

Université de Constantine 3
Faculté de médecine
Département de pharmacie

LES MÉDICAMENTS DE LA THYROÏDE



Dr. BERERHI .Z

Cours de pharmacie clinique-2020

PLAN

- INTRODUCTION
- RAPPELS PHYSIOLOGIQUES
- PHYSIOPATHOLOGIE
- MEDICAMENTS DE LA THYROÏDE
- CONCLUSION



INTRODUCTION

Les HT **contrôlent l'activité métabolique** de tous les tissus

En **régulant les gènes** qui codent pour des protéiques

Essentiels pour **la respiration cellulaire**



INTRODUCTION

Fréquentes dans la **population générale** et à **tout âge**

Prévalence plus élevée chez **la femme** (2 à 4%)

Place privilégiée du **Pharmacien** pour **dépister une éventuelle origine iatrogène** (Amiodarone, Lithium, INF α , IL2 ...)

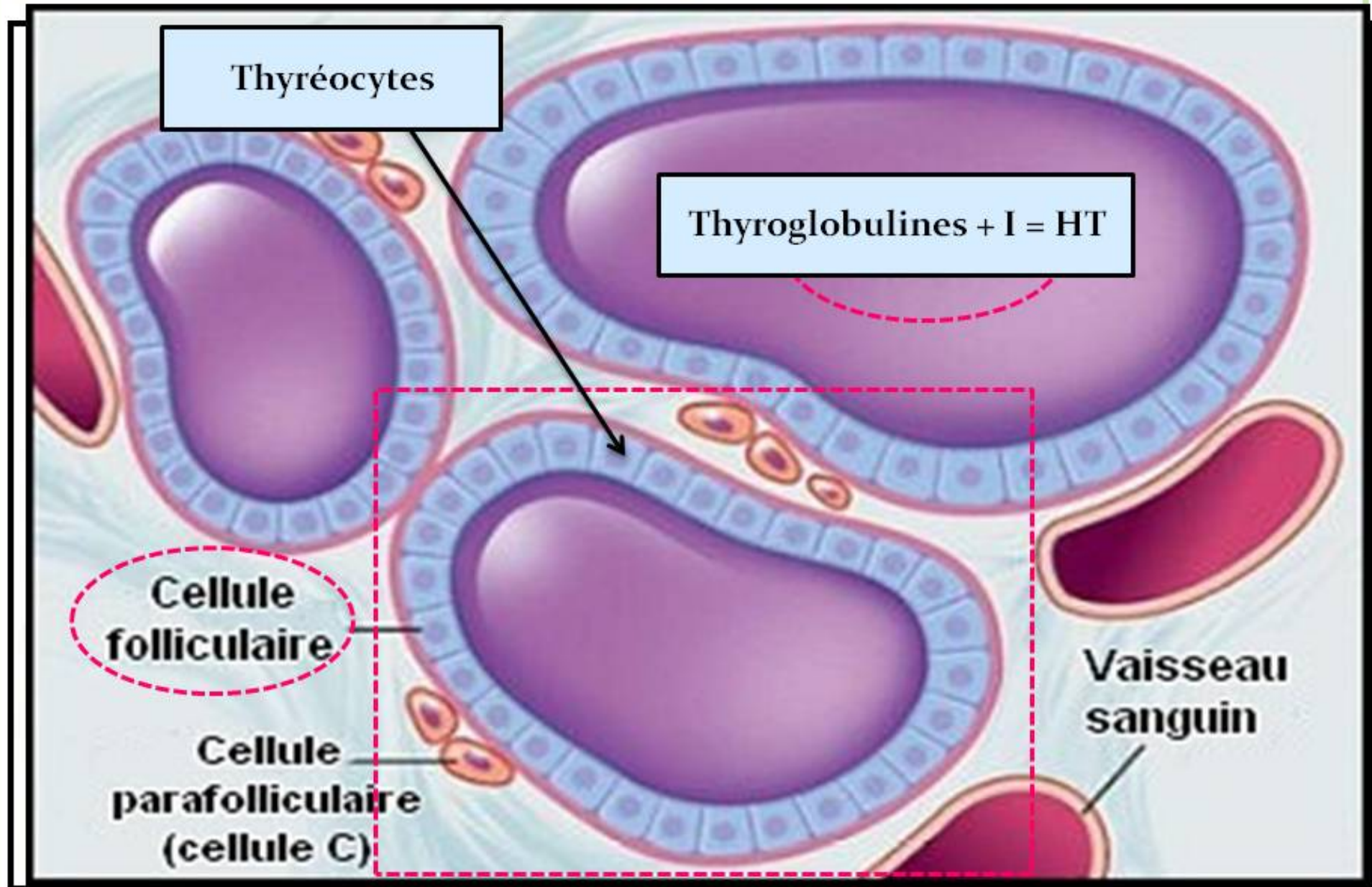
Rappel Physiologique

Physiologie de la glande thyroïde

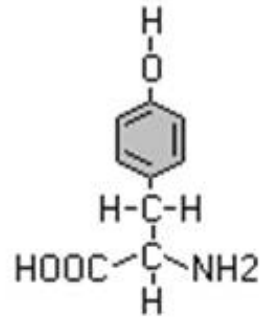
Physiologie des Hormones
thyroïdiennes



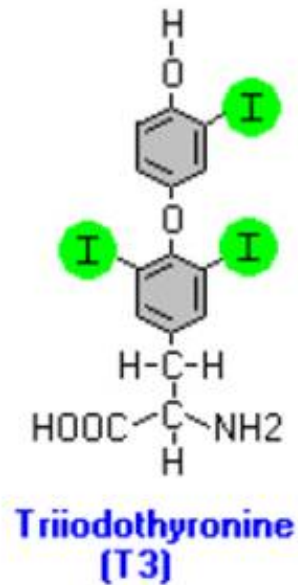
Physiologie de la glande thyroïde



Physiologie des hormones thyroïdiennes: Structure

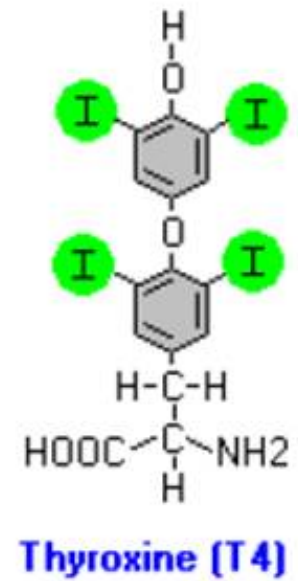


Tyrosine



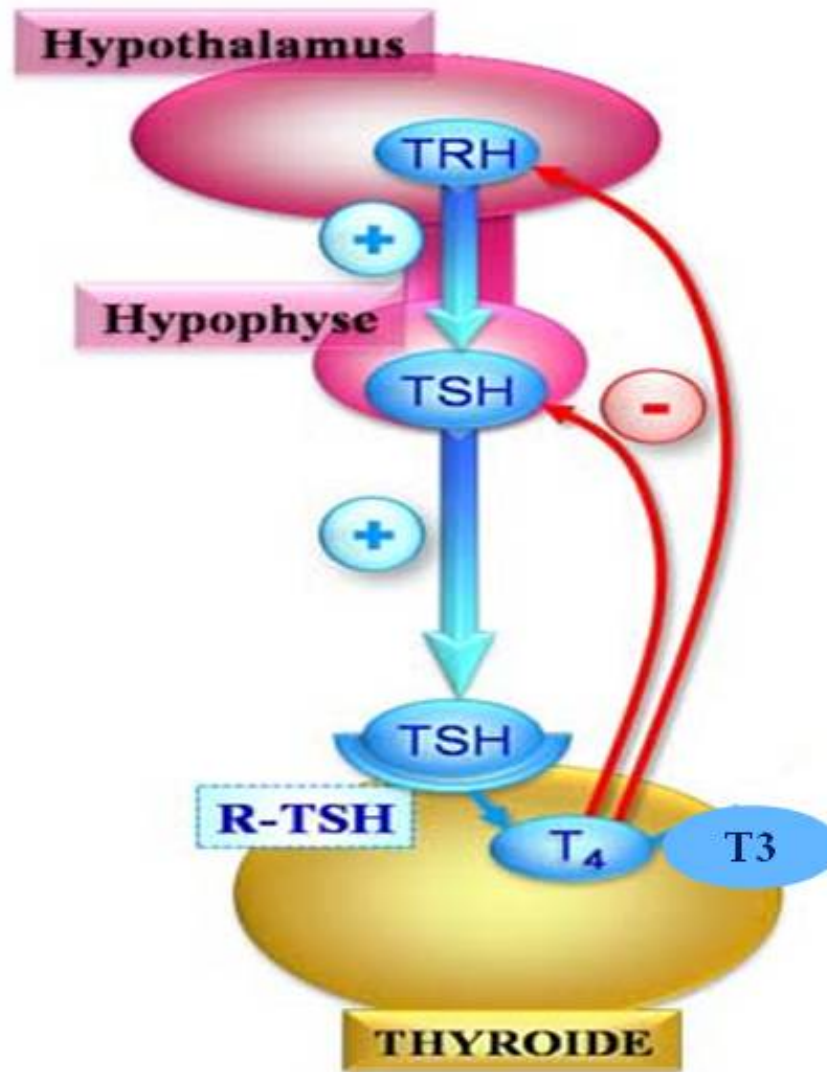
Triiodothyronine
(T₃)

Thyronine



Thyroxine (T₄)

