

Thyrotoxicose secondaire à la prise d'amiodarone : intérêts de la thyroïdectomie totale

Florence Dive, Dominique Maiter, Michel Mourad, Jean-Benoit le Polain de Waroux, Sébastien Marchandise, Cynthia Barbraud, Hélène Dano, Christophe Scavée

Amiodarone-induced thyrotoxicosis: benefits of total thyroidectomy

Amiodarone, a class III antiarrhythmic agent according to the Vaughan-Williams classification, is commonly prescribed to control supraventricular and ventricular arrhythmias, especially in patients with ventricular dysfunction. Amiodarone-induced hyperthyroidism may provoke serious cardiovascular complications, as illustrated by our two clinical cases. The diagnosis of amiodarone-induced thyrotoxicosis may prove tricky at times, and its medical treatment complex. Surgical management of amiodarone-induced hyperthyroidism appears to be an attractive therapeutic option, particularly for patients with a risk of arrhythmias upon amiodarone discontinuation.

KEY WORDS

Amiodarone, hyperthyroidism, thyroidectomy, electrical storm, thyrotoxicosis, atrial fibrillation, ventricular tachycardia

What does this article bring up for us?

This article highlights the benefit of total thyroidectomy, based on two patients with severe amiodarone-induced hyperthyroidism resistant to medical treatment. It describes the different stages of this rather unusual therapeutic approach that allowed both patients, who were in a dangerous clinical condition, to be treated effectively.

L'amiodarone est un antiarythmique de classe III selon la classification de Vaughan-Williams, fréquemment prescrit pour contrôler certains troubles du rythme supra-ventriculaires et ventriculaires, en particulier chez des patients présentant une dysfonction ventriculaire. L'hyperthyroïdie sous amiodarone expose à des complications cardiologiques graves, comme illustré à travers les deux cas cliniques décrits. Son diagnostic n'est pas toujours évident et le traitement médical de l'hyperthyroïdie sous amiodarone est complexe.

La prise en charge chirurgicale de l'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone représente une option thérapeutique intéressante, pour corriger une thyrotoxicose chez des patients pour lesquels l'interruption de l'amiodarone est considérée comme hasardeuse en raison d'arythmies réfractaires menaçantes.

Que nous apporte cet article ?

Cet article montre le bénéfice apporté par une thyroïdectomie totale chez deux patients présentant une hyperthyroïdie sévère induite par l'amiodarone, et résistante au traitement médical. Il décrit les différentes étapes de cette prise en charge plutôt inhabituelle qui ont permis de traiter efficacement ces patients dont la situation clinique était périlleuse.

INTRODUCTION

L'amiodarone est un antiarythmique de classe III selon la classification de Vaughan-Williams qui a comme particularité d'être riche en composés iodés. Un comprimé de 200mg contient en effet 37% d'iode, ce qui correspond à environ plus de 25 fois la dose journalière recommandée. Une des complications majeures de la prise régulière d'amiodarone est le développement de troubles thyroïdiens. Ces troubles sont observés dans 15% à 20% des cas environ (1). Parmi eux, la prévalence de l'hyperthyroïdie est très diversement appréciée (entre 1 et 13% des patients) (2).

Deux mécanismes principaux sont impliqués : un hyperfonctionnement thyroïdien par surcharge iodée dans le cadre d'une pathologie nodulaire préexistante (type 1) ou une thyroïdite avec destruction folliculaire induite par l'iode ou l'amiodarone elle-même (type 2) (2). Le traitement de l'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone peut être hasardeux, car la dysfonction thyroïdienne majeure les risques rythmiques graves et

impose l'arrêt de l'antiarythmique qui dans certaines situations cliniques ne peut être adéquatement remplacé. Le traitement peut dans de rares cas nécessiter une thyroïdectomie. Nous rapportons deux cas cliniques illustrant cette complication et les difficultés de la prise en charge.

CAS CLINIQUE 1

Un patient coronarien de 54 ans, porteur d'un défibrillateur automatique interne (DAI) se présente en salle d'urgence après avoir reçu trois chocs électriques internes pour des tachycardies ventriculaires soutenues rapides à 190/min et présyncopales (TV). Ce DAI a été implanté treize ans auparavant, pour des TV survenant sur une cardiopathie dilatée. Il y a trois ans, son évolution rythmique a été marquée par plusieurs épisodes de TV soutenues, traités avec succès par son DAI. Afin de minimiser les risques de récurrences, une tentative d'ablation du circuit de TV a été réalisée dans un autre centre. Cette dernière s'étant compliquée d'une insuffisance aortique importante traumatique, elle nécessita l'implantation d'une valve aortique mécanique. Dès lors, un traitement « alternatif » par amiodarone 200mg 1x/j a été instauré. À cette époque, le patient était euthyroïdien. Le traitement par amiodarone fut maintenu durant près de trois années.

