



Université sidi Mohammed ben Abdellah
Faculté de Médecine et de Pharmacie
Fès



DYSTHYROIDIES ET MEDICAMENTS

A PROPOS DE 50 CAS

Mémoire présenté par :

Docteur Lahlou Asmae

Née le 09/11/1985 à Fès

Pour l'obtention du diplôme national de spécialité :
ENDOCRINOLOGIE DIABETOLOGIE ET MALADIES
METABOLIQUES

Sous la direction de :

Professeur EL OUAHABI HANAN

Session Mai - Juillet 2017

RESUME

A côté des causes auto-immunes et génétiques, de nombreux médicaments peuvent interférer avec les hormones thyroïdiennes et/ou altérer le fonctionnement de la glande thyroïde.

De ce fait, nous avons réalisé une étude rétrospective, descriptive et analytique, concernant 50 patients, ayant consultés à notre service, de janvier 2009 à décembre 2016, pour une thyropathie iatrogène.

L'objectif de notre travail, est de déterminer le profil épidémiologique, clinique, biologique, radiologique, thérapeutique et évolutif des dysfonctions thyroïdiennes d'origine médicamenteuse.

L'âge de nos patients variait entre 24 ans et 80 ans avec une moyenne de 51.5 ± 15.18 ans et une prédominance féminine (56% des cas). Une dysfonction thyroïdienne secondaire à : une surcharge iodée était notée dans 58% des cas, une prise d'interféron dans 22% des cas, une prise de sunitinib dans 12% des cas et à d'autres médicaments dans 8% des cas.

Chez les patients qui étaient mis sous médicaments responsable d'une surcharge iodée (amiodarone chez 28 cas et un produit de contraste iodé chez un seul cas), une hyperthyroïdie était notée dans 62.1% des cas, alors qu'une hypothyroïdie dans seulement 37.9% des cas. L'arrêt du médicament en cause était noté chez 58.6% des cas, alors qu'un traitement médical était indiqué dans 75.8% des cas et une irothérapie dans un cas. L'évolution était marquée par l'obtention de l'euthyroïdie dans 79% des cas.

Chez les patients qui étaient mis sous interféron, le bilan thyroïdien était en faveur d'une hyperthyroïdie dans 45.5% des cas, d'une hypothyroïdie dans 36.3% des cas et d'une thyroïdite sans dysthyroïdie dans seulement 18.2% des cas. Un traitement médical était indiqué dans 54.5% des cas et un traitement chirurgical dans un cas. L'évolution était marquée par l'obtention de l'euthyroïdie dans 75% des cas.

Tous les patients qui étaient mis sous sunitinib, avaient présenté une hypothyroïdie et avaient été mis sous L-thyroxine à une dose moyenne de 102µg/j (soit 1.79 µg/kg/j) avec une bonne évolution.

Les anomalies thyroïdiennes notées chez les autres patients, étaient :

- Une hypothyroïdie secondaire au lithium chez une patiente suivie pour dépression et au quetiapine chez une autre suivie pour trouble bipolaire.
- Une augmentation des besoins en L-thyroxine sous carbamazépine et phénobarbital chez une patiente suivie pour épilepsie et ayant comme antécédent une thyroïdectomie totale.
- Une diminution de la TSH sous glucocorticoïde chez une patiente suivie pour hépatite auto-immune.

Ainsi, l'amiodarone et l'interféron sont les principales causes des thyroïdites iatrogènes. Un bilan thyroïdien clinique et biologique s'impose avant la prescription de ces médicaments avec une surveillance régulière au cours du traitement.

PLAN

RESUME	2
INTRODUCTION	11
PARTIE THEORIQUE.....	13
A. Thyroïdopathies liées à la surcharge iodée :	14
1. Physiopathologie :	14
2. Amiodarone :	15
3. Produits de contraste iodés :	24
4. Autres Médicaments pouvant induire une surcharge iodée :	26
B. Thyroïdopathies liées à l'interféron :	27
1. Physiopathologie :	27
2. Formes cliniques :	28
3. Prise en charge :	31
C. Thyroïdopathies liées aux inhibiteurs de la tyrosine kinase :	33
1. Mécanismes physiopathologiques :	33
2. Surveillance de la fonction thyroïdienne et prise en charge :	34
D. Thyroïdopathies liées au Lithium :	35
1. Hypothyroïdie :	35
2. Hyperthyroïdie :	36
E. Thyroïdopathies liées à d'autres médicaments :	38
1. Quétiapine :	38
2. Carbamazépine et phénobarbital :	38
3. Glucocorticoïdes :	39
PARTIE PRATIQUE.....	40
A. Objectif de l'étude :	41
B. Matériels et méthodes :	41
C. Résultats :	42
I. Premier groupe : Patients sous médicaments responsable d'une surcharge iodée.	43
1. Les données de l'interrogatoire.....	43
2. Les données de l'examen clinique.....	45
3. Les données des examens paracliniques.....	47
4. Le diagnostic retenu :	50

5.	La prise en charge thérapeutique.....	54
6.	L'évolution	55
II.	Deuxième groupe : Patients sous interféron.	56
1.	Les données de l'interrogatoire.....	57
2.	Les données de l'examen clinique.....	58
3.	Les données des examens paracliniques.....	60
4.	Le diagnostic retenu :	63
5.	La prise en charge thérapeutique.....	67
6.	L'évolution	68
III.	Troisième groupe : Patients sous sunitinib.	69
1.	Les données de l'interrogatoire.....	69
2.	Les données de l'examen clinique.....	71
3.	Les données des examens paracliniques.....	73
4.	Le diagnostic retenu :	75
5.	La prise en charge thérapeutique.....	75
6.	L'évolution	76
IV.	Quatrième groupe : Patients sous autres médicaments.....	76
1.	Cas N° 1 :	76
2.	Cas N° 2 :	76
3.	Cas N° 3 :	77
4.	Cas N° 4 :	77
D.	Discussion :	78
1.	Thyroïdopathies liées à la surcharge iodée :	78
2.	Thyroïdopathies liées à l'interféron :	79
3.	Thyroïdopathies liées aux inhibiteurs de la tyrosine kinase :	80
4.	Thyroïdopathies liées au Lithium :	86
CONCLUSION.....		88
REFERENCES		90

Liste des figures :

Figure 1 :	Prise en charge des dysthyroïdies sous interféron	32
Figure 2 :	Différentes classes thérapeutiques responsables de dysthyroïdie chez nos patients	43
Figure 3 :	Répartition des malades du groupe 1 selon le sexe.....	44
Figure 4 :	Répartition des signes cliniques thyroïdiens chez les patients du groupe 1.....	46
Figure 5 :	Résultat du bilan hormonal chez les patients du groupe 1.	48
Figure 6 :	Résultat du bilan immunologique chez les patients du groupe 1.	49
Figure 7 :	Types de dysthyroïdies chez les patients du groupe 1.	51
Figure 8 :	L'évolution chez les patients du groupe 1.....	56
Figure 9 :	Répartition des malades du groupe 2 selon le sexe.....	57
Figure 10 :	Répartition des signes cliniques thyroïdiens chez les patients du groupe 2.....	59
Figure 11 :	Résultat du bilan hormonal chez les patients du groupe 2.	61
Figure 12 :	Résultat du bilan immunologique chez les patients du groupe 2.	62
Figure 13 :	Anomalies thyroïdiennes chez les patients du groupe 2.	64
Figure 14 :	L'évolution chez les patients du groupe 2.....	69
Figure 15 :	Répartition des malades du groupe 3 selon le sexe.....	70
Figure 16 :	Répartition des signes cliniques thyroïdiens chez les patients du groupe 3.....	72
Figure 17 :	Résultat du bilan hormonal chez les patients du groupe 3.	73
Figure 18 :	Résultat du dosage des Ac anti-TPO chez les patients du groupe 3.	74

Liste des tableaux :

Tableau 1 :	Variations normales du bilan thyroïdien sous amiodarone	17
Tableau 2 :	Caractéristiques des dysthyroïdies induites par l'amiodarone	23
Tableau 3 :	Médicaments pouvant induire une surcharge iodée	26
Tableau 4 :	Dose et durée de prise d'amiodarone chez nos patients.....	45
Tableau 5 :	Données de l'examen cervical chez les patients du groupe 1.	47
Tableau 6 :	Résultats de l'échographie cervicale chez les patients du groupe 1.....	50
Tableau 7 :	Anomalies thyroïdiennes chez les patients du groupe 1 selon les tranches d'âge.	52
Tableau 8 :	Anomalies thyroïdiennes chez les patients du groupe 1 selon le sexe.	53
Tableau 9 :	Anomalies thyroïdiennes chez les patients du groupe 1 selon la durée de prise d'amiodarone.	54
Tableau 10 :	Résultats du traitement médical prescrit chez les patients du groupe 1 pour hyperthyroïdie.	55
Tableau 11 :	Résultats du traitement médical prescrit chez les patients du groupe 1 pour hypothyroïdie.	55
Tableau 12 :	Données de l'examen cervical chez les patients du groupe 2.	60
Tableau 13 :	Résultats de l'échographie cervicale chez les patients du groupe 2.....	63
Tableau 14 :	Anomalies thyroïdiennes chez les patients du groupe 2 selon les tranches d'âge.	65
Tableau 15 :	Anomalies thyroïdiennes chez les patients du groupe 2 selon le sexe.	66

Tableau 16 :	Anomalies thyroïdiennes chez les patients du groupe 2 selon la durée de prise d'interféron.	67
Tableau 17 :	Résultats du traitement médical prescrit chez les patients du groupe 2.	68
Tableau 18 :	Données de l'examen cervical chez les patients du groupe 3.	72
Tableau 19 :	Résultats de l'échographie cervicale chez les patients du groupe 3.	75

INTRODUCTION

A côté des causes auto-immunes et génétiques, les dysthyroïdies médicamenteuses, ou iatrogènes représentent une entité non négligeable.

De nombreux médicaments peuvent interférer avec les hormones thyroïdiennes et/ou altérer le fonctionnement de la glande thyroïde ; c'est particulièrement le cas des substances iodées dont la plus connue est l'amiodarone. La liste des médicaments en cause ne cesse de croître. Leur connaissance est indispensable à une meilleure interprétation des dosages hormonaux. Parallèlement l'analyse du mécanisme des interférences a fait progresser la compréhension de la physiologie thyroïdienne.

Dans ce sens, on a mené une étude rétrospective permettant de mettre le point sur le profil épidémiologique des dysthyroïdies médicamenteuses, ainsi que de préciser les particularités cliniques, étiologiques de cette affection au Service d'Endocrinologie du CHU Hassan II de Fès. Ce travail compte deux volés :

Une partie théorique concernant un rappel sur :

- Les principales molécules incriminées dans la dysthyroïdie médicamenteuse ainsi que Les principaux mécanismes physiopathologiques
- Une description de la pathologie thyroïdienne (hyper et hypothyroïdie) liée à ses médicaments ainsi que la conduite à tenir devant ces troubles.

Et une partie réservée à l'analyse descriptive et à la discussion des dossiers des patients atteints d'une dysthyroïdie médicamenteuse.

PARTIE THEORIQUE

A. Thyroïdopathies liées à la surcharge iodée :

Plus de 300 préparations médicamenteuses contiennent de l'iode, mais le principal responsable de dysthyroïdies par surcharge iodée est l'amiodarone [1].

En fait, la thyroïde est capable de s'adapter à la surcharge iodée par des mécanismes multiples dont le principal est la diminution de l'organification de l'iode intra- thyroïdien avec un échappement secondaire. L'absence de cet effet est à l'origine de l'hyperthyroïdie induite par l'iode, alors qu'à l'inverse, sa persistance explique l'hypothyroïdie iodo-induite [1].

1. Physiopathologie :

L'iode libre sous forme d'iodures (I⁻) pénètre dans la glande thyroïde, modifie le métabolisme thyroïdien avec des conséquences possibles chez l'adulte, l'enfant et le nouveau-né.

En présence de quantités croissantes d'iode, la production thyroïdienne s'accroît jusqu'à un maximum, puis se réduit du fait d'un blocage de l'organification des iodures (effet Wolff-Chaikoff). Cette situation est ordinairement transitoire [2, 3].

Chez certains individus, tout particulièrement en cas d'anomalie mineure de la biosynthèse hormonale, de thyroïdite auto-immune, il n'y a pas d'échappement au blocage de l'organification. Survient alors une hypothyroïdie transitoire, parfois discrète (augmentation isolée de TSH), parfois plus franche (baisse de T4 libre, augmentation de TSH) [4].

A l'inverse, chez d'autres sujets survient une hyperthyroïdie. Celle-ci s'observe lorsque le parenchyme thyroïdien est remanié par des nodules fonctionnels dont l'activité s'accroît du fait de la disponibilité accrue en iode. Sur glande saine ou pathologique, l'excès d'iode est aussi susceptible de déterminer une dilacération de la structure vésiculaire, libérant le contenu hormonal dans la circulation (thyroïdite iodée) [5].

2. Amiodarone :

L'amiodarone est un antiarythmique de classe III dont la structure chimique est proche de celle des hormones thyroïdiennes, cette molécule est riche en iode (environ 37% d'iode par milligramme d'amiodarone) [6]. Compte tenu du fait que la dose quotidienne d'amiodarone utilisée varie entre 200 et 600 mg par jour, et que 10% de la molécule sont déiodinés (transformation en « iode libre ») quotidiennement au cours de la dégradation, environ 7 à 21 mg d'iode sont relâchés chaque jour dans la circulation sanguine. Cela correspond à 50-100 fois les besoins journaliers recommandés (150-200 µg d'iode par jour) [7, 8].

Par ailleurs, l'amiodarone est une molécule lipophile qui tend, avec ses métabolites, à s'accumuler à haute concentration dans le tissu adipeux, le foie, les poumons, le tissu cardiaque, les muscles ainsi que la thyroïde. Cet important volume de distribution, contribuant à une libération très progressive de l'amiodarone « stockée », explique la longue demi-vie d'élimination estimée à environ 50 jours (20-100 jours en fonction de la variabilité interindividuelle). Ces deux propriétés expliquent la persistance de la surcharge iodée allant de plusieurs mois à une année après l'arrêt du traitement [6].

a. Conséquences d'une surcharge iodée par l'amiodarone : [7, 9, 10]

L'amiodarone modifie le bilan thyroïdien de tous les patients ayant une thyroïde saine. Ces effets constants sont liés à la surcharge iodée.

Dans les dix premiers jours après l'introduction du traitement d'amiodarone, l'augmentation de la concentration d'iode plasmatique entraîne un afflux d'iode dans la cellule thyroïdienne, à l'origine d'un phénomène aigu, appelé *effet Wolff-Chaikoff*, visant à diminuer la concentration d'iode inorganique intracellulaire par :

- *Down regulation* du symporteur NIS, responsable de l'entrée d'iode dans la cellule thyroïdienne ;
- Inhibition de l'oxydation/organification de l'iode ;
- Diminution de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes (T4 et T3).

Durant cette première phase, on observe donc une diminution de la T4 et de la T3, ainsi qu'une élévation modérée de la thyroïdostimuline (TSH) ($< 20 \text{ mu/l}$).

Généralement, ce mécanisme est suivi après quelques jours d'un phénomène d'échappement (levée de l'effet Wolff-Chaikoff), qui survient lorsque la concentration d'iode inorganique intracellulaire diminue.

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

- Inhibition des déionidases de type I et II responsables de la conversion de T4 en T3 en périphérie (type I) et au niveau hypophysaire (type II) ;
- Inhibition du transport de la T4 dans le foie où elle est métabolisée et dégradée ;

- Blocage de la liaison de la T3 à son récepteur au niveau hypophysaire.

L'ensemble de ces mécanismes entraîne ainsi une diminution de la T3 et une élévation modérée de la T4. Cette dernière, conduit à la baisse, puis à la normalisation, de la TSH (élevée dans un premier temps suite à l'effet Wolff-Chaikoff). Durant cette phase, dont la durée est de moins de dix semaines, un dosage de la fonction thyroïdienne n'est généralement pas indiqué.

b. Variations normales de la fonction thyroïdienne sous amiodarone :

L'interprétation des dosages hormonaux au cours d'un traitement par amiodarone doit donc être prudente (tableau I).

La formule biologique normale d'un sujet sous amiodarone dans les 3 premiers mois est : T4 libre élevée, T3 libre basse ou normale basse, TSH modérément élevée [11, 12]. Une simple élévation de la T4 libre n'est pas synonyme d'hyperthyroïdie. La TSH se normalise secondairement et, après 3 mois de prise d'amiodarone, la TSH doit être normale.

	Durée du traitement par amiodarone	
	1– 3 mois	> 3 mois
T3 libre	Diminuée ou Normale basse	Normale basse
T4 libre	Elevée	Normale haute ou modérément élevée
TSH	Augmentée	Normale

Tableau 1 : Variations normales du bilan thyroïdien sous amiodarone [10]

c. Dysthyroïdies sous amiodarone :

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

*** Hypothyroïdie** [13, 9, 10]

L'hypothyroïdie induite par l'amiodarone est plus fréquente dans les régions avec un apport suffisant en iode, chez les femmes, les personnes âgées et les patients avec des anticorps anti-TPO (anti-thyropéroxydase) positifs (laissant suspecter que l'un des mécanismes étiologiques pourrait consister en une amplification d'une auto-immunité thyroïdienne latente).

Le tableau clinique, peu spécifique, est similaire à celui d'une hypothyroïdie « classique ». Dans de rares cas, on retrouve un goitre et le coma myxœdémateux reste exceptionnel. De ce fait, le diagnostic doit être confirmé par un bilan biologique où l'on constate une TSH augmentée ainsi qu'une T4 libre plus ou moins basse.

Face à une hypothyroïdie induite par l'amiodarone, l'attitude thérapeutique « idéale » serait de suspendre le traitement. En effet, à l'arrêt de l'amiodarone, 60% des patients redeviennent spontanément euthyroïdiens dans les deux à quatre mois, alors que 40% des patients, dont la majorité a des anticorps anti-TPO positifs, restent hypothyroïdiens [6].

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

lévothyroxine. A noter que, compte tenu d'une certaine « résistance » au traitement, des doses de lévothyroxine plus élevées qu'habituellement sont généralement nécessaires [6].

*** Hyperthyroïdie [9, 10, 14]**

Selon les données épidémiologiques, on retrouve principalement deux facteurs prédisposant à la survenue d'une hyperthyroïdie induite par la prise d'amiodarone : les zones carencées en iode et le sexe masculin. Aucun lien entre le développement de celle-ci et la présence d'anticorps anti-récepteurs de la TSH (TRAB) n'a par contre été établi.

L'installation de l'hyperthyroïdie est souvent soudaine et son intensité est sévère. Cliniquement, le patient âgé (population la plus touchée) peut être asymptomatique ou paucisymptomatique (par exemple : perte pondérale uniquement). Sur le plan cardiovasculaire, les palpitations et la tachycardie sont le plus souvent absentes du fait de l'effet bradycardisant de l'amiodarone. En revanche, une fibrillation auriculaire récidivante doit y faire penser.

