 6, p. 1062-1067.
17. BROEKHUYSEN J., LARUEL R., SION R.,
Etude comparée du transit et du métabolisme de l'Amiodarone chez
diverses espèces animales et chez l'homme.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. : 1969, 177, p. 340-359.
18. BRONSTEIN V., COIGNARD A., GAUTIER D., DURET J.C., DRONION J.,
Thyrotoxicose sévère et surcharge iodée. A propos d'un cas d'évolution
mortelle.
Nouv. Presse Med., 1982, 11, p. 2226
19. BROUSSOLLE C., DUCOTTET X., MARTIN C., BARBIER Y., BORNET
H., NOEL G., ORGIAZZI J.,
Rapid effectiveness of prednisone and thionamides combined therapy
in severe amiodarone iodine-induced thyrotoxicosis. Comparison of two
groups of patients with apparently normal thyroid glands.
J. endocrinol. invest.. 1989, JAN, 12, n°1, P. 37-42.
20. BROUSSOLE C., ORGIAZZI J.,
Traitement des hyperthroïdies induites par l'Amiodarone.
Med. et Hyg. 1989, 47, p. 1873-1880.
21. BUGUGNANI M.J., BAILLY M., DESOUTTER P., FOUYE H.,
HAIAT R.,
Surveillance de la fonction thyroïdienne au cours des traitements
prolongés par l'Amiodarone.
Ann. Cardiol. Angeiol. : 1980, 29, n° 5, p. 375-378.
22. BURGER A., DINICHERT D., NICOD P., JENNY M., LEMARCHARD-
BERAUD T., VALLOTON M.B.,
Effect of Amiodarone on serum triiodothyronine, reverse
triiodothyronine, thyroxin and thyrotropin.
J. Clin. Invest. : 1976, 58, p. 255-259.

23. CABASSON J., PUECH P., MELLET J.M., GUIMOND C., BACHY C., SASSINE A.,
Analyse des effets électrophysiologiques de l'Amiodarone par l'enregistrement simultané des potentiels d'actions monophasiques et du faisceau de His.
Arch. Mal. Coeur : 69ème Année, 1976, n° 7, p. 691-699.
24. CARNEY J.A., GOELLNER J.R.,
Amiodarone associated thyrotoxicosis.
Path. res. and pract., 1987, 182, n° 4, p. 475.
25. CAUCHIE P., DECAUX G., UNGER J.
Treatment of atrial fibrillation associated with hyperthyroidism by Amiodarone and methimazole.
Int. J. Cardiol., 1988, 12, p. 123-124.
26. CHABRIER G., SCHLIENGER J.L., REVILLE ph., STEPHAN F.,
Les hyperthyroïdies du sujet âgé.
Sem. Hôp. Paris, 1980 , 56, n° 13-14, p. 629-634.
27. CHAPELLE M., NAOURI R., WOLF F.,
L'hyperthyroïdie à l'Amiodarone.
Arch. Mal. Coeur, 69è année, 1976, n° 10, p. 1073-1077.
28. CHARLIER R., DELAUNOIS G., BAUTHIER J., DELTOUR G.,
Dans la série des benzofurannes XI. Propriétés anti-arythmiques de l'Amiodarone.
Cardiologia , 1969, 54, p. 83-90.
29. CHEVIGNE-BRANCART M., VANDALEM J.L., HENNEN G.,
Etude prospective de l'incidence des dysthyroïdies survenant chez des patients traités par l'Amiodarone.
Revue médicale de Liège, 15 Avril 1983, XXXVIII, n° 8, p. 269-276.
30. CODACCIONI J.L., VALERY-MILHAUD F., OCHI C.,
Le Carbimazole utilisé seul peut être efficace dans le traitement des hyperthyroïdies induites par l'iode.
Presse med., 21 Février 1987, 16, n° 6, p. 312.

31. COUMEL P., FIDELLE J.,
Amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias in children : one hundred and thirty-five cases.
Am. Heart J., 1986, 100, p. 1063-1069.
32. COUNIHAN P.J., MC KENNA W.J.,
Risk-benefit assessment of Amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias.
Drug Safety, 1990, 5, (4), p. 286-304.
33. COUNIHAN P.J., MC KENNA W.J.,
Low dose Amiodarone for the treatment of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy.
Journal of clinical Pharmacology, 1989, 29, p. 436-438.
34. DAL FABBRO S., DALLE MULE I.,
More on KClO₄ and Amiodarone Thyrotoxicosis.
J. Endocrinol. Invest. : 1988, 11, p. 691.
35. DEGROOT LESLIE J., QUINTANS J.,
The cause of Autoimmune thyroid disease.
Endocr. Rev., 1989, 10, n° 4, P. 537-557.
36. DE WEWEIRE A., UNGER Ph., DELWICHE F., UNGER J.,
Failure to control hyperthyroidism with a thionamide after KClO₄ withdrawal in a patient with Amiodarone associated thyrotoxicosis.
J. Endocrinol. Invest., 1987, 10, p. 529.
37. DION D,
Dysfonctionnements thyroïdiens iatrogènes dus à l'Amiodarone.
Thèse Med. TOURS, 1983.
38. EVANS TC., BEIERWALTES W.H., NISHIYAMA RH,
Experimental canine Hashimoto's thyroiditis.
Endocrinology , 1969, 84, p. 641.

