



L. LEENHARDT  
Service de Médecine Nucléaire,  
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, PARIS.

## Suivi de la TSH et 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, le temps de la durée du traitement mais aussi jusqu'à 1 an à 18 mois après l'arrêt de l'amiodarone.**

**La formule biologique normale d'un sujet sous amiodarone dans les 3 premiers mois de traitement est : T4 libre élevée, T3 libre basse ou normale basse, TSH modérément élevée. Une simple élévation de la T4 libre n'est pas synonyme d'hyperthyroïdie. Après 3 mois de prise d'amiodarone, la TSH se normalise.**

**Tout écart de cette formule impose de prendre l'avis d'un endocrinologue, de s'interroger sur le caractère indispensable ou non du traitement par amiodarone, et de prendre l'avis du cardiologue qui a prescrit ce traitement.**

### ■ COMMENT S'ADAPTE LA THYROÏDE A UNE SURCHARGE IODÉE ?

La thyroïde dispose de mécanismes d'adaptation lui permettant de synthétiser les hormones T3 et T4 de manière normale, malgré des apports iodés qui varient très largement selon les pays et le type d'alimentation. L'adaptation de la fonction thyroïdienne à une surcharge iodée brutale permet à la thyroïde de "gérer" des modifications très importantes de ces apports, pouvant dépasser plusieurs centaines de fois les valeurs habituelles. Ces mécanismes sont parfois en défaut chez l'adulte, conduisant à des dysthyroïdies pouvant survenir sur thyroïde saine ou pathologique.

**Les apports moyens d'iode** varient, en Europe occidentale, de 50 à 100  $\mu\text{g}$  par jour en moyenne. On parle de surcharge au-delà de 500  $\mu\text{g}$  par jour. Les causes de surcharges iodées sont dominées par les apports iatrogènes, et en particulier l'amiodarone.

**Le captage de l'iodeure** par les cellules thyroïdiennes est un processus actif, consommateur d'énergie, effectué contre un gradient électrochimique par un transporteur membranaire situé au pôle latérobasal des thyrocytes (du côté des capillaires) appelé NIS (*Sodium Iodine Transporter*) ou "symporteur de l'iodeure". NIS a été cloné et ses propriétés physiologiques et physiopathologiques sont en grande partie connues [1]. La clairance de l'iodeure, de l'ordre de 35  $\text{mL}\cdot\text{mn}^{-1}$ , est dite "adaptative" : elle s'adapte à la concentration de l'iodeure plasmatique et donc aux apports alimentaires d'iode. L'activité du symporteur de l'iodeure est régulée par la TSH mais aussi par l'iodeure intrathyroïdien avec diminution d'activité et accélération du *turn-over* (ce qui entraîne une diminution du nombre de molécules de NIS) en cas de surcharge iodée.

**L'organification de l'iode** s'effectue au pôle apical des thyrocytes : l'iodeure est oxydé et incorporé à la thyroglobuline (Tg), ce qui conduit à des résidus mono- et diiodotyrosyls MIT et DIT. L'organification de l'iode fait intervenir la pendrine et la thyroperoxydase. La pendrine permet le transport apical de l'iodeure vers la colloïde et sa "présentation" à la thyroperoxydase [2]. La thy-

roperoxydase permet l'oxydation de l'iodure nécessaire à l'organification. L'activité de la thyroperoxydase est bloquée par une forte concentration intrathyroïdienne en iodure. Le mécanisme est une diminution de la production d' $H_2O_2$ , substrat de la peroxydase.

**Les hormones T3 et T4** se forment au sein de la thyroglobuline par couplage MIT + DIT ou DIT + DIT. La thyroglobuline est stockée dans la colloïde qui constitue une réserve d'hormones thyroïdiennes correspondant aux besoins de 30 à 90 jours. La thyroïde contient 10 à 20 mg d'iode. La dégradation enzymatique de la thyroglobuline libère quotidiennement environ 25  $\mu g$  de T3 et 100  $\mu g$  de T4 (contenant 70  $\mu g$  d'iode) qui passent dans le plasma.

**L'élimination urinaire de l'iodure** a une clairance non adaptative (stable quelle que soit la concentration de l'iodure plasmatique) de 35 à 50 mL.mn<sup>-1</sup>. En situation d'équilibre, la quantité d'iode mesurée dans les urines recueillies pendant 24 heures est la meilleure estimation de l'ingestion quotidienne d'iode.

**Il existe trois points principaux de contrôle du métabolisme de l'iode** [3]:

- l'entrée d'I dans les thyrocytes,
- l'activité du système enzymatique d'oxydo-réduction (thyroperoxydase),
- l'internalisation des molécules de Tg à partir de la lumière des follicules.

