

Médicaments des dysfonctionnements thyroïdiens

Ils appartiennent à 3 grandes catégories :

- hormones thyroïdiennes : utilisées dans le ttt des hypothyroïdies, qlq soit leur origine
- antithyroïdiens de synthèse (ATS) : ils inhibent la synthèse des hormones thyroïdiennes et sont utilisés dans le ttt des hyperthyroïdies
- iode radioactif :
 - à faible dose : ttt de la maladie de Basedow, associé aux ATS
 - à forte dose : ttt du cancer thyroïdien

1. Traitement des hypothyroïdies : les hormones thyroïdiennes

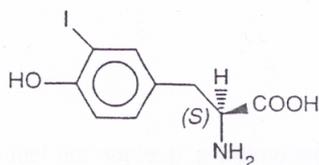
Triiodothyronine ou T3 : **Iodothyronine** pour le composé de synthèse

Thyroxine ou T4 : **Lévothyroxine** pour le composé de synthèse

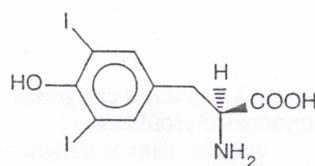
1.1 Biosynthèse des hormones thyroïdiennes :

- Capture de l'iode par la thyroïde :
 - Sous forme d'iodure I⁻
 - Capture grâce à un transporteur spécifique
 - Teneur en iode de la thyroïde environ 50 fois > à la concentration plasmatique
- Organification de l'iodure :
 - L'iodure est oxydé sous l'action de la thyroperoxydase, enzyme spécifique des cellules thyroïdiennes, utilisant l'H₂O₂ comme co-facteur
 - L'iode oxydée va se fixer sur les résidus tyrosine de la thyroglobuline, glycoprotéine de haut PM
 - Sur 134 résidus contenus dans la thyroglobuline, à peu près une vingtaine sont iodés
- Synthèse des hormones par couplage des iodotyrosines :
 - Les iodotyrosines qui réagissent sont situées à distance sur la thyroglobuline

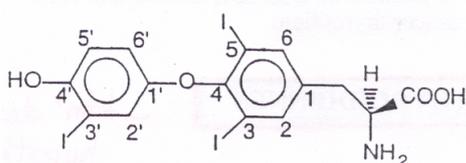
Formation des iodotyrosines T3 et T4 à partir des monoiodotyrosines (MIT) et diiodotyrosines (DIT)



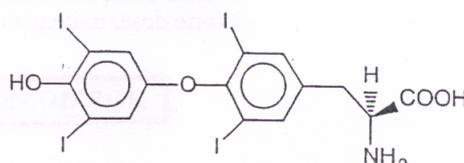
3-iodotyrosine (MIT)



3,5-diiodotyrosine (DIT)

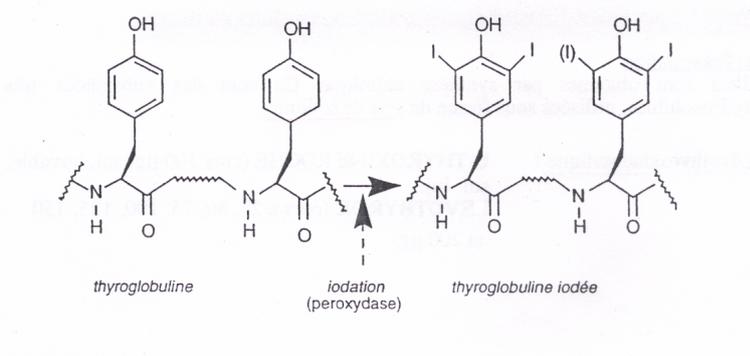


T3 ou 3,5,3'-triiodothyronine
(couplage DIT + MIT)



T4 ou 3,5,3',5'-tétraiodothyronine
(couplage DIT + DIT)

- **Endocytose de la thyroglobuline et sécrétion des hormones :**
 - La thyroglobuline est transportée dans des vésicules d'endocytose vers la membrane basale
 - Elle est dégradée avec libération des iodotyronines T3 et T4
 - Une faible partie de T4 est déiodée en T3 dans les thyrocytes avant sécrétion
- **Conversion périphérique de la T4 (thyroxine) en T3 (triiodothyronine) :**
 - Sous l'action de 2 enzymes dont la principale est hépatique : elle génère 80% de la T3 circulante
 - C'est la T3 qui représente la forme biologique active, possédant une forte affinité pour le récepteur



Régulation : axe hypothalamique : TRH → TSH → T3, T4 et feed-back négatif exercé par ces hormones

