

Médicaments de la thyroïde

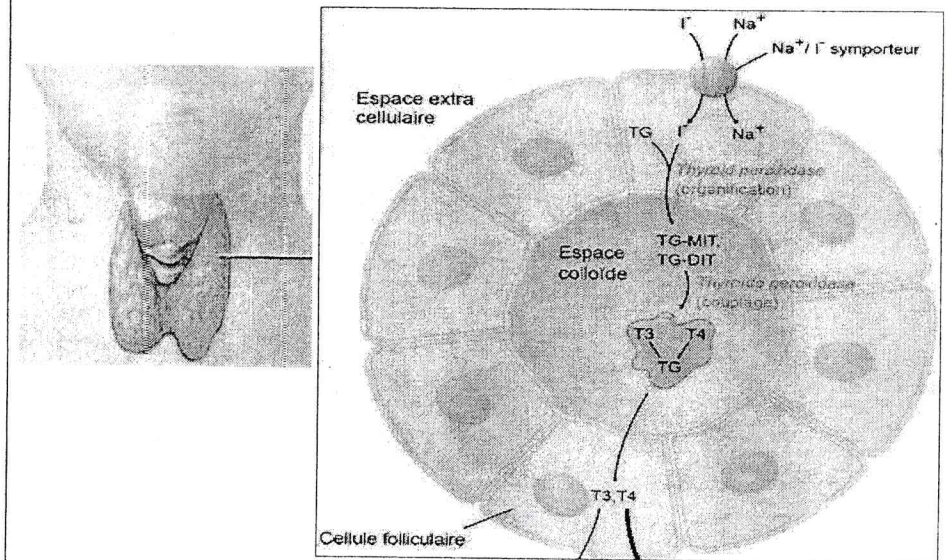
Dr bouaoua

Synthèse des hormones thyroïdiens

- 1- capture d'iodures circulants à l'aide d'une pompe spécifique, selon un mécanisme actif, ATP-dépendant (avec co-transport sodique), saturable (étape limitante), et imparfaitement sélective (passage possible de perchlorate, de brome, de pertechnetate)
- 2- L'organification (oxydation) de l'iode par la **thyroperoxydase (TPO)** nécessite H₂O₂)
- 3- fixation de l'iode oxydé aux résidus tyrosyl de la thyroglobuline (Tg) donc formation de précurseurs des hormones thyroïdiennes :

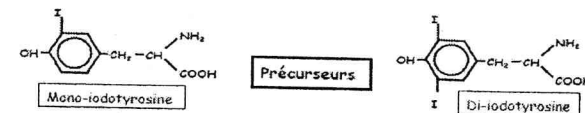
mono-iodo-tyrosine (MIT) et des di-iodo-tyrosine (DIT)

Rappels anatomopathologiques



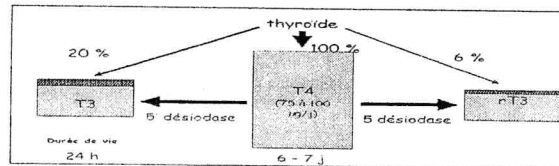
Synthèse des hormones thyroïdiens

- 4- le couplage des précurseurs par la thyroperoxydase qui donne la thyroglobuline portant T3, T4 comme réserve (stockage sous forme liée)
- 5- sécrétion des hormones thyroïdiennes après hydrolyse lysosomiale (protéolyse)



Distribution et métabolisme

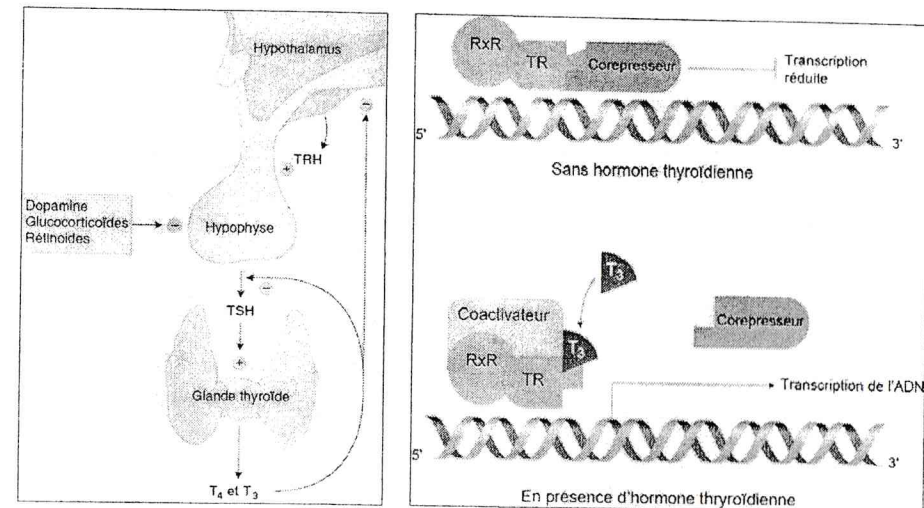
- Liaison spécifique à la Thyroxin Binding Globulin (TBG)
- T3 et T4 libre (T3: forme active), conversion périphérique de T4 en T3
- La dégradation des HT se fait au niveau du foie et du rein par diverses voies : conjugaison (puis excrétion biliaire)



Effets des hormones

- sites d'actions nucléaires: T3 participe à la régulation de l'expression génique ;
- sites d'actions extra nucléaires: T3 exerce un effet facilitateur du métabolisme cellulaire
- potentialisation des récepteurs adrénergiques et des pompes ioniques,
- facilitation du passage de substrat énergétiques tels que le glucose et les acides aminés).
- augmentation de la calorigénèse

Régulation et mécanisme

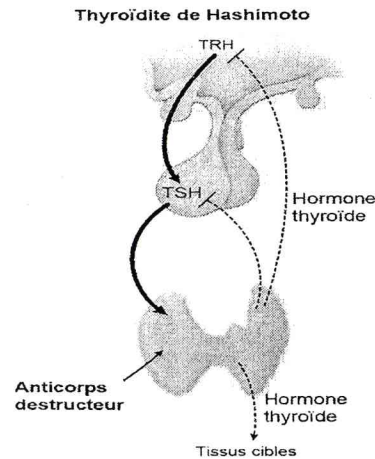


Effets des hormones

- Croissance et développement du système nerveux central et du squelette
- Effets métaboliques: hyperglycémie, hypocholestérolémie,
- augmentent la synthèse protéique, de la filtration glomérulaire et le débit sanguin rénal
- érythropoïèse
 - Cœur ≈ stimulation sympathique : tachycardie, ↗ contractilité cardiaque

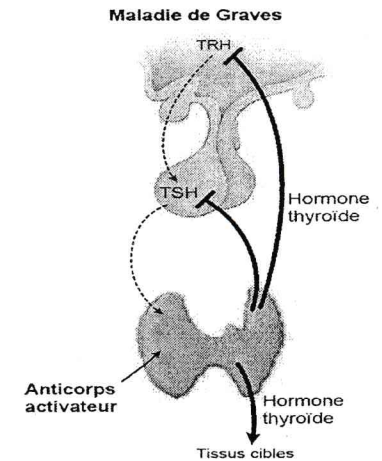
Hypothyroïdie primaire

- Caractérisée par une baisse du taux circulant d'hormones thyroïdiennes T_4 et T_3
- La cause la plus fréquente est la thyroïdite de Hashimoto



Hyperthyroïdie primaire

- Caractérisée par une augmentation du taux d'hormones thyroïdiennes
- IgG (TSI, *thyroid stimulating immunoglobulin*) qui s'insère aisément dans les récepteurs de la TSH (Maladie de Basedow)



Dysthyroïdies secondaires

- **Iatrogènes**
- Lithium: Hypothyroïdisme
- Amiodarone: Hyper et hypothyroïdisme (Présence d'iode, perturbations sur le follicule, action directe sur le récepteur)
- Corticoïdes: inhibition de la 5' déiodinase donc diminution de l'action de l'hormone
- **Perturbations de l'axe hypothalamo-hypophysaire**
- Tumeurs, traumatismes

Traitements de l'hypothyroïdie

Base du traitement:

- En dehors des hypothyroïdies secondaires, le traitement consiste à remplacer l'hormone manquante
- L'utilisation d'une hormone physiologique permet de réduire les effets indésirables (Levothyroxine T_4 et Liothyronine T_3)
- T_3 est 10 x plus active de T_4
- La conversion périphérique de T_4 en T_3 en fait un réservoir
- T_4 est un traitement de fond, T_3 un traitement d'urgence

Médicaments des hypothyroïdies

Principes actifs	Noms commerciaux	Formes galéniques	Dosages	Posologie
Lévothyroxine ou l'évothyroxine ou L14	Lévothyrox	Comprimés sécables	25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg	Adulte : 25 µg/j pendant 2-4 semaines puis incréments de 12,5-25 µg toutes les 2-4 semaines Coronarien : 12,5 µg/j pendant 2-4 semaines puis incréments de 12,5 µg toutes les 3 semaines Enfant : 7-10 µg/kg/j pendant 2 semaines puis 3-5 µg/kg/j (1 goutte de solution = 5 µg)
	L-thyroxine Roche	Solution buvable	150 µg/ml	
		Ampoules injectables	200 µg/1 ml	Posologie initiale de 50-100 µg/j puis relais PO en augmentant la posologie de 20-30 %
Liothyronine (L13)	Cynomel	Comprimés sécables	25 µg	25 µg puis incréments de 12,5-25 µg tous les 15-30 j
Association L14 et L13	Euthyral	Comprimés sécables	100 µg L14 + 20 µg L13	Posologies variables
Finatrial	Tétraois	Comprimés	0,35 µg	3-5 cp/j en 3-5 prises

Effets indésirables

- Aggravation de toutes cardiopathie
- Signes d'hyperthyroïdie
- Hyper calciurie chez l'enfant
- Grossesse
- Allaitement

Interactions médicamenteuses

- Anticoagulants oraux
- Hypoglycémiant
- Cholestyramine
- Fer et calcium
- Topiques gastro-intestinaux
- Inducteurs enzymatiques

• Indications

- Hypothyroïdie
- Circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, ou l'on désire freiner la TSH
- Levothyroxine injectable (coma myxoedémateux)
- Le moment de prise

• Contre indications:

- Cardiopathie décompensées
- Troubles de rythme
- Insuffisance coronarienne

Attention: insuffisance corticosurrénale, ostéoporose sévère

Médicaments de la thyroïde

Traitements de l'hyperthyroïdie

Base du traitement:

- Pour diminuer l'activité de l'hormone thyroïdienne, on utilise les **ANTITHYROÏDIENS**
- Le but est de diminuer l'impact de l'hormone thyroïdienne en diminuant sa synthèse
- La thérapeutique vise:
 - A diminuer directement la synthèse
 - Bloquer les transports ioniques
 - L'exploitation des mécanismes physiologiques de régulation
 - Destruction partielle de la thyroïde

Médicaments de l'hyperthyroïdie

Inhibiteurs de la capture d'iode:

- Certains anions entrent en compétition avec l'iode pour son transporteur
 - Perchlorate
 - Thiocyanate
 - Pertechnetate
- Réduisent l'iode disponible pour la synthèse d'hormones

Inhibiteurs de l'incorporation : thioamines

- Représentés par :
 - Propylthiouracil
 - Methimazole
 - Carbimazole
- Passage placentaire et dans le lait maternel
Pas d'ajustement thérapeutique dans le cas maladie rénale ou hépatique

Utilisations

- Bien qu'ils aient une capacité d'inhibition de la synthèse d'hormone, leur utilisation est limitée due au risque d'aplasie
- Replacés par les thioamines
- Utilisés comme agents de contraste: A
PRENDRE EN CONSIDERATION

Mécanisme d'action

- Inhibition de la formation d'hormones thyroïdiennes par
 - Interférence avec l'incorporation d'iode sur les résidus tyrosil de la thyroglobuline
 - Inhibition de l'assemblage des iodotyrosil en thyronines
 - Inhibition de la peroxydase
- L'effet clinique met longtemps (des semaines) à apparaître

Indications et effets indésirables

Indications

- Toutes formes d'hyperthyroïdie

Effets indésirables

- Neutropénie / agranulocytose, dangereux (0.2 - 1.2%), réversibles.
- Rush cutanés (2-25%)
- Ictère (lésion hépatique)
- Douleurs articulaires

L'iode inorganique stable $^{127}\text{I}^-$

- Les concentrations élevées d'iode aboutissent à l'inhibition de la synthèse d'hormones thyroïdiennes « Effet Wolff-Chaikoff »
- Probablement dû à une régulation négative des symporteurs Na^+/I^- ,
- L'effet est limité dans le temps, inutile dans la thérapeutique à long terme
- Réduit la vascularisation et la taille de la thyroïde (chirurgie)

- **Inhibiteurs de la conversion périphérique: ipodate:**

Agent de contraste. Inhibe la conversion périphérique de T_4 et T_3 (N'est plus utilisé)

Inhibiteurs de l'incorporation : iodures

Deux types d'iode sont utilisés en clinique

- **L'iode radioactif $^{131}\text{I}^-$** , Emission de radiations β toxiques pour la cellule
 - Capturé sans distinction avec $^{127}\text{I}^-$ par le symporteur Na^+/I^-
 - Aboutit à la destruction locale et spécifique de la cellule
- **L'iode inorganique stable $^{127}\text{I}^-$**

Antithyroïdiens de synthèse.

Principes actifs	Noms commerciaux	Formes galéniques	Dosages	Posologie
Dérivés mercaptoimidazole				
Thiamazole	Thyrozol	Comprimés	20 mg	Adulte : 10 à 40 mg/j Enfant : 0,5 mg/kg/j
Carbimazole	Néo-Mercazole	Comprimés sécables	5 mg 20 mg	Traitement d'attaque 20 à 60 mg/j (1 à 2 prises au repas) Traitement d'entretien 5 à 20 mg/j (1 prise)
Dérivés thiouracile				
Benzylthiouracile	Basdene	Comprimés	25 mg	Traitement d'attaque 150 à 200 mg/j (2 à 3 prises au repas) Traitement d'entretien 100 mg/j (1 à 2 prises au repas)
Propylthiouracile	Propacyl	Comprimés	50 mg	Traitement d'attaque 200 à 400 mg/j (2 à 3 prises au repas) Traitement d'entretien 50 mg/j à 200 mg/j (1 à 2 prises au repas)

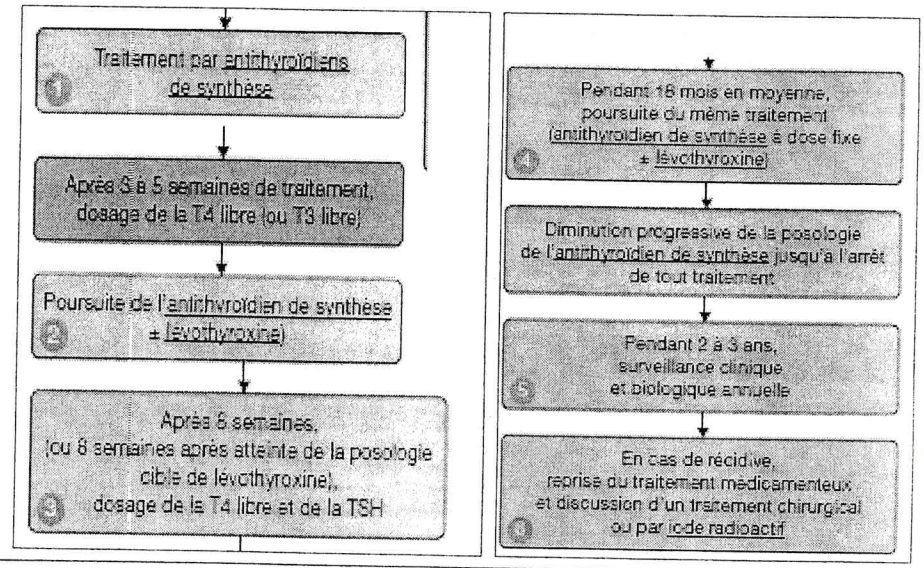
Stratégie thérapeutique

- Le traitement habituel consiste à prescrire un ATS à une dose d'attaque qui permet en 3 à 6 semaines d'obtenir, en règle générale, une réduction de l'hyperfonctionnement thyroïdien. À partir de là, deux solutions sont possibles :
- – soit diminuer progressivement la posologie de l'ATS jusqu'à obtention de la dose minimale assurant la normalisation de T4 et TSH. Dans ce cas, aucune substitution hormonale n'est nécessaire ;
- – soit maintenir le traitement d'attaque aux doses initiales et compléter le patient par hormone thyroïdienne (lévo-thyroxine) d'emblée à doses substitutives.

Grossesse

- les ATS constituent le traitement de choix. L'objectif est d'obtenir rapidement l'euthyroïdie pour diminuer la dose d'ATS. Les bêtabloquants peuvent être utilisés dans l'attente de l'efficacité des ATS. Le propylthiouracile est à préférer car il passe moins à travers le placenta que le carbimazole

Stratégie thérapeutique de l'hyperthyroïdie chez l'adulte



Traitement symptomatique

Antagonistes d'effets: β bloquants

- Utiles pour traiter les symptômes cardiaques de l'hyperthyroïdie
- Ils réduisent également la conversion périphérique de T_4 en T_3 (non significatif)

Associations médicamenteuses déconseillées avec l'iode 131 et conduite à tenir (d'après CIS Bio International, 1999).

Médicaments présentant une interaction avec l'iode 131	Conduite à tenir
Antithyroïdiens de synthèse, salicylés, corticoïdes, nitroprussiate de sodium, diméthylsulfoxy, furosémide, furosulfonamide, furosulfonamide sodique, perchlorate, anticoagulants, antihistaminiques, antiparasitaires, pénicillines, sulfamides, tolbutamide, thiopentane	Arrêt de la prise de ces médicaments 1 semaine avant le traitement par l'iode 131 (¹³¹ I)
Phénylbutazone	Arrêt de la prise de ce médicament 1 à 2 semaines avant le traitement par ¹³¹ I
Certaines préparations vitaminées et fluidifiants bronchiques	Arrêt de la prise de ces médicaments 2 semaines avant le traitement par ¹³¹ I
Hormones thyroïdiennes	Arrêt de la prise de ces médicaments 2 à 6 semaines avant le traitement par ¹³¹ I
Amiodarone, benzodiazépines, lithium	Arrêt de la prise de ces médicaments 4 semaines avant le traitement par ¹³¹ I
Produits iodés pour application locale	Arrêt de la prise de ces médicaments 1 à 9 mois avant le traitement par ¹³¹ I
Produits de contraste iodés	Arrêt de la prise de ces médicaments jusqu'à un an avant le traitement par ¹³¹ I

Recommandations

- Il est recommandé de sucer des sucreries ou de prendre des boissons contenant de l'acide citrique afin de stimuler la sécrétion salivaire.
- La période de sevrage recommandée est de plusieurs jours voire semaines. La thérapie substitutive sera reprise 2 semaines après le traitement par l'iodure (¹³¹I) de sodium.
- De même, il convient d'arrêter le traitement par antithyroïdiens de synthèse ; ces traitements seront éventuellement réintroduits ultérieurement.

Conseils vis- a- vis de l'iode 131

L'administration de produits radio pharmaceutiques présente des risques pour l'entourage du patient en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les urines, les vomissements, les expectorations. Par conséquent, il convient de prendre des mesures de protection contre les radiations.

- Un ajustement de la posologie est nécessaire d'insuffisance rénale

Médicaments interférant avec une exploration de la fonction thyroïdienne

- les produits de contraste iodés,
- l'Amiodarone,
- la Théophylline
- Compléments alimentaires renferment des thalles de *Fucus vesiculosus*, algue riche en iode