Le captage de l'I est dépendant du niveau d'expression du NIS qui est régulé par la TSH au niveau transcriptionnel. Le fonctionnement du système d'oxydo-réduction est dépendant de l'approvisionnement en  $H_2O_2$ . La production de  $H_2O_2$  par le système Thox/Duox est régulée par le Ca<sup>2+</sup> intracellulaire. La TSH contrôle l'internalisation de la Tg, mais les molécules cibles de l'action de la TSH ne sont pas identifiées.

### ■ CONSEQUENCES D'UNE SURCHARGE IODEE PAR L'AMIODARONE

La surcharge iodée due à l'amiodarone est massive et prolongée. Un comprimé de 200 mg (dose quotidienne) apporte 75 mg d'iode, dont 9 mg vont être libérés, soit 90 fois la dose quotidienne moyenne consommée en France. L'amiodarone s'accumule dans le tissu adipeux, la thyroïde et le cœur. Cela provoque dans les thyrocytes un blocage transitoire de l'organification de l'iodure par diminution de la production

d' $H_2O_2$ , puis du captage de l'iodure par la thyroïde par effet direct sur le transporteur NIS. Ce processus est appelé "effet Wolff-Chaikoff" [4]. Puis la thyroïde s'adapte à la surcharge iodée avec retour en 48 heures à la normale de la concentration intrathyroïdienne de l'iodure et levée de l'inhibition de l'organification, processus appelé "échappement à l'effet Wolff-Chaikoff".

Des données récentes rapportent que la dronédarone dénuée d'iode peut, tout comme l'amiodarone, induire une inhibition du captage de l'iodure, mais par un mécanisme ne mettant pas en jeu le NIS [5].

En plus de cet effet Wolff-Chaikoff, l'iodure de l'amiodarone, présent en concentration très élevée, devient directement toxique pour la cellule thyroïdienne [6]. Une nécrose des cellules thyroïdiennes peut être induite par l'administration de quantités pharmacologiques d'iodure. Il s'ensuit une libération des stocks intrathyroïdiens d'hormones thyroïdiennes déjà formées. On parle, dans ce cas, d'une véritable thyroïdite induite par l'iode.

### ■ VARIATIONS NORMALES DE LA FONCTION THYROIDIENNE SOUS AMIODARONE

L'amiodarone inhibe la 5' désiodase périphérique qui convertit la T4 en T3. Cet effet conduit à une diminution de la T3. 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 [6, 7]. 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
<b>T3 libre</b>	Diminuée ou normale basse	Normale basse
<b>T4 libre</b>	Elevée	Normale haute ou modérément élevée
<b>TSH</b>	Augmentée	Normale

*Tableau I: Modifications hormonales physiologiques observées sous amiodarone.*

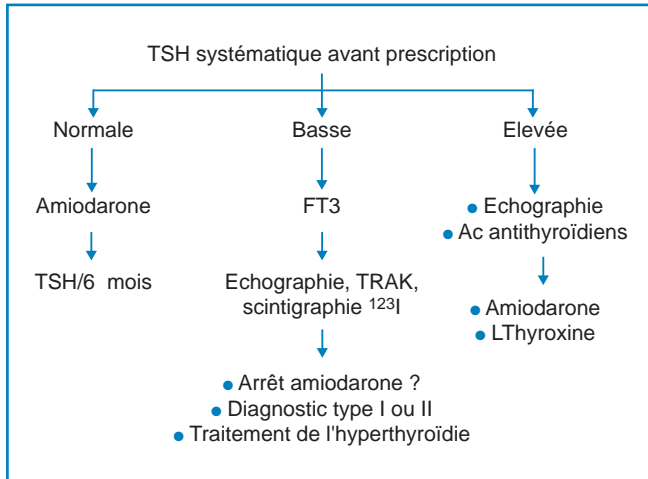


Fig. 1 : Suivi d'un patient sous amiodarone.

## SUIVI DE LA TSH SOUS AMIODARONE

La **figure 1** résume la surveillance d'un patient sous amiodarone. Le dosage de TSH doit être systématique avant la mise sous amiodarone. Il est suffisant pour confirmer l'euthyroïdie. Dans ce cas et en l'absence d'antécédents, un contrôle tous les 6 mois est indispensable le temps de la durée du traitement. Il faudra poursuivre cette surveillance jusqu'à 1 an à 18 mois après l'arrêt du traitement car des hyperthyroïdies induites par l'iode sur corps thyroïde sain peuvent se déclarer dans ces délais.