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

On distingue deux types d'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone. Il est important de les différencier, lorsque cela est possible, car leur prise en charge thérapeutique diverge. [7, 10, 14, 15]

- Hyperthyroïdie de type 1

L'hyperthyroïdie de type 1 survient typiquement chez des patients auparavant euthyroïdiens, mais avec une pathologie thyroïdienne sous-jacente (par exemple : goitre

multinodulaire) ou latente (par exemple : maladie de Basedow infraclinique). Le mécanisme est celui d'une hyperthyroïdie induite par un excès d'iode, c'est-à-dire via une augmentation de la synthèse des hormones thyroïdiennes consécutive à la surcharge iodée.

Devant une hyperthyroïdie de type 1, l'arrêt immédiat de l'amiodarone est vivement conseillé si le contexte clinique le permet et en accord avec le cardiologue. Le traitement de choix fait appel aux antithyroïdiens de synthèse comme le carbimazole (Néomercazole) ou le PTU (Propycil). Sachant que la surcharge iodée entraîne une résistance à ces derniers, il est généralement recommandé de les introduire à une dose plus élevée que la posologie habituelle. Ainsi, le carbimazole est généralement initié à 40-60 mg/jour et le PTU à 600-800 mg/jour.

En cas d'hyperthyroïdie sévère, la durée d'action des antithyroïdiens est réduite, si bien que pour une meilleure efficacité, la dose journalière doit être fractionnée de façon régulière sur les 24 heures (par exemple : 3-4 prises pour le carbimazole et 4 prises pour le PTU). Cette recommandation est également valable pour le traitement de bêtabloquant, souvent proposé pour contrôler la tachycardie induite par l'hyperthyroïdie.

Devant toute prescription d'antithyroïdien de synthèse, un contrôle de la formule sanguine doit être effectué de façon régulière ou en urgence en cas de fièvre ou de signes infectieux. Une surveillance des tests hépatiques avant leur introduction, ainsi que durant le traitement, devrait être également réalisée.

Parallèlement aux antithyroïdiens de synthèse, un traitement de perchlorate de potassium (KClO_4) peut être proposé à raison de 500 mg 2 x/jour Per os pendant quelques semaines

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

En cas d'échec, d'intolérance ou d'allergie aux antithyroïdiens, la thérapie à l'iode radioactif [17] peut rarement être envisagée d'emblée compte tenu de la surcharge iodée induite par l'amiodarone et, de ce fait, une thyroïdectomie doit être discutée en dernier recours en tenant compte de la balance risque/bénéfice d'une telle chirurgie chez des patients le plus souvent âgés et avec une cardiopathie sous-jacente.

- **Hyperthyroïdie de type 2 [6]**

L'hyperthyroïdie de type 2, contrairement à celle de type 1, survient généralement dans le contexte d'une thyroïde dite « saine ». Son mécanisme est similaire à une thyroïdite subaiguë destructive, où l'on assiste à un relargage des hormones thyroïdiennes stockées dans la thyroïde sous l'effet cytotoxique de l'amiodarone. Il n'y a donc pas d'augmentation de la synthèse hormonale comme dans le type 1. De ce fait, les antithyroïdiens n'ont pas leur place dans le traitement de l'hyperthyroïdie de type 2.

L'arrêt de l'amiodarone n'est pas systématiquement recommandé. En effet, en cas d'atteinte légère à modérée, environ 20% des patients présentent une rémission spontanée avec un retour à une euthyroïdie en quelques semaines. En revanche, en cas d'atteinte plus sévère, le traitement de choix consiste en l'introduction d'une corticothérapie par Prednisone, initialement à 30-60 mg/jour, pendant sept à douze semaines. Un traitement symptomatique (bêtabloquant à doses plus élevées et fractionnées, anti-inflammatoire non stéroïdien) peut être associé selon la clinique.

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

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

Il est souvent difficile de différencier les deux types d'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone et les formes mixtes ne sont pas rares, en particulier chez les sujets âgés. En effet, chez ces derniers, les nodules thyroïdiens sont très fréquents (50% de la population de plus de 60 ans ont au moins un nodule [6]), ce qui favorise le développement d'une hyperthyroïdie de type 1 à laquelle peut s'ajouter une composante inflammatoire, responsable d'une hyperthyroïdie de type 2. Il est cependant utile, dans la mesure du possible, de pouvoir les distinguer car leur prise en charge est différente. A ce jour, il n'y a pas de moyen permettant de poser un diagnostic formel. Le rôle de certains marqueurs biologiques (thyroglobuline, CRP, VS, IL-6) [14, 18] comme outils diagnostiques a été évoqué dans plusieurs études, mais ils se sont finalement révélés sans réelle utilité. Toutefois, certains éléments cliniques (goitre, nodule) ou anamnestiques (antécédent de dysthyroïdie) peuvent permettre d'orienter vers l'un ou l'autre des diagnostics. De plus, l'ultrason ainsi que la scintigraphie de la thyroïde peuvent apporter des informations complémentaires (tableau 2).

Sur le plan thérapeutique, lorsque la distinction entre les deux types d'hyperthyroïdie s'avère difficile, les antithyroïdiens de synthèse sont généralement le premier traitement à débiter du fait de la fréquence plus importante de l'hyperthyroïdie de type 1, en particulier

chez les sujets âgés avec une thyroïde nodulaire. En cas d'aggravation ou de non-réponse à ce traitement, une corticothérapie peut être ajoutée.

Comme l'illustre une récente étude, [19] en cas d'hyperthyroïdie franche (TSH < 0,4mU/l et T4 libre > 25pmol/l) et lorsque la probabilité d'être face à une hyperthyroïdie de type 2 est plus élevée (absence de nodule à l'échographie, anticorps anti-TPO et TRAB négatifs, hypofixation à la scintigraphie thyroïdienne), l'introduction d'emblée de Prednisone 30 mg/jour parallèlement à un traitement d'antithyroïdien de synthèse (dans l'idée d'une composante d'hyperthyroïdie de type 1) permet une normalisation de la T4 libre en quatre semaines et de la TSH en huit semaines, tout en poursuivant le traitement d'amiodarone.

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

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

Tableau 2 : Caractéristiques des dysthyroïdies induites par l'amiodarone [10]

d. Suivi de la fonction thyroïdienne sous amiodarone :

Le dosage de TSH doit être systématique avant la mise sous amiodarone, y compris en situation d'urgence. Il est suffisant pour confirmer l'euthyroïdie. Dans ce cas, et en l'absence d'antécédents thyroïdiens, un contrôle de la TSH tous les 6 mois est indispensable, pendant la durée du traitement et jusqu'à 1 an à 18 mois après l'arrêt de l'amiodarone. [20]

En cas d'hypothyroïdie, une mesure de la T4 libre sera ajoutée dans un deuxième temps alors que l'hyperthyroïdie justifie généralement un dosage complémentaire de T4 et T3 libres. A noter encore que lors du bilan thyroïdien initial, il convient de relever l'origine du patient ainsi que ses éventuels antécédents de pathologie thyroïdienne et de bien examiner la thyroïde. Par ailleurs, un dosage du taux d'anticorps anti-TPO (facteur de risque pour le développement d'une hypothyroïdie sous amiodarone) peut être ajouté à la mesure de la TSH [6].

3. Produits de contraste iodés :

Les produits de contraste iodés hydrosolubles actuellement utilisés contiennent une concentration d'iodures libres inférieure à 50 µg/ml au moment de leur fabrication. Cette concentration peut augmenter avec la durée de stockage du produit de contraste [21]. La quantité reçue lors d'une injection de produit de contraste peut représenter jusqu'à 50 fois l'apport journalier recommandé qui est de 150 µg par jour.

D'après la littérature, il n'y a pas d'effet clinique, chez les sujets sains, d'une administration de PCI. En revanche, un effet biologique d'augmentation modeste de la TSH a été démontré.

Chez les sujets ayant des antécédents de pathologie thyroïdienne, une réactivation de la maladie est possible, dans les semaines ou les mois qui suivent l'administration de PCI.

Ainsi les sujets à risque d'hyperthyroïdie sont ceux ayant une hyperthyroïdie actuelle, non traitée ou un antécédent d'hyperthyroïdie (notamment par maladie de Basedow) ou un goitre multinodulaire, en particulier dans les situations de carence iodée, chez les sujets âgés [22].

Par ailleurs, les sujets atteints de thyropathie auto-immune, non substitués par l'hormone thyroïdienne sont plus à risque d'hypothyroïdie.

La durée des phases d'hyper ou d'hypothyroïdie est ordinairement de quelques jours ou de quelques semaines avec les agents de contraste actuellement utilisés pour les urographies, les explorations tomодensitométriques, voire même les administrations d'agents de contraste iodée à l'occasion des cathétérismes rétrogrades des voies bilio-pancréatiques [23, 24, 25].

Chez les patients à risque, l'intérêt de l'opacification doit être discuté (l'IRM constitue souvent une alternative possible). Si l'indication est maintenue, l'état de la fonction thyroïdienne est à évaluer avant, puis durant la phase de surveillance par exemple après 3 jours, une semaine et au-delà si surviennent des signes de dysfonction. La mesure de la TSH est suffisante, complétée par celle de FT4 seulement en cas d'anomalie de la TSH.

Lorsque le risque d'hyperthyroïdie est majeur chez un sujet fragile (âgé, cardiaque...), après avis endocrinologique, peut se discuter l'opportunité de bloquer préventivement la pénétration intrathyroïdienne de l'iode par le perchlorate de potassium (KClO_4 1g par jour par voie orale), pour suivi aussi longtemps que dure la surcharge en iode, sous surveillance

de l'hémogramme et de la TSH ; on peut recourir aussi à un antithyroïdien de synthèse [26, 27].

4. Autres Médicaments pouvant induire une surcharge iodée :

Certaines spécialités médicamenteuses contiennent des quantités très faibles d'iode et ne seront donc mentionnées que les spécialités apportant des quantités d'iode disponibles supérieures à 100 µg par jour (tableau 3). Il faut par ailleurs souligner l'érythrosine, colorant alimentaire, qui fait partie de l'excipient de nombreuses spécialités. Par ailleurs, les médicaments à usage externe peuvent également induire une surcharge iodée (certains collyres iodés, désinfection iodée répétitive sur les muqueuses ou application cutanée sur plaie profonde) [1].

A visée neuropsychique	Akinéton* (866 µg/cp) ; Haldol* 5 (182 µg/cp) ; Prothiaden* 25 (121 µg/gel) ; Vésadol* (0,8 µg/cp) ; Magnogène* (36,5 µg/cp)
A visée pneumologique	Asthmalgine* (61,2 mg/ dragée) ; Asthmasédine* (115 mg/ c a café) ; Pneumogéine* (70 mg/ c a café)
A visée anti-infectieuse	Abbomicine* 200 (143 µg/ c-mesure) ; Clamoxyl* 500 (570 µg/gel) ; Fungizone* (855 µg/c à café); Keforal* 250 (180 µg/ c-mesure); Rifadine* (821 µg/gel)
Divers médicaments d'utilisation fréquente	Anusol* (90 µg/cp) ; Carbosylane* (845 µg/gel ; colchimax* (14,3 ng/cp) ; Dénoral* (256 µg/cp) ; Dafalgan* (1096 µg/gel) ; Tardyferon* B9 (180 µg/cp)

Tableau 3 : Médicaments pouvant induire une surcharge iodée [1]

B. Thyroïdopathies liées à l'interféron :

Les interférons (INF) sont des immunomodulateurs utilisés dans le traitement de plusieurs affections médicales. Les dysthyroïdies secondaires à l'interféron surviendraient surtout chez des patients porteurs d'une thyroïdite auto-immune latente, mais ils peuvent aussi survenir de novo.

Un dépistage préthérapeutique de tout dysfonctionnement thyroïdien est recommandé chez tous les patients candidats à un traitement par interféron. Une surveillance régulière au cours du traitement est également conseillée, surtout en cas de prédisposition personnelle et/ou familiale aux thyroïdopathies, ou de positivité des anticorps antithyroïdiens avant l'introduction de l'interféron [28].

1. Physiopathologie :

Il semble que l'interféron induirait une expression anormale de molécules HLA de classe II et CD 40 à la surface des thyrocytes, ce qui va les rendre antigéniques. Il en résulte une colonisation de la thyroïde par les lymphoplasmocytes et la production d'autoanticorps dirigés contre les cellules thyroïdiennes. Les autoanticorps produits peuvent être stimulants ou inhibants ou les deux. Quand les anticorps stimulants sont prépondérants, il y aura une hyperthyroïdie et quand il y a plus d'anticorps inhibants et/ou une cytolyse, il y aura une hypothyroïdie. A côté de cette expression de molécules HLA II, il y a aussi l'expression de molécules HLA de classe I avec libération d'interleukines (IL2 et IL6) et de chémokines dont les effets s'additionnent pour majorer les réactions inflammatoires au niveau de la glande

thyroïde [10]. Pour certains auteurs, l'interféron aurait aussi un effet thyrotoxique direct sur les cellules thyroïdiennes [10]. L'INF entraîne également une surexpression d'interleukine 8 dans la glande thyroïde en cas de thyroïdite, avec une interaction intrathyroïdienne entre INF et IL 8, ce qui contribue à la destruction du tissu thyroïdien au cours de la thyroïdite d'Hashimoto [11].

2. Formes cliniques :

a. Thyroïdites sans dysthyroïdie

L'interféron peut induire des thyroïdites sans dysthyroïdies dans 20 à 40% des cas. Leur mécanisme peut impliquer ou non des phénomènes auto-immuns. Pour cela ces thyroïdites sont classées en thyroïdites auto-immunes et non auto-immunes. En ce qui concerne les thyroïdites auto-immunes, elles sont représentées par les thyroïdites d'Hashimoto, de loin les plus fréquentes. Dans les thyroïdites d'Hashimoto induites par interféron, la forme sans manifestations cliniques est loin d'être négligeable. Les pourcentages rapportés varient entre 3,5% [29] et 10% [30]. Quant aux thyroïdites non auto-immunes, elles résulteraient de la destruction du parenchyme thyroïdien par effet thyrotoxique direct de l'INF qui entraîne une inflammation et une nécrose des cellules thyroïdiennes [29, 31].

b. Thyroïdites avec dysthyroïdies :

* Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie induite par interféron est la plus fréquente des dysthyroïdies induites par l'interféron, apparaît en moyenne après un an de traitement. Elle est plus fréquente chez les femmes et chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de thyroïdite auto-immune [32].

Elle est le plus souvent fruste, c'est-à-dire à expression purement biologique, donc peu symptomatique, d'où l'intérêt de la rechercher systématiquement par un dosage de la TSH. L'apparition de l'insuffisance thyroïdienne ne semble liée ni à la durée du traitement, ni à la dose d'interféron. Le rôle du terrain semble primordial.

L'évolution de l'hypothyroïdie induite par interféron se fait, en général, vers la régression à l'arrêt du traitement. Dans le cas contraire, il est logique de penser que l'interféron n'a fait que révéler une thyroïdopathie sous-jacente [33]. En l'absence d'autoanticorps antithyroïdiens, l'hypothyroïdie serait le résultat d'un blocage de l'activité de l'hormone thyroïdienne ou TSH. En faveur de cette hypothèse plaide l'aspect hypofixant à la scintigraphie, la taille normale de la glande thyroïde et l'absence d'autoanticorps antithyroïdiens [34]. L'hypothyroïdie peut également résulter de la destruction du parenchyme thyroïdien par effet cytotoxique direct.

*** Hyperthyroïdie :**

L'hyperthyroïdie sous interféron est moins fréquente que l'hypothyroïdie [35]. Elle se voit habituellement chez les femmes ou des patients ayant des antécédents de thyroïdite auto-immune. L'intensité de la symptomatologie est variable, allant des formes infracliniques spontanément résolutive (60%) jusqu'aux formes sévères [32]. L'hyperthyroïdie peut également survenir à distance de l'arrêt du traitement [36]. Elle est souvent en rapport avec une maladie de Basedow, mais parfois elle constitue la phase initiale des thyroïdites auto-immunes induites. En cas d'hyperthyroïdies induites, les marqueurs d'auto-immunité sont présents dans deux cas sur trois. Chez un sujet porteur d'anticorps, l'hyperthyroïdie de type Basedow traduirait un déséquilibre entre anticorps stimulants et anticorps inhibants, avec prépondérance des anticorps stimulants [34].

A noter qu'au cours du traitement par interféron, la maladie de Graves Basedow peut passer du statut d'hyperthyroïdie vers celui de l'hypothyroïdie [37], puis revenir ensuite à l'hyperthyroïdie. Cette valse entre la phase d'hyperthyroïdie et d'hypothyroïdie est habituellement appelée « Hashitoxicosis ». Il est à noter que l'atteinte thyroïdienne lors d'un traitement par interféron peut être isolée ou rentrer dans le cadre d'un syndrome polyglandulaire, avec ou sans autres maladies auto-immunes non endocrines.

3. Prise en charge :

La recherche d'antécédents de pathologies thyroïdiennes ou de terrain prédisposant ainsi qu'un contrôle biologique de la fonction thyroïdienne (TSH, FT3, FT4) font partie du bilan préthérapeutique du traitement par interféron [38].

Le statut des anticorps anti-thyroperoxydase (TPO) doit être déterminé avant l'introduction du traitement, car le développement de troubles thyroïdiens d'origine auto-immune semble être plus sévère que celui d'origine non auto-immune [33, 39].

Lorsque le traitement par l'interféron est justifié, l'apparition de dysthyroïdies dans le sens hyper- ou hypothyroïdie n'implique pas l'arrêt du traitement. Il est conseillé de continuer la surveillance et de traiter la thyroïdopathie si cela est nécessaire ; en effet, l'arrêt du traitement par interféron ne prédit nullement l'évolution de l'anomalie thyroïdienne [33].

La surveillance clinique et biologique de la fonction thyroïdienne est nécessaire au cours du traitement par interféron. En pratique, si les éléments en faveur d'une thyroïdopathie auto-immune sont présents, un suivi prospectif avec dosage régulier de la TSH, voire des anticorps anti-thyroglobuline et anti-TPO, paraît tout à fait justifié [40]. La substitution hormonale n'est pas systématique en cas d'hypothyroïdie infraclinique [38]. En cas d'hypothyroïdie patente, il est admis de poursuivre le traitement par interféron sous couvert d'une substitution thyroïdienne dont le but est de corriger le taux de TSH [33]. En cas d'hyperthyroïdie, le traitement fera appel aux bêtabloquants si l'hyperthyroïdie est silencieuse et aux antithyroïdiens s'il s'agit d'une hyperthyroïdie patente [36].

Une réévaluation de la fonction thyroïdienne est indispensable à l'arrêt du traitement [41], car la réversibilité après arrêt du traitement est possible mais reste inconstante [42]. La persistance de troubles thyroïdiens à la fin du traitement par interféron est un élément orientant vers une thyroïdopathie sous-jacente dont il faudra tenir compte.