Axe Hypothalamo-adénohypophysaire thyroïdien



Physiologie des hormones thyroïdiennes: Hormonosynthèse

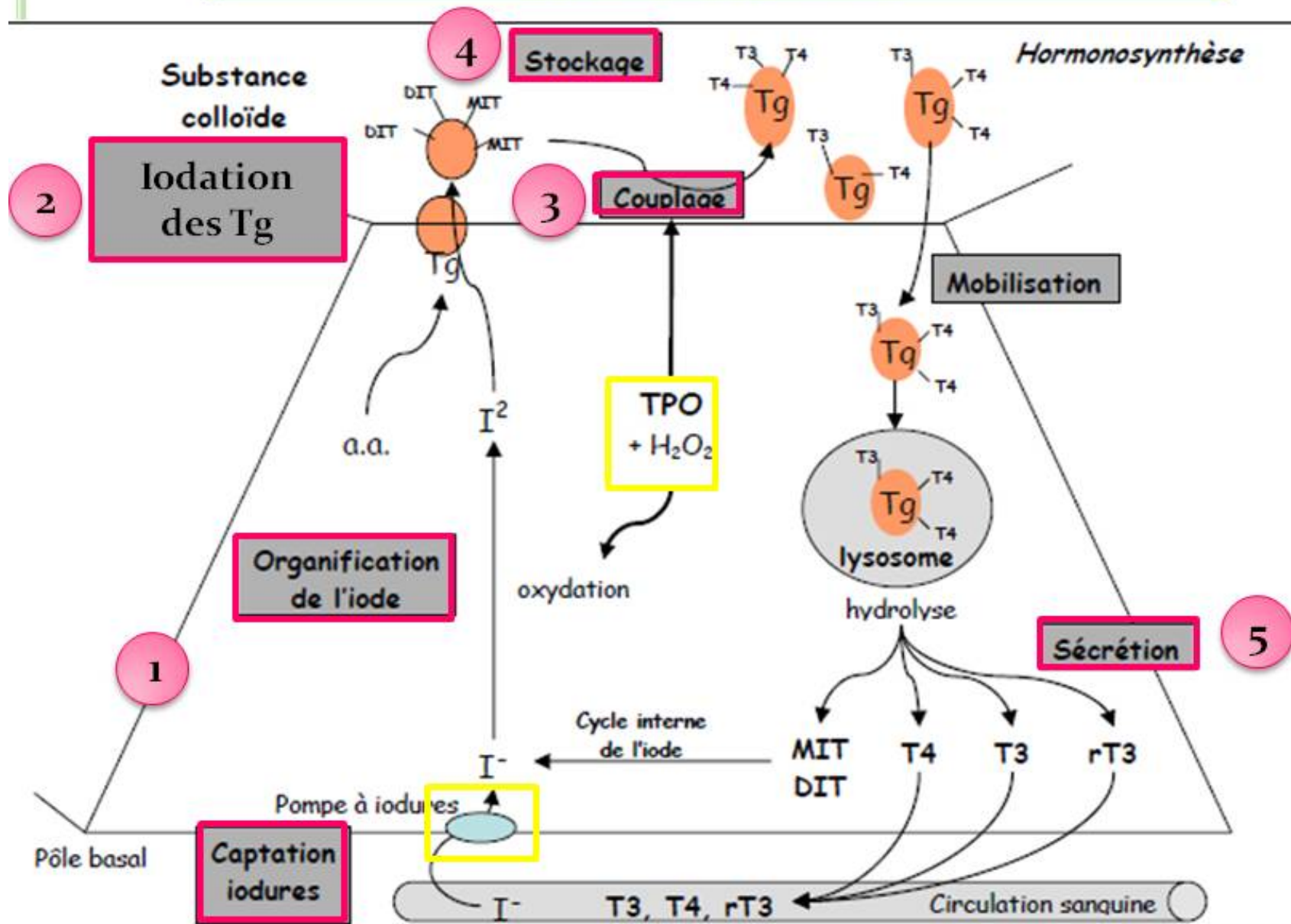