## QUE FAIRE LORSQUE LA TSH S'EFFONDRE ?

### 1. – Savoir évoquer une hyperthyroïdie

La constatation d'un taux de TSH effondré mérite d'être recontrôlée dans un premier temps en y associant le dosage de T3 et T4 libres. Après avoir éliminé les causes de freination isolée de la TSH (comme une corticothérapie par exemple), l'hypothèse d'une hyperthyroïdie est à retenir et à explorer systématiquement. La fréquence rapportée des dysthyroïdies induites sous amiodarone varie de 2 à 24 % [8, 9].

On distingue les hyperthyroïdies par surcharge iodée dans lesquelles la thyroïde est indemne de pathologie sous-jacente (type II), des hyperthyroïdies avec surcharge iodée, dans lesquelles il existe une pathologie thyroïdienne préexistante, éventuellement latente, dont la surcharge iodée surajoutée favorise l'aggravation, voire l'émergence clinique (type I). Faire la distinction entre les deux est important car le traitement est différent. L'examen clef pour faire cette différence

▶ 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. 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.

▶ Chez un sujet âgé traité par amiodarone, tout amaigrissement ou altération de l'état général, toute décompensation d'une pathologie chronique sous-jacente (cardiaque, neurologique) doit faire pratiquer un dosage de la TSH afin de rechercher une hyperthyroïdie.

▶ L'examen clef pour faire la différence entre hyperthyroïdie induite par l'amiodarone sur corps thyroïde sain (type II) et hyperthyroïdie révélant une pathologie thyroïdienne sous-jacente (type I) est la scintigraphie thyroïdienne à l'iode 123.

▶ L'interruption, au moins temporaire, du traitement par amiodarone est quasi indispensable en cas d'hyperthyroïdie.

est la scintigraphie thyroïdienne à l'iode 123. Des formes mixtes sont possibles [10, 11].

● **Type I :** La carence iodée chronique induit des dystrophies thyroïdiennes nodulaires et entraîne une perte des capacités d'adaptation des thyrocytes à une surcharge iodée. Tout se passe comme si certains nodules avaient une autonomie relative et "profitaient" de la surcharge pour élaborer et sécréter de grandes quantités d'hormones. L'évolution se fait vers la guérison une fois la surcharge iodée éliminée avec retour à l'état antérieur. Mais il est nécessaire de traiter la pathologie sous-jacente, car sinon l'hyperthyroïdie récidive. La durée d'évolution est de plusieurs mois. Dans les types I, on distingue :

>>> **Adénome toxique :** la clinique est celle de l'adénome toxique. Il n'y a pas d'anticorps antithyroïdiens. A la scintigraphie, on voit le nodule chaud et on ne voit plus le reste de la thyroïde (caractère extinctif du nodule), mais le contraste est faible.

>>> **Goitre multihétéronodulaire toxique :** la clinique est sans particularité. Il n'y a pas d'anticorps antithyroïdiens. La scintigraphie montre une fixation faible avec quelques zones où le captage est conservé en regard de certains nodules. Le contraste est faible (**fig. 2**).

>>> **Maladie de Basedow :** le diagnostic est clinique. Un goitre et dans 15 à 20 % des cas une exophtalmie sont présents en plus des signes habituels d'hyperthyroïdie. Biologiquement, des anticorps anti-thyroïdiens, et en particulier, des anticorps anti-récepteur de la TSH sont présents dans le sérum. A la scintigraphie, l'aspect habituel est celui d'une

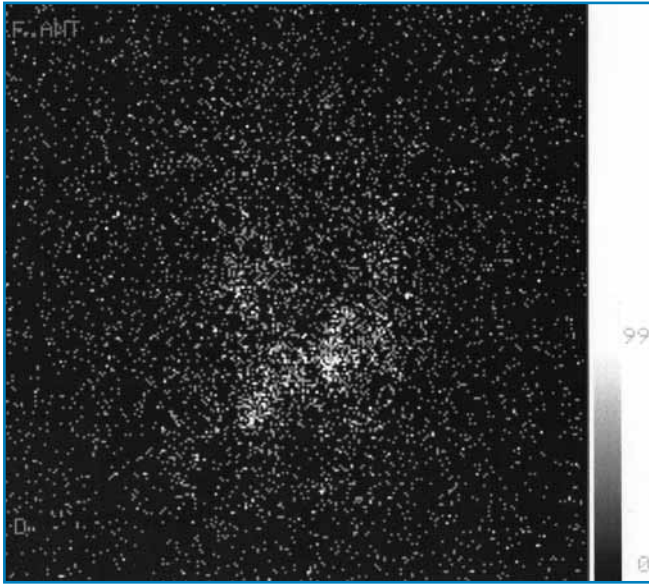


Fig. 2: Scintigraphie mettant en évidence un aspect de goitre nodulaire toxique chez une patiente dont l'hyperthyroïdie a été découverte à l'occasion d'un traitement par amiodarone (type I).