En résumé, pour une dysthyroïdie induite par interféron, On préconise la prise en charge décrite dans la figure ci-dessous

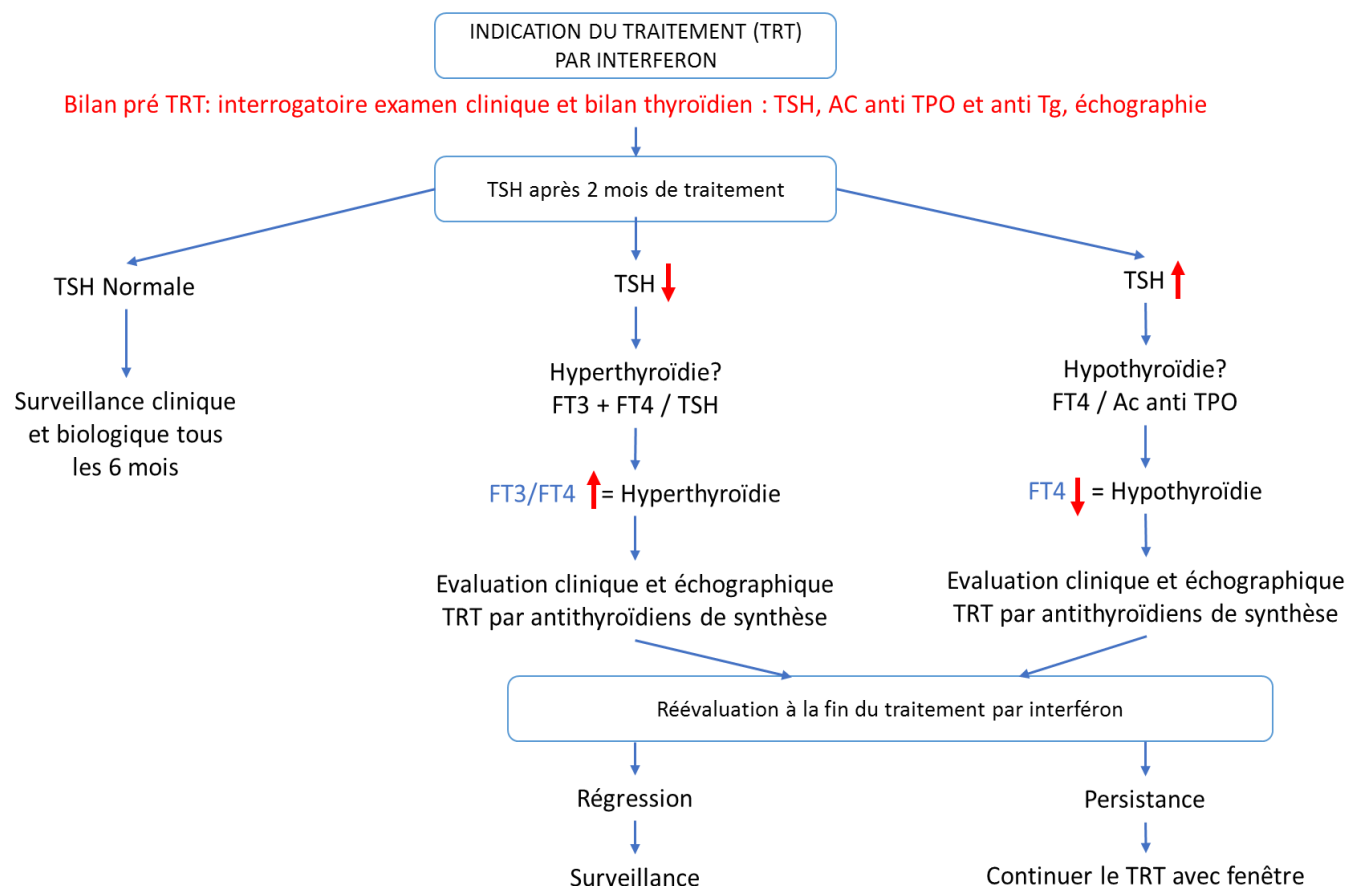


Figure 1 : Prise en charge des dysthyroïdies sous interféron [32]

C. Thyroïdopathies liées aux inhibiteurs de la tyrosine kinase :

Les inhibiteurs de tyrosine kinase sont de petites molécules qui inhibent l'activité enzymatique tyrosine kinase de récepteurs dont les ligands sont pour la plupart des facteurs de croissance. En interagissant avec les sites de liaison de l'ATP au niveau intracellulaire, ils empêchent l'autophosphorylation du récepteur et bloquent ainsi le signal de transduction qui conduit à l'activation de facteurs de transcription responsables notamment de la prolifération [43]. Cette nouvelle classe d'anticancéreux administrables par voie orale a déjà fait ses preuves dans le traitement de certains cancers et est utilisée en pratique clinique.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase ont des effets secondaires courants parmi lesquels se trouvent les effets indésirables affectant la thyroïde.

1. Mécanismes physiopathologiques :

Les mécanismes des effets des inhibiteurs de tyrosine kinase sur la fonction thyroïdienne restent encore à l'étude. De nombreuses hypothèses ont été formulées pour tenter d'expliquer ces effets par certains auteurs, mais aucune pour l'instant ne semble être plus vérifiée qu'une autre. Ainsi :

Les travaux de De Groot et al. [44, 45] ne permettent pas d'identifier un effet direct de l'imatinib sur le tissu thyroïdien puisque les patients chez lesquels des effets ont été décrits étaient thyroïdectomisés. L'imatinib pourrait donc interférer avec le métabolisme de la T4 et non avec la synthèse hormonale thyroïdienne. Les mécanismes potentiels d'aggravation

de l'hypothyroïdie pourraient être une clairance accélérée de l'hormone thyroïdienne administrée de façon exogène par induction de l'uridine diphosphate-glucuronyltransférase, une diminution de l'absorption de la lévothyroxine ou encore une diminution de sa réabsorption entérohépatique [44].

Une autre hypothèse est celle avancée par Desai et al. [46] qui suggèrent une destruction par une thyroïdite du tissu thyroïdien. Dans ce sens, Mannavola et al. [47] ont montré une diminution de l'absorption de l'iode pendant le traitement par sunitinib, ce qui pourrait être à l'origine d'une dysfonction thyroïdienne.

Wong et al. [48] suggèrent, quant à eux, une inhibition par le sunitinib de l'activité peroxydase interférant avec la synthèse des hormones thyroïdiennes.

Une autre hypothèse avancée par Rogiers et al. [49] évoque une régression des capillaires, ce qui expliquerait la diminution du volume de la thyroïde observée chez les patients de cette étude.

2. Surveillance de la fonction thyroïdienne et prise en charge :

Une surveillance accrue de la fonction thyroïdienne lors d'un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase connu pour induire une dysfonction thyroïdienne est nécessaire

Le sunitinib est l'inhibiteur de tyrosine kinase qui induit le plus fréquemment des dysfonctions thyroïdiennes, suivi dans une moindre mesure par le sorafénib et le pazopanib. De rares cas sont reportés dans la littérature avec le dasatanib et le nilotinib, tandis que le

géfitinib, l'erlotinib et le lapatinib ne semblent pas avoir d'effet sur la fonction thyroïdienne [50].

Les valeurs de TSH et de T4 devraient être mesurées avant le début du traitement, et pendant le traitement, une surveillance de la TSH devrait être effectuée tous les 2 à 3 mois. Des valeurs de TSH anormales durant le traitement ou l'apparition de symptômes tels que fatigue, œdèmes, frilosité, prise de poids, pâleur, etc. devraient conduire à une surveillance encore plus étroite de la fonction thyroïdienne. Les patients développant une hypothyroïdie clinique (TSH supérieure à 10 mUI/L) devraient être traités par l'évothyroxine, et le traitement devrait être envisagé chez les patients en hypothyroïdie subclinique (TSH inférieure à 10 mUI/L), surtout si ceux-ci présentent des symptômes associés à une hypothyroïdie [50].

D. Thyroïdopathies liées au Lithium :

Le lithium est un traitement thymorégulateur, utilisé fréquemment dans les troubles bipolaires parfois unipolaires [51]. Il a deux effets majeurs : curatif de l'accès maniaque et préventif des rechutes dépressives [52]. Leur utilisation est associée à des anomalies thyroïdiennes couramment décrites dans la littérature [53]. Il s'agit essentiellement de goitre, d'hypothyroïdie et/ou de thyroïdite auto-immune [53]. La thyrotoxicose induite par le Lithium est rarement décrite.

1. Hypothyroïdie :

Le lithium est concentré par la glande thyroïde et altère la fonction thyroïdienne selon quatre mécanismes différents : l'inhibition de la recapture de l'iode, l'inhibition du couplage

de l'iodotyrosine, l'altération de la structure de la thyroglobuline et l'inhibition de la sécrétion de thyroxine [54, 55]. Les taux sériques de TSH tendent à augmenter pour compenser l'effet inhibiteur sur la disponibilité de la thyroxine.

La plupart des patients sont asymptomatiques avec un diagnostic uniquement biologique. Actuellement, il n'existe aucune preuve attestant de la récupération d'une fonction thyroïdienne significativement altérée après l'arrêt d'un traitement par lithium. Quelques études ont rapporté une augmentation de la thyroxine jusqu'à sa normalisation avec une diminution de la TSH après l'arrêt du lithium [56]. Les anomalies thymiques seraient plus difficiles à traiter chez les patients qui présentent une fonction thyroïdienne dans les limites inférieures de la normale [57]. Ainsi, pour des raisons psychiatriques, la prise en charge systématique d'une hypothyroïdie chez les patients traités par lithium serait justifiée. Il n'existe pas de consensus quant à cette prise en charge, néanmoins, Il n'est pas conseillé d'interrompre le lithium [58] car d'une part, cela n'entraînerait pas nécessairement d'amélioration de la dysthyroïdie et, d'autre part, le trouble bipolaire est toujours plus grave que l'hypothyroïdie. Une substitution hormonale sera simplement mise en place.

Une surveillance régulière de la TSH, avant puis tous les 12 mois au minimum après l'introduction du lithium et plus fréquemment si un résultat anormal est mis en évidence ou s'il existe un antécédent familial de dysthyroïdie, doit se faire [58].

2. Hyperthyroïdie :

L'hyperthyroïdie due au Lithium a été rapportée pour la première fois en 1976 par Rosser et ses collaborateurs. La fréquence est plus importante chez la femme et augmente avec l'âge [59].

Elle est expliquée principalement par l'accumulation intrathyroïdienne d'iode et/ou plus rarement par une action directement et transitoirement cytotoxique sur les cellules thyroïdiennes [53].

Sur le plan clinique la symptomatologie psychiatrique prend sur les signes de thyrotoxicose chez les patients ayant comme antécédent un trouble bipolaire et surtout en absence de goitre et/ou de signes ophtalmologiques [60]. Le tableau psychiatrique (confusion, délire) associé à un tableau musculaire (myopathie pseudo-paralytique) constituent tous les deux des formes trompeuses d'hyperthyroïdie.

La pathologie thyroïdienne sous-jacente est soit la thyroïdite granulomateuse, la thyroïdite silencieuse, le goitre nodulaire toxique ou la maladie de Basedow [53]. Dans la moitié des cas, on note des désordres auto-immuns [60]. Toutefois, les thyroïdites auto-immunes ont été observées en excès chez les patients souffrant de troubles bipolaires, indépendamment de l'exposition au Lithium [61].

La prise en charge de ces hyperthyroïdies iatrogènes impose l'arrêt du traitement par le lithium et la mise en route d'un traitement spécifique qui, lui, dépend de la pathologie thyroïdienne sous-jacente. Dans les thyroïdites on aura recours au propranolol en attendant le passage à l'euthyroïdie puis à l'hypothyroïdie définitive. Dans le cas de la maladie de Basedow, on aura recours aux ATS et éventuellement à la chirurgie ou l'iode radioactif en cas d'échec du traitement médical. Enfin une thyroïdectomie totale est nécessaire dans le cas d'un goitre nodulaire toxique [53].

Le contrôle de la fonction thyroïdienne par une TSHus se fait avant l'introduction d'un traitement par Lithium, à 3mois et tous les ans. La recherche d'AC anti-TPO est nécessaire

en préthérapeutique, par contre la réalisation d'une échographie thyroïdienne reste optionnelle. Dans tous les cas un suivi endocrinologique est nécessaire en cas d'anomalie de la TSHus [58].

E. Thyroïdopathies liées à d'autres médicaments :

1. Quétiapine :

La quétiapine est un médicament antipsychotique atypique avec une plus grande affinité pour les récepteurs de la sérotonine-2A que pour les récepteurs de la dopamine-2. Il présente un profil d'effets secondaires favorable.

Au cours des essais cliniques, environ 0,4% (10/2386) des patients traités avec la quétiapine ont présenté une élévation de TSH, et 6 de ces sujets nécessitaient une supplémentation en hormones thyroïdiennes [62].

D'autres auteurs ont rapporté également des cas isolés d'hypothyroïdie induite par la quétiapine notamment V. Kontaxakis et al [63] et R. Sriram et al [64].

Les manifestations cliniques de l'hypothyroïdie peuvent masquer les manifestations psychopathologiques. Ceci suggère une surveillance minutieuse de la fonction thyroïdienne chez les patients sous quétiapine.

2. Carbamazépine et phénobarbital :

La carbamazépine est un médicament anticonvulsivant et thymorégulateur.

Le phénobarbital appartient à la classe de médicaments appelés barbituriques. Il s'emploie dans le traitement de l'insomnie.

La carbamazépine et le phénobarbital agissent en augmentant le catabolisme hépatique de la T4 ce qui peut, par conséquence, abaisser la concentration sérique de T4L [65].

Lai. E et al (taiwan) ont mené une étude visant à étudier le risque d'hypothyroïdie cliniquement significative parmi tous les antiépileptiques actuellement disponibles. Les résultats indiquent un risque accru d'hypothyroïdie chez les patients utilisant, en particulier, le phénobarbital, la carbamazépine et d'autres antiépileptiques notamment la phénytoïne, le valproate l'oxcarbazépine [66].

D'autres cas d'hypothyroïdie subclinique, de thyroxine réduite, de triiodothyronine, de thyroxine libre, de triiodothyronine libre et de globuline liée à la thyroïde ont été rapportés avec le phénobarbital, la carbamazépine et d'autres antiépileptiques [67]. Tous les patients rapportés étaient cliniquement euthyroïdiens et les changements hormonaux étaient réversibles après arrêt des antiépileptiques [67].

3. Glucocorticoïdes :

Les glucocorticoïdes stimulent le système inhibiteur de l'action qui inhibe la production de TRH (thyreo releasing hormone) par l'hypothalamus, d'où l'arrêt de la synthèse de TSH (thyreo stimulating hormone) par l'hypophyse. Ils peuvent donc être à l'origine d'une diminution de la TSH et de la FT4 [68].

Il existe en effet une corrélation inverse étroite entre les concentrations de cortisol et de T3 chez les malades fébriles [69] sans qu'un lien de cause à effet puisse être affirmé.

PARTIE PRATIQUE

A. Objectif de l'étude :

Le but de ce travail est de déterminer le profil épidémiologique, clinique, biologique, radiologique et thérapeutique des dysfonctions thyroïdiennes d'origine médicamenteuse.

B. Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique, concernant 50 patients, ayant consultés, au service d'Endocrinologie Diabétologie et Maladies Métaboliques du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès, pour une thyropathie iatrogène au cours d'une période étalée sur 8 ans de janvier 2009 à décembre 2016. Nos malades ont été classés en 4 groupes :

- Premier groupe (groupe 1) sous médicaments responsable d'une surcharge iodée contient 29 patients.
- Deuxième groupe (groupe 2) sous interféron contient 11 patients.
- Troisième groupe (groupe 3) sous inhibiteurs de la tyrosine kinase contient 6 patients.
- Et quatrième groupe (groupe 4) sous d'autres médicaments responsables d'une thyropathie contient 4 patients.

Les patients en euthyroïdie biologique ont été exclus de notre étude.

Une fiche d'exploitation a été utilisée, où ont été recueillies les données suivantes :

- Les données démographiques.

- Les antécédents des patients : notion de thyroïdite connue ou de maladies auto-immunes, antécédents familiaux de goitre...
- Les données de l'examen clinique : poids ; fréquence cardiaque ; signes de thyrotoxicose, signes d'hypothyroïdie, examen cervical...
- Les données des examens paracliniques : bilan hormonal ; bilan immunologique et bilan radiologique....
- Le diagnostic retenu.
- La prise en charge thérapeutique.
- Le profil évolutif.

L'analyse statistique a été réalisé grâce au test exact de Fisher qui constitue une alternative au test de Chi-deux puisque notre échantillon est petit.

C. Résultats :

L'âge de nos patients variait entre 24 ans et 80 ans avec une moyenne de 51.5 ± 15.18 ans et une prédominance féminine (56% des cas).

Une dysfonction thyroïdienne secondaire à :

- Une surcharge iodée était notée chez 29 patients (soit 58% des cas).
- Une prise d'interféron chez 11 patients (soit 22% des cas).
- Une prise de sunitinib chez 6 patients (soit 12% des cas).
- D'autres médicaments chez 4 patients (soit 8% des cas), dont un était sous lithium.

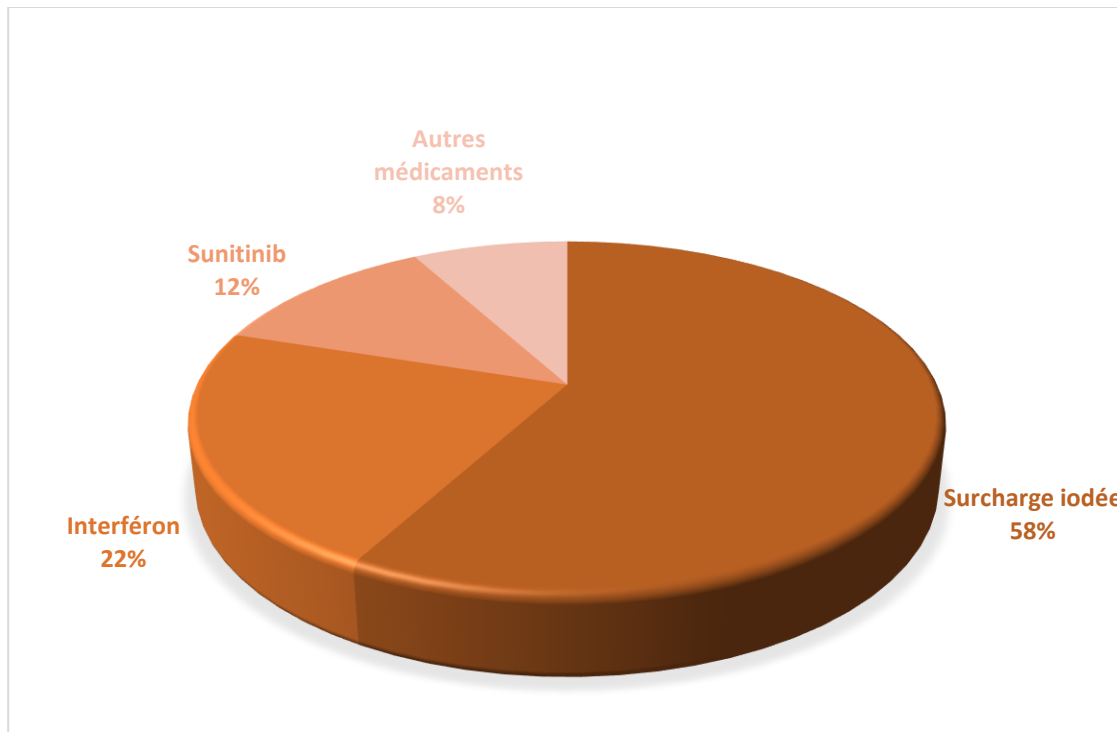


Figure 2 : Différentes classes thérapeutiques responsables de dysthyroïdie chez nos patients

I. Premier groupe : Patients sous médicaments responsable d'une surcharge iodée.

1. Les données de l'interrogatoire

a. L'âge :

L'âge moyen des patients du premier groupe était de 51.6 ± 15.62 ans avec des extrêmes allant de 24 ans à 80 ans.

b. Le sexe :

Le sexe féminin prédominait puisque 52 % des patients étaient des femmes (15 femmes et 14 hommes).