Un mois avant l'admission en salle d'urgence, un diagnostic d'hyperthyroïdie avait été posé. Les signes cliniques du patient étaient les suivants : insomnies, majoration

de la fréquence cardiaque de repos de 60 à 80/minute, perte de 2 kilos. Un goitre net était mis en évidence à la palpation cervicale. On ne notait pas d'exophtalmie ou de myxœdème. La prise de sang révélait une TSH fortement abaissée à 0,01 mU/l (normale: 0.3-4.2mU/L), une T4 libre supérieure à 100 pmol/l (normale:12-22 pmol/L) et une T3 libre à 7 pmol/l (normale: 3-6.8 pmol/L). La thyroglobuline était majorée à 95 ng/ml (normale :<40 ng/mL). Les anticorps anti-thyroglobuline, anti-TPO, anti-récepteurTSH étaient quant à eux normaux. L'iodurie était fortement positive à 760,7µg/dl (normale : 6-20µg/dL) [Tableau 1].

La scintigraphie thyroïdienne réalisée était « blanche » et donc compatible avec une thyrotoxicose de type 2 induite par l'amiodarone. L'échographie thyroïdienne objectivait un goitre sans nodule avec une vascularisation normale.

Dans un premier temps, l'amiodarone fut arrêté, avec administration de corticoïdes (methylprednisolone 16 mg/j) et d'antithyroïdiens de synthèse (propylthouracile 100 mg 4x/j). Un traitement par metoprolol 40 mg/j précédemment pris avec l'amiodarone fut poursuivi. L'évolution clinique du patient étant favorable, il quitta l'hôpital après trois jours. Toutefois, environ deux semaines plus tard, le patient est de nouveau admis aux urgences via le SMUR pour palpitations et malaises lipothymiques. La télémétrie objectiva de très nombreux épisodes de TV, plus lentes que précédemment et par ce fait non détectées et non traitées par le DAI. À ce moment, la TSH était indosable, la T4 libre était >100 pmol/L et la T3 libre était de 17,9 pmol/L.

Tableau 1 : Évolution au cours du temps des dosages hormonaux thyroïdiens, ainsi que les traitements instaurés pour l'hyperthyroïdie et le contrôle de réponse ventriculaire chez le patient n°1

	J0 Découverte hyperthyroïdie	J+30 Hospit. pour 3 chocs électriques internes	J+39 Malaise sur rythme idioventriculaire lent	J+44 Hospitalisation pour thyroïdectomie	J+80 Suivi
TSH (nl : 0.3-4.2mU/L)	0.01	0.01	0.01	0.01	13.85
T4L (nl : 12-22 pmol/L)	>100	>100	>100	>100	21.3
T3L (nl : 3-6.8pmol/L)	7	8.8	17.9	14.3	
TG (nl :<40 ng/mL)	95				
Ac anti TG (nl :<115U/mL)	10.1				
Ac anti TPO (nl :<34U/mL)	<5				
Iodurie (nl : 6-20µg/dL)	760.7				
PTU (mg/j)	400	400	600	L Thyroxine 100µg	L Thyroxine 137µg
Methylprednisolone (mg/j)	16	16	32	8	0
Beta-bloquant (mg/j)	Metoprolol 40	Propranolol 80	Propranolol 120	Carvedilol 6.25 2x	Carvedilol 12.5 2x
Digoxine (mg/j)	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
Amiodarone (mg/j)	STOP	0	0	200	200

La stratégie thérapeutique est la suivante : le traitement par méthylprednisolone est majoré à 32 mg/j, tout comme le traitement par antithyroïdiens (PTU 150 mg 4x/j). La dose de propranolol est également augmentée à 40 mg 3x/j. Malgré ces modifications thérapeutiques, l'état du patient se dégrade et il garde des épisodes d'arythmies ventriculaires soutenues. L'échographie cardiaque transthoracique montre une cardiopathie dilatée, avec altération modérée de la fonction systolique du ventricule gauche (fraction d'éjection du ventricule gauche estimée à 40%). La seule solution possible pour contrôler la tempête rythmique est la reprise de l'amiodarone. Il est donc décidé de réaliser une thyroïdectomie totale en urgence, sous anesthésie générale. La durée d'intervention fut de deux heures. Elle fut réalisée sans complication immédiate. L'analyse histopathologique confirme un tableau de thyroïdite, avec mise en évidence de nombreux macrophages, cadrant avec une hyperthyroïdie de type 2 sur amiodarone (Figures 1 et 2). Par la suite, l'évolution clinique fut très rapidement favorable avec disparition des arythmies ventriculaires. L'évolution biologique fut marquée par une hypocalcémie post opératoire transitoire (calcémie corrigée à 1,91 mmol/L (nl 2,15-2,5mmol/L)), associée à une hyperphosphorémie (1.76 mmol/L, (nl 0.81-1.45mmol/L)).

Un diagnostic d'hypoparathyroïdie post opératoire fut posé. Un traitement par calcium et vitamine D fut instauré.