1.2 Actions physiologiques :

T3 est 4 fois plus active que T4

- **Métabolisme glucidique :**
 - Augmentation de l'absorption intestinale du Glc
 - Augmentation de l'utilisation périphérique du Glc
 - Augmentation de la néoglucogenèse hépatique
- **Métabolisme lipidique :**
 - Augmentation de la biosynthèse de cholestérol
 - Augmentation du catabolisme du cholestérol et des TG
- **Métabolisme protidique :** Stimulation de la synthèse des protides → croissance des tissus
- **Métabolisme de l'eau et des électrolytes :**
 - Augmentation de la filtration glomérulaire
 - Diminution de la réabsorption tubulaire de l'eau → diurèse augmentée
- **Cœur :** accélération du rythme cardiaque et augmentation des besoins en O₂
- **SNC :** maturation du SNC chez le fœtus et le nourrisson
- **Tissu osseux :**
 - Stimulation de la maturation épiphysaire, de l'ostéolyse
 - Augmentation de la calcémie, de la calciurie

1.3 Hormones thyroïdiennes utilisées en thérapeutique :

Elles sont obtenues par synthèse chimique. Ce sont des substances très peu hydrosolubles, utilisées sous forme de sels de Na.

Lévothyroxine sodique **L-THYROXINE ROCHE®** et **LEVOTHYROX®** = T4

Liothyronine sodique **CYNOMEL®** = T3
Lévothyroxine sodique + liothyronine sodique **EUTHYRAL®** = T3 + T4

1.4 Pharmacocinétique :

- résorption rapide au niveau digestif : 70% pour T3 et 40-75% pour T4
- liaison aux PP spécifiques :
 - TBP : Thyroxin Binding Protein : elle transporte 60% des T3 et T4 liées. Elle a une affinité plus importante pour la T4
 - TBPA : Thyroxin Binding PreAlbumin
- ATTENTION : seule la fraction libre est active
- Demi-vie :
 - T3 : 24 heures → action rapide (max en qlq heures) mais brève (plusieurs adm/j)
 - T4 : 5 à 7 jours → action progressive et prolongée (1 prise/j)
- T4 est déiodée en T3 : peut être considérée comme une pro-drogue de T3
- Métabolisation par 2 voies principales :
 - Désiodation
 - Désamination oxydative
 - Les composés sont ensuite glycu- ou sulfoconjugués dans le foie
- Elimination essentiellement biliaire

1.5 Indications :

- traitement des hypothyroïdies quelle que soit leur origine
- situations où l'on souhaite freiner la TSH :
 - goitre thyroïdien
 - exploration thyroïdienne
- Critères de choix :
 - **La lévothyroxine LT4** est l'hormone la mieux adaptée au traitement au long cours. Une seule prise quotidienne. Agit sous forme de LT3 après déiodation périphérique, contrôlée par les besoins physiologiques.
 - **La liothyronine LT3** nécessite 3 administrations par jour. Son utilisation expose à des pics de T3 libre (effets secondaires). Elle est plus rapidement disponible: utilisation transitoire pour une prise en charge immédiate des hypothyroïdies graves. La forme associée ne présente pas d'avantage sur la LT4.

Posologies :

- **LT4** : 25 µg/jour pour démarrer puis augmenter la posologie par paliers d'une semaine jusqu'à atteindre 100 à 150 µg/jour .
Prise journalière unique
Equilibre atteint en 4 à 6 semaines.
- **LT3** : débiter par 1/4 ou 1/2 comprimé à 25 µg. Augmenter progressivement jusqu'à 75 µg/j soit 3 comprimés par jour en 3 prises.

1.6 Effets indésirables :

- aggravation de toutes les cardiopathies (angor, infarctus, troubles du rythme)
- risque de surdosage: anxiété, insomnie, amaigrissement, diarrhées, troubles du rythme cardiaque
- accidents allergiques rares.

1.7 Contre-indications :

- affections coronariennes
- cardiopathies décompensées

1.8 Interactions médicamenteuses :

- Réduction de l'absorption intestinale: cholestyramine, carbonate de calcium
- Modification de la concentration en protéines porteuses : augmentation de la TBG par les oestrogènes et antioestrogènes.
- Leurs liaisons aux protéines porteuses peuvent être déplacées par certaines substances (salicylates, phénytoïne, diazépam, héparine).
- **Inducteurs enzymatiques**
- Ralentissement du catabolisme d'un certain nombre de médicaments : insuline, glucocorticoïdes, digoxine, morphine.

1.9 Surveillance :

- **Avant traitement:**
 - confirmer par 2 dosages consécutifs TSH et T4 pour affirmer la réalité de l'hypothyroïdie
 - bilan coronaire.
- **En cours de traitement:**
 - **Objectifs :** ajuster les posologies, apprécier l'observance, dépister les sur- ou sous-dosages.
 - **Dosages :** dosage TSH ; plus rarement: T3, T4.
 - **Périodicité:**
 - 6 à 8 semaines après début du traitement
 - au sixième mois : état d'équilibre
 - tous les 6 mois à un an.