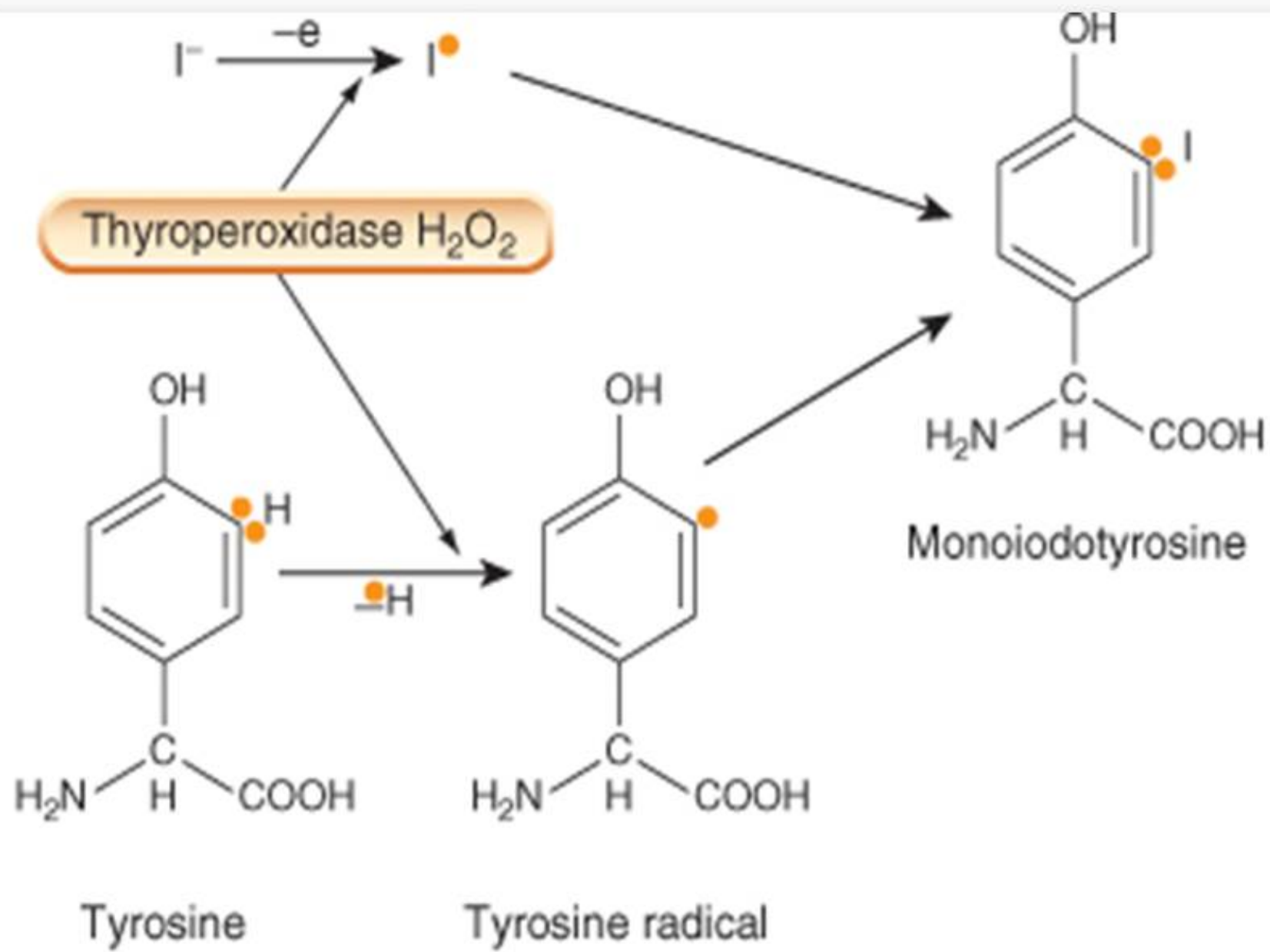
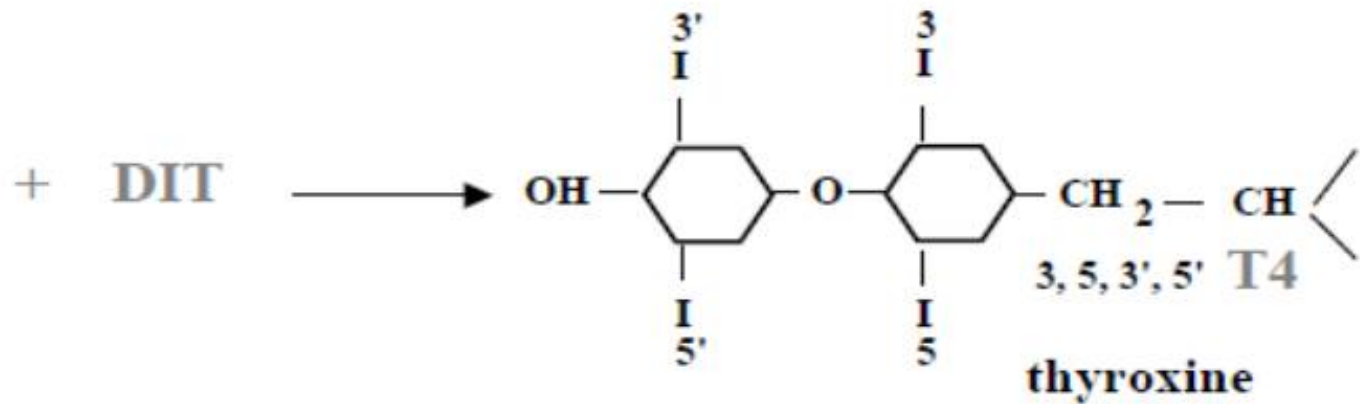
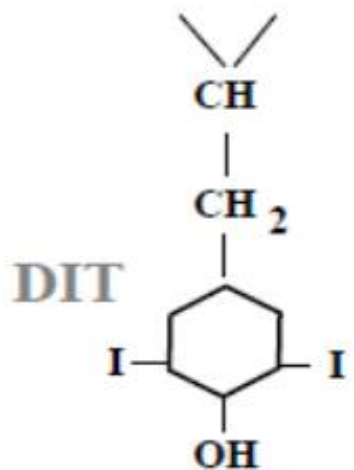