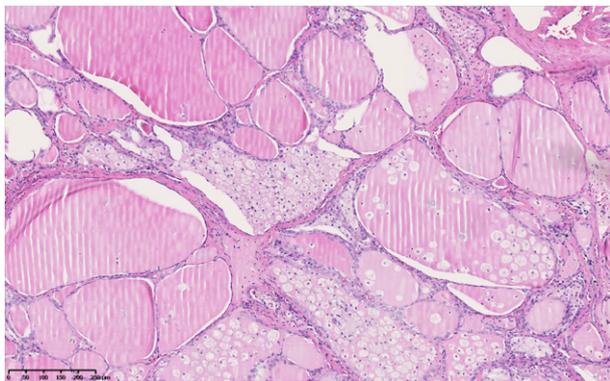
CAS CLINIQUE 2

Un homme de 50 ans, habituellement soigné au Luxembourg, est transféré dans l'institution pour prise en charge d'une hyperthyroïdie floride et d'une fibrillation auriculaire (FA) survenant dans un tableau de décompensation cardiaque. Le patient était traité depuis un an par amiodarone pour un premier épisode de FA, compliqué également à l'époque par de l'insuffisance cardiaque. L'examen clinique à l'admission objective une fréquence cardiaque irrégulière aux alentours de 150/minute. La thyroïde est de volume normal, sans souffle ni thrill. La biologie d'admission montre une hyperthyroïdie avec surcharge iodée, attribuée à la prise d'amiodarone: la TSH est effondrée (<0.01mUI/L), la T4L est supérieure à 100pmol/L, la T3L est à 32.2pmol/L. L'iodurie est à 160µg/dL.

L'absence d'antécédent thyroïdien plaide plutôt en faveur d'une hyperthyroïdie de type 2.

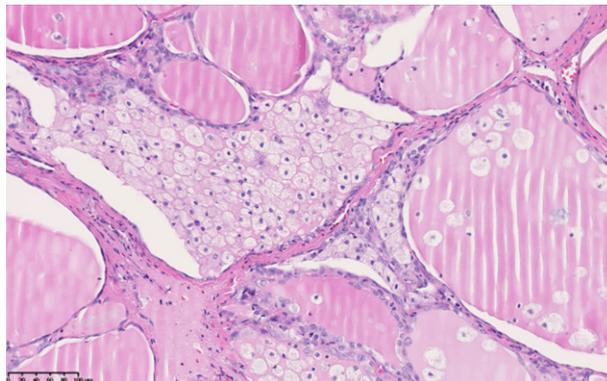
D'emblée, un traitement par triple association (thiamazole 60mg/j, perchlorate de potassium 900mg/j, méthylprednisolone 48mg/j) est instauré [Tableau 2]. La fibrillation auriculaire rapide est traitée par l'administration conjointe de 0.25 mg de digoxine et 120 mg de propranolol. L'échographie cardiaque montre un ventricule gauche non dilaté, avec discrète altération de la fonction gauche (FEVG : 45%).

Figure 1 : Coupe d'un lobe thyroïdien (grossissement 5x) du patient n°1



Parenchyme thyroïdien constitué de follicules de taille variable tapissés de thyrocytes cubiques ou pavimenteux.

Figure 2 : Coupe d'un lobe thyroïdien (grossissement 20x) du patient n°1



Follicules thyroïdiens tapissés par un épithélium cubique ou pavimenteux sans vésicule de résorption mais dont la lumière est remplie par du matériel colloïde et de nombreux macrophages spumeux. Autour des follicules, on note quelques éléments inflammatoires de type lymphocytes et des vaisseaux.

Tableau 2 : Evolution au cours du temps des dosages hormonaux thyroïdiens, biologiques, ainsi que les traitements instaurés pour l'hyperthyroïdie et le contrôle de réponse ventriculaire chez le patient n°2

	J0	J+8	J+33	J+42	J+49	J+94
TSH (nl 0.3-4.2mU/L)	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.96
T4L (nl 12-22pmol/L)	>100	>100	>100	>100	>100	
T3L (nl:3-6.8pmol/L)	32.2	19.49	25.5	29.7	13.3	
Ac Anti TG (0-115U/mL)	145					
Ac Anti rec TSH (<2.5U/L)	<0.1					
Iodurie (6-20µg/dL)		160	110			
GPT (10-40UI/L)	311			180	124	
Perchlorate de potassium (mg/j)	900	900	1350	1350	1350	-
Thiamazole/PTU (mg/j)	Thiamazole 60	Thiamazole 40	Thiamazole 60	PTU 600	PTU 600	-
Methylprednisolone (mg/j)	48	64	96	96	32	Hydrocortisone 20
Colestyramine (g/j)	-	-	-	12	12	-
Carbonate de lithium (mg/j)	-	-	-	400	400	-
Plasmapherese			Plasmaphereses (4/7 – 6/7 – 8/7)			
Thyroidectomie					Thyroidectomie totale sous AG.	Levothroxine 150µg
Digoxine (mg/j)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
Propranolol (mg/j)	120	120	240	240	240	Atenolol 50
Verapamil (mg/j)	-	-	-	120	120	-

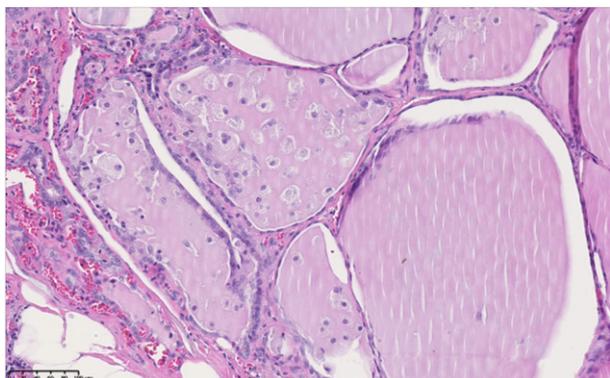
La situation clinique et l'hormonologie thyroïdienne n'évoluant pas favorablement, même après adaptation thérapeutique (majoration des doses de perchlorate de potassium et de corticoïdes), un traitement par trois séances de plasmaphérèse est proposé (échange moitié albumine, moitié plasma). Malgré cela, l'état du patient se dégrade avec des signes de décompensation cardiaque, nécessitant un traitement déplétif par voie intraveineuse.