39. FABRE J.L., MOREAU-MORDINI B., PUTELAT R., BOUHEY J., LOUIS P., BRUN J.M.,
Amiodarone et hyperthyroïdie.
Ann. Cardiol. Angéiologie, 1984, 33, n° 3, p. 175-9178.
40. FARCOT J.L.,
L'Amiodarone* en 1987 ; Bénéfice, risque dans l'insuffisance coronarienne.
Médecine Cardio-vasculaire, 1987, n° 74, p. 59-65.
41. FARWELL A.P., ABEND S.L., STEPHEN HUANG S.K., PATWARDHAN N., LINA A., BRAVERMAN L.E.,
Thyroidectomy for Amiodarone induced thyrotoxicosis.
JAMA, 1990, 263, n° 11, p. 1526-1528.
42. FOGOROS R.N., ANDERSON K.P., WINCKLE R.A., SWERDLOW C.D., MASON J.W.
Amiodarone : clinical efficacy and toxicity in 96 patients with recurrent drug refractory arrhythmias.
Circulation : 1983, 68, p.88-94.
43. FOLLIS R.H.,
Thyroiditis resulting from administration of excess iodine to hamsters with hyperplasic goiters.
Proc. Soc. Exp. biol. Med. :, 1959, 102, p. 425-429.
44. FORESTI V., CARINI L., LOVAGNINI-SCHER C.A., PARISIO E., SCOLARI N.,
Amiodarone induced thyroid dysfunction : diagnostic role of free serum thyroid hormone levels and pathogenetic significance of antithyroid antibodies.
Int. J. Clin. Pharmacol. Res., 1986, 6(3), p. 241-247.
45. FRADKIN J.E., WOLFF J.,
Iodine induced thyrotoxicosis.
Médecine (Baltimore), 1983, Jan, 62(1), p. 1-20.

46. FRAGU P., SCHLUMBERGER M.,
Fonction thyroïdienne et Amiodarone : conséquences sur l'exploration des dysthyroïdies.
Ann. Cardiol. Angéiol., 1985, 34, n° 1, p. 5-10.
47. FRANKLYN J.A., DAVIS J.R., GAMMAGE, LITTLER W.A.,
RAMSDEN D.M., SHEPPARD M.C.,
Amiodarone and thyroid hormone action.
Clin. Endo., 1985, 22, p. 257-264.
48. FREEDBERG A.S., PAPP J.G., VAUGHAN-WILLIAMS E.M.,
The effects of altered thyroid state on atrial intracellular potentials.
J. Physiol. (London), 1970, 207, p. 357-369.
49. GABREAU TH., RAPPENEAU CH., FROMONT N.,
Stratégie d'exploration thyroïdienne chez les malades traités par l'Amiodarone.
Presse Med., 1986, 15, n° 17, p. 1883.
50. GALLEY P., MANCIET G., DECAMPS A., ENERIAU J.P., LATAPIE M.J.,
DUPUY-BRAUD E., ROGER P., DUCASSOU D.,
Surveillance du traitement prolongé par l'Amiodarone chez les sujets âgés. Intérêt du test à la Protireline.
Presse Med., 14 juin 1986, 15, n° 24, p. 1156-1157.
51. GAYNO J.P.,
Surcharges iodées et pathologie thyroïdienne.
Revue du Praticien, 8 mai 1989, n° 62, p. 27-30.
52. GIROUD J.P.,
Pharmacologie Clinique. Base de la thérapeutique.
2ème édition 1988.
53. GOLDBERGER J., GOLDBERGER S.,
Iatrogenic thyroid dysfunction.
Hosp. Pract. (off), 15 septembre 1989, p. 30-31.

54. GOLDFINE I.D., MADDUX B., WOEBSTER K.A.,
Effect of Amiodarone on L. triiodothyronine stimulation of (H) thymidine incorporation into GH 3 cells.
J. Endocrinol. Invest., 1982, 5, p. 165-168.
55. GOODMAN and GILMAN'S
The pharmacological basis of therapeutics.
8ème édition, p. 1363.
56. GRABOYS T.B., PODRID P.J., LOWN B.,
Efficacy of Amiodarone for refractory supraventricular tachyarrhythmias.
Am. Heart J., 1983, 106, p. 807-875.
57. GREENBERG M.L., LERMAN B.B., SHIPE J.R., KAISER D.L.,
DIMARCO P.J.,
Relation between Amiodarone and desethylAmiodarone plasmatic concentrations and électrophysiologic effects, efficacy and toxicity.
J. Am. Coll. Cardiol., 1987, 9, n° 5, p. 1148-1155.
58. GREENE H.L., GRAHAM E.L., WERNER J.A., SEARS G.K.,
GROSS B.W., GORHAM J.P., KUDENCHUK P.J., TROBAUGH G.B.,
Toxic and therapeutic effects of Amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias.
J. Am. Coll. Cardiol., 1983, 2, p. 1114-1128.
59. GUIBOUT M., WONG S., PLAT F., RUBIN P., LAM-MY S., ARLAUD J.,
Hyperthyroïdie induite par l'Amiodarone chez le sujet âgé.
Revue de Médecine interne mai-juin 1990, Tome XI, (Bulletin de la SNFMI, n° 23) p. S. 63.
60. HAFFAJEE C.I., LOVE J.C., ALPERT J.S., ASDOUSIAN G.K.,
SLOAN K.C.,
Efficacy and safety of long-term Amiodarone in treatment of cardiac arrhythmias : dosage experience.
Am. Heart J., 1983,106, p. 935-93.

61. HAFFAJEE C.I., LOVE J.C., CANADA A.T., LESKO L.J., ASDOURIAN G., ALPERT J.S.,
Clinical pharmacokinetics and efficacy of Amiodarone for refractory tachy-arrhythmias.
Circulation, 1983, 67, n° 6, p. 1347-1355.
62. HARRIS L., KENNA W.J., ROWLAND E., HOLT D.W., STOREY G.C.A., KRINKLER D.M.,
Side effects of long term Amiodarone therapy.
Circulation, 1983, 67, p. 45-51.
63. HEGER J.J., PRYSTOWSKI E.N., JACKMAN W.M., NACCARELLI G.V., WARFEL K.A., RIKENBERGER R.L., ZIPES D.P.,
Clinical efficacy and electrophysiology during long term therapy for recurrent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation.
N. Engl. J. Med., 1981, 305, p. 539-545.
64. HEITZ C., LUSTIG C., PETER P., BERETZ L.,
Dysthyroïdies par surcharge iodée d'origine médicamenteuse.
J. Pharm. clin. , 1990, 9, p. 213-220.
65. HERSHMAN J.M., NADEMANEE K., SUGAWARA M., ET COLL.
Thyroxine and triiodothyronine kinetics in cardiac patients taking Amiodarone.
Acta Endocr., 1986, 111, p. 193-199.
66. HOLT D.W., TUCKER G.T., JACKSON P.R., STOREY G.C.A.,
Amiodarone pharmacokinetics.
Am. Heart J., 1983, 106, n° 4, part II, p. 840-845.
67. HOOGMA R.P.L.M., VAN DER HEIDE D.,
Amiodarone and thyroïd function.
Neth. J. Med. , 1990, 36, p. 209-216.
68. JONCKHEER M.H.,
Amiodarone Therapy and hyperthyroidism in Europe
Arch. Intern. Med , 1984, 144, p. 2429.

69. JONCKHEER M.H., BLOCKX P., BROECKAERT I., CORNETTE C.,
BECKERS C.,
Low T3 syndrome in patients chronically treated with an iodine
containing drug, Amiodarone.
Clin. Endocrinol. , 1978, 9, p. 27-35.
70. JONCKHEER M.H., BLOCKX P., KAIVERS R. , WYFFELS G.,
Hyperthyroidism as a possible complication of the treatment of
ischaemic heart disease with Amiodarone.
Acta Cardiologica (Bruxelles) 1973, 28, p. 192-200.
71. KANNAN R., NADEMANEE K., HENDRICKSON J.A., ROSTAMI H.J.,
SINGH B.N., PHIL D.,
Amiodarone kinetics after oral doses .
Clin. Pharmacol. Ther., 1982, 31, p. 438-444.
72. KANNAN R., OOKHTENS M., CHOPRA I.J., SINGH B.N.,
Effects of chronic administration of Amiodarone on kinetics of
metabolism of iodothyronines.
Endocrinology, 1984, 115, n° 5, p. 1710-1716.
73. KASKI J.C., GIROTTI L.A., RUTITZKY B., ROSENBAUM M.B.,
Long term management of sustained recurrent symptomatic ventricular
tachycardia with Amiodarone.
Circulation, 1981, 64, p. 273-279.
74. KEIDAR S., GRENADIER E., PALANT A.,
Amiodarone induced thyrotoxicosis. Four cases and a review of the
litterature.
Postgrad. Med. J., 1980, 56, p. 356-358.
75. KENEDY R.L.,
Amiodarone and thyroid immunity.
B.M.J., 1988, 297, p. 621-622.

76. KERIN N.Z., BLEVINS D., BENADERET D., FAITEL K., JARANDILLA R., GARFINKEL C., KLEIN S., RUBENFIRE M.
Relation of serum reverse T3 to Amiodarone antiarrhythmic efficacy and toxicity.
Am. J. Cardiol., 1986, 57, p. 128-130.
77. KOMAJDA M., FARGES D., MICHAT L., FRANCK R., FONTAINE G., GROSGOGEAT Y.,
Efficacité et effets secondaires du traitement au long cours par l'Amiodarone, étude rétrospective. A propos de 460 cas.
Ann. Cardiol. Angeiol., 1983, 34, n° 4 bis, p. 269-275.
78. KOWEY P.R., FRIEHLING T.D., MARINCHAK R.A., SVLPIZI A.D., STOHLER J.L.,
Safety and efficacy of Amiodarone, the low-dose perspective.
Chest, 1988, 93, n° 1, p. 54-59.
79. KRENNING E.P., DOCTER R., VISSER T.J., HENNEMANN G.,
Plasma membrane transport of thyroid hormone : its possible pathophysiological significance.
J. Endocrinol. Invest, 1983, 6, p. 59-66.
80. LABAZ (Laboratoires),
Dossier technique de la Cordarone.
81. LACROIX R., LACROIX J., GRUGET A.,
L'Amiodarone, 20 ans après.
Lyon Pharmaceutique, 1989, 40, 2, p. 83-89.
82. LAMBERT M., BURGER A.G., GALEAZZI R.L., DENNIS ENGLER,
Are selective increases in serum thyroxine (T4) due to iodinated inhibitors of T4 monodeiodination indicative of hyperthyroidism ?
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1982, 55, n° 6, p. 1058-1065.
83. LAMBERT M., UNGER J., DE NAYER P., BROHET C., GANGJI D.,
Amiodarone induced thyrotoxicosis suggestive of thyroid damage.
J. Endocrinol. Invest., 1990, 13, p. 527-530.

84. LANDRIEU P.H.,
Amiodarone : un long passé n'interdit pas un avenir prometteur,
Le Quotidien du Médecin, 5 septembre 1990, n° 4580, p. 17.
85. LARSEN P.R.,
Thyroid-pituitary interaction : feed-back regulation of thyrotropin
secretion by thyroid hormones.
New Engl. J. Med, 1982, 306, n° 1, p. 23-32.
86. LATINA R., REGINATO R., BURLINGAME A.L., KATES R.E.,
High performance liquid chromatographic isolation and fast atom
bombardment mass spectrometric identification of di-N-desethyl-
Amiodarone. A new metabolite of Amiodarone in the dog.
Biomedical Mass Spectrometry 1984, 11, p. 466-467.
87. LATINI R., BIZZI A., CINI M., VENERONI E., MARCHI S., RIVA E.,
Amiodarone and désethylamiodarone tissue uptake in rat chronically
treated with Amiodarone is not linear with the dose.
Pharmacol., Jun. 1987, 39, n° 6, p. 426-431.
88. LAURENT M., EDAN G., MASSART C., BIRON Y.,
Prévalence des dysthyroïdies lors du traitement par l'Amiodarone.
Presse Med. 1988, 17, n° 2, p. 79.
89. LEGER A.
Amiodarone et thyroïde.
Documentation médicale des Laboratoires Labaz.
90. LEGER A.F., LAURENT M.F., SAVOIE J.L.,
Surcharge iodée et pathologie thyroïdienne iatrogène.
Ann. Endocrinol., 1981, 42, p. 446-453.
91. LEGER A.F., VINCENS M.,
Thyroïde et surcharge iodée.
Le Concours Médical, 24 Déc. 1983, p. 5327-5335.

92. LEVESQUE H., DOUTRELEAU H., GANCEL A., KUHN J.M.,
SCHRUB J.C., WOLF L.M., COURTOIS H.,
Hyperthyroïdies graves induites par l'Amiodarone.
Rev. Franç. Endocrinol. Clin., 1989, 30 (2), p. 185-189.
93. MARCUS F.I.,
Drug interactions with Amiodarone.
Am. Heart J., 1983., 106, n° 4, part 2, p. 924-930.
94. MARCUS F.I., FONTAINE G.H., FRANK R., GROSGOGEAT Y.,
Clinical Pharmacology and therapeutic applications of the antiarrhythmic
agent, Amiodarone.
Am. Heart J., 1981, 101, n° 4, p. 480-492.
95. MARTIN D., LOWN B.,
Is Amiodarone good for heartburn ?
Arch. Intern. Med., June 1990, 150, p. 1345-1347.
96. MARTINO E., AGHINI-LOMBARDI F., MARIOTTI S., LENZIARDI M.,
BASCHIERI L., BRAVERMAN L.E., PINCHERA A.,
Treatment of Amiodarone associated thyrotoxicosis by simultaneous
perchlorate and methimazole.
J. Endocrinol. Invest., 1986, 9, p. 201-206.
97. MARTINO E., AGHINI-LOMBARDI F., MARIOTTI S., BARTALENA L.,
BRAVERMAN L.E., PINCHERA A.,
Amiodarone : a common source of iodine induced thyrotoxicosis.
Hormone Res., 1987, 26, p. 158-171.
98. MARTINO E.,
Letter
J. Endocrinol. Invest., 1988, 11, p. 691-692.

99. MARTINO E., MACCHIA E., AGHINI-LOMBARDI F., ANTONELLI A., LENZIARDI M., CONCERTTI R., FENZI G.F., BASCHIERI L., PINCHERA A.,
Is humoral thyroid autoimmunity relevant in Amiodarone iodine-induced thyrotoxicosis ?
Clinical Endocrinology , 1986, 24, p. 627-633.
100. MARTINO E., SAFRAN M., AGHINI-LOMBARDI F., RAJATANAVIN R., LENZIARDI M., FAY M., PACCHIAROTTI A., ARONIN N., MACCHIA E., HAFFAJEE C., ODOGUARDI L., LOVE J., BIGALLI A., BASCHIERI L., PINCHERA A., BRAVERMAN L.E.,
Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic Amiodarone therapy.
Ann. intern. Med., 1984, 101, p. 28-34.
101. MASON J.W.,
Amiodarone toxicity study groups. Toxicity of Amiodarone.
Circulation , 1985, 72, suppl. 3, III, p. 272. Abstract.
102. MASON J.W.,
Drug therapy : Amiodarone.
N. Engl. J. Med., 1987, 316, N° 8, P. 455-466.
103. MC GOVERN B., GARAN H., KELLY E., RUSKIN J.N.,
Adverse reactions during treatment with Amiodarone hydrochloride.
B.M.J., 1983, 287, p. 175-180.
104. MECHLIS S., LUBIN E., LAOR J. MARGALOT M., STRASBERG B.,
Amiodarone-induced thyroid gland dysfunction.
Am. J. Cardiol., 1987, 59, p. 833-835.
105. MEESE R., SMITHERMAN T.C., CROFT C.H. et coll.
Effects of peripheral thyroid hormone metabolism on cardiac arrhythmias.
Am. J. Cardiol., 1985, 55, p. 849-851.

106. MELMED S., NADMANEE K., REED A.W., HENDRICKSON J.A., SINGH B.N., HERSCHMAN J.M.,
Hyperthyroxinemia with bradycardia and normal thyrotropin secretion after chronic Amiodarone administration.
J. Clin. Endocrinol. metab., 1981, 53, p. 997-1001.
107. MOSTOW N.D., UROBEL T.R., NOON D., RAKITA L.,
Rapid suppression of complex ventricular arrhythmias with high dose oral Amiodarone.
Circulation, 1986, 73, n° 6, p. 1231-1238.
108. MOSTOW N.D., UROBEL T.R., NOON D., RAKITA L.,
Rapid control of refractory atrial tachyarrhythmias with high dose oral Amiodarone.
Am. Heart J., 1990, 120, n° 6 part I, p. 1356-1363.
109. NADEMANEE K., PIWONKA R.W., SINGH B.N., HERSHMAN J.M.,
Amiodarone and thyroid function.
Prog. Cardiovasc. Dis. , May June 1989, XXXI, n° 6, p. 427-437.
110. NADEMANEE K., SINGH B.N., CALLAHAN B., HENDRICKSON J.A., HERSCHMAN J.M.,
Amiodarone thyroid hormone indices, and altered thyroid function : long term serial effects in patients with cardiac arrhythmias.
Am. J. Cardiol., 1986, 58, p. 981-986.
111. NADEMANEE K., SINGH B.N., PHIL D., HENDRICKSON J.A., REED A.W., MELMED S., HERSHMAN J.,
Pharmacokinetic significance of serum reverse T3 levels during Amiodarone treatment : a potential method for monitoring chronic drug therapy.
Circulation, 1982, 66, n° 1, p. 202-211.
112. NAKAMURA R.M., BINDER W.L.,
Current concepts and diagnostic evaluation of auto-immune disease.
Arch. Pathol. Lab. Med., 1988, 112, p. 869-877.

113. NEWNHAM H.H., TOPLISS D.J., LEGRAND B.A., CHOSICH N., HARPER R.W., STOCKIGT J.R.,
Amiodarone-induced hyperthyroidism : assessment of the predictive value of biochemical testing and response to continued therapy using propylthiouracil and potassium perchlorate.
Aust. N.Z. J. Med. : 1988 (Feb), 18 (1), p. 37-44.
114. OLGUN R., NUNGARY L., REYES P.A., MOLINA L., CARDOSO G., BOYER J.L., BALTAZARES E., POSADAS C.,
Autoimmunity in thyroid disease secondary to Amiodarone heredofamilials aspects.
Arch. Inst. Cardiol. Mex. , 1988, 58, p. 196-202.
115. PARIKH J.A., PAHLAJANI D.B., MEHTA A.B. GANDHI M.J.,
Amiodarone induced thyrotoxicosis.
Indian H.J., 1988, 40, n° 4, p. 281-282.
116. PATTE D., LEGER F.A., SAVOIE J.C., MENAGE J.J., SAMSON Y., NIVET M., GOULON M.,
Thyréotoxikose puis hypothyroïdie par surcharge iodée (Amiodarone) associées à une neuropathie.
Ann. Med. Int., 1983, 134, n° 1, p. 31-34.
117. PETER T., HAMER A., MANDEL W.J., WEISS D.,
Evaluation of Amiodarone therapy in the treatment of drug-resistant cardiac arrhythmias : long term follow-up.
Am. Heart J., 1983, 106, p. 943-950.
118. PICHLER W.J., SCHINDLER L., STAUBLI M., STADLER B.M., DEWECK A.L.,
Anti-amiodarone anti-bodies detection and relation ship to the development of side effects.
Am. J. Med., 1988, 85, n° 2, p. 197-202.

119. PICKARDT C.R., THEISEN F., WITTE A. ET COLL.
Effects of long-term treatment with Amiodarone on thyroid function and thyroïdal iodine concentration. New aspects in the medical treatment of tachyarrhythmias.
URBAN AND SCHWARTZENBURG, Munich, 1983, p. 245-248.
120. PLOMP T.A., VAN ROSSUM J.M., ROBLES DE MEDINA E.O.,
VANLIER T., MAES R.A.A.,
Pharmacokinetics and body distribution of Amiodarone in man.
Drug Res., 1984, 34, (I), n° 4, p. 513-520.
121. PODRID P.J., LOWN B.,
Amiodarone therapy in symptomatic sustained refractory atrial and ventricular tachyarrhythmias.
Am. Heart J., 1981, 101, p. 374-379.
122. POIRIER J.Y.,
Traitement des hyperthyroïdies induites par l'Amiodarone.
L'Ouest Médical, 1990, n° 16, p. 273.
123. POSNER J., RICHARD J., SOBEL , SHIMON GLICK,
Effect of Amiodarone on thyroid hormone economy.
Isr. J. Med. Sci., 1984, 20, P. 113-117.
124. POURCELL S., IRETON J., CALENCIA-MAYORAL P., et al.,
Amiodarone associated phospholipidosis and fibrosis of the liver.
Gastro-Enterology, 1984, 86, p. 926-936.
125. PRESCRIRE (Revue)
Agranulocytose due aux anti-thyroïdiens de synthèse.
Janvier 1991, Tome 11, n° 103, p. 20.
126. PRITCHARD D.A., SINGH B.N., HURLEY P.J.,
Effects of Amiodarone on thyroid function in patients with ischaemic heart disease.
Brit. Heart J., 1975, 37, p. 856-860.

127. QUINSOT LEROY C.,
Torsades de pointe induites par l'Amiodarone.
Thèse Medecine, PARIS , 1986.
128. RABINOWE S.L., LARSEN P.R., ANTMAN E.M., GEORGE K.L.,
FRIEDMAN B.L., JACKSON R.A., EISENBARTH G.S.,
Amiodarone therapy and autoimmune thyroid disease.
Am. J. Med., 1986, 81, p. 53-57.
129. RAEDER E.A., PODRID P.J., LOWNS B.,
Side effects and complications of Amiodarone therapy
Am. Heart J., 1985, 109, n° 5, part. 1, p. 975-982.
130. RAJATANAVIN R., SAFRAN M., STOLLER W.A., MORDES J.P.,
BRAVERMAN L.E.,
Five patients with iodine-induced hyperthyroidism.
Am. J. Med., 1984, 77 (2), p. 378-384.
131. RAKITA L., SAMUEL M., SOBOL,
Amiodarone in the treatment of refractory ventricular arrhythmias.
JAMA, 1983, 250, n° 10, p. 1293-1295.
132. RAO H., MC CREADY V.R., SPATHIS G.S.,
Iodine kinetic studies during Amiodarone treatment.
J. Clin. Endocrinol. metab., 1986, 62, n° 3, p. 563-567.
133. ROBINSON K., JOHNSTON A., WALKER S., HOLT D.W.,
MC KENNA W.J.
Effects of Amiodarone on the kinetics of antipyrine.
Am. J. of cardiol., 1989, 63, p. 991-992.
134. RODRIGUEZ-ESPINOSA J., ORDONEZ-LLANOS J., SOLANS M.D.,
RAJMIL H.O., LOPEZ A.,
Effects of long term Amiodarone treatment on thyroid function.
Int. J. Clin. Pharm. Res., 1984, IV(1), p. 53-59.

135. ROSENBAUM M.B., CHIALE P.A., HALPERN M.S.,
Clinical efficacy of Amiodarone as an anti-arrhythmic agent.
Am. J. Cardiol., 1976, 38, p. 934-944.
136. ROTMENSCH H.H., BELHAUSSEN B., SWANSON B, et Coll.
Steady-state serum Amiodarone concentrations : relationships with
Amiodarone anti-arrhythmic efficacy and toxicity.
Ann. Int. Med., 1984, 101, p. 462-469
137. RUMOLO R., VITOLO E., TRONCI M., MASSARI D. , CAVAGNINI F.,
DUBINI D.,
Alteration in thyroid function induced by chronic administration of
Amiodarone.
Drug Expl. Clin. Res., 1987, XIII(1) p. 29-35.
138. SAFRAN M., TERRI L.P., ROTI E., BRAVERMAN L.E.,
Environmental factors affecting auto-immun thyroid disease.
Endocrinology and metabolism clinics of North America, June 1987,
16, n° 2.
139. SAN MARTI A., PERMANYER-MIRALDA G., CASTELLANOS J.M.,
FOZ-SALA M., GALARD R.M., SOLER-SOLER J.,
Chronic administration of Amiodarone and thyroid function : a follow
up study.
Am. Heart J., 1984, 108, p. 1262-1268.
140. SAN MARTI A., PERMANYER G., FOZ-SALA M.,
Amiodarone and thyroid.
LANCET, October 1987, p. 865-866.
141. SCHLIENGER J.L., CHERFAN J., DRAWIN Th., SACREZ A.,
Dosage ultrasensible systématique de la thyroïdostimuline dans 50 cas
de fibrillation auriculaire.
Presse Med., 1988, 17, n° 16, p. 787-790.

142. SCHLIENGER J.L., DICKELE M.C., ROUL G., SAPIN R., CHABRIER G., GASSER F., FELLINGER F., SACREZ A.,
Le dosage de la TSH ultrasensible : une aide au dépistage des dysthyroïdies induites par l'Amiodarone.
Arch. Mal. Coeur, 79^e année , 1986, n° 9, p. 1343-1347.
143. SCHLIENGER J.L., ROUL G., DICKELE M.C.,
Hyperthyroïdies induites par l'Amiodarone : apport du dosage ultrasensible de l'hormone thyroïdienne.
Presse Med., 1986, 15, n° 26, p. 1246.
144. SCHLIENGER J.L., VILLARD M., SAPIN R., CHABRIER G., SIMON C.,
Comment interpréter la fonction thyroïdienne des patients traités par l'Amiodarone.
Le Concours Médical, Juillet 1986, p. 2231-2236.
145. SCHLIENGER J.L., VIVES C., SIMON C.,
Traitement par les corticoïdes de l'hyperthyroïdie induite par l'Amiodarone.
Sem. Hôp. Paris, 1989, 65^eme année, n° 41, p. 2487-2492.
146. SCHRODER-VAN DER ELST J.P., VAN DER HEIDE D.,
Thyroxine 3, 5, 3' - Triiodothyronine and 3, 3',5 -triiodothyronine concentrations in several tissues of the rat : effects of Amiodarone and desethyl Amiodarone on thyroid hormone metabolism.
Endocrinology, 1990, 127, n° 4, p. 1656-1664.
147. SIMMS J.M., TALBOT C.H.,
Surgery for thyrotoxicosis.
Br. J. Surg. , 1983, 70, p. 581-583.
148. SIMON C. , SCHLIENGER J.L., CHERFAN J., ROUL G., VIGNON F., CHABRIER G., IMLER M.,
Efficacité de la dexaméthasone dans le traitement de l'hyperthyroïdie à l'Amiodarone.
Presse med., 1984, 13, n° 45, p. 2767.

149. SIMON C., SCHLIENGER J.L., CHERFAN J., ROUL G., VIGNON F., CHABRIER G., IMLER M.,
Hyperthyroïdie à l'Amiodarone, intérêt thérapeutique de la dexaméthasone.
Sem. Hôp. Paris , 1985, 61^e année, n° 34, p. 2520-2522.
150. SIMONIN R.,
Dysthyroïdies par l'Amiodarone.
Arch. Mal. Coeur , 1989, 82, p. 1747-1750.
151. SINGH B.N., COLLET J.T., CHEW C.Y.C.,
New perspectives in the pharmacologic therapy of cardiac arrhythmias.
Progr. Cardiovasc. Dis. , 1980, 22, p. 243.
152. SINGH B.N., PHIL D.,
Amiodarone : historical developpement and pharmacologic profile.
Am. Heart J., 1983, 106, p. 788-797.
153. SINGH B.N., PHIL D., NADEMANEE K.,
Amiodarone and thyroid function : clinical implications during anti-arrhythmic therapy.
Am. Heart J., 1983, 106, p. 857-869.
154. SINGH B.N., VAUGHAN WILLIAMS`E.M.,
The effect of Amiodarone, a new anti-anginal drug, on cardiac muscle.
Br. J. Pharmacol., 1970, 39, p. 657-667.
155. SMITH W.M., LUBBE W.F., WHITLOCK R.M., MERCER J., RUTHERFORD J.D., ROCHE A.H.,
Long term tolerance of Amiodarone treatment for cardial arrhythmias.
Am. J. Cardiol., 1986, 57, p. 1288-1293.
156. SMYRK T.C., GOELLNER J.R., BRENNAN M. D., CARNEY J.A.,
Pathology of the thyroid in Amiodarone associated thyrotoxicosis.
Am. J. Surg. Pathol., 1987, 11 (3), p. 197-204.

157. SOGOL P.B., HERSHMAN J.M., REED A.W., ET COLL.
The effects of Amiodarone on serum thyroid hormones and hepatic thyroxine 5'- monodeiodination in rats.
Endocrinology , 1983, 113, p. 1464-1469.

158. STAIGER C., JAVERNIG R., VRIES J.D., WEBER E.,
Influence of Amiodarone on antipyrine pharmacokinetics in three patients with ventricular tachycardia.
British Journal of Clinical Pharmacology, 1984, 18, p. 263.

159. STAUBLI M., STUDER H.,
Amiodarone treated patients with suppressed TSH test are at risk of thyrotoxicosis.
Klin. Wochenschr., 1985, 63, p. 168-175.

160. STRAUCH G., TIMSIT J., BURGER A., ORGIAZZI J.,
Les hyperthyroïdies induites par l'Amiodarone.
Presse Med., 1986, 15, n° 3, p. 113-116.

161. TISON E., MILLAIRE A., WEMEAU J.L., DUCLOUX G.,
Fréquence de survenue d'une hyperthyroïdie sous Amiodarone.
Lille Médical, 1988, n° 7, XXVIII, p. 294.

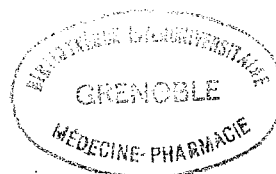
162. TOUBOUL P. HUERTA F., PORTE J., DELAHAYE J.P.,
Bases électrophysiologiques de l'action antiarythmique de l'Amiodarone chez l'homme.
Arch. Mal. coeur, 69è année, 1976, n° 8, p. 845-853.

163. TRIP M.D., PLOMP T.A.,
Incidence and predictability of Amiodarone-induced hypothyroidism and hyperthyroidism. A prospective study (abstract).
Congrès de la Société Européenne de recherche sur la thyroïde.
1987.

164. TURPIN G.
Surveillance thyroïdienne d'un traitement par la Cordarone.
Le Concours Médical, 1988, 110-07, p. 538.

165. UNGER J.
La pathologie thyroïdienne iatrogène induite par les produits iodés.
Rev. Méd. Brux., 1985, 6, p. 412-414.
166. UNGER J.
Amiodarone et thyroïde : l'effet janus
Revue Med. Brux., 1990, 11, p. 89-95.
167. UNGER J.
Serum thyroglobulin concentration may be a clue to the mechanism
of Amiodarone induced thyrotoxicosis.
J. Endocrinol. Invest., 1988, 11, p. 689.
168. VACHERON A.,
Utilisation de l'Amiodarone dans le traitement de l'insuffisance
coronarienne.
Ann. Cardiol. Angeiol., 1979, 28, n° 5, p. 355-359.
169. VAN DER BORGHT J., SMITZ J., VAN STEIRTEGHEM A.C.,
Performance of the simul trac. Free T4/TSH Assay during pregnancy
and treatment with Amiodarone.
Clin. Chem., 1988, 34, n° 11, p. 2387-2388.
170. VAUGHAN-WILLIAMS E.M.,
Classification of antiarrhythmic drugs .
Sandoe et al. (Eds) Cardiac arrhythmias. AB Astra.Soderlalje, 1970.
171. WEETMAN A.P., BHANDAL S.K., BURRIN J.M., ROBINSON K., MC
KENNA W.,
Amiodarone and thyroid autoimmunity in the United Kingdom.
B.M.J., July 1988, 297, p. 33.
172. WEMEAU J.L., DECOULX M., GRIMBERT I., DUCLOUX G.,
LINQUETTE M.,
Amiodarone et fonction thyroïdienne.
Therapie, 1982, 37, p. 95-102.

173. WEMEAU J.L., MANOUVRIER J., CAPPOEN J.P., CARON C.,
DECLoux M., DUCLOUX G.,
Dysthyroïdies pré-existantes ou secondaires à l'Amiodarone.
Plaidoyer pour un dépistage hormonal systématique.
Presse Med., 1986, 15, n° 30, p. 1428.
174. WIERSINGA W.M., BROENIK M.M.,
In vitro inhibition of nuclear thyroid hormone binding by Amiodarone
and desethylamiodarone in rat liver and cardia muscle.
Endocrinology , 1983, 113, T19 (abstract).
175. WIMPFHEIMER C., STAUBLI M., SCHADELIN J., STUDER H.,
Prednisone in Amiodarone-induced thyrotoxicosis.
B. M. J., 1982, 284, p. 1835-1836.
176. YABEK S.M., KATO R., SINGH B.N.,
Effects of Amiodarone and its metabolite, desethylamiodarone, on the
electrophysiologic properties of isolated cardiac muscle.
J. Cardiovasc. Pharmacol., 1986, 8, p. 197-207.
177. ZANINOVICH A.A., BOSCO S.C., FERNANDEZ-POL J.,
Amiodarone does not affect the distribution and fractionnal turnover
of triiodothyronine from the plasma pool, but only its generation from
thyroxine in extrathyroidal tissues.
J. Clin. Endocrinol. metab., 1990, 70, n° 6, p. 1721-1724.
178. Traitement medicamenteux des arythmies ventriculaires.
La lettre du Cardiologue. Supplément n° 148, Juin 1990.



AUTORISATION D'IMPRESSION

De la Thèse dont l'intitulé est : *L'Hyperthyroïdie à l'Amiodarone.*
Qui en est-il exactement après 25 ans d'utilisation.

CANDIDATS: M^{re} PUPILLO Fabrice
M^{re} REDON Alain

VU

GRENOBLE, 1e

8/11/91

Le Président du Jury

VU

GRENOBLE, 1e

22/11/91

Le Président de l'Université
Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine.