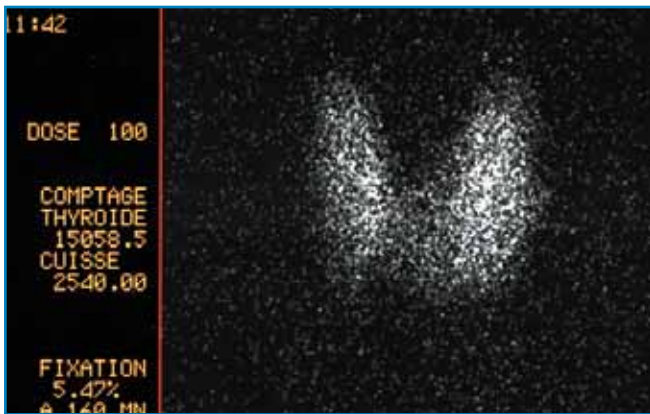


Fig. 3: Scintigraphie en faveur d'une maladie de Basedow chez une patiente sous amiodarone (type I).

fixation trop faible pour une maladie de Basedow, trop forte pour une surcharge iodée (fig. 3).

● **Type II :** survient chez l'homme dans les 2/3 des cas environ. On note l'apparition d'une hyperthyroïdie chez un sujet sans antécédent de pathologie thyroïdienne, au cours ou au décours d'un traitement par l'amiodarone. Il n'y a pas d'ophtalmopathie, la thyroïde est de taille normale ou modérément augmentée, sa consistance est ferme. Il s'agit d'une hyperthyroïdie par libération brutale de stocks accrus d'hormones thyroïdiennes, avec parfois phénomènes de nécrose et de thyroïdite associés. Biologiquement, la TSH est effondrée, la T4 libre est augmentée ainsi que la T3 libre. Il n'y a pas d'anticorps anti-thyroïdiens. La scintigraphie thyroïdienne à l'iode est blanche.

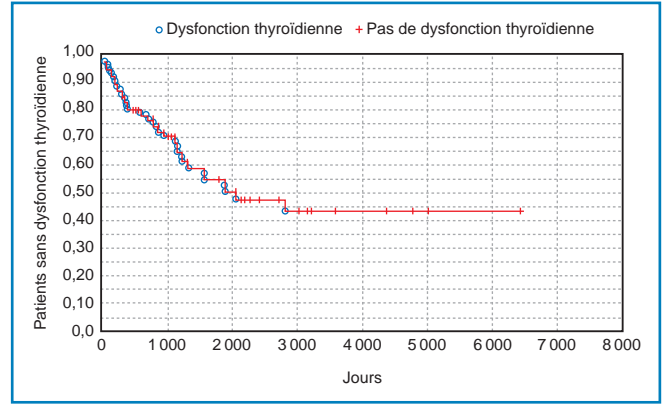


Fig. 4: Courbe de Kaplan-Meier représentant le risque cumulé de développer une dysfonction thyroïdienne sous amiodarone, d'après Ross et al. [9].

## 2. – Délai d'apparition

Une hyperthyroïdie peut précéder l'introduction de l'amiodarone (type I) et avoir conduit, par la constatation d'une fibrillation auriculaire, à sa prescription. Cette situation justifie le contrôle systématique de la normalité de la TSH avant la mise sous amiodarone. Mais le plus souvent, l'hyperthyroïdie survient pendant le traitement par l'amiodarone, voire jusqu'à 6 à 9 mois après l'arrêt de l'amiodarone.

Ross *et al.* soulignent que les 1000 premiers jours sous amiodarone représentent la période pendant laquelle le risque de développer une dysthyroïdie est le plus élevé (fig. 4) [9]. L'estimation du risque reste cependant impossible. Dans une série prospective randomisée de 612 hommes mis sous amiodarone, sotalol ou placebo pour fibrillation auriculaire, une hyperthyroïdie s'est développée chez 5,3 % des patients sous amiodarone versus 2,4 % dans le groupe contrôle (p = 0,07) [12].

## 3. – Tableaux trompeurs

Chez un sujet âgé traité par amiodarone, tout amaigrissement ou altération de l'état général, toute décompensation d'une pathologie chronique sous-jacente (cardiaque, neurologique) doivent faire pratiquer un dosage de la TSH afin de rechercher une hyperthyroïdie.

