

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1990

THESE N° 180

**HYPOTHYROIDIE AU
CHLORYDRATE D'AMIODARONE
ETUDE DE 15 CAS**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 6 Novembre 1990

par

Laurent CHATENET

Né le 5 Septembre 1960 à CONFOLENS

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur LAUBIE
Madame le Professeur ARCHAMBEAUD
Monsieur le Professeur BENSAID
Monsieur le Professeur VANDROUX

Président
Juge
Juge
Juge

U N I V E R S I T E D E L I M O G E S

F A C U L T E D E M E D E C I N E

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
- ASSEESSEURS : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

. PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
de LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie - Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUNOYER Jean	Clinique de Chirurgie ortho- pédique et traumatologique
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale

GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires
HUGON Jacques	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'Adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
NICOT Georges	Pharmacologie
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie-Gastrologie-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie - Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

A mes parents

Aux Laboratoires MERCK-CLEVENOT

Qui nous ont aidé dans cette étude
Avec tous nos remerciements.

A Monsieur Le Professeur LAUBIE

Professeur des universités d'Endocrinologie,
Maladies métaboliques,
Médecin des Hôpitaux,
Chef de service.

Qui nous a guidé et conseillé
pour ce travail,
En le remerciant du grand honneur
qu'il nous a fait d'accepter la
Présidence de cette thèse.

A Madame Le Professeur ARCHAMBEAUD

Professeur des universités de Médecine Interne,
Médecin des Hôpitaux.

A Monsieur Le Professeur BENSAID

Professeur des universités de clinique médicale
cardiologique,
Médecin des Hôpitaux,
Chef de service.

A Monsieur Le Professeur VANDROUX

Professeur des universités de Biophysique
Biologiste des Hôpitaux,
Chef de service.

Qui nous ont fait l'honneur d'accepter
de juger ce travail.

HYPOTHYROIDIE AU CHLORYDRATE D'AMIODARONE :
ETUDE DE 15 CAS

INTRODUCTION

I - LE CHLORYDRATE D'AMIODARONE

- 1 - Rappel historique.
- 2 - Structure chimique.
- 3 - Propriétés électrophysiologiques.
- 4 - Répercussions électrocardiographiques.
- 5 - Les effets hémodynamiques.
- 6 - Pharmacocinétique et métabolisme de l'Amiodarone.
- 7 - Indications et contre-indications chez l'espèce humaine.
 - 7.1. - Indications.
 - 7.1.1. - Par voie veineuse.
 - 7.1.2. - Par voie orale.
 - 7.2. - Les contre-indications.
 - 7.2.1. - Contre-indications absolues.
 - 7.2.2. - Contre-indications relatives.
- 8 - Les effets secondaires.
 - 8.1. - Les fibroses pulmonaires induites par l'Amiodarone.
 - 8.2. - Les dysthyroïdies.
 - 8.3. - Les photosensibilisations et pigmentations cutanées.
 - 8.4. - Les troubles cardio-vasculaires.
 - 8.5. - Les altérations oculaires.
 - 8.6. - Les troubles neurologiques.

II - L'HYPOTHYROIDIE AU CHLORYDRATE D'AMIODARONE

- 1 - Rappels de physiologie thyroïdienne.
 - 1.1. - Synthèse des hormones thyroïdiennes.
 - 1.2. - Sécrétion des hormones thyroïdiennes.
 - 1.3. - Transport des hormones thyroïdiennes.
 - 1.4. - Métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes.
 - 1.5. - Régulation de la fonction thyroïdienne.
- 2 - Physiopathologie de l'hypothyroïdie par surcharge iodée.
 - 2.1. - Les médicaments contenant de l'Iode.
 - 2.2. - L'effet de Wolff-Chaikoff.
- 3 - Modifications biologiques induites par l'Amiodarone en l'absence de dysthyroïdie.
- 4 - Physiopathologie de l'hypothyroïdie à l'Amiodarone.
- 5 - Aspect clinique de l'hypothyroïdisme.
- 6 - Les moyens diagnostiques de l'hypothyroïdie.
 - 6.1. - La scintigraphie thyroïdienne.
 - 6.2. - Le réflexogramme achilléen.
 - 6.3. - La biologie.

III - OBSERVATIONS

- 1 - Présentation des cas cliniques.
- 2 - Résultats et confrontation avec la littérature.
 - 2.1. - Fréquence.
 - 2.2. - Sexe.
 - 2.3. - Age.
 - 2.4. - Les antécédents thyroïdiens.
 - 2.5. - L'origine du traitement par Cordarone.
 - 2.6. - Durée du traitement.
 - 2.7. - Posologie.
 - 2.8. - Mise en évidence de l'hypothyroïdie.
 - 2.9. - Evolution et traitement.
- 3 - Discussion.

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

INTRODUCTION

L'Amiodarone, molécule synthétisée en 1962 par CHARLIER et Al., fut commercialisée par les laboratoires Labaz en 1968. Elle fut, à l'origine, proposée comme anti-angineux mais les auteurs ne tardèrent pas à publier sur les propriétés anti-arythmiques de cette nouvelle molécule. Son extrême efficacité dans le contrôle prophylactique de la plupart des arythmies supra-ventriculaires et ventriculaires est maintenant bien établie. L'intérêt qu'a suscité cette molécule de la part des Cardiologues a été quelque peu freiné par l'apparition d'effets secondaires : fibrose pulmonaire, dysthyroïdies, troubles cutanés, atteinte cardio-vasculaire, altérations oculaires, troubles neurologiques.

Ce travail se propose d'étudier l'un de ces effets secondaires : l'hypothyroïdie, au travers d'observations recueillies dans le service d'endocrinologie du Professeur B. LAUBIE (Hôpital du Cluzeau à Limoges), auprès du Docteur J.C. VIEIRA, Endocrinologue à Guéret (Creuse) et du Docteur P. CHATENET, Médecin généraliste à Donzenac (Corrèze).

Avant l'étude de ces observations, il est utile, d'une part, de rappeler les principales caractéristiques de la molécule d'Amiodarone, d'autre part d'exposer les connaissances actuelles qui sont susceptibles d'expliquer les mécanismes de l'insuffisance thyroïdienne induite par l'Amiodarone.

I - LE CHLORYDRATE D'AMIODARONE



I - Rappel historique

L'Amiodarone faisait partie d'une série de dérivés qui étaient produits synthétiquement sur base du "benzofuran Moiety", de la molécule "Khellin" et de ses congénères naturels (16). Tous étaient de toute évidence des vasodilatateurs coronariens puissants.

Les effets toxiques d'une première molécule : le benziodarone ont rapidement conduit Charlier et Coll. en 1962 à s'intéresser à l'Amiodarone. C'est par le biais d'expériences sur différentes préparations tissulaires isolées et sur des chiens parfaitement éveillés que les premières propriétés pharmacologiques de cette nouvelle molécule ont été démontrées.

Ainsi, on voit apparaître en 1967 le premier compte-rendu sur les actions cliniques anti-angineuses du composé et en 1969 la première publication sur les effets anti-arythmiques (15, 69).

La commercialisation du Chlorydrate d'Amiodarone comme anti-angineux, sous le nom de "Cordarone" par les Laboratoires Labaz en 1968, en France et dans d'autres pays Européens, a abouti à la mise en évidence d'effets secondaires. Mais l'inquiétude des médecins est venue essentiellement de la grande quantité d'iode contenue dans la molécule.

En 1975, PRITCHARD SINGH et HURLEY (51) ont montré que bien que le médicament augmentât véritablement les taux sériques de la thyroxine et diminuât les taux de la triiodothyronine de manière

modeste, il n'y avait pas de changement significatif dans la stimulation hormonale thyroïdienne. Ces effets ont été confirmés une année plus tard par BURGER et Al. (12).

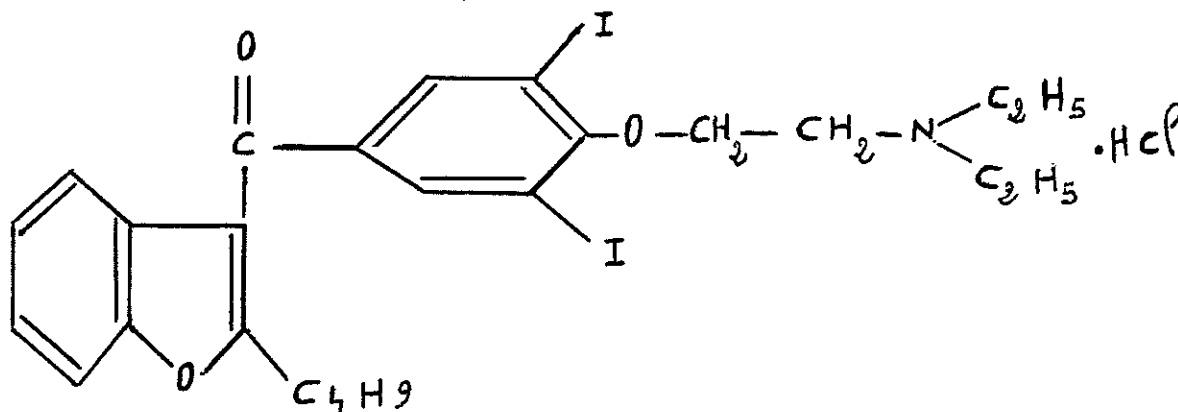
Par la suite, les observations de SINGH (63) et de SINGH et VAUGHAN WILLIAMS (64) ont révélé la similitude des effets de l'administration chronique de l'Amiodarone et de l'hypothyroïdisme sur le muscle cardiaque du lapin.

Cependant, le mécanisme fondamental par lequel l'Amiodarone produit ses effets salutaires reste incertain pour la plus grande part. C'est la raison pour laquelle les effets électrophysiologiques cardiaques et les propriétés pharmacologiques de cette molécule nous sont d'un précieux intérêt.

2 - Structure chimique

L'Amiodarone est la dénomination internationale commune du chlorure de (butyl-2 benzo (b) furannyl-3) [(diéthylamino-2 ethoxy)-4 diiodo-3, 5 Phényl] cétone.

Sa formule chimique est la suivante :



Formule brute :

C₂₅ H₂₉ I₂ N₀₃

C₂₅ H₂₉ I₂ N₀₃, HCL

Poids moléculaire :

643,32

681,77

Cette molécule est une base faible (PKa = 5,6). Elle renferme deux atomes d'iode qui représentent 37,2 p. cent du poids moléculaire (39).

Sa présentation commerciale comprend à la fois des comprimés sécables à 0,200 gramme pour la forme orale, soit 0,080 gramme d'iode, et des ampoules à 0,150 gramme pour la forme injectable, soit 0,060 gramme d'iode.

3 - Propriétés électrophysiologiques

Rappelons tout d'abord que l'Amiodarone, de par ses propriétés électrophysiologiques, individualise une nouvelle classe d'anti-arythmiques (classe III de Vaughan-Williams).

L'administration chronique de l'Amiodarone provoque des modifications électrophysiologiques ressemblant strictement à celles engendrées par la thyroïdectomie (21, 59). Tout comme l'hypothyroïdisme, l'Amiodarone administrée de façon chronique est caractérisée par :

- une diminution de la densité des récepteurs β ,
- une augmentation de la durée du potentiel d'action par allongement de la phase trois de repolarisation induisant un effet bathmotrope négatif (la durée de la période réfractaire effective variant de la même façon),
- par une élévation du seuil de fibrillation ventriculaire.

Il faut noter que ces effets électrophysiologiques ne sont pas dus à l'iode contenue dans la molécule d'Amiodarone mais qu'ils sont probablement induits par le blocage sélectif de l'action de T_3 sur le muscle cardiaque, ceci par inhibition directe de T_3

nuclear binding" par l'Amiodarone et/ou son métabolite (38).

En plus de ces effets similaires à ceux de l'hypothyroïdisme on note :

- une diminution de la pente de dépolarisation diastolique lente en phase quatre au niveau du noeud sinusal entraînant un effet chronotrope négatif (18),

- une diminution très faible de la vitesse maximale de dépolarisation aboutissant à une augmentation du temps de conduction (18).

4 - Répercussions électrocardiographiques

On retrouve donc les conséquences des effets électro-physiologiques décrits ci-dessus (13) :

- un ralentissement de la fréquence cardiaque,
- un allongement de l'intervalle PR,
- des modifications de la repolarisation encore appelées : déformations "cordaroniques" de la repolarisation et qui sont :

- un allongement de l'intervalle QT,
- un aplatissement de l'onde T,
- une exagération ou une apparition de l'onde U.

5 - Les effets hémodynamiques

Ils se résument ainsi (31) :

- une diminution du travail ventriculaire gauche,
- une réduction de la consommation d'oxygène du myocarde,
- une augmentation du flux coronaire,

- une diminution de la résistance vasculaire périphérique et coronarienne expliquée par des actions de blocage des récepteurs alpha et bêta adrénérgiques,

- une diminution du rythme cardiaque.

6 - Pharmacocinétique et métabolisme de l'Amiodarone

L'Amiodarone est un composé à la fois hydrophile et hydrophobe, faiblement soluble dans les milieux aqueux, ou polaires, mais fortement soluble dans les solvants organiques non polaires. La solubilité lipidique maximale de l'Amiodarone se produit entre un pH de 3,5 et de 5,5. Ce médicament est commercialisé sous la forme de sel d'hydrochlorure (5).

L'absorption de l'Amiodarone par voie orale est très irrégulière et les concentrations plasmatiques maximales varient de 2 à 12 heures (2).

Le métabolisme de l'Amiodarone n'a pas été caractérisé de manière complète, mais de toute évidence le médicament est transformé par métabolisme, et seulement de très faibles quantités de médicament intact sont rejetées soit dans les urines, soit dans les fèces (2), le métabolite le plus important étant le déséthylamiodarone.

L'Amiodarone est liée aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine, à la lipoprotéine β , aux acides glycoprotéiques alpha (34). L'Amiodarone est aussi fortement liée aux tissus du corps, avec une grande concentration dans la glande thyroïde, dans les muscles et les tissus adipeux (concentration atteignant 3 fois la concentration circulante). Elle l'est de façon plus transitoire dans les poumons, le foie, le coeur et les reins.