Une thyroidectomie totale est réalisée en urgence sous anesthésie générale après intensification du traitement médical pendant une semaine (adjonction de colestyramine 12g/jour et de carbonate de lithium 400mg/jour). La durée totale de l'intervention fut de 1h40. Le patient fut surveillé durant 24 heures dans l'unité de soins intensifs. Les suites opératoires furent simples et l'évolution cardiologique satisfaisante. L'analyse microscopique de la glande thyroïde objective une thyroidite, cadrant avec une hyperthyroïdie sous amiodarone (Figure 3).

DISCUSSION

Nous décrivons la prise en charge ultime par thyroidectomie totale de deux patients en hyperthyroïdie floride induite par la prise d'amiodarone. Cette dernière était administrée pour traiter des troubles du rythme sévères et résistants. L'amiodarone, anti-arythmique de classe III, selon la classification de Vaughan-Williams, est utilisée depuis des décennies. Elle exerce ses effets antiarythmiques par l'inhibition des canaux transmembranaires potassiques, sodiques et calciques. Cet antiarythmique aux effets complexes possède également des propriétés bêtabloquantes. Elle agit sur le rythme cardiaque par l'allongement de la repolarisation ventriculaire (phase III du potentiel d'action transmembranaire). Son utilité est reconnue dans la prise en charge de nombreux troubles du rythme automatiques ou réentrants tant auriculaires que ventriculaires. Elle n'est généralement pas un premier choix, sauf en cas de cardiopathie décompensée où son effet antiarythmique est obtenu sans majoration de la

Figure 3 : Coupe d'un lobe thyroïdien (grossissement x20) chez le patient n°2



Follicules de taille variable, souvent tapissés de thyrocytes de petite taille, non atypiques.

Il n'y a pas de vésicule de résorption. L'épithélium a disparu en bordure de certains follicules.

On observe d'assez nombreux macrophages dans le colloïde de nombreux follicules.

mortalité. Le premier patient recevait ce traitement dans le cadre d'arythmies ventriculaires létales compliquant une cardiopathie ischémique. Selon les recommandations de l'ESC (*European Society of Cardiology*), l'amiodarone peut être utilisée dans cette indication en combinaison avec le DAI (défibrillateur automatique interne), particulièrement lorsque un autre antiarythmique ne peut l'être, ce qui est le cas en présence d'une altération sévère de fonction cardiaque. Le choix et la nécessité d'utiliser l'amiodarone reposaient sur un choix bien éclairé après exclusion d'autres possibilités pharmacologiques, et après l'échec d'une ablation.

Le deuxième patient recevait quant à lui de l'amiodarone pour contrôler une FA compliquée d'une insuffisance cardiaque. Comme dans ce cas, lorsqu'une stratégie de maintien du rythme sinusal est privilégiée, l'amiodarone est recommandé en présence d'une cardiopathie structurale et/ou ischémique compliquée d'une insuffisance cardiaque (recommandations de classe I) (3,4). Dans d'autres cas où la FA est permanente et que la fréquence ventriculaire reste élevée malgré la prise d'un ralentisseur de la conduction auriculo-ventriculaire (anticalciques non thienopyridines type verapamil, bêtabloquant, voire digoxine), l'amiodarone peut être utile seule ou en association avec les ralentisseurs du nœud auriculo-ventriculaire (recommandation de classe IIa).

HYPERTHYROÏDIE ET AMIODARONE

Sur le plan pharmacologique, l'amiodarone est un dérivé du benzofurane contenant deux noyaux d'iode organique. De ce fait, l'ingestion quotidienne d'un comprimé de 200 mg apporte 75 mg d'iode organique qui sont transformés en 6 mg d'iode libre, bien plus que l'apport iodé quotidien

nécessaire (5). La demi-vie de l'amiodarone extrêmement longue (environ 100 jours) est liée à son stockage dans le tissu graisseux et explique que les effets toxiques peuvent survenir bien après l'arrêt du traitement (6). Jusqu'à 75% des patients recevant de l'amiodarone présentent des effets secondaires extracardiaques à cinq ans, et 30% d'entre eux nécessitent une interruption du traitement (7). Sur le plan thyroïdien, l'amiodarone peut causer une hypo- ou une hyperthyroïdie. La première est plus fréquente et se traite assez aisément par une supplémentation en hormones thyroïdiennes. La deuxième est plus rare et plus sévère. Nos deux patients ont présenté cette forme de complication. Ils prenaient de l'amiodarone à la dose de 200mg par jour depuis de nombreux mois (33 mois et 12 mois respectivement). Dans l'étude de Houghton, la majorité des patients avaient reçu plus de vingt mois de traitement d'amiodarone avant de développer l'hyperthyroïdie (8). Un de nos deux patients avait interrompu le traitement antiarythmique avant la survenue du trouble thyroïdien. Ce fait n'est pas rare. Gough *et al.* rapportent dans leur série de 14 patients une situation similaire, avec quatre patients développant une hyperthyroïdie après l'arrêt de l'antiarythmique, parfois jusque treize mois plus tard (9).