1.10 NB :

Tiratricol **TEATROIS®**

Métabolite mineur physiologique de la triiodothyronine. A une action similaire à T3. Mécanisme d'action et pharmacocinétique : cfT3

Indications spécifiques : freinage de la sécrétion de TSH :

- cancers thyroïdiens
- syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes

2. Traitement des hyperthyroïdies : les antithyroïdiens de synthèse (ATS)

Produits de synthèse chimique utilisés pour réduire la biosynthèse des hormones thyroïdiennes. Utilisés exclusivement par voie orale.

2.1 Produits utilisés

L'activité est liée à l'enchaînement -S-C=N ou -S=C-N-

Ils contiennent un groupement thio-urée. Deux types de composés sont utilisés :

- Dérivé du thio-imidazole :

Carbimazole NEOMERCAZOLE® cpmés à 5 et 20 mg

- Dérivés du thio-2-uracile :

Propylthiouracile PROPYLTHIOURACILE® Comprimés à 50 mg délivrés par la pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris

Benzylthiouracile BASDENE® Comprimés à 25 mg

2.2 Propriétés pharmacologiques

- **Inhibition de la peroxydase** qui assure l'iodation de la thyroglobuline. Cette étape est appelée « organification de l'iode ». Sont dégradés dans la thyroïde où ils subissent une iodation.
La molécule médicamenteuse est reconnue comme un substrat par la peroxydase : compétition entre la thyroglobuline (au niveau des résidus tyrosine) et l'antithyroïdien.
- **Inhibition du couplage des iodotyrosines en iodotyronines**
- Le propylthiouracile et le benzylthiouracile **bloquent la désiodation périphérique** de T4 en T3 (blocage de la désiodase de type 1)

2.3 Indications

Les hyperthyroïdies en général.

En particulier :

- Maladie de Basedow :
 - En préparation d'un traitement par iode radioactif ou ablation chirurgicale dans les formes sévères
 - Traitement médicamenteux des formes modérées
- Nodules toxiques, goitres multinodulaires : en préparation de la chirurgie ou de l'iode radioactif

Mode d'administration :

- au début : fortes posologies pour éliminer toutes les hormones thyroïdiennes = environ 2 mois

- induction d'une hypothyroïdie, secondairement corrigée par des hormones thyroïdiennes

Durée : 1 an, 1 an et demi

Efficacité appréciée au bout d'un mois (dosage de la T4I sérique)

Activité potentialisée par : sulfamides hypoglycémiants, hydantoïnes, iode et iodures.

2.4 Pharmacocinétique

- Bonne résorption digestive
- Concentration élective dans la thyroïde (taux 100 fois plus élevés que dans le sang)
- Le carbimazole peu actif est transformé dans le foie en thiamazole, métabolite beaucoup plus actif.
- Elimination rénale

DCI	Demi-vie en h	Liaison aux pp (%tage)	Passage transplacentaire
Benzylthiouracile	1 h	80 %	+
Propylthiouracile			
Carbimazole	3 à 5 h	0 %	+++

2.5 Effets indésirables : (assez rares)

- **Effets mineurs, les plus fréquents :**
 - arthralgies, myalgies
 - réactions cutanées allergiques avec fièvre (prurit, éruption, urticaire), jusqu'à syndrome de Lyell !!!
 - effets gastro-intestinaux
- **Effets sérieux, plus rares :**
 - agranulocytose, réversible à l'arrêt du ttt (0,5 à 0,7 % des cas) → suivi hématologique
 - hépatotoxicité : hépatites cholestatiques

Surdosage : risque d'hypothyroïdie iatrogène !

2.6 Contre-indications :

- Goitre simple
- Cancer de la thyroïde TSH-dépendant
- Hypersensibilité
- Affections hématologiques malignes

2.7 Grossesse et allaitement :

Une thyrotoxicose peut apparaître durant la grossesse dans de rares cas.

Le **propylthiouracile** sera l'ATS de choix (faible passage transplacentaire), néanmoins il existe un risque d'hypothyroïdie fœtale. Il faut:

- Diminuer les doses dès que possible
- Eviter l'utilisation des A TS durant le dernier trimestre de la grossesse.

Eviter pendant l'allaitement, sinon surveillance régulière du nouveau-né.