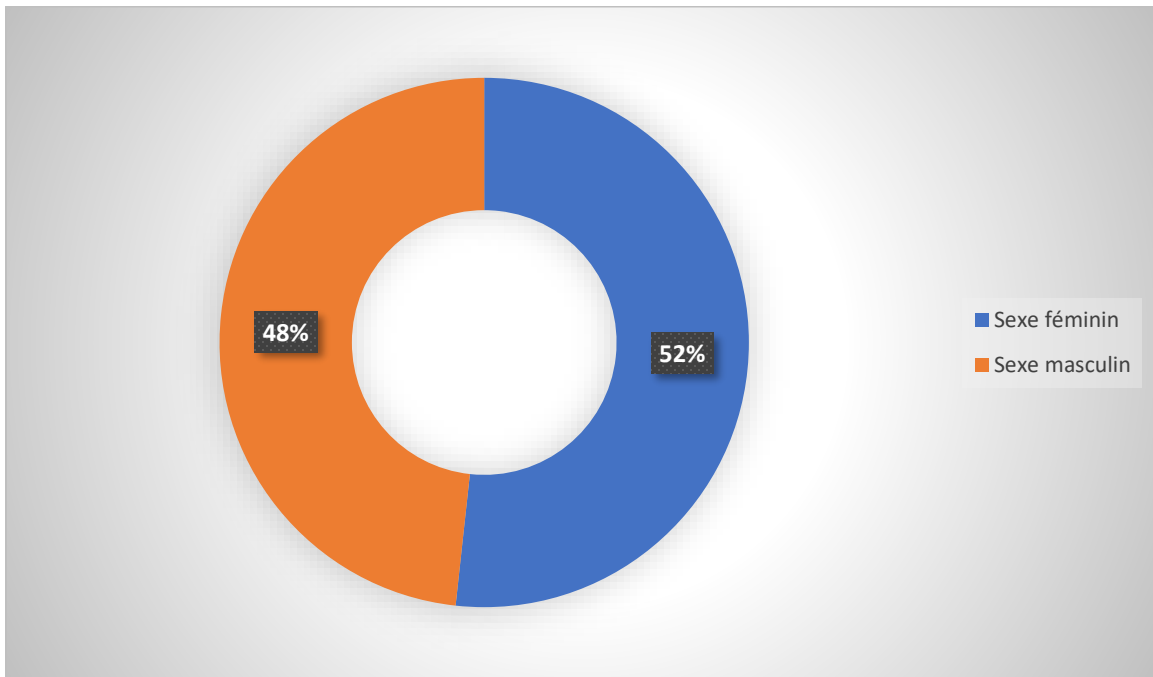


Figure 3 : Répartition des malades du groupe 1 selon le sexe.

c. L'origine géographique :

Tous les patients étaient originaires et/ou habitaient dans une zone de carence iodée.

d. Les antécédents :

Dans les antécédents, il était noté une thyroïdite chez un seul patient et un antécédent familial de goitre chez 2 autres.

Parmi les malades de ce groupe, un seul patient avait bénéficié d'une coronarographie avec injection du produit de contraste iodé, et 28 patients étaient mis sous amiodarone avec une dose moyenne de 253.8mg/j et pour une durée moyenne de 2.14ans.

Tableau 4 : Dose et durée de prise d'amiodarone chez nos patients.

	Moyenne	Extrêmes
Dose d'amiodarone (mg/j)	253.8	100 - 1200
Durée de prise d'amiodarone	2.14 ans	10 jours – 16 ans

2. Les données de l'examen clinique

a. Le poids :

Le poids moyen de nos malades était de 65.3 kg avec des extrêmes allant de 35 à 128kg.

b. La fréquence cardiaque :

La fréquence cardiaque moyenne retrouvée chez nos patients était de 71bat/min avec des extrêmes de 48 à 110 bat/min.

c. Signes de dysthyroïdie :

Seulement 4 patients présentaient des signes de dysthyroïdie ; les signes de thyrotoxicose étaient notés chez 2 malades et ceux d'hypothyroïdie chez 2 autres. Alors que le reste des malades étaient en euthyroïdie clinique.

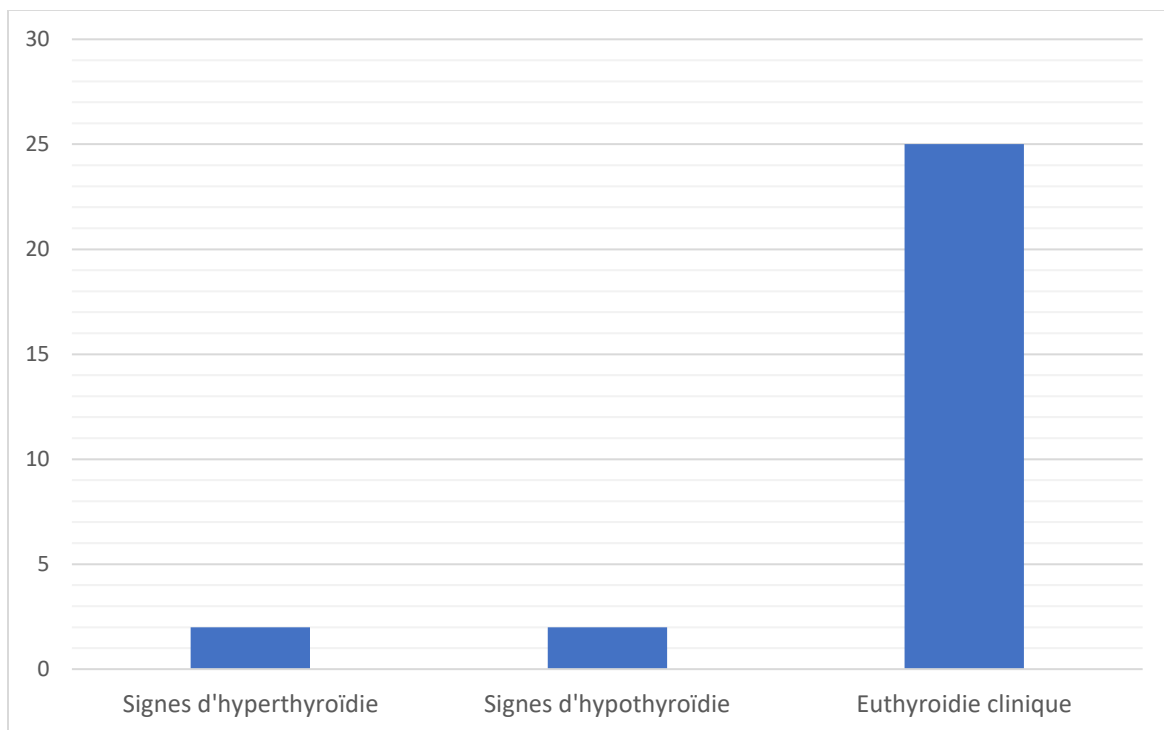


Figure 4 : Répartition des signes cliniques thyroïdiens chez les patients du groupe 1.

d. L'examen cervical :

L'examen cervical était normal dans la majorité des cas (72.4% des cas). Il a été noté la présence d'un goitre homogène dans 20.6% des cas et d'un goitre multinodulaire (GMN) dans 7% des cas.

Tableau 5 : Données de l'examen cervical chez les patients du groupe 1.

Examen cervical	N	%
Goitre homogène	6	20.6
GMN	2	7
Normal	21	72.4

3. Les données des examens paracliniques

a. Le bilan hormonal :

La TSH était en moyenne à 8.58µui/ml avec des extrêmes allant de 0.01 à 83µui/ml, elle était basse dans 65.5% des cas et élevée dans 34.5% des cas.

La LT4 était élevée dans la majorité des cas (70% des cas), elle était basse dans seulement 5% des cas, alors qu'elle était normale dans 25% des cas.

Par contre, la LT3 était normale dans la majorité des cas (56% des cas), elle était élevée dans 25% des cas et basse dans seulement 19% des cas.

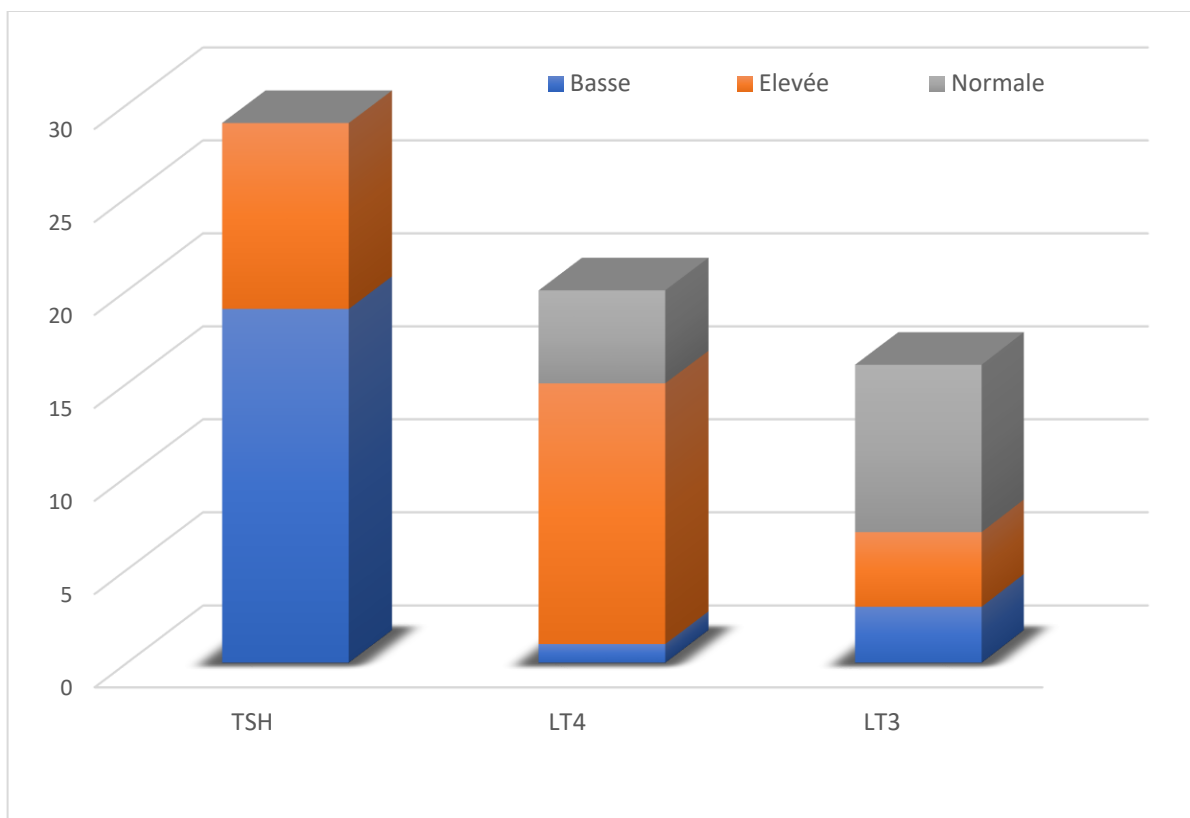


Figure 5 : Résultat du bilan hormonal chez les patients du groupe 1.

b. Le bilan immunologique :

Les anticorps anti-TPO étaient positifs chez 2 patients parmi 22 soit 9% des cas, par contre ils étaient négatifs chez 20 de nos patients soit 91% des cas.

Le dosage des Ac anti-Récepteurs de la TSH était réalisé chez 9 de nos patients, dont 3 avaient un titre positif soit 33 % des cas, alors qu'il était négatif chez 6 patients soit 67% des cas.

Le dosage des Ac anti-TG n'était réalisé que chez un seul patient et qui était revenu positif.

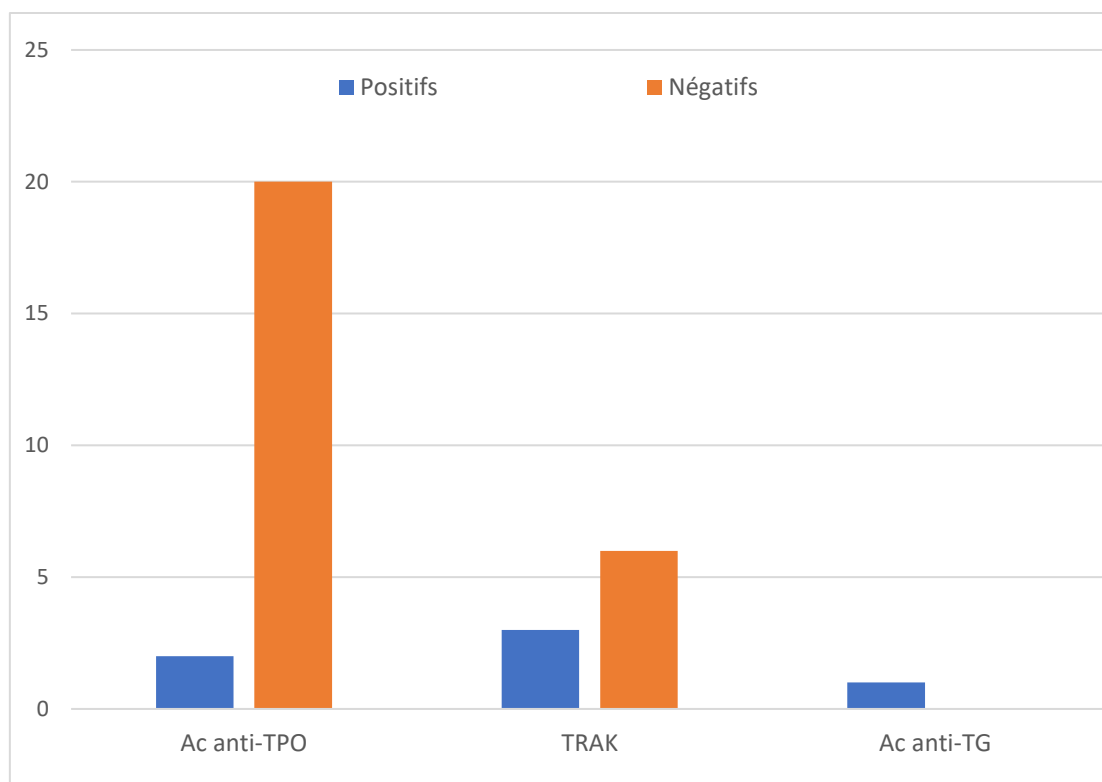


Figure 6 : Résultat du bilan immunologique chez les patients du groupe 1.

c. Echographie cervicale :

L'échographie cervicale réalisée chez tous les patients était normale chez plus que la moitié des patients (dans 51.7% des cas), alors qu'elle avait objectivé : un goitre multinodulaire chez 11 malades, un nodule thyroïdien chez 2 patients et un aspect hétérogène faisant évoquer une thyroïdite chez un autre.

Tableau 6 : Résultats de l'échographie cervicale chez les patients du groupe 1.

Echographie cervicale	N	%
Normale	15	51.7
Goitre multinodulaire	11	37.9
Nodule thyroïdien	2	6.9
Aspect de thyroïdite	1	3.5

d. Scintigraphie thyroïdienne à l'iode 123 :

La scintigraphie thyroïdienne réalisée chez 4 patients était en faveur d'une fixation thyroïdienne normale de l'iode 123 chez tous les patients (soit 100% des cas)

4. Le diagnostic retenu :

Une hyperthyroïdie était notée dans 62.1% des cas : de type 1 dans 34.5% des cas et de type 2 dans 27.6% des cas.

Une hypothyroïdie était observée dans 37.9% des cas.

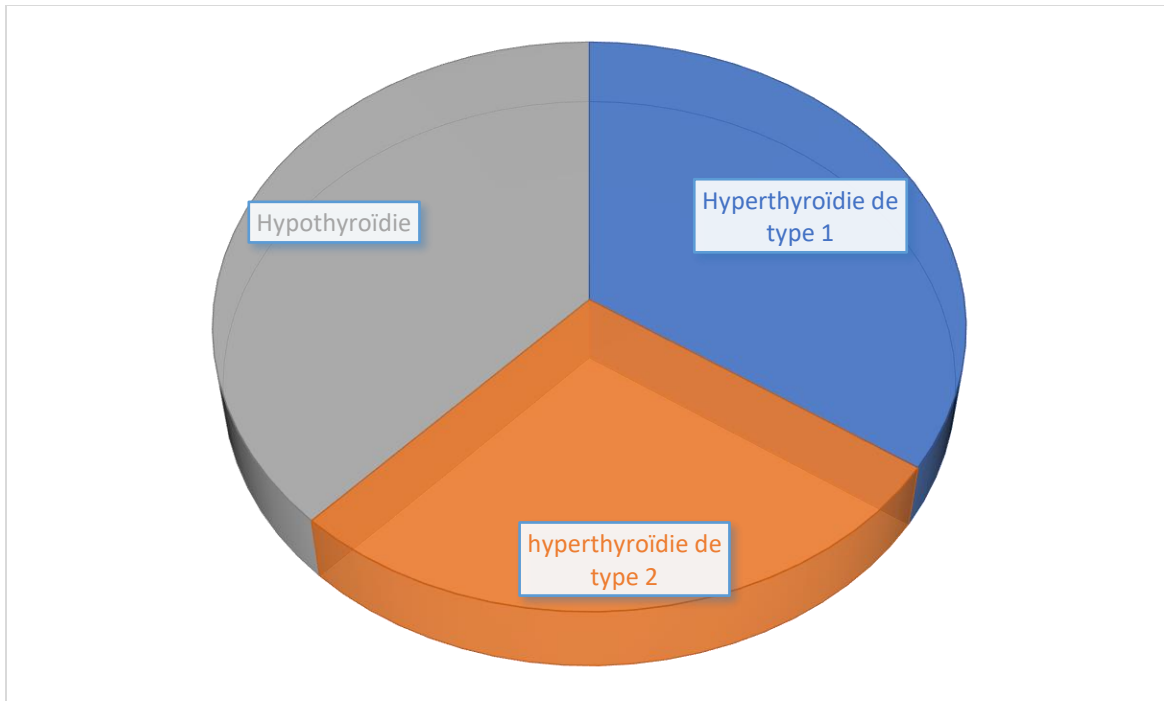


Figure 7 : Types de dysthyroïdies chez les patients du groupe 1.