L'hyperthyroïdie associée à l'amiodarone s'explique par plusieurs mécanismes : échappement à l'effet Wolff-Chaikoff induit par la surcharge iodée, analogie structurale de l'amiodarone avec les hormones thyroïdiennes, effets cytotoxiques directs et finalement propriétés immunomodulatrices (10, 11). La carence en iode et le sexe masculin (M/F : 3/1) sont parmi les facteurs de risque favorisant le développement de l'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone (12). Dans l'étude de Houghton, la majorité des patients étaient des hommes, âgés d'une cinquantaine d'années (8).

Il existe deux types d'hyperthyroïdie sous amiodarone et les distinctions sont importantes en ce qui concerne le traitement (2). Le type 1 est défini comme un état d'hyperthyroïdie induit par l'apport iodé, chez des individus ayant une maladie thyroïdienne sous-jacente (nodule chaud, goitre multi-nodulaire non toxique ou maladie de Basedow sous-jacents) et est provoqué par l'augmentation de synthèse et de libération d'hormones thyroïdiennes.

Le type 2 est une thyroidite avec destruction de l'épithélium folliculaire et relargage d'hormone thyroïdienne, chez des individus sans maladie thyroïdienne sous-jacente. Ces patients n'ont généralement pas d'antécédents thyroïdiens. Dans la série de Houghton, seulement deux patients avaient des antécédents de goitre. La majorité des patients de Gough *et al.* présentaient une hyperthyroïdie de type 2, comme c'était le cas chez nos deux patients.

BILAN DE L'HYPERTHYROÏDIE

Le diagnostic d'une hyperthyroïdie se base sur les symptômes observés classiquement dans ce contexte (perte de poids, tremblements, diarrhées, etc.), et sur l'abaissement de la TSH. La mesure de la TSH devrait être

en effet réalisée en premier pour sa haute sensibilité et spécificité. Une élévation des hormones thyroïdiennes (T4, T3) dans le sang est généralement observée. L'imagerie par échographie et scintigraphie aident pour faire la distinction entre l'hyperthyroïdie de type 1 et de type 2.

Une échographie thyroïdienne permet de diagnostiquer une maladie sous-jacente.

Au doppler, le type 1 est associé à un flux thyroïdien plus important que le type 2. La scintigraphie thyroïdienne montre dans le type 2 une captation de radio iode extrêmement faible, le plus souvent nulle, alors que dans le type 1 une fixation significative peut encore être observée dans certaines zones de la glande.

Dans l'hyperthyroïdie de type 2, le ratio T4/T3 est habituellement supérieur à 4, et les valeurs de l'interleukin-6 circulante (cytokine pro-inflammatoire) sont typiquement élevées (12).

DÉFINITION ET CONSÉQUENCES DE LA THYROTOXICOSE

L'excès brutal d'hormones thyroïdiennes quel que soit son origine (apport exogène excessif, destruction tissulaire, ou excès de production endogène) s'accompagne d'un syndrome clinique qualifié de thyrotoxicose ou crise thyrotoxique. Cet épisode aigu d'hyperthyroïdie très sévère, souvent déclenché par un facteur précipitant (tels une infection, un stress, ...) met la vie du patient en danger, notamment sur le plan cardio-vasculaire.

Il est potentiellement responsable du déclenchement ou de l'aggravation d'arythmies préexistantes, souvent sévères et résistantes au traitement médical, comme cela fut le cas chez nos deux patients.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

L'hyperthyroïdie légère sous amiodarone peut se corriger spontanément dans environ 20% des cas (12).

Devant une hyperthyroïdie secondaire à la prise d'amiodarone, le traitement médical est d'abord indiqué mais aucune étude randomisée ne permet de proposer un schéma thérapeutique préférentiel.

De plus, les effets du traitement pharmacologique classique par antithyroïdiens de synthèse visant à freiner la production d'hormones thyroïdiennes ne sont pas nécessairement immédiats, voire parfois inexistantes comme ce fut le cas chez nos deux patients et comme d'autres auteurs l'ont rapporté.

L'interruption de l'amiodarone sera recommandée dans le type 1. Cette interruption n'est pas sans conséquences particulièrement lorsque son emploi est jugé nécessaire. Dans l'étude d'Houghton, l'impossibilité d'arrêter le traitement par amiodarone pour des raisons cardiologiques était une des raisons majeures pour proposer une thyroïdectomie rapide. L'instauration d'un traitement antithyroïdien à dose élevée (methimazole 40-80mg/j ou PTU 400-800 mg/j) sous contrôle biologique (risque

d'agranulocytose) sera d'abord envisagé. Si après 2-3 mois, on constate une résistance au traitement, le perchlorate de potassium (inhibiteur compétitif du trapping de l'iode thyroïdien) à la dose de 200-1000 mg/j est fréquemment associé. Dans le type 2, les glucocorticoïdes sont utiles pour leurs effets anti-inflammatoires, et l'inhibition de la T4 en T3 (prednisolone 40-60mg/j). L'interruption de l'amiodarone quant à elle serait sujette à discussion. Comme il est parfois difficile de différencier entre type 1 et type 2, il est courant d'associer ces divers médicaments.

Au total, le freinage médicamenteux d'une hyperthyroïdie liée à l'amiodarone va nécessiter plusieurs semaines (10).