2.8 Schémas thérapeutiques : Traitement de la maladie de Basedow

▪ Formes sévères :

- (T 3 et T 4 très augmentées, goitre important, ratio T 3 / T 4 > 20)
 - Radiothérapie à l'iode I^{131} chez l'adulte
 - Traitement préalable par les ATS chez patients à risque (enfants, malades atteints de troubles cardiovasculaires ...)

▪ Formes modérées à moyennes, enfants, femmes enceintes :

→ Traitement par les ATS. Ce traitement évolue en 2 phases:

- **Traitement d'attaque** (1 à 2 mois) :
 - Propylthiouracile ou benzylthiouracile : 150 à 300 mg/jour en 3 prises
 - Carbimazole : 20 à 60 mg/jour, possibilité d'une prise unique
- **Traitement d'entretien** (diminution progressive des doses en 3 ou 4 mois) :
 - Propylthiouracile : 50 à 200 mg/jour en 3 prises
 - Carbimazole : 5 à 20 mg/jour en 1 prise

Ce traitement est maintenu environ 12 mois puis diminution progressive des doses si l'euthyroïdie a été obtenue. Durée totale du traitement 18 mois.

Si il y a rechute à l'arrêt du traitement:

- Radiothérapie à l'iode I^{131} chez l'adulte
- 2ème cure d'ATS chez l'enfant

En cas de rémission, il faudra continuer à surveiller régulièrement tous les ans le bilan thyroïdien.

2.9 Interactions médicamenteuses :

- Médicaments toxiques pour la lignée blanche : chloramphénicol, noramidopyrine ...
- Potentialisation de l'action des ATS par les sulfamides hypoglycémiantes, l'iode et les iodures
- Le carbimazole diminue l'activité des AVK

2.10 Surveillance :

Dosage : des hormones thyroïdiennes et de laTSH

NB : l'amiodarone CORDARONE® est susceptible de provoquer des dysfonctionnements thyroïdiens: inhibition de la désiodination périphérique de la T4 en T3,

3. Traitement des hyperthyroïdies : l'iode radioactif et les iodures :

3.1 Iode et iodures :

Physiologie :

- I₂ et I⁻ sont indispensables à la synthèse des hormones.
- Absence I₂ et I⁻ → Crétinisme
- Excès I₂ et I⁻ → Blocage de l'hormonogénèse = anti thyroïdien.

Cinétique :

- Absorption Digestive → Fixation sur Thyroïde
- Passage du Placenta
- Elimination urinaire, demi-vie = 8h
- Phénomène d'échappement au bout de 2-3 semaines

Spécialités :

Solution de **LUGOL** à 5 % : Solution Iodo-Ioduré (I₂ et I⁻) : PO → 5g I₂ + 10g KI dans 100ml

Modalités pratiques :

- Indication : Thyrotoxicose : Hyperthyroïdie importante + Association avec β-Bloquant pour la tachycardie
- Pré-traitement avant Chirurgie → ↓ Volume Glande

Effets indésirables : Allergie → Manifestations d'intolérance : oedèmes, lésions cutanées, fièvre, éosinophilie ; réversibles à l'arrêt

Contre-indications : Grossesse → Goitre chez l'enfant

Interactions : ATS : Traitement par l'iode → Saturation → ↑ Délai action ATS
Exploration fonctionnelle de la Thyroïde → Résultat non interprétable
Produits de contraste Iodé

3.2 Iode radioactif :

On utilise l'isotope I¹³¹ qui émet des rayonnements β peu pénétrants mais de forte énergie sous forme d'iodure de sodium.

Spécialités : Iode Radioactif 131 **CAPSION®** + Association possible avec LUGOL

Utilisé PO

Dose : 50-80 microcuries/g de tissu thyroïdien

Agit lentement (6-12 mois) et peut susciter une hypothyroïdie d'apparition retardée

Indications :

Hyperthyroïdie : Traitement définitif

Cas où Chirurgie et ATS Impossible

- **Maladie de Basedow** : dans les formes sévères de la maladie ; Administration à dose modérée (200 à 800 MBq)
- **Carcinome thyroïdien** : à fortes doses (2000 à 3700 MBq) associée à une thyroïdectomie en vue d'éliminer le reliquat de tissu thyroïdien.

Un régime pauvre en iode avant le traitement permet d'augmenter la fixation de l' I^{131} par le tissu thyroïdien. On va créer le plus souvent un état d'euthyroïdie avant l'administration d' I^{131} par l'utilisation préalable d'ATS.

Action : Fixation sur la Glande → Emission Rayonnement β → Destruction de la Thyroïde

6-18 Mois → Fonctionnement physiologique
Qq Années → Hypothyroïdie

Contre-indications :

- Grossesse, Allaitement : risque d'altérations génétiques (délai d'un an après traitement avec contraceptif)
- Lésion gastrique
- Constipation