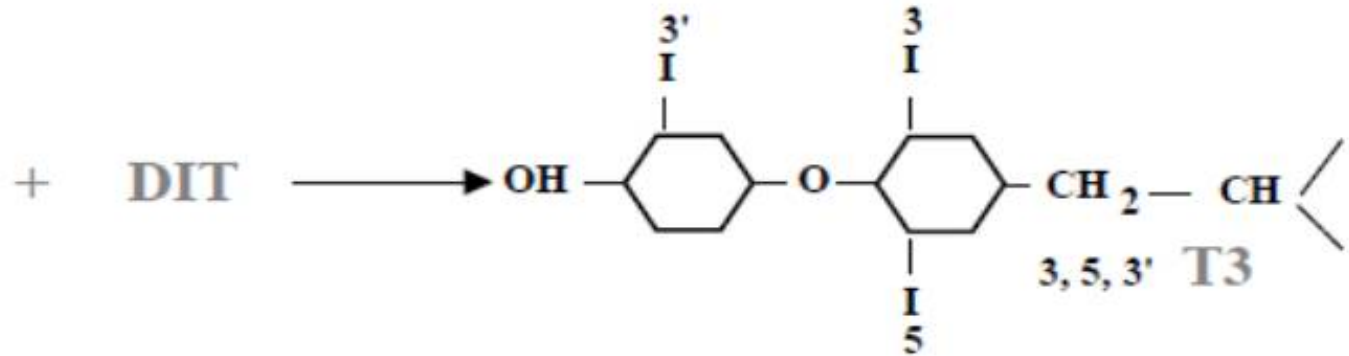
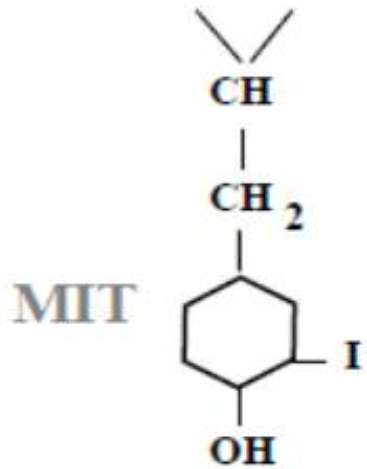
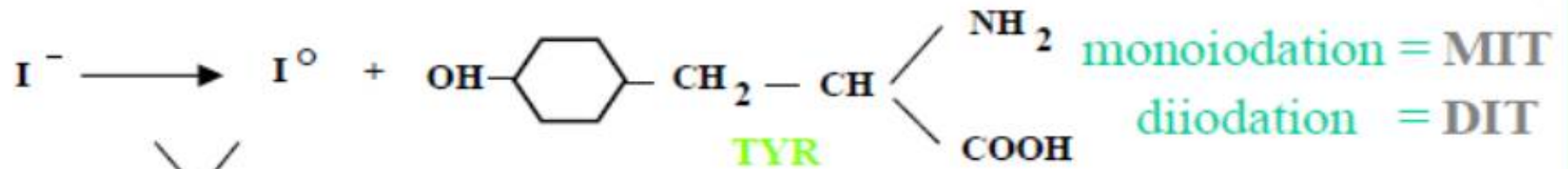