Dans tous les cas, il sera utile d'entamer en parallèle un traitement symptomatique dont l'objectif est entre autre de réduire les effets des hormones sur le muscle cardiaque (tachycardie). Le premier choix est la prise d'un bêtabloquant du type propranolol. Certains auteurs proposent en association un digitalique (5). Ce dernier se caractérise toutefois par une fenêtre thérapeutique étroite, et expose les patients à des risques d'intoxication. Des inhibiteurs calciques bradycardisants du type verapamil sont parfois utilisés en cas de diminution de la sensibilité ou d'intolérance au propranolol. En cas de défaillance cardiaque sévère, un support hémodynamique est très souvent nécessaire.

Le traitement ne devrait pas être interrompu avant normalisation des tests thyroïdiens, ce qui prend environ trois mois (13). Bien que le traitement de l'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone soit complexe, notamment en raison de formes « mixtes », et que des cas de mortalité sont décrits, l'état d'euthyroïdie est restauré dans la majorité des cas.

Le pronostic est influencé par la déstabilisation de l'état cardiaque, en particulier hémodynamique et rythmique. Dans la série de Gough *et al.* (8), la fraction d'éjection des patients était en moyenne de 39%, et 4 sur les 14 étaient en liste de greffe cardiaque. Leur statut hémodynamique était par ailleurs précaire. Dans une autre série (7), les signes d'insuffisance cardiaque étaient également présents dans 53% des cas. Cette dysfonction cardiaque aiguë pousse généralement l'équipe médicale à intervenir de façon radicale. Devant la détérioration clinique des patients malgré le traitement médical, une thyroïdectomie peut se présenter comme une solution thérapeutique efficace. Cette intervention se pratique sous anesthésie locale ou générale (AG), suivant l'état du patient, la préférence du chirurgien et de l'anesthésiste. Lorsque l'état hémodynamique du patient est altéré, il semble toutefois préférable de procéder à l'intervention sous anesthésie générale comme dans notre expérience. L'intervention dure en moyenne une centaine de minutes, comme illustré chez nos deux patients. Elle n'est toutefois pas sans risques. Dans la série de 34 patients d'Houghton, l'intervention se compliquait de trois décès (9%), la majorité de causes cardiaques.

Des complications tardives jusqu'à un mois ont également été observées : risques d'hypocalcémie symptomatique, de déshydratation, d'AVC, de sepsis, etc. Cet excès de morbidité (notamment observé chez un des patients,

avec un déficit en parathormone), touche près de 30% des patients (7). L'hypocalcémie peut conduire à des troubles rythmiques, et allonger l'intervalle QT sur l'ECG. La détection précoce d'une hypocalcémie requiert des évaluations fréquentes du calcium plasmatique.

Pour ce qui concerne notre expérience, les deux patients ont été traités avec succès, avec cependant une hypocalcémie transitoire chez l'un d'eux.

RECOMMANDATIONS LORS D'UN TRAITEMENT PAR AMIODARONE

Il est recommandé de réaliser un bilan biologique avant l'instauration d'un traitement par l'amiodarone (TSH, T4 libre, T3 libre, Ac anti-TPO), afin d'identifier une éventuelle pathologie thyroïdienne sous-jacente. Il faut ensuite suivre ces patients tous les six mois en dosant la TSH et, en cas de diminution de celle-ci, les concentrations de T4 libre et T3 libre. Ces valeurs doivent être interprétées en tenant compte du fait que les valeurs de référence des tests thyroïdiens sont modifiées durant un traitement par amiodarone : la TSH peut augmenter transitoirement;

la T4 libre est habituellement plus élevée alors que la T3 libre est plus basse. On sait également que la probabilité de maintenir un dosage de TSH sérique dans les limites de la normale durant le suivi est très faible et qu'une TSH sérique diminuée se normalise spontanément dans la moitié des cas (13).

CONCLUSION

L'hyperthyroïdie sous amiodarone expose, comme illustré à travers nos deux cas, à des complications rythmologiques et cardiologiques graves. Elle survient généralement après une exposition prolongée à l'antiarythmique, parfois même plusieurs mois après son arrêt. Le diagnostic n'est pas toujours aisé, les signes cliniques étant non spécifiques. Bien que le traitement de l'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone soit complexe, notamment en raison de formes « mixtes », l'état d'euthyroïdie est restauré dans la majorité des cas, sous traitement médical. Le traitement chirurgical représente une option thérapeutique intéressante en cas de résistance au traitement médical, pour corriger rapidement une thyrotoxicose chez des patients pour lesquels l'interruption de l'amiodarone ne peut être envisagée.