L'hyperthyroïdie de type 1, et l'hypothyroïdie étaient plus fréquentes chez les patients âgés entre 30ans et 60ans, alors que l'hyperthyroïdie de type 2 était notée avec une même prévalence chez les malades âgés entre 30ans et 60ans et ceux âgés de plus de 60ans.

Tableau 7 : Anomalies thyroïdiennes chez les patients du groupe 1 selon les tranches d'âge.

Type de dysthyroïdie	Hyperthyroïdie type 1		Hyperthyroïdie type 2		Hypothyroïdie	
	(N=10)		(N=7)		(N=11)	
	N	%	N	%	N	%
Age < 30ans	0	0	1	14.2	2	18.2
$30 \leq \text{Age} < 60\text{ans}$	7	70	3	42.9	5	45.4
Age $\geq 60\text{ans}$	3	30	3	42.9	4	36.4

L'hyperthyroïdie de type 2 était plus fréquente chez les patients de sexe féminin, alors que pour l'hyperthyroïdie de type 1 et l'hypothyroïdie, il n'y avait pas de différence en termes de fréquence entre les deux sexes.

Tableau 8 : Anomalies thyroïdiennes chez les patients du groupe 1 selon le sexe.

Type de dysthyroïdie	Hyperthyroïdie type 1		Hyperthyroïdie type 2		Hypothyroïdie	
	(N=10)		(N=7)		(N=11)	
	N	%	N	%	N	%
Sexe féminin	5	50	5	71.4	5	45.5
Sexe masculin	5	50	2	28.6	6	54.5

Les deux types d'hyperthyroïdie étaient plus fréquentes après une durée de prise d'amiodarone supérieure à 12mois, alors que la fréquence de l'hypothyroïdie n'avait pas changé avec la durée de traitement par amiodarone.

Tableau 9 : Anomalies thyroïdiennes chez les patients du groupe 1 selon la durée de prise d'amiodarone.

Type de dysthyroïdie	Hyperthyroïdie type 1		Hyperthyroïdie type 2		Hypothyroïdie	
	(N=10)		(N=7)		(N=11)	
	N	%	N	%	N	%
Durée < 3mois	3	30	2	28.6	3	27.3
$3 \leq$ Durée < 6mois	3	30	1	14.3	2	18.1
$6 \leq$ Durée < 12mois	0	0	0	0	3	27.3
Durée $\geq$ 12mois	4	40	4	57.1	3	27.3

5. La prise en charge thérapeutique

L'arrêt du médicament en cause était noté dans 58.6% des cas, alors qu'un traitement médical était indiqué dans 75.8% des cas, une irathérapie dans un cas ; ayant présenté une hyperthyroïdie de type 1 ; et aucun patient n'a bénéficié de traitement chirurgical.

Tableau 10 : Résultats du traitement médical prescrit chez les patients du groupe 1 pour hyperthyroïdie.

Traitement médical	N	%	Dose journalière moyenne	Extrêmes des doses
Carbimazole : mg/j	10	35.7	25.91	10 - 60
Propranolol : mg/j	1	3.57	30	-

Tableau 11 : Résultats du traitement médical prescrit chez les patients du groupe 1 pour hypothyroïdie.

Traitement médical	N	%	Dose journalière moyenne	Extrêmes des doses
L-thyroxine: µg/j (µg/kg/j)	11	39.3	36.25 (0.51)	12.5 - 100 (0.19 - 1.38)

6. L'évolution

L'évolution était marquée ; après une durée moyenne de 13.27mois ; par l'obtention de l'euthyroïdie dans 79% des cas, l'installation d'une hypothyroïdie

sous antithyroïdiens de synthèse dans 13% des cas et la persistance d'une hyperthyroïdie infraclinique dans 8% des cas.

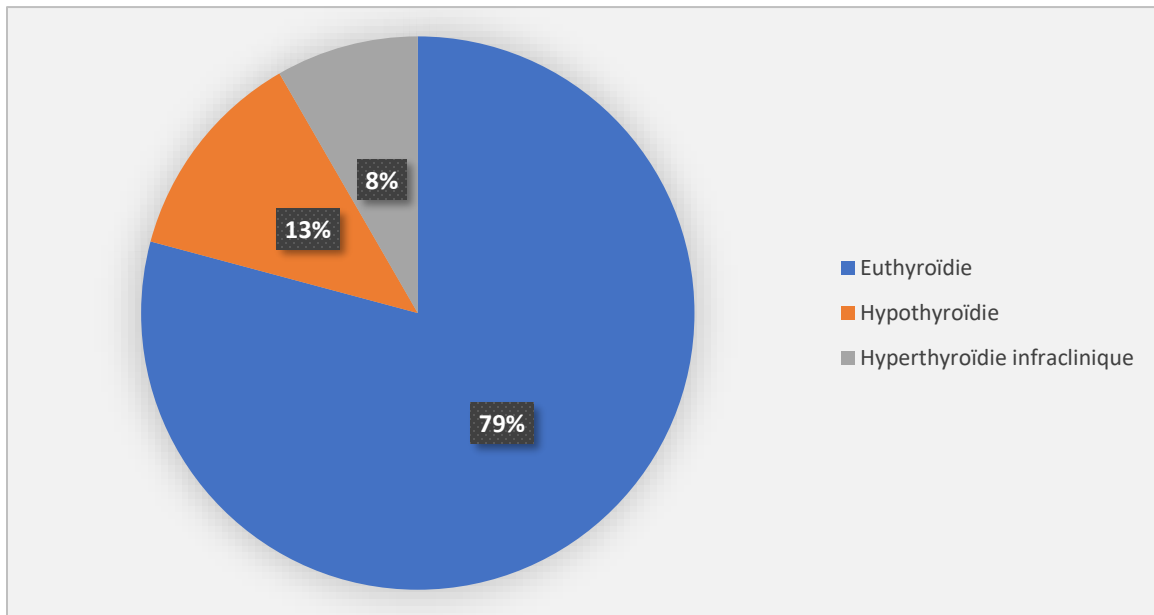


Figure 8 : L'évolution chez les patients du groupe 1.

II. Deuxième groupe : Patients sous interféron.

Tous les patients du deuxième groupe étaient mis sous interféron pour une durée moyenne de 6.33 mois avec des extrêmes allant de 3 à 12mois.

L'indication principale de ce traitement était une hépatite virale C (dans 90% des cas), alors qu'il était prescrit pour une hépatite B dans seulement 10% des cas.

1. Les données de l'interrogatoire

a. L'âge :

L'âge moyen des patients du deuxième groupe était de 55 ± 13.35 ans avec des extrêmes allant de 25 ans à 72ans.

b. Le sexe :

Le sexe féminin prédominait puisque 73 % des patients étaient des femmes.

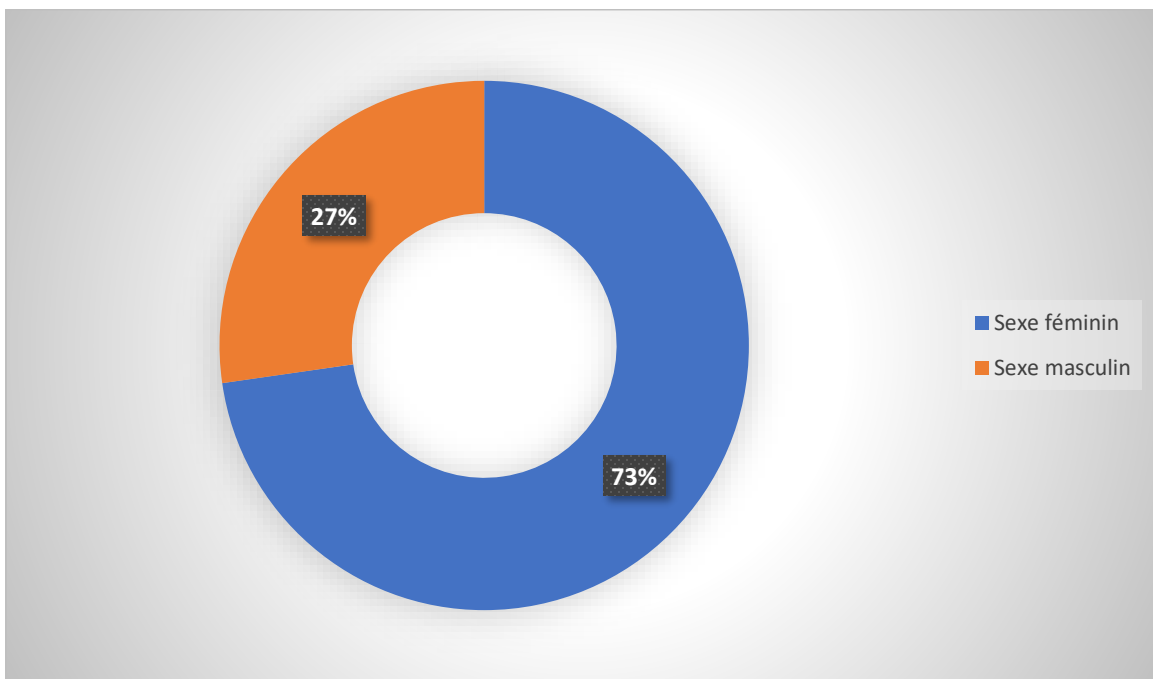


Figure 9 : Répartition des malades du groupe 2 selon le sexe.

c. L'origine géographique :

Tous les patients étaient originaires et/ou habitaient dans une zone de carence iodée.

d. Les antécédents :

Un antécédent d'une thyroïdite était noté chez un patient, d'une thyroïdectomie chez un autre et un antécédent familial de goitre chez un troisième.

Tous les malades de ce groupe étaient sous interféron ; pour hépatite virale C dans 91% des cas et pour hépatite virale B dans 9% des cas ; sur une durée moyenne de 6.33 mois avec des extrêmes allant de 3mois à 12mois.

2. Les données de l'examen clinique

a. Le poids :

Le poids moyen de nos malades était de 70.1 kg avec des extrêmes allant de 51 à 80 kg.

b. La fréquence cardiaque :

La fréquence cardiaque moyenne retrouvée chez nos patients était de 72.1 bat/min avec des extrêmes de 64 à 82 bat/min.

c. Signes de dysthyroïdie :

Tous les malades étaient en euthyroïdie clinique, sauf un qui avait présenté des signes d'hypothyroïdie.

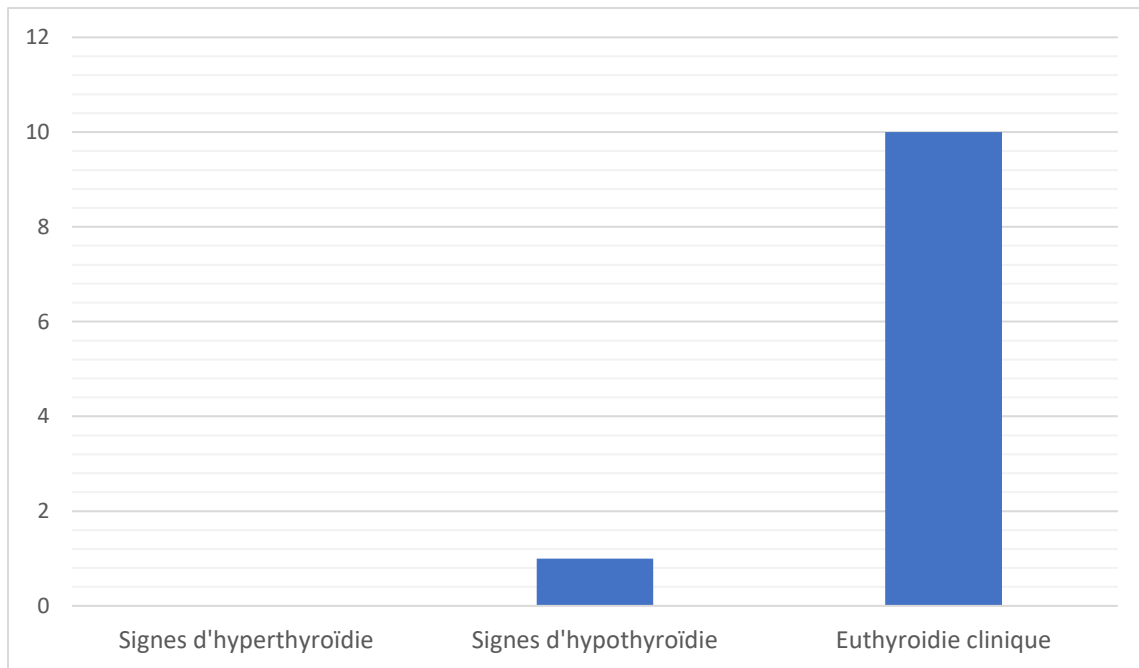


Figure 10 : Répartition des signes cliniques thyroïdiens chez les patients du groupe 2.

d. L'examen cervical :

L'examen cervical était normal dans la majorité des cas (64% des cas). Il a été noté la présence d'un goitre homogène dans 18% des cas, d'un nodule thyroïdien et d'un goitre multinodulaire (GMN) dans 9% des cas pour chacun.

Tableau 12 :Données de l'examen cervical chez les patients du groupe 2.

Examen cervical	N	%
Goitre homogène	2	18
Nodule thyroïdien	1	9
GMN	1	9
Normal	7	64

3. Les données des examens paracliniques

a. Le bilan hormonal :

La TSH était en moyenne à 1.62µui/ml avec des extrêmes allant de 0.012 à 7.2µui/ml, elle était basse dans 45.5% des cas et élevée dans 36.4% des cas, alors qu'elle était normale dans 18.1% des cas.

La LT4 ; réalisée chez 6 patients ; et la L3 ; réalisée chez 4 patients ; étaient normales dans la majorité des cas (83.3% et 75% respectivement), alors qu'elles étaient élevées chez un seul malade.

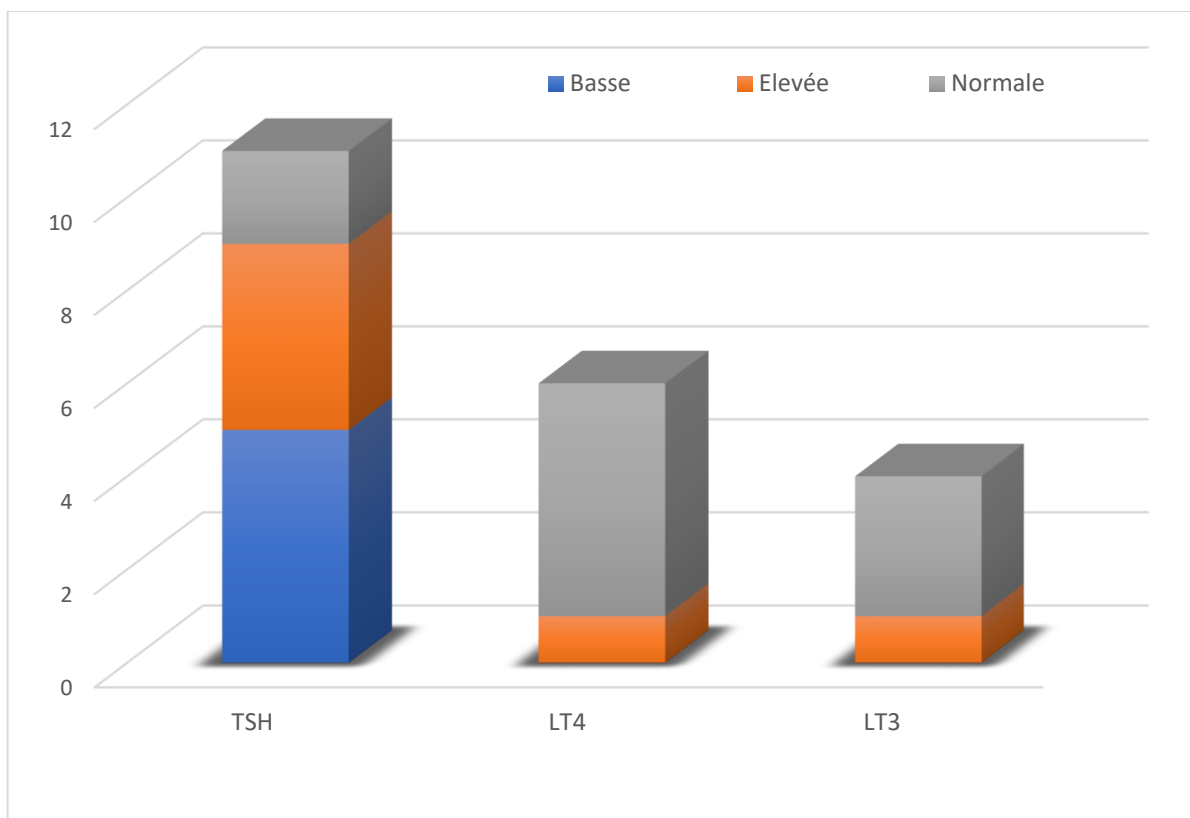


Figure 11 : Résultat du bilan hormonal chez les patients du groupe 2.

b. Le bilan immunologique :

Les anticorps anti-TPO étaient positifs chez un seul patient parmi 11 soit 9% des cas, par contre ils étaient négatifs chez 10 patients soit 91% des cas.

Le dosage des Ac anti-TG était réalisé chez 4 de nos patients, dont 3 avaient un titre positif soit 75% des cas, alors qu'il était négatif chez un seul patient soit 25% des cas.

Le dosage des Ac anti-Récepteurs de la TSH n'était réalisé que chez 3 patients et qui était revenu positif chez un seul malade soit 33.3% des cas.