## 4. – Moyens diagnostiques

>>> **L'iodurie ou l'iodémie**, constamment élevées, n'apportent aucune aide au diagnostic.

>>> **L'échographie thyroïdienne avec étude Doppler** apporte des éléments contribuant au diagnostic étiologique :

- vascularisation faible ou absente et corps thyroïde échographiquement normal en cas de type II,
- hypervascularisation réalisant l'aspect de "thyroid inferno" en cas de maladie de Basedow associée,
- goitre multinodulaire avec riche vascularisation des nodules en cas de goitre nodulaire toxique.

>>> **Les anticorps antirécepteurs de la TSH (TRAK)** spécifiques de la maladie de Basedow sont à doser surtout si le corps thyroïde ne présente pas de nodule.

>>> **La scintigraphie thyroïdienne à l'iode 123** faite chez un patient sous amiodarone est essentielle.

L'examen clef pour faire la différence entre hyperthyroïdie induite par l'amiodarone sur corps thyroïde sain (type II) et hyperthyroïdie révélant une pathologie thyroïdienne sous-jacente (type I) est la scintigraphie thyroïdienne à l'iode 123 :

- type I : image avec contraste faible et fixation basse,
- type II : pas de captage, scintigraphie blanche.

Des formes mixtes sont possibles. L'échographie thyroïdienne avec étude Doppler est utile au diagnostic, de même que le dosage des anticorps antirécepteurs de la TSH (TRAK) spécifiques de la maladie de Basedow.

## ■ COMMENT TRAITER UNE HYPERTHYROIDIE PAR OU AVEC SURCHARGE IODEE

Les deux types d'hyperthyroïdies (types I et II) sont de traitement difficile. Plusieurs thérapeutiques sont utilisables :

Les antithyroïdiens de synthèse, la corticothérapie, le perchlorate de potassium, le lithium, les plasmaphérèses, la chirurgie, et bien entendu l'arrêt de la surcharge iodée sont les moyens thérapeutiques. Le traitement par l'iode radioactif (<sup>131</sup>I) requiert une fixation suffisante de l'iode 131, ce qui n'est généralement pas le cas sauf dans certaines hyperthyroïdies de type I particulièrement actives.

L'éradication de la cause de la surcharge iodée est la première thérapeutique à mettre en œuvre chaque fois qu'elle est possible. Dans le cas de l'amiodarone, la surcharge va persister plusieurs mois, parfois jusqu'à 1 an. L'arrêt de l'amiodarone doit être décidé après concertation avec le cardiologue. Nous verrons plus loin qu'il est parfois impossible de l'arrêter.

Le lithium est peu utilisé en raison de sa toxicité et de la difficulté de son maniement chez un sujet souvent âgé, dont l'état cardiaque et rénal est précaire.

Dans les cas d'hyperthyroïdie modérée bien tolérée et en l'absence de pathologie cardiaque, la simple surveillance est possible, éventuellement complétée par la prescription de bêtabloquants. La mesure de l'iodurie ou de l'iodémie, qui n'est pas utile au diagnostic, permet d'apprécier l'importance de la saturation et d'évaluer la durée probable de l'hyperthyroïdie. Il est fréquent que l'hyperthyroïdie régresse spontanément avant l'élimination complète de la surcharge iodée.

## ■ HYPERTHYROIDIE A SCINTIGRAPHIE BLANCHE (TYPE II)

La gravité de l'hyperthyroïdie de type II est très variable. Elle dépend du terrain, de l'existence d'une cardiopathie sous-jacente, de l'importance clinique de la thyrotoxicose et du taux de T3 libre. Dans une forme peu sévère, bien tolérée sur cœur sain, le traitement peut être la surveillance associée à la prescription de  $\beta$ -bloquants à titre symptomatique si le taux de T3 libre le permet. Pour les formes plus sévères, les antithyroïdiens de synthèse type néomercazole sont inefficaces sur l'évolution de la thyroïdite iodo-induite. Le PTU à la posologie de 600 mg/j est théoriquement plus efficace de par son action périphérique sur la désiodation de la T4 en T3. En fait, cette efficacité est inconstante.

Dans les formes graves (cardiomyopathie, fraction d'éjection basse, troubles du rythme sévères, franche élévation de la T3 libre), la corticothérapie est le traitement le plus efficace à raison de 0,5 à 1 mg/kg/j [13, 14]. Mais parfois, la sévérité de l'insuffisance cardiaque ne permet pas de l'utiliser du fait de ses effets secondaires. Des données récentes ont remis en cause le fait que la prednisone raccourcisse la durée d'évolution [15]. Dans cette étude rétrospective (32 % des patients sous prednisone), outre l'absence de différence entre les 2 groupes concernant le délai de normalisation de la T4 libre, les auteurs rapportent que les patients sous prednisone ont une mortalité et une morbidité plus élevées que ceux sans prednisone. A noter que sur le peu de patients bénéficiant d'un dosage de T3 libre, cette différence sur le délai de normalisation de la T3 n'est pas observée. Les patients ayant une fraction d'éjection (FE) ventriculaire gauche basse (< 50 %) ont un moins bon pronostic que ceux ayant une FE > 50 %. Néanmoins, dans cette étude rétrospective, la différence type I/type II n'a pu être faite [15].

L'étude récente de Yiu *et al.* rapporte que la survenue d'une thyrotoxicose induite par l'amiodarone est associée à une augmentation relative du risque de 2,7 de faire un événement grave (critère combiné de morbi-mortalité) [16]. Une FE < 45 % est également un facteur de mauvais pronostic [16].

En réalité, la longue durée prévisible de cette corticothérapie conduit souvent à tester l'efficacité du propyl-thio-uracyl (PTU) ou Proracyl et/ou du perchlorate avant d'introduire les corticoïdes.

La chirurgie en semi-urgence est réservée aux formes graves, avec complications cardiaques, altération de l'état général, pour lesquels l'aggravation malgré une thérapeutique médicamenteuse maximale fait craindre une évolution fatale. Des données récentes insistent sur l'intérêt d'une indication de thyroïdectomie relativement précoce chez les sujets fragiles afin de leur éviter les complications de la corticothérapie [15]. La plasmaphérèse (si elle est bien tolérée sur le plan volémique) permet en 1 ou 2 séances de normaliser ou presque le taux d'hormones libres et de pratiquer une anesthésie générale dans de meilleures conditions de sécurité.

Le traitement par le radio-iodine est impossible en cas de scintigraphie blanche et nécessite de fortes activités dans les autres cas en raison de l'effet de dilution isotopique, ce qui impose une hospitalisation de quelques jours.

Heureusement, ces hyperthyroïdies guérissent spontanément, souvent avant l'élimination complète de la surcharge iodée.

La gravité des hyperthyroïdies de type II est essentiellement liée au terrain, à l'existence d'une cardiopathie sous-jacente, à l'importance clinique de la thyrotoxicose et au taux de T3 libre.

### ■ HYPERTHYROIDIES A SCINTIGRAPHIE FIXANTE (TYPE I)

La surveillance est rarement suffisante, en raison de l'existence d'une pathologie thyroïdienne sous-jacente qui évolue souvent pour son propre compte. Les antithyroïdiens peuvent être utilisés en favorisant le propyl-thio-uracyl (PTU) à forte dose pour son action inhibitrice sur la conversion périphérique de T4 en T3. Le carbimazole est efficace si la scintigraphie montre suffisamment de zones bien contrastées. Ce délai de quelques mois de traitement médical peut permettre de récupérer un captage de l'iode 131 suffisant pour permettre

un traitement par le radio-iodine. L'échographie documentera le goitre sous-jacent et l'existence de nodules. L'âge, le volume du goitre, la taille des nodules, le terrain seront des arguments essentiels pour discuter de l'intérêt d'un traitement chirurgical qui aura l'avantage de guérir simultanément l'hyperthyroïdie et la pathologie thyroïdienne sous-jacente.

### ■ QUEL QUE SOIT LE TYPE, I OU II, QUE FAIRE VIS-A-VIS DU TRAITEMENT PAR L'AMIODARONE ?

#### 1. – Doit-on impérativement arrêter l'amiodarone ?

Dans l'enquête européenne auprès d'endocrinologues confrontés à la décision de l'arrêt de l'amiodarone, 10 à 20 % d'entre eux considèrent qu'il n'est pas nécessaire d'arrêter l'amiodarone, surtout si le corps thyroïde est normal [11]. La consigne est cependant de revoir avec le cardiologue l'indication de l'amiodarone et de l'arrêter si possible. Une étude sur 13 patients hyperthyroïdiens traités par amiodarone rapporte que pour les 10 d'entre eux pour lesquels l'amiodarone n'a pas été interrompue, le retour à l'euthyroïdie a été observé (dont 8 sous corticothérapie). Il n'y a pas de différence dans la durée de la thyrotoxicose entre le groupe ayant poursuivi l'amiodarone et le groupe l'ayant arrêté [17]. Cette attitude peut être discutée en cas de troubles du rythme ventriculaire graves mettant en jeu le pronostic vital si des procédures d'ablation des troubles du rythme ventriculaire sont impossibles ou ont échoué.