RÉFÉRENCES

1. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the Patient with Amiodarone- Induced Thyrotoxicosis . *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (6): 2529–2535.
2. Wemeau JL. Thyroïde et amiodarone. *Louvain Med* 2014 ; 133 :135-143.
3. Ponikowski P, Adriaan A. Voors *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–2200.
4. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D. *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–2200.
5. Thirion M, Percheron S, Mira J-P. Thyrotoxicose. *Reanimation* (2006) 15, 497-505.
6. Basaria S, Cooper D, Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 2005; 118, 706-714.
7. Fauchier L, Fauchier JP. Antiarrhythmic agents. *EMC-Cardiologie Angéiologie* 2005 ; 2 177–190.
8. Houghton SG, Farley DR, Brennan MD, van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience. 2004; 28 (11):1083-7.
9. Gough J, Gough IR. Total thyroidectomy for amiodarone-associated thyrotoxicosis in patients with severe cardiac disease. *World J Surg* 2006; 30 (11):1957-61.
10. Mérat S, Perrier E, Lambert E, Lenoir B, Bonnevie L, Pats B. Anesthésie et hyperthyroïdie associée à l'amiodarone. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004; 23 : 517-521.
11. Bogazzi F, Bartalena L, Gasperi M, Braverman LE, Martino E. The various effects of amiodarone on thyroid function. *Thyroid* 2001; 11: 511-9.
12. Macchia PE, Amiodarone Induced Thyrotoxicosis. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA) ; (2015).
13. Silvia A. Eskes, Wilmar M. Wiersinga, Amiodarone and thyroid. *Best practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009 ; 23 : 735-751.

CORRESPONDANCE

Pr. CHRISTOPHE SCAVÉE

Cliniques universitaires Saint-Luc
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
Email : christophe.scavee@uclouvain.be

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Diazetop 2 mg comprimés. Diazetop 5 mg comprimés. Diazetop 10 mg comprimés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé contient 2 mg de diazépam. Chaque comprimé contient 5 mg de diazépam. Chaque comprimé contient 10 mg de diazépam **Excipients à effet notoire** : Chaque comprimé de Diazetop 2 mg contient 168,1 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé de Diazetop 5 mg contient 165,1 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé de Diazetop 10 mg contient 160,1 mg de lactose monohydraté. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé Diazetop 2 mg : comprimé blanc à blanc cassé, rond, plat, de 8 mm de diamètre, avec l'inscription « 2 » sur une face et une barre de cassure sur l'autre face. Diazetop 5 mg : comprimé blanc à blanc cassé, rond, plat, de 8 mm de diamètre, avec l'inscription « 5 » sur une face et une barre de cassure sur l'autre face. Diazetop 10 mg : comprimé blanc à blanc cassé, rond, plat, de 8 mm de diamètre, avec l'inscription « 10 » sur une face et une barre de cassure sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES Adultes** : - Traitement symptomatique de l'anxiété. Les benzodiazépines sont uniquement indiquées lorsque les troubles sont sévères, invalidants ou s'ils soumettent l'individu une détresse extrême. - Traitement symptomatique du syndrome du sevrage alcoolique **Adultes et enfants de plus de 6 ans** : - Traitement symptomatique des spasmes musculaires squelettiques (inflammation des muscles ou des articulations, traumatismes), y compris la spasticité causée par des troubles du neurone moteurs supérieur (comme la paralysie cérébrale, paraplégie ainsi que l'athétose et le syndrome de la personne raide (stiff-person)), **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION Posologie** Les doses doivent être adaptées en fonction de chaque cas particulier. Il convient que le traitement débute par de faibles doses et que celles-ci soient ensuite progressivement augmentées jusqu'à l'obtention de l'effet optimal. Dans l'indication de l'anxiété, le traitement doit être aussi court que possible. Une réévaluation régulière de l'état du patient et de la nécessité de continuer le traitement s'impose, surtout si le patient ne présente pas de symptômes. En général, la durée du traitement ne dépassera pas les 8 à 12 semaines incluant la période de diminution progressive de la posologie. Dans certains cas, une extension au-delà de la durée maximale de traitement peut s'avérer nécessaire ; avant de décider de cette extension, il convient de procéder à une réévaluation de l'état du patient avec une expertise particulière. L'efficacité du traitement à long terme (> 6 mois) n'a pas été évalué par des études cliniques symptomatiques. Ce médicament doit être pris habituellement dans l'après-midi ou le soir. **Adultes - Symptômes de l'anxiété** : 10 mg par jour (2,5 mg le matin et 2,5 mg l'après-midi et 5 mg le soir). - **Syndrome du sevrage alcoolique** : 10 mg, 3 à 4 fois au cours des premières 24 heures, et réduisant, au besoin, à 5 mg 3 à 4 fois par jour. - **Traitement de la spasticité** : 2 mg à 10 mg, 3 à 4 fois par jour. Population pédiatrique Diazetop n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 6 ans en raison des possibles difficultés de déglutition. D'autres formes pharmaceutiques plus appropriées peuvent être disponibles pour les jeunes enfants. L'administration chez des enfants de moins de 6 ans n'aura lieu qu'après décision et sous la surveillance d'un spécialiste (pédiatre, neurologue, psychiatre, anesthésiste et réanimateur), qui déterminera lui-même la dose. - **Traitement de la spasticité** : chez les enfants de plus de 6 ans et les adolescents : La dose habituelle pour : Enfant âgé de 6 à 12 ans : 5 mg, 2 fois par jour. Enfant âgé de 12 à 18 ans : 10 mg, 2 fois par jour. Une utilisation chronique à long terme est déconseillée. Populations particulières **Patients âgés** Le traitement doit être initié à la dose la plus faible possible (2 à 2,5 mg, une à deux fois par jour) et augmenté de manière progressive si nécessaire et toléré. Ces patients devront être réévalués régulièrement au début du traitement en vue de réduire la dose et/ou la fréquence des prises, afin d'éviter tout risque de surdosage dû à une accumulation. **Insuffisance rénale** Une adaptation de la posologie n'est habituellement pas nécessaire. Toutefois, la prudence est recommandée lorsque l'on traite avec du diazépam des patients atteints d'une insuffisance rénale. Les benzodiazépines avec métabolites actifs tels que le diazépam, doivent être évitées chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale. **Insuffisance hépatique** Ces patients devront recevoir une dose réduite et seront réévalués régulièrement au début du traitement en vue d'adapter la dose et la fréquence des prises afin d'éviter tout risque de surdosage dû à une accumulation. **Patients en surpoids** Diverses études ont démontré que les cinétiques sont modifiées chez les patients en surpoids, par rapport à ceux qui ont un poids normal. Les patients en surpoids nécessitent une période de traitement significativement plus longue que les patients ayant un poids normal, avant que l'effet maximal du médicament ne se produise lors d'un traitement à long terme. De la même façon, l'effet thérapeutique et les effets indésirables, y compris les symptômes de sevrage, peuvent se produire durant des périodes plus longues après