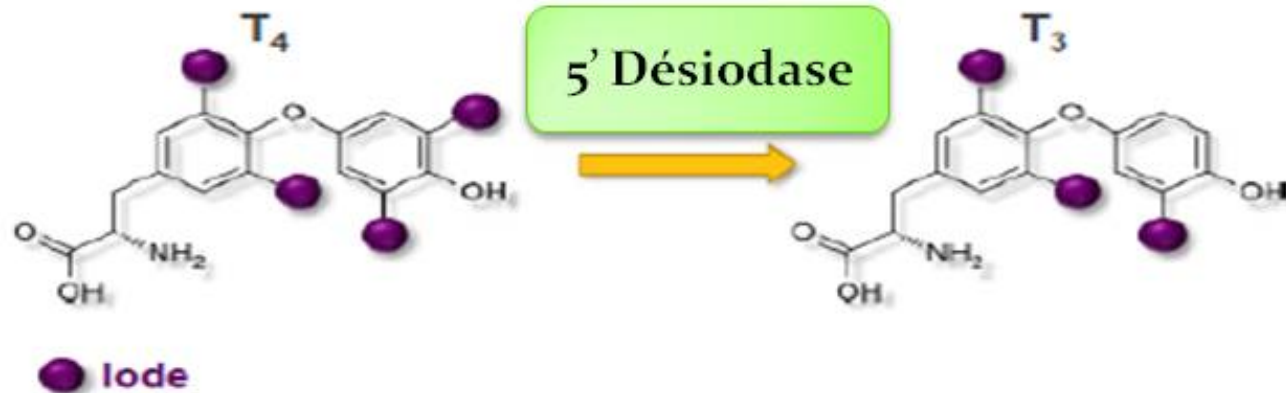
Figure 2 : les étapes de la synthèse hormonale thyroïdienne





