

UNIVERSITE de LIMOGES  
Faculté de Pharmacie

SCD UNIV. LIMOGES

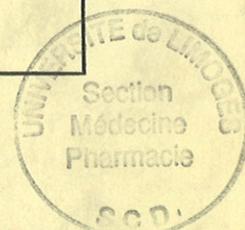


D 035 016702 4

ANNEE 1998

THESE N° 319/2

**INCIDENCE DES MEDICAMENTS  
SUR LA FONCTION THYROIDIENNE**  
**Revue de la littérature**



**THESE**

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

*présentée et soutenue publiquement le 29 Juin 1998*

par

**Cédric DUQUERROY**

né le 12 Septembre 1973 à Ruffec (Charente)

**EXAMINATEURS de la THESE**

Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD .....	PRESIDENT
Monsieur Francis COMBY, <i>Maître de Conférences</i> .....	JUGE
Monsieur Bernard de la BURGADE, <i>Pharmacien</i> .....	JUGE
Monsieur Benoît CHARPENTIER, <i>Docteur en Pharmacie</i> .....	JUGE

**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE**

---

**DOYEN DE LA FACULTE:** Monsieur le Professeur GHESTEM Axel

**ASSESEURS:** Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard  
Monsieur DREYFUSS Gilles - Maitre de Conférences

**PROFESSEURS:**

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
BERNARD Michel	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE

**SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

POMMARET Maryse

A Solange,

A Rémi,

*Vous qui m'avez permis d'effectuer mes études dans des conditions optimales  
et vous avez accepté d'en assumer toutes les contraintes.*

*Avec toute mon affection.*

A ma grand-mère.

A Céline, Thierry, Axel.

A toute ma famille.

A tous mes amis.

**A NOTRE PRESIDENT DE THESE,**

Monsieur BUXERAUD Jacques

Professeur de Chimie Thérapeutique et Chimie Organique

Vous me faites l'honneur de diriger cette thèse et d'en présider le jury,

Recevez l'expression de mes sincères remerciements.

**A NOS JUGES,**

Monsieur COMBY Francis  
Maître de Conférences

Vous avez accepté le sujet de cette thèse,  
Soyez assuré de toute notre considération.

Monsieur DE LA BURGADE Bernard  
Docteur en Pharmacie,

Vous avez accepté d'être membre de ce jury,  
Soyez assuré de toute notre reconnaissance et merci pour vos conseils lors de  
mon stage officinal.

Monsieur CHARPENTIER Benoit  
Docteur en Pharmacie,

Vous qui avez accepté d'évaluer ce travail,  
Soyez assuré de notre gratitude pour toutes les connaissances que vous  
nous avez transmises.

## PLAN

### INTRODUCTION

## I-ANATOMIE DE LA GLANDE THYROÏDE ET BIOSYNTHESE DES HORMONES THYROÏDIENNES

### I-1-ANATOMIE DE LA GLANDE THYROÏDE

I-1-1-Morphologie et localisation

I-1-2-Innervation

I-1-3-Vascularisation

I-1-4-Histologie de la glande

### I-2-BIOSYNTHESE DES HORMONES THYROÏDIENNES

I-2-1-Molécules support de la synthèse

I-2-2-Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

I-2-3-Transport plasmatique des hormones thyroïdiennes

I-2-4-Catabolisme des hormones thyroïdiennes

I-2-5-Régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes

## II-PATHOLOGIES THYROÏDIENNES : HYPOTHYROÏDIE – HYPERTHYROÏDIE

### II-1-MECANISME D'ACTION DES HORMONES THYROÏDIENNES

II-1-1-Action sur les récepteurs nucléaires

II-1-2-Action sur les récepteurs extranucléaires

### II-2-EFFETS DES HORMONES THYROÏDIENNES

II-2-1-Croissance et développement du système nerveux

II-2-2-Effets métaboliques

II-2-3-Effets viscéraux des hormones thyroïdiennes

### II-3-HYPOTHYROÏDIE

II-3-1-Définition et physiopathologie

- II-3-2-Etiologies
- II-3-3-Diagnostic de l'hypothyroïdie
- II-3-4-Traitement de l'hypothyroïdie
- II-3-5-Coma myxœdémateux
- II-3-6-Hypothyroïdie : l'indispensable

#### II-4-HYPERTHYROÏDIE

- II-4-1-Etiopathogénie
- II-4-2-Diagnostic de l'hyperthyroïdie
- II-4-3-Traitement de l'hyperthyroïdie
- II-4-4-Hyperthyroïdie : l'indispensable

### III-INFLUENCE DES MEDICAMENTS SUR LA FONCTION THYROÏDIENNE

#### III-1-ACTION SUR L'HYPOPHYSE THYREOTROPE

- III-1-1-Action freinatrice
- III-1-2-Action stimulante

#### III-2-ACTION SUR LA THYROÏDE

- III-2-1-Ralentissement de la fonction thyroïdienne
- III-2-2-Stimulation de la thyroïde

#### III-3-ACTION SUR LES PROTEINES DE TRANSPORT

- III-3-1-Augmentation du taux de TBG et TBPA
- III-3-2-Diminution du taux de TBG et TBPA
- III-3-3-Inhibition compétitive

#### III-4-ACTION SUR LA PENETRATION CELLULAIRE

#### III-5-ACTION SUR LE METABOLISME INTRACELLULAIRE

- III-5-1-Inhibition de la conversion de T4 en T3
- III-5-2-Augmentation de la clairance métabolique

### III-6-ACTION SUR LA LIAISON AUX RECEPTEURS

III-6-1-La diphényl-hydantoïne ou phénytoïne

III-6-2-L'amiodarone

### III-7-ACTION SUR L'ABSORPTION INTESTINALE

### III-8-EFFET IMMUNO-MODULATEUR SUR LA THYROÏDE

III-8-1-L'amiodarone

III-8-2-Le lithium

III-8-3-L'interleukine 2

III-8-4-L'interféron  $\alpha$

### III-9-AUTRES MEDICAMENTS

III-9-1-La minocycline

III-9-2-Le sélénium

## CONCLUSION

## INTRODUCTION

La glande thyroïde fut décrite pour la première fois en 1656 par WHASTON, mais ce dernier ne comprit pas précisément le fonctionnement de la glande. L'importance réelle de la thyroïde fut reconnue environ un siècle plus tard lorsque l'on observa, notamment, une corrélation entre l'augmentation du volume de la glande et des modifications au niveau oculaire et au niveau cardiaque.

En 1874, GULL fit la relation entre l'atrophie de la thyroïde et l'apparition des symptômes actuellement reconnus pour être caractéristiques de l'hypothyroïdie.

MURRAY, en 1891, traita pour la première fois un cas d'hypothyroïdie par injection d'extrait de glande thyroïde.

En 1943, des dérivés de la thiourée ont été utilisés dans le traitement de l'hyperthyroïdie.

De nos jours, d'autres traitements sont utilisés.

Cependant, les thérapeutiques traitant les troubles de la thyroïde peuvent induire parfois une hypothyroïdie ou une hyperthyroïdie.

Ces mêmes dysfonctionnements thyroïdiens apparaissent également avec d'autres traitements.

Ce sont ces troubles thyroïdiens (hypothyroïdie, hyperthyroïdie) provoqués par différentes médications que nous allons nous efforcer de développer.

# I-ANATOMIE DE LA GLANDE THYROÏDE ET BIOSYNTHESE DES HORMONES THYROÏDIENNES

## I-1-ANATOMIE DE LA GLANDE THYROÏDE

La thyroïde est la plus complète des glandes endocrines, la plus fragile aussi. Son dysfonctionnement peut perturber tout l'organisme.

### I-1-1-Morphologie et localisation

#### I-1-1-1-Morphologie

Le corps thyroïdien est formé de deux lobes latéraux verticaux réunis par un isthme horizontal. L'ensemble aura une forme de H. Les deux lobes n'ont pas la même taille : le lobe droit est plus volumineux que le gauche. Derrière cette structure, se trouvent les parathyroïdes. Du bord supérieur de la glande, s'élève l'inconstante pyramide de Lalouette ou lobe pyramidal. Celle-ci est située à gauche de la ligne médiane (Schéma n° 1) (57).

#### I-1-1-2-Localisation

D'un poids d'environ 30 grammes, la thyroïde est située en avant du conduit laryngotrachéal et est fixée à la trachée par du tissu conjonctif. De ce fait, la thyroïde suivra les mouvements effectués lors de la déglutition (7).

#### I-1-1-3-Aspect et dimension

Le parenchyme a une coloration rose rougeâtre.

Le corps thyroïdien est fermé dans une capsule adhérente à la glande. Cette capsule présente des cloisons fibreuses qui servent de voies de cheminement aux vaisseaux et aux nerfs et qui délimitent dans le parenchyme des pseudo-lobules de distribution irrégulière (57).

Sa dimension est de six centimètres de haut et six centimètres de large au niveau des lobes latéraux (Schéma n° 2) (52).

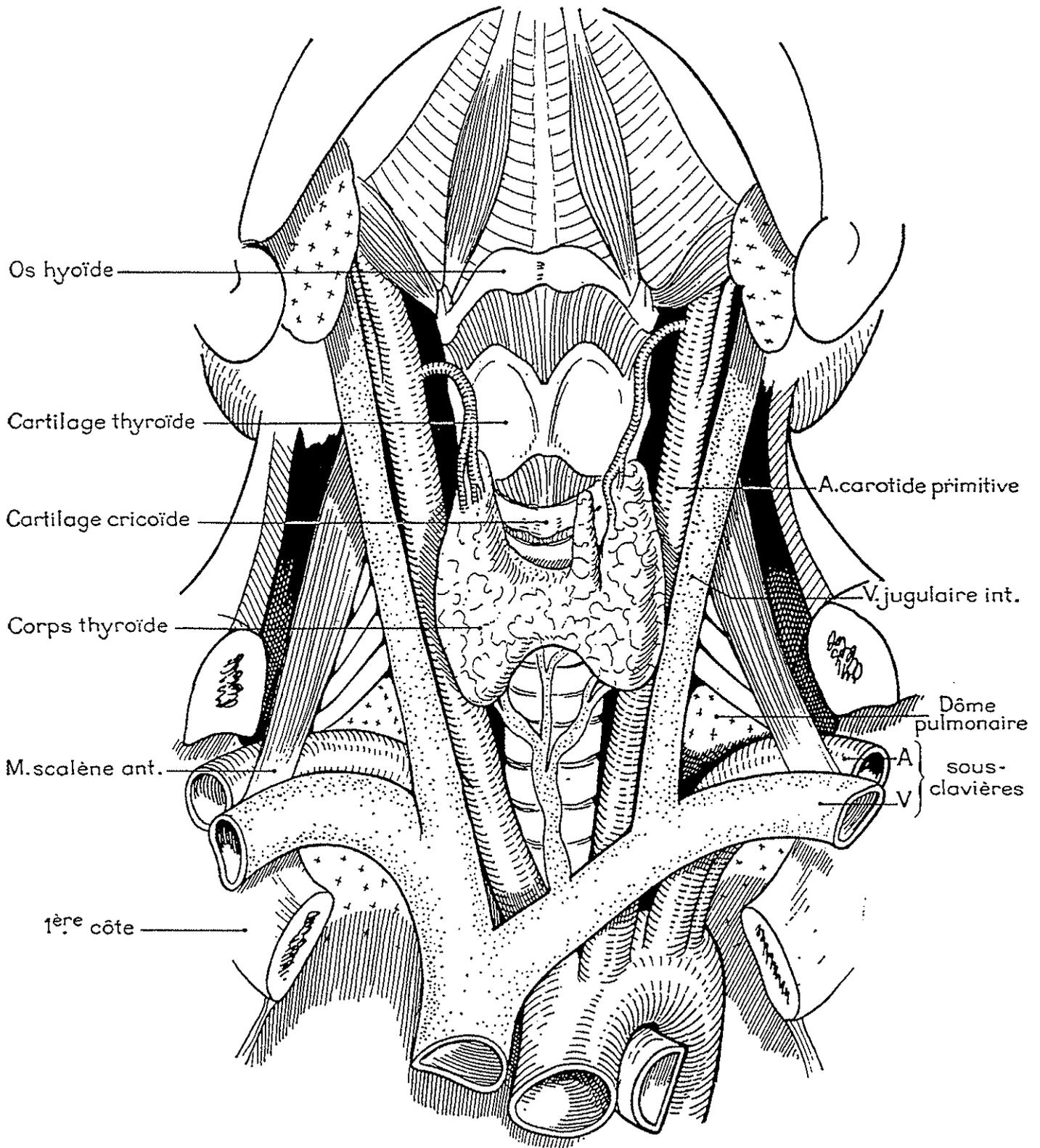


Schéma n° 1 : Situation générale de la thyroïde (menton levé) (63).

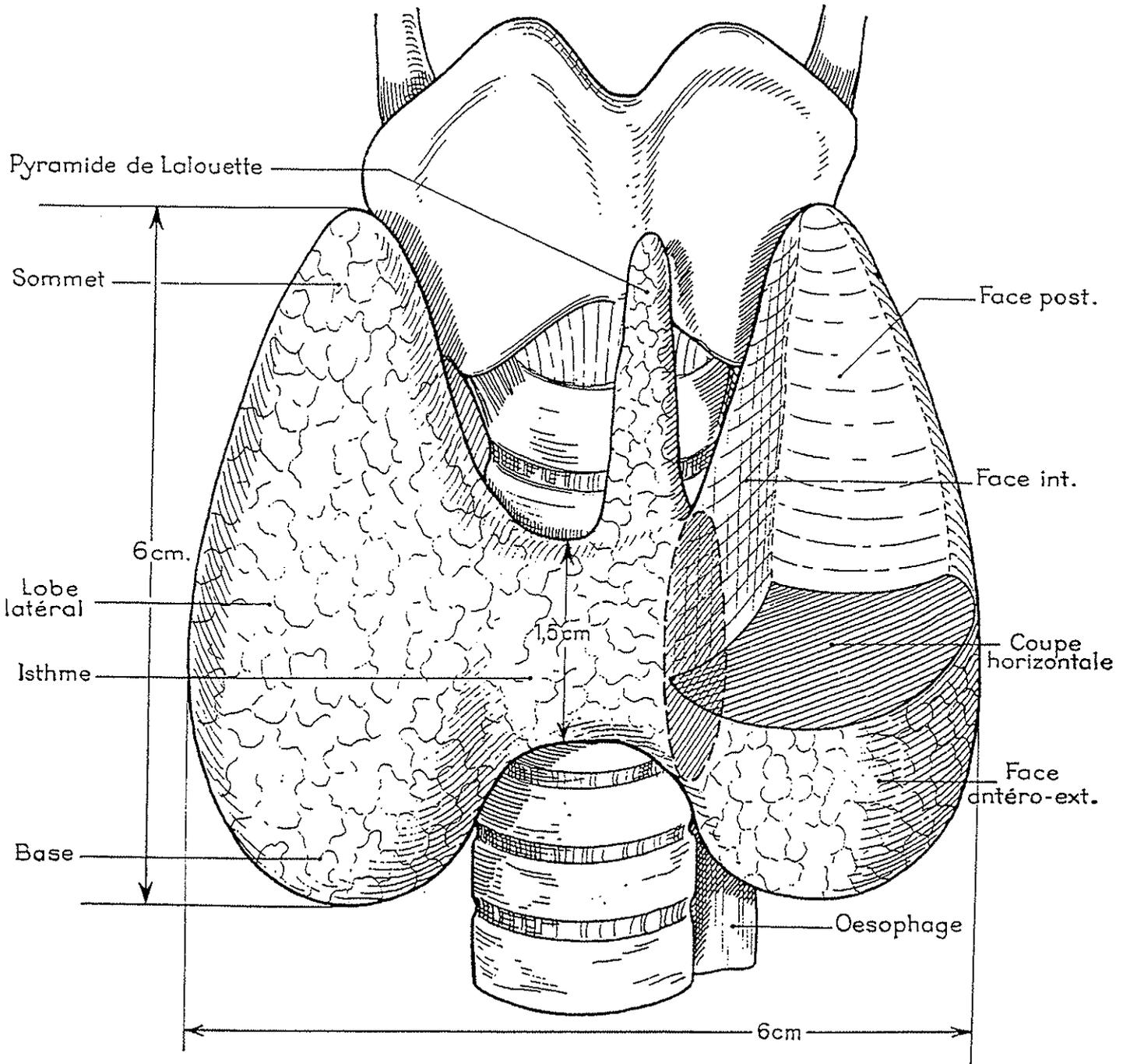


Schéma n° 2 : Forme et dimension de la thyroïde (63).

### **I-1-2-Innervation**

Le corps thyroïdien reçoit son innervation des nerfs sympathiques et parasymphatiques : les filets sympathiques des ganglions cervicaux et les filets parasymphatiques du nerf vague.

Les fibres afférentes empruntent la voie des nerfs laryngés : (7)

- nerf laryngé inférieur droit,
- nerf laryngé inférieur gauche
- nerf laryngé externe.

### **I-1-3-Vascularisation**

#### **I-1-3-1-Réseau artériel**

La thyroïde est irriguée par quatre vaisseaux principaux :

- les deux artères thyroïdiennes supérieures, branches des carotides externes,
- les artères thyroïdiennes inférieures, branches des sous-clavières.

Toutes ces artères pénètrent dans la glande au niveau des pôles supérieurs et inférieurs respectivement (Schéma n° 3).

Une autre artère est présente dans huit à dix pour cent des cas. Elle naît de la crosse aortique ou du tronc brachio-céphalique et se termine dans l'isthme (57).

#### **I-1-3-2-Réseau veineux**

Celui-ci est composé de trois groupes de veines :

- les veines thyroïdiennes supérieures se jetant dans la veine jugulaire externe,
- les veines thyroïdiennes moyennes inconstantes se jetant dans la veine jugulaire externe,
- les veines thyroïdiennes inférieures qui se dirigent vers le tronc veineux brachio-céphalique gauche (Schéma n° 4).

### I-1-3-3-Réseau lymphatique

Il est organisé en un réseau sous-capsulaire d'où partent les troncs collecteurs médians et latéraux.

Ces troncs se dirigent vers des relais ganglionnaires (prélaryngés, cervicaux...) (Schéma n° 4) (57, 63).

### I-1-4-Histologie de la glande

La glande thyroïde est formée d'unités fonctionnelles : les follicules.

Chacun de ces follicules est formé de deux types de cellules :

- les cellules folliculaires, ou cellules vésiculaires ou thyrocytes, responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes iodées :

- . tri-iodothyronine T3,
- . tétra-iodothyronine T4.

- les cellules C ou cellules à calcitonine ou cellules para-folliculaires.

Le follicule thyroïdien est une structure sphérique creuse de 30 à 500  $\mu\text{m}$ , formée d'un épithélium stratifié reposant sur une membrane basale et limitant une cavité contenant la colloïde (57, 30).

Les cellules de l'épithélium stratifié ou cellules folliculaires, après examen au microscope électronique, sont munies d'un pôle basal, d'un pôle apical et de tout un arsenal cellulaire.

Le pôle apical est hérissé de cils et plonge dans la colloïde.

Le pôle basal repose sur la membrane basale et il est au contact de la circulation sanguine d'où il puisera l'iode.

La hauteur de ces cellules folliculaires peut varier selon le degré de stimulation glandulaire. Lorsque la glande est en hypoactivité, les cellules ont une forme cubique car le volume de la substance colloïdale a diminué.

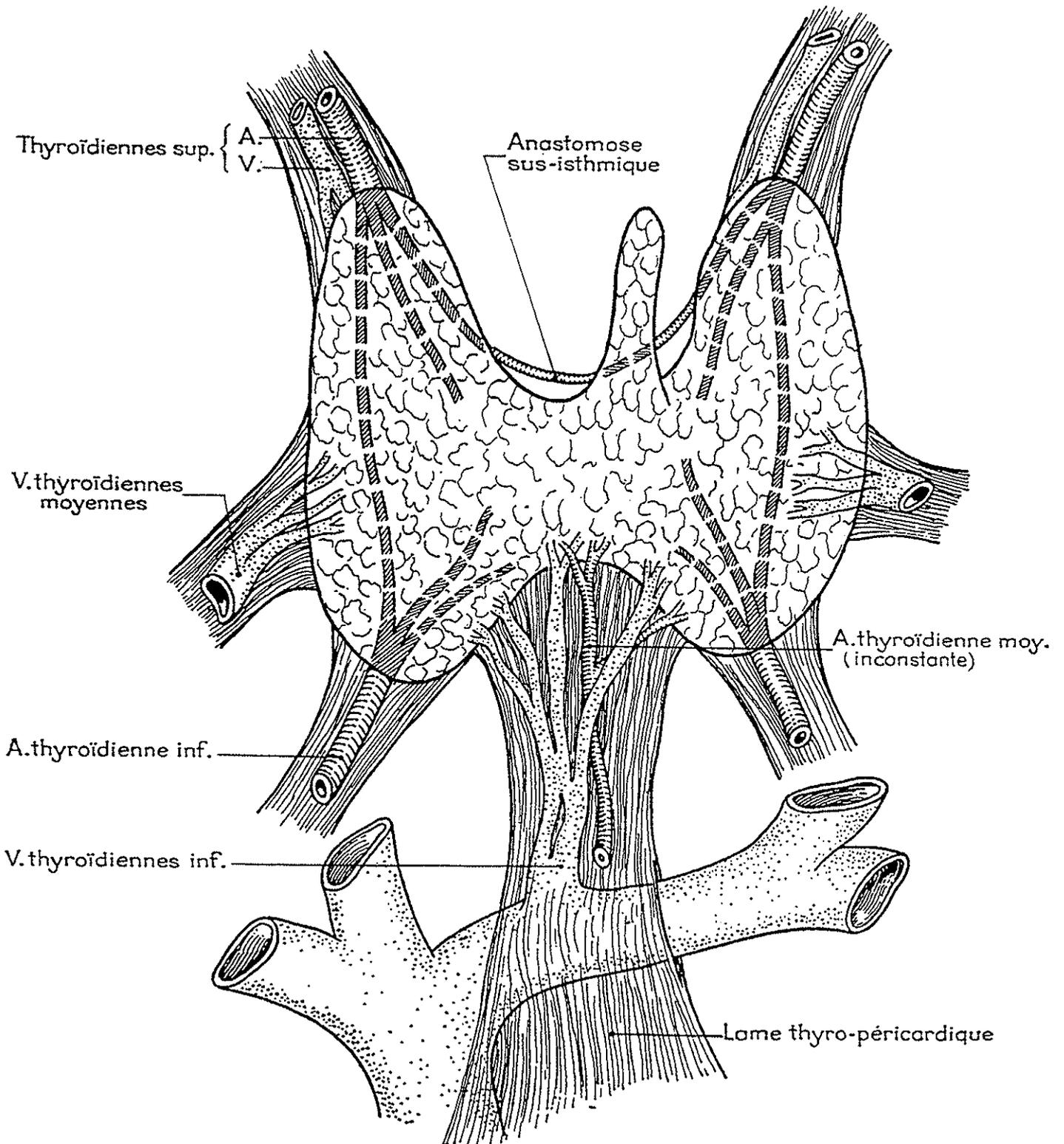


Schéma n° 3 : Vue d'ensemble des pédicules vasculaires du corps thyroïde (63).

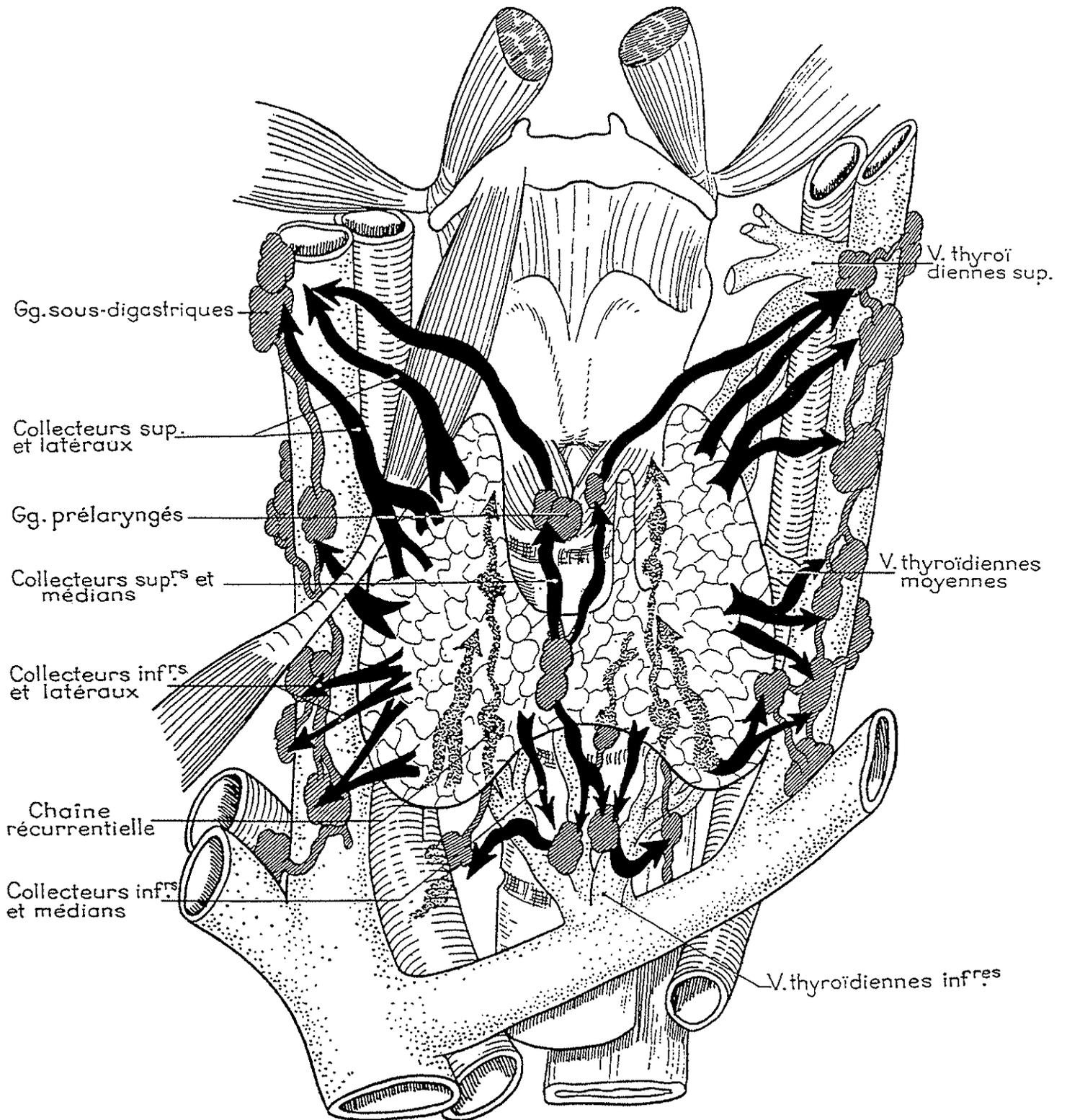


Schéma n° 4 : Veines et lymphatiques (63).

Cependant, ces mêmes cellules présentent une forme cylindrique, quand la glande est en hyperactivité (7).

Toutes les cellules vésiculaires sont reliées entre elles par des desmosomes et des systèmes de jonction efficaces (jonctions serrées, jonctions gap).

La colloïde est une substance protéique essentiellement formée de thyroglobuline, glycoprotéine de poids moléculaire élevé (660000) (30).

La couleur du liquide peut varier en fonction de sa concentration et de son état chimique. Cette substance présente une forte affinité pour l'iode (7).

D'autres cellules sont à noter mais elles sont rares : ce sont les « Solid cell nests ».

Ces cellules sont formées de massifs épithéliaux pleins n'exprimant que la cytokératine (57).

## **I-2-BIOSYNTHESE DES HORMONES THYROÏDIENNES**

### **I-2-1-Molécules support de la synthèse**

La glande élabore les hormones thyroïdiennes qui sont les iodothyronines à partir de divers éléments :

- iode,
- thyroglobuline,
- thyropéroxydase,
- système générateur de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,
- le follicule.

#### **I-2-1-1-Iode**

##### **a) Apport iodé**

L'iode est apporté par l'alimentation. L'absorption digestive de l'iodure est rapide et pratiquement totale.

Une faible proportion est d'origine endogène, principalement par désiodation périphérique des hormones thyroïdiennes.

Les besoins quotidiens en iode sont en moyenne de 75 à 150  $\mu\text{g}$  par jour, variables selon l'âge, le sexe et l'état physiologique.

Un apport élevé est préconisé chez la femme enceinte ou allaitant (Tableau suivant).

APPORTS EN IODE RECOMMANDES PAR O.M.S.	
Enfants entre 1 et 10 ans	60 à 100 $\mu\text{g}$ par jour
Adolescents	100 $\mu\text{g}$ par jour
Adultes	100 $\mu\text{g}$ par jour
Femmes enceintes	200 $\mu\text{g}$ par jour

Les fluctuations quotidiennes alimentaires en iode ne mettent pas en cause la stabilité de la production hormonale, la thyroïde disposant d'une réserve d'iode importante de l'ordre de 10 à 15 mg. L'élimination urinaire est un bon reflet de l'apport d'iode exogène (30, 54).

#### *b) Captation des iodures*

La glande thyroïde normale humaine contient environ 10 mg d'iode, ce qui correspond à une concentration 10 000 fois supérieure à la concentration de l'iode dans le sang.

Le transport des iodures se fait selon un mécanisme de transport actif grâce à une lécithine (7).

Le passage des iodures à travers la membrane basolatérale du follicule nécessite de l'énergie (ATP) car l'anion doit se déplacer contre un gradient de concentration et contre un gradient électrique.

Une fois à l'intérieur de la cellule, l'iodure peut soit diffuser vers l'extérieur de la cellule ou avancer vers la lumière folliculaire. Le passage vers l'intérieur du follicule est fonction d'un gradient de concentration et est sensible à la température.

Le transport des iodures est aussi régulé par le réseau sanguin, le réseau nerveux ainsi que par la TSH (Thyréo Stimuline Hormone), d'origine hypophysaire.

Certains ions peuvent être à l'origine de dysfonctionnements thyroïdiens car ceux-ci adoptent le même mode de transport :  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{SCN}^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{Br}^-$ .

Ces ions agiront de façon compétitive (57).

### I-2-1-2-La thyroglobuline = la prohormone thyroïdienne

La thyroglobuline est une glycoprotéine spécifique immunogène, synthétisée par la cellule thyroïdienne et stockée dans la colloïde.

La thyroglobuline circule à faible concentration dans le sang où elle est dosable (54).

Elle constitue le support de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes et a un rôle essentiel dans l'homéostasie hormonale thyroïdienne.

La thyroglobuline de coefficient de sédimentation 19 Svedberg, de poids moléculaire de 660 000, est formée de l'association de deux sous-unités 12 Svedberg de 330 000 daltons.

La thyroglobuline est synthétisée dans la cellule thyroïdienne puis excrétée dans la lumière folliculaire. Sous l'action d'une peroxydase, au niveau apical de la cellule, certains résidus tyrosine (5 à 16 sur 134) sont iodés puis subissent un couplage, faisant naître les molécules hormonales : T3 et T4. Cette iodoprotéine sera réabsorbée par la cellule thyroïdienne, et subira dans les lysosomes une protéolyse permettant la libération de molécules hormonales. Outre le déficit en iode et le défaut d'iodation, toute anomalie de la structure de la thyroglobuline peut induire une diminution de synthèse des hormones thyroïdiennes.

### I-2-1-3-La thyropéroxydase = enzyme clé de l'hormonogénèse

La thyropéroxydase est l'enzyme clé impliquée dans la synthèse des hormones thyroïdiennes (31).

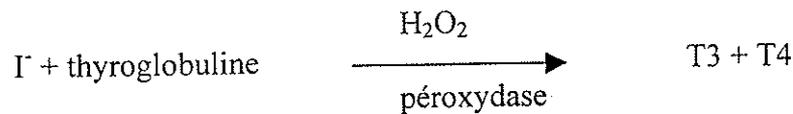
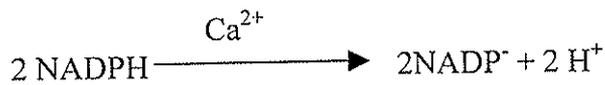
La thyropéroxydase est une hémoprotéine localisée au niveau des microvillosités de la membrane apicale du thyrocyte ; elle permet l'iodation de la thyroglobuline, ainsi que le couplage oxydatif des résidus iodotyrosiles (57).

### I-2-1-4-Le système générateur de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Le premier substrat indispensable à l'expression de l'activité peroxydasique est H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Ce système est le moteur de la réaction d'oxydation mais constitue l'élément limitant de la réaction d'iodation de la thyroglobuline.

Concernant le mécanisme d'action, de nombreuses hypothèses ont été avancées : en 1987, NAKAMURA confirme l'existence d'une activité NADPH oxydase dépendante du  $\text{Ca}^{2+}$ . En présence de  $\text{H}_2\text{O}_2$  et de peroxydase, on peut suivre l'oxydation d'un substrat comme l'iode (**57**).

Le calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) agit sur la première étape de la formation de  $\text{H}_2\text{O}_2$  : l'oxydation de NADPH. De cette oxydation, il résulte la formation de  $\text{H}_2\text{O}_2$  à la face interne de la membrane apicale.



#### I-2-1-5-Le follicule thyroïdien

Les molécules et systèmes enzymatiques décrits précédemment sont indispensables à la synthèse des hormones thyroïdiennes.

Cependant, cette synthèse ne pourrait se réaliser sans la présence du follicule qui est le centre de la fabrication.

#### I-2-2-Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

Les deux étapes dans la biosynthèse des hormones thyroïdiennes sont :

- l'iodation à partir de l'iode inorganique des résidus tyrosine de la thyroglobuline pour former la monoiodotyrosine (MIT) et la diiodotyrosine (DIT),
- le couplage d'une partie de ces résidus formés pour former la triiodothyronine, par condensation d'une molécule de MIT avec une molécule de DIT, ou la thyroxine, par condensation de deux molécules de DIT (Schéma n° 5).

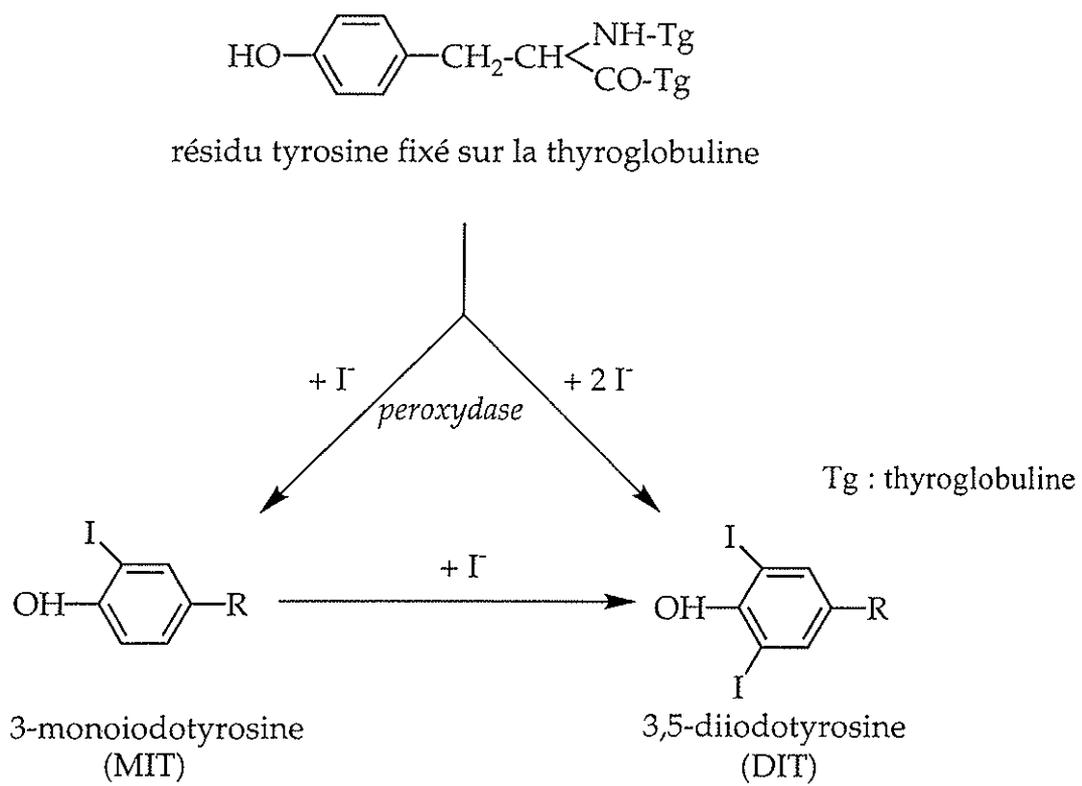
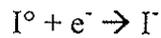
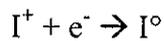


Schéma n° 5 : Synthèse des iodotyrosines (52).

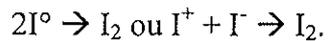
Les progrès réalisés dans la recherche ont permis de mieux comprendre les mécanismes concernés dans l'iodation et le couplage.

#### I-2-2-1-Le mécanisme d'iodation

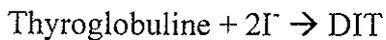
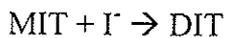
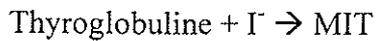
En l'absence de protéine, les peroxydases catalysent l'oxydation de l'iodure  $I^-$  avec formation de  $I_2$ . En effet, le composé d'addition possède deux équivalents d'oxydation : le radical  $I^\circ$  ou l'ion  $I^+$  (ion iodinium).



Ces deux espèces d'iode (radical  $I^\circ$  ou ion  $I^+$ ) peuvent donner  $I_2$ .



Cependant, il a été montré que  $I_2$  n'était pas mis en jeu dans la réaction d'iodation enzymatique donc seul l'ion  $I^-$  intervient dans ce mécanisme et ceci seulement en présence de thyroglobuline.



### I-2-2-2-La réaction de couplage

#### a) Le mécanisme

L'ion  $I^+$  catalyse l'oxydation des résidus diiodotyrosines homogénéiques.

L'ion  $I^+$  attaque une des deux diiodotyrosines à laquelle il arrache deux électrons et un dérivé cationique est formé. Ce cation s'associe à un anion phénate d'un autre résidu diiodotyrosine pour former dans la thyroglobuline un transfert de charge.

Dans ce complexe, les deux diiodotyrosines occupent une situation antiparallèle : ceci conduit à la formation d'un dérivé quinol-éther transitoire. Ce dérivé va perdre ensuite sa chaîne latérale (déhydroalanine) et donc on aura formation de la thyroxine (Schéma n° 6) (15).

Ces deux diiodotyrosines peuvent constituer un complexe qui sera un zwitterion ou un biradical. Ces deux composés sont considérés comme des formes limites de résonance d'un même complexe de transfert de charge (57).

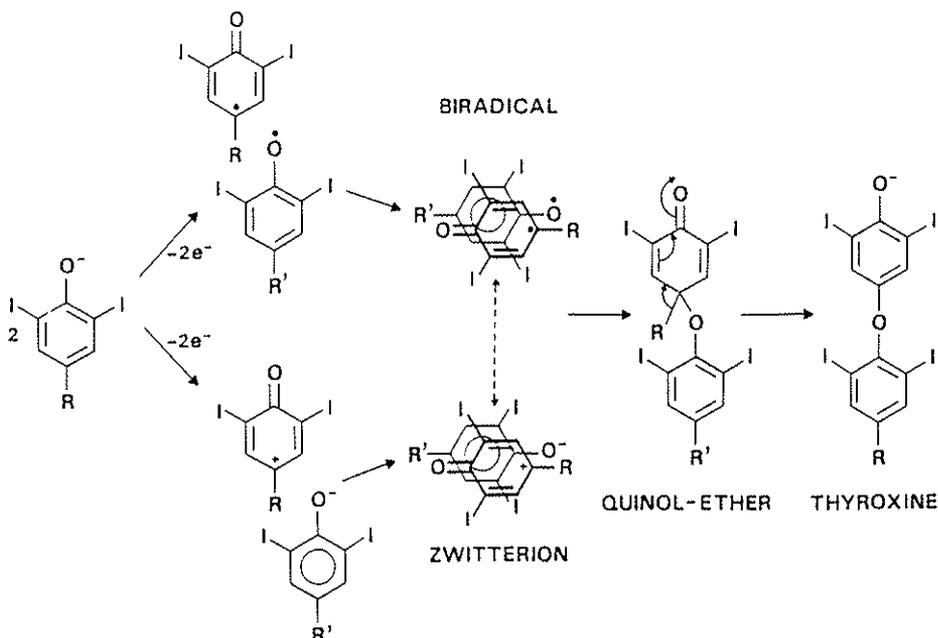


Schéma n°6 : La réaction chimique de couplage (57).

*b) Rôle de l'iodure = effet WOLFF-CHAIKOFF*

L'iodure, quand il est administré à haute dose à des animaux, provoque une inhibition de sa propre organification : cet effet, appelé effet « WOLFF-CHAIKOFF », est transitoire, c'est à dire qu'après la phase d'inhibition, l'activité d'iodation redevient normale même si de fortes doses continuent à être administrées (34).

I-2-2-3-Endocytose et transport intracellulaire de la thyroglobuline

Les hormones thyroïdiennes sont libérées à partir de la thyroglobuline de la lumière du follicule par l'action d'enzymes lysosomiales.

La première phase est la recapture ou endocytose par le thyrocyte (macropinocytose ou micropinocytose). Les vésicules internalisées ont une taille qui va de 100 nm à 2 µm de diamètre. Ces vésicules vont de la face apicale vers la face basale du thyrocyte.

*a) Macropinocytose*

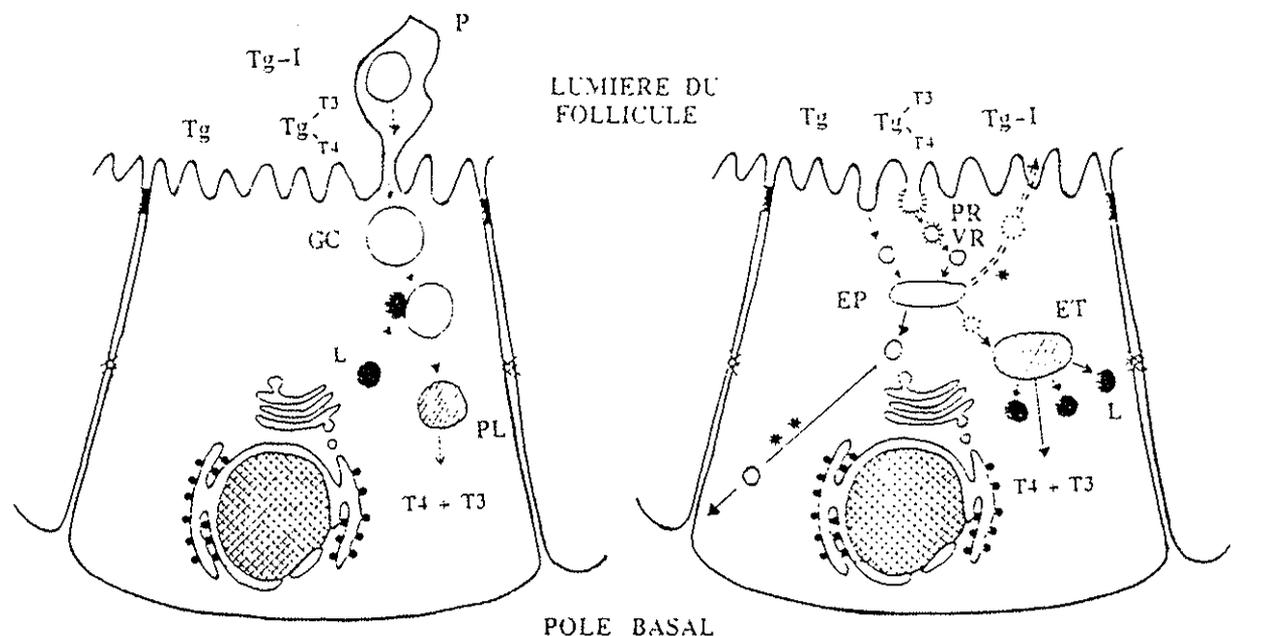
Ce mode d'internalisation est aussi appelé phagocytose. Ce phénomène met en œuvre des pseudopodes qui se déploient à la membrane apicale du thyrocyte. Les bords de l'extension fusionnent et donc englobent une partie du matériel intraluminal. Ces pseudopodes, qui atteignent une taille de 3 à 4 µm, se rétractent ensuite et les inclusions contenues dans ceux-ci gagnent le cytoplasme de la cellule : ce sont les gouttelettes de colloïde qui ont une taille de 1,5 µm (Schéma n° 7) (57).

*b) Micropinocytose*

Après de nombreuses observations, SELJELID a démontré, dans les années soixante, qu'il existait un autre mode d'internalisation : la micropinocytose.

Ce phénomène débute par la formation d'une invagination de la membrane cytoplasmique apicale. Il y a donc formation d'une vésicule couverte par la clathrine sous-membranaire puis cette même vésicule va donner une vésicule nue et de la clathrine cytoplasmique. La clathrine est de nature protéique.

Les vésicules nues vont ensuite transférer leur contenu dans des vacuoles de plus grande taille qui pourront avoir l'apparence de gouttelettes de colloïde (Schéma n° 7) (57) .



P : pseudopode; GC : gouttelette de colloïde; L : lysosome; PL : phagolysosome; PR : puits recouvert; VR :

vésicule recouverte; EP : endosome précoce; ET : endosome tardif.

La figure de droite représentant le processus de micropinocytose indique une voie de recyclage (\*) de Tg immature à partir des endosomes précoces et une voie de transcytose (\*\*) de la Tg.

### Schéma n° 7 : Représentation schématique des deux modes d'internalisation : macropinocytose et micropinocytose (57).

#### c) Différenciation entre macropinocytose et micropinocytose

Ces deux mécanismes sont présents de façon inégale selon les espèces animales. Chez le rat, la macropinocytose est majoritaire. Cependant, chez l'homme, la micropinocytose semble être la plus importante.

Pour optimiser le rendement de la production hormonale, le thyrocyte pourrait n'internaliser et surtout ne dégrader que les molécules de thyroglobuline les plus mûres, c'est-à-dire celles à plus haut contenu hormonal. Ceci impliquerait donc un tri sélectif des molécules lors de l'internalisation.

La micropinocytose semble être la plus appropriée à effectuer ce tri sélectif.

Dans les situations qui exigeraient un besoin accru d'hormones thyroïdiennes et seulement dans ce cas, la macropinocytose serait mise en œuvre.

La transcytose (autre mode de transport) peut être sollicitée. Elle n'apparaît que de façon très rare et seulement sous certaines conditions pathologiques.

#### I-2-2-4-Protéolyse de la thyroglobuline et sécrétion des hormones thyroïdiennes

##### a) Clivage protéolytique de la prohormone

Les molécules de thyroglobuline internalisées sont transférées dans des compartiments intracellulaires contenant des hydrolases acides : ce sont les phagolysosomes et les prélysosomes, selon que la thyroglobuline provient de la macropinocytose ou de la micropinocytose.

Ces lysosomes ont un pH de 5,5 et un équipement enzymatique : protéases, glycohydrolases, phosphatases, sulfatases. D'autres substances sont présentes : cathepsines (D, B, H, L), trois cystéines protéases.

Tout cet arsenal sera nécessaire lors de la libération des hormones thyroïdiennes (T3 et T4).

Le clivage se fera en deux étapes :

- un clivage protéolytique sélectif et précoce libérant les résidus de T3 et T4,
- une protéolyse non sélective retardée pour la dégradation du squelette de la thyroglobuline.

La réduction des ponts disulfure intra-chaînes de la thyroglobuline pourrait être la réaction limitante entre ces deux étapes. Les mécanismes de la réduction de ces ponts restent inconnus.

La thyroglobuline ayant un contenu iodé élevé est hydrolysée plus lentement que la thyroglobuline faiblement iodée (57) .

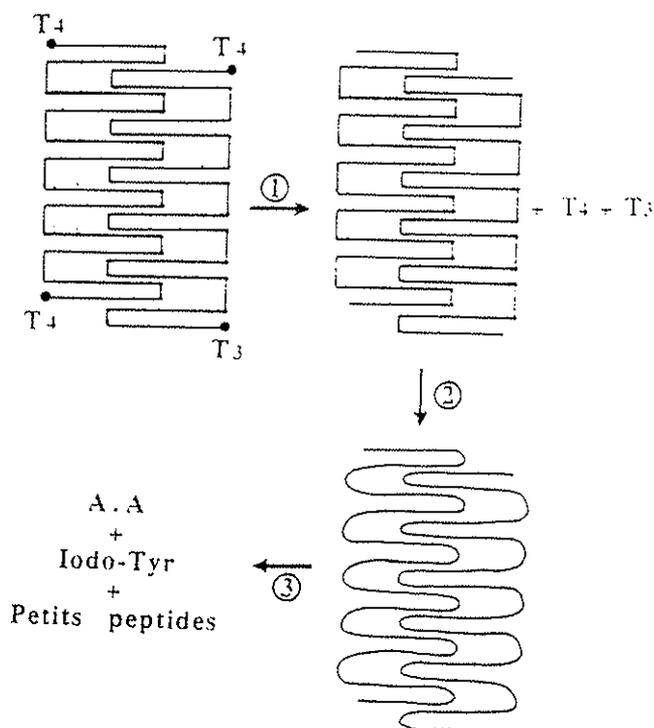
##### b) Devenir des produits de la protéolyse et libération des T3 et T4 libres

Les produits de la dégradation sont les acides aminés, hydrates de carbone, les thyronines iodées (T3, T4) et les tyrosines iodées (DIT, MIT) (Schéma n° 8).

Les iodothyronines et les iodyrosines passent des lysosomes vers le cytoplasme.

T3 et T4 sont prises en charge par une protéine cytoplasmique puis par un transporteur membranaire qui rendrait compte du processus de sécrétion polarisée.

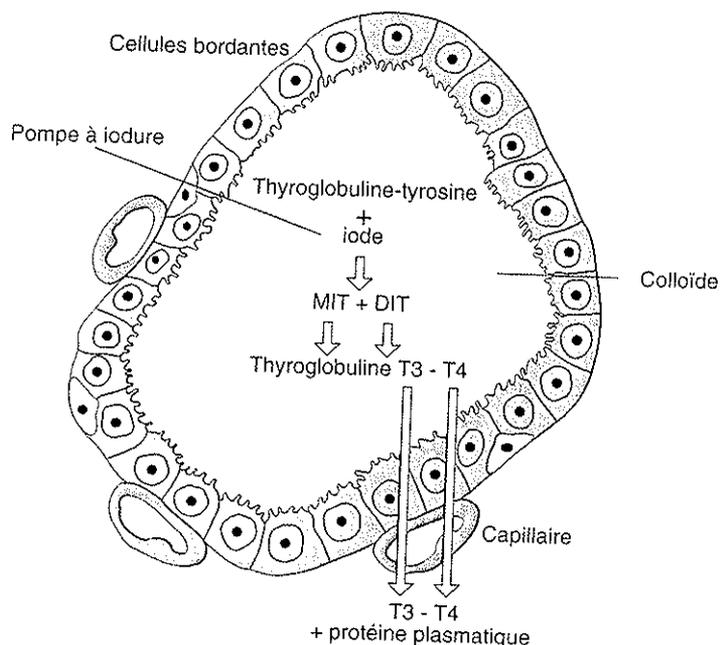
MIT et DIT générées lors de la protéolyse complète de la thyroglobuline sont transformées en tyrosine et I<sup>-</sup> grâce à une NADPH – iodyrosine désiodase.



**Schéma n° 8 : Protéolyse de la Tg (57).**

T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub> vont ensuite traverser le thyrocyte pour gagner le milieu sanguin. Ce transfert met en jeu un transport facilité ou transport actif énergie-dépendant et ceci grâce à un transporteur qui en fait est une protéine membranaire située au pôle basal du thyrocyte.

Au cours du processus de sécrétion polarisée, la tétra-iodothyronine (T<sub>4</sub>) est soumise à un processus de désiodation en T<sub>3</sub> grâce à une 5' désiodase (Schéma n° 9).



**Schéma n° 9 : Métabolisme des hormones thyroïdiennes (30).**

### **I-2-3-Transport plasmatique des hormones thyroïdiennes**

Les hormones thyroïdiennes circulent essentiellement sous forme liée à des protéines plasmatiques, principalement la TBG (Tyrosin Binding Globulin), la TBPA ou transthyrétine (Thyroxin Binding Pre-Albumin), l'albumine et certaines lipoprotéines (5).

Toutes ces protéines représentent une partie intégrante du système de transfert des hormones thyroïdiennes aux tissus cibles, leur fonction principale étant le contrôle de la fraction libre des hormones.

A l'exception de la TBG, ces protéines ont une affinité moyenne ou faible pour la T4 et la T3.

#### **I-2-3-1-La TBG : Tyrosin Binding Globulin**

La TBG appartient à la famille des anti-protéases. C'est une glycoprotéine acide avec une seule chaîne polypeptidique qui peut contenir cinq à neuf résidus d'acide sialique.

L'affinité de la TBG pour la tétra-iodothyronine (T4) est importante ; son affinité est dix fois moindre pour la T3 (Tableau 1).

La TBG joue un rôle prédominant dans le contrôle de la fraction libre des hormones thyroïdiennes qui ne représente que 0,02 % du total de la T4 sérique et 0,3 % de la T3. Cependant, la TBG n'affecte pas le taux de T4 et T3 libres car, même en présence d'une augmentation de TBG, on observe une augmentation de la T4 totale (libre et liée). Dans ce cas, la demi-vie de la T4 augmente (Tableau 1) (52, 57).

En cas de diminution ou d'absence de TBG, le relais est pris par les autres protéines transporteuses.

#### I-2-3-2-La transthyréine ou Tyrosin Binding Pre-Albumin ou TBPA

La TBPA est un tétramère non glycosylé. Ce tétramère forme un canal interne dans lequel peuvent se lier deux molécules de T4. L'affinité de cette protéine pour la T4 est moindre que la TBG et n'engendre pas d'altération importante des taux d'hormones (Tableau 1) (52, 57).

#### I-2-3-3-L'albumine

L'albumine est un monomère qui s'associe à de nombreuses substances lipophiles dont les hormones thyroïdiennes pour lesquelles la protéine a une multitude de sites de liaison.

L'albumine a une affinité faible pour la T4 et donc elle affecte peu les taux circulants d'hormones thyroïdiennes (Tableau 1) (52, 57).

#### I-2-3-4-Les lipoprotéines

Les lipoprotéines (Apo-A-I, Apo B-100, Apo C-II, Apo C-III) ont un site spécifique de liaison.

Seule une petite fraction de T3 et de T4 est liée à ces protéines (Tableau 1) (57).

Malgré la grande complexité des transporteurs des hormones thyroïdiennes, la T4 libre est un reflet fidèle du taux de sécrétion et la T3 libre un reflet de sa production.

Transporteur	Distribution hormonale	
	T4	T3
TBG	75 à 80 % $K_a = 1.10^{10} M^{-1}$	75 à 80 % $K_a = 4,5.10^8 M^{-1}$
TBPA	15 à 20 % $K_a = 7.10^7 M^{-1}$	< 10 % $K_a = 1.10^7 M^{-1}$
Albumine	5 à 10 % $K_a = 7.10^5 M^{-1}$	environ 10 % $K_a = 1.10^5 M^{-1}$
Lipoprotéines	2 à 3 % $K_a = 7.10^7 M^{-1}$	2 à 3 %

**Tableau n° 1 : Distribution hormonale selon le transporteur (57).**

#### **I-2-4-Catabolisme des hormones thyroïdiennes**

##### **I-2-4-1-Produits du catabolisme**

Si l'apport iodé est suffisant, une thyroïde normale secrète avant tout de la T4 qui peut être considérée comme une pro-hormone, la quantité de T3 sécrétée étant minime.

La voie principale responsable de 80 % de la dégradation de la thyroxine (T4) est la mono-désiodation.

Selon le schéma n° 10, on a une mono-désiodation successive de la thyroxine sur l'anneau interne et externe. Ceci donne lieu à la formation de divers métabolites dont la T3, rT3 (reverse T3) et la thyronine T0.

Les 20 % restants sont métabolisés par sulfo-conjugaison, glucorono-conjugaison ou désamination oxydative ainsi que par le clivage du pont éther. La conjugaison est le processus majeur de dégradation pour les 20 % restants de T4.

De la désamination est issu entre autre l'acide tri-iodothyroacétique (TRIAC) : cet acide est en fait une hormone.

Le clivage du pont éther donne lieu à la naissance de di-iodotyrosine (DIT). Ce mécanisme représente une infime partie du métabolisme des hormones thyroïdiennes (57) .

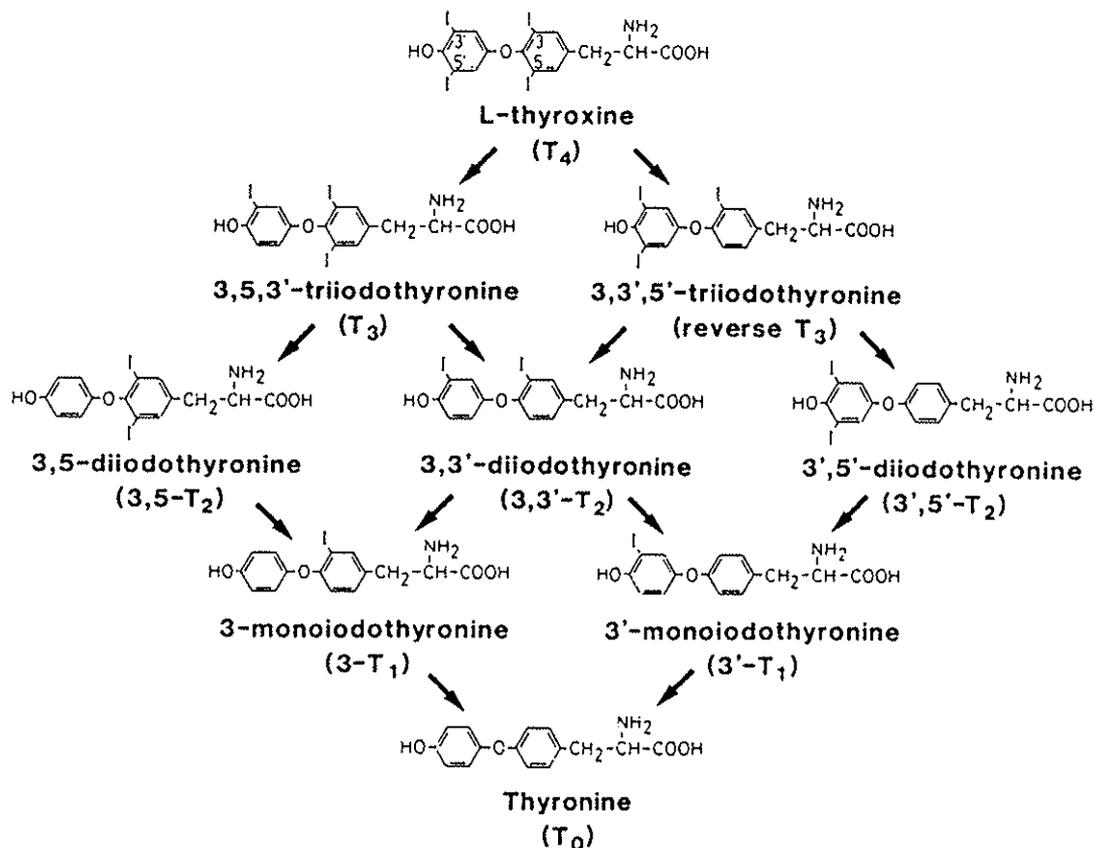
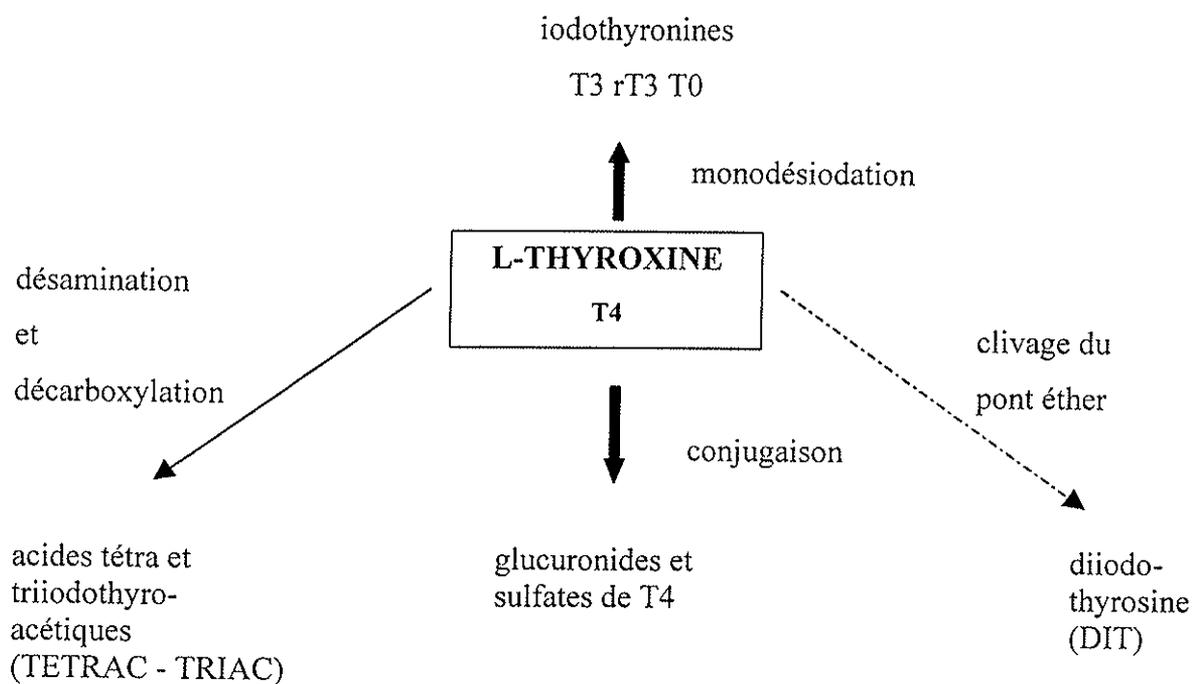


Schéma n° 10 : Les voies de monodésiodation des iodothyronines (57).

#### I-2-4-2-Enzymes responsables de la monodésiodation

Trois enzymes sont responsables de la désiodation :

- désiodase de type 1 : D1,
- désiodase de type 2 : D2,
- désiodase de type 3 : D3.

La désiodase de type 1 est localisée au niveau du tissu hépatique, du rein, du cœur et dans la musculature. Elle est responsable de la désiodation de l'anneau externe et parfois aussi de l'anneau interne.

Cette désiodase est à l'origine de la formation de la T3 circulante par conversion de la T4 en T3.

La désiodase de type 2 est située dans le système nerveux central et prévaut dans l'hypophyse.

Cette désiodase D2 permet la désiodation de l'anneau externe uniquement.

La désiodase de type 3 se trouve dans le système nerveux central, la peau et le placenta ; elle assure la désiodation de l'anneau interne (23) .

#### I-2-4-3-Elimination des produits de dégradation

Les dérivés conjugués sont excrétés dans la bile et, après hydrolyse par la flore bactérienne intestinale, sont à nouveau réabsorbés. Ils repassent dans le sang et se dirigent vers le foie pour subir le cycle entéro-hépatique.

Les dérivés issus de la désiodation sont éliminés par les urines.

Les dérivés TRIAC et TETRAC peuvent subir une désiodation et une conjugaison (7).

## I-2-5-Régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes (Schéma n°11)

### I-2-5-1-Axe hypothalamo-hypophysaire

La TSH constitue le principal facteur de régulation. Cette hormone glycoprotéique, synthétisée par les cellules thyrotropes de l'antéhypophyse, est elle-même sous le contrôle de la TRH (Thyrotrophin Releasing Hormone) sécrétée par l'hypothalamus. L'ensemble constitue l'axe hypothalamo-hypophysaire.

La TRH stimule la sécrétion et la synthèse de TSH. Ceci est vérifié par une injection de TRH qui permet une augmentation de TSH d'un facteur 3 à 5 par rapport aux taux de base (30).

La TSH joue un rôle central dans la régulation hormonale thyroïdienne.

Elle permet :

- une augmentation du nombre et du volume de cellules thyroïdiennes,
- une stimulation de la synthèse hormonale à toutes ses étapes.

Les hormones thyroïdiennes T3 et T4 exercent un rétro-contrôle négatif au niveau hypothalamo-hypophysaire (30).

D'autres facteurs hormonaux de régulation peuvent être impliqués :

- inhibition de sécrétion de TSH : dopamine, somatostatine, corticoïdes,
- stimulation de la sécrétion par augmentation du nombre de récepteurs à la TRH par les estrogènes.

### I-2-5-2-Rôle régulateur de l'iode

L'iode diminue la vascularisation thyroïdienne.

Il existe un processus d'autorégulation dépendant du contenu en iode des cellules thyroïdiennes permettant d'adapter la clairance thyroïdienne de l'iode.

L'iode inhiberait certaines voies de transduction de la TSH (20, 50).

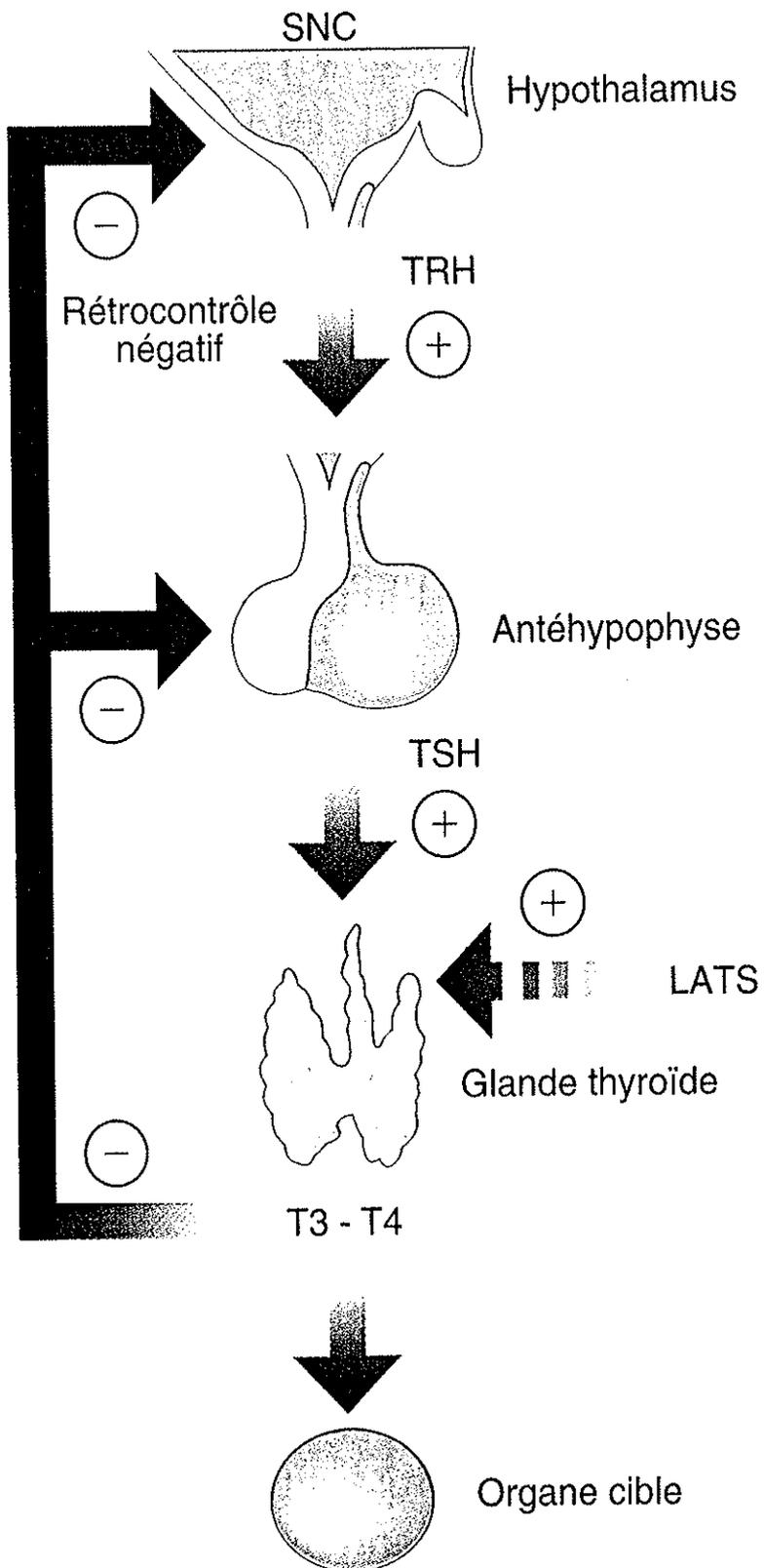


Schéma n° 11 : Régulation de la sécrétion thyroïdienne (30).

## **II-PATHOLOGIES THYROÏDIENNES : HYPOTHYROÏDIE - HYPERTHYROÏDIE**

### **II-1-MECANISME D'ACTION DES HORMONES THYROÏDIENNES**

Les hormones thyroïdiennes sont importantes pour la plupart des tissus des vertébrés. Elles interviennent dans la différenciation et la croissance, dans la calorigénèse et le maintien de l'homéostasie métabolique et sur des fonctions spécialisées.

Beaucoup de leurs effets mettent en jeu des récepteurs nucléaires. L'action de ces hormones sur d'autres organites cellulaires (mitochondries, membrane plasmique...) reste controversée mais pas nulle.

#### **II-1-1-Action sur les récepteurs nucléaires**

Les récepteurs nucléaires liant les hormones thyroïdiennes sont les RT3. On les nomme RT3 car l'affinité de la T3 pour ces récepteurs est grande.

La constante d'affinité  $K_a$  est de  $5.10^{10} M^{-1}$  alors qu'elle est dix fois plus faible pour la T4. La rT3 ne présente qu'une très faible affinité.

Ces RT3 sont nombreux dans l'antéhypophyse et le foie. La rate et les testicules sont les tissus les plus démunis en RT3 (32) .

Une corrélation a été établie entre le degré d'occupation des RT3 et l'intensité de la réponse biologique à T3. Cette corrélation est de type linéaire ou de type amplifié à partir d'un certain degré de saturation.

#### **II-1-1-1-Structure des RT3**

Ces récepteurs appartiennent à la famille des récepteurs nucléaires incluant les récepteurs aux hormones stéroïdes, aux rétinoïdes et à la vitamine D. On connaît à ce jour deux gènes codant pour les RT3 :

- le gène c-erb A $\alpha$ ,
- le gène c-erb A $\beta$ .

Deux domaines majeurs ont été identifiés :

- le domaine C de liaison à l'ADN,
- le domaine terminal E/F impliqué dans la liaison du ligand (hormone ou autre facteur régulateur) (57).

*a) Domaine C de liaison à l'ADN*

Les RT3 reconnaissent et se lient de façon spécifique à des séquences d'ADN impliquées dans la régulation par T3 de la transcription de gènes cibles des hormones thyroïdiennes. Le domaine C est riche en cystéines ; il a pour caractéristique la présence de quatre cystéines disposées de façon à interagir chacune avant un ion zinc (Zn) et permettent ainsi la formation de deux structures en doigt de gant.

Ces structures interagissent avec l'ADN. Ce sont des TRE (Thyroid Responsive Element) que nous verrons ultérieurement.

*b) Domaine E/F*

Ce domaine E/F est situé à la partie terminale et possède une grande affinité pour T3.

*c) Autres domaines*

- Le domaine D est variable entre les récepteurs nucléaires. Il intervient dans la liaison avec T3.
- Le domaine N-terminal A/B est variable aussi. Sa fonction est mal définie.

II-1-1-2-Fonctionnement des récepteurs RT3

Un domaine du récepteur organisé en doigt de gant va se lier aux séquences d'ADN ou TRE. Ces séquences aussi appelées « élément de réponse à T3 » sont essentielles pour que l'hormone T3 exerce un effet transcriptionnel (54).

Ces TRE sont formés de deux hexamères imparfaits et d'un hexamère renversé.

Ces séquences d'ADN peuvent induire ou inhiber la transcription en ARNm.

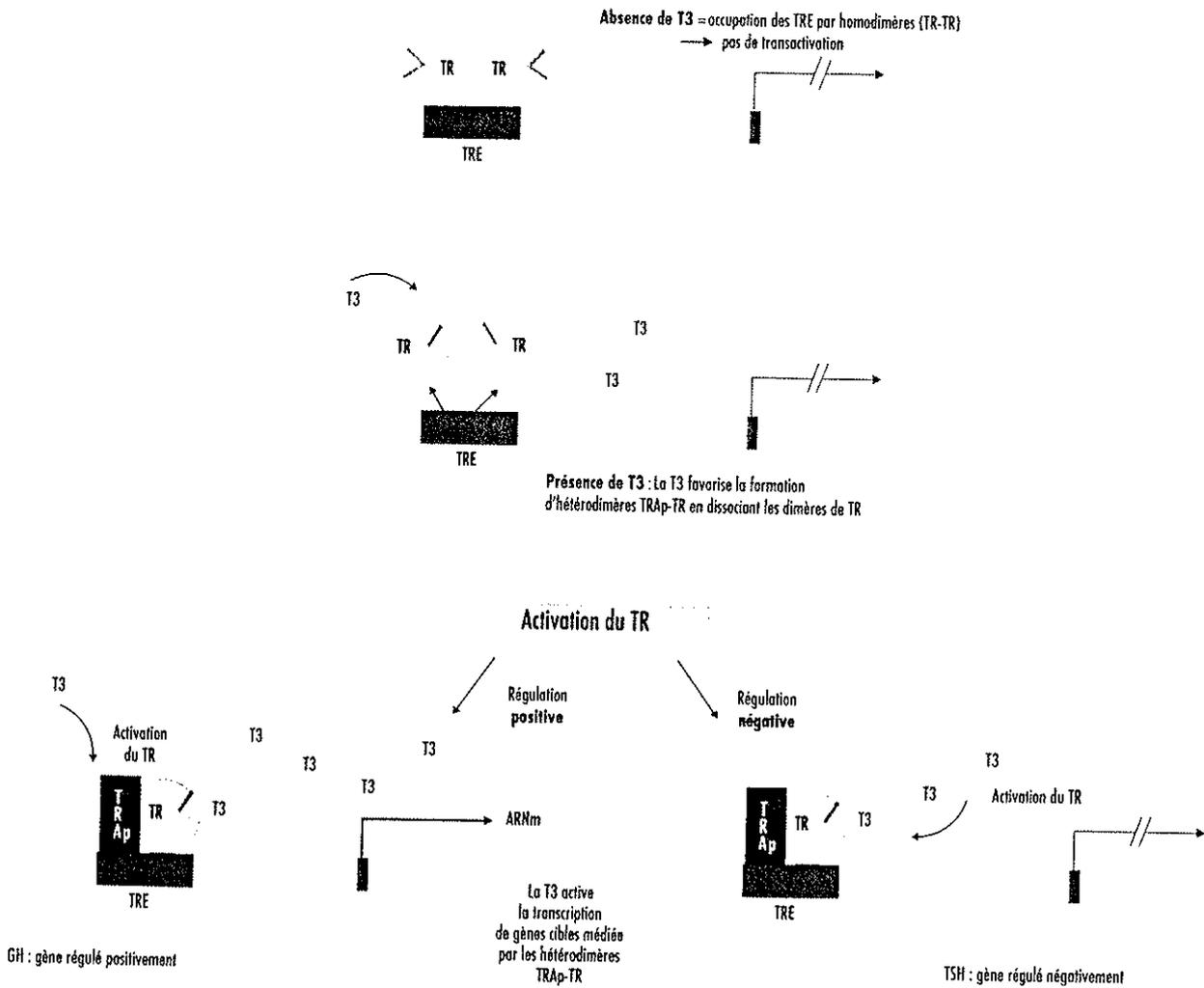
Pour que la transcription se fasse de façon correcte, il faut que les récepteurs soient associés par dimères.

D'autres protéines nucléaires sont nécessaires : ce sont les protéines auxiliaires ou TRAP. Ces TRAP assurent une meilleure liaison entre TRE et RT3 (Schéma n° 12).

L'action des hormones thyroïdiennes est attribuée à une modulation de la transcription d'un certain nombre de gènes par un ou plusieurs récepteurs RT3, agissant sur des séquences génomiques spécifiques.

Cependant, l'action sur des organites non nucléaires n'est pas exclue.

**Liaison du TR au TRE**



**Schéma n° 12 : Représentation schématique du mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes (54).**

### **II-1-2-Action sur les récepteurs extranucléaires**

Ces effets de type extranucléaire ne sont pas encore très bien connus, même si ceux-ci ont été vérifiés *in vitro*. Ces effets pourraient être responsables des effets précoces des hormones thyroïdiennes.

Ces récepteurs seraient situés sur la membrane plasmique, le cytosquelette, le reticulum sarcoplasmique, le reticulum endoplasmique, la mitochondrie et les éléments contractiles (54) .

## **II-2-EFFETS DES HORMONES THYROÏDIENNES**

Les hormones thyroïdiennes sont indispensables à la croissance, au développement du système nerveux et agissent comme activateur métabolique.

D'une façon générale, les hormones stimulent toutes les fonctions métaboliques et il n'existe pas de tissu ne dépendant pas de leur effet. Elles sont donc indispensables au maintien des fonctions vitales.

### **II-2-1-Croissance et développement du système nerveux**

Ces deux processus nécessitent l'intervention de la 5'désiodase, des récepteurs nucléaires et des mécanismes régulateurs post-transcriptionnels.

Chez le fœtus et le nourrisson, les hormones thyroïdiennes jouent un rôle fondamental dans l'apparition des points d'ossification et dans la croissance. En présence d'hormone de croissance, elles agissent au niveau des cartilages de conjugaison et favorisent la maturation au niveau des points d'ossification épiphysaires. Le retard de croissance peut être rattrapé, si le traitement est instauré de façon précoce.

Le développement du cerveau dépend d'un apport hormonal adéquat durant la période périnatale. Les hormones thyroïdiennes sont indispensables à la maturation du système nerveux central (myélinisation, développement des axones).

Cependant si un trouble est décelé à la naissance, on peut le corriger.

La gravité du pronostic psychomoteur rend compte de l'importance du dépistage néonatal systématique et du traitement précoce de l'hypothyroïdie (58) .

## **II-2-2-Effets métaboliques**

### **II-2-2-1-Thermogénèse**

Les hormones thyroïdiennes stimulent la production d'énergie, aussi bien au repos que pendant l'exercice musculaire.

Les hormones thyroïdiennes exercent un rôle permissif sur l'action calorigénique des catécholamines car un animal en état hypothyroïdien meurt de froid. La graisse brune est le siège de la thermogénèse chez les petits mammifères et le nouveau-né ; dans ce tissu, la 5'-désiodase de type 2, activée par le système nerveux sympathique, fait naître une grande quantité de T3. La synthèse de l'UCP (thermogénine) est stimulée par le froid et par la T3.

De plus, le froid stimule la sécrétion de TSH, et ceci permet la thermorégulation (57).

### **II-2-2-2-Effets sur le métabolisme lipidique**

Sous l'effet des hormones thyroïdiennes, on note une diminution des taux sanguins de LDL et de cholestérol par augmentation du catabolisme.

L'HMG coenzyme A réductase voit son activité diminuée par action des hormones thyroïdiennes.

En cas d'hyperthyroïdie, on note une augmentation des acides biliaires et des stérols dans les selles. On note aussi une augmentation de la lipolyse qui conduit à la formation d'acides gras libres (30).

### **II-2-2-3-Effets sur le métabolisme des hydrates de carbone**

Les hormones affectent de façon notable le métabolisme du glucose.

En cas d'hyperthyroïdie, on retient :

- la stimulation de l'absorption intestinale du glucose par la T3,

- la production endogène du glucose augmentée par modification de la glycogénolyse et de la néoglucogénèse.

Le foie voit son contenu en glycogène diminué sous l'action des hormones thyroïdiennes.

On aboutit à une situation d'hyperglycémie (28).

Ce même état d'hyperglycémie peut s'expliquer par une insulino-résistance périphérique due à l'hypersensibilité adrénérgique (17).

#### II-2-2-4-Effets sur le métabolisme protéique

Les hormones thyroïdiennes permettent une accélération du catabolisme des protéines ce qui entraîne une balance azotée négative.

Une carence hormonale induit une diminution de la synthèse et de la dégradation des protéines.

Dans le mode d'action, nous avons constaté qu'il y avait synthèse d'ARN messenger. Cette synthèse est aussi sous la dépendance des hormones thyroïdiennes.

Le dosage de certaines protéines (ferritine, ostéocalcine, SHBG) révèle souvent l'état thyroïdien.

#### II-2-2-5-Action sur le squelette

En cas d'hyperthyroïdie, on note une augmentation de la résorption osseuse et donc une élévation du taux de calcium ionisé. On notera aussi une réduction de la densité osseuse et une augmentation des taux d'ostéocalcine.

### II-2-3-Effets viscéraux des hormones thyroïdiennes

#### II-2-3-1-Muscles et cœur

Les hormones thyroïdiennes ont une influence sur le contenu en myosine du muscle squelettique et du muscle cardiaque.

Au niveau du cœur, on note une augmentation de la fréquence et du débit cardiaques, une hypertrophie ventriculaire et un accroissement de la force de contraction. Ces effets sont expliqués par des troubles de la synthèse protéique induits par les hormones thyroïdiennes mais aussi par une augmentation du nombre de récepteurs  $\beta$  dans le cœur, ainsi que par l'accroissement de ces récepteurs pour leurs agonistes (57).

### II-2-3-2-Autres effets viscéraux

Il est possible de noter parfois une accélération de la motilité et du transit intestinaux ainsi qu'une modification de la vitesse de contraction et de décontraction musculaire (30).

L'ensemble des points d'impact des hormones thyroïdiennes est rassemblé sur le schéma n° 13.

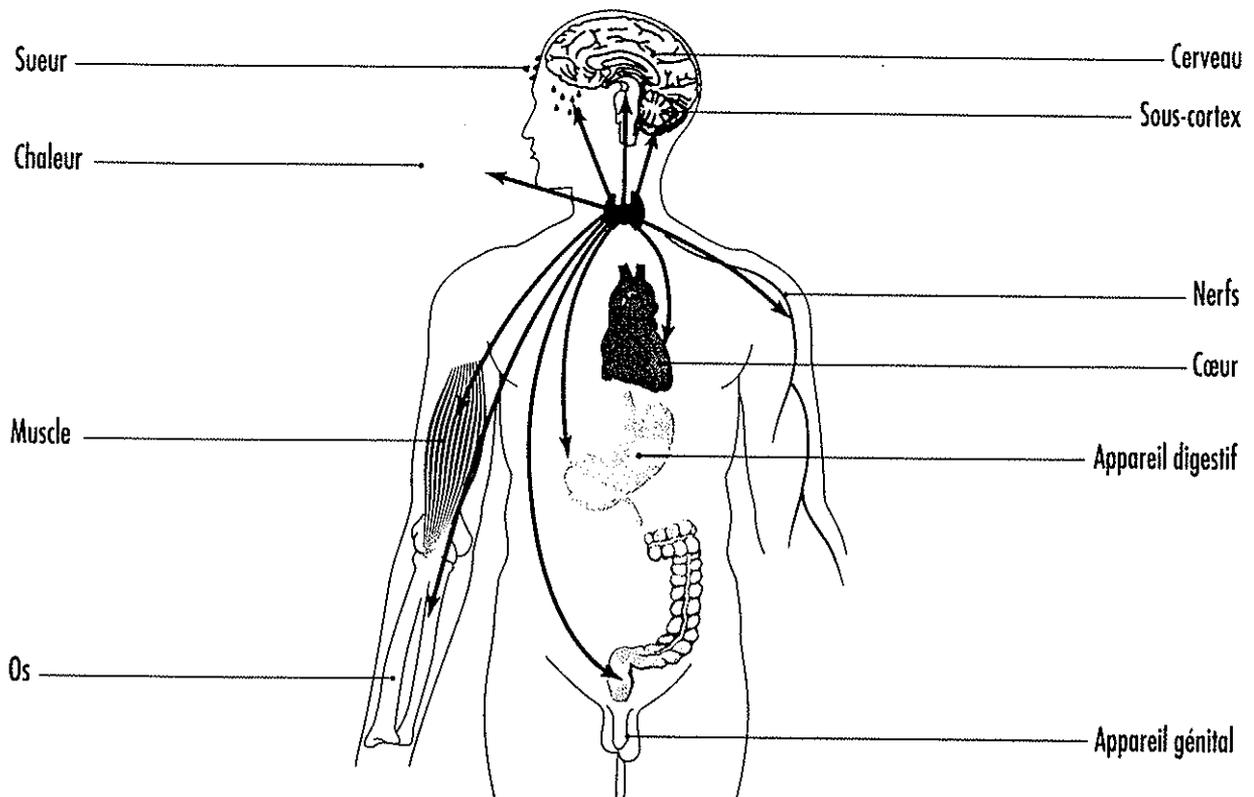


Schéma n° 13 : Principales actions des hormones thyroïdiennes sur l'organisme (54).

## **II-3-HYPOTHYROÏDIE**

### **II-3-1-Définition et physiopathologie**

En 1874, GULL décrit un état crétinoïde survenant chez les femmes à l'âge adulte. Quelques années plus tard, ORD donne à la maladie le nom de myxœdème en établissant la relation entre les symptômes observés et l'atrophie thyroïdienne.

L'hypothyroïdie est une maladie fréquente largement prédominante chez la femme. Le diagnostic est souvent retardé par le développement progressif de la symptomatologie. Les complications peuvent être sérieuses voire vitales, cardiaques en particulier.

Elle est la conséquence d'une insuffisance de la sécrétion hormonale de la thyroïde, primitive (hypothyroïdie primaire) ou en rapport avec un déficit ou une inefficacité en TSH d'origine hypophysaire (hypothyroïdie secondaire, plus rare) (12).

L'hypothyroïdie peut aussi avoir une origine auto-immune responsable d'une altération progressive et diffuse du parenchyme thyroïdien. Une autre cause est reconnue ; la cause iatrogène.

### **II-3-2-Etiologies**

#### **II-3-2-1-Hypothyroïdie primitive ou périphérique**

##### **a) Hypothyroïdie d'involution ou myxœdème idiopathique avec atrophie thyroïdienne**

C'est la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie dans les pays développés. Elle est probablement due à une thyroïdite chronique auto-immune sans goitre (33).

##### **b) Thyroïdite chronique de HASHIMOTO**

La thyroïdite chronique lymphocytaire auto-immune aboutit, après évolution, à l'hypothyroïdie et elle est affirmée sur la présence d'anticorps antithyroïdiens circulants à titre très élevé et sur l'histologie si une indication chirurgicale est posée.

Il existe dans la forme typique, un goitre ferme, indolore, avasculaire et de taille variable qui est absent dans la forme atrophique. L'étude du système HLA montre une fréquence un peu plus grande de l'antigène HLA-DR5 (33).

c) *Hypothyroïdie post-thérapeutique*

Ce type d'hypothyroïde est très fréquent.

\* hypothyroïdies post-opératoires

Ceci se présente après une thyroïdectomie totale, mais aussi après une ablation partielle. Le délai de survenue est plus ou moins long selon les cas : il va de quelques mois à plusieurs années. Ceci nécessite donc un bilan thyroïdien annuel et un traitement précoce (33).

\* hypothyroïdies radiothérapeutiques

Le traitement de la maladie de BASEDOW (hyperthyroïdie) par l'iode radioactif se complique fréquemment d'une hypothyroïdie secondaire. La fréquence d'apparition est variable et elle dépend de la dose d'isotope et de la susceptibilité immunologique.

Les irradiations pour diverses maladies (maladie de HODGKIN, cancer du larynx) peuvent aussi entraîner ce type de troubles thyroïdiens (19).

d) *Hypothyroïdie médicamenteuse*

\* iode et surcharge iodée

L'hypothyroïdie induite par l'iode existe en Europe (de même que l'hyperthyroïdie induite par l'iode) mais elle y est moins fréquente que dans les pays d'Asie.

De nombreux médicaments contenant de l'iode (amiodarone, mais aussi des sirops, collyres, pommades...) et les produits de contrastes radiologiques peuvent être en cause.

L'hypothyroïdie peut être réversible à l'arrêt du médicament ou après le délai nécessaire à l'élimination de l'iode (33).

\* antithyroïdiens de synthèse

Les dérivés du thiouracile et du carbimazole induisent une hypothyroïdie par blocage de la peroxydase folliculaire et par complexation avec l'iode. Cette éventualité se rencontre quand ces produits sont administrés après un diagnostic erroné ou mal interprété chez des sujets considérés comme hyperthyroïdiens.

L'adjonction de thyroxine permet de rétablir la situation (33).

\* autres médicaments

Certains médicaments peuvent induire une hypothyroïdie essentiellement par inhibition de l'hormonosynthèse : c'est le cas de la phénylbutazone, la phényl-hydantoïne, le lithium... Ces troubles sont toutefois rares : ceci se produit quand la fonction thyroïdienne est déjà altérée (33).

Ce sujet sera traité de façon plus précise dans la dernière partie de cet ouvrage.

e) Autres étiologies primitives

\* thyroïdite subaiguë

Dans l'évolution d'une thyroïdite subaiguë, après la phase précoce d'hyperthyroïdie, peut survenir une hypothyroïdie, de durée brève, spontanément résolutive, habituellement peu marquée et asymptomatique, ne justifiant pas de traitement substitutif.

\* troubles de l'hormonogénèse

Ce mécanisme fait appel à une anomalie de la synthèse des hormones thyroïdiennes secondaire à un trouble du métabolisme de l'iode ou des hormones. Un défaut de captage des iodures, de couplage et de désiodation des iodothyronines peut être le facteur déclenchant.

\* carence iodée

Elle est responsable de l'endémie goitreuse dans le monde mais aussi du crétinisme myxœdémateux lorsque le déficit iodé s'exprime pendant la grossesse.

Ce type d'hypothyroïdie est fréquent dans les pays en voie de développement où la carence iodée et certaines habitudes alimentaires (choux, manioc...) sont des facteurs révélateurs.

\* thyroïdite du post-partum

Cette hypothyroïdie se manifeste par un goitre indolore dans les trois premiers mois suivant l'accouchement. Elle est régressive, réapparaît à chaque accouchement et peut parfois évoluer vers la chronicité (57).

### II-3-2-2-Hypothyroïdies secondaires

Ce type d'hypothyroïdie est aussi nommée insuffisance thyroïdienne par déficit thyroïdienne.

Dans ce cas, la glande est normale mais elle fonctionne au ralenti.

Ceci peut être expliqué par un déficit sécrétoire en TSH ou pour l'inefficacité de la TSH sur la glande thyroïde.

#### *a) Insuffisance sécrétoire en TSH*

Une insuffisance hypothalamique idiopathique avec déficit en TRH peut être évoquée en l'absence de lésion organique évidente quand la sécrétion de TSH répond à la stimulation par la TRH (16).

D'autre part, une insuffisance thyroïdienne d'origine hypophysaire est évoquée quand le test à la TRH ne donne pas de réponse (le test consiste à administrer de la TRH) (16).

Une origine génétique a été évoquée car des études sont réalisées sur des familles présentant ce type de troubles au cours des différentes descendance.

Cette insuffisance sécrétoire en TSH peut être induite par de multiples causes : chirurgie et radiothérapie hypophysaires, tumeur sellaire ou suprasellaire, nécrose hypophysaire du post-partum.

#### *b) Absence d'efficacité de la TSH sur son récepteur*

Cette rare éventualité associe un taux élevé de TSH, une hypothyroïdie d'intensité variable, l'absence de goitre et un défaut de réponse *in vivo* du tissu thyroïdien à la TSH.

Le mécanisme serait génétique par action d'anticorps bloquant le récepteur à la TSH.

Ceci s'observe au cours de thyroïdites auto-immunes.

### **II-3-3-Diagnostic de l'hypothyroïdie**

#### II-3-3-1-Manifestations cliniques

##### *a) Interrogatoire*

On note les symptômes suivants :

- asthénie globale (physique, psychique, intellectuelle et sexuelle),

- chute des cheveux, diminution de la pilosité (pubis, aisselles),
- frilosité, hypothermie,
- constipation,
- voix rauque, ronflements nocturnes, hypoaccousie bilatérale,
- troubles des règles,
- crampes musculaires, paresthésies des extrémités.

#### *b) A l'inspection*

Le patient possède un visage arrondi avec des paupières infiltrées, un teint pâle et cireux, des rides profondes, un nez élargi, des lèvres massives et une grosse langue.

Parfois, on observe une dépilation de la queue des sourcils, une cyanose des lèvres et des pommettes ainsi qu'une sécheresse des cheveux (62).

#### *c) A l'examen clinique*

La thyroïde est souvent palpable et il est possible de constater un goitre qui oriente souvent vers une thyroïdite d'HASHIMOTO.

Le diagnostic est complété par une série de signes : neurologiques, cutanéomuqueux, musculaires, cardiaques ou digestifs (62).

#### *d) Signes neurologiques*

Une bradykinésie (gestes lents, malhabiles), des réponses lentes et une somnolence sont notées (62).

#### *e) Signes cutanéomuqueux et phanériens*

On constate une peau sèche, froide et écailleuse et une infiltration du derme responsable d'un faux œdème élastique et ferme, comblant les creux sus-claviaires, axillaires et inguinaux.

En ce qui concerne les muqueuses, le larynx est infiltré et ceci induit une voix rauque et un ronflement.

Les ongles sont secs, striés et cassants (62).

*f) Signes musculaires*

Les masses musculaires sont tendues, dures et douloureuses. Ceci se traduit par un retard à la décontraction musculaire lors de la recherche des réflexes ostéo-tendineux (62).

*g) Signes cardiaques et digestifs*

Une bradycardie permanente est souvent notée ainsi qu'une tension artérielle variable. La constipation est fréquente, quelquefois opiniâtre.

D'autres pathologies ne doivent pas faire oublier un trouble thyroïdien sous-jacent :

- angor d'effort,
- syndrome dépressif,
- troubles digestifs,
- anémie profonde,
- hypercholestérolémie (62).

II-3-3-2-Diagnostic paraclinique

*a) Perturbations hormonales*

\* T3-T4

L'hyposécrétion conduit à une diminution des concentrations de T3 et T4 libres (T3L, T4L). La mesure de leur concentration peut induire en erreur quand les concentrations des protéines transporteuses sont modifiées.

C'est le dosage de T4L qu'il convient de privilégier mais sa sensibilité peut être en défaut dans les formes frustrées où la T4L se situe dans les limites de la normale.

La T3L est plus souvent abaissée mais ce dosage est moins spécifique car nombreuses sont les pathologies extrathyroïdiennes s'accompagnant d'une baisse de T3 sans hypofonctionnement thyroïdien (39).

\* TSH

Elle représente l'examen de référence. Son élévation constitue le signe biologique le plus précoce de l'insuffisance thyroïdienne périphérique et survient alors même que la T4L est encore normale. Le diagnostic de certitude repose sur la coexistence d'une diminution de T4L et d'une augmentation de TSH.

Dans les formes frustres, une élévation modérée de TSH doit être confirmée par un test à la TRH (39).

#### *b) Explorations complémentaires*

Pour étayer le diagnostic d'hypothyroïdie, on réalise d'autres examens.

La mesure du métabolisme basal et le reflexogramme achilléen ont été abandonnés. On réalise un test à la TRH et un dosage des anticorps antipéroxydase et des anticorps antithyroglobuline.

On peut réaliser une scintigraphie au Technétium 99 (Te99).

Le test au perchlorate après administration d'iode radioactif permet de reconnaître certains troubles de l'hormonogénèse (39).

### **II-3-4-Traitement de l'hypothyroïdie**

Il repose sur l'administration d'hormones thyroïdiennes de façon à comprendre la carence.

#### II-3-4-1-Moyens thérapeutiques

##### \* hormones thyroïdiennes :

La T4 est la plus utilisée (LEVOTHYROX\* 25, 50, 75, 100, 150 µg ;  
L-THYROXINE\* comprimés à 100 µg et gouttes à 5 µg).

La T4 se comporte comme une prohormone par conversion en T3.

Sa demi-vie est de l'ordre d'une semaine.

La T3 (CYNOMEL\* 25µg) possède une clairance métabolique de quelques heures. Son utilisation nécessite une grande prudence car il y a un risque d'aggravation d'une insuffisance coronarienne.

La T4 semble assurer la substitution hormonale la plus satisfaisante.

##### \* Thérapeutiques d'appoint :

Les bêtabloquants (propranolol) justifient leur emploi systématique car ils permettent de protéger une insuffisance coronarienne, et ceci en début de traitement dans les hypothyroïdies profondes, anciennes ou survenant chez le sujet âgé ou coronarien (39).

#### II-3-4-2-Modalités du traitement

La posologie de T4 est proportionnelle à la sévérité de l'hypothyroïdie et dépend du poids (1,5 à 2 µg par kilogramme chez l'adulte). Elle diminue avec l'âge. La dose présumée utile est administrée d'emblée chez le sujet jeune sans facteur de risque dont l'hypothyroïdie est récente. Chez le sujet âgé ou coronarien, l'administration sera progressive, c'est-à-dire par paliers d'une semaine à la dose de 25 µg. Cette administration sera réalisée sous contrôle clinique et avec réalisation d'électrocardiogramme.

En cas de risque majeur coronarien, une hospitalisation est conseillée (39).

#### II-3-4-3-Surveillance

La surveillance au début du traitement doit être stricte. On surveille tout signe d'appel d'insuffisance coronarienne ainsi que les signes de surdosage en hormones thyroïdiennes (tachycardie, diarrhée, irritabilité).

La surveillance est réalisée aussi par le dosage de T4L et TSH ou le dosage de T3L et TSH.

Une fois la situation hormonale rétablie, un contrôle endocrinien sera réalisé deux fois par an. Selon les résultats obtenus, lors des dosages, on réajuste la quantité d'hormones thyroïdiennes à administrer.

#### II-3-5-Coma myxœdémateux

Le coma myxœdémateux est en fait une décompensation d'une hypothyroïdie par faillite des mécanismes d'adaptation. Il est rare mais d'évolution fatale une fois sur deux.

Il touche surtout les femmes de plus de cinquante ans.

L'hypothyroïdie en cause est en fait une hypothyroïdie primitive. Il existe des facteurs déclenchants :

- interruption ou insuffisance d'un traitement hormonal substitutif,
- froid,
- surdosage à certains médicaments (phénothiazine, somnifères, sédatifs, diurétiques, digitaliques...),
- traumatisme,

- anesthésie (57).

#### II-3-5-1-Diagnostic

On note un faciès bouffi, une infiltration des téguments, une peau sèche et une exophtalmie.

L'altération de la conscience est du type somnolence ou coma complet rarement profond.

L'hypothermie est précieuse au diagnostic (30-36°C) ; on note une absence de frissons.

Une dépression respiratoire est fréquente : bradypnée, polypnée, parfois épanchement pleural.

A la radiographie, une cardiomégalie sera mise en évidence (57).

#### II-3-5-2-Diagnostic biologique

Les T3L et T4L sont effondrées et la TSH est très élevée.

Il existe une hyponatrémie, une osmolarité urinaire élevée et une hormone antidiurétique excessive.

Le prélèvement sanguin montrera aussi une acidose respiratoire ainsi qu'une anémie normochrome et normocytaire et une élévation de créatine kinase et d'ASAT (57).

#### II-3-5-3-Traitement

Il faut effectuer un traitement sans attendre le résultat des prélèvements effectués, mais il faut se méfier d'un éventuel surdosage en médicaments et en eau.

L'hypothermie sera ramenée à la normale grâce à un simple réchauffement passif par des couvertures.

On effectue une assistance respiratoire par intubation trachéale avec oxygénothérapie par sonde, parfois trachéotomie et ventilation assistée.

On a recours à la T4L par voie veineuse (300 à 500 µg le premier jour) pour rétablir le niveau.

La lutte contre l'hyponatrémie sera effectuée par une restriction hydrique (57).

### II-3-5-4-Evolution

L'amélioration n'a lieu que dans la moitié des cas et quand elle a lieu, elle se manifeste en quelques heures à quelques jours.

### II-3-6-Hypothyroïdie : l'indispensable

#### II-3-6-1-Définition

C'est une hyposécrétion de T3 et T4 par destruction ou inhibition de la thyroïde avec une TSH augmentée.

#### II-3-6-2-Clinique

On note une infiltration cutanéomuqueuse, une atteinte phanérienne, un ralentissement psychomoteur, une hypothermie, des troubles cardiaques (bradycardie), une constipation et des troubles neuro-musculaires.

#### II-3-6-3-Formes cliniques principales

	Hypothyroïdie sans goitre	Hypothyroïdie de De Quervain	Hypothyroïdie d'Hashimoto	Hypothyroïdies iatrogènes	Hypothyroïdies post thérapeutiques	Insuffisance thyroïdienne d'origine haute
Physiopathologie		virale	auto-immune	ATS Surcharge iodée Carence iodée Sels de lithium	Thyroïdectomie brutale ou subtotale Iode radioactif Radiothérapie externe cervicale	Insuffisance hypophysaire
Caractères de la thyroïde	pas de goitre	goitre ferme et douloureux	goitre hétérogène	goitre	pas de goitre	pas de goitre

#### II-3-6-4-Traitement

Une hormonothérapie substitutive est mise en place : ce traitement est de la L-thyroxine par paliers successifs pour atteindre 100 à 150 microgrammes par jour.

Il faut cependant se méfier des patients présentant une coronarothérapie ; dans ce cas les paliers sont plus petits et espacés.

Ce traitement sera à son maximum quand les dosages de TSH seront redevenus normaux.

## **II-4-HYPERTHYROÏDIE**

L'élévation durable du taux des hormones thyroïdiennes libres est responsable de manifestations cliniques multiples mais bien identifiées et qui constituent le tableau de thyrotoxicose. Ce type de trouble prédomine largement dans le sexe féminin.

### **II-4-1-Etiopathogénie**

La physiopathogénie des manifestations de la thyrotoxicose se comprend parfaitement si l'on a en mémoire les effets des hormones thyroïdiennes : elles augmentent la production énergétique et les besoins en oxygène et accélèrent les différents métabolismes. Ainsi s'explique la perte de poids, l'augmentation de l'appétit, l'hypercalorigénèse, l'accélération du rythme cardiaque et du transit digestif, l'hyperexcitabilité neuropsychique, l'hypercholestérolémie...

Il existe de nombreuses étiologies d'hyperthyroïdie qui déterminent chacune l'hyperfonctionnement thyroïdien par un mécanisme différent.

#### **II-4-1-1-La maladie de BASEDOW**

Décrite en 1846, cause la plus fréquente des hyperthyroïdies, elle est connue comme l'association d'un goitre, d'une exophtalmie et de signes de thyrotoxicose : tachycardie, tremblement, amaigrissement.

Elle a une origine auto-immune et elle résulte de la production par les lymphocytes, notamment intrathyroïdiens, d'immunoglobulines thyroïdestimulantes (TSI ou TSAb : Thyroid Stimulating Immunoglobulins ou Antibodies).

Elle apparaît sur un terrain prédisposé, particulièrement les groupes tissulaires HLA A1, B8 et DR3 chez qui les antigènes tissulaires s'expriment à la surface des thyrocytes. On note aussi un déséquilibre des sous-populations lymphocytaires (augmentation des rapports CD4/CD8) (47).

Les immunoglobulines possèdent toutes les actions de la TSH, c'est-à-dire qu'elles augmentent les étapes de l'hormonogénèse et la libération des hormones thyroïdiennes.

#### II-4-1-2-Le nodule toxique

On le nomme nodule de PLUMMER ou adénome toxique.

Il s'agit d'une tumeur thyroïdienne en principe bénigne ayant échappé au contrôle hypophysaire et fonctionnant pour son propre compte, responsable d'une thyrotoxicose.

Cet adénome toxique est autonome, non freinable par l'administration exogène d'hormones thyroïdiennes et extintif vis-à-vis du reste du parenchyme thyroïdien : c'est un nodule chaud.

Dans ce type d'hyperthyroïdie, on ne note pas d'exophtalmie.

On peut rapprocher de ce nodule, le goitre multinodulaire hétérogène secondairement toxique, où s'individualisent au sein d'un goitre une ou plusieurs formations nodulaires. Certaines d'entre elles s'avèrent hyperfonctionnelles, tandis que d'autres sont isofixantes ou hypofixantes vis-à-vis des isotopes radioactifs (57. 47).

#### II-4-1-3-Hyperthyroïdie induite par l'iode

L'effet de l'iode sur la glande thyroïde est imprévisible et peut déterminer parfois des hypothyroïdies ou, à l'inverse, des hyperthyroïdies. Les dysfonctions sont habituellement transitoires : ordinairement, la régression de l'hyperthyroïdie est obtenue parallèlement à l'élimination de la surcharge iodée. Cependant, dans certains cas, l'hyperthyroïdie peut évoluer pour son propre compte.

Le mécanisme de l'hyperthyroïdie est encore mal connu ; il fait intervenir une surcharge iodée importante et/ou prolongée.

Elle s'observe surtout dans les régions de carence iodée relative qui favorise au sein du parenchyme thyroïdien des foyers d'hyperplasie dont l'hyperactivité se révèle à la faveur de la disponibilité accrue en iode (50).

Une autre hypothèse a été soulevée : la prédisposition génétique qui ferait intervenir l'induction d'auto-immunité. Ce processus n'est pas encore très bien expliqué.

#### II-4-1-4-Hyperthyroïdie des thyroïdites

Des inflammations du parenchyme thyroïdien sont susceptibles d'altérer la structure vésiculaire, de libérer le contenu intrathyroïdien en iode, en thyroglobuline et en hormones, ce qui détermine une phase thyrotoxique ordinairement transitoire, spontanément résolutive en quelques semaines.

On observe ceci :

\* dans la thyroïdite subaiguë de DE QUERVAIN : ces thyroïdites granulomateuses à cellules géantes, réactionnelles à des affections virales, particulièrement à Adénovirus Coxsachie... sont responsables de goitre douloureux et d'un syndrome inflammatoire intense.

Le processus d'hyperthyroïdie est lié à la libération des hormones thyroïdiennes par la destruction aiguë des cellules.

\* dans la thyroïdite chronique de HASHIMOTO : ce sont des thyroïdites lymphocytaires d'origine auto-immune par production d'immunoglobulines thyroïdostimulantes. Le processus immunitaire est en principe destructeur (61).

#### II-4-1-5-Hyperthyroïdies centrales

Elles se produisent de façon très rare. L'hyperthyroïdie résulte d'un syndrome de sécrétion inappropriée de TSH, avec des concentrations de TSH accrues ou paradoxalement normales coïncidant avec l'hyperhormonémie thyroïdienne.

Elles sont liées à deux causes :

- un adénome hypophysaire,
- un défaut de rétro-contrôle des hormones thyroïdiennes au niveau de l'antéhypophyse qui conduit à la production excessive de TSH (57).

#### II-4-1-6-Hyperthyroïdies liées aux tumeurs

La définition des syndromes paranéoplasiques est stricte. Ils résultent de l'hypersécrétion d'une hormone ou d'un analogue structural par un tissu en règle tumoral et habituellement non hormono-sécrétant ou dont les sécrétions sont sans rapport.

Cependant, le concept d'hyperthyroïdie paranéoplasique n'est plus retenu par manque d'argument.

En revanche, il existe des hyperthyroïdies résultant de môles hydatiformes ou de choriocarcinomes car la  $\beta$ -HCG produite par les tumeurs placentaires possède une action thyroïdostimulante. C'est en fait une réaction croisée entre la  $\beta$  HCG et la TSH dont les concentrations sont élevées (57).

#### II-4-1-7-Thyrotoxicoses factices

La définition de la thyrotoxicose factice (apport excessif de substances à activité hormonale thyroïdienne), classiquement clandestine (psychopathe ou obèse) ou accidentelle, s'est enrichie de deux formes cliniques plus récemment décrites, épidémique (« thyroid burger ») et sub-clinique chez les patients justifiant une opothérapie.

La prise de ces produits ne conduit pas à une thyrotoxicose pure mais seulement à la mise au repos du parenchyme thyroïdien qui devient atrophique et non fonctionnel (47).

### II-4-2-Diagnostic de l'hyperthyroïdie

#### II-4-2-1-Diagnostic général

##### a) Signes cliniques

En cas de suspicion d'hyperthyroïdie, le diagnostic est rapidement étayé par la présence d'un certain nombre d'éléments.

On note un amaigrissement rapide avec un appétit conservé pouvant conduire à une cachéxie, une asthénie musculaire avec amyotrophie, notamment des ceintures, responsable dans les formes sévères d'un handicap moteur et de modifications du timbre de la voix (assourdie et voilée).

Des signes de dysrégulation thermique sont présents : thermophobie, hypersudation, élévation thermique décrite, polydypsie. L'aspect de la « main basedowienne » chaude et moite, avec chaleur irradiée, est très évocateur.

L'éretisme cardiaque se traduit par une tachycardie permanente, avec pouls vibrant, des palpitations, une dyspnée d'effort et des bruits du cœur rapide et éclatants avec possibilité de souffle et de rythme pseudomitral. On note une augmentation de la pression artérielle systolique et des constantes cardio-artérielles (vitesse circulatoire, débit cardiaque).

Les troubles digestifs sont diarrhée ou disparition d'une constipation ancienne.

Les tremblements fins, rapides et réguliers des extrémités apparaissant au maintien des attitudes, sont présents et même parfois accompagnés d'une impression de trémulation intérieure.

D'autres troubles sont à évoquer, mais dont la fréquence est faible : troubles trophiques des ongles, des cheveux, troubles génitaux (irrégularité menstruelle, hypoménorrhée, anovulation, gynécomastie) (12).

#### b) Explorations complémentaires

##### \* Signes périphériques

On met en évidence une augmentation du métabolisme basal par un dosage du cholestérol qui sera diminué (1.50 g/l) et une augmentation des gamma GT, des phosphatases alcalines, de l'ostéocalcine, de l'enzyme de conversion et de l'angiotensine I.

On note une tendance à l'hypercalcémie, à la microcytose ainsi qu'à la leucopénie (10).

##### \* Modifications de l'état hormonal

Il existe une augmentation des concentrations de T3 libre et de T4 libre (T3L, T4L) ainsi qu'une diminution du taux de TSH.

D'autres examens complémentaires constituent parfois des signes d'alerte : hypocholestérolémie, accélération de la vitesse de sédimentation (10).

#### II-4-2-2-Diagnostic étiologique

Tous les signes cliniques ainsi que les modifications de l'état hormonal sont associés dans les différentes étiologies (voire étiopathogénies). Cependant, d'autres éléments sont essentiels pour confirmer le diagnostic.

##### a) Maladie de BASEDOW

Elle constitue l'hyperthyroïdie la plus fréquente et cliniquement la plus impressionnante. Elle est très courante chez les femmes jeunes.

\* clinique

Elle est souvent déclenchée par un choc émotionnel ou par un épisode de la vie génitale (puberté, grossesse, parfois ménopause).

On reconnaît :

- un goitre diffus mais quelquefois asymétrique, d'apparition récente, ferme, indolore, vasculaire (souffle systolique ou systolo-diastolique avec renforcement systolique), isolé (sans symptomatologie compressive, sans adénopathie satellite),

- une exophtalmie habituelle, d'intensité variable, pouvant être responsable de signes d'irritation conjonctivale et se compliquant parfois d'une diplopie. En général, elle est bilatérale mais elle peut se présenter de façon unilatérale.

Elle est constituée d'un élément palpébrorétractile : élargissement de la fente palpébrale (signe de Dalrymple), rareté du clignement, asynergie oculo-palpébrale (signe de Von Graefe et signe de Sainton).

A tout ceci s'ajoute une exophtalmie par protusion des globes oculaires.

Elle comporte également : œdème conjonctival (chemosis), œdème et pigmentation des paupières (signes de Bonamour), œdème des muscles oculomoteurs déterminant une réduction de la mobilité des globes et un défaut de convergence.

L'ensemble de ces signes d'ophtalmopathie est responsable de la fixité du regard. On peut mettre en évidence tout ceci par échographie.

- une dermopathie basedowienne constituée de nodules fermes, indolores, de coloration beige, infiltrant le derme avec élargissement des pores de la peau. Cette affection peut donner naissance au myxœdème pré-tibial localisé à la face antéro-externe des jambes (tibia) ou de façon plus diffuse à un aspect éléphantiasique sur les membres inférieurs, parfois sur le tronc et les bras.

D'autres signes inconstants sont quelquefois associés : vitiligo, hippocratisme digital, périarthrite scapulo-humérale.

\* examens complémentaires

Le diagnostic d'hyperthyroïdie est posé après dosage de T3L, T4L et TSH.

D'autres examens peuvent être réalisés mais ils ne relèvent pas d'un caractère indispensable :

- dosage des anticorps antirécepteurs de TSH (TSI ou TSAb) qui se révèle positif dans 90 % des cas,
- captation de l'iode 123 qui est augmentée,
- cartographie thyroïdienne (ou scintigraphie) qui révèle une captation diffuse et homogène de l'isotope,
- échographie qui ne présente que peu d'intérêts (61).

b) Nodule toxique de PLUMMER

\* clinique

On constate un nodule thyroïdien qui monopolise une partie d'un lobe ou un lobe entier. Il présente des limites précises et il est non hypervasculaire et indolore.

On ne démontre aucun signe de trouble oculaire mais seulement un syndrome de thyrotoxicose pur.

\* examens complémentaires

Après avoir donné le diagnostic par un dosage hormonal, on effectue une scintigraphie thyroïdienne.

La scintigraphie est réalisée par un balayage au Technetium 99 ou à l'Iode 123. Elle révèle une captation élective au niveau du nodule palpé, le reste de la glande ne le captant pas.

Dans le cas d'un goitre multinodulaire hétérogène, on note à l'examen clinique une formation irrégulière et bosselée qui peut induire une compression veineuse ou trachéale. Un prolongement endothoracique ainsi que des adénopathies peuvent se présenter.

Dans ce type de goitre, les examens complémentaires sont les mêmes que ceux du nodule toxique de PLUMMER (10).

c) Hyperthyroïdies induites par l'iode

Elles sont caractérisées par un tableau de thyrotoxicose pur sans signe oculaire, une captation basse de l'iode 123, une augmentation de l'iodurie, l'absence d'anticorps antithyroïdiens et une évolution spontanément régressive en quelques semaines ou quelques mois, parallèlement à l'élimination de la surcharge iodée (47).

d) Hyperthyroïdies des thyroïdites

\* thyroïdite subaiguë de DE QUERVAIN

Au début, on a apparition d'un syndrome pseudogrippal, puis des douleurs cervicales apparaissent avec otalgie, hyperthermie et hypertrophie thyroïdienne douloureuse.

On constate une augmentation de la vitesse de sédimentation et une captation de l'iode 123 effondrée.

La régression est spontanée en quelques semaines.

La scintigraphie n'est pas utile mais si elle est réalisée, elle apparaîtra totalement blanche (10).

\* thyroïdite de HASHIMOTO

Le goitre est ferme, la vitesse de sédimentation est élevée, les taux d'anticorps antirécepteurs à la TSH peuvent être détectés et la fixation de l'iode 123 est accrue.

e) Hyperthyroïdies centrales

Elles sont caractérisées par un goitre diffus, une thyrotoxicose directe ainsi que par l'absence de signe oculaire.

L'hyperhormonémie thyroïdienne est présente et elle coïncide avec des valeurs normales ou hautes de TSH (57).

f) Thyrotoxicoses factices

Du fait que ces thyrotoxicoses soient induites par une prise illégale d'hormones thyroïdiennes, on constate une hyperthyroïdie sans goitre et sans atteinte oculaire ; la captation de l'iode 123 est effondrée (10).

### II-4-3-Traitement de l'hyperthyroïdie

Le but du traitement des hyperthyroïdies est de réduire l'hyperfonctionnement thyroïdien et ses conséquences, et d'en prévenir les récurrences.

#### II-4-3-1-Thérapeutiques symptomatiques

##### a) Repos

L'hyperthyroïdie nécessite un repos physique et psychologique. Le médecin prescrira un arrêt de travail de deux semaines à un mois.

Parfois, une hospitalisation est nécessaire en cas de forme sévère (amaigrissement, asthénie majeure, altération de l'état général) et surtout en cas de forme compliquée d'ordre cardiaque et/ou psychique (61).

##### b) Béta-bloquants

Ils atténuent les effets périphériques des hormones thyroïdiennes sans modifier la production thyroïdienne. L'effet est rapide sur le tremblement et la tachycardie.

Le bêtabloquant de choix est le propranolol (Avlocardyl\*) : il permet les effets cités précédemment, de plus il réduit la conversion de T4 en T3.

Cependant, il faut respecter les contre indications : asthme, bloc auriculo-ventriculaire, diabète traité par insuline ou sulfamides hypoglycémisants.

En cas d'arythmie, il faut se méfier des risques de décompensation hémodynamique et des accidents thrombo-emboliques.

La posologie du propranolol sera de ½ (soit 20 mg) à 1 comprimé (soit 40 mg) trois fois par jour (47).

##### c) Les anxiolytiques

Il s'avèrent souvent utiles chez des patientes anxieuses, irritables mais ils ne doivent pas être prescrits de façon systématique.

- Les benzodiazépines : elles seront à demi-vie intermédiaire (Lexomil\*, Séresta\*, Xanax\*, Temesta\*) ou à demi-vie longue (Librium\*, Lysanxia\*, Tranxène\*, Urbanyl\*).

- Les carbamates : Equanil\* 400 (61).

## II-4-3-2-Thérapeutiques à visée thyroïdienne

### a) Traitement médical

#### \* Antithyroïdiens de synthèse (ATS)

Ils réduisent la production des hormones thyroïdiennes par inhibition de l'incorporation de l'iode au niveau des résidus tyrosine de la molécule de thyroglobuline. Ils inhibent la réaction de couplage entre la mono-iodotyrosine et la di-iodotyrosine conduisant à la formation des iodothyronines (7).

Les ATS sont prescrits sous forme de carbimazole (Néomercazole\*, comprimés à 5 et 20 mg), de benzylthiouracile (Basdène\*, comprimés à 5 mg) ou de propylthiouracile (PTU : réservé au secteur hospitalier).

La posologie d'attaque est de 15 à 60 milligrammes par jour pendant 3 à 6 semaines selon le résultat des dosages hormonaux réalisés tous les 15 jours.

Les cas d'intolérance cutanée, digestive ou hépatique sont rares, mais le risque de leuconéutropénie toxo-allergique justifie la surveillance régulière de l'hématogramme, tout particulièrement durant les deux premiers mois de la prescription (47).

La durée du traitement dure de 14 à 18 mois. C'est la durée optimale pour que la guérison, c'est-à-dire l'extinction des phénomènes auto-immuns, se produise (61).

#### \* Le lithium

Il bloque la protéolyse de la thyroglobuline. Il est prescrit sous forme de carbonate de lithium (Téralithe\*) sous surveillance bi-hebdomadaire de la lithiémie pour éviter les risques de surdosage (troubles digestifs, tremblements, diabète insipide néphrogénique...).

Il est indiqué en préparation à la chirurgie, en cas de leucopénie ou d'intolérance à l'iode, et en association aux antithyroïdiens de synthèse pour réduire rapidement une hyperthyroïdie.

Ce traitement est à éviter en cas de régime hyposodé ou désodé chez des patients traités par les diurétiques (47).

\* L'iode minéral

L'iode en excès bloque transitoirement l'organification (effet WOLFF-CHAIKOFF).

Il est prescrit sous forme de solution de Lugol fort (I<sub>2</sub> 2g, KI 4g, eau qsp 40 g) à la posologie de 30 à 60 gouttes par jour surtout en préparation à la chirurgie. Il est moins employé aujourd'hui du fait de la variabilité de ses effets (7).

b) Traitement chirurgical

La thyroïdectomie reste d'actualité dans le traitement de l'hyperthyroïdie. Elle est utilisée aux Etats-Unis dans 6 à 9 % des cas. En Europe, elle est rarement réalisée en première intention en cas de maladie de BASEDOW type (1 %). Cependant, elle constitue le traitement initial des maladies de BASEDOW avec goitre important (51 % des cas) (57).

\* Modalités

La thyroïdectomie subtotale est le procédé le plus utilisé mais plusieurs techniques sont possibles :

- lobectomie subtotale bilatérale,
- lobectomie totale unilatérale.

Tous les spécialistes de la thyroïde s'accordent à recommander une thyroïdectomie subtotale laissant en place environ 5 g de tissu thyroïdien (57).

\* Préparation à la chirurgie

Il faut avant tout un retour à l'euthyroïdie par traitement aux antithyroïdiens de synthèse ou à la solution de Lugol fort ou au lithium. L'administration de Lugol fort serait préférée par certains chirurgiens car elle diminuerait le caractère hémorragique de l'opération (47).

\* Résultats de la chirurgie

Les complications sont peu fréquentes. L'atteinte du nerf récurrent est l'une des complications les plus fréquemment rencontrées dans 3 à 5 % des cas.

Il y a un risque d'hypothyroïdie mais qui est rapidement résolu par traitement hormonal substitutif ; de plus, celle-ci n'est souvent que transitoire (57).

c) Traitement par l'iode radioactif

Aux Etats-Unis, l'iode radioactif (iode 123) constitue le traitement de première intention de près de 25 % des sujets de moins de 20 ans et de 45 à 50 % des sujets de 30 ans et plus. En Europe, seulement 25 % des sujets sont traités par l'iode radioactif (57).

On administre une dose thérapeutique de 70 à 120 micro-curies par gramme de tissu thyroïdien. Cette dose est calculée selon le volume du goitre et selon la captation.

L'iode radioactif est contre-indiqué en cas de grossesse, de thyrotoxicose ou d'ophtalmopathie sévère. On évite ce traitement chez le sujet jeune et en âge de procréation.

La tolérance est bonne. L'exacerbation initiale de la thyrotoxicose est possible, souvent discrète ; l'aggravation des signes oculaires reste très discutée (47).

L'hypothyroïdie peut être transitoire, apparaissant dans les quatre premiers mois suivant l'irradiation.

L'hypothyroïdie définitive rencontrée dans 50 % des cas à 5 ans et 75 % à 10 ans est précédée d'une élévation de TSH.

Aucune relation n'a pu être établie entre la dose d'iode radioactif administrée et le caractère de l'hypothyroïdie (61).

II-4-3-3-Indications thérapeutiques selon le type d'hyperthyroïdie

Les indications sont difficilement codifiables et fonction de l'âge des patients, des caractéristiques du goitre, de l'importance de la thyrotoxicose, de la participation oculaire et des habitudes des thérapeutes.

a) Maladie de BASEDOW

\* Femme jeune avec ophtalmie modérée

Ce type de sujet constitue le cas habituel et le plus courant.

On débute avec un repos et des antithyroïdiens de synthèse, éventuellement associés à du propranolol.

Le traitement d'attaque est soit poursuivi à fortes doses (20 à 60 mg par jour) associé à l'hormonothérapie substitutive, soit poursuivi seul à une posologie progressivement réduite, selon l'état du patient et selon le taux des hormones thyroïdiennes.

La durée habituelle du traitement est de 18 mois. Un retour à la normale des différents dosages thyroïdiens est un élément favorable mais ne signifie pas une guérison complète (12).

En cas de reprise évolutive à l'arrêt du traitement ou de rechute à distance, la reprise du traitement initial est possible, mais on préfère en général l'application d'un traitement radical consistant soit en une thyroïdectomie subtotale (chez le sujet jeune et en cas de petit goitre), soit en l'application d'une dose d'iode radioactif (chez le sujet âgé ou en cas de goitre volumineux et d'atteinte oculaire importante) (47).

#### \* Cas particuliers

- Goitre volumineux : chirurgie après réduction médicale de l'hyperfonctionnement thyroïdien,
- Atteinte cardiaque : traitement à l'iode radioactif et à défaut traitement chirurgical après réduction médicale de l'hyperthyroïdie,
- femme enceinte : antithyroïdiens de synthèse,
- Basedow néonatal : béta-bloquant ou solution de Lugol fort,
- Enfant et adolescent : traitement prolongé par antithyroïdiens de synthèse,
- Crise aiguë thyrotoxique : propranolol à fortes doses parfois par voie veineuse, antithyroïdiens de synthèse à fortes doses, recharge potassée.
- Ophthalmopathies sévères : pour réduire la rétraction palpébrale, on applique un collyre à base de sulfate de guanéthidine (Isméline\*) à raison de deux gouttes matin et soir ; il est cependant très mal toléré.

Du fait de l'atteinte conjonctivale et cornéenne, on applique des collyres antiseptiques, antibiotiques et à base de corticoïdes.

Pour réduire l'exophtalmie et les troubles oculo-moteurs, on réalise une corticothérapie précoce à fortes posologies (1 mg/kg/jour), durant 3 à 6 mois, éventuellement une cobaltothérapie, un traitement par la ciclosporine et une intervention décompressive d'Ogura. Si le stade de fibrose est atteint, on effectue une chirurgie des muscles oculo-moteurs, qui donne lieu à une réimplantation des muscles (57).

- Myxœdème pré tibial : on réalise des pansements occlusifs avec corticoïdes : bétamétasone (Celestoderm\*).

b) Nodule toxique

Il s'agit d'une indication de traitement systématique.

On réalise une lobectomie ou une thyroïdectomie après réduction médicale de l'hyperthyroïdie surtout chez le sujet jeune.

On peut administrer de l'iode radioactif, notamment chez le sujet âgé ou en cas d'atteinte cardiaque.

La prescription de L. thyroxine à dose suffisante (50 à 100 microgrammes par jour) est de rigueur pour freiner la TSH et pour éviter qu'un nouveau nodule n'apparaisse sur le lobe restant (12).

c) Goitre multinodulaire hétérogène secondairement toxique

Le traitement de ce type de goitre est identique au précédent. Cependant, un traitement antithyroïdien au long cours avec surveillance de la morphologie du goitre peut être maintenu (47).

d) Hyperthyroïdies induites par l'iode

En règle générale, l'évolution est spontanée et ne nécessite aucun traitement si ce n'est une diminution d'apport iodé.

De rares cas qui sont des formes sévères et prolongées, notamment après amiodarone, nécessitent un traitement par antithyroïdiens de synthèse (le PTU serait le plus efficace ici), par perchlorate de potassium associé aux antithyroïdiens ou par corticothérapie.

La pratique chirurgicale n'est à envisager que dans les cas gravissimes et non améliorés par le traitement médical (57).

e) Hyperthyroïdies des thyroïdites

En cas de thyroïdites subaiguës, on réalise un traitement par bêta-bloquant et anti-inflammatoire.

En présence d'une hashitoxicose, les antithyroïdiens de synthèse sont mis en place.

Si la thyroïdite est silencieuse, le traitement sera un traitement par bêta-bloquant (47).

#### f) Hyperthyroïdies centrales

Le traitement chirurgical est le plus rationnel, il permet l'exérèse de l'adénome. Les résultats sont satisfaisants au début car on note une diminution notable de la TSH, mais la guérison n'est effective que dans 31 % des cas. On peut associer à ce traitement une radiothérapie en cas de récurrence.

Actuellement, un traitement par un analogue retard de la somatostatine (octréotide) semblerait être intéressant (8).

#### g) Hyperthyroïdies des tumeurs

On réalise le traitement étiologique chaque fois qu'il est possible et on utilise l'iode 131 pour les métastases des tumeurs (47).

#### h) Thyroidites factices

Il faut convaincre le patient de la nécessité de l'arrêt de la prise hormonale et ceci suffit pour un retour à la normale.

La guérison est parfois difficile à obtenir et donc une aide psychologique semble de rigueur.

### **II-4-4-Hyperthyroïdie : L'indispensable**

#### II-4-4-1-Définition

C'est une hypersécrétion non freinable de T3 et de T4.

#### II-4-4-2-Signes de thyrotoxicose

Les signes comprennent l'asthénie, la bradycardie, la thermophobie, les sueurs, la soif, un amaigrissement, une myopathie, une diarrhée motrice et une élévation de T3 et T4 avec une TSH basse.

## II-4-4-3-Formes cliniques principales

	Maladie de Basedow	Adénome toxique	Goitre hétéro-multinodulaire toxique	Surcharge iodée	Thyrotoxicose factice	Thyroïdite subaiguë de De Quervain
<b>Physiopathologie</b>	Autoimmune	Tumeur bénigne et sécrétante	Tumeur bénigne et sécrétante. Origine géographique et ou familiale	Médicaments (Cordarone*) produits de contraste iodés	Ingestion de T3-T4 ou de TRIAC pour perdre du poids	Inflammatoire
<b>Caractères de la thyroïde</b>	Goitre diffus homogène vasculaire	Nodule isolé	Plusieurs nodules sur goitre ancien hétérogène	pas de goitre le plus souvent	pas de goitre	goitre diffus et douloureux
<b>Clinique</b>	Signes de thyrotoxicose + signes d'auto-immunité : - exophtalmie - myxœdème pré tibial - vitiligo	Thyrotoxicose pure Pas d'exophtalmie	Thyrotoxicose pure	Thyrotoxicose pure Troubles du rythme cardiaques fréquents Iodémie et/ou iodurie élevées	Thyrotoxicose pure Profil psychologique particulier Iodémie et/ou iodurie normales	Thyrotoxicose au début puis évolution vers hypothyroïdie transitoire puis guérison (90 %)
<b>Traitement</b>	ATS Chirurgie Iode radioactif	Chirurgie	Chirurgie Iode radioactif	Abstention Bêtabloquant ATS	Arrêt des apports hormonaux	AINS Aspirine Corticoïdes

### **III-INFLUENCE DES MEDICAMENTS SUR LA FONCTION THYROÏDIENNE**

Les explorations hormonales doivent être réalisées en l'absence de toute thérapeutique, mais les cliniciens sont ordinairement conduits à interpréter les résultats de dosages hormonaux réalisés chez des patients soumis à des prises médicamenteuses.

Certaines d'entre-elles interfèrent avec la fonction thyroïdienne et leur méconnaissance peut conduire à de grosses erreurs diagnostiques.

Nous envisageons les sites d'action des médicaments empruntant ces différents sites.

#### **III-1-ACTION SUR L'HYPOPHYSE THYREOTROPE**

Des médicaments peuvent avoir un effet sur l'hypophyse : certains auront une action freinatrice tandis que d'autres auront une action stimulante.

Les substances ayant une fonction de freinage sont :

- la dopamine,
- les glucocorticoïdes,
- la somatostatine et les analogues,
- les inhibiteurs calciques,
- les hormones thyroïdiennes.

Cependant, d'autres médicaments auront un effet de stimulation :

- les contraceptifs oraux,
- les amphétamines,
- l'amiodarone.

### **III-1-1-Action freinatrice**

#### **III-1-1-1-La dopamine**

L'injection de L-dopa (précurseur dopaminergique) entraîne une diminution de la TSH plasmatique et bloque l'apparition de la réponse thyroïdienne au froid. Ces effets sont abolis par des antagonistes dopaminergiques comme la chlorpromazine ou le pimozide. Cependant, pour obtenir ces effets, il faut des doses très élevées.

En fait, l'effet semble masquer l'action inhibitrice de la dopamine, puisqu'il est plus aisé à démontrer chez le rat hypothyroïdien que chez le rat euthyroïdien. Ceci est confirmé chez l'homme, où cet effet est plus facile à prouver chez un hypothyroïdien que chez un euthyroïdien (57).

#### **III-1-1-2-Les glucocorticoïdes**

Les glucocorticoïdes sont responsables d'un freinage de la fonction hypophysaire thyroïdienne. Cependant, leur action n'est pas limitée à ce niveau ; les autres lieux d'activité seront développés dans les chapitres suivants (60).

En ce qui concerne cet effet, de nombreux travaux ont montré qu'un excès de glucocorticoïdes pouvait supprimer la sécrétion de TSH et un certain nombre d'arguments plaident pour une possible élévation de la TSH comme conséquence d'un déficit en glucocorticoïde, en l'absence de maladie thyroïdienne.

Il semblerait que l'appréciation initiale de la fonction thyroïdienne chez l'insuffisant surrénalien soit sujette à caution car la TSH pourrait s'élever en conséquence directe de l'insuffisance glucocorticoïde.

ISMAIL a étudié les niveaux plasmatiques de TSH dans les quatre heures suivant la prise d'hydrocortisone du matin chez cinq patients addisoniens traités. Il en résulte un abaissement de la TSH plasmatique dans les quatre heures suivant la prise (60).

Cependant, de rares cas d'hypothyroïdie ont été observés lors de l'administration de glucocorticoïdes. La relation de cause à effet n'a pu être réellement établie.

### III-1-1-3-La somatostatine et ses analogues

La somatostatine et ses analogues inhibent la sécrétion de TSH ainsi que la réponse de la TSH à la sécrétion de TRH. Son action se situe au niveau hypothalamique et hypophysaire. L'administration de sérum anti-somatostatine provoque une augmentation de TSH.

La diminution de la sécrétion de TSH observée lors d'un jeûne prolongé, accompagnée d'une diminution des hormones thyroïdiennes, est probablement secondaire à un excès de somatostatine (57).

Certains cas d'hypothyroïdisme ont été rapportés chez des enfants traités par l'hormone de croissance. L'administration de thyroxine n'est pas nécessaire au dessous d'un certain seuil d'hypothyroïdisme.

La fréquence d'hypothyroïdie va de 1 à 25 % des cas (56).

### III-1-1-4-Les inhibiteurs calciques

On a montré que l'injection intraveineuse de vérapamil réduit la sécrétion de TSH en réponse à la TRH.

Les autres inhibiteurs calciques en administration aiguë ou chronique ont des effets discrets ou nuls sur la TSH, sans incidence sur la production thyroïdienne (57).

### III-1-1-5-Les hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes peuvent induire une hypothyroïdie plus ou moins grave (35).

Les hormones thyroïdiennes sont la T3 et la T4 synthétisées par la thyroïde sous l'influence de la TSH. De petites variations d'hormones thyroïdiennes modifient la concentration en TSH sérique ainsi que la réponse de la TSH à la TRH.

La corrélation entre les taux de TSH et ceux des hormones thyroïdiennes est nettement meilleure avec la T4 qu'avec la T3. Ceci paraît paradoxal car la T3 est connue comme étant l'hormone biologiquement active.

La T4 n'exerce son rôle de suppresseur de synthèse de TSH qu'après conversion en T3 par la 5'désiodase. La suppression de sécrétion de TSH est associée dans l'hypophyse à une augmentation de T3.

L'inhibition de synthèse de TSH par les hormones thyroïdiennes est due à un rétro-contrôle négatif de celles-ci sur l'hypophyse.

La T3 se lie à son récepteur au niveau de l'hypophyse et on note une diminution de sécrétion de TSH puis une diminution de synthèse (57).

L'administration d'hormones thyroïdiennes induit donc une baisse rapide de TSH circulante, liée à une inhibition de la sécrétion.

Ceci se révèle lors de l'administration d'hormones thyroïdiennes en cas d'hypothyroïdie (65).

#### III-1-1-6-Commentaire

Tous ces médicaments vont donc induire, selon un mécanisme précis qui est propre à chacun, une hypothyroïdie qui se révélera de façon plus ou moins fréquente.

Cependant, une surveillance sera nécessaire en cas d'apparition de signes d'hypothyroïdie.

#### III-1-2-Action stimulante

Les contraceptifs oraux, les amphétamines ainsi que l'amiodarone pourront avoir un tel effet. De ce fait, ces médicaments vont induire une hyperthyroïdie.

##### III-1-2-1-Les amphétamines

Seulement à fortes doses, les amphétamines agissent au niveau de l'axe thyroïdienne en favorisant l'augmentation de T4 (57).

Seulement quelques cas ont été rapportés et dans ces rares cas, on note une augmentation de T3 et de T4 et des signes d'hyperthyroïdie. L'augmentation de T3 et T4 semble être secondaire à une augmentation de TSH ; on note un retour à la normale des taux d'hormones après arrêt de la prise d'amphétamine.

### III-1-2-2-Les contraceptifs oraux

Les contraceptifs oraux peuvent induire un état d'hyperthyroïdie (35).

Certaines études ont été effectuées pour voir s'il y avait une relation entre les troubles thyroïdiens et la prise ou non de contraceptifs oraux.

Dans certains cas, on note une augmentation des hormones thyroïdiennes et dans les autres aucune différence du taux d'hormones. La relation entre la prise de contraceptifs oraux et les variations des taux d'hormones avait été déclarée non significative (45).

Cependant, dans les cas où la différence est évidente, on note une augmentation de T4 et souvent de T3 que les contraceptifs soient des estrogènes purs ou des estroprogestatifs (27).

### III-1-2-3-L'amiodarone

L'amiodarone est le médicament le plus connu pour induire des troubles thyroïdiens (35). L'amiodarone possède plusieurs points d'impact sur le fonctionnement de la thyroïde. Ici, l'amiodarone agit sur l'hypophyse mais ses autres actions seront détaillées ultérieurement (18).

Lors de son action sur l'hypophyse, l'amiodarone réduit l'activité de la 5' désiodase de type 2 ce qui empêche la transformation de T4 en T3.

De plus, l'amiodarone s'oppose à la pénétration intra-cellulaire de T4 et réduit la liaison de T3 aux récepteurs thyrotropes ; de ce fait, l'amiodarone atténue le rétro-contrôle exercé par la thyroxine sur la TSH. Ceci rend compte de l'augmentation discrète de TSH, surtout durant les premières semaines de médication, mais ne constitue pas un trouble thyroïdien franc (49).

## III-2-ACTION SUR LA THYROÏDE

### III-2-1-Ralentissement de la fonction thyroïdienne

Les médicaments qui induisent cet effet sont à l'origine d'une hypothyroïdie.

Ces substances sont :

- le perchlorate de potassium,
- le nitroprussiate de sodium,
- le lithium,
- l'iode.

### III-2-1-1-Le perchlorate de potassium

Le perchlorate de potassium ( $\text{KClO}_4$ ) comme d'autres anions ou complexes anioniques (technétium, tétrafluoroborate) inhibe la pénétration intracellulaire de l'iode ; son affinité de liaison est même supérieure à celle de l'iode (57).

Cet effet favorisera le goitre et l'hypothyroïdie surtout si l'iode a une disponibilité réduite. Parfois, cet effet peut être utile pour réduire des dysthyroïdies liées aux surcharges iodées.

Le perchlorate de potassium a été utilisé chez deux patients affectés d'une hyperthyroïde majeure, au cours ou peu de temps après arrêt d'un traitement de Cordarone\* administré pour troubles du rythme (3).

Dans les deux cas, un traitement au propylthiouracile (PTU) qui est un antithyroïdien de synthèse (ATS), a été mis en œuvre mais sans succès. De ce fait, les médecins décident de stopper le PTU et d'administrer du  $\text{KClO}_4$  à des doses différentes pour chaque patient.

Après deux mois de traitement au perchlorate de potassium, une amélioration de l'hyperthyroïdie est notée : une T4L réduite, une disparition des signes d'hyperthyroïdie. Cependant, la survenue d'une gastrite médicamenteuse d'intensité modérée conduit à l'arrêt du  $\text{KClO}_4$ .

Ces observations illustrent l'intérêt de renouer avec ce vieux traitement dans les hyperthyroïdies parfois dramatiques par surcharge iodée pour lesquelles le choix thérapeutique est réduit.

### III-2-1-2-Le nitroprussiate de sodium

Le nitroprussiate de sodium est une molécule utilisée pour son effet hypotenseur. Elle contient des ions thiocyanate et ce sont des ions qui sont à l'origine de l'effet hypothyroïdien.

L'ion thiocyanate inhibe la pénétration de l'iode et donc la capacité de la thyroïde à concentrer l'iode. Ce traitement n'est pas contre-indiqué en cas d'hypothyroïdie. En revanche, des études de l'état thyroïdien doivent être effectuées avant l'instauration du traitement.

Une imprégnation accrue de l'organisme par l'ion thiocyanate peut également résulter de l'ingestion de végétaux qui, comme le manioc, contiennent des glucosides cyanogéniques (sorgho, maïs, noyaux de fruits, pommes de terre douces, tabac).

D'autres végétaux de consommation courante (chou, brocoli, navet, cresson, colza) contiennent des thioglucosides dont le catabolisme aboutit à l'ion thiocyanate (52).

D'autre part, à forte posologie, le nitroprussiate de sodium, surtout chez l'insuffisant rénal, peut entraîner une accumulation d'ions thiocyanate et en conséquence une hypothyroïdie (57).

### III-2-1-3-Le lithium

Le lithium, en agissant sur la thyroïde, peut induire un état d'hypothyroïdie ou un état d'hyperthyroïdie. Dans ce paragraphe, nous traiterons l'hypothyroïdie.

Le lithium est utilisé en psychiatrie dans le traitement des psychoses maniaco-dépressives.

Avant l'instauration du traitement par le lithium, certains praticiens préconisent un bilan thyroïdien dont la fréquence reste controversée : tous les six mois pour certains et tous les ans pour d'autres. Pendant la première année de traitement, la vérification devrait être mensuelle ; elle comprend le dosage de T3, T4 et TSH. Une élévation de TSH justifierait un contrôle mensuel des taux de T3 et T4 (24).

La fréquence des troubles thyroïdiens cliniques (goitre, hypothyroïdie) est variable : 5 à 35 % pour les patients traités au long cours, ce qui justifie donc une surveillance étroite. Malgré ceci, la découverte d'une hypothyroïdie n'est pas une contre-indication au traitement mais cette hypothyroïdie doit être traitée par thyroxine (2).

Diverses études ont montré que le lithium est concentré dans le tissu thyroïdien, environ trois fois plus que dans le plasma, et qu'il peut affecter plusieurs étapes de la fonction thyroïdienne.

#### *a) Rétention d'iode dans la thyroïde*

Dès 1970, des chercheurs ont montré que l'administration de Li<sup>+</sup> (ion lithium) à doses thérapeutiques, à des rats, pendant 25 à 101 jours, induit une rétention de l'iode intrathyroïdien par rapport aux animaux témoins (11).

#### *b) Effets intrathyroïdiens*

Le lithium inhibe le couplage des iodotyrosines pour former les iodothyronines dans la thyroïde de rat (21).

Le lithium inhibe l'hydrolyse de la thyroglobuline et on observe aussi une diminution de formation des gouttelettes de colloïde : tout ceci induit une diminution de libération des hormones thyroïdiennes (11).

#### *c) Effets sur la sécrétion hormonale thyroïdienne*

Des études suggèrent que les effets antithyroïdiens du lithium s'expliqueraient en partie par l'inhibition de la production d'AMP cyclique induite par la TSH, mais aussi par une action située en aval de la production d'AMP cyclique et peut être au niveau de la protéine kinase.

Lorsque les cellules thyroïdiennes sont stimulées par la TSH et traitées par un inhibiteur de la phosphodiesterase (qui potentialise l'accumulation d'AMP cyclique en bloquant sa dégradation), la production d'hormones T3 et T4 est moindre en présence de lithium qu'en son absence.

Le lithium agirait donc en inhibant la sécrétion des hormones thyroïdiennes par interférence avec le système AMP cyclique (11).

#### *d) Conclusion*

Le lithium, comme nous l'avons décrit précédemment, agit à plusieurs niveaux sur la thyroïde en induisant une hypothyroïdie.

Cependant, ces propriétés peuvent être utilisées dans un but thérapeutique de façon à réduire une hyperthyroïdie. Les praticiens ne conseillent pas cette utilisation car le lithium augmente dans tous les cas la rétention iodée thyroïdienne.

### III-2-1-4-L'iode

L'iode, comme le lithium, peut entraîner une hypothyroïdie ou une hyperthyroïdie. Cet iode provient de différentes origines : ce peut être de l'iode en nature ou de l'iode provenant de substances médicamenteuses. Dans tous les cas, les effets seront les mêmes quelles que soient les origines.

L'iode est un constituant essentiel des hormones thyroïdiennes et il est indispensable à l'hormonogénèse.

La thyroïde peut s'adapter à des fluctuations d'apport iodé mais parfois des apports massifs constituent de véritables agressions et ceci peut entraîner une pathologie.

#### *a) Régulation de l'apport iodé*

Cette régulation est appelée effet WOLFF-CHAIKOFF. Dans ce phénomène, l'iode ne sera plus incorporé dans la synthèse hormonale ; on assistera à une suppression de synthèse des iodothyronines biologiquement actives. Il y a aussi inhibition de l'iodation de la thyroglobuline et de la formation de  $H_2O_2$ .

#### *b) Mécanisme de l'hypothyroïdie liée à l'iode*

L'hypothyroïdie résulte de l'accumulation intra-thyroïdienne de l'iode. Le fonctionnement de la thyropéroxydase, enzyme clé de la synthèse hormonale, est altéré du fait de la compétition entre l'iodure en excès et le résidu tyrosine qui ne peut plus être iodé.

Ce type d'hypothyroïdie est réversible après administration de perchlorate de potassium (48).

Certaines études tendent à montrer que l'iode en excès aurait un effet inducteur d'auto-immunité mais le mécanisme n'est pas élucidé.

c) Facteurs de surcharge iodée

Les facteurs sont nombreux ; ils peuvent appartenir au domaine de la vie quotidienne ou être d'origine iatrogène.

Parmi les facteurs alimentaires, on note les produits gélifiants (E 408), les alginate (E 401, E 402, E403, E404, E405), les carragénates (E 407), les algues de consommation alimentaire et les légumes cultivés avec engrais enrichis en iode.

Certaines pâtes gingivales et divers produits utilisés en cosmétologie sont relativement riches en iode (Pâte gingivale SPECIA\*, FLUOCARIL\*, SANOGYL\*...) (41).

Dans le domaine de l'exploration radiologique, les agents de contraste, utilisés de façon commune, sont très riches en iode et responsables d'une saturation thyroïdienne dont la durée est fonction de l'agent utilisé (22).

De nombreux médicaments contiennent de l'iode en plus ou moins grande quantité. Certains sont des produits « grand public » et tendent à être méconnus.

Cependant, la palme revient à l'amiodarone qui constitue le médicament emblématique de la surcharge.

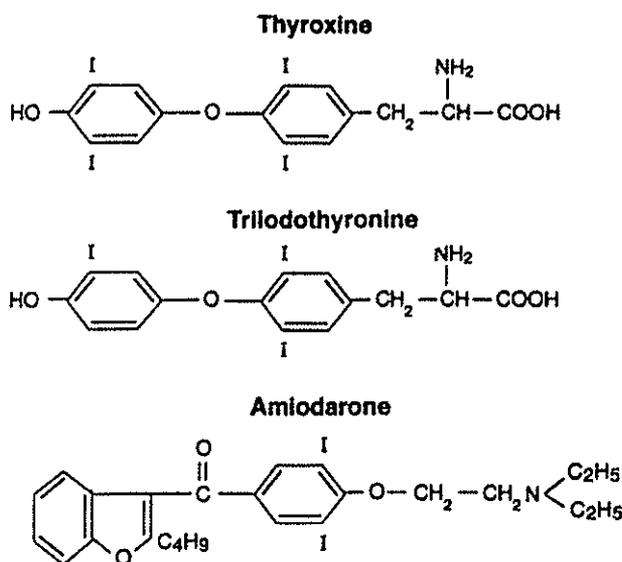
Tous ces produits contenant de l'iode sont notés dans les pages suivantes.

d) Le chef de file des agents de surcharge iodée : l'amiodarone

L'amiodarone, utilisé comme anti-arythmique performant, est à l'origine de complications thyroïdiennes. L'amiodarone a une formule comparable à celle des hormones thyroïdiennes. Il s'agit d'un dérivé benzofurane très riche en iode (75 mg d'iode pour un comprimé de 200 mg avec 6 mg d'iodure absorbés).

Cette analogie détermine une interaction obligatoire avec la thyroïde et le métabolisme hormonal, avec apparition d'une altération des paramètres thyroïdiens dans 50 % des cas (40).

Formule :



**CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE***Hôpital Dupuytren**C. H. U.**87042 LIMOGES CEDEX**Année : 1997*

Liste non exhaustive des médicaments renfermant de l'iode  
dans la substance active, administrés par voie générale

ACTISANE minceur mélange de plantes pour tisane (fucus)	LIPIODOL ULTRA-FLUIDE solution injectable
AMINSANE (comprimé) (fucus)	LOFENALAC MEAD JOHNSON poudre orale
ANGIOGRAFINE 65 % (solution injectable)	MARINOL sirop
AZEDAVIT comprimé enrobé	NITROL solution pour application locale
CELOCURINE solution injectable IV (iodure)	NONAN solution injectable pour perfusion IV (iodure)
CORBIONAX 150 mg/3 mL solution injectable IV	OLIGO-ELEMENT AGUETTANT solution injectable (iodure)
CORBIONAX 200 mg comprimé	OMNIPAQUE 180, 240, 300 et 350 solution injectable
CORDARONE 150 mg/3 mL solution injectable IV	OPTIRAY 240 - 300 - 350 solution injectable
CORDARONE 200 mg comprimé	PHYTOTHERAPIE BORIBEL n° 9 gélules (fucus)
CYNOMEL comprimé (liothyronine)	PLASMARINE sirop
DELLOVA comprimé (fucus)	PNEUMOGEINE solution buvable (iodure)
DENORAL comprimé (iodure)	PROMENCIL suspension buvable (fucus)
DENORAL sirop (iodure)	RADIOSELECTAN URINAIRE PERFUSION 30 % solution injectable
DRAGÉES FUCA comprimé (fucus)	RADIOSELECTAN URINAIRE et VASCULAIRE à 76 % solution injectable
EFFIDOSE FUCUS suspension buvable (fucus)	SYNERGYL comprimé à croquer (iodure)
ELUSANES FUCUS gélule (fucus)	TELEBRIX 12 SODIUM solution injectable
ENURETINE vitaminée E à l'isopropamide (comprimé) (iodure)	TELEBRIX 30 MEGLUMINE solution injectable
EUTHYRAL comprimé (liothyronine et lévothyroxine)	TELEBRIX 35 solution injectable
GASTROGRAFINE solution injectable	TELEBRIX GASTRO solution buvable et rectale
GRANIONS D'IODE solution buvable	TELEBRIX HYSTERO solution injectable par voie intra-utérine
HEPTAN solution injectable (iodure)	TISANE OBEFLORINE mélange de plantes pour tisane
HEXABRIX 320 - 200 - 160 solution injectable	TRANSBILIX solution injectable
HEXABRIX 350 solution injectable	ULTRAVIST 300 et 370 solution injectable
HYTRAST suspension pour voie bronchique	VESADOL comprimé (iodure)
IODE OLIGOSOL solution injectable	VISIPAQUE 150, 270, 320 solution injectable
IDO GLUTHIONAL VIT B1 2 % solution injectable IM	VIVAMYNE comprimé (iodure)
IOMERON solution injectable	XENETIX 350 - 300 - 250 solution injectable
IOPAMIRON 200 , 300 et 370 solution injectable	
IVEPAQUE 150, 200, 300 et 350 solution injectable	

**CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE****Hôpital Dupuytren****C. H. U.****87042 LIMOGES CEDEX***Année : 1997*

Liste non exhaustive des médicaments renfermant de l'iode dans  
la substance active, administrés par voie locale

AXYOL (poudre pour application locale (iodure))  
BETADINE 10 % pommade  
BETADINE 350 mg compresse imprégnée  
BETADINE 5 % solution pour irrigation oculaire  
BETADINE SCRUB solution moussante pour  
application locale  
BETADINE TULLE 10 % pansement médicamenteux  
BETADINE comprimé gynécologique  
BETADINE dermique 10 %  
BETADINE gargarisme, bain de bouche  
BETADINE ovule  
BETADINE solution gynécologique  
CATARIDOL collyre (iodure)  
CRISTOPAL collyre (iodure)  
DIOPARINE collyre  
DIPROSEPT crème (clioquinol)  
PHOSPHOLINE IODIDE collyre (iodure)  
POLIODINE solution pour application locale

*e) Cas particulier : l'érythrosine*

L'érythrosine (E 127) est très rarement citée comme source de contamination iodée. Il s'agit de tétra-iodo-fluorescéine contenant 57 % de son poids en iode. Son utilisation comme colorant alimentaire est autorisée sans dépasser 2,5 mg par kg de poids par jour. Il a été montré qu'un quart à un tiers peut être désiodé.

Employée comme solution désinfectante, elle a été responsable d'hypothyroïdie chez des nouveaux nés prématurés.

De plus, environ 200 spécialités du Dictionnaire VIDAL renferment de l'érythrosine en tant qu'excipient. Il s'avère que les quantités utilisées sont très faibles. Mais, certaines spécialités peuvent en contenir jusqu'à 1 mg et donc peuvent être source de perturbation.

A titre d'exemple, nous citerons : CLAMOXYL\*, DAFALGAN\*, RIFADINE\*...  
(Voir liste pages suivantes).

Certains médicaments contiennent de l'iode sous forme d'impuretés : ce sont des spécialités à base de diosmine où l'iode est utilisé dans le procédé de synthèse à partir de l'hespéridène. L'iode est ensuite éliminé mais il en reste des traces sous forme de résidus organo-iodés.

Ces spécialités sont : DAFLON\*, DIOSMIL\*, DIOVENOR\*, FLEBOSMIL\*... (25)

### **III-2-2-Stimulation de la thyroïde**

Les deux éléments capables d'induire une stimulation de la thyroïde sont le lithium et l'iode.

#### **III-2-2-1-Le lithium**

Comme nous l'avons développé précédemment, le lithium peut véhiculer une hypothyroïdie. Paradoxalement ce même métal peut entraîner une hyperthyroïdie.

Un nombre significatif a été recensé. Le premier cas date de 1974 en Nouvelle Zélande. Depuis, de nombreux cas ont été décrits (4).

**CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE****Hôpital Dupuytren****C. H. U.****87042 LIMOGES CEDEX****Année : 1997**

Liste non exhaustive des médicaments contenant de de l'iode dans  
l'excipient, sous la forme d'érythrosine (E 127)

ABBOTICINE granulé pour sirop	CERVOXAN gélule
ADENA C 500 mg comprimé enrobé	CHRONO-ONDOCID 75 gélule
AKINETON RETARD comprimé enrobé	CLAMOXYL gélule à 250 et à 500 mg
ALFATIL poudre pour suspension buvable	CLASTOBAN 400 mg gélule
ALGIFENE comprimé enrobé	CODETHYLINE HOUDE 5 mg comprimé enrobé
ALTOCEL gélule	CODETRICINE pâte à sucer
AMODEX 500 mg gélule	COGNEX 10 mg gélule
AMOPHAR 500 mg gélule	COLCHICINE HOUDE comprimé
AMOXICILLINE-RATIOPHARM 500 mg gélule	CORDITRINE gélule
ARGINOTRI-B comprimé enrobé	CORONARINE comprimé enrobé
ARPHA gélule	COVATINE comprimé enrobé
AVLOCARDYL LP 160 mg gélule à libération prolongée	CYCLOPASMOL gélule
B CHABRE comprimé enrobé	CYSTICHOL gélule
BACTOX 500 mg gélule	DALACINE gélules à 75 et à 150 mg
BASDENE comprimé	DIACOR LP gélules à 90 et à 120 mg
BETNESOL comprimé	DIAMORIL gélule
BEVTINE comprimé	DIGITALINE NATVELLE comprimé
BRISTAMOX gélule	DILRENE 300 mg LP gélule
BRISTOPEN poudre pour sirop à 250 mg/5 mL	DIMEGAN gélule
BRONPAX pâte à la tyrothricine, pâte à mâcher	DINACODE avec codéine comprimé enrobé
BRUFEN 400 mg comprimé	DIOSMIL 300 mg comprimé
BUTAZOLIDINE 100 mg comprimé	DISORLON gélules à 20 et à 40 mg
CAMPEL gélule	DONCEF 500 mg gélule
CARBOSYLANE gélule	DRILL sans sucre pastille à sucer
CARBOSYLANE enfant gélule	DUCASE PILULES comprimé
CARDIOCALM comprimé enrobé	EMOFORM pâte dentifrice, arôme menthe
CEFAPEROS gélule	ERCEVIT comprimé
CELESTAMINE comprimé	ERGIX comprimé
CEPOREXINE gélule, granulé, granulé pour suspension buvable	EUROBIOL 25 000 U gélule
	FORVITAL comprimé
	FUNGIZONE suspension buvable
	GASTRALGINE comprimé

GAVISCON suspension buvable rose (en flacon)  
 GELUFENE gélule  
 GELUMALINE gélule  
 GELUPRANE gélule  
 GENESERINE 3 granule  
 GEVATRAN gélule  
 GOPTEN gélule à 0,2 et à 5 mg  
 GRANUDOXY gélule  
 HALCION 0,125 mg comprimé  
 HALDOL 5 mg comprimé  
 HEXASTAT gélule  
 HICONCIL gélule  
 HUMEX FOURNIER gélule  
 HUMORYL 200 mg gélule  
 HYDREA gélule  
 IBUPROFENE BOEHRINGER INGELHEIM  
 comprimé  
 IMOSSEL gélule  
 INDOCID gélule  
 INDUSIL T gélule  
 INFLACED gélule 10 mg  
 KEFORAL poudre pour suspension buvable  
 KETODERM 2 % SACHET gel pour application  
 locale  
 KETODERM 2 % TUBE MONODOSE gel pour  
 application locale  
 KETUM LP 200 mg gélule  
 LANGORAN LP gélules à 20 mg et à 40 mg  
 LANZOR 30 mg gélule  
 LIPANTHYL 200 micronisé gélule  
 LIPANTHYL 67 micronisé gélule  
 LOPERAMIDE MERCK gélule  
 LOXAPAC comprimé à 50 mg  
 LOXEN LP 50 mg gélule  
 LUTERAN 5 mg comprimé  
 LYSANXIA 40 mg comprimé  
 LYSOFON comprimé à sucer  
 MEXITIL 200 mg gélule  
 MIGWELL comprimé  
 MUCICLAR adulte gélule  
 MUCITUX comprimé  
 NAFTILUX 200 gélule  
 NANBACINE gélule, suspension pédiatrique  
 NATISEDINE comprimé  
 NIFUR-RATIOPHARM gélule 200 mg  
 NITRODEX chronules  
 NOCTRAN comprimé  
 NOOTROPYL gélule  
 NOVITAN gélule  
 OGASt gélule  
 OPTALIDON à la noramidopyrine comprimé et  
 suppositoire  
 ORACEFAL gélule  
 ORBENINE gélule  
 PAXELADINE sirop  
 PENTOFLEX LP 400 mg comprimé  
 PERVINCAMINE gélule  
 PIASCLEDINE 300 gélule  
 PLURIFACTOR comprimé  
 PRAXILENE gélule  
 PRESTOLE gélule  
 PROFENID LP 200 mg gélule  
 PROTHIADEN 25 mg gélule  
 PYOREX pâte gingivale et dentifrice  
 RHINOFEBRAL gélule  
 RIFADINE gélule  
 RINUREL comprimé  
 RUPTON chronules  
 SECALIP 300 gélule  
 SEGLOR gélule 5 mg  
 SERECOR gélule  
 SERMION gélule 10 mg  
 SERMION LYOC 10 mg  
 SERMION gélule 5 mg  
 SERMION LYOC 10 mg  
 SILOMAT comprimé  
 SINEQUAN gélule  
 SOKER gélule  
 SPASFON comprimé  
 SPORANOX gélule

STRATENE gélule  
TARDYFERON 80 mg comprimé  
TARDYFERON B9 comprimé  
TENORDATE gélule  
TENSTATEN 50 mg gélule  
TETRALYSAL gélule  
THERALENE comprimé  
THIOMUCASE comprimé  
THIOSEDAL comprimé  
TIADILON gélule  
TIBURON gélule  
TORENTAL LP 400 mg comprimé  
TOSSAREL comprimé  
TOTAPEN gélule  
TRACHYL comprimé  
TRANXENE comprimé 50 mg  
TRANXENE gélule à 5 mg et à 10 mg  
TRIFLUCAN gélule à 100 mg et à 200 mg  
Solution injectable à 2 mg/mL  
TRIOGENE granulé  
TYROTHRICINE LAFRAN comprimé  
VADILEX 20 comprimé  
VALERBE gélule  
VASOCET gélule  
VINCAFOR gélule  
VISCOTIOL granulé  
VULCASE comprimé  
XANAX 0,50 mg comprimé  
ZARONTIN 250 mg capsule

Le mécanisme n'est pas très clair, mais le lithium serait capable d'endommager les cellules thyroïdiennes ce qui provoquerait un relargage de thyroglobuline et d'hormones thyroïdiennes dans la circulation. Il est fort probable que le traitement par le lithium masquerait une hyperthyroïdie sous-jacente qui se révélerait lors de l'arrêt du traitement (21).

De ce fait, une question se pose : l'hyperthyroïdie est-elle causée ou facilitée par le lithium ? De nombreux cas ont été décrits : après arrêt de la médication par le lithium, une hyperthyroïdie est apparue (37).

D'autres spécialistes ont évoqué une action auto-immune du lithium.

### III-2-2-2-L'iode

Au même titre que le lithium, l'iode peut entraîner une hypothyroïdie ou à l'inverse une hyperthyroïdie.

Les sources d'iode sont identiques à celles induisant une hypothyroïdie.

L'érythrosine ainsi que les impuretés d'iode contenues dans les spécialités à base de diosmine seront imputables du même effet hyperthyroïdien.

Il existe deux mécanismes d'hyperthyroïdie ou thyrotoxicose induite par l'iode.

#### a) Thyrotoxicose sur une pathologie thyroïdienne préalable

Dans ce cas, l'hyperthyroïdie est favorisée par la surcharge iodée. Il peut s'agir d'une maladie de BASEDOW, jusque là méconnue, que la surcharge iodée peut aggraver.

Beaucoup plus fréquemment, il s'agit de pathologies comportant une autonomisation du parenchyme thyroïdien (adénome toxique, goitre). La thyrotoxicose avant surcharge iodée est parfois frustrée, peut être en raison d'une carence iodée relative. Un apport supplémentaire d'iode alimente l'hormonogénèse et aggrave la thyrotoxicose (25).

Ceci suppose un mécanisme complexe :

- une guérison préalable grâce à l'apport iodé,
- une anomalie du rétro-contrôle,
- une augmentation transitoire de T3 et T4 qui ne freine pas la TSH (52).

*b) Thyrotoxicose sur thyroïde normale*

Ici, il n'y a pas de pathologie thyroïdienne décelable, ni avant la survenue de la thyrotoxicose, ni après sa guérison. Ceci n'exclut pas une anomalie, non décelable, qui expliquerait une sensibilité à la surcharge iodée.

L'hyperthyroïdie peut survenir dans des délais variables : plusieurs mois à parfois plus de deux ans après le début de la surcharge iodée.

Il y aurait une période de latence avec accumulation d'iode mais avec maintien d'une sécrétion hormonale normale et une période d'hypersécrétion qui débiterait de façon soudaine et sans raison apparente (25).

*c) Commentaire*

Dans les deux cas d'hyperthyroïdie induite par une surcharge iodée, il semblerait que cet effet soit dû à un échappement à l'effet WOLFF-CHAIKOFF. De ce fait, le non-déclenchement de cet effet provoque une hypersécrétion thyroïdienne et une synthèse accrue de T3 et de T4 avec augmentation du rapport T4/T3 (40).

*d) Hyperthyroïdie induite par une supplémentation iodée dans les zones carencées en iode*

La distribution de sel iodé paraît à l'heure actuelle la méthode de choix pour corriger la carence. Le seul effet secondaire est l'hyperthyroïdie. L'augmentation de l'incidence annuelle des hyperthyroïdies est transitoire, malgré la poursuite de la prophylaxie iodée.

Des études ont montré que les hyperthyroïdies induites par l'iode étaient beaucoup plus fréquentes chez les personnes âgées porteuses de goitres multinodulaires.

Les résultats varient selon les régions où a été effectuée une supplémentation.

Cependant, vu la fréquence et la gravité des pathologies causées par une carence iodée sévère, on considère généralement que, à l'échelle d'une population, le risque causé par l'hyperthyroïdie induite par l'iode est faible en comparaison du bénéfice escompté (9).

### **III-3-ACTION SUR LES PROTEINES DE TRANSPORT**

Pour être actives, les hormones doivent se trouver sous forme libre. Cependant, à l'état physiologique normal, les hormones thyroïdiennes sont liées en grande majorité (99 %) à des protéines de transport. Ces protéines sont la TBG (Thyroxine Binding Globulin) et la TBPA (Thyroxine Binding Pre-Albumin).

Certains médicaments peuvent entraîner soit une diminution, soit une augmentation des taux de protéines de transport.

Un autre mécanisme est invoqué : la compétition entre les médicaments et les hormones thyroïdiennes vis-à-vis de ces protéines ; ceci est dû à une modification d'affinité.

#### **III-3-1-Augmentation du taux de TBG et TBPA**

Dans ce premier chapitre, nous allons montrer que certains médicaments sont susceptibles d'augmenter les concentrations de TBG et de TBPA, ce qui aura pour conséquence une augmentation de liaison des hormones thyroïdiennes et donc une diminution du taux de forme libre et donc une hypothyroïdie.

Les médicaments mis en cause sont :

- les estrogènes,
- le tamoxifène,
- le clofibrate,
- le 5 fluoro-uracile.

##### **III-3-1-1-Les estrogènes**

Les spécialités à base d'estrogènes sont incriminées, mais les spécialités contenant des estroprogestatifs sont aussi à prendre en compte.

La prise de contraceptifs oraux double la concentration en TBG et TBPA. Cet effet est aussi noté lors de la prise d'estrogènes indiqués dans le traitement des cancers (64).

Dans certains cas, on note une augmentation de T4 totale parallèle à l'augmentation de TBG ; de ce fait, le taux de T4 libre ne variera pas et n'induera pas d'hypothyroïdie.

Une étude a été réalisée : elle consiste à comparer le taux de T4 totale chez des femmes recevant des œstrogènes ou des œstrogènes et progestatifs et les taux de T4 totale chez des femmes ne recevant que des progestatifs. Une conclusion a été donnée : la modification de TBG ne se voit que chez les femmes prenant des œstrogènes ou des œstrogènes et progestatifs (27).

Ces effets sur la TBG peuvent être corrélés avec ceux notés lors de la grossesse.

Au cours de la grossesse, des modifications importantes surviennent nécessitant une adaptation de la fonction thyroïdienne maternelle.

Essentiellement, il s'agit d'une augmentation importante du taux circulant de TBG, secondaire à l'hyperœstrogénie physiologique. La TBG augmente de façon importante suite à une augmentation de sa production hépatique. On assiste en même temps à une élévation des taux de T3 et T4 totales.

Cependant, certains scientifiques affirment que les taux d'hormones libres diminuent ; ceci amène les taux à leur limite inférieure donc sans conséquence clinique (59).

#### III-3-1-2-Le tamoxifène

Le tamoxifène est un composé utilisé dans le traitement du cancer du sein. Ce composé pourrait augmenter le taux de TBG (64).

Cependant, cette augmentation est parallèle à l'augmentation de T4 totale et T3 totale, sans augmentation de T3 et T4 libres.

Le tamoxifène ne devrait donc pas entraîner d'hypothyroïdie (57).

#### III-3-1-3-Autres médicaments

Le clofibrate et le 5-fluoro-uracile sont susceptibles d'induire une augmentation du taux de TBG, accompagnée d'une augmentation de T4 totale, donc sans incidence sur la fonction thyroïdienne (57).

D'autres substances sont susceptibles d'induire les mêmes effets : l'héroïne et la méthadone. Les travaux effectués ne permettent pas d'émettre une conclusion très claire (57).

### **III-3-2-Diminution du taux de TBG et TBPA**

Cette diminution du taux des protéines transporteuses est due :

- aux androgènes et anabolisants,
- aux glucocorticoïdes à forte dose,
- à l'asparaginase.

En ce qui concerne les androgènes et les anabolisants, peu de renseignements sont donnés. Seulement quelques cas ont été signalés.

L'asparaginase est un antileucémique extrait d'*Escherichia Coli* ; elle a provoqué une réduction importante du taux de TBG chez quelques patients (14).

Les glucocorticoïdes, seulement à forte dose, sont susceptibles d'induire une diminution de TBG et de TBPA qui sera responsable de l'altération des concentrations plasmatiques hormonales thyroïdiennes totales. Ce phénomène semble être mineur par rapport aux autres mécanismes d'action attribués aux glucocorticoïdes (60).

### **III-3-3-Inhibition compétitive**

L'inhibition compétitive est en fait une compétition entre les hormones thyroïdiennes T3 et T4 et certains médicaments en ce qui concerne leur fixation sur les protéines transporteuses.

Il en résulte un déplacement des hormones thyroïdiennes de leurs protéines de liaison ; ceci est dû au fait que les médicaments concernés ont une plus grande affinité pour ces protéines.

#### **III-3-3-1-Les anti-inflammatoires**

Seuls les anti-inflammatoires non stéroïdiens induisent ce type d'effet.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont fortement liés aux protéines sériques et lorsqu'on les administre, on note une libération et une augmentation de la fraction libre des médicaments pris de façon concomitante.

La conséquence est le phénomène de potentialisation de l'action des hormones thyroïdiennes (51).

Les anti-inflammatoires les plus connus pour induire ce type d'action sont les pyrazolés (phénylbutazone). Ils sont capables de provoquer un déplacement des hormones thyroïdiennes de leur site de liaison sur les protéines transporteuses (29).

### III-3-3-2-L'aspirine et ses dérivés salicylés

L'aspirine ou acide acétyl-salicylique et ses dérivés se lient compétitivement aux protéines de transport majorant transitoirement les formes libres de T3 et T4. Mais, un réajustement des concentrations hormonales s'établit en quelques jours, si bien que ces déplacements n'ont ordinairement pas de conséquence clinique (57).

Ce type d'effet ne s'observe que pour des doses élevées d'aspirine (29).

### III-4-ACTION SUR LA PENETRATION CELLULAIRE

Ce mécanisme a été soulevé mais n'est pas très exploité. Ceci est dû au fait que les médicaments impliqués agissent par d'autres mécanismes qui semblent majeurs en comparaison à celui-ci.

L'amiodarone réduit la pénétration intracellulaire des hormones. Cet effet a été démontré dans les cultures cellulaires et chez l'homme (57, 40).

La diphényl-hydantoïne, certains anti-inflammatoires, le propranolol et les agents de contraste radiographique sont susceptibles d'engendrer une diminution ou une inhibition de la pénétration cellulaire des hormones thyroïdiennes. Pour ces médicaments, ce mécanisme reste cependant mineur (57).

### III-5-ACTION SUR LE METABOLISME INTRACELLULAIRE

#### III-5-1-Inhibition de la conversion de T4 en T3

##### III-5-1-1-Les thiouraciles

Le benzylthiouracile est un antithyroïdien de synthèse utilisé dans le traitement de l'hyperthyroïdie.

La base de ce composé est la thiourée.

Les antithyroïdiens sont utilisés car ils se lient à la peroxydase thyroïdienne et donc ils entrent en compétition avec l'iode. De ce fait, ils entraînent une hypothyroïdie.

Un autre effet est attribué aux thiouraciles : ils agissent sur la désiodation de la T4 en T3 : celle-ci sera diminuée (57).

Cet effet sera mis à profit, en cas d'hyperthyroïdie avec surcharge iodée.

##### III-5-1-2-Les glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes peuvent avoir un effet identique à celui des thiouraciles : ceci se produit seulement quand ils sont administrés à forte dose (57).

Les glucocorticoïdes exercent un effet important au niveau du métabolisme intracellulaire des iodothyronines.

Il a été démontré qu'ils inhibent la 5' désiodase qui permet la transformation de T4 en T3.

CHOPRA avait démontré cet effet : la dexaméthasone a été administrée (2 mg toutes les 6 heures pendant 24 heures) à quatre hypothyroïdiens recevant un traitement substitutif de T4, et à 8 hyperthyroïdiens basedowiens.

Après ceci, il a été noté une augmentation de rT3 et une diminution de T3. La chute de T3 était significative après environ 24 heures suivant le début de l'administration, et maximale après 30 heures et ceci dans les deux groupes étudiés (60).

### III-5-1-3-Le propranolol

Le propranolol est un bêta-bloquant non cardiosélectif qui existe sous deux formes : la forme lévogyre (L-propranolol) et la forme dextrogyre (D-propranolol).

Il peut être utilisé dans le traitement de l'hyperthyroïdie de façon à pallier les troubles cardiaques induits par cette pathologie. Il est associé à tous les types de traitement de l'hyperthyroïdie à la dose de 40 à 120 mg par jour.

Cependant, certaines personnes sont traitées par le propranolol pour des problèmes d'hypertension et les hypothyroïdies sont possibles aussi.

Au cours du traitement par le propranolol, la T4 subit peu de variations. Les taux de tri-iodothyronine (T3) chutent de manière significative, en même temps que les taux de rT3 (inactive) s'élèvent. Le mécanisme invoqué est une inhibition de conversion périphérique de T4 en T3 ou une inhibition de la 5'désiodase (55).

Cet effet a été démontré par une étude effectuée sur des patients hyperthyroïdiens et sur des patients euthyroïdiens.

Après étude des résultats, une observation a été effectuée : dans les deux cas, il a été noté un taux inchangé de T4 et une diminution significative de T3. La baisse de T3 est moins flagrante chez les patients euthyroïdiens que chez les patients hyperthyroïdiens (13).

D'autres études ont été effectuées. Il a été conclu que le propranolol abaisse la T3 plasmatique et augmente la rT3 de façon dose-dépendante. Ceci est dû au fait que le propranolol diminue le taux de production de T3, la clairance métabolique de rT3, ces deux événements étant dépendants de l'inhibition de la 5'désiodase par le propranolol. Les études amorcées sur d'autres bétabloquants n'ont pas apporté de résultat. Le propranolol serait le seul à pouvoir induire ce type d'effet (60).

### III-5-1-4-L'amiodarone

Outre le fait que l'amiodarone apporte une grande quantité d'iode à l'organisme lors de l'administration, un autre effet lui est attribué.

L'amiodarone interfère de façon constante avec le métabolisme périphérique en inhibant la 5' désiodase qui assure la conversion de T4 en T3 et le catabolisme de rT3. Il en résulte une élévation précoce mais souvent transitoire de la fraction libre de T4 (T4L), une diminution constante mais modérée de T3L et une augmentation de rT3 (40).

L'amiodarone réduit aussi l'épuration de T4 et de rT3 dont les clairances métaboliques sont réduites ( ). Il paraît vraisemblable que la diminution de T3 serait due à l'inhibition de la désiodase de type 1 (6).

#### III-5-1-5-Produits de contraste à élimination biliaire

Les produits de contraste à élimination biliaire sont utilisés pour opacifier les voies biliaires en vue d'un diagnostic (lithiase).

Ce type de produit apporte de l'iode et il diminue la clairance biliaire : ces deux effets contribuent à une hypothyroïdie qui est vérifiée lors de dosages thyroïdiens.

Le produit le plus connu est l'iopodate.

Le fait de diminuer la clairance entraînerait une inhibition de la conversion de T4 en T3. Le mécanisme n'est pas réellement élucidé ; d'autres ont noté des taux de rT3 très élevés (57, 65).

#### III-5-2-Augmentation de la clairance métabolique

Cet effet est souvent noté avec des médicaments appartenant à la classe des anti-épileptiques. Cependant, d'autres médicaments tels que la rifampicine entraînent cet effet. Dans tous les cas, ces médicaments sont des inducteurs enzymatiques. On classe parmi eux le phénobarbital, la carbamazépine, la diphenyl-hydantoïne, la primidone et la rifampicine (57).

Leur action sur la fonction thyroïdienne est due au fait qu'ils augmentent l'activité des enzymes microsomiques hépatiques agissant sur l'oxydation (transférases) impliquées dans le métabolisme hormonal. De ce fait, la glucurono-conjugaison hépatique et l'excrétion biliaire et fécale de l'hormone s'accroissent, ce qui augmente la clairance métabolique de la T4 (57).

Lors de l'administration de ces médicaments, il faudrait surveiller tous les signes pouvant être évocateurs d'hypothyroïdie.

En cas d'hypothyroïdie, on note, au cours des dosages des hormones thyroïdiennes, une diminution de T4, de rT3 mais le taux de T3 reste inchangé. Ceci est dû à une conversion augmentée de T4 en T3 (60).

### **III-6-ACTION SUR LA LIAISON AUX RECEPTEURS**

Certaines drogues sont susceptibles d'agir sur la liaison des hormones thyroïdiennes avec leurs récepteurs, ceci par un mécanisme de compétition. Seuls deux médicaments sont responsables de cette action : la diphényl-hydantoïne et l'amiodarone.

#### **III-6-1-La diphényl-hydantoïne ou phénytoïne**

La phénytoïne est capable de se lier aux récepteurs de la T3 des cellules hypophysaires : ceci a été démontré au niveau de l'antéhypophyse de rat *in vivo* et *in vitro* (cultures cellulaires). En revanche, cet effet n'a pas été établi au niveau des récepteurs périphériques. Par exemple, dans le foie, la phénytoïne déplace la T3 de ses récepteurs nucléaires mais s'avère incapable de favoriser les synthèses enzymatiques spécifiques (57).

#### **III-6-2-L'amiodarone**

L'amiodarone est la deuxième molécule pouvant induire ce type d'effet. L'amiodarone agit sur l'hypophyse, sur la thyroïde, sur le captage cellulaire, sur le métabolisme intracellulaire et maintenant nous allons montrer, en dernier lieu, qu'elle peut agir sur les récepteurs aux hormones thyroïdiennes.

Au niveau extra-thyroïdien, l'amiodarone va donc entraîner une diminution de fixation de la T3 sur les récepteurs nucléaires au niveau de l'hypophyse et sur les récepteurs des tissus périphériques (6, 49).

Lors d'études plus approfondies, on note que le blocage des récepteurs des hormones thyroïdiennes n'est pas dû à l'amiodarone elle-même mais à son métabolite essentiel, la déséthylamiodarone, qui bloquera les récepteurs cardiaques et hépatiques de la T3 (57).

### III-7-ACTION SUR L'ABSORPTION INTESTINALE

Il existe une grande variabilité inter-individuelle de la qualité de l'absorption digestive des hormones thyroïdiennes administrées par voie orale.

La colestyramine, le charbon végétal ou animal, les pansements gastro-intestinaux, les anti-acides et le sulfate de fer peuvent réduire l'efficacité des hormones thyroïdiennes en diminuant leur résorption intestinale (risque d'adsorption sur ces médicaments non absorbables). Le risque d'interférence sera d'autant plus important que la prise des deux médicaments sera rapprochée ou à plus forte raison, simultanée. Il importe donc d'espacer les prises orales d'une à deux heures (7).

En ce qui concerne le fer, l'ingestion de celui-ci diminue l'absorption des hormones thyroïdiennes et donc de ce fait, majore les besoins. Une telle interaction est suspectée en raison des radicaux phénol, carboxyl et aminé de la thyroxine capables de se lier au fer en formant un complexe insoluble *in vitro*, non absorbable.

Une démonstration expérimentale a été rapportée lors d'une supplémentation martiale chez 14 hypothyroïdiens dont la plupart ont présenté une élévation nette de TSH. En conséquence, chez l'hypothyroïdien traité, le traitement martial doit être administré au moins deux heures après l'administration de la thyroxine et le contrôle hormonal doit être renforcé (38).

La colestyramine a fait l'objet d'un certain nombre d'études et d'expériences. Les antithyroïdiens de synthèse corrigent les hyperthyroïdies avec un certain délai, du fait de la longue demi-vie de la thyroxine. L'idée d'ajouter de la colestyramine au traitement avait pour but de réduire le cycle entéro-hépatique des hormones thyroïdiennes.

A la dose de 8 à 16 g/jour pendant 14 jours, la colestyramine n'a pas modifié les taux sanguins d'hormones thyroïdiennes chez les sujets sains mais elle a permis de diminuer les taux d'hormones (de façon très minime) chez les hyperthyroïdiens.

Certains scientifiques semblent très sceptiques quant à cette conclusion (43).

La diphényl-hydantoïne est aussi susceptible de diminuer l'absorption intestinale de la T4 (60).

Après ces différentes constatations d'interférence entre l'absorption intestinale des hormones thyroïdiennes et certains médicaments, le pharmacien, lors de la dispensation des médicaments, devra donner un conseil de prise. Les hormones thyroïdiennes devront être administrées de façon décalée par rapport aux médicaments précités.

### **III-8-EFFET IMMUNO-MODULATEUR SUR LA THYROÏDE**

Certains médicaments entraînent des effets immunologiques sur la thyroïde. Après de nombreuses études, les soupçons qui pesaient sur l'amiodarone semblent s'avérer nuls. Cependant, d'autres médicaments induisent ces effets : le lithium, l'interféron- $\alpha$  et l'interleukine 2.

#### **III-8-1-L'amiodarone**

Au cours du traitement par l'amiodarone, il avait été suggéré que l'apport iodé important entraînerait la synthèse de la thyroglobuline riche en iode, qui serait plus antigénique.

Cependant, la majorité des études montrent que le traitement par l'amiodarone n'est pas associé à une augmentation significative de la présence des anticorps anti-microsomes. Ainsi, la détermination du taux des anticorps s'avère sans intérêt au cours d'un traitement par l'amiodarone (6, 40).

### **III-8-2-Le lithium**

L'hypothyroïdie est due aux effets que nous avons vus précédemment, mais elle peut être attribuée à son effet sur l'équilibre immunitaire. Chez des sujets traités par lithium, il existe une corrélation entre les taux d'anticorps anti-thyroïdiens et le développement d'une hypothyroïdie. Selon EMERSON, 29 % des patients avec des anticorps anti-thyroïdiens voient leur taux de TSH s'élever après 18 mois de traitement par lithium, alors que cette fréquence est de 2,7 % chez les patients qui ne sont pas traités par du lithium (11).

Le lithium entraîne une diminution du rapport entre lymphocytes suppresseurs et lymphocytes cytotoxiques. Nous notons également une stimulation de synthèse des immunoglobulines, et de l'interleukine 2 (21, 37).

### **III-8-3-L'interleukine 2**

L'interleukine 2 appartient aux cytokines : ce sont des polypeptides solubles synthétisés par des cellules activées (lymphocytes, monocytes, macrophages) ; ils jouent un rôle dans la croissance tumorale en stimulant la prolifération des lymphocytes T.

L'interleukine 2 est une glycoprotéine qui agit en différents points du système immunitaire (lymphocytes T, macrophages, lymphocytes B, cellules NK et LAK).

L'interleukine 2 est susceptible de réactiver des états immuno-immuns antérieurs, non évolutifs (psoriasis, polyarthrite rhumatoïde). Elle semble favoriser le développement d'une hypothyroïdie auto-immune chez les malades ayant des antécédents personnels ou familiaux de pathologie auto-immune (42).

### **III-8-4-L'interféron $\alpha$**

L'interféron  $\alpha$  fait aussi parti de la famille des cytokines. Il est produit par les leucocytes et il inhibe la réplication virale et la multiplication des cellules par modification du cycle cellulaire. Il a une action immuno-modulatrice par stimulation rétro-active des macrophages, modulation de la cytotoxicité directe et de la sécrétion des anticorps (42).

Des dysthyroïdies d'origine auto-immune ont été attribuées à l'interféron  $\alpha$  dès 1985. On peut décrire divers tableaux cliniques : l'hypothyroïdie, l'hyperthyroïdie, la thyroïdite (36).

L'hypothyroïdie est la plus fréquente et elle débute après deux mois à deux ans de traitement. Elle régresse ou non après arrêt du traitement.

L'hyperthyroïdie apparaît dès les premiers mois de traitement. Elle régresse après arrêt du traitement.

La présence d'anticorps anti-thyroïdiens avant traitement apparaît comme un facteur de risque mais cette complication peut survenir chez des patients initialement non porteurs d'anticorps (1, 26).

L'interféron induit l'apparition de nombreux auto-anticorps et d'anticorps anti-thyroïdiens (anti-thyroglobuline, anti-microsomes, anti-TPO). La prévalence des anticorps anti-récepteurs à la TSH semble plus faible mais ils ont été moins régulièrement recherchés.

Il n'y a pas de corrélation entre la dose d'interféron et l'apparition de dysthyroïdie, ce qui va contre l'hypothèse d'un effet toxique.

Compte tenu de l'extrême variabilité du délai d'apparition des dysthyroïdies, des présentations cliniques et de l'évolution, la surveillance devra être répétée durant le traitement par interféron  $\alpha$  et à distance de son interruption (53).

### **III-9-AUTRES MEDICAMENTS**

#### **III-9-1-La minocycline**

La minocycline est un antibiotique de la famille des tétracyclines. Elle peut entraîner des effets sur la thyroïde.

La minocycline est susceptible d'induire une coloration noire de la thyroïde, mais elle peut aussi inhiber la peroxydase qui est un composant essentiel de la synthèse thyroïdienne. Cet effet peut être comparable à l'effet du propyl-thiouracile.

Mais, la minocycline peut aussi inhiber l'iodation de la thyroglobuline.

De ce fait, nous pouvons donc conclure aux effets néfastes de la minocycline sur la fonction thyroïdienne (44).

### **III-9-2-Le sélénium**

Le sélénium est un élément actuellement utilisé comme anti-oxydant. Une carence en sélénium peut entraîner des troubles thyroïdiens.

La désiodase de type 1 est une séléno-protéine.

Les carences en sélénium ont été décrites en Chine et au Zaïre où prévaut en même temps une carence en iode. Lors de campagnes de supplémentation en iode, on a pu observer une absence de normalisation des hormones thyroïdiennes malgré l'apport iodé. En fait, ces patients présentaient, après supplémentation en iode, une T4 totale élevée, une T3 basse et une rT3 élevée. Une substitution en sélénium corrigeait toutes ces anomalies hormonales, indiquant donc bien que chez ces sujets, la déficience en sélénium était suffisante pour inhiber la synthèse de désiodase de type 1 et donc altérait la production de T3 à partir de T4 (57).

## CONCLUSION

Pour comprendre les troubles thyroïdiens induits par les médicaments, nous avons repris le mode de production et d'action des hormones thyroïdiennes. A l'état normal, la thyroïde sécrète la T3 et la T4 qui vont traverser le follicule thyroïdien pour passer dans la circulation sanguine. Une fois dans le courant sanguin, ces hormones seront prises en charge par les protéines transporteuses (essentiellement TBG), pour aller gagner les différents sites d'action.

En périphérie, la T4 donnera de la T3 par désiodation ainsi que la rT3 (inactive). Seules les formes libres (c'est-à-dire non liées aux protéines) seront actives.

Lors de suspicion d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie, le médecin demande un dosage de T4 et de TSH afin d'établir son diagnostic.

Cependant, après avoir analysé les résultats, le médecin ne doit pas négliger un éventuel traitement en cours du patient, car certains médicaments sont susceptibles d'induire ou de révéler un trouble thyroïdien.

Les médicaments les plus connus pour induire ce type de troubles sont : amiodarone, lithium, propranolol, substances iodées. D'autres seront moins mis en cause mais peuvent être responsables aussi : les estrogènes, les anti-inflammatoires, les médicaments inducteurs enzymatiques....

Comme nous l'avons analysé précédemment, chaque substance agit à un niveau donné.

A l'heure actuelle, les scientifiques se penchent sur la possible induction d'auto-immunité due à certains médicaments. L'interféron  $\alpha$ , l'interleukine 2 et le lithium sont responsables de ce type d'effet. En ce qui concerne l'amiodarone et l'iode, tout reste à prouver. Certains avancent que le phénobarbital serait également inducteur d'auto-immunité, mais la conclusion reste très incertaine.

Aujourd'hui, les travaux se poursuivent concernant les effets secondaires thyroïdiens. La liste des médicaments s'allonge. Les polyprescriptions sont source d'erreurs lors des dosages hormonaux. D'autre part, les sites d'action sont tellement divers et variés que l'interprétation s'avère très complexe.

**BIBLIOGRAPHIE**

- 1- ANONYME  
Dysthyroïdies et autres pathologies auto-immunes sous-interféron.  
La Revue Prescrire, 1994, Tome 14, n° 143 : 471-473.
- 2- ANONYME  
Guide d'utilisation du lithium.  
La Revue Prescrire, 1996, Tome 16, n° 166 : 709-713.
- 3- ANSANELLI-NAVES L., BORSON-CHAZOT F., SASSOLAS G.  
Perchlorate de Potassium dans le traitement de l'hyperthyroïdie avec surcharge iodée.  
Annales d'Endocrinologie, 1995, 56 : 277.
- 4- ARLOT S., MADEC A.M., MESMACQUE A., DEBUSSCHE X., LALAU J.D.,  
QUICHAUD J.,  
Hyperthyroïdie et traitement par le lithium.  
Revue Médecine Interne, 1987, n° 8 : 303-304.
- 5- BARTALENA L.  
Recent achievements in studies on thyroid hormone. Binding proteins.  
Endocrinol Revue, 1990, n° 11 : 47-64.
- 6- CARON P.,  
Effets de l'amiodarone sur la fonction thyroïdienne.  
La Presse Médicale, 1995, Tome 24, n° 37 : 1747-1751.
- 7- CATAU G.  
Principaux médicaments de la thyroïde.  
Actualités pharmaceutiques, 1990, n° 281 : 30-42.
- 8- CHANSON P.  
Les adénomes hypophysaires thyroïdiques. Aspects cliniques, évolution et traitement.  
La Presse Médicale, 1987, Tome 16 : 1644-1648.

- 9- CORVILAIN B, CONTEMPRE B., MOCKEL J., ERMANS A.M., DUMONT J.E.  
Autonomie thyroïdienne et goitre endémique.  
La Revue Française d'Endocrinologie Clinique.  
Nutrition et Métabolisme, 1997, Tome 38, n° 3 : 197-205.
- 10- DAIROU F.  
Hyperthyroïdies.  
La Gazette Médicale, 1990, Tome 97, n° 27 : 49-55.
- 11- DAUMERIE C.  
Effets du lithium sur la fonction thyroïdienne.  
Revue Française d'Endocrinologie Clinique.  
Nutrition et Métabolisme, 1997, Tome 38, n° 3 : 191-196.
- 12- FALLET C.  
Troubles de la thyroïde.  
Le Moniteur des Pharmacies, 1996, n° 2189 : 35-46.
- 13- FRANKLYN J.A., WILKINS M.R., WILKINSON R., RAMSDEN D.B.,  
SHEPPARD M.C.  
The effect of propranolol in circulating thyroid hormone measurements in thyrotoxic  
and euthyroid subjects.  
Acta endocrinologica, 1985, 106 : 351-355.
- 14- GARNICK M.B., LARSEN P.R.  
Acute deficiency of thyroxine-binding globulin during L.asparaginase therapy.  
New. Engl. J. Med., 1979, 301 : 252-253.
- 15- GAVARET J.M., NUNEZ J., CAHNMANN H.J.  
Formation of dehydroalamine residues during thyroid hormone synthesis of  
thyroglobuline.  
J. Biol. Chem., 1980, 255 : 5281-5285.

- 16- GHARIB H., ABOUD C.F.  
Primary idiopathic hypothalamic hypothyroidism.  
Am. J. Med., 1987, 83 : 171-174.
- 17- GRIMALDI A., SACHON C., BOSQUET F.  
Les diabètes : comprendre pour traiter.  
Techniques et documentation Lavoisier, 1993, ISBN, 2-85206 : 869.
- 18- HARJA I., LICATA A.A.  
Effects of amiodarone on thyroid function.  
Annals of internal médecine, 1997, 126 : 63-73.
- 19- JAFFIOL C., BALDET L., GACHEM M., MIROUZE J.  
Analyse évolutive de 165 cas de maladie de BASEDOW traités par de faibles doses d'iode.  
Annales d'Encrinologie, 1972, 33 : 148-150.
- 20- LARSEN P.R.  
Thyroid pituitary interaction : Feed back regulation of thyrotrophin secretion by thyroid hormones.  
N. England. J. Med., 1982, 306 : 23-32.
- 21- LAZARUS J.H.  
Effects of lithium on the thyroid gland.  
Pharmacotherapeutics of thyroid gland, 1997, 128 : 207-233.
- 22- LEFORT L.  
L'imagerie médicale.  
Le Moniteur des Pharmacies, 1997, n° 2335 : 35-46.
- 23- LEONARD J.L.  
Identification and structure analysis of iodothyronine deiodinases.  
The thyroid gland, 1990 : 286-305

- 24- LOO H., OLIE J.P., GAY C.  
Le déprimé et son lithium.  
Collection médecine et psychothérapie, Masson, 1989 : 81.
- 25- MALINSKY M.  
Mécanismes et explorations des thyrotoxicoses liées à une surcharge iodée.  
Médecine nucléaire, Imagerie fonctionnelle et métabolique, 1993, 17 : 167-183.
- 26- MEKKAKIA-BENHABIB G., MARCELLIN P., COLAS-LINHART N.,  
CASTEL-NAU C., BUYCK D., ERLINGER S., BOK B.  
Histoire naturelle des dysthyroïdies survenant sous interféron dans le traitement des  
hépatites C chroniques.  
Annales d'Endocrinologie (Paris), 1996, 57 : 419-427.
- 27- MIYAMOTO J.  
Sex steroids and thyroid function tests. The role of estrogen and progestogen.  
Int. J. Gynaecol. Obstetr., 1978, 16/1 : 28-33.
- 28- MULLER M.J., SEITZ H.J.  
Rapid and direct stimulation of hepatic gluconeogenesis by LT3 in the isolated-  
perfused rat liver.  
Life Science, 1980, 27 : 827-835.
- 29- NEIL J.L., GITTOES and JAYNE A. FRANKLYN.  
Drug induced thyroid disorders.  
Drug Safety, 1995, 13, 1 : 46-55.
- 30- NICOLET C.  
Hormones thyroïdiennes et anti-thyroïdiens de synthèse.  
L'Officinal, 1998, n° 44 : 14-16.

- 31- NUNEZ J., POMMIER J.,  
Formation of thyroid hormones.  
Vitam Horm, 1982 : 175-198.
- 32- OPPENHEIMER J.H., SCHWARTZ H.L., MARIASH C.N., KINLAW W.B.,  
WONG N.C., FREAKE H.C.  
Advances in our understanding of thyroid hormone action at the cellular level.  
Endocrinal Revue, 1987, n° 8 : 288-308.
- 33- PASCAL-VIGNERON V., LECLERE J.  
Hypothyroïdies.  
La Revue du Praticien, 1992, Tome 42, n° 3 : 346-350.
- 34- PISAREV M.A.  
Thyroid autoregulation.  
J. Endocrinol. Invest, 1985 : 475-484.
- 35- RODDE D.  
Effets indésirables : La face cachée des médicaments.  
Le Moniteur des Pharmacies, 1997, n° 2210 : 5 pages.
- 36- ROQUIER-CHARLES D.  
Les hépatites virales.  
Actualités pharmaceutiques, 1998, n° 362 : 5 pages.
- 37- SADOUL J.L., KEZACHIAN B., FREYCHET P.  
Thérapeutique par le lithium et hyperthyroïdie : pathologie causée ou facilitée par le  
lithium.  
Annales d'endocrinologie, 1993, 54 : 353-358.
- 38- SCHLIENGER J.L.  
Accroissement des besoins en thyroxine pour le sulfate de fer.  
La Presse Médicale, 1994, Tome 23, n° 10 : 492.

- 39- SCHLIENGER J.L.  
Hypothyroïdie.  
La Revue du Praticien, 1995, Tome 45, n° 5 : 635-639.
- 40- SCHLIENGER J.L., GRUNENBERGER F., PRADIGNAC A., GOICHOT B., SAPIN R.  
Amiodarone et fonction thyroïdienne.  
J. Med. Strasbourg, 1995, 26 : 232-235.
- 41- SCHLIENGER J.L., WEMEAU J.L.  
Exploration des dysfonctions thyroïdiennes liées à l'iode.  
Médecine nucléaire, Imagerie fonctionnelle et métabolique, 1993, 17 : 167-183.
- 42- SIBERT L., PLANET M., KUHN J.M., ANNOOT M., BOILLOT B., GRISE P.  
Hypothyroïdie et immunothérapie par interféron ou interleukine pour adénocarcinome rénal métastaté.  
Progrès en Urologie, 1994, 4 : 582-587.
- 43- STRAUCH G.  
Cholestyramine et hyperthyroïdie.  
La Lettre du Pharmacologue, 1991 , vol. 5, n° 8 : 280-281.
- 44- TAUROG A., DORRIS M.L., DOERGE D.R.  
Minocycline and the thyroid : anti-thyroid effects of the drug and the role of thyroid peroxidase in minocycline-induced black pigmentation of the gland.  
Thyroid, 1996, 6, 3 : 211-219.
- 45- TUTTLEBEE J.W., MARSDEN J.T.  
Thyroid function in oral contraception is there cyclic variation ?  
I.R. Med. J., 1983, 76/2 : 80-81.
- 46- VOUGHT R.L., BROWN F.A., WOLFF J.  
Erythrosine : an adventitious source of iodide.  
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1972, 34 : 747.

- 47- WEMEAU J.L.  
Hyperthyroïdie.  
La Revue du Praticien, 1995, Tome 42, n° 7 : 897-906.
- 48- WEMEAU J.L.  
Mécanismes et exploration des hypothyroïdies liées à l'iode.  
Médecine nucléaire, Imagerie fonctionnelle et métabolique, 1993, 17 : 167-183.
- 49- WEMEAU J.L., LEJEUNE P., DEVEMY F ;  
Mécanismes des dysfonctions thyroïdiennes liées à l'amiodarone. Implications sur leur pronostic et les choix thérapeutiques.  
Revue Française d'Endocrinologie, 1995, n° 36 : 121-133.
- 50- WOLFF J.  
Excess iodide inhibits the thyroid by multiple mechanisms.  
Adv. Exp. Med. Biol., 1989, 261 : 211-244.

## OUVRAGES CONSULTÉS

- 51- AVOUAC B., CHEVALIER X., LARGET-PIET B.  
Anti-inflammatoires non stéroïdiens.  
Editions Techniques. Encycl. Med. Chir. (Paris), Therapeutique, 1993, 25156  
A10 : 10 pages.
- 52- BONIN J.J.  
Variations de l'hormonémie thyroïdienne dues à certains médicaments.  
Th. Univ. Pharm. Limoges, 1984, n° 70.
- 53- COMMUNICATION DES LABORATOIRES LIPHA SANTE  
Interféron  $\alpha$  et dysthyroïdie.  
Editions Terre Neuve 10/97 : 6 pages.
- 54- COMMUNICATION DES LABORATOIRES LIPHA SANTE  
sur LEVOTHYROX\* :  
La thyroïde et Levothyrox\*.
- 55- COMMUNICATION DES LABORATOIRES ZENECA PHARMA  
sur ALVOCARDYL\*.
- 56- GUILLEVIN Loic.  
Pathologie iatrogène.  
Edition MASSON, Paris, 1993 : 448 pages.
- 57- LECLERE J., ORGIAZZI J., ROUSSET B., SCHLIENGER J.L., WEMEAU J.L.  
La Thyroïde, Paris, Expansion scientifique, 1992 : 573 pages.
- 58- LEGER A.F.  
Structure et physiologie thyroïdiennes.  
Editions Techniques, Encycl. Med. Chir. (Paris), Endocrinologie, Nutrition, 10002  
B10, 1991 : 12 pages.

- 59- MOSNIER-PUDAR H., LUTON J.P.  
Thyroïde et grossesse.  
Editions Techniques, Encycl. Med. Chir. (Paris),  
Endocrinologie, Nutrition, 1993, 10010 A10, 5 pages.
- 60- PEHUET-FIGONI M.  
Premier symposium du club thyroïde.  
Ed. Terre Neuve, 01/1990 : 71 pages.
- 61- PERLEMUTER L.  
Hyperthyroïdies.  
Impact Internat, 1994.
- 62- PERLEMUTER L.  
Hypothyroïdie de l'adulte.  
Impact Internat, 1994.
- 63- PERLEMUTER L., WALLIGORA J.  
Cahiers d'anatomie. Edition MASSON, 3<sup>ème</sup> édition. Paris, 1985 : 79 pages.
- 64- ROGER P., TABARIN A.  
Exploration fonctionnelle de la glande thyroïde.  
Encycl. Med. Chir. Glandes Nutrition, 1989, 10002 E10, 3 : 7 pages.
- 65- DICTIONNAIRE VIDAL 1997 et 1998.

## TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION .....	p 10
<b>I-ANATOMIE DE LA GLANDE THYROÏDE ET BIOSYNTHESE DES HORMONES THYROÏDIENNES.....</b>	
I-1-ANATOMIE DE LA GLANDE THYROÏDE .....	p 11
I-1-1-Morphologie et localisation .....	p 11
I-1-1-1-Morphologie .....	p 11
I-1-1-2-Localisation .....	p 11
I-1-1-3-Aspect et dimension .....	p 11
I-1-2-Innervation .....	p 14
I-1-3-Vascularisation .....	p 14
I-1-3-1-Réseau artériel .....	p 14
I-1-3-2-Réseau veineux .....	p 14
I-1-3-3-Réseau lymphatique .....	p 15
I-1-4-Histologie de la glande .....	p 15
<b>I-2-BIOSYNTHESE DES HORMONES THYROÏDIENNES .....</b>	
I-2-1-Molécules support de la synthèse .....	p 18
I-2-1-1-Iode .....	p 18
a) Apport iodé.....	p 18
b) Captation des iodures .....	p 19
I-2-1-2-La thyroglobuline = la prohormone thyroïdienne ...	p 20
I-2-1-3-La thyropéroxydase = enzyme clé de l'hormonogénèse .....	p 20
I-2-1-4-Le système générateur de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> .....	p 20
I-2-1-5-Le follicule thyroïdien .....	p 21

I-2-2-Biosynthèse des hormones thyroïdiennes .....	p 21
I-2-2-1-Le mécanisme d'iodation .....	p 23
I-2-2-2-La réaction de couplage .....	p 24
a) Le mécanisme .....	p 24
b) Rôle de l'iodure = effet WOLFF CHAIKOFF .....	p 25
I-2-2-3-Endocytose et transport intracellulaire de la thyroglobuline.....	p 25
a) Macropinocytose .....	p 25
b) Micropinocytose .....	p 25
c) Différenciation entre macropinocytose et micropinocytose .....	p 26
I-2-2-4-Protéolyse de la thyroglobuline et sécrétion des hormones thyroïdiennes .....	p 27
a) Clivage protéolytique de la prohormone .....	p 27
b) Devenir des produits de la protéolyse et libération des T3 et T4 libres .....	p 27
I-2-3-Transport plasmatique des hormones thyroïdiennes .....	p 29
I-2-3-1-La TBG : Tyrosin Binding Globulin.....	p 29
I-2-3-2-La transthyrétine ou Tyrosin Binding Pre-Albumin ou TBPA .....	p 30
I-2-3-3-L'albumine .....	p 30
I-2-3-4-Les lipoprotéines .....	p 30
I-2-4-Catabolisme des hormones thyroïdiennes .....	p 31
I-2-4-1-Produits du catabolisme .....	p 31
I-2-4-2-Enzymes responsables de la monodésiodation .....	p 33
I-2-4-3-Elimination des produits de dégradation .....	p 33
I-2-5-Régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes .....	p 34
I-2-5-1-Axe hypothalamo-hypophysaire .....	p 34
I-2-5-2-Rôle régulateur de l'iodure .....	p 34

**II-PATHOLOGIES THYROÏDIENNES :****HYPOTHYROÏDIE – HYPERTHYROÏDIE** ..... p 36

## II-1-MECANISME D’ACTION DES HORMONES

THYROÏDIENNES ..... p 36

II-1-1-Action sur les récepteurs nucléaires ..... p 36

II-1-1-1-Structure des RT3 ..... p 36

a) Domaine C de liaison à l’ADN ..... p 37

b) Domaine E/F ..... p 37

c) Autres domaines ..... p 37

II-1-1-2-Fonctionnement des récepteurs RT3 ..... p 37

II-1-2-Action sur les récepteurs extranucléaires ..... p 39

II-2-EFFETS DES HORMONES THYROÏDIENNES ..... p 39

II-2-1-Croissance et développement du système nerveux ..... p 39

II-2-2-Effets métaboliques ..... p 40

II-2-2-1-Thermogénèse ..... p 40

II-2-2-2-Effets sur le métabolisme lipidique ..... p 40

II-2-2-3-Effets sur le métabolisme des hydrates de  
carbone ..... p 40

II-2-2-4-Effets sur le métabolisme protéique ..... p 41

II-2-2-5-Action sur le squelette ..... p 41

II-2-3-Effets viscéraux des hormones thyroïdiennes..... p 41

II-2-3-1-Muscles et cœur ..... p 41

II-2-3-2-Autres effets viscéraux ..... p 42

II-3-HYPOTHYROÏDIE .....	p 43
II-3-1-Définition et physiopathologie .....	p 43
II-3-2-Etiologies .....	p 43
II-3-2-1-Hypothyroïdie primitive ou périphérique .....	p 43
a) Hypothyroïdie d'involution .....	p 43
b) Thyroïdite chronique de HASHIMOTO .....	p 43
c) Hypothyroïdie post thérapeutique .....	p 44
d) Hypothyroïdie médicamenteuse .....	p 44
e) Autres étiologies primitives .....	p 45
II-3-2-2-Hypothyroïdies secondaires.....	p 46
a) Insuffisance sécrétoire en TSH .....	p 46
b) Absence d'efficacité de la TSH sur son récepteur .....	p 46
II-3-3-Diagnostic de l'hypothyroïdie.....	p 46
II-3-3-1-Manifestations cliniques .....	p 46
a) Interrogatoire .....	p 46
b) A l'inspection .....	p 47
c) A l'examen clinique .....	p 47
d) Signes neurologiques .....	p 47
e) Signes cutanéomuqueux et phanériens .....	p 47
f) Signes musculaires .....	p 48
g) Signes cardiaques et digestifs .....	p 48
II-3-3-2-Diagnostic paraclinique .....	p 48
a) Perturbations hormonales .....	p 48
b) Explorations complémentaires .....	p 49
II-3-4-Traitement de l'hypothyroïdie.....	p 49
II-3-4-1-Moyens thérapeutiques .....	p 49
II-3-4-2-Modalités du traitement .....	p 50

II-3-4-3-Surveillance .....	p 50
II-3-5-Coma myxœdémateux .....	p 50
II-3-5-1-Diagnostic .....	p 51
II-3-5-2-Diagnostic biologique .....	p 51
II-3-5-3-Traitement .....	p 51
II-3-5-4-Evolution .....	p 52
II-3-6-Hypothyroïdie : l'indispensable .....	p 52
II-3-6-1-Définition .....	p 52
II-3-6-2-Clinique .....	p 52
II-3-6-3-Formes cliniques principales .....	p 52
II-3-6-4-Traitement .....	p 53
II-4-HYPERTHYROÏDIE .....	p 54
II-4-1-Etiopathogénie .....	p 54
II-4-1-1-La maladie de BASEDOW .....	p 54
II-4-1-2-Le nodule toxique .....	p 55
II-4-1-3-Hyperthyroïdie induite par l'iode .....	p 55
II-4-1-4-Hyperthyroïdie des thyroïdites .....	p 56
II-4-1-5-Hyperthyroïdies centrales .....	p 56
II-4-1-6-Hyperthyroïdies liées aux tumeurs .....	p 56
II-4-1-7-Thyrotoxicoses factices .....	p 57
II-4-2-Diagnostic de l'hyperthyroïdie .....	p 57
II-4-2-1-Diagnostic général .....	p 57
a) Signes cliniques .....	p 57
b) Explorations complémentaires .....	p 58
II-4-2-2-Diagnostic étiologique .....	p 58
a) Maladie de BASEDOW .....	p 58
b) Nodule toxique de PLUMMER .....	p 60

c) Hyperthyroïdies induites par l'iode .....	p 61
d) Hyperthyroïdies des thyroïdites .....	p 61
e) Hyperthyroïdies centrales .....	p 61
f) Thyrotoxicoses factices .....	p 61
II-4-3-Traitement de l'hyperthyroïdie .....	p 62
II-4-3-1-Thérapeutiques symptomatiques .....	p 62
a) Repos .....	p 62
b) Béta-bloquants .....	p 62
c) Les anxiolytiques .....	p 62
II-4-3-2-Thérapeutiques à visée thyroïdienne .....	p 63
a) Traitement médical.....	p 63
b) Traitement chirurgical .....	p 64
c) Traitement par l'iode radioactif .....	p 65
II-4-3-3-Indications thérapeutiques selon le type d'hyperthyroïdie .....	p 65
a) Maladie de BASEDOW .....	p 65
b) Nodule toxique .....	p 67
c) Goitre multinodulaire hétérogène secondairement toxique .....	p 67
d) Hyperthyroïdies induite par l'iode.....	p 67
e) Hyperthyroïdies des thyroïdites .....	p 67
f) Hyperthyroïdies centrales .....	p 68
g) Hyperthyroïdies des tumeurs .....	p 68
h) Thyroïdites factices .....	p 68
II-4-4-Hyperthyroïdie : l'indispensable .....	p 68
II-4-4-1-Définition .....	p 68
II-4-4-2-Signes de thyrotoxicose .....	p 68
II-4-4-3-Formes cliniques principales .....	p 69

### III-INFLUENCE DES MEDICAMENTS SUR LA FONCTION THYROÏDIENNE .....

.....	p 70
III-1-ACTION SUR L'HYPOPHYSE THYREOTROPE .....	p 70
III-1-1-Action freinatrice .....	p 71
III-1-1-1-La dopamine .....	p 71
III-1-1-2-Les glucocorticoïdes .....	p 71
III-1-1-3-La somatostatine et ses analogues .....	p 72
III-1-1-4-Les inhibiteurs calciques .....	p 72
III-1-1-5-Les hormones thyroïdiennes .....	p 72
III-1-1-6-Commentaire .....	p 73
III-1-2-Action stimulante .....	p 73
III-1-2-1-Les amphétamines .....	p 73
III-1-2-2-Les contraceptifs oraux .....	p 74
III-1-2-3-L'amiodarone .....	p 74
III-2-ACTION SUR LA THYROÏDE .....	p 74
III-2-1-Ralentissement de la fonction thyroïdienne .....	p 74
III-2-1-1-Le perchlorate de potassium .....	p 75
III-2-1-2-Le nitroprussiate de sodium .....	p 76
III-2-1-3-Le lithium .....	p 76
a) Rétention d'iode dans la thyroïde .....	p 77
b) Effets intrathyroïdiens .....	p 77
c) Effets sur la sécrétion hormonale thyroïdienne ....	p 77
d) Conclusion .....	p 78
III-2-1-4-L'iode .....	p 78
a) Régulation de l'apport iodé .....	p 78
b) Mécanisme de l'hypothyroïdie liée à l'iode .....	p 78
c) Facteurs de surcharge iodée .....	p 79

d) Le chef le file des agents de surcharge iodée :	
l'amiodarone .....	p 79
e) Cas particulier : l'érythrosine .....	p 82
III-2-2-Stimulation de la thyroïde .....	p 82
III-2-2-1-Le lithium .....	p 82
III-2-2-2-L'iode .....	p 86
a) Thyrotoxicose sur une pathologie thyroïdienne préalable .....	p 86
b) Thyrotoxicose sur thyroïde normale .....	p 87
c) Commentaire .....	p 87
d) Hyperthyroïdie induite par une supplémentation iodée dans les zones carencées en iode .....	p 87
III-3-ACTION SUR LES PROTEINES DE TRANSPORT .....	p 88
III-3-1-Augmentation du taux de TBG et TBPA .....	p 88
III-3-1-1-Les estrogènes .....	p 88
III-3-1-2-Le tamoxifène .....	p 89
III-3-1-3-Autres médicaments .....	p 89
III-3-2-Diminution du taux de TBG et TBPA .....	p 90
III-3-3-Inhibition compétitive .....	p 90
III-3-3-1-Les anti-inflammatoires .....	p 90
III-3-3-2-L'aspirine et ses dérivés salicylés .....	p 91
III-4-ACTION SUR LA PENETRATION CELLULAIRE .....	p 91
III-5-ACTION SUR LE METABOLISME INTRACELLULAIRE .....	p 92
III-5-1-Inhibition de la conversion de T4 en T3 .....	p 92
III-5-1-1-Les thiouraciles .....	p 92

III-5-1-2-Les glucocorticoïdes .....	p 92
III-5-1-3-Le propranolol .....	p 93
III-5-1-4-L'amiodarone .....	p 93
III-5-1-5-Produits de contraste à élimination biliaire .....	p 94
III-5-2-Augmentation de la clairance métabolique .....	p 94
III-6-ACTION SUR LA LIAISON AUX RECEPTEURS .....	p 95
III-6-1-La diphenyl-hydantoïne .....	p 95
III-6-2-L'amiodarone .....	p 95
III-7-ACTION SUR L'ABSORPTION INTESTINALE .....	p 96
III-8-EFFET IMMUNO-MODULATEUR SUR LA THYROÏDE .....	p 97
III-8-1-L'amiodarone .....	p 97
III-8-2-Le lithium .....	p 98
III-8-3-L'interleukine 2 .....	p 98
III-8-4-L'interféron $\alpha$ .....	p 98
III-9-AUTRES MEDICAMENTS .....	p 99
III-9-1-La minocycline .....	p 99
III-9-2-Le sélénium .....	p 100
<b>CONCLUSION</b> .....	p 101
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	p 102

BON A IMPRIMER N° 19

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

**RESUME :**

La thyroïde est une petite glande, mais qui présente une grande complexité. Toute anomalie peut entraîner des troubles importants qui se répercutent sur l'organisme.

On pourra donc déceler une hypothyroïdie ou une hyperthyroïdie lors des dosages hormonaux.

Cependant, certains médicaments peuvent induire ce type de troubles.

Les glucocorticoïdes, la dopamine, la somatostatine, les hormones thyroïdiennes auront une action freinatrice sur l'hypophyse, tandis que les contraceptifs oraux, les amphétamines ou l'amiodarone auront une action stimulatrice.

La fonction thyroïdienne peut être ralentie ou stimulée par le lithium, l'iode, l'amiodarone.

Les hormones thyroïdiennes sont amenées sur leur site d'action grâce à des protéines de transport. Des fluctuations de ces protéines sont parfois découvertes lors de l'administration d'estrogènes, de tamoxifène, de 5 fluoro-uracile, d'androgènes, de glucocorticoïdes à forte dose. Parfois, une compétition de fixation est mise en œuvre entre les hormones thyroïdiennes et les anti-inflammatoires ou l'aspirine.

Un mécanisme mineur est évoqué : la diminution de pénétration cellulaire des hormones thyroïdiennes. L'amiodarone, la diphénylhydantoïne, certains anti-inflammatoires, le propranolol et les agents de contraste radiographiques induisent cet effet.

Les thiouraciles, les glucocorticoïdes, le propranolol, l'amiodarone et les produits de contraste radiologiques inhibent la conversion de T4 en T3, tandis que les inducteurs enzymatiques augmentent la clairance métabolique des hormones thyroïdiennes.

D'autres effets sont : la modification de la liaison aux récepteurs ainsi que l'action des médicaments sur l'absorption intestinale des hormones thyroïdiennes.

De nos jours, d'autres voies sont recherchées : le phénomène immunomodulateur sur la thyroïde. Certaines drogues, telles que l'amiodarone, le lithium, l'interleukine 2, l'interféron  $\alpha$ , provoquent des processus auto-immuns à l'origine de troubles thyroïdiens.

**MOTS-CLES :**

- Hypothyroïdies.
- Hyperthyroïdies.
- Médicaments.

**JURY :** Président : M. le Professeur Jacques BUXERAUD.  
Juges : M. Francis COMBY, Maître de Conférences.  
M. Bernard de la BURGADE, Pharmacien.  
M. Benoît CHARPENTIER, Docteur en Pharmacie.