l'interruption du traitement à plus long terme des patients en surpoids **Mode d'administration** Voie orale. **CONTRE-INDICATIONS** Diazetop est contre-indiqué chez les patients présentant :

DIAZETOP® 30 x 5 mg 30 comp.	4,35 €
DIAZETOP® 60 x 5 mg 60 comp.	7,67 €
DIAZETOP® 30 x 10 mg 30 comp.	5,99 €
DIAZETOP® 60 x 10 mg 60 comp.	11,68 €

- une hypersensibilité au diazépam ou à l'un des excipients ; - une myasthénie grave ; - une insuffisance respiratoire sévère ; - un syndrome des apnées du sommeil ; - une insuffisance hépatique sévère (risque d'encéphalopathie). **EFFETS INDESIRABLES** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la fatigue, la somnolence, des émotions engourdies et la faiblesse musculaire. Ils sont habituellement liés à la dose. Ces phénomènes surviennent surtout au début du traitement et disparaissent avec la poursuite de celui-ci. Les effets indésirables suivants peuvent aussi survenir : Affections du système nerveux Ataxie, dysarthrie, céphalées, tremblements, étourdissements. Une amnésie antérograde peut survenir aux doses

thérapeutiques, le risque augmentant avec des doses plus élevées. Les effets amnésiques peuvent être associés à un comportement inapproprié. Affections psychiatriques Confusion, émotion figée, vigilance réduite, dépression, augmentation ou diminution de la libido. Des réactions psychiatriques et paradoxales telles que agitation, irritabilité, agressivité, délire, accès de colère, cauchemars, hallucinations, psychoses, comportement inapproprié et autres altérations du comportement. Diazépam doit être interrompu si de tels symptômes se produisent. Les enfants et les personnes âgées sont plus exposés à ce type de réaction. L'utilisation chronique (même à des doses thérapeutiques) peut conduire au développement d'une dépendance physique. Une fois la dépendance physique développée, un arrêt brutal du traitement sera accompagné par des symptômes d'abstinence. Une dépendance psychique peut se produire. Des cas d'abus de benzodiazépines ont été rapportés. Lésions, intoxications et complications liées aux procédures. Une augmentation du risque de chutes et de fractures a été rapportée chez les personnes âgées utilisant des benzodiazépines. Affections gastro-intestinales. Nausées, sécheresse de la bouche, hypersalivation, constipation et autres troubles gastro-intestinaux. Affections oculaires. Diplopie, vision trouble. Affections vasculaires Hypotension, dépression circulatoire. Investigations Modification du rythme des pulsations, élévation des transaminases (très rarement) et élévation de la phosphatase alcaline dans le sang. Affections du rein et des voies urinaires Incontinence, rétention urinaire. Affections de la peau et des tissus sous-cutanés. Les réactions les plus fréquentes sont les éruptions cutanées, l'urticaire, les démangeaisons et l'éruption érythémateuse. Dans la plupart des cas de réactions cutanées sévères (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et érythème polymorphe), la médication concomitante et les patients avec une condition physique générale réduite ont été considérés comme des facteurs

importants de perturbation. Affections de l'oreille et du labyrinthe Vertiges. Affections cardiaques Insuffisance cardiaque y compris arrêt cardiaque. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Dépression respiratoire y compris insuffisance respiratoire. Affections hépatobiliaires Jaunisse (très rare). Affections musculo-squelettiques et systémiques Faiblesse musculaire. Affections hématologiques et du système lymphatique Des cas isolés de dyscrasie sanguine et d'agranulocytose ont été rapportés. Déclaration des effets indésirables suspects. La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/40 B-1060 Bruxelles Site internet : www.afmps.be e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be Luxembourg Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny - Allée Marconi L-2120 Luxembourg Site internet : <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> DUREE DE CONSERVATION 3 ans **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Apotex Europe B.V. Darwinweg 20 2333 CR Leiden Pays-Bas **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Diazetop 2 mg comprimés : BE502657 Diazetop 5 mg comprimés : BE502666 Diazetop 10 mg comprimés : BE502675 **MODE DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** Date de mise à jour du texte : 05/2015 Date d'approbation du texte : 09/2016

* Comparaison sur base des prix du CBIP