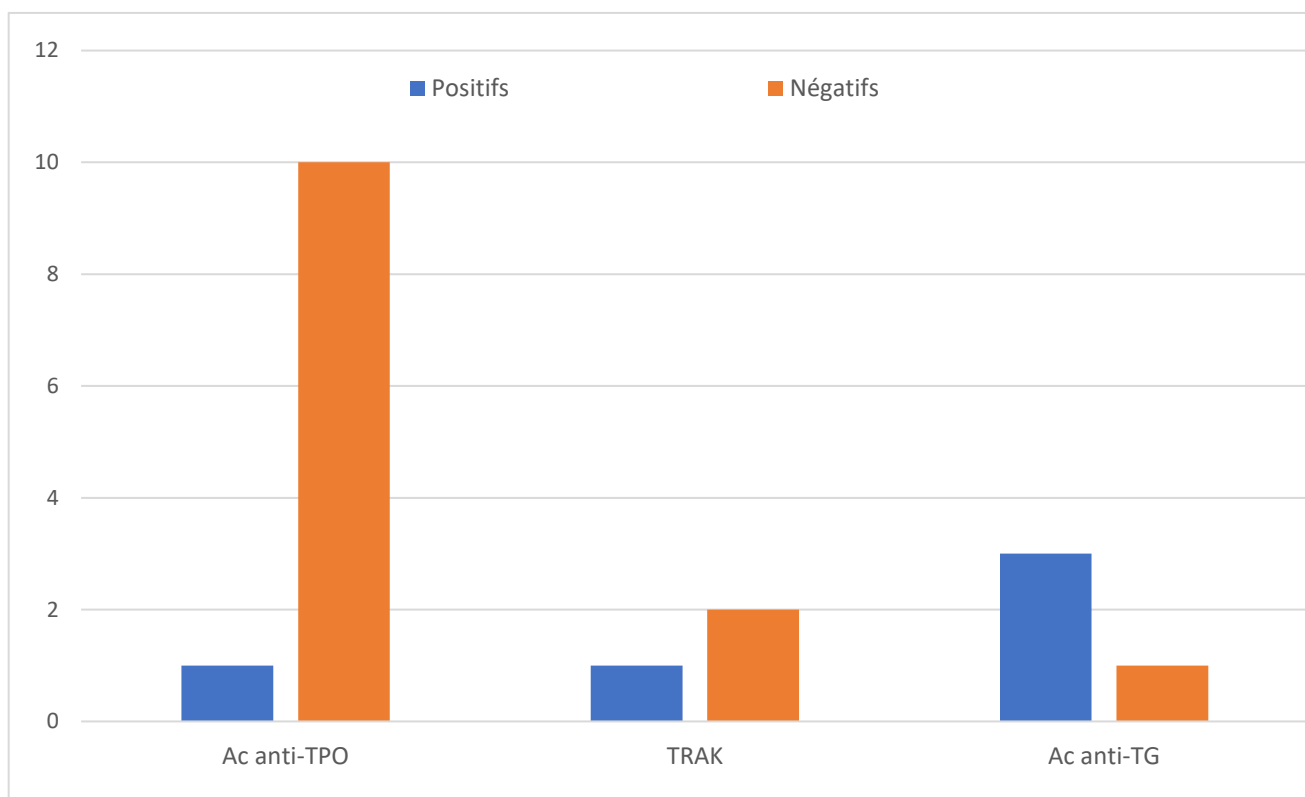


Figure 12 : Résultat du bilan immunologique chez les patients du groupe 2.

c. Echographie cervicale :

L'échographie cervicale réalisée chez 7 patients était normale chez 2 patients, alors qu'elle avait objectivé : un goitre multinodulaire chez 2 malades, un nodule thyroïdien chez 3 patients.

Tableau 13 :Résultats de l'échographie cervicale chez les patients du groupe 2.

Echographie cervicale	N	%
Normale	2	28.6
Goitre multinodulaire	2	28.6
Nodule thyroïdien	3	42.8

d. Scintigraphie thyroïdienne à l'iode 123 :

La scintigraphie thyroïdienne réalisée chez un seul patient était en faveur d'un goitre multinodulaire avec présence d'un nodule prétoxique.

4. Le diagnostic retenu :

Une hyperthyroïdie était notée dans 45.5% des cas : infraclinique dans 36.5% des cas et suite à une thyroïdite dans 9% des cas.

Une hypothyroïdie était observée dans 36.3% des cas : infraclinique dans 27.3% des cas et suite à une thyroïdite dans 9% des cas.

Une thyroïdite sans dysthyroïdie était notée chez deux patients soit 18.2% des cas.

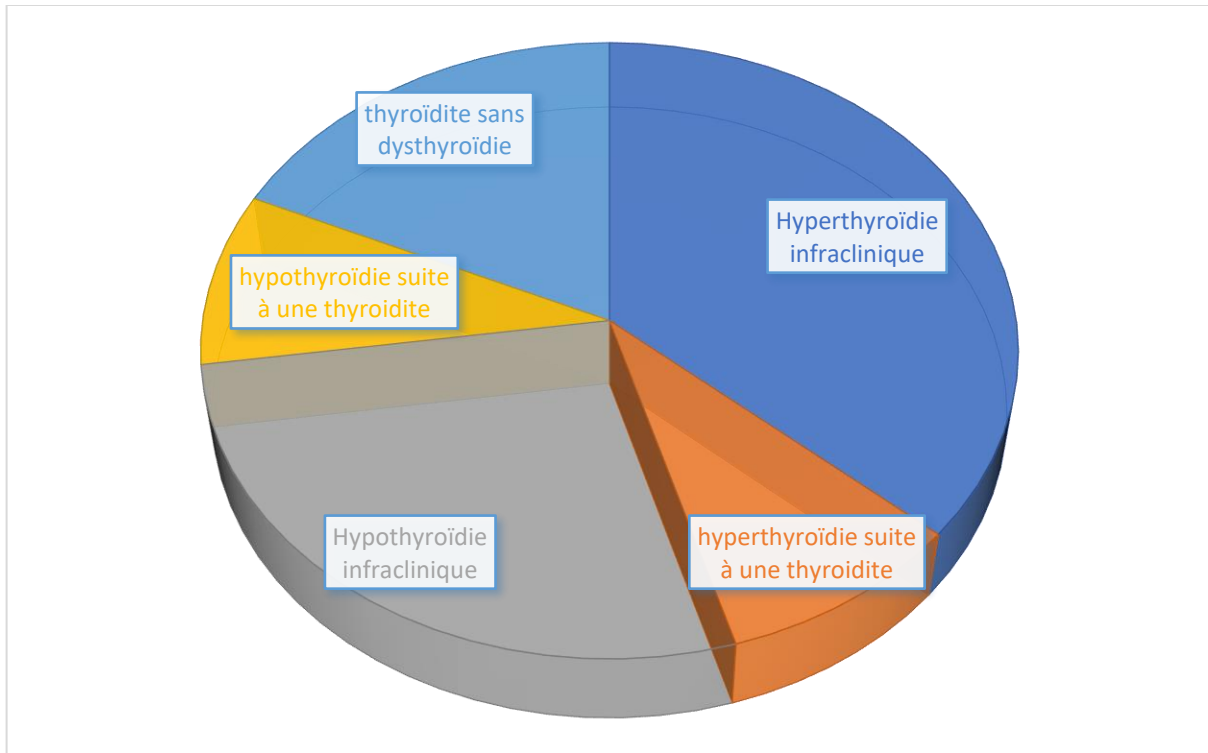


Figure 13 : Anomalies thyroïdiennes chez les patients du groupe 2.

L'hyperthyroïdie était plus fréquente chez les patients âgés de plus de 60 ans, l'hypothyroïdie était plus fréquente chez les patients âgés entre 30 ans et 60 ans, alors que les thyroïdites sans dysthyroïdie étaient notées avec une même prévalence chez les malades âgés de moins de 30 ans et ceux âgés de moins 60 ans.

Tableau 14 :Anomalies thyroïdiennes chez les patients du groupe 2 selon les tranches d'âge.

Type de dysthyroïdie	Hyperthyroïdie (N=5)		Hypothyroïdie (N=4)		Thyroïdite sans dysthyroïdie (N=2)	
	N	%	N	%	N	%
Age < 30ans	0	0	0	0	1	50
30 ≤ Age < 60ans	1	20	3	75	1	50
Age ≥ 60ans	4	80	1	25	0	0

L'hyperthyroïdie et l'hypothyroïdie étaient plus fréquentes chez les patients de sexe féminin, alors que les thyroïdites sans dysthyroïdies étaient présentes à part égale entre les deux sexes.

Tableau 15 :Anomalies thyroïdiennes chez les patients du groupe 2 selon le sexe.

Type de dysthyroïdie	Hyperthyroïdie (N=5)		Hypothyroïdie (N=4)		Thyroïdite sans dysthyroïdie (N=2)	
	N	%	N	%	N	%
Sexe féminin	3	60	4	100	1	50
Sexe masculin	2	40	0	0	1	50

L'hyperthyroïdie était plus fréquente après une durée de prise d'interféron supérieure à 3 mois et inférieure à 12 mois, alors que l'hypothyroïdie était plus fréquente après une durée de prise d'interféron supérieure à 12 mois. Tous les cas de thyroïdite sans dysthyroïdie étaient notés après une durée de prise d'interféron de moins de 3 mois.

Tableau 16 :Anomalies thyroïdiennes chez les patients du groupe 2 selon la durée de prise d'interféron.

Type de dysthyroïdie	Hyperthyroïdie (N=5)		Hypothyroïdie (N=4)		Thyroïdite sans dysthyroïdie (N=2)	
	N	%	N	%	N	%
Durée < 3mois	0	0	0	0	2	100
$3 \leq$ Durée < 6mois	2	40	1	25	0	0
$6 \leq$ Durée < 12mois	2	40	1	25	0	0
Durée $\geq$ 12mois	1	20	2	50	0	0

5. La prise en charge thérapeutique

Un traitement médical était indiqué dans 54.5% des cas, un traitement chirurgical dans un cas ; ayant présenté un goitre multinodulaire basedowifié ; et aucun patient n'a bénéficié d'irathérapie.

Tableau 17 :Résultats du traitement médical prescrit chez les patients du groupe 2.

Traitement médical	N	%	Dose journalière moyenne	Extrêmes des doses
L-thyroxine: µg/j (µg/kg/j)	4	36.36	45.31 (0.63)	6.25 - 75 (0.083 - 1.07)
Carbimazole : mg/j	1	9	20	-
Propranolol : mg/j	2	18	30	20 - 40

6. L'évolution

L'évolution était marquée ; après une durée moyenne de 9 mois de l'arrêt de l'interféron ; par l'obtention de l'euthyroïdie dans 75% des cas, l'installation d'une hyperthyroïdie chez deux patients, le premier avait un goitre multinodulaire prétoxique et le deuxième avait une thyroïdite sans dysthyroïdie.

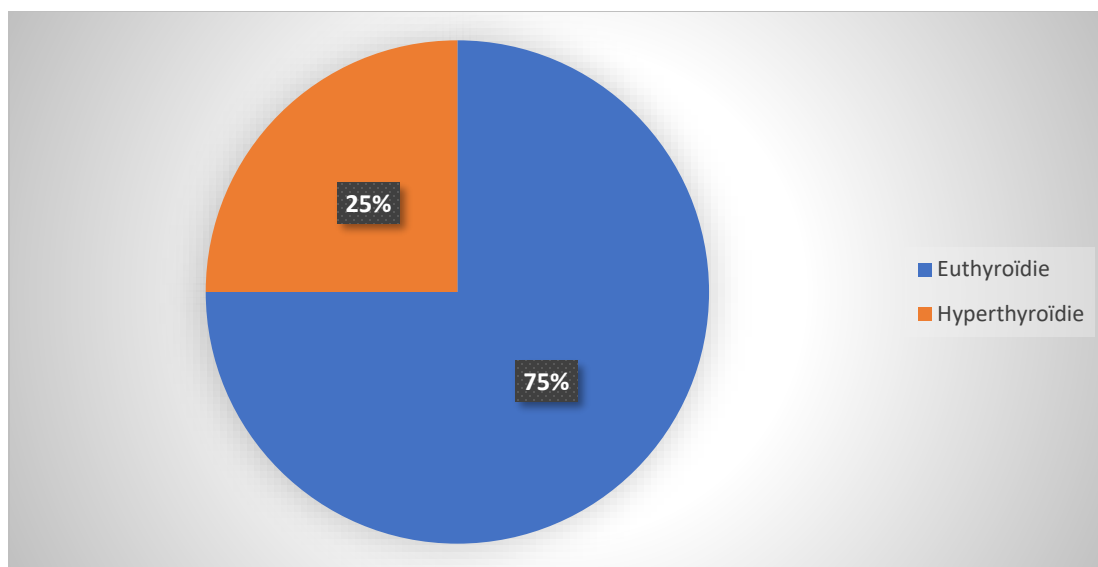


Figure 14 : L'évolution chez les patients du groupe 2.

III. Troisième groupe : Patients sous sunitinib.

1. Les données de l'interrogatoire

a. L'âge :

L'âge moyen des patients du troisième groupe était de 55.3 ± 13.17 ans avec des extrêmes allant de 34 ans à 74ans.

b. Le sexe :

Le sexe masculin prédominait puisque 67 % des patients étaient des hommes.

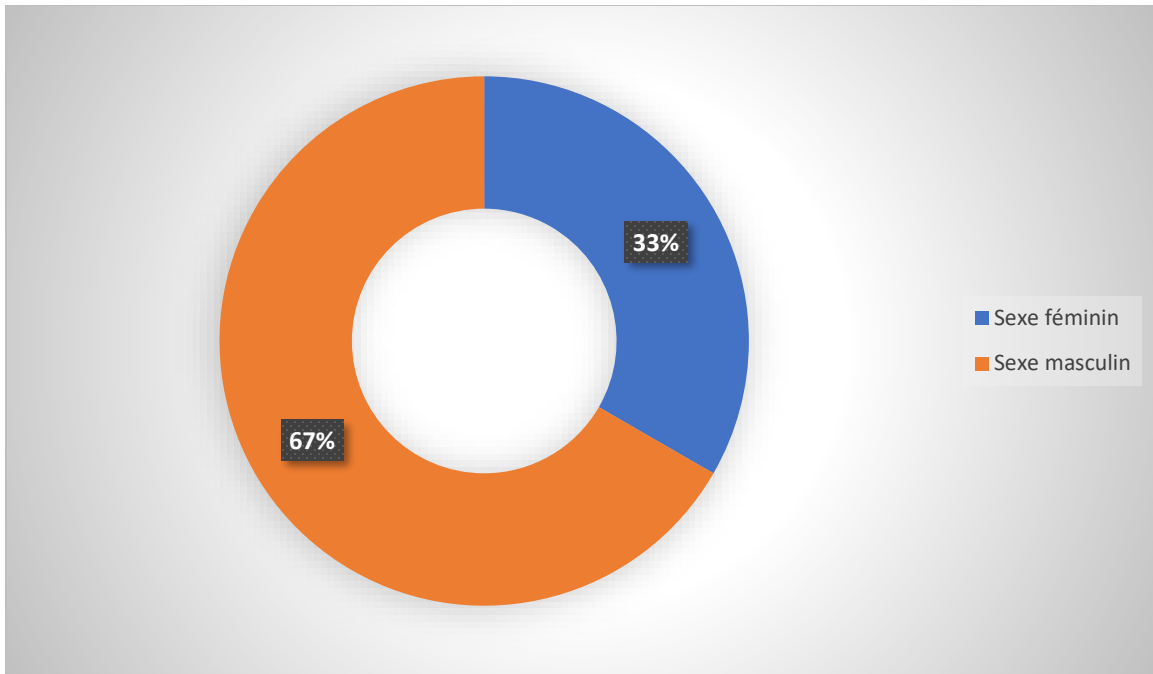


Figure 15 : Répartition des malades du groupe 3 selon le sexe.

c. L'origine géographique :

Tous les patients étaient originaires et/ou habitaient dans une zone de carence iodée.

d. Les antécédents :

Dans les antécédents était noté un goitre dans un cas.

Tous les patients de ce groupe étaient sous sunitinib sur une durée moyenne de 16 mois avec des extrêmes allant de 1.5 mois à 36 mois.

2. Les données de l'examen clinique

a. Le poids :

Le poids moyen de nos malades était de 56.2kg avec des extrêmes allant de 35 à 76 kg.

b. La fréquence cardiaque :

La fréquence cardiaque moyenne retrouvée chez nos patients était de 70.5 bat/min avec des extrêmes de 62 à 80 bat/min.

c. Signes de dysthyroïdie :

Tous les malades étaient en euthyroïdie clinique, aucun patient n'avait présenté de signes de dysthyroïdie.

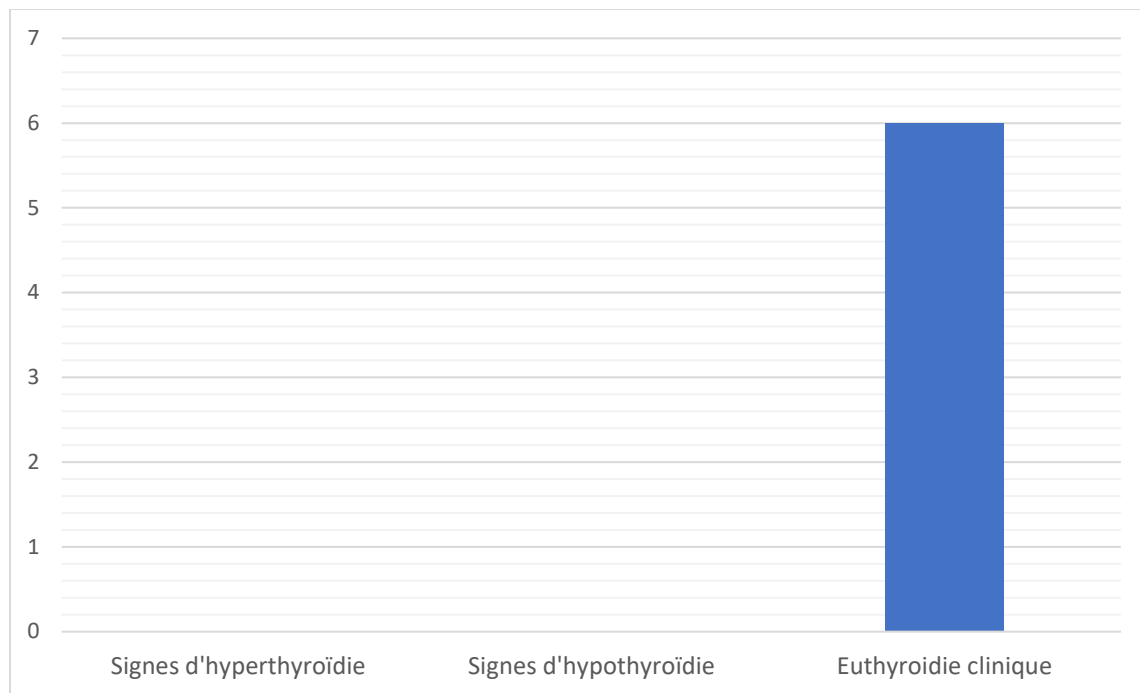


Figure 16 : Répartition des signes cliniques thyroïdiens chez les patients du groupe 3.

d. L'examen cervical :

L'examen cervical était normal dans la majorité des cas (83.3% des cas). Il a été noté la présence d'un goitre homogène dans 16.7% des cas.

Tableau 18 :Données de l'examen cervical chez les patients du groupe 3.

Examen cervical	N	%
Goitre homogène	1	16.7
Normal	5	83.3

3. Les données des examens paracliniques

a. Le bilan hormonal :

La TSH était élevée chez tous les malades avec une moyenne à $42.25\mu\text{ui/ml}$ et des extrêmes allant de 10.5 à $77\mu\text{ui/ml}$.

La LT4 ; réalisée chez 2 patients ; était basse chez le premier et normale chez le deuxième.

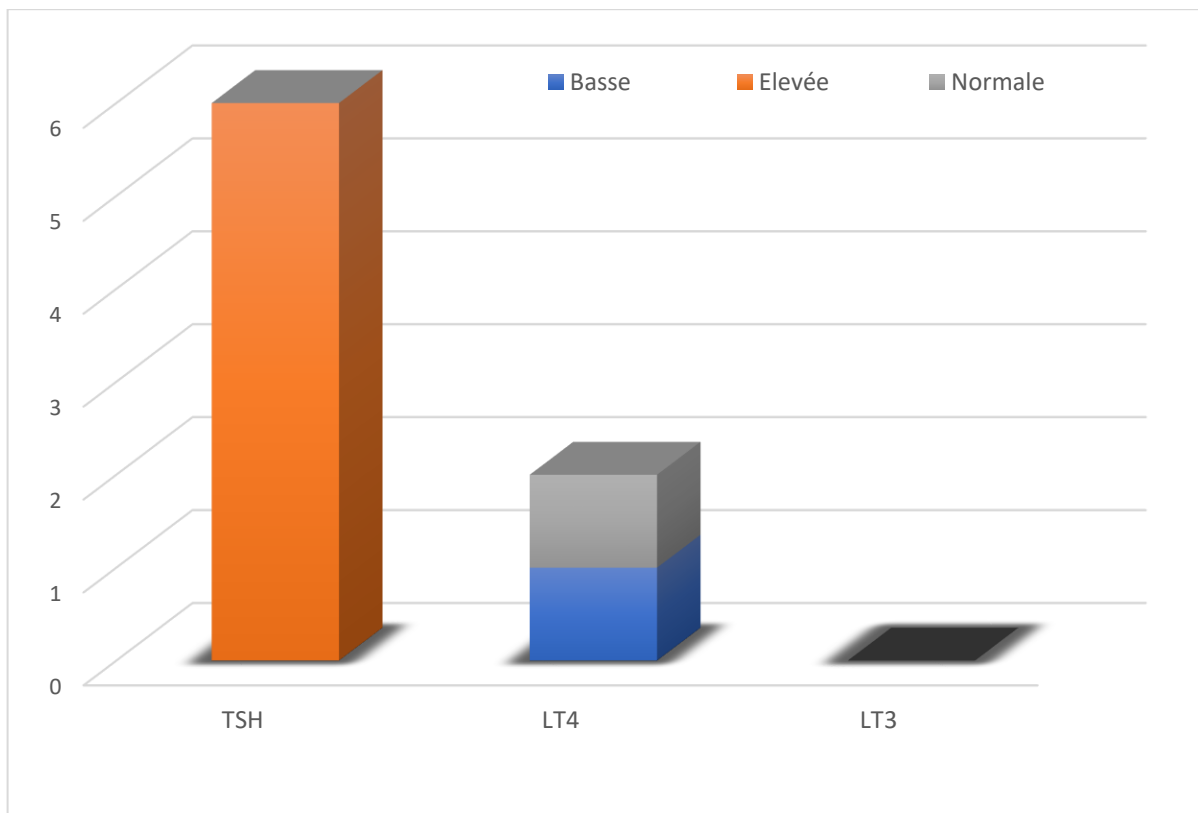


Figure 17 : Résultat du bilan hormonal chez les patients du groupe 3.

b. Le bilan immunologique :

Les anticorps anti-TPO étaient positifs chez un seul patient parmi 6 soit 9% des cas, par contre ils étaient négatifs chez 6 patients soit 91% des cas.

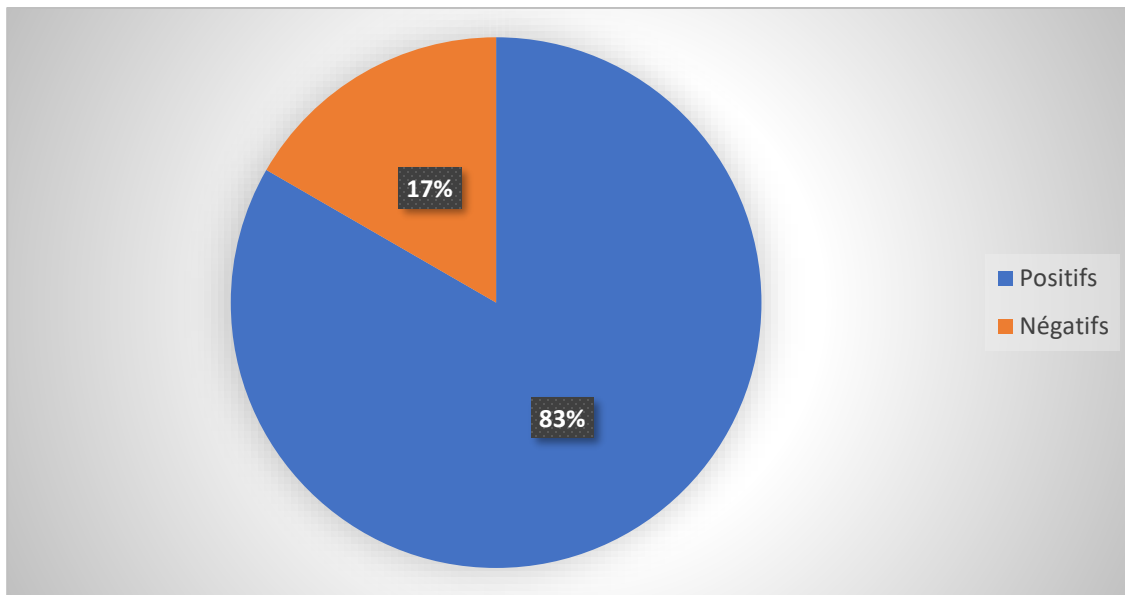


Figure 18 : Résultat du dosage des Ac anti-TPO chez les patients du groupe 3.

c. Echographie cervicale :

L'échographie cervicale réalisée chez tous les patients était normale chez 2 patients, alors qu'elle avait objectivé : une thyroïde atrophique chez 3 malades et un nodule thyroïdien chez un autre.

Tableau 19 : Résultats de l'échographie cervicale chez les patients du groupe 3.

Echographie cervicale	N	%
Normale	2	33.3
Thyroïde atrophique	3	50
Nodule thyroïdien	1	16.7

4. Le diagnostic retenu :

Tous les patients de ce groupe avaient significativement présenté une hypothyroïdie (soit 100% ; $p=0.008$) après une durée moyenne de 12.67 mois ; du début de traitement par sunitinib ; avec des extrêmes allant de 6 à 24 mois.

5. La prise en charge thérapeutique

Tous les patients avaient bénéficié d'un traitement médical par L-thyroxine à une dose moyenne de 102 μ g/j (soit 1.79 μ g/kg/j) avec des extrêmes allant de 37.5 à 150 μ g/j (soit : 1.07 – 2.72 μ g/kg/j).

6. L'évolution

L'évolution était marquée par l'obtention de l'euthyroïdie chez tous les patients après une durée moyenne de 7 mois du début de traitement par L-thyroxine avec des extrêmes allant de 3 à 12 mois.

IV. Quatrième groupe : Patients sous autres médicaments.

Le 4ème groupe contient 4 patients de sexe féminin dont l'âge moyen était de 35 $\pm$ 12.53 ans.

1. Cas N° 1 :

Il s'agit d'une patiente âgée de 24 ans, qui avait présenté une hypothyroïdie suite à la prise de lithium pendant 10 jours prescrit pour une dépression, la patiente était en euthyroïdie clinique et le bilan biologique avait mis en évidence une TSH élevée qui s'est normalisée après l'arrêt de lithium.

2. Cas N° 2 :

Il s'agit d'une patiente âgée de 34 ans, qui avait présenté un profil d'une hypothyroïdie centrale avec une TSH normale et des hormones thyroïdiennes (LT3 et LT4) basses, suite à la prise de quetiapine, à la dose de 100 mg/j pendant

2 mois, prescrit devant un trouble bipolaire. L'évolution était marquée, après arrêt du traitement, par le maintien de l'euthyroïdie sous L-thyroxine 50 µg/j (soit 0.82 µg/kg/j) pendant plus de 8 mois.

3. Cas N° 3 :

Il s'agit d'une patiente âgée de 53 ans, qui était mise sous glucocorticoïde pendant 5 mois devant une hépatite auto-immune. Le bilan biologique avait mis en évidence une TSH basse à 0.19µui/ml et des hormones thyroïdiennes (LT3 et LT4) normales avec des anticorps négatifs, l'échographie cervicale avait objectivé un goitre multinodulaire. La surveillance biologique était marquée par la normalisation de la TSH après 9 mois d'arrêt du glucocorticoïde.

4. Cas N° 4 :

Il s'agit d'une patiente âgée de 30 ans, qui était suivie pour syndrome de Fahr avec des crises épileptiques mise sous carbamazépine et phénobarbital et pour hypoparathyroïdie avec hypothyroïdie post thyroïdectomie totale mise sous sel de calcium, métabolite actif de la vitamine D et lévothyroxine sodique à forte dose (2µg/kg/j). 4 mois après arrêt de carbamazépine, les besoins en lévothyroxine sodique ont baissé, malgré son poids stable à 84kg, et on avait pu maintenir une TSH normale sous 1.6 µg/kg/j.

D. Discussion :

1. Thyroïdopathies liées à la surcharge iodée :

Selon une revue récente [10], deux tiers des patients avec une dysthyroïdie induite par l'amiodarone en Amérique (du Nord et du Sud) ont développé une hypothyroïdie et 34% une thyrotoxicose. Inversement, en Europe, 25% des patients ont présenté une hypothyroïdie contre 75% de thyrotoxicoses.

Dans notre étude : une hypothyroïdie était observée dans 37.9% des cas et une hyperthyroïdie était notée dans 62.1% des cas.

Ceci concorde avec les données d'une méta-analyse évaluant l'incidence de l'hypothyroïdie induite par amiodarone et les facteurs de risque associés. Selon cette méta-analyse incluant 465 études, 14% des patients sous amiodarone ont développé une hypothyroïdie qui était plus élevée dans les zones non carencées en iode (20,3 vs 8,7%, $p < 0,001$) et touchait plus fréquemment les femmes (19,2% vs 13,3%, $p < 0,001$). La méta-analyse a indiqué une corrélation positive avec l'âge moyen [70].

Dans notre étude : tous les patients habitaient des zones carencées en iode et l'hyperthyroïdie était plus fréquente que l'hypothyroïdie qui touchait plus fréquemment les patients de sexe masculin (54.5% des cas), âgés entre 30ans et 60ans.

En effet, à l'arrêt de l'amiodarone, 60% des patients redeviennent spontanément euthyroïdiens dans les deux à quatre mois, alors que 40% des patients, dont la majorité a des anticorps anti-TPO positifs, restent hypothyroïdiens [6].

Chez nos patients, les anticorps anti-TPO étaient négatifs dans tous les cas, et l'hypothyroïdie persistaient après arrêt d'amiodarone avec obtention d'euthyroïdie après une durée moyenne de 8 mois sous L-thyroxine.

2. Thyroïdopathies liées à l'interféron :

Les dysthyroïdies, principalement les hypothyroïdies, induites par l'interféron occupent une place importante avec une incidence moyenne qui varie entre 6,6 et 10 % [28]. Elle est cependant plus importante dans certaines séries, comme celle de Nadeem et al [71], sur une série de 107 patients, l'hypothyroïdie représentait 91% des cas de dysthyroïdies. Et dans l'étude menée par haddam et al [28] une hypothyroïdie franche était observée chez 56,2 % des patients sous interféron. Costelloe et al [72] rapporte un chiffre de 23% avec une prédominance féminine. Selon Ismaili et al [42], le sex-ratio est de 2 femmes pour un homme.

L'hypothyroïdie induite par interféron apparaît en moyenne après un an de traitement. Elle est plus fréquente chez les femmes et chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de thyroïdite auto-immune [32].

Dans notre série, une hypothyroïdie était observée, après une durée moyenne de 5 mois, dans 36.3% des cas avec une prédominance féminine (73% des cas).

L'interféron peut induire des thyroïdites sans dysthyroïdies dans 20 à 40% des cas. Les pourcentages rapportés varient entre 3,5% [29] et 10% [30]. L'hyperthyroïdie sous interféron est moins fréquente que l'hypothyroïdie [35].

Dans notre série, l'hyperthyroïdie était plus fréquente que l'hypothyroïdie (45.5% des cas versus 36.3% des cas). Une thyroïdite sans dysthyroïdie était notée chez deux patients soit 18.2% des cas.

Les troubles thyroïdiens induits par interféron sont réversibles dans 61,2% [38]. Ceci concorde avec les résultats d'une étude menée par Vezali et al et ayant démontré que les troubles thyroïdiens constatés sur une série de 94 patients étaient réversibles dans 69,2% [73].

Dans notre étude, les troubles thyroïdiens induits par interféron étaient réversibles dans 75%.

3. Thyroïdopathies liées aux inhibiteurs de la tyrosine kinase :

a. Sunitinib :

Le sunitinib est l'inhibiteur de tyrosine kinase qui induit le plus fréquemment des cas de dysfonction thyroïdienne, essentiellement l'hypothyroïdie. Le tableau suivant permet de comparer nos résultats avec ceux des différentes études.

	Desai et al. [46]	Rini et al. [74]	Mannavola et al. [47]	Notre série
	N = 15	N = 56	N = 11	N = 6
Signes d'hypothyroïdie	-	47 (84%)	-	0 (0%)
TSH moyenne	> 7 mui/l	-	-	42.25 μ ui/ml
Traitement par L-Thyroxine	15 (100%)	17 (30%)	11 (100%)	6 (100%)

Deux autres cas de patients atteints de cancer du rein chez lesquels une thyroïde nodulaire a été diagnostiquée ont eu une diminution marquée du volume de la thyroïde pendant un traitement par sunitinib [49].

Enfin, d'autres études rapportant une hypothyroïdie induite par le sunitinib ont été menées, montrant des incidences variables [50].

b. Imatinib :

L'effet d'un inhibiteur de tyrosine kinase sur la fonction thyroïdienne a été rapporté pour la première fois en 2005 suite à une étude dans laquelle 11 patients ont été traités par imatinib (10 pour un cancer médullaire de la thyroïde et 1 pour une tumeur stromale gastro-

intestinale) [44]. Huit de ces patients avaient subi une thyroïdectomie et étaient traités par lévothyroxine. Lors du traitement par imatinib, une TSH (thyroid stimulating hormone) élevée en moyenne à $384 \% \pm 228 \%$ de la limite supérieure a été observée chez ces 8 patients, tandis que les valeurs de T4 libre ont diminué tout en restant dans l'intervalle de référence. Malgré un doublement de la dose de lévothyroxine, les valeurs de TSH ne se sont normalisées que chez 3 des 8 patients. Il faut souligner que cet effet est apparu rapidement après le début du traitement, et a été réversible à l'arrêt de l'imatinib. Chez les 3 patients non thyroïdectomisés, les valeurs de la TSH sont restées normales sous imatinib. Cependant dans cette étude on ne peut pas évoquer un effet direct de l'imatinib sur la fonction thyroïdienne, étant donné que ces patients avaient subi une thyroïdectomie, mais plutôt suggérer une aggravation de l'hypothyroïdie par l'imatinib.

Dans une autre étude comportant 15 patients, les 9 patients thyroïdectomisés supplémentés par lévothyroxine et traités par imatinib pour un cancer médullaire de la thyroïde ont également reçu des doses supérieures de lévothyroxine à cause d'une hypothyroïdie aggravée [45].

Dans le travail de Dora et al. [75], la fonction thyroïdienne de 68 patients avec une thyroïde intacte atteints de leucémie myéloïde chronique et traités par imatinib a été évaluée. Aucun effet indésirable thyroïdien n'a été observé, ce qui suggère que l'imatinib n'a un effet que chez les patients thyroïdectomisés supplémentés en lévothyroxine.

Dans notre série, aucun cas n'a été rapporté.

c. Dasatinib et nilotinib :

Des effets sur la fonction thyroïdienne induits par le dasatinib et le nilotinib ont récemment été décrits dans une étude rétrospective de Kim et al. [76]. Les 10 patients traités par dasatinib étaient atteints de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif. Sur les 55 patients traités par nilotinib, 54 étaient atteints de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif et 1 était atteint de syndrome hyperéosinophilique. Avant le traitement par inhibiteur de tyrosine kinase, dans le groupe traité par dasatinib, 8 patients (80 %) avaient une fonction thyroïdienne normale et 2 (20 %) une hypothyroïdie, tandis que dans le groupe traité par nilotinib, 48 patients (87 %) avaient une fonction thyroïdienne normale, 2 (4 %) une hypothyroïdie et 5 (9 %) une hyperthyroïdie. Dans ce travail, les cas d'hyperthyroïdie ont été détectés en moyenne plus tôt que les cas d'hypothyroïdie [76]. Chez la plupart des patients, la dysfonction thyroïdienne était transitoire et sans symptômes cliniques. Les effets sur la thyroïde n'ont nécessité l'arrêt du traitement par inhibiteur de tyrosine kinase chez aucun patient.

Pendant cette étude, des cas de thyroïdite auto-immune ont également été rapportés. Quatre patients traités par nilotinib et ayant développé une hypothyroïdie ont d'abord présenté un épisode d'hyperthyroïdie. L'hyperthyroïdie est apparue après 19 semaines de traitement en moyenne, puis l'hypothyroïdie après 35 semaines en moyenne. Des anticorps anti-thyroglobuline ont été retrouvés chez 3 de ces patients, ainsi que des anticorps anti-TPO chez 1 patient. Les 4 patients ont présenté des anomalies de la thyroïde à l'échographie. Chez trois de ces patients, l'hypothyroïdie s'est résolue spontanément tandis qu'un

traitement par lévothyroxine a d  être débuté chez le quatrième patient, ce traitement n'étant cependant peut-être pas définitif.

Dans cette étude, le nombre de patients étudiés reste faible. Des études d'ampleur (incluant un nombre conséquent de patients)  valuant les effets du dasatinib et du nilotinib au niveau thyroïdien sont nécessaires.

d. Sorafénib :

Le traitement par sorafénib est également associé à des cas d'hypothyroïdie, mais dans une moindre mesure.

Tamaskar et al. [77] ont étudié l'incidence des altérations de la fonction thyroïdienne chez 39 patients atteints de cancer rénal métastatique traités par sorafénib. Une hypothyroïdie s'est développée chez 7 patients (18 %) et a été détecté 2 à 4 mois après le début du traitement par sorafénib. Seulement 2 patients avaient des signes cliniques et des symptômes dus à l'hypothyroïdie et ont reçu un traitement de substitution par lévothyroxine.

Une étude japonaise a évalué de manière prospective les effets du sorafénib sur la thyroïde chez 69 patients avec un cancer du rein métastatique [78]. Quarante-six patients (68 %) ont développé une hyperthyroïdie, détectée après 1,7 mois de traitement en moyenne. Quinze de ces patients avaient des valeurs de TSH supérieures à 10 mUI/L, et seulement 4 ont reçu un traitement par lévothyroxine. Onze des 46 patients (24 %) en hypothyroïdie ont eu des

valeurs de TSH inférieures à 0,82 mUI/L avant de développer l'hypothyroïdie, suggérant une thyroïdite.

Deux autres cas de thyroïdite induite par sorafénib ont été rapportés par van Doorn et al. [79] Ces 2 patients ont développé une hyperthyroïdie temporaire sous sorafénib, suivie d'hypothyroïdie. Une échographie de la thyroïde a montré une glande atrophiée chez 1 patient. Une diminution du volume de la thyroïde a également été observée pendant le traitement par sorafénib, suggérant une destruction progressive de la thyroïde. Ce patient a reçu un traitement par lévothyroxine, et plus de 30 semaines après l'arrêt du sorafénib, il était toujours dépendant d'une supplémentation en lévothyroxine. Chez le deuxième patient des signes de thyroïdite étaient visibles à l'échographie thyroïdienne. Les anticorps anti-TPO étaient positifs. Il est à souligner qu'en plus de ces 2 patients, 10 autres ont été suivis et qu'aucune anomalie similaire de la fonction thyroïdienne n'a été observée.

e. Pazopanib:

Il n'y a pas assez d'études évaluant la fonction thyroïdienne des patients traités par pazopanib. Cependant, Sternberg et al. [80] ont rapporté dans une étude randomisée de phase III évaluant le pazopanib dans le traitement du cancer du rein avec une incidence de l'hypothyroïdie inférieure à 10% chez 290 patients traités par pazopanib.

4. Thyroïdopathies liées au Lithium :

a. Hypothyroïdie :

Une revue de la littérature [81] intéressant 77 études ayant évalué les effets du lithium sur la fonction thyroïdienne : 4 essais randomisés contrôlés (ERC) (expliquer l'abréviation), 16 études cas-témoin, 15 études de cohorte, 20 études transversales et 22 cas cliniques. Les ERC ont collecté des données hétérogènes et les études de cohorte n'ont pas évalué de groupe témoin. Quinze études de cohorte (n = 1085) ont mesuré la variation de la TSH pendant une période moyenne de 18,5 mois. L'insuffisance des données fournies a rendu impossible la réalisation d'une méta-analyse. La méta-analyse des résultats des études cas-témoin (645 cas et 377 témoins) a montré que l'augmentation des taux sériques de la TSH dans le groupe de patients traités par lithium était supérieure à celle dans le groupe témoin (WMD +4,00 UI/mL, intervalle de confiance de 95 % pour des valeurs entre 3,90 et 4,10, $p = 0,001$, hétérogénéité $X^2 = 1868,59$ (ddl = 10) $p = 0,001$). Quatre études cas-témoin ont rapporté une augmentation du fonctionnement de la thyroïde. La méta-analyse ne rapporte pas de différence significative entre les patients traités par lithium (n = 178) et les sujets témoins (n=181) (Odds Ratio de 1,46, intervalle de confiance de 95 % pour des valeurs entre 0,23 et 9,35, $p = 0,69$, hétérogénéité $X^2 = 1,34$, [ddl = 2] $p = 0,51$). Les données issues des études randomisées sont en accord avec les données issues des études observationnelles : la méta-analyse des essais évaluant le lithium contre un placebo rapporte que 4 % des patients traités avec du lithium et 0 % des patients traités avec un placebo ont développé une hypothyroïdie ($p < 0,05$) [82].

Dans une autre étude, l'hypothyroïdie concernerait 4 % des patients (essentiellement des femmes), après en moyenne 18 mois d'exposition (OR : 5,78 [2,00–16,67] ; $p = 0,001$) [83].

Dans notre série, une seule femme avait présenté une hypothyroïdie après 10 jours d'exposition au lithium.

b. Hyperthyroïdie :

L'hyperthyroïdie, quant à elle, n'est pas habituelle chez les patients traités par le lithium (un cas sur 57 patients dans une étude prospective récente [84]).

Dans notre étude, aucun cas n'a été rapporté

CONCLUSION

Notre étude concernait 50 cas de thyropathie iatrogène dont 29 cas (58 %) étaient sous amiodarone, 11 cas (22 %) sous interféron, 6 cas (12 %) sous inhibiteurs de la tyrosine kinase et 4 cas (8 %) sous d'autres médicaments.

Nos résultats concordent avec ceux des études rapportées dans la littérature et qui confirment que l'amiodarone et l'interféron représentent les principales causes des thyroïdites iatrogènes.

Un bilan thyroïdien clinique et biologique s'impose avant la prescription de ces médicaments avec une surveillance régulière au cours du traitement surtout en présence d'un facteur de risque (anticorps anti-TPO positifs, sexe féminin, goitres, ou carence d'iode en cas d'amiodarone) afin de pouvoir prévenir tout dérèglement important de la fonction thyroïdienne.

La prise en charge thérapeutique repose le plus souvent sur la correction des troubles thyroïdiens avec ou sans arrêt du médicament en cause. Le recours à la chirurgie est exceptionnel (1 cas dans notre série). L'évolution est généralement favorable.

REFERENCES

- [1] - F. Bosquet, A. Heurtier, F. Tournant. Effets endocriniens et métaboliques iatrogènes des médicaments. Encyclopédie pratique de Médecine 3-0940
- [2]- Wolff J, Chaikoff IL. The inhibitory action of excessive iodide upon the synthesis of diiodotyrosine and of tyrosine in the thyroid gland of the normal rat. Endocrinology 1948 ; 43 : 174-9
- [3] - Aurengo A, Leenhardt L, Aurengo H. Adaptation de la fonction thyroïdienne à la surcharge iodée. Press. Med 2002. 31 : 1658 – 63.
- [4] - Wémeau JL. Hypothyroïdies liées aux surcharges iodées. Presse Med 2002 ;31 : 1670-5
- [5] - Thomopoulos P. Hyperthyroïdies par surcharge iodée. Press. Med 2002. 31: 1664 – 69.
- [6] - V. Maby-Mottet, D. Ollo, P. Meyer. Amiodarone et thyroïde. Rev Med Suisse 2012 ; 8 : 2175-80
- [7] - Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, et al. The effects of amiodarone on the thyroid. Endocr Rev 2001;22: 240-54.
- [8] - Barbesino G. Drugs affecting thyroid function. Thyroid 2010; 20:763-70.
- [9] - Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. Am J Med 2005; 118:706-14
- [10] - Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid. Bailleres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009; 23:735-51.
- [11] - Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. Endocr Rev, 2001; 22: 240-54.
- [12] - Trip MD, Wiersinga W, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. Am J Med, 1991; 91: 507-11.

- [13] - Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, et al. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6:34-41.
- [14] - Tsang W, Houlden RL. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: A review. *Can J Cardiol* 2009; 25:421-4.
- [15] - Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, et al. Continuation of amiodarone delays restoration of euthyroidism in patients with type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis treated with prednisone: A pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 ;96 :3374-80.
- [16] - Dahan A, Duhamel C, Bonnet H, et al. Perchlorate de potassium et pathologies thyroïdiennes. *Le Point Sur* 2001 ;3 :34-60.
- [17] - Hermida J-S, Tchong E, Jarry G, et al. Radioiodine ablation of the thyroid to prevent recurrence of amiodarone-induced thyrotoxicosis in patients with resistant tachyarrhythmias. *Europace* 2004; 6:169-74.
- [18] - Kai-Hang Y, Man-Hong J, Chung-Wah S, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis is a predictor of adverse cardiovascular outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ;94 :109-14.
- [19] - Eskes SA, Endert E, Fliers E, et al. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: A randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 ;97 : 499-506.
- [20] - L. LEENHARDT. Suivi de la TSH et amiodarone. *Revue générales*.
- [21] - Van der Molen AJ, Thomsen HS, Morcos SK; Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Effect of iodinated contrast media on thyroid function in adults. *Eur Radiol*. 2004; 14: 902-7.
- [22] - Martin FI, Tress BW, Colman PG, Deam DR. Iodine-induced hyperthyroidism due to nonionic contrast radiography in the elderly. *Am J Med* 1993; 95: 78-82.

- [23] - Gartner W, Weissel M. Do iodine-containing contrast media induce clinically relevant changes in thyroid function parameters of euthyroid patients within the first week? *Thyroid* 2004; 14: 521-4.
- [24] - Hintze G, Blombach O, Fink H, Burkhardt U, Kobberling J. Risk of iodine-induced thyrotoxicosis after coronary angiography: an investigation in 788 unselected subjects. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 264-
- [25] - Fassbender WJ, Vogel C, Doppl W, Stracke H, Bretzel RG, Klor HU. Thyroid function, thyroid immunoglobulin status, and urinary iodine excretion after enteral contrast-agent administration by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy* 2001; 33: 245-52
- [26] - Nolte W, Muller R, Siggelkow H, Emrich D, Hubner M. Prophylactic application of thyrostatic drugs during excessive iodine exposure in euthyroid patients with thyroid autonomy: a randomized study. *Euro J. Endocrinol.* 1996, 134, 337-341
- [27] - Wémeau JL., Bauters C, Gérard Y, Deligne A, Coviaux R, Lion G, Steinling M, Decoulx M. Le perchlorate de potassium dans l'exploration et le traitement des maladies thyroïdiennes. *La Revue Française d'Endocrinologie Clinique*, 1991, XXXII, 4-5, 499-507.
- [28] - A.E.M. Haddam, N.S. Fedala, F. Chentli, D. Meskine. La dysthyroïdie induite par l'interféron. *Annales d'Endocrinologie*; Volume 76, Issue 4, September 2015, Pages 420
- [29] - Menconi F, Hasham A, Tomer Y. Environmental triggers of thyroiditis: hepatitis C and interferon- α . *J Endocrinol Invest*, 2011, 34, 78-84.
- [30] - Yaron T. Hepatitis C and interferon induced thyroiditis. *J Autoimmunity*, 2010, 34, J322-J326.

- [31] - Yaron T, Jason TB, Nagako A. Interferon Alfa treatment and thyroid dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2007, 36, 1051-1066.
- [32] - S. Deghima, F. Chentli. Interférons et anomalies thyroïdiennes : revue de la littérature. *Rev Med Liège* 2012 ; 67 : 3 : 147-151.
- [33] - Gelu-Simeon M, Burlaud A, Young J, et al.— Evolution and predictive factors of thyroid disorder due to interferon alpha in the treatment of hepatitis C. *World J Gastroenterol*, 2009, 15, 328-333.
- [34] - Huy A. T, Glenn E. M. The influence of hepatitis C infection and interferon- α therapy on thyrotropin blocking and stimulating auto antibodies in Graves' ophthalmopathy: a case report. *Thyroid Res*, 2009, 2, 12.
- [35] - Vinzio S, Goichot B, Vetter D, et al. Profils évolutifs des dysthyroïdies liées à l'interféron au cours des hépatites C. *Rev Med Interne*, 1999, Poster 163.
- [36] - Duron F, Dubosclard E, Ballot E, et al. Thyroïdites. *Enc Méd Chirur Endocrinol-Nut*, 2008, 10-008-A-40.
- [37] - Inoue A, Koizumi S, Matsuda A, et al. Graves' hyperthyroidism showing transient hypothyroidism during Interferon therapy for chronic hepatitis type C. *Endocr J*, 2005, 52, 293-298.
- [38] - Edmund J, Saurabh M. Incidence of thyroid dysfunction during Interferon Alfa-2b and Ribavirin therapy in men with chronic hepatitis C. *Arch Intern Med*, 2004, 164, 2371-2376.
- [39] - Jamil KM, Leedman PJ, Kontorinis N, et al. Interferon-induced thyroid dysfunction in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24, 1017-1023.
- [40] - Papo T. Interféron alpha et auto-immunité. *Rev Med Interne*, 2002, 23, 501s-510s.

- [41] - Belkahla N, Kchir H, Maamouri N, et al. Dysthyroïdies et traitement de l'hépatite chronique C par interféron. *Rev Med Interne*, 2009, 30, S77-S151.
- [42] - Ismaili Z, Benbrahim H, Latrech H, et al. Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction. *Arab J Gastroenterol*, 2009, 10, AB61-AB71.
- [43] - Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *New England Journal of Medicine*. 2005; 353: 172-87.
- [44] - De Groot JW, Zonnenberg BA, Plukker JT, van Der Graaf WT, Links TP. Imatinib induces hypothyroidism in patients receiving levothyroxine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2005 ; 78 : 433-8.
- [45] - De Groot JW, Zonnenberg BA, van Ufford-Mannesse PQ, et al. À phase II trial of imatinib therapy for metastatic medullary thyroid carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007; 92: 3466-9.
- [46] - Desai J, Yassa L, Marqusee E, et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Annals of Internal Medicine*.e 2006; 145: 660-4.
- [47] - Mannavola D, Coco P, Vannucchi G, et al. À novel tyrosinekinase selective inhibitor, sunitinib, induces transient hypothyroidism by blocking iodine uptake. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007; 92: 3531-4.
- [48] - Wong E, Rosen LS, Mulay M, et al. Sunitinib induces hypothyroidism in advanced cancer patients and may inhibit thyroid peroxidase activity. *Thyroid*. 200 ; 17 : 351-5.

- [49] - Rogiers A, Wolter P, Op de Beeck K, Thijs M, Decallonne B, Schoffski P. Shrinkage of thyroid volume in sunitinib-treated patients with renal-cell carcinoma: a potential marker of irreversible thyroid dysfunction? *Thyroid*. 2010 ; 20 : 317-22.
- [50] - Catherine Bossert, Mustapha Mecili, Dominique Paya², Emmanuel Andres. Les complications Thyroïdiennes des inhibiteurs de tyrosine kinase. *Revue mt* 2011 ;17 (4) :302-9.
- [51] - Belkahla N, Kchir H, Maamouri N, et al. Dysthyroïdies et traitement de l'hépatite chronique C par interféron. *Rev Med Interne*, 2009, 30, S77-S15.
- [52] - Rosser R. Thyrotoxicosis and lithium. *Br J Psychiatry*. 1976; 128:61-6.
- [53] - Bandyopadhyay D, Nielsen C. Lithium-induced hyperthyroidism, thyrotoxicosis and mania: a case report. *QJM*. 2012; 105:83-5.
- [54] - Berens SC, Bernstein RS, Robbins J, Wolff J. Antithyroid effects of lithium. *J Clin Invest* 1970; 49:1357–67.
- [55] - Burrow GN, Burke WR, Himmelhoch JM, Spencer RP, Hershman JM. Effect of lithium on thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 32:647–52.
- [56] - Souza FG, Mander AJ, Foggo M, Dick H, Shearing CH, Goodwin GM. The effects of lithium discontinuation and the non-effect of oral inositol upon thyroid hormones and cortisol in patients with bipolar affective disorder. *J Affect Disord* 1991; 22:165–70.
- [57] - Haggerty Jr JJ, Prange Jr AJ. Borderline hypothyroidism and depression. *Ann Rev Med* 1995 ;46 :37–46.
- [58] - David Gourion. Pourquoi et comment prescrire du lithium en 2014. *AMEPSY*-1810;
- No. of Pages 5

- [59] - Rosser R. Thyrotoxicosis and lithium. *Br J Psychiatry*. 1976; 128:61-6
- [60] - Bandyopadhyay D, Nielsen C. Lithium-induced hyperthyroidism, thyrotoxicosis and mania: a case report. *QJM*. 2012; 105:83-5
- [61] - Kupka R, Nolen W, Post R, McElroy S, Altshuler L, Denicoff K, *et al*. High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: lack of association with lithium exposure. *Biol Psychiatry*. 2002; 51:305-11
- [62]- SEROQUEL (quetiapine fumarate) [product monograph]. Rev 1/01. Wilmington (DE): AstraZeneca Pharmaceuticals; 2001.
- [63] - V. Kontaxakis, D. Karaiskos, B. Havaki-Kontaxaki, D. Skourides, P. Ferentinos, D. Pappa, G. Papadimitriou Quetiapine and hypothyroidism : A literature review. *European Psychiatry*, Volume 24, Supplement 1, 2009, Page S1009
- [64]- Sriram Ramaswamy, Zakaria Siddiqui, Sahdev Saharan, Teri L. Gabel, Subhash C. Bhatia. Quetiapine-induced hypothyroidism. *J Psychiatry Neurosci*. 2005 Jan; 30(1): 57.
- [65] - M. Izembart. Conduite à tenir face à un bilan thyroïdien anormal. *EMC-Médecine 2* (2005) 469–474
- [66]- Lai EC1, Yang YH, Lin SJ, Hsieh CY. Use of antiepileptic drugs and risk of hypothyroidism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 Oct; 22(10):1071-9.
- [67] - Hamed SA. The effect of antiepileptic drugs on thyroid hormonal function: causes and implications. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015; 8(6):741-50.
- [68]- Schlienger JL. Perturbations des dosages hormonaux thyroïdiens d'origine médicamenteuse. *Le concours médical*. 1983; 105: 30-31.

- [69]- Kallner G, Ljunggren JG. The role of endogenous cortisol in patients with non-thyroidal illness and decreased T3 levels. *Acta Med Scand* 197 : 206 : 459-6 1.
- [70] - Zhong B1, Wang Y, Zhang G, Wang Z. Environmental Iodine Content, Female Sex and Age Are Associated with New-Onset Amiodarone-Induced Hypothyroidism : A Systematic Review and Meta-Analysis of Adverse Reactions of Amiodarone on theThyroid. *Cardiology*. 2016;134(3):366-71. doi: 10.1159/000444578. Epub 2016 Apr 22.
- [71] - Nadeem A, Aslam M, Khan DA, et al. Effects of combined interferon alpha and ribavirin therapy on thyroid functions in patients with chronic hepatitis C. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2009, 19, 86-89.
- [72] - Costelloe SJ, Wassef N, Schulz J, et al. Thyroid dysfunction in a UK hepatitis C population treated with interferon-alpha and ribavirin combination therapy. *Clin Endocrinol*, 2010, 73, 249-256.
- [73] - Vezali E, Elefsiniotis I, Mihas C, et al. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C: virus- or therapy-related? *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24, 1024-1029.
- [74] - Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P, et al. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007; 99: 81-3.
- [75] - Dora JM, Leie MA, Netto B, et al. Lack of imatinib-induced thyroid dysfunction in a cohort of non-thyroidectomized patients. *European Journal of Endocrinology*. 2008; 158: 771-2.

- [76] - Kim TD, Schwarz M, Nogai H, et al. Thyroid dysfunction caused by second-generation tyrosine kinase inhibitors in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Thyroid*. 2010; 20 :1209-14.
- [77] - Tamaskar I, Bukowski R, Elson P, et al. Thyroid function test abnormalities in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Annals of Oncology*. 2008; 19: 265-8.
- [78] - Miyake H, Kurahashi T, Yamanaka K, et al. Abnormalities of thyroid function in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib : a prospective evaluation. *Urologic Oncology*. 2009; 28: 515-9.
- [79] - Van Doorn L, Eskens FA, Visser TJ, Van der Lugt A, Mathijssen RH, Peeters RP. Sorafenib induced thyroiditis in two patients with hepatocellular carcinoma. *Thyroid*. 2011; 21: 197-202.
- [80] - Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 1061-8.
- [81] - Marc Adida, Rebecca F. McKnight, Katie Budge, Sarah Stockton, Guy M. Goodwin, John R. Geddes. Profil toxique du lithium : revue exhaustive de la littérature avec Méta-analyse des résultats. AMEPSY-1831; No. of Pages 7
- [82] - Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161:217–22.

[83] - Czeizel AE, Rockenbauer M, Siffel C, Varga E. Description and mission evaluation of the Hungarian case-control surveillance of congenital abnormalities, 1980–1996. *Teratology* 2001; 63:176–85.

[84] - Kirov G, Tredget J, John R, Owen M, Lazarus J. A cross-sectional and a prospective study of thyroid disorders in lithium-treated patients. *J Affect Disord.* 2005; 87:313-7.