#### 2. – Peut-on réintroduire l'amiodarone lorsque l'hyperthyroïdie est guérie ?

Lorsque l'hyperthyroïdie est survenue dans le cadre d'une pathologie thyroïdienne préexistante (type I), la récurrence en cas de réintroduction de l'amiodarone est quasi certaine. Si l'indication de ce traitement est formelle, on discutera une thyroïdectomie préventive ou un traitement par l'iode 131 dès que la fixation thyroïdienne le permet, c'est-à-dire dès l'élimination de la surcharge iodée, avant de réintroduire l'amiodarone.

Si l'hyperthyroïdie est survenue sur corps thyroïde sain, la récurrence de l'hyperthyroïdie, inconstante, est néanmoins possible et imprévisible. Une série (non publiée) rapporte sur un suivi d'environ 40 mois un taux de récurrence de 30 % lors de la réintroduction de l'amiodarone chez des patients ayant fait un épisode antérieur d'hyperthyroïdie sous amiodarone [18]. Une surveillance très stricte est donc nécessaire si la réintro-

duction de l'amiodarone paraît indispensable. Là encore, une thyroïdectomie chirurgicale ou isotopique peut être discutée. Son indication dépend de la gravité des troubles du rythme et/ou de la cardiopathie sous-jacente et de la gravité de l'épisode initial d'hyperthyroïdie.

Une destruction isotopique a été proposée dans une série de 15 cas,  $34 \pm 37$  mois après l'épisode initial d'hyperthyroïdie. L'amiodarone a pu être réintroduite après une moyenne de  $103 \pm 261$  jours. Le suivi sur  $22 \pm 16$  mois a montré la survenue d'une hypothyroïdie dans 93 % des cas nécessitant un traitement substitutif [19]. Les indications d'une telle destruction isotopique sont, selon l'auteur :

- un épisode documenté d'hyperthyroïdie antérieur,
- la présence de troubles du rythme graves (tachyarythmies ventriculaires) symptomatiques et/ou mettant en jeu le pronostic vital,
- l'efficacité démontrée de l'amiodarone sur l'arythmie du patient, justifiant sa réintroduction,
- la résistance aux autres thérapeutiques antiarythmiques classiques.

## ■ QUE FAIRE QUAND LA TSH S'ÉLEVE SOUS AMIODARONE ?

Si la TSH est modérément élevée ( $< 10$  mUI/L) et que cette élévation se situe dans les 3 premiers mois de traitement, ce profil hormonal peut être considéré comme physiologique (cf. **tableau I**). En revanche, passé 3 mois, il faut considérer que cette élévation est pathologique.

La prévalence des hypothyroïdies sous amiodarone varie de 4 à 22 %. Les hypothyroïdies induites par l'iode surviennent par non échappement à l'effet Wolff-Chaikoff. Elles guérissent spontanément après élimination de la surcharge iodée, sauf si une autre cause d'hypothyroïdie est associée. La survenue de ces hypothyroïdies est précoce, se constituant dans les 10 premiers mois de traitement.

Chez l'adulte, ces hypothyroïdies surviennent plus fréquemment dans les cas de thyroïdite auto-immune asymptomatique préexistante, de thyroïdite du post-partum, d'antécédent d'hyperthyroïdie traitée par le radio-iode (mais dans ces cas la prévalence des auto-anticorps anti-TG ou anti-TPO est élevée) ou de thyroïdite subaiguë. En cas d'hypothyroïdie induite par l'iode, une recherche d'anticorps antithyroïdiens permet de ne pas méconnaître une thyroïdite chronique auto-immune associée qui, après guérison de l'hypothyroïdie "aiguë" liée à la

surcharge iodée, pourrait évoluer vers une hypothyroïdie chronique. Si la surcharge iodée est due à l'amiodarone, il n'est pas nécessaire de l'interrompre, mais il faut donner un traitement hormonal substitutif avec les précautions d'usage.

## ■ EN PRATIQUE

Une mesure de la TSH et de la T4 libre avant la mise sous amiodarone est indispensable, y compris en situation d'urgence. Par la suite, une surveillance semestrielle de la TSH paraît raisonnable. Les dosages de T4 libre et de T3 libre ne s'imposent qu'en cas d'anomalie de la TSH ou de suspicion clinique d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie.

La formule biologique normale du patient traité par amiodarone est la suivante : T4 libre élevée, T3 libre basse ou normale basse, TSH normale ou modérément élevée en début de traitement. Tout écart de cette formule impose de prendre l'avis d'un endocrinologue, de s'interroger sur le caractère indispensable ou non du traitement par amiodarone, et de prendre l'avis du cardiologue qui a prescrit ce traitement.

L'interruption, au moins temporaire, du traitement par amiodarone est quasi indispensable en cas d'hyperthyroïdie. Néanmoins, certains troubles du rythme graves obligent au maintien de ce médicament. En revanche, en cas d'hypothyroïdie, l'amiodarone peut être poursuivie. ■

## Bibliographie

1. LACROIX L, POURCHER T, MAGNON C, BELLON N, TALBOT M, INTARAPHAIRROT T, CAILLOU B, SCHLUMBERGER M, BIDART JM. Expression of the apical iodide transporter in human thyroid tissues: a comparison study with other iodide transporters. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004 ; 89 : 1423-8.
2. FUGAZZOLA L, CERUTTI N, MANNAVOLA D, VANNUCCHI G, BECK-PECCOZ P. The role of pendrin in iodide regulation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2001 ; 109 : 18-22.
3. DANIELS GH. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001 ; 86 : 3-8.
4. WOLFF J, CHAIKOFF IL. The inhibitory action of excessive iodide upon the synthesis of diiodotyrosine and of thyroxine in the thyroid gland of the normal rat. *Endocrinology*, 1948 ; 43 : 174-9.
5. TEDELIND S, LARSSON F, JOHANSON C, VAN BEEREN HC, WIERSINGA WM, NYSTROM E, NILSSON M. Amiodarone inhibits thyroidal iodide transport in vitro by a cyclic adenosine 5'-monophosphate- and iodine-independent mechanism. *Endocrinology*, 2006 ; 147 : 2936-43.
6. MARTINO E, BARTALENA L, BOGAZZI F, BRAVERMAN LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev*, 2001 ; 22 : 240-54.
7. TRIP MD, WIERSINGA W, PLOMP TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med*, 1991 ; 91 : 507-11.
8. ALBERT SG, ALVES LE, ROSE EP. Thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *J Am Coll Cardiol*, 1987 ; 9 : 175-83.

9. ROSS IL, MARSHALL D, OKREGLIICKI A, ISAACS S, LEVITT NS. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. *S Afr Med J*, 2005; 95: 180-3.
10. FRANKLYN JA, GAMMAGE MD. Treatment of amiodarone-associated thyrotoxicosis. *Nature Clinical Practice*, 2007; 3: 662-6.
11. BARTALENA L, WIERSINGA WM, TANDA ML, BOGAZZI F, PIANTANIDA E, LAI A, MARTINO E. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis in Europe: results of an international survey among members of the European Thyroid Association. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004; 61: 494-502.
12. BATCHER EL, TANG XC, SINGH BN, SINGH SN, REDA DJ, HERSHMAN JM. Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation. *Am J Med*, 2007; 120: 880-5.
13. BARTALENA L, BROGIONI S, GRASSO L, BOGAZZI F, BURELLI A, MARTINO E. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81: 2930-3.
14. BOGAZZI F, BARTALENA L, COSCI C, BROGIONI S, DELL'UNTO E, GRASSO L, AGHINI-LOMBARDI F, ROSSI G, PINCHERA A, BRAVERMAN LE, MARTINO E. Treatment of type II amiodarone-induced thyrotoxicosis by either iopanoic acid or glucocorticoids: a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88: 1999-2002.
15. CONEN D, MELLY L, KAUFMANN C, BILZ S, AMMANN P, SCHAEER B, STICHERLING C, MULLER B, OSSWALD S. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: clinical course and predictors of outcome. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 2350-5.
16. YIU KH, JIM MH, SIU CW, LEE CH, YUEN M, MOK M, SHEA YF, FAN K, TSE HF, CHOW WH. Amiodarone-induced thyrotoxicosis is a predictor of adverse cardiovascular outcome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009; 94: 109-14.
17. UZAN L, GUIGNAT L, MEUNE C, MOULY S, WEBER S, BERTAGNA X, BERTHERAT J, THOMOPOULOS P, DUBOC D. Continuation of amiodarone therapy despite type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Drug Saf*, 2006; 29: 231-6.
18. LEENHARDT A, MILLIEZ P, EXTRAMIANA F, COLLOT M, COUMEL P. Amiodarone is not definitively contraindicated in patients having experienced hyperthyroidism (abstract 3305). *Circulation*, 2001; 104 (suppl. II): II-701.
19. HERMIDA JS, TCHENG E, JARRY G, MOULLART V, ARLOT S, REY JL, DELONCA J, SCHVARTZ C. Radioiodine ablation of the thyroid to prevent recurrence of amiodarone-induced thyrotoxicosis in patients with resistant tachyarrhythmias. *Europace*, 2004; 6: 169-74.