Des études post-mortem chez des patients traités au long court par l'Amiodarone, retrouvent les concentrations les plus importantes dans les graisses, les poumons, le foie. Dans les mêmes études, on retrouve des concentrations du métabolite desethylamiodarone plus élevées que l'Amiodarone dans tous les tissus analysés excepté la graisse (29, 41).

Il existe une importante variation d'élimination du médicament et de ses métabolites chez les patients traités de façon chronique. La demi-vie plasmatique est comprise entre 13 et 63 jours pour l'Amiodarone et avoisine les 65 jours pour le desethylamiodarone alors qu'à dose unique, la demi-vie de l'Amiodarone se situe entre 14 et 20 heures et 80 heures pour son métabolite (53).

Les concentrations plasmatiques thérapeutiques sont de l'ordre de 1 à 4 ug/ml. Une importante dose de charge (1200 à 1600 mg) est généralement utilisée afin de débiter rapidement l'effet, la dose d'entretien étant de 100 à 600 mg de façon quotidienne (60).

7 - Indications et contre-indications chez l'espèce humaine

7.1. - Indications (14, 32)

L'Amiodarone est particulièrement indiquée dans les troubles du rythme supra-ventriculaire et ventriculaire sévères ou ayant résisté aux autres thérapeutiques.

7.1.1. - Par voie veineuse :

- Les troubles du rythme auriculaire avec fréquence ventriculaire élevée faisant suspecter une voie de conduction auriculo-ventriculaire accessoire,

- les troubles du rythme ventriculaire graves,
- les tachycardies du Wolff-Parkinson-White sévères.

7.1.2. - Par voie orale :

- traitement prophylactique de la crise d'angine de poitrine (angor sous toutes ses formes),

- troubles du rythme auriculaire,
- troubles du rythme jonctionnel,
- troubles du rythme ventriculaire,
- troubles du rythme du Wolff-Parkinson-White.

7.2. - Les contre-indications (14)

7.2.1. - Contre-indications absolues :

Elles sont de nature cardiologique :

- bradycardie sinusale et bloc sino-auriculaire idiopathique ou secondaire,
- bloc auriculo-ventriculaire du 2ème ou du 3ème degré qu'il y ait ou non trouble du rythme associé,
- grossesse, sauf cas exceptionnel en raison de risque thyroïdien foetal,

- association avec les médicaments donnant des torsades de pointe (Bépridil, Quinidines, Lifoflazine, Prénylamine, Vincanine).

7.2.2. - Contre-indications relatives :

Elles sont plus éclectiques :

- association avec les bêta-bloquants [risques de troubles de l'automatisme (bradycardie excessive) et de la conduction],

- association avec les hypokaliémants : Amphotéricine B par voie intra-veineuse, corticoïdes gluco, minéralo (voie générale), tétracosactide, diurétiques hypokaliémants, laxatifs stimulants,

- bloc auriculo-ventriculaire du premier degré.

D'autres contre-indications dérivent bien sûr de la prévention des effets secondaires. Il s'agit de tout dysfonctionnement thyroïdien clinique et de tout antécédent de goitre ou de traitement antérieur à l'iode ¹³¹.

8 - Les effets secondaires

Les effets secondaires indésirables de l'Amiodarone sont maintenant bien définis. Leur fréquence semble être fonction du régime de charge et de maintenance de l'Amiodarone mais aussi d'une certaine prédisposition du patient.

Afin d'éviter la toxicité médicamenteuse, il est préférable de ne pas dépasser la limite supérieure de 2,5 µg/ml d'Amiodarone dans le sérum (55).

Les différents types d'effets secondaires sont :

8.1. - Les fibroses pulmonaires induites par l'Amiodarone

Cette complication semble reposer sur des perturbations structurales des lipides membranaires (66). L'évolution est parfois dramatique mais en général reste favorable à l'arrêt du traitement associé à une corticothérapie.

8.2. - Les dysthyroïdies

Le métabolisme des hormones thyroïdiennes est modifié par l'Amiodarone avec la transformation de la T_4 en T_3 et la formation d'une T_3 inverse (rT_3) inactive (57).

La surcharge iodée de l'Amiodarone entraîne donc une interférence sur le métabolisme hormonal thyroïdien et conduit soit à des hyperthyroïdies très difficiles à traiter nécessitant des dosages importants de médicaments anti-thyroïdiens, soit à des hypothyroïdies que nous étudierons plus en détail dans un autre chapitre.

8.3. - Les photosensibilisations et pigmentations cutanées

L'Amiodarone provoque des phénomènes de photosensibilisation chez plus de 50 p. cent des patients traités ; la pigmentation cutanée se retrouve surtout au niveau des parties

exposées au soleil (74). Il n'existe aucune relation avec la dose d'Amiodarone absorbée ; ces phénomènes semblent apparaître après 20 semaines de traitement.

8.4. - Les troubles cardio-vasculaires

Ils comprennent :

- l'insuffisance cardiaque consécutive à l'effet inotrope de la drogue qui reste toutefois peu fréquente (2),

- des bradycardies excessives,

- le bloc auriculo-ventriculaire du 2ème ou 3ème degré qui régresse rapidement à la diminution de la posologie (27),

- des torsades de pointe consécutives à une repolarisation prolongée inhomogène associée à une conduction localement ralentie et à une fréquence basse, sur un myocarde préalablement désynchronisé.

8.5. - Les altérations oculaires

L'Amiodarone peut entraîner des opacités de la cornée et ceci d'une façon quasi-constante. En effet, le dépôt cornéen se développe le plus souvent entre le 10ème jour et le premier mois de traitement (73). De la même manière, l'Amiodarone peut provoquer une altération du cristallin de façon localisée ou généralisée.

8.6. - Les troubles neurologiques

De façon exceptionnelle peuvent survenir des troubles du sommeil (agitation avec rêves et cauchemars), une

ataxie, une dysarthrie et des tremblements. Ces effets secondaires de l'Amiodarone sont habituellement régressifs à l'arrêt du traitement ou à une diminution des doses.

La polyradiculonévrite sensitivo-motrice de l'Amiodarone présente le plus souvent un déficit moteur à prédominance distale mais l'atteinte peut être sévère et rendre les malades grabataires. Les réflexes ostéo-tendineux sont abolis ou diminués, les troubles sensitifs sont constants, superficiels et profonds, avec des douleurs parfois très intenses. L'évolution est variable ; le phénomène serait dû à une démyélinisation importante touchant les fibres de gros et petit calibre et à une dégénérescence des fibres myélinisées et non myélinisées (49).

II - L'HYPOTHYROIDIE AU CHLORHYDRATE D'AMIODARONE

1 - Rappels de physiologie thyroïdienne

La thyroïde prend naissance embryologiquement d'une invagination de l'épithélium pharyngé ainsi que de quelques cellules des poches pharyngées latérales. Chez l'adulte, le poids normal de la glande est compris entre 15 et 25 grammes. La fonction normale de cette glande est de sécréter la throxine (T_4) et la 3, 5, 3'-triiodo-L-thyronine (T_3) : hormones thyroïdiennes actives engendrant de nombreux processus métaboliques.

1.1. - Synthèse des hormones thyroïdiennes

La synthèse hormonale normale nécessite :

- une quantité suffisante d'iode entrant dans la thyroïde,
- un cycle métabolique iodé normal dans la glande,
- une synthèse simultanée de thyroglobuline.

L'iode venant du courant sanguin est captée par la thyroïde sous forme inorganique ou iodure dont les sources sont :

- la désiodation des hormones thyroïdiennes,
- l'iode absorbée par l'alimentation.

La concentration plasmatique d'iodure est en moyenne de 5 $\mu\text{g/litre}$ mais celle-ci est variable et est fonction de l'apport alimentaire. La captation des iodures par la glande se fait par transport actif et ceux-ci y sont stockés à une certaine concentration entraînant un gradient thyroïde/sérum avoisinant 500.

Ensuite, il y a oxydation des iodures par une peroxydase puis fixation de l'iode sur les radicaux tyrosil de la thyroglobuline. Ces iodations amènent la formation de précurseurs hormonaux inactifs : la monoiodotyrosine (MIT) et diiodotyrosine (DIT) au sein de la thyroglobuline subissant une réaction de couplage et occasionnant la formation des iodothyronines : (T_4 et T_3).

1.2. - Secrétion des hormones thyroïdiennes

Sous l'influence de la TSH, se réalise une pinocytose des follicules colloïdes au niveau du bord apical des cellules avec formation de gouttelettes colloïdes qui fusionnent avec des lysosomes thyroïdiens provoquant l'hydrolyse de la thyroglobuline. Enfin, la conséquence de cette lyse protéique est la libération des T_3 T_4 dans le sang.

1.3. - Transport des hormones thyroïdiennes

Dans le sang, T_4 et T_3 sont presque entièrement liées aux protéines du plasma. T_4 est liée en majeure partie à la thyroxine-binding-globulin (T.B.G.) et d'une façon moindre à une préalbumine (TBPA) et à l'albumine. T_3 est, elle aussi, liée à la TBG et TBPA.

La fraction libre de T_4 est égale à 0,05 p. cent et la fraction libre de T_3 à 0,3 p. cent.

En conséquence, T_3 libre est 8 à 10 fois plus élevée que T_4 libre.

1.4. - Métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes

Trente p. cent de la T_4 sont monodésiodés sur la position 5' du cycle externe pour produire la T_3 . Ce phénomène est à la base de 80 p. cent de la production de T_3 , le reste provenant de la sécrétion thyroïdienne.

La T_4 peut aussi subir une monodésiodation sur la position 5 du cycle interne pour produire la 3, 3', 5'-triiodo-L-thyronine (T_3 reverse ou rT_3).

A l'inverse de la T_3 , la rT_3 n'a pratiquement aucune activité métabolique ; aussi l'équilibre entre ces deux formations pourrait représenter une certaine stabilité hormonale tissulaire.

1.5. - Régulation de la fonction thyroïdienne

Classiquement, il existe deux mécanismes. Tout d'abord le mécanisme de régulation suprathyroïdien : la thyroïd-stimulating hormone (T.S.H.) sécrétée par l'antéhypophyse agit sur la glande thyroïde en stimulant toutes les étapes de l'hormonosynthèse. La régulation de la TSH dépend de la thyrotropin-releasing hormone (T.R.H.) sécrétée dans la partie ventro-médiane de l'hypothalamus. L'action de la TRH est elle-même inhibée par l'action de l'hormone thyroïdienne sur l'hypophyse.

En outre, il existe le mécanisme de régulation intra-thyroïdien. C'est une auto-régulation (car elle ne dépend pas de la T.S.H.) qui permet l'adaptation de la fonction thyroïdienne à des variations d'apport iodé selon le mécanisme ci-après exposé.

2 - Physiopathologie de l'hypothyroïdie par surcharge iodée

2.1. - Les médicaments contenant de l'iode

De nombreux médicaments contenant de l'iode sont disponibles dans la pharmacopée. Ces médicaments contiennent de l'iode en excédent ; voici la liste des plus communément utilisés (33) :

Abboticine 200	1 cuillère mesure = 143 ug
Adaptinol	1 comprimé = 107 ug
Akineton	1 comprimé = 866 ug
Anti-phlogistine	Sachet de 110 g = 7,7 mg
Anusol	1 suppositoire = 290 ug
Asthmalgine	1 dragée = 61,2 mg
Asthmasedine (solution buvable)	1 cuillère à café = 115 mg
Audigénine	1 comprimé = 10,5 mg
Azedavit	1 comprimé = 150 Ug
B. Chabre	1 comprimé = 114 ug
Banikol Vit. B1	- 1 dragée = 6,3 mg - Ampoule injectable : dosage normal = 5,7 mg dosage fort = 17 mg
Bencarre	1 sachet (bain) = 375 mg
Bétadine	
Comprimé gynécologique	1 comprimé = 250 mg
Bétadine gargarisme	8,50 g par flacon (100 ml)

Bétadine ovules	1 ovule = 250 mg
Bétadine pansement	
humide	10 g pour 100 ml
Bétadine pommade	
dermique	10 g pour 100 g
Bétadine solution	
dermique	10 g pour 100 ml
Bétadine solution	
gynécologique	10 g pour 100 ml
Bétadine tulle	250 mg par compresse
Brufen 400	1 comprimé = 98,5 ug
Carbosylane	1 gélule = 845 ug
Cardiocalm	1 comprimé = 120 ug
Cataridol collyre	1 g pour 100 ml
Cebevir collyre,	- Flacon (10 ml) = 5,8 mg
pommade ophtalmique)	- Tube (30 mg) = 10,8 mg
Célocurine	- Flacon (0,1 g) = 46 mg
(poudre et 1 % solution)	Solution stabilisée pour injection IV : 4,6 mg/ml
Ceporexine 250	- 1 sachet 250 = 142 ug
Ceporexine 125	- 1 sachet 125 = 71 ug
Chibro-iodo calcique	38,25 mg par flacon (10 ml)
collyre	1 goutte = 0,2 mg
Clamoxyl 500	1 gélule = 570 ug
Colchimax	1 comprimé = 14,3 mg
Cordarone	- 1 comprimé = 80 mg
	- 1 ampoule = 60 mg

Corbionax	- 1 comprimé = 80 mg - 1 ampoule = 60 mg
Corridine mexicaine	5 mg/ml
Corridium Sauba	0,5 g/5 ml
Cristopal collyre	1 goutte = 500 ug
Curethyl B	1 comprimé = 91,2 ug
Cuterpes	18 mg par tube (5 g)
Dafalgan	1 gélule = 1096 ug
Dalactine 150	1 gélule = 866 ug
Delbiase	1 comprimé = 65 ug
Denoral	- 1 comprimé = 256 ug - Sirop (1 cuillère à soupe) = 0,24 mg (adulte) - Sirop (1 cuillère à café) = 53 ug (enfant)
Dioparine comprimé	1 comprimé = 3 mg
Direxiode	1 comprimé = 135 mg
Disalgyl	0,017 g par tube (20 g)
Enuretine vit. E	1 comprimé = 0,5 mg
Ercevit fort	1 comprimé = 171 ug
Erythemyl	0,16 g par tube
Eskacef 500	1 comprimé = 93 ug
Fungizone	1 cuillère à café = 855 ug
Gevral	1 comprimé = 150 ug
Granudoxy	1 gélule = 274 ug
Haldol 5	1 comprimé = 182 ug
Haloperidol 5	1 comprimé = 188 ug
(réservé aux Hôpitaux)	

Inadrox	1 ampoule (de solvant) = 85 mg
Iodo-gluthional BI à 2 %	1 ampoule = 18 mg
Iodomaisine pommade	2 g par tube (40 g)
Iodore robin	Gouttes buvables = 2,4 g par flacon (60 ml) 1 comprimé = 0,02 g
Iodorganine mercier	1 comprimé = 4,5 mg à 7 mg
Iodorubinium hormonal (collyre)	1 flacon (20 ml) = 0,3 g
Iodosorb topique	1 sachet = 27 mg
Iodosoufryl	0,7 g par flacon (45 ml) 1 goutte = 0,76 mg
Ioducyl	1 flacon (15 ml) = 0,6 g
Keforal 250	1 cuillère mesure = 180 ug
Levures sorbic iode	1 ampoule buvable = 287 mg
Levures sorbic vanadium iode	1 ampoule buvable = 287 mg
Magnogène	- 1 comprimé = 36,5 ug - 1 cuillère à café = 5,5 ug
Mantadix	1 gélule = 513 ug
Marinol sirop	- 1 cuillère à soupe = 11,5 mg - 1 cuillère à dessert = 7,7 mg - 1 cuillère à café = 3,85 mg
Morisland	1 cuillère à café = 5 mg
Negmapen	1 gélule = 959 ug
Nervoxyl	1 comprimé = 30 ug
Nitrol	0,9 mg par flacon (5 ml)
Nutrigène	1 comprimé = 25 mg

Opo-veinogène	1 ampoule = 25 mg
Pectigel	1 sachet = 114 ug
Pervincamine forte	1 gélule = 94,6 ug
Phakiodol collyre	127 mg par flacon (15 ml) 1 goutte = 0,4 mg
Phoscalcium Kirchner	1 cuillère à café = 5 mg 1 cuillère à soupe = 15 mg
Plasmarine sirop	1 cuillère à café = 3,8 mg 1 cuillère à dessert = 7,7 mg 1 cuillère à soupe = 11,5 mg
Pneumogéine	- 1 cuillère à dessert = 140 mg - 1 cuillère à café = 70 mg
Pneumogéine Barbitol	- 1 cuillère à dessert = 140 mg - 1 cuillère à café = 70 mg
Pneumogéine Barbitol	1 suppositoire = 45 mg
Prothiaden 25	1 gélule = 121 ug
Quotivit O.E.	1 comprimé = 150 ug
Ricridène	1 gélule = 1140 ug
Rifadine	1 gélule = 821 ug
Rosampline	1 gélule = 792 ug
Sigmamycine	1 gélule = 570 ug
Sommières au Pentavit B (collyre)	1 goutte = 0,5 mg
Sulfiode	1 comprimé = 17,5 mg
Tan - intest sirop	1 cuillère à soupe = 8,5 mg
Tardyferon B9	1 comprimé = 180 ug
Triogène	1 cuillère à café = 1350 ug

Tridigestine Hepatoum (granule)	1 cuillère à café = 260 ug
Tiemozyl	- 1 capsule = 7,1 mg - 1 suppositoire = 14,2 mg - 1 ampoule-injectable = 2,85 mg
Total magnésium	1 comprimé = 27,5 ug
Trachyl	- 1 comprimé = 4 mg - 1 suppositoire = 1,4 mg
Ultraflore	1 gélule = 191 ug
Vesadol	1 comprimé = 0,8 mg
Vioforme hydrocortisone	Crème 0,18 g par tube (15 g)
Vita-Iodural (collyre)	1 goutte = 0,57 mg
Vitalgine	Solution 5 mg/100 ml
Vitaseptine	19 mg par flacon (5 ml)
Vivamyne	1 comprimé = 150 ug
Valium roche sirop	570 ug/cuillère-mesure

2.2. - L'effet de Wolff-Chaikoff

Comme nous l'avons décrit dans un précédent paragraphe, l'iode est utilisée pour la synthèse de l'hormone thyroïdienne.

Paradoxalement, un excès d'iode intrathyroïdien diminue son organification et par conséquent la synthèse hormonale thyroïdienne.

Ce phénomène a été décrit pour la première fois in vivo sur le rat par Wolff et Chaikoff en 1968 (79) et a été nommé "l'effet aigu de Wolff-Chaikoff". Cet effet est le plus souvent

éphémère et la synthèse de l'hormone thyroïdienne reprend malgré l'apport continu d'excès d'iode.

Ce phénomène d'adaptation ou d'échappement de "l'effet aigu de Wolff-Chaikoff" a pour intérêt de protéger la thyroïde de son insuffisance induite par l'apport excessif d'iode. Le mécanisme de cet échappement correspond à une réduction sensible du transport actif d'iodure du plasma dans la cellule folliculaire de la thyroïde, réduisant la teneur en iode intra-thyroïdienne et permettant la reprise de la synthèse normale des hormones thyroïdiennes (9).

L'absence d'échappement pourrait expliquer en partie l'hypothyroïdisme.

3 - Modifications biologiques induites par l'Amiodarone en l'absence de dysthyroïdie

En dehors de toute pathologie thyroïdienne, l'Amiodarone agit sur le métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes et modifie donc les taux plasmatiques d'hormones circulantes. Une action de ce médicament sur la sécrétion pituitaire s'effectue transitoirement.

On constate dès l'administration initiale de l'Amiodarone une augmentation du taux sérique de la thyroxine totale et libre, une diminution du taux sérique de la T_3 et une augmentation de la T_3 reverse (1, 6, 20, 43). Ce phénomène est encore appelé "syndrome de la T_3 basse". Un tel phénomène est compatible avec une action inhibitrice de l'Amiodarone sur la 5' désiodase et n'a aucun rapport avec la surcharge iodée. Ceci a été prouvé par une étude expérimentale chez le rat (67). A noter qu'il

n'existe pas de modification du taux sérique de la T.B.G.

En plus de l'inhibition de l'Amiodarone sur la 5' désiodase, il paraît possible que l'augmentation du taux sérique de la T_4 soit en rapport avec :

- une diminution de la clairance métabolique de la T_4 ,
- une augmentation modérée de la production en T_4 consécutive à une diminution de la T_3 sérique,
- une diminution de l'entrée de la T_4 dans les sites de désiodation (28).

Enfin, l'action pituitaire s'effectue par élévation des taux plasmatiques de TSH et par augmentation de la réponse de la TSH à la stimulation par la TRH exogène. Ces résultats sont notés dès la première semaine de traitement et disparaissent après 12 semaines de thérapie. Cette réponse hypophysaire au traitement est vraisemblablement consécutive à la diminution du taux sérique de T_3 .

4 - Physiopathologie de l'hypothyroïdie à l'Amiodarone

Actuellement les différentes études mettent en évidence essentiellement deux mécanismes à l'origine de l'insuffisance thyroïdienne.

Le premier mécanisme, en relation directe avec la teneur en iode de la molécule, détermine ordinairement un blocage de l'organification des iodures (attestée par l'épreuve au thiocyanate). Mais sur un terrain prédisposé (Guinet P. et Al. (24)), l'habituel échappement à l'effet de Wolff-Chaikoff peut ne pas se produire, engendrant la chronicité de l'hypothyroïdie tant que persiste la surcharge iodée.

Martino et Al. (44) expliquent l'échec de l'échappement de "l'effet de Wolff-Chaikoff" par une possible "défiance subtile de l'hormogénèse thyroïdienne, aboutissant à une susceptibilité accrue de l'effet inhibiteur de l'iode sur la synthèse hormonale".

Pour Braverman L.E. (8), "les changements subtils dans la fonction de la glande thyroïdienne induits par une administration d'iode excessive sont le résultat d'une diminution dans la libération de l'hormone plutôt que d'une diminution dans la synthèse hormonale".

Le second mécanisme en relation avec l'action de l'Amiodarone sur le métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes est démontré par le syndrome de la T_3 basse (inhibition spécifique de la monodésiodation, principale voie de dégradation de la T_4 , qui la transforme en T_3). Ceci est important quand on se souvient que 80 p. cent de la T_3 proviennent de la conversion de la T_4 (1, 6, 20, 43).

La fraction libre de T_3 est 8 à 10 fois plus élevée que celle de T_4 , ce qui explique l'importante diminution de l'activité hormonale thyroïdienne dans le sang circulant.

5 - Aspect clinique de l'hypothyroïdisme

a - Le début de la maladie hypothyroïdienne reste assez frustré et est caractérisé par :

- un état de somnolence,
- une constipation,
- une frilosité.

b - Au bout de quelques mois, il apparaît :

- une baisse de l'activité mentale et motrice,
- un déclin de l'appétit,
- une légère prise de poids.

En outre,

- les cheveux deviennent secs et tendent à tomber,
- le patient peut se plaindre de peau sèche, de raideur et de douleur musculaire,
- la voix devient profonde et rauque,
- l'acuité auditive peut baisser.

c - A un stade tardif s'installe :

- un myxoedème avec visage hébété, sans expression, des cheveux clairsemés, une bouffissure péri-orbitaire, une macroglossie, une peau pâle et froide qui est infiltrée et épaisse.

La glande thyroïde n'est pas en général palpable sauf en cas de goitre préalable. A un stade ultime peut survenir un état hypothermique et stuporeux (coma myxoedémateux) fréquemment mortel.

6 - Les moyens diagnostiques de l'hypothyroïdie

Si la clinique est l'élément principal dans la majeure partie des cas, elle peut manquer de sensibilité et le recours aux examens complémentaires est alors un élément capital.

6.1. - La scintigraphie thyroïdienne

Elle se fait par fixation de l'Iode 131 , ou autres isotopes iodés, et plus fréquemment au technetium 99 m.

L'étude scintigraphique après injection intra-veineuse de l'isotope radio-actif visualise la thyroïde malgré la surcharge iodée. Cette fixation s'explique par l'action stimulante de la TSH sur les mécanismes de transport actif de l'iode. Cette fixation d'iode radio-actif reste cependant peu importante en raison de la dilution isotopique. Elle est suivie d'un plateau de fixation qui témoigne de l'équilibre établi entre les compartiments iodure intra et extra-thyroïdiens. L'iodure capté n'est pas organifié et ce bloc de l'organification peut être mis en évidence par un test au Perchlorate. Le Perchlorate, comme le thyocyanate ou le pertechnate, est capté activement par la cellule thyroïdienne, mais n'est pas organifié. S'il existe un bloc de l'organification, le perchlorate déplace l'iodure froid ou radio-actif qui n'a pas été organifié. Ainsi, l'administration de 400 mg per os de perchlorate entraîne une chute de la fixation du traceur, témoignant de la présence d'iode intra-thyroïdien sous forme d'iodure.

6.2. - Le réflexogramme achilléen

Peu sensible, il est rarement demandé car avec un peu d'expérience on peut apprécier à l'oeil la vitesse du réflexe.

6.3. La biologie

Deux procédés de dosage de la T_4 et de la T_3 sont en compétition : les dosages radio-immunologiques et les dosages immuno-enzymatiques. Les modifications hormonales induites par

L'Amiodarone nécessitent une exploration assez fine, aussi, la méthode radio-immunologique est en général préférée.

Le dosage des hormones libres (non fixées sur les protéines vectrices) est beaucoup plus spécifique que celui des hormones totales et sera donc aussi préféré.

Le dosage de la rT_3 peut être exploré par radio-immunologie mais ne permet que d'affirmer l'activité de l'Amiodarone et non le diagnostic de dysthyroïdie.

La TSH radio-immunologique qui manquait d'affinité devait souvent être complétée par le test à la TRH qui provoquait une exagération de la réponse de TSH (> 25 μ u/l) dans les hypothyroïdies.

Actuellement, le dosage de la TSH ultra-sensible qui augmente dès les premiers stades d'hypothyroïdie a supprimé le besoin du test à la TRH.

La cholestérolémie totale assez sensible dans l'hypothyroïdie doit attirer l'attention en cas d'élévation sous Amiodarone.

L'iodurie des 24 heures est toujours très élevée, elle dépasse 1 mg (atteignant 43 g dans un cas de Decourt) alors que normalement elle se situe aux environs de 50-100 μ g.

L'iode plasmatique donne aussi un résultat très élevé. Son niveau atteint souvent 100 μ g/100 ml et peut parvenir à des niveaux exceptionnels de 1000 ou 1500 μ g. Il indique l'ordre de grandeur de la saturation iodée.

III - OBSERVATIONS

1 - Présentation des cas cliniques

Observation N° 1

Madame Germaine B..., 65 ans, est adressée par les cardiologues au service d'Endocrinologie le 23 Février 1987.

Cette patiente a bénéficié d'une commissurotomie mitrale en octobre 1980, puis d'une seconde intervention chirurgicale en Janvier 1986 au cours de laquelle elle a reçu deux valves de Saint-Jude mitrale et aortique. En plus de son traitement par antivitamine K, la patiente est traitée par Cordarone, 1 comprimé 5 jours sur 7, associé à la Digoxine, 1/2 comprimé par jour, pour fibrillation auriculaire paroxystique.

Fin 1986, la patiente présente des signes d'insuffisance thyroïdienne ; un dosage des hormones thyroïdiennes fait à ce moment est tout à fait normal. Les cardiologues diminuent la Cordarone à 1/2 comprimé 5 jours sur 7 et refont un dosage hormonal en février 1987 qui retrouve la T₄ inférieure à 12 pg/ml (normale = 7 à 17) et la TSH us un peu augmentée à 4,1 µU/ml (normale = 0,2 à 4). Les anticorps antithyroïdiens sont normaux ; l'iodurie est égale à 320 mEq/24 heures (normale = 60 à 150).

A noter que la recherche de pathologie thyroïdienne sous-jacente est négative.

Une scintigraphie thyroïdienne, réalisée en janvier 1987 après injection de technetium 99, montre une thyroïde "maquillée" par la Cordarone, bas située, de volume normal et de fixation globalement homogène.

Un ECG retrouve un rythme sinusal, un bloc incomplet de branche droite et des ondes T négatives de V_1 à V_3 .

Une échographie thyroïdienne met en évidence un petit nodule antérieur d'un centimètre de diamètre au niveau du lobe gauche.

En commun accord avec les cardiologues, la Cordarone est arrêtée pour être remplacée par la Flécaïne : 1/2 comprimé deux fois par jour. Après être passée en phase d'euthyroïdie clinique et biologique, la patiente présente, un an après l'arrêt de la Cordarone, à nouveau des signes d'hypothyroïdie. La TSH us est alors à $4,5 \mu\text{U/ml}$. Un traitement substitutif est instauré (L Thyroxine : 5 gouttes par 24 heures). Six mois plus tard, une fenêtre thérapeutique du traitement hormonal est effectuée mais la TSH us augmente à $11 \mu\text{U/ml}$ en quelques mois. L'opothérapie de substitution est alors rétablie.

Observation N° 2

Madame Marie L..., 81 ans, hospitalisée dans le service d'endocrinologie en mai 1989, présente d'importants problèmes cardio-vasculaires avec une insuffisance coronarienne compliquée d'un infarctus antéro-septal ancien. En juillet 1988, suite à une hospitalisation pour tachy-arythmie par fibrillation auriculaire, la patiente est traitée par Cordarone à raison d'un comprimé par jour, 4 jours sur 7. A cette occasion, un bilan thyroïdien effectué était tout à fait normal.

Depuis quelques semaines, la patiente développe une symptomatologie hypothyroïdienne caractéristique.

Un bilan biologique retrouve :

le cholestérol total à 3,87 g/l,

la THS us à 140 μ U/ml (normale = 0,2 à 4),

la FT₄ à 0,94 μ g/ml (normale = 7 à 17).

Les anticorps anti-thyroïdiens sont négatifs.

Un ECG montre un rythme sinusal, un héli-bloc antérieur gauche, des troubles de la repolarisation dans le territoire latéral.

Une petite thyroïde échogène est vue à l'échographie thyroïdienne.

Le traitement par Cordarone est stoppé et remplacé par un anti-angineux de la classe des inhibiteurs calciques (Tildiem).

Aucun traitement anti-arythmique n'est donné.

Un traitement substitutif thyroïdien est entrepris par L Thyroxine à dose très progressive jusqu'à l'obtention de VIII gouttes par jour. La substitution s'est faite sans ennui cardio-vasculaire à l'exception de trois épisodes thoraciques douloureux.

En septembre 1989, la posologie de la L Thyroxine atteint X gouttes, une frilosité et une constipation persistent toujours. Il n'y a pas de problème cardio-vasculaire. La TSH us à $1,4 \mu\text{U/l}$ et la T_4L à 13 pg/ml prouvent l'euthyroïdie biologique mais, malgré l'arrêt de la Cordarone, le traitement hormonal reste nécessaire au long cours.

Observation N° 3

Madame Josette E..., 55 ans, hospitalisée dans le service d'endocrinologie en janvier 1989 est traitée par Cordarone pour extra-systolie ventriculaire depuis 1984. En juillet 1988, un bilan thyroïdien est évocateur d'une hypothyroïdie avec une TSH us augmentée à 7,20 μ U/ml ; les T₃ et T₄ libres sont normales. La Cordarone est alors stoppée et remplacée par la Flécaïne : 2 comprimés par jour. En novembre 1988, le médecin traitant a la surprise de constater un bilan thyroïdien évocateur d'une hyperthyroïdie (TSH us = 0,05 μ U/ml). Sur le plan clinique, le tableau est plus en faveur d'une hypothyroïdie avec asthénie, constipation, prise de poids, palpation d'un goitre multinodulaire ferme avec un petit pertuis abouchant à la peau.

Brutalement en décembre 1988, la TSH us passe à 100 μ U/ml, la T₃L à 0,34 pg/ml et la T₄L à 0,53 pg/ml.

Une scintigraphie au technetium 99 montre un "maquillage" glandulaire responsable d'une fixation très lente.

Une échographie thyroïdienne révèle un lobe droit de 5,9 cm x 2,3 cm et un lobe gauche de 4 cm x 1,5 cm. La structure est très hypo-échogène et hétérogène mal différenciée.

La recherche d'anticorps anti-thyroglobuline est positive à 783 UI/ml (normale = 0 à 50).

Un traitement hormonal a donc été entrepris par du Lévothyrox, d'une façon progressive. Une dose d'un comprimé de Lévothyrox 50 est administrée à partir du 2 février 1989. Un mois

plus tard, la patiente est en euthyroïdie clinique et biologique, l'auscultation cardio-vasculaire montre un rythme toujours régulier.

En somme, il s'agit d'une hypothyroïdie révélée par la Cordarone, chez une patiente atteinte d'une pathologie thyroïdienne sous-jacente jusqu'alors inconnue et mise en évidence par la recherche des anticorps anti-thyroïdiens.

Observation N° 4

Monsieur Jean M..., 65 ans, est hospitalisé dans le service d'endocrinologie en Juin 1988.

En janvier 1982, le patient présente une syncope consécutive à un flutter auriculaire ; un traitement par Cordarone à raison de 5 comprimés par semaine est institué.

Six années plus tard, en janvier 1988, face à des signes d'insuffisance thyroïdienne, un contrôle biologique est effectué et retrouve une augmentation de la TSH us. Le traitement par Cordarone est alors stoppé et remplacé par le Rythmodan. Ce nouvel anti-arythmique est efficace sur le plan cardiologique et l'on constate une certaine amélioration de la biologie (TSH us = 23 μ U/ml en mars 1988). Mais environ 5 mois après l'arrêt du médicament iodé (juin 1988), le patient est très asthénique avec toutefois un asthme intriqué. L'examen clinique retrouve une symptomatologie hypothyroïdienne ; sur le plan cardio-vasculaire, le rythme cardiaque est régulier.

Un bilan thyroïdien montre alors :

l'iodurie à 44.400 mmol/24 H. (normale = 1500 à 9500 mmol/24 heures),

la T_4L à 2,29 pg/ml (normale = 7 à 17),

la TSH us à 53,6 μ U/ml (normale = 0,2 à 4),

des anticorps anti-thyroïdiens négatifs.

Il faut noter que ce patient prend de l'Asthmasédine, bronchodilatateur contenant 0,15 g d'iodure de potassium par comprimé ; ce médicament est arrêté en juin 1988.

Six mois après l'arrêt de la Cordarone, le patient est de nouveau euthyroïdien. Il persiste une petite frilosité, le bilan thyroïdien redevient normal avec une TSH us à $2,4 \mu\text{U/ml}$ (normale = 0,2 à 4) et une T_4L à $7,6 \text{ pg/ml}$ (normale = 7 à 17).

Ce patient a donc présenté une hypothyroïdie induite par la Cordarone qui s'est estompée six mois après l'arrêt du médicament iodé sans qu'il y ait eu nécessité d'instaurer un traitement substitutif thyroïdien.

Observation N° 5

Madame Marie-Louise F..., 78 ans, consulte en septembre 1988 dans le service d'endocrinologie.

Cette patiente présente un rétrécissement aortique symptomatique pour lequel une valvuloplastie a été tentée en juillet 1988. Auparavant, un bilan hémodynamique avait nécessité l'emploi de produits iodés (cinéangiographie ventriculaire gauche, coronarographie). En outre, cette patiente a bénéficié d'un traitement par Cordarone pendant 15 jours deux mois avant la consultation ; à noter que Madame F... est insuffisante coronarienne à l'effort (angor fonctionnel car il y a intégrité des artères coronaires à la coronarographie et amélioration de l'angor depuis la valvuloplastie).

En Août 1988, face à des signes d'hypothyroïdisme, un bilan thyroïdien retrouve une T_4L à 7,2 pg/ml et une TSH us à 17 $\mu U/ml$.

En octobre 1988, Madame F... est hospitalisée dans le service pour débiter une opothérapie de substitution. La biologie réalisée un mois auparavant donnait une T_4L à 3,7 pg/ml (normale = 7 à 17), une TSH us à 81 $\mu U/ml$ (normale = 0,2 à 4), des anticorps anti mitochondries négatifs, des anticorps anti-thyroïdiens positifs (anticorps anti-microsome thyroïdiens positifs à 1600, anticorps anti-thyroglobuline positifs à 200) et une iodurie à 988 mEq/24 H (normale = 190 à 1200).

Une échographie thyroïdienne montre une glande en place, un peu hétérogène.

Une scintigraphie thyroïdienne après injection au technétium 99 révèle un nodule en région para-isthmique gauche qui se projette en zone froide.

Un électrocardiogramme retrouve un rythme sinusal avec un axe gauche et une surcharge du ventricule gauche.

Au total, cette patiente présente une hypothyroïdie d'origine auto-immune compte tenu des anticorps anti-thyroïdiens positifs et de l'hétérogénéité de la glande retrouvée à l'échographie. Cependant, une décompensation de cette thyroïdite est vraisemblablement consécutive aux examens hémodynamiques employant des produits de contraste iodés et, à un moindre niveau, au traitement par Cordarone.

En novembre 1988, le dossier est transféré à Saint Germain en Laye, la patiente présente toujours des signes d'hypothyroïdie. Son traitement substitutif thyroïdien est réalisé par L Thyroxine à raison de III gouttes par 24 heures.

Observation N° 6

Monsieur Stéphane C..., 67 ans, est adressé par les cardiologues en novembre 1986, en consultation dans le service d'endocrinologie pour hypothyroïdie médicamenteuse.

Ce patient avait été hospitalisé au C.H.U. Dupuytren à Limoges en juin 1980 à la suite d'une péricardite compliquée de fibrillation auriculaire. Cette péricardite d'origine brucélienne avait été traitée par Rifadine (821 µg d'iode par gélule) et Cycline ; pour la fibrillation auriculaire, la Cordarone avait été très efficace. A noter qu'un bilan thyroïdien en 1980 était normal.

En octobre 1986, au cours d'une consultation cardiologique, une suspicion de neuropathie à la Cordarone est évoquée face à un tremblement intentionnel des extrémités. Il y a peu de signes cliniques en faveur d'une dysthyroïdie mais par précaution un bilan thyroïdien est pratiqué. Devant l'augmentation de la TSH us à 43,1 µU/ml, la Cordarone est stoppée et remplacée par du Sérécór (1 gélule matin et soir).

Le jour de la consultation, le bilan biologique de Monsieur C... montre un cholestérol total à 7,6 mmol/l (normale = 3,6 à 6,2), des anticorps anti-thyroïdiens négatifs, une T₄L à 4,5 pg/ml (normale = 7 à 17) et une TSH us à 67 µg/ml (normale = 0,2 à 3,5).

Une scintigraphie thyroïdienne réalisée après injection d'iode 123 montre une thyroïde bas située, de volume un peu augmenté et de fixation homogène.

Une échographie thyroïdienne révèle un lobe droit mesurant 6 cm sur 1,5 cm, homogène ; un lobe gauche mesurant 4 cm sur 2 cm contenant un nodule mixte de 1 cm de diamètre.

Un électrocardiogramme est tout à fait normal.

Au total, on constate une hypothyroïdie induite par la Cordarone assez bien tolérée et qui ne nécessite pas de substitution thyroïdienne, d'autant plus que la Cordarone a pu être arrêtée.

Sur le plan neurologique, les tremblements sont nettement moindres depuis l'arrêt de la Cordarone.

Suite à un eczéma, le Sérécór est remplacé par de la Flécaïne, puis par du Sotalex 80. En novembre 1987, face à une arythmie paroxystique, la Cordarone est réintroduite ; un mois plus tard une substitution thyroïdienne par Lévothyrox 50 (1 comprimé par 24 heures) est débutée.

Observation N° 7

Madame Louise B..., 82 ans, est adressée en août 1989, par son médecin traitant, dans le service d'endocrinologie.

Cette patiente est traitée depuis 1987 par Cordarone à raison d'un demi comprimé par jour, quatre jours par semaine ; la Cordarone est associée à la Digoxine, pour une arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire.

Depuis 15 jours, son médecin traitant constate une asthénie importante avec des troubles du sommeil, une anorexie, une anxiété et des tremblements fins. Compte tenu de la prise de Cordarone, un bilan thyroïdien est effectué et retrouve : une TSH us à 11,5 μ U/ml.

Sur le plan cardio-vasculaire, la patiente a une tension artérielle à 14/9 cmHg et une fibrillation auriculaire très rapide.

Le jour de son hospitalisation, Madame B... présente à la biologie un cholestérol total à 1,74 g/l, des anticorps anti-microsomes thyroïdiens négatifs, des anticorps anti-thyroglobuline positifs à 200, une T_4L à 8,8 pg/ml (normale = 7 à 17) et une TSH us à 12 μ U/ml (normale = 0,2 à 4).

Une échographie thyroïdienne est normale.

Une échographie cardiaque montre une fonction ventriculaire gauche normale et une oreillette gauche normale à 29 mm.

Un holter révèle une alternance de rythme sinusal et de fibrillation auriculaire paroxystique.

En somme, cette patiente présente une tachy-arythmie paroxystique avec hypothyroïdie biologique. La Cordarone est donc arrêtée et, en raison des bonnes images échographiques cardiaques, la Digoxine est elle-même arrêtée. Un nouveau traitement anti-arythmique par Flécaïne (1/2 comprimé matin et soir) est prescrit. Il n'est pas nécessaire de débiter un traitement substitutif thyroïdien. Un mois après la patiente tend à redevenir euthyroïdienne avec une T_4L à 12 pg/ml et une TSH us à 9,2 $\mu U/ml$.

Observation N° 8

Madame Olympe C..., 80 ans, est hospitalisée en mai 1989 dans le service d'endocrinologie pour traitement substitutif thyroïdien dans un contexte de cardiopathie.

Cette patiente est traitée depuis plusieurs années par Cordarone pour angine de poitrine et insuffisance cardiaque. En octobre 1988, il y a arrêt de la Cordarone lors de la découverte d'une hypothyroïdie dont le bilan biologique retrouve une T_4L à 4 pg/ml, une TSH us à 43 $\mu U/ml$ et un cholestérol à 3,09 g/l.

Cinq mois après, un traitement substitutif thyroïdien est débuté à domicile. C'est alors que, début mai 1989, les troubles thyroïdiens s'amplifient avec une TSH us à 63 $\mu U/ml$. La patiente présentant une altération de l'état général, l'hospitalisation devient alors nécessaire.

Son traitement d'entrée comprend :

- Tildiem : 1 comprimé matin et soir,
- Langoran : 1 comprimé matin et soir,
- L Thyroxine : 1 goutte/24 heures,
- Aldactone 75 : 1 comprimé le matin.

Un bilan biologique fait dans le service montre une T_4L à 4,4 pg/ml (normale = 7 à 17), une TSH us à 22 $\mu U/ml$ (normale = 0,2 à 4), des anticorps anti-microsomes thyroïdiens ainsi que des anticorps anti-thyroglobulines négatifs, un cholestérol total à 6,7 mmol/l (normale = 3,6 à 6,4).

En somme, Madame C... présente une insuffisance thyroïdienne périphérique consécutive à la prise de Cordarone qui persiste malgré l'arrêt du médicament 7 mois auparavant et qui nécessite une opothérapie de substitution de façon très progressive compte tenu de sa pathologie cardio-vasculaire.

En juillet 1989, la patiente sort du service avec pour traitement : VI gouttes de L Thyroxine, un comprimé de Coragoxine, un Nitriderm 10, 3 comprimés de Langoran 40, 4 comprimés de Tildiem. La T_4L = 4,4 pg/ml, et la TSH us = 22 μ U/ml.

L'augmentation progressive de la L Thyroxine jusqu'à XII gouttes est préconisée sous surveillance électrocardiographique.

Observation n° 9

Madame Léontine H..., 82 ans, est adressée en mars 1989 dans le service d'endocrinologie pour un important myxoedème.

Cette patiente, traitée par Cordarone et Digitaline pour fibrillo-flutter auriculaire, a été hospitalisée en urgence dans le service de Cardiologie pour coma myxoedémateux.

Les signes d'insuffisance thyroïdienne sont très importants. Un bilan biologique retrouve une T_4L à 0,24 pg/ml (normale = 7 à 17), une TSH us à 34 $\mu U/ml$ (normale = 0,2 à 4), des anticorps anti-thyroïdiens négatifs.

Un électrocardiogramme montre un fibrillo-flutter auriculaire.

Une échographie thyroïdienne révèle une thyroïde de petite taille, homogène.

Madame H... présente donc une insuffisance thyroïdienne périphérique induite par la Cordarone. Après arrêt du médicament iodé et substitution hormonale, la patiente sort du service avec VII gouttes de L Thyroxine par jour (l'augmentation d'une goutte par semaine jusqu'à X gouttes par 24 heures ayant été préconisée). Au traitement anti-arythmique digitalique sont associés par précaution 2 comprimés de Risordan 20 LP par 24 heures.

Observation N° 10

Monsieur Jean C..., 77 ans, est adressé en mars 1989 dans le service d'endocrinologie par les cardiologues.

Ce patient est hypertendu, insuffisant coronarien et a probablement fait des troubles du rythme cardiaque. Il est traité depuis 10 ans par Cordarone ainsi que par Laroxyl, Fludex, Digitaline.

Monsieur C... est hospitalisé en Cardiologie pour malaise avec perte de connaissance ; compte tenu de la prise de Cordarone, un dosage hormonal thyroïdien est fait à titre systématique. Celui-ci met en évidence une hypothyroïdie biologique avec une TSH us à 160 μ U/ml.

Sur le plan clinique, les signes thyroïdiens restent minimes ; la recherche d'anticorps anti-thyroïdiens est négative.

Un électrocardiogramme montre un rythme sinusal à 85 par minute avec un espace PR à 0,12/100ème de seconde, un axe QRS gauche de morphologie normale ; les ondes T sont diphasiques et négatives en antérieur et latéral.

Une échographie cardiaque est normale.

Une échographie thyroïdienne retrouve une glande basse située, de taille normale, de structure globalement hétérogène, compatible avec une thyroïdite mais sans nodule individualisable.

En somme, ce patient présente une hypothyroïdie périphérique induite par la Cordarone. Ce médicament est donc stoppé et un traitement substitutif thyroïdien est entrepris par L Thyroxine à posologie très progressive en raison de l'angor (VII gouttes par jour). Après quelques mois de traitement substitutif, la symptomatologie thyroïdienne persistant, la L Thyroxine est augmentée à XII gouttes par jour.

Observation N° 11

Madame Marie-Rose B..., 78 ans, consulte son médecin traitant en décembre 1989 pour asthénie.

Cette patiente, en février 1986, avait eu une broncho-pneumopathie sévère compliquée d'une arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire. A l'examen, on retrouvait à l'auscultation pulmonaire des signes d'insuffisance ventriculaire gauche. Un traitement digitalique avait été institué à raison d'un comprimé de Digoxine par jour. Quelques mois plus tard, devant la persistance de l'arythmie et l'absence de signes thyroïdiens, la Cordarone à raison d'un comprimé 5 jours sur 7 était associée à la Digoxine.

En décembre 1989, Madame B..., qui depuis l'association thérapeutique avait retrouvé un rythme cardiaque sinusal, consulte pour une asthénie persistante, anorexie et amaigrissement.

Un bilan thyroïdien retrouve alors :

- une T_4L à 6,9 pg/ml (normale = 7 à 17),
- une TSH us à 14 $\mu U/ml$ (normale = 0,2 à 4),
- un cholestérol à 1,97 g/l.

La recherche des anticorps anti-thyroïdiens est négative.

Le traitement cordaronique est alors arrêté et remplacé par du Rythmol (1/2 comprimé 3 fois par jour). Deux mois plus tard, Madame B... est en euthyroïdie clinique, la TSH us tend vers la normale, le rythme cardiaque est sinusal.

Observation N° 12

Madame Henriette G..., 57 ans, consulte en mars 1988
Monsieur Le Docteur VIEIRA, endocrinologue

Cette patiente est connue des cardiologues depuis 6 mois pour trouble du rythme cardiaque mis sur le compte d'une maladie de l'oreillette traitée par la pose d'un pace-maker sentinelle pour éviter les épisodes de bradycardie. Face aux extra-systoles auriculaires, l'association Cordarone (1 comprimé les jours pairs) - Digitaline (1 comprimé les jours impairs) a été instaurée.

Madame G... est en outre hospitalisée en milieu psychiatrique pour état dépressif avec importante asthénie traitée par Anafranil. Devant la symptomatologie atypique que cette patiente présente, un bilan biologique est effectué et retrouve :

une TSH us à 29,4 μ U/ml (normale = 0,32 à 3,7),
une T₄L à la limite inférieure de la normale,
un cholestérol total à 1,80 g/l (normale = 1,40 à 2,20).

Les anticorps anti-microsomiaux sont positifs à 1600 ; les anticorps anti-thyroglobulines et anti-mitochondrie sont négatifs.

Cette patiente présente donc une hypothyroïdie auto-immune aggravée par le traitement par Cordarone. Une thérapie substitutive par Lévothyrox 50 à raison d'un comprimé par jour est

instaurée de façon progressive. Le traitement anti-arythmique par Cordarone est poursuivi après avis des cardiologues.

Sur le plan psychiatrique, le traitement anti-dépresseur par Anafranil est remplacé par le Survector (2 comprimés par jour).

En août 1988, la patiente semble en euthyroïdie clinique ; la biologie retrouve une T_4L un peu élevée (21 pg/ml - normale : 8 à 20), ce qui reste physiologique compte tenu de la prise de Cordarone et une TSH us à $2,5 \mu U/ml$ (normale = 0,32 à 3,7).

Un an plus tard, l'évolution de la maladie auto-immune provoque une légère augmentation de la TSH us ; aussi, la posologie de Lévothyrox 50 passe à 1 comprimé et demi par jour.

Observation N° 13

Monsieur Bernard D..., 62 ans, consulte en décembre 1988
Monsieur Le Docteur VIEIRA, endocrinologue.

Ce patient est connu des cardiologues pour une cardiomyopathie non obstructive avec troubles du rythme cardiaque traités par pace-maker et Cordarone (1 comprimé 5 jours sur 7). En décembre 1988, une consultation endocrinologique est motivée par une prise de poids de 5 kilos en quelques mois.

Le bilan biologique thyroïdien retrouve :

une TSH us à 13,54 μ U/ml (normale = 0,32 à 3,7),

un T₄L à 8,3 pg/ml (normale = 8 à 20),

un cholestérol total à 1,81 g/l.

A l'examen clinique, on note une petite hypertrophie thyroïdienne plongeante.

Monsieur D... présente donc une hypothyroïdie périphérique cliniquement frustrée, probablement primitive en raison de l'existence du goitre, et aggravée par la prise de Cordarone.

Eu égard aux antécédents de trouble du rythme cardiaque, le traitement par Cordarone est poursuivi et une substitution hormonale par Lévothyrox 50 est entreprise en milieu hospitalier pour atteindre la posologie d'un demi comprimé.

En juin 1989, un nouveau bilan biologique montre :

un cholestérol total à 1,97 g/l,

une TSH us à 7,87 μ U/ml (normale = 0,3 à 3,7),

une T₄L = 11,7 pg/ml (normale = 8 à 20).

Sur le plan clinique, on constate une nette amélioration. Par conséquent, en raison des risques cardiaques du patient, l'opothérapie de substitution est maintenue à cette posologie.

Observation N° 14

Madame Lucienne L..., 77 ans, est adressée en juin 1987 par le service de cardiologie du C.M.C.N. de Sainte-Feyre à Monsieur Le Docteur VIEIRA, Endocrinologue.

Cette patiente est hospitalisée au C.M.C.N. de Sainte-Feyre pour bilan cardio-vasculaire et métabolique en juin 1987. Au cours de cette hospitalisation, il est découvert un nodule fortement suspect de malignité au niveau du sein gauche, sans adénopathie satellite.

Devant une symptomatologie hypothyroïdienne manifeste, un bilan hormonal thyroïdien est effectué. Celui-ci retrouve une TSH us supérieure à 60 μ U/ml.

Une oothérapie de substitution est débutée à raison de 1/4 de comprimé de Lévothyrox 50 et, compte tenu d'une insuffisance coronarienne traitée par Cordarone depuis septembre 1981, une consultation spécialisée est envisagée.

Un bilan biologique montre alors :

un cholestérol total à 9,52 mmol/l,

une T₄L à 20 pg/ml,

une TSH us à 60 μ U/ml.

La recherche d'anticorps anti-thyroïdiens est négative.

L'arrêt du médicament anti-angineux iodé est effectué et la substitution par Lévothyrox 50 est augmentée progressivement à 1 comprimé par jour. Deux mois après, Madame L... est opérée d'un cancer du sein. Six mois plus tard, la symptomatologie hypothyroïdienne persiste avec une T_4L abaissée et une TSH us à 140 $\mu U/ml$. L'opothérapie de substitution est augmentée à un comprimé et demi de Lévothyrox 50 par jour, à raison d'1/4 de comprimé tous les mois. Enfin, 10 mois après l'arrêt de la Cordarone, l'euthyroïdie clinique et biologique est obtenue.

En somme, cette patiente a présenté une hypothyroïdie périphérique ayant nécessité un traitement substitutif thyroïdien malgré l'arrêt de la Cordarone. L'opothérapie de substitution n'a pu être arrêtée par la suite en raison du terrain angineux de la patiente.

Observation N° 15

Madame Simone B..., 57 ans, est adressée en janvier 1990 par son médecin traitant à Monsieur Le Docteur VIEIRA, Endocrinologue.

Cette patiente est traitée par Cordarone depuis 8 ans pour tachycardie paroxystique que les bêta-bloqueurs n'ont que partiellement améliorée. Madame B... est une patiente neurotonique qui se plaint d'une gêne cervicale et de palpitations épisodiques. L'examen clinique retrouve une hypertrophie thyroïdienne homogène à la palpation.

Un bilan biologique montre :

une T_4L à 8,2 pg/ml (normale = 8 à 20),

une TSH us à 15,20 μ U/ml (normale = 0,26 à 3,80),

un cholestérol total à 2,12 g/l.

La recherche des anticorps anti-thyroïdiens est négative.

En somme, cette patiente présente une hypertrophie thyroïdienne homogène mais avec absence d'anticorps thyroïdiens. Il s'agit probablement d'une hypothyroïdie périphérique induite par la Cordarone avec une possible pathologie thyroïdienne sous-jacente du fait du goitre retrouvé à la palpation.

Après avis cardiologique, il a été décidé d'arrêter la Cordarone et de la remplacer par de l'Isoptine 120 (2 gélules par jour). La symptomatologie hypothyroïdienne n'étant pas très

importante, il n'a pas été débuté d'opothérapie de substitution.

Un contrôle hormonal thyroïdien effectué deux mois après l'arrêt de la Cordarone révèle une euthyroïdie biologique.

TABLEAU RECAPITULATIF

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
AGE	65	81	55	65	78	67	82	80	82	77	78	57	62	77	57
SEXE	F	F	F	M	F	M	F	F	F	M	F	F	M	F	F
ANTECEDENTS THYROIDE	0	?	?	?	?	0	?	0	0	?	0	0	?	0	?
ANGOR		x			x			x		x			x	x	
ARYTHMIE	x	x	x	x		x	x		x	x	x	x	x		x
BIOLOGIQUE DIAGNOSTIC CLINIQUE	B C	B C	B C	B C	B C	B <u>+C</u>	B <u>+C</u>	B C	B C	B C	B C	B C	B C	B C	B <u>+C</u>
SCINTIGRAPHIE	x		x		x	x									
ECHOGRAPHIE	x	x	x		x	x	x		x	x					
Ac ANTI-THYROIDIENS			+		+		<u>±</u>					+			
DUREE DU TRAITEMENT EN MOIS	90	9	48	72	1/2	72	24	+++		120	48	72		72	96
POSOLOGIE D'ENTRETIEN mg/semaine	1000	800		1000			400			1000	1000	700	1000		700
AUTRE APPORT IODE				oui	oui										
ARRET AMIODARONE	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	NON	NON	oui	oui
SUBSTITUTION	oui	oui	oui	NON	oui	oui	NON	oui	oui	oui	NON	oui	oui	oui	NON
EUTHYROIDIE à 6 MOIS	NON	oui	NON	oui	?	NON	oui	NON	?	NON	oui	NON	NON	NON	oui
ARRET SUBSTITUTION	oui EHEC	NON	NON		?	NON		NON	?	NON		NON	NON	NON	

2 - Résultats et confrontation avec la littérature

Sur quinze cas d'hypothyroïdie chez des patients traités par Cordarone, on peut mettre en évidence les caractéristiques suivantes :

2.1. - Fréquence

La fréquence n'a pu être estimée dans cette étude mais la littérature médicale donne des chiffres très variables.

Martino (44), en 1989, estime que 22 p. cent des patients, traités de façon chronique par l'Amiodarone, développent une hypothyroïdie (ce chiffre a été donné en fonction des études de Jonckheer, 1981 ; Jaggarao et Al., 1982 ; Wemeau et Al., 1982 ; Amico et Al., 1984 ; Martino et Al., 1984 ; Posner et Al., 1984 ; Sammarti et Al., 1984 ; Alves et Al. 1985 ; Borowski et al., 1985).

Mais des auteurs retrouvent un pourcentage inférieur (Martino évoque l'environnement iodé). Ainsi Simonin (61), en 1981, annonce le chiffre de 4 p. cent ; Schlienger (58) en 1986, utilisant la TSH ultrasensible, trouve 8 p. cent ; Trip (71), en 1988, estime le nombre de cas à 6,9 p. cent.

2.2. - Sexe

La prédominance féminine est assez nette avec 11 femmes pour 4 hommes.

Cette tendance de la maladie à atteindre préférentiellement la femme se retrouve dans les études de Massin J.P. et Al., Guinet P. et Al., Rosenthal D. et Al., Hazard J. et Al. (47, 54, 24, 26).

Martino, en 1987 (44), trouve 16 femmes pour 12 hommes.

2.3. Age

L'âge des patients est compris entre 55 et 82 ans, soit une moyenne d'âge de 70,86 ans. Séparemment, les femmes ont une moyenne d'âge de 72 ans (55-82), les hommes ont une moyenne d'âge de 67,75 ans (62-77).

Jacquesson M., en 1980, donne le chiffre de 63 ans pour les hypothyroïdies à la Cordarone et de 57 ans pour les hypothyroïdies primitives.

Martino, en 1987, retrouve une moyenne d'âge de 61 ans.

Stewart G. A. (69), en 1987, avance une moyenne de 66 ans.

2.4. - Les antécédents thyroïdiens

Dans notre étude, aucun patient n'était porteur de pathologie thyroïdienne personnelle ou familiale. Mais sur 15 cas, nous avons trouvé 3 cas (3, 5, 12) avec des anticorps anti-thyroïdiens positifs associés pour deux de ceux-ci à une image échographique thyroïdienne hétérogène. Dans un cas (7), on retrouve des anticorps anti-thyroïdiens faiblement positifs (anticorps anti thyroglobuline à 200) avec une échographie thyroïdienne strictement normale.

Braverman L.E., en 1985 (8), souligne que la présence d'une thyroïdite de Hashimoto est fréquente chez les patients présentant une hypothyroïdie sous Cordarone.

Martino et Al. (44), sur 28 cas d'hypothyroïdie, retrouvent 19 cas avec anomalies thyroïdiennes et parmi ceux-ci, 10 des patients avaient des anticorps anti-thyroglobuline et des anticorps anti-microsome thyroïdiens détectables.

Lapierre M.D. (37), en 1981, retrouve la présence d'anticorps anti-thyroïdiens à des taux faibles dans la moitié de ses observations.

2.5. - L'origine du traitement par Cordarone

Le traitement par Amiodarone est en forte proportion donné à des patients pour des troubles du rythme cardiaque (12 cas dont 3 ont un angor associé).

Inversement, les insuffisants coronariens sont représentés par 6 cas dont 3 avec une arythmie associée.

Dans l'étude de Martino et Al. (44), les 28 cas d'hypothyroïdies à la Cordarone sont consécutifs à une maladie arythmique cardiaque.

2.6. - Durée du traitement

La durée du traitement par Amiodarone varie, dans l'étude, de 6 mois à 96 mois. Mais il est incontestable que la pathologie thyroïdienne s'est manifestée dans la majeure partie des cas après deux ans de traitement.

Dix cas ont été établis après un traitement supérieur à 24 mois, et 3 cas après un traitement inférieur à 9 mois.

Cette notion de durée de traitement est très variable selon les auteurs : Hazard J. et Pucciarelli G. annoncent une mise en évidence de la maladie après 4 à 20 mois de traitement (26, 52).

Massin et Al. (47) sur 5 cas en montrent

un à 10 mois,

un à 20 mois,

deux à 1 mois,

un à 7 mois.

Lapierre M.D. (37) retrouve un écart d'un à 42 mois soit
(19 ± 15 mois).

Brami J.L. et Al. (7), en 1985, observent une
hypothyroïdie après un délai de 4 ans et 8 mois pour une dose de
200 mg par jour de Cordarone.

Martino et Al. (44) démasquent une hypothyroïdie après
un traitement de 33 mois.

2.7. - La posologie

La dose d'entretien du traitement par Amiodarone est
comprise entre 700 mg et 1000 mg par semaine. Tous avaient une
fenêtre thérapeutique de deux jours par semaine.

La posologie moyenne de l'étude est de 850 mg par
semaine, soit 340 mg d'iode.

Martino et Al., en 1987 (44), pensent que le risque
d'hypothyroïdie est d'autant plus important que la dose d'Amiodarone
par semaine dépasse 1500 mg.

2.8. - Mise en évidence de l'hypothyroïdie

Le diagnostic d'insuffisance thyroïdienne a été fait dans tous les cas par la clinique et l'hormonologie thyroïdienne.

On ne retrouve que 3 cas (6, 7, 15) révélant une symptomatologie thyroïdienne assez pauvre.

Il n'existe qu'un seul cas (1) avec une hormonologie avoisinant la limite supérieure du taux normal.

Les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés sont l'asthénie, la constipation, la frilosité.

Le goitre est rarement mis en évidence à la palpation.

Un cas (15) présente une hypertrophie thyroïdienne homogène à la palpation et un cas (13) une petite hypertrophie thyroïdienne plongeante.

Enfin, un cas (3) montre un goitre multi-nodulaire ferme avec un petit pertuis abouchant à la peau et avec des anticorps anti-thyroïdiens positifs.

Cette rareté des goitres chez les hypothyroïdiens à la Cordarone se retrouve dans les observations de Hazard et Al. (26) et de Massin J.P. et Al. (47), où, sur 8 cas cliniques, n'ont été mises en évidence que deux hypertrophies thyroïdiennes.

Par contraste, Wolff, au cours d'une étude d'hypothyroïdie à l'iode, sur 154 observations, trouve 44 p. cent de goitres associés à l'hypothyroïdie, 33 p. cent de goitres euthyroïdiens et 17 p. cent d'hypothyroïdies isolées (4).

Martino et Al. (44) ont mis en évidence leurs 28 cas d'hypothyroïdie à la Cordarone uniquement par la biologie.

Le diagnostic biologique a été établi dans tous les cas de l'étude par la recherche de T_4L et de la TSH ultra-sensible. Si on fait exception du cas n° 1, l'augmentation de la TSH est comprise entre 12 et 160 $\mu U/ml$. Cette constatation est présente dans l'étude de Martino et Al. (44) où la TSH est augmentée chez les 28 patients hypothyroïdiens.

La diminution de la T_4L en dessous de 7 pg/ml est moins probante, aussi on ne trouve un chiffre significatif d'hypothyroïdie que dans 9 cas.

Dans leur étude, Martino et Al. retrouvent une T_4L basse chez 23 patients sur 28, soit 82 p. cent.

Le cholestérol recherché dans 9 cas n'est augmenté que chez deux patients.

Sur 4 scintigraphies thyroïdiennes pratiquées :

deux (1, 3) montrent un "maquillage glandulaire",
une (6) une thyroïde un peu augmentée de volume avec fixation homogène,
une (5) ne montre pas d'anomalie.

Martino et Al., Wilmar et Al. (44, 75) ont établi que la capacité d'absorption de la thyroïde est préservée chez les patients hypothyroïdiens sous Cordarone. Ce phénomène est rendu possible (malgré l'excès d'iode intra-thyroïdien) par l'importante augmentation de la TSH.

L'élévation des valeurs d'iode radio-actif est aussi décrite par Hawthorne et Al. en 1985 et par Wiersinga et Trip en 1985 (25, 78).

Le test de décharge en perchlorate chez les hypothyroïdiens sous Cordarone est observé chez Begg et Hall (1963) et Mornex et Al. (1965) (3, 50).

Sur 8 échographies thyroïdiennes,
trois (3, 5, 10) montrent un parenchyme hétérogène,
deux (1, 6) un nodule,
trois (2, 7, 9) une thyroïde sans grande particularité.

2.9. - Evolution et traitement

Pour 8 patients (1 - 3 - 6 - 8 - 10 - 12 - 13 - 14) la maladie thyroïdienne a dépassé les six mois.

Pour 5 patients (2 - 4 - 7 - 11 - 15), l'euthyroïdie est atteinte en moins de 6 mois.

Deux patients (5 - 9) ont été perdus de vue.

Pour Hazard et Al. (26) et Pucciarelli et Al. (52) l'hypothyroïdie régresse habituellement en 6 mois.

Dans son étude, Lapierre M.D. (37) trouve 3 cas sur 7 d'hypothyroïdie transitoire qui régresse en 4 à 8 mois, 3 cas d'hypothyroïdie définitive et un décès par infarctus du myocarde.

Pour Martino et Al. (44), les tests de la fonction thyroïdienne redeviennent normaux dans des valeurs de pré-Amiodarone

chez 12 patients, soit 60 p. cent, entre 2 et 4 mois après l'arrêt de l'Amiodarone (hypothyroïdie transitoire) ; les tests restent anormaux chez 8 patients (40 p. cent) plusieurs mois après.

Dans notre étude, l'arrêt de l'Amiodarone a été effectué chez 13 patients sur 15. Parmi ces 13 patients, un cas (6) a présenté un échec aux autres traitements anti-arythmiques et par conséquent a dû reprendre un traitement par Amiodarone.

Chez les autres patients pour lesquels l'arrêt de la Cordarone a été un succès sur le plan cardio-vasculaire, on retrouve comme nouveaux traitements anti-arythmiques ou anti-angineux : la Flécaïne (3 fois), le Tildiem (2 fois), le Rythmodan (1 fois), le Rythmol (1 fois), l'Isoptine 120 (1 fois).

Chez quatre des patients, on a arrêté la Cordarone sans substitution hormonale thyroïdienne ; tous sont devenus euthyroïdiens en moins de 6 mois.

Pour huit des patients la Cordarone a été stoppée avec substitution hormonale thyroïdienne ; un seul de ceux-ci est devenu euthyroïdien en moins de 6 mois, 5 sont restés hypothyroïdiens au-delà de 6 mois, 2 ont été perdus de vue.

Trois des patients ont continué à prendre la Cordarone et un traitement substitutif thyroïdien a été institué au long cours.

Parmi les 8 patients avec arrêt de la Cordarone et substitution hormonale, pour 1 cas (1) une fenêtre thérapeutique de l'opothérapie de substitution a été tentée mais s'est conclue par un échec ; pour 5 cas (2 - 3 - 8 - 10 - 14), la substitution thyroïdienne n'a pas été arrêtée en raison du terrain angineux des

patients (2 - 8 - 10 - 14) ou en raison de la maladie auto-immune évolutive (3) ; deux cas ont été perdus de vue (5 - 9).

La posologie moyenne chez les onze patients substitués correspond à 50 µg de thyroxine par jour.

Dans leur étude, Martino et Al. administrent un traitement par Lévothyrox aux 8 patients avec hypothyroïdie persistante car ils étaient symptomatiques. Un an après le Lévothyrox était arrêté pour 1 à 3 mois. L'hypothyroïdie réapparaissant chez tous les patients , le Lévothyrox était à nouveau prescrit.

3 - Discussion

De cette étude sur 15 cas d'hypothyroïdie sous Cordarone et en tenant compte des données de la littérature, nous pouvons mettre en évidence certaines caractéristiques de la maladie.

- La fréquence de la maladie thyroïdienne varie de 4 p. cent à 22 p. cent.

Dans un article de 1984, Martino écrivait que "la fréquence d'hypothyroïdie pendant un traitement par Amiodarone était plus élevée chez des patients de Worcester (22 p. cent) que chez ceux d'Italie (5 p. cent) probablement parce que l'environnement iodé est plus important aux Etats-Unis".

- De façon non équivoque, l'hypothyroïdie à l'Amiodarone touche majoritairement la femme.

- Cette maladie frappe préférentiellement les patients de plus de 55 ans allant jusqu'à atteindre des personnes d'un âge avancé.

Mais cette constatation n'est-elle pas due au fait que les maladies cardio-vasculaires sont moins fréquentes chez les jeunes ?

- Dans l'étude, aucun patient n'était porteur de pathologie thyroïdienne sous-jacente.

Trip M.D. et Al. (71), ainsi que Savoie J.C. et Al. (56), pensent que 2/3 des dysthyroïdies peuvent se développer sur

des corps thyroïdes apparemment normaux au départ.

Martino et Al. (44) notent que "la cause de l'échec thyroïdien chez les patients AIIH (Amiodarone Iodine-Induced Hypothyroidism) sans anomalie thyroïdienne sous-jacente, et/ou sans anticorps anti-thyroïdiens circulants, reste inconnue". Ils ajoutent qu'"il est possible que ces patients sans anomalie thyroïdienne aient une déficience subtile de l'hormonogénèse thyroïdienne, aboutissant à une susceptibilité accrue de l'effet inhibiteur de l'iode sur la synthèse hormonale et/ou à un échec de l'échappement de "l'effet de Wolff-Chaikoff"."

En fait, la recherche quasi systématique des anticorps anti-thyroïdiens chez les patients insuffisants thyroïdiens sous Cordarone révèle une anomalie thyroïdienne sous-jacente chez 4 personnes sur 15 soit 26,66 p. cent des cas.

En 1971, Braverman L.E. (10) met en évidence que les thyroïdites de Hashimoto ont une susceptibilité accrue à l'iode pour développer des myxoedèmes. Martino et Al. (44) ont découvert eux aussi que "68 p. cent des patients avec AIIH avaient une maladie thyroïdienne sous-jacente spécialement une thyroïdite de Hashimoto".

Par conséquent, une surveillance des hormones thyroïdiennes une ou deux fois par an serait d'un grand secours pour le diagnostic précoce de la maladie (celle-ci atteignant les patients sans anomalie thyroïdienne).

Au moindre doute sur une éventuelle pathologie thyroïdienne, la recherche des anticorps anti-thyroïdiens devrait être faite avant l'instauration du traitement iodé.

- La pathologie hypothyroïdienne n'est mise en évidence qu'après plusieurs mois de traitement. Sa fréquence semble être supérieure au-delà de 24 mois de traitement. Mais il ne faut pas exclure l'apparition de la maladie après un traitement précoce. Massin et Al. (47) rapportent deux cas après un seul mois de traitement.

Lors d'une hypothyroïdie induite par l'Iode avec traitement de très courte durée par Amiodarone, il est intéressant de faire la recherche d'un autre apport iodé. C'est le cas de l'observation n° 5 où la patiente avait bénéficié d'une ciné-angiographie et d'une coronarographie.

- En ce qui concerne la posologie, la dose d'entretien de 200 mg par jour d'Amiodarone avec fenêtre thérapeutique semble être la posologie la plus couramment adoptée.

Bugugnani M.J. ainsi que Bailly M. et Al. (11), dans une étude sur la surveillance de la fonction thyroïdienne au cours de traitements prolongés par l'Amiodarone, pensent qu'il convient de poursuivre la thérapie par Amiodarone à la posologie minimale efficace, de façon discontinue (habituellement 300 à 400 mg quotidiens, 5 jours par semaine ou 20 jours par mois) et d'exercer une surveillance clinique régulière.

Martino et Al. (44) évoquent le risque thyroïdien au-delà de 1 500 mg par semaine.

- Le diagnostic de la pathologie est relativement facile à établir face à une symptomatologie qui diffère peu des autres hypothyroïdies. Toutefois, la mise en évidence d'un goitre semble être beaucoup moins fréquente lors de l'insuffisance thyroïdienne par Cordarone (4, 26, 47).

Sur le plan biologique à lui seul, le dosage de la TSH permet de faire le diagnostic. Ensuite s'il existe un doute sur l'origine de la maladie, la scintigraphie, associée à un test au perchlorate, permet d'affirmer ou d'infirmer l'induction iodée (4).

Lorsqu'une échographie thyroïdienne réalisée retrouve un aspect hétérogène de la glande en faveur d'une thyroïdite, la recherche d'anticorps anti-thyroïdiens est positive dans tous les cas au cours de cette étude.

On peut donc en déduire que l'échographie thyroïdienne est un examen utile pour étayer la recherche étiologique d'une insuffisance thyroïdienne.

- Sur la totalité des cas cliniques de l'étude, 4 patients ont eu une hypothyroïdie induite par la Cordarone. Le médicament iodé a pu être arrêté sans qu'il soit nécessaire d'entreprendre un traitement substitutif thyroïdien. Ces mêmes patients ont eu un hypothyroïdisme réversible.

Deux patients ont été atteints d'une hypothyroïdie induite par la Cordarone sans qu'il soit possible d'arrêter le médicament iodé. Ces deux patients ont par conséquent connu un

hypothyroïdisme persistant imposant une substitution thyroïdienne au long cours.

Six patients ont été atteints d'une hypothyroïdie induite par la Cordarone avec arrêt du médicament iodé et substitution thyroïdienne. Tous (hormis un cas perdu de vue) ont eu un hypothyroïdisme persistant au bout d'un an ou plus.

En somme, la survenue d'un hypothyroïdisme induit par l'Amiodarone chez des patients sans pathologie thyroïdienne sous-jacente peut aboutir à une chronicité de la maladie.

Trois patients ont eu une hypothyroïdie sous-jacente révélée par la prise de Cordarone ; un cas a été perdu de vue, les deux autres ont connu un hypothyroïdisme persistant. L'arrêt de l'Amiodarone a été effectué chez deux de ces trois patients, tous ont bénéficié d'une substitution thyroïdienne. La recherche des anticorps anti-thyroïdiens était positive dans les trois cas. Pour Martino et Al. (44), la présence d'anticorps anti-thyroïdiens sériques représente un facteur de risque pour le développement d'une hypothyroïdie iodo-induite.

On peut remarquer que sur 13 patients à qui l'on a arrêté la Cordarone, un seul a été obligé de reprendre le traitement initial. Cette constatation permet de penser que le recours à un traitement par Amiodarone, souvent très efficace mais entraînant malheureusement de nombreux effets indésirables, pourrait n'avoir lieu qu'après l'essai d'autres thérapeutiques moins agressives pour l'organisme.

CONCLUSION

L'Amiodarone est maintenant une thérapie connue de tous les médecins pour être à l'origine d'hypothyroïdies. Ses effets indésirables sur la glande thyroïde touchent principalement la femme de plus de 55 ans, qu'elle ait ou non une pathologie thyroïdienne sous-jacente. En outre, la présence d'anticorps anti-thyroïdiens est un facteur de risque pour l'évolution de la maladie.

La maladie hypothyroïdienne ne débute généralement qu'après plusieurs mois de thérapie. L'Amiodarone peut être incriminée lors d'un traitement de courte durée mais la recherche d'un autre apport iodé peut souvent expliquer la précocité de la pathologie thyroïdienne.

Le diagnostic clinique diffère peu de celui des autres hypothyroïdies et la recherche de la T_4L et de la TSH us suffisent le plus souvent à confirmer la maladie.

Par conséquent, l'insuffisance thyroïdienne chez les patients soumis à un traitement par Amiodarone doit être minimisée par la recherche systématique d'une pathologie thyroïdienne sous-jacente, par un examen clinique pratiqué régulièrement et par un contrôle hormonal thyroïdien (TSH us, éventuellement T_4L) effectué tous les 6 mois.

La mise en route d'un traitement par Amiodarone ne doit être envisagé que si celui-ci est réellement adapté au patient. Au

moindre doute sur une possible pathologie thyroïdienne, la recherche des anticorps anti-thyroïdiens doit être effectuée.

L'hypothyroïdie à l'Amiodarone, comme toutes les insuffisances thyroïdiennes, peut entraîner la prescription d'une opothérapie de substitution. Dans le cas précis d'une hypothyroïdie induite par l'Amiodarone, le traitement anti-arythmique peut être poursuivi.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - AMICO J.A., RIDCHARDSON V., ALPERT B., KLEIN I. :
Clinical and chemical assessment of thyroid function during
therapy with Amiodarone.
Arch. Inter. Med. ; 1984, 144 : 487-490.
- 2 - ANDREASSEN F., AGERBACK H., BJERREGAARD P. et Al. :
Pharmacokinetics of Amiodarone after intravenous and oral
administration.
Eur. J. Clin. Pharmacol. ; 1981, 19 : 293-299.
- 3 - BEGG I.B. et Al. :
Iodide goiter and hypothyroidism.
Quarterly Journal of medicine ; 1963, 32 : 351-362.
- 4 - BIGORIE :
Les effets "paradoxaux" d'une surcharge iodée sur la fonction
thyroïdienne.
Ann. de Med. Int. ; 1976, 127 : 413-420.
- 5 - BONATI M. et Al. :
Physicochemical and analytical characteristics of Amiodarone.
J. Pharm. Sci. ; 1984, 73 : 829-830.
- 6 - BOROWSKI G.D., GAROFANO C.D., ROSE L.I., SPIELMAN S.R.,
ROTHMENSCH H.R., GREENSPAN A.M., HOROWITZ L.N. :
Effect of long term-Amiodarone therapy on thyroid hormone levels
and thyroid function.
Am. J. Med. ; 1985, 78 : 443-450.
- 7 - BRAMI J.L., SCHAEFFER F. and SOBEL R. :
Amiodarone induced dysthyroidism.
Israel Journal of Medical Sciences ; 1985, 21 : 610-612.

- 8 - BRAVERMAN L.E. :
The pathogenesis of iodine induced goiter and hypothyroidism.
In Hall Kobber and Ling : Thyroid disorders associated with
iodine default and excess.
New York : Raven Press ; 1985, 1 : 335-349.

- 9 - BRAVERMAN L.E. and INGBAR S.H. :
Changes in thyroidal function during adaptation to large doses
of iodides.
J. Clin. Invest. ; 1963, 42 : 1216-1231.

- 10 - BRAVERMAN L.E., INGBAR S.N., VAGENAKIS A.G., ADAMS L. et
MALOOF F. :
Enhanced susceptibility to iodide myxoedema in patients
with hashimoto's disease.
Journal of Clinical Endocrinology and metabolism ; 1971, 32 :
515-521.

- 11 - 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 : 375-378.

- 12 - BURGER A., DINICHERT C., NICOD P. et Al. :
Effect of Amiodarone on serum triiodothyrosine, thyroxine and
thyrotropin : A drug influencing peripheral metabolism of
thyroid hormones.
J. Clin. Invest. ; 1976, 58 : 255-264.

- 13 - CAITTE R., FONTAINE G., FRANCK R. et Al. :
Etude électrocardiographique des effets de l'Amiodarone sur la
conduction intra-cardiaque chez l'homme.
Ann. Cardiol. Angeiol (Paris) ; 1976, 25 : 543-548.

- 14 - CHAMBERLAIN D. :
The place of Amiodarone in cardiology today.
International symposium, London ; 1985, october : 24-25.

- 15 - CHARLIER R., DELAUNOIS G., BAUTHIER J. et Al. :
Recherche dans la série des benzofurannes XL.
Propriétés anti-arythmiques de l'Amiodarone.
Cardiologia ; 1969, 54 : 83-89.
- 16 - CHARLIER R., DELTOUR G., TONDEUR R. et Al. :
Recherche dans la série des benzofurannes VII. Etude pharmacologique préliminaire du butyl-2 (diiodo 3' 5' - beta-N-diethylaminoethoxy-4'-benzoyl)- 3 benzofurannes.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. ; 1962, 139 : 255-262.
- 17 - FAUCHIER J.P. :
La place de l'Amiodarone dans le traitement de l'insuffisance coronarienne.
Rev. Med. (Paris) ; 1979, 1 : 29.
- 18 - FINERMAN W.B., HAMER A., PETER T. et Al. :
Electrophysiologic effects of chronic Amiodarone therapy in patients with ventricular arrhythmias.
Am. Heart. J. ; 1982, 104 : 987-996.
- 19 - FRAGU P. SCHLUMBERGER M., DAVY J.M., et Al. :
Effects of Amiodarone therapy on thyroïd iodine content as measured by X-Ray Fluorexence.
J. Clin. Endocrinol. Metab. ; 1988, 66 : 762-769.
- 20 - FRANKLYN J.A., GAMMAGE D.M., LITTLER W.A., RAMSDEN D.B., SHEPPARD M.D. :
Amiodarone and thyroïd hormon action.
Clin. Endocr. ; 1985, 22 : 257-264.
- 21 - FREEDBERG A.S., PAPP G.J., VAUGHAN WILLIAMS E.M. :
The effects of altered thyroïd state on atrial intracellular potentials.
J. Physiol. ; 1970, 207 : 357-370.

- 22 - FRIOCOURT P., COUMEL Ph. :
Les effets indésirables de l'Amiodarone.
Ann. Med. Int. ; 1983, 134 : 55-62.
- 23 - GLUZMAN B.E. et Al. :
Effect of Amiodarone on thyroïd iodine metabolism in vitro.
Acta Endocrinologica ; 1977, 85 : 781-790.
- 24 - GUINET P. et Al. :
Contribution à l'étude du myxoedème à l'iode à propos d'un cas
à l'Amiodarone.
Rev. Franc. Endocr. ; 1972, 13 : 229-243.
- 25 - HAWTHORNE G. et Al. :
Amiodarone induced hypothyroïdism. A common complication of
prolonged therapy. A report of eight cases.
Arch. Inter. Med. ; 1985, 145 : 1016-1019.
- 26 - HAZARD J. et Al. :
Insuffisances thyroïdiennes secondaires à un traitement par
l'Amiodarone.
Nouv. Press. Med. ; 1973, 2 : 691.
- 27 - HEGER J.J., PRYSTAVSKY E.N., MILES W.M. :
Amiodarone clinical efficacy and electrophysiology during long
term therapy for recurrent ventricular tachycardia or
ventricular fibrillation.
N. Engl. J. Med. ; 1981, 305 : 539-545.
- 28 - HERSHMAN J.M., NADEMANCE K., SUGAXORA M., PEKARY A.E., ROSS R.,
SINGH B.N., DISTEFANOW J.J. :
Thyroxine and triiodothyronine kinetics in cardiac patients
taking Amiodarone.
Acta Endocr. ; 1986, 3 : 193-195.

- 29 - HOLT D.W., TUCKER G.T., JACKSON P.R. et Al. :
Amiodarone pharmacokinetics.
Am. Heart. J. ; 1983, 106 : 840-852.
- 30 - JACQUESSON M., RENARD J.P., GUILMOT J.L., GROUSSIN P. :
Thyreopathies iatrogènes. A propos de 13 cas de thyroéopathies
à l'Amiodarone et 1 cas de thyroéopathie au Lithium.
Rev. Med. Jours. ; 1980, 14 : 1146-1154.
- 31 - KOSINSKI E.J., ALBIN J.B., YOUNG E. et Al. :
Hemodynamic effects of intravenous Amiodarone.
J. Am. Coll. Cardiol. ; 1984, 4 : 565-570.
- 32 - Laboratoires LABAZ :
Information médicale, 1989.
- 33 - Laboratoires Merck-Clevenot :
"L'iode et ses mauvais coups".
Information médicale, 1990.
- 34 - LALLOZ M.E.A., BYFIELD P.G.H., GREENWOOD R.M. et Al. :
Binding of Amiodarone to serum proteins and the effects of
drugs, hormones and other interesting ligands.
J. Pharmacol. ; 1984, 36 : 366-372.
- 35 - LAMBERT M., BURGER A.G., DE NAYER P., BECKERS C. :
Decreased TSH reponse to TRH induced by Amiodarone.
Acta. Endocrinol. (copenh) ; 1988, 118 : 449-452.
- 36 - LAMBERT M., BRUGER A., COCHE E. FERRERO C. :
Modifications et surveillance des tests thyroïdiens au cours du
traitement à l'Amiodarone.
Ther. Umsc. ; 1982, 39 : 114-116.
- 37 - LAPIERRE M.D. :
Amiodarone et fonction thyroïdienne.
Thèse de Médecine, Lille, 1981.

- 38 - LATHAM K.R., SELITIC D.F., GOLDSTEIN R.E. :
Interaction of Amiodarone and desethylamiodarone with
solubilized nuclear thyroïd hormon receptors.
J. Am. Cardio. ; 1987, 9 : 872-876.
- 39 - LATINI R., TOGNONI G., KATES R.E. :
Clinical pharmacokinetics of Amiodarone.
Clin. Pharmacokin. ; 1964, 9 : 136-156.
- 40 - LEGER A.F., LAURENT M.F., SAVOIE J.C. :
Surcharge iodée et pathologie thyroïdienne iatrogène.
Ann. Endocrinol. ; 1981, 42 : 446-453.
- 41 - MAGGINI A.P., MAGGI A., VOLPI A. et Al. :
Amiodarone Distribution in human tissue after sudden death
during holter monitoring.
Am. J. Cardiol. ; 1983, 52 : 217-218.
- 42 - MANCINI A., DE MARINIS L., CALABRO F. et Al. :
Evaluation of metabolic status in amiodarone induced thyroïd
disorders : plasma coenzyme Q10 determination.
J. Endocrinol. Invest. ; 1989, 12 : 511-516.
- 43 - MARTINO E., SAFRAN M., AGHINI-LOMBARDI A., RAJATOMOVIN R.
et Al. :
Environemental iodine intake and thyroïd dysfunction during
chronic amiodarone therapy.
Ann. Intern. Med. ; 1984, 101 : 28-34.
- 44 - MARTINO E., AGHINI LOMBARDI A., MORIOTTI S., BARTALENA L.
et Al. :
Amiodarone iodine-induced hypothyroïdism : risk factors and
follow-up in 28 cases.
Clin. Enocrinol. (oxf) ; 1987, 26 : 227-237.

- 45 - MARTINO E., MACCHIA E., AGHINI-LOMBARDI F., ANTONELLI A.
et Al. :
Is humoral thyroïd auto-immunity relevant in amiodarone iodine-
induced thyrotoxicosis (AIIT) ?
Clin. Endocrinol. ; 1986, 24 : 627-633.
- 46 - MARTINO E., BARTALENA L., MARIOTTI S., AGHINI-LOMBARDI F.
et Al. :
Radio-active iodine thyroïd uptake in patients with
amiodarone-iodine induced thyroïd dysfunction.
Acta. endocrinol (Copenh) ; 1988, 119 : 167-173.
- 47 - MASSIN et Al. :
Le risque thyroïdien d'un nouveau coronaro-dilatateur iodé :
l'Amiodarone.
Ann. Endocrinol. ; 1971, 32 : 438-448.
- 48 - MECHLIS S., LUBIN E., LAOR J., MARGALLOT M. et STRASBERG B. :
Amiodarone induced thyroïd gland dysfunction.
Am. J. Cardiol. ; 1987, 59 : 833-835.
- 49 - MEIER C., KAUER B., MULLER V. et Al. :
Neuromyopathy during chronic amiodarone treatment.
A case report.
J. Neurol. ; 1979, 220 : 231-239.
- 50 - MORNEX et Al. :
Le myxoedème par trouble de l'hormonogénèse due à la surcharge
iodée.
In la thyroïde (études cliniques et physiopathologiques)
(eds H.P. KLOTZ et J. Tremolières).
L'expansion, Paris ; 1965, 179-197.
- 51 - PRITCHARD D.A., SINGH B.N., HURLEY P.J. :
Effects of Amiodarone on thyroïd function in patients with
ischemic heart disease.
Br. Heart. J. ; 1975, 37 : 856-863.

- 52 - PUCCIARELLI G. et Al. :
Amiodarone e tiroïde : a proposito di due casi di
ipotiroïdismo.
Clin. Ter. ; 1978, 84, 81.
- 53 - RIVA E., GERNA N., LATINI R. et Al. :
Pharmacokinetics of Amiodarone in man.
J. Cardiovasc. Pharmacol. ; 1982, 4 : 264-269.
- 54 - ROSENTHAL D. et Al. :
Insuffisance thyroïdienne secondaire à un traitement par
l'Amiodarone.
Concours Med. ; 1972 , 94 : 7533-7547.
- 55 - ROTMENSCH H.H., BELHASSEN B., SWANSON B.M., et Al. :
Steady state serum Amiodarone concentrations :
Relation-ships with anti-arrhythmic efficacy and toxicity.
Amm. Intern. Med. ; 1984, 101 : 463-469.
- 56 - SAVOIE J.C., LEGER F.A., MASSIN J.P. et Al. :
Hyperthyroïdie induite par l'iode sur une glande thyroïde
apparemment normale. Une pathologie iatrogène nouvelle.
Nouv. Press. Med. ; 1976, 5 : 2593-2597.
- 57 - SAVOIE J.C., LEGER F.A. :
La pathologie thyroïdienne iatrogène.
Sem. Hôp. Paris ; 1977, 53 : 1411-1415.
- 58 - SCHLIENGER J.L. et Al. :
Le dosage de la TSH ultrasensible : une aide au dépistage des
dysthyroïdies induites par l'Amiodarone.
Arch. Mal. Coeur ; 1986, 79 : 1343-1347.
- 59 - SHARP N.A., NEEL D.S., PARSARS R.L. :
Influence of thyroïd hormone levels on the electrical and
mechanical properties of rabbit papillary muscle.
J. Mal. Cell. Cardiol. ; 1985, 17 : 119-132.

- 60 - SIDDOWAY L.A., Mc ALLISTER C.B., WILKINSON G.R. et Al. :
Amiodarone dosing : a proposal based on its pharmacokinetics.
Am. Heart. J. ; 1983 , 106 : 951-956.
- 61 - SIMONIN R. et Al. :
Neuvième congrès cardiologique de langue française.
Lausanne, Septembre 1981.
- 62 - SIMONIN R. :
Dysthyroïdism caused by amiodarone frequence and diagnostic.
Arch. Mal. Coeur ; 1989, 82 : 1747-1750.
- 63 - SINGH B.N. :
A study of the pharmacological actions of certain drugs and
hormones with a particular reference to cardiac muscle.
Doctoral theses. University of Oxford ; England, 1971.
- 64 - SINGH B.N., VAUGHAN WILLIAMS E.M. :
The effect of Amiodarone, a new anti-anginal drug, on cardiac
muscle.
Br. J. Pharmacol. ; 1970, 39 : 657-667.
- 65 - SMYRK T.C., GOELLNER J.R., BRENNAN M.C. et Al. :
Pathology of the thyroïd in Amiodarone associated
thyrotoxicosis.
Am. J. Surg. Pathol. ; 1987, 11 : 197-204.
- 66 - SOBOL S.M., RAKITA L. :
Pneumonitis and pulmonary fibrosis associated with Amiodarone
treatment : a possible complication of a new antiarrythmic drug
Circulation ; 1982, 65 : 819-824.
- 67 - SOGOL P.B., HERSHMANN J.M., REED A.W., DILLMANN W.H. :
The effects of Amiodarone on serum thyroïd hormones and
hepatic thyroxine 5'-monodéiodinations in rats.
Endocrinology ; 1983, 113 : 1464-1469.

- 68 - STAUBLI M., TROENDLE A., SCHMID B. et Al. :
Pharmacokinetics of Amiodarone, desethylamiodarone and other
iodine containing amiodarone metabolites.
Eur. J. Clin. Pharmacol. ; 1985, 29 : 417-423.
- 69 - STEWART G.A., ALVES L.E., ROSE E.P. :
Thyroïd dysfunction during chronic amiodarone therapy.
J. A. C. C. ; 1987, 9 : 175-183.
- 70 - TALAJIC M., NATTEL S., DAVIES M., Mc CANS J. :
Attenuation of class 3 and sinus mode effects of Amiodarone by
experimental hypothyroïdism.
J. Cardiovasc. Pharmacol. ; 1989, 13 : 447-450.
- 71 - TRIP M.D. et Al. :
Incidence et predictability of amiodarone, induced
hypothyroïdism ant hyperthyroïdism.
Ann. Endocrinol. ; 1989, 3 (suppl.).
- 72 - VASTESAEGER M., GILLOT P., RASSON G. :
Etude clinique d'une nouvelle médication anti-angoreuse.
Acta. Cardiol. (Brux) ; 1967, 22 : 483-490.
- 73 - VERIN Ph., BLANQUET P., GENDRE Ph. et Al. :
Données modernes sur la thésaurismose cornéenne médicamenteuse
par Cordarone.
Bul. Soc. Belg. Opht. ; 1972, 160 : 591-599.
- 74 - VULLIEMIN J.F. :
Les effets secondaires cutanés de la Cordarone.
Schweiz Rundschau med. ; 1973, 62 : 1426-1428.
- 75 - WEIR S.J., UEDA C.T. :
Amiodarone Pharmacokinetics III. Influence of thyroïd
dysfunction on Amiodarone absorption and disposition.
J. Pharmacol. Exp. Ther. ; 1988, 246 : 1026-1032.

- 76 - WEMEAU J.L., DECOULX M., GRIMBERT I. et Al. :
Amiodarone et fonction thyroïdienne.
Therapie ; 1982, 37 : 95-102.
- 77 - WIERSINGA W.M., TOUBER J.L., TRIP M.D., VON ROGEN E.A. :
Uninhibited thyroïdal uptake of radioiodine despite iodine
excess in amiodarone - induced hypothyroïdism.
J. Clin. Endocrinol. Metab. ; 1986, 63 : 485-491.
- 78 - WIERSINGA W.M., TRIP M.D. :
Thyroïd radioisotope uptake is preserved in iodine - induced
hypothyroïdism, but not in iodine induced thyrotoxicosis or in
euthyroïdism during iodine excess.
Raven. Press., New York ; 1985, 197-200.
- 79 - WOLFF J. and CHAIKOFF I.L. :
Plasma inorganic iodide as homeostatic regulator of thyroïd
function.
J. Biol. Chem. ; 1948 , 174 : 555-564.

TABLE DES MATIERES

	pages
<u>INTRODUCTION</u>	10
<u>I - LE CHLORYDRATE D'AMIODARONE</u>	11
1 - Rappel historique.....	11
2 - Structure chimique.....	12
3 - Propriétés électrophysiologiques.....	13
4 - Répercussions électrocardiographiques.....	14
5 - Les effets hémodynamiques.....	14
6 - Pharmacocinétique et métabolisme de l'Amiodarone.....	15
7 - Indications et contre-indications chez l'espèce humaine.....	16
7.1. - Indications.....	16
7.1.1. - Par voie veineuse.....	17
7.1.2. - Par voie orale.....	17
7.2. - Les contre-indications.....	17
7.2.1. - Contre-indications absolues.....	17
7.2.2. - Contre-indications relatives.....	18
8 - Les effets secondaires.....	18
8.1. - Les fibroses pulmonaires induites par l'Amiodarone.....	19
8.2. - Les dysthyroïdies.....	19
8.3. - Les photosensibilisations et pigmentations cutanées.....	19
8.4. - Les troubles cardio-vasculaires.....	20
8.5. - Les altérations oculaires.....	20
8.6. - Les troubles neurologiques.....	20

II - <u>L'HYPOTHYROIDIE AU CHLORYDRATE D'AMIODARONE</u>	22
1 - Rappels de physiologie thyroïdienne.....	22
1.1. - Synthèse des hormones thyroïdiennes.....	22
1.2. - Sécrétion des hormones thyroïdiennes.....	23
1.3. - Transport des hormones thyroïdiennes.....	23
1.4. - Métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes.....	24
1.5. - Régulation de la fonction thyroïdienne.....	24
2 - Physiopathologie de l'hypothyroïdie par surcharge iodée.....	25
2.1. - Les médicaments contenant de l'Iode.....	25
2.2. - L'effet de Wolff-Chaikoff.....	30
3 - Modifications biologiques induites par l'Amiodarone en l'absence de dysthyroïdie.....	31
4 - Physiopathologie de l'hypothyroïdie à l'Amiodarone....	32
5 - Aspect clinique de l'hypothyroïdisme.....	33
6 - Les moyens diagnostiques de l'hypothyroïdie.....	34
6.1. - La scintigraphie thyroïdienne.....	35
6.2. - Le réflexogramme achilléen.....	35
6.3. - La biologie.....	35

III - <u>OBSERVATIONS</u>	37
1 - Présentation des cas cliniques.....	37
2 - Résultats et confrontation avec la littérature.....	66
2.1. - Fréquence.....	66
2.2. - Sexe.....	66
2.3. - Age.....	67
2.4. - Les antécédents thyroïdiens.....	67
2.5. - L'origine du traitement par Cordarone.....	68
2.6. - Durée du traitement.....	68
2.7. - Posologie.....	69
2.8. - Mise en évidence de l'hypothyroïdie.....	70
2.9. - Evolution et traitement.....	72
3 - Discussion.....	75
 <u>CONCLUSION</u>	80
 <u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	82

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.