Physiologie des hormones thyroïdiennes: Distribution, MTB et excrétion

Transformation de T₄ en T₃: Désiodation périphérique



Physiologie des hormones thyroïdiennes: Distribution, MTB et excrétion

Liaison protéique

- Non spécifique: **Albumine** (petite partie)
- Spécifique:
 - **TBG**: Thyroxin Binding Globulin (60-75%)
 - **TBPA**: Thyroxin Binding Pre-albumin (T₄)
 - **Seule la fraction libre est active**



Physiologie des hormones thyroïdiennes: Distribution, MTB et excrétion

Elles sont MTB dans le foie et le rein

Excrétées dans la bile

T₃ représente la véritable molécule active



Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes

Sites d'actions nucléaires (génomiques) +++

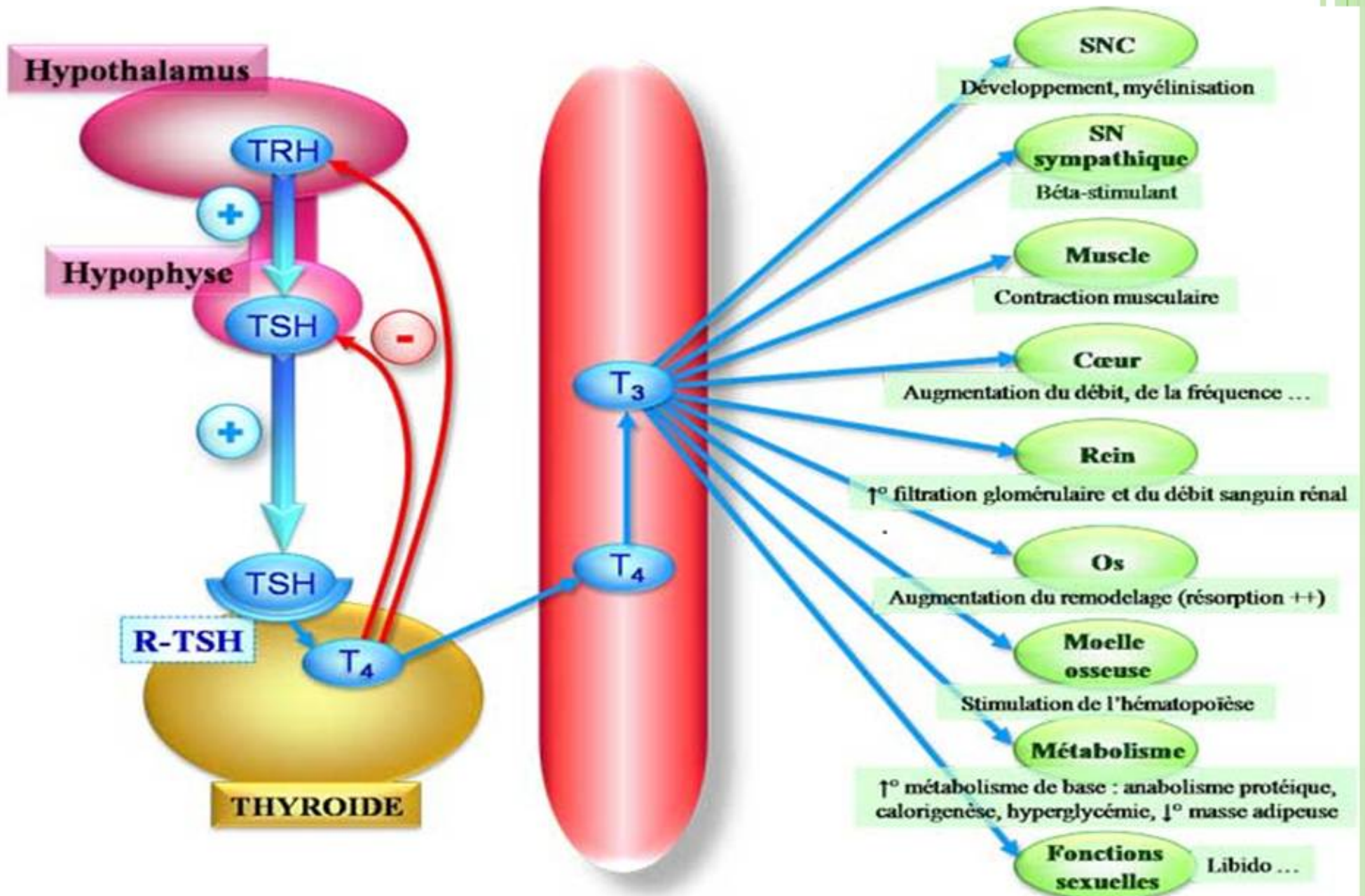
- Transcription d'ADN et régulation de la synthèse protéiques

Sites d'actions extranucléaires

- Membranaires : facilitateur du métabolisme cellulaire
- Mitochondries : ↗ calorigénèse et consommation O₂



Effets biologiques des hormones thyroïdiennes



Effets biologiques des hormones thyroïdiennes: Effets métaboliques

Métabolisme de base	↗ consommation O ₂
Effet calorigénique	↗ production chaleur
M. Glucidique	Hyperglycémie
M. Lipidique	Hypocholestérolémie Effet Lipolytique

Effets biologiques des hormones thyroïdiennes: Effets tissulaires



Chronotrope, inotrope, dromotrope (+)

Directe: gène myosine (contraction myocardique)
Indirecte : ↗ effet catécholam (↗ Rcp B adrén)



Contrôle de contraction et métabolisme de créatine



↑ motricité intestinale (**diarrhée**), et le débit sanguin intestinal



↑ Libido, favorisent le développement fœtal

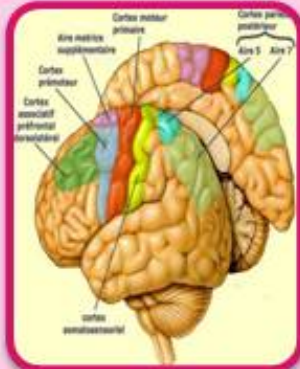


↑ FG et DSR



Participent à la régulation de l'hématopoïèse et du **MTB**
du fer

Effets biologiques des hormones thyