

Physiologie de la thyroïde : l'hormonosynthèse thyroïdienne se fait à partir de l'iode essentiellement d'origine digestive et de la thyroglobuline qui est une protéine synthétisée par la thyroïde à partir d'un acide aminé, la tyrosine. Les différentes étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes sont stimulées par la TSH d'origine hypophysaire qui agit par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire (RTSH). La présence d'anticorps antirécepteurs de la TSH (TRAK) est spécifique de la maladie de Basedow.

L'iode alimentaire anorganique ou iodure véhiculé par le courant sanguin est **captée** par les cellules thyroïdiennes grâce à un transporteur spécifique actif (NIS: Natrium Iodine symporteur), puis l'iodure subit une **organification** par la thyropéroxydase (TPO).

L'incorporation de l'iode à la thyroglobuline se fait, sous l'influence de la thyropéroxydase (TPO), aboutissant à la formation du monoiodotyrosine (MIT) et du diiodotyrosine (DIT), qui sont des précurseurs hormonaux inactifs. Une forte concentration intrathyroïdienne en iodure due à l'amiodarone a comme conséquence de bloquer l'activité de la thyropéroxydase (TPO).

Le couplage MIT + DIT aboutit à la formation de la triiodotyrosine T3 et le couplage DIT + DIT à la formation de la tétraiodotyrosine T4 ou thyroxine. Les deux hormones sont ensuite déversées dans les capillaires sanguins situés autour des follicules. Seule l'hormone T3 est active, l'hormone T4 se comportant comme un précurseur de la T3.

Important : Chacune des protéines RTSH, TPO, Tg et NIS est susceptible de se comporter comme un auto antigène et être à l'origine du développement des maladies thyroïdiennes auto-immunes.

Conséquence d'une surcharge iodée par l'amiodarone : un comprimé de 200 mg d'amiodarone apporte 75 mg d'iode ce qui correspond à 90 fois la dose moyenne ingérée en France. Cette surcharge massive en iode due à l'amiodarone a plusieurs conséquences :

1. Un blocage transitoire de l'organification de l'iodure suite à l'inhibition de l'activité de la thyropéroxydase (TPO).
2. Diminution du captage de l'iodure par la thyroïde par effet direct sur le transporteur NIS (effet Wolff-Chaikoff).
3. Adaptation de la thyroïde à la surcharge iodée avec retour en 48h à la normale de la concentration intrathyroïdienne de l'iodure et levée de l'inhibition de l'organification (échappement à l'effet Wolff-Chaikoff).
4. L'iodure de l'amiodarone, en concentration très élevée, est toxique pour la cellule thyroïdienne entraînant une nécrose des cellules thyroïdiennes et la libération des stocks intra thyroïdiens d'hormones thyroïdiennes déjà formées.

Les auto-anticorps antithyroïdiens :

Cordarone et Thyroïde par François Boustani

- **Auto-anticorps anti-récepteurs de la TSH = AAC anti-R-TSH ou Trak** : la présence des AAC anti-R-TSH permet d'affirmer le diagnostic de la maladie de Basedow notamment dans les formes atypiques avec surcharge iodée liée à l'amiodarone.
Il en existe deux formes :
 1. agonistes mimant la TSH
 2. ou antagonistes qui bloquent l'action de la TSH.
- **Auto-anticorps anti-thyroperoxidase (ou anti-TPO)**
- **Auto-anticorps anti-thyrogloguline (ou anti-TG)** :

Les AC anti-TPO et anti-TG doivent être dosés en même temps et ils sont observés dans le Hashimoto et les thyroïdites atrophiques responsables d'une hypothyroïdie. Ils doivent être dosés essentiellement dans l'hypothyroïdie mais aussi dans l'hyperthyroïdie car certaines thyroïdites lymphocytaires (Hashimoto ou atrophique) peuvent débiter par une hyperthyroïdie.

	AC anti-TPO	AC anti-TG	AC anti-R-TSH ou Trak
Hashimoto	99%	85%	10%
Thyroïdite atrophique	99%	85%	0%
Basedow	75%	50%	90%

Marqueurs en cas de cancer de la thyroïde :

- Thyroïde différenciée : Thyroglobuline. Elle ne sert qu'à la surveillance d'un cancer opéré
- Thyroïde médullaire : Calcitonine, ACE

L'hyperthyroïdie :

Démarche diagnostic :

Etape 1 Confirmer l'hyperthyroïdie :

L'amiodarone inhibe une enzyme périphérique qui transforme la T4 en T3. Ce qui explique que dans les premiers mois sous cordarone, on assiste à une augmentation de la T4 libre et à une diminution de la T3 libre avec une majoration modérée de la TSH qui se normalise au bout de trois mois après le début du traitement. Donc une majoration isolée de la T4 libre ne doit pas faire conclure à une hyperthyroïdie.

Si le risque de développer une hyperthyroïdie est le plus élevé au cours des 1000 premiers jours sous cordarone, il reste présent pendant toute la période de la prise du médicament et persiste 6 à 9 mois après l'arrêt de ce dernier.

Etape 2 Eliminer une cause de freination isolée de la TSH : exemple, la prise de corticothérapie.

Etape 3 Faire une scintigraphie à l'iode 123 pour distinguer un type II d'un type I. Le type II correspond à une surcharge iodée survenant sur une thyroïde normale et dans ce cas la scintigraphie à l'iode 123 est blanche (pas de captage), alors que le type I correspond à une surcharge iodée survenant sur une thyroïde pathologique (adénome ou goitre multinodulaire toxique ou maladie de Basedow) et dans ce cas la scintigraphie à l'iode 123 montre une image avec contraste faible et fixation basse.

Cordarone et Thyroïde par François Boustani

	Type I	Type II
Durée traitement amiodarone	1 à 2 ans	> à 2 ans
Maladie thyroïdienne préexistante	Oui	Non
Goitre	Oui	Non
Trak	+	-
Scintigraphie 123	faible	Blanche
Echographie	goitre, nodules	Normale
Doppler	Augmenté	Nul ou bas

Traitement :

Type II (scintigraphie blanche) : la gravité est dans ce cas très variable et dépend de l'existence ou non d'une cardiopathie sous-jacente (une FEVG < 45/50% est un élément de mauvais pronostic), de l'importance clinique de la thyrotoxicose et du taux de T3 libre :

- **Forme peu sévère sur cœur normal** : le traitement peut se résumer à une simple surveillance associée à la prescription des bêtabloquants. En cas d'option pour un antithyroïdien de synthèse, le choix se porte sur les thiouraciles même s'ils n'ont pas toujours prouvé leur efficacité.
- **Forme grave** se définit par l'existence d'une FEVG < 45%, de troubles de rythme graves, une T3 libre très élevée, une cardiomyopathie. Le traitement comporte :
 - **Les antithyroïdiens** : thiouraciles et / ou le perchlorate.
 - **La corticothérapie** : 0.5 à 1 mg/kg/j.
- **Forme très grave** avec complication cardiaque et altération de l'état général :
 - La chirurgie en semi-urgence précédée d'une plasmaphérèse en 1 ou 2 séances permettant de mieux tolérer l'anesthésie.

Attention : le traitement par radioiode n'est pas réalisable en cas d'hyperthyroïdie de type II (scintigraphie blanche) car l'iode n'est pas capté par la thyroïde.

Type I (scintigraphie fixante) un traitement doit être discuté car la surveillance est rarement suffisante :

- **Les antithyroïdiens** :
 - De préférence le **PTU** (propyl-thio-uracyl) à doses fortes car il a une action inhibitrice sur la conversion de la T4 en T3.
 - Les **imidazoles** si la scintigraphie montre suffisamment de zones bien contrastées.
- **Traitement par radioiode** : si la thyroïde récupère une captation de l'iode 131 après quelques mois de traitement par les antithyroïdiens objectivée à la scintigraphie.
- **Traitement chirurgical** : traite l'hyperthyroïdie et la pathologie thyroïdienne sous-jacente.

Cordarone et Thyroïde par François Boustani

L'amiodarone doit être arrêtée, mais en cas de troubles de rythme ventriculaire et si une ablation n'est pas réalisable, la poursuite de la cordarone peut être envisagée dans certains cas.

Il faut savoir qu'après guérison de l'hyperthyroïdie, la réintroduction de l'amiodarone dans le type I s'accompagne d'une récurrence certaine et ne peut s'envisager qu'après thyroïdectomie préventive ou un traitement par l'iode 131 si l'indication de la cordarone est formelle. Dans le type II, la récurrence est de 30% à 40 mois.

L'hypothyroïdie :

Les hypothyroïdies surviennent préférentiellement dans les 10 premiers mois du traitement. La prévalence est de 4 à 22%. Elles touchent des thyroïdes normales ou bien des thyroïdes pathologiques (thyroïdite auto-immune préexistante, thyroïdite du post partum, thyroïdite sub aigue ou antécédent d'hyperthyroïdie traitée par le radioiode). Compléter le bilan par le dosage des anticorps anti-TG et anti-TPO. Il n'y a pas lieu d'interrompre la cordarone mais de donner un traitement substitutif.

Attention : une TSH modérément élevée (< 10 mUI/L) au cours des trois premiers mois après l'instauration de la cordarone peut être considérée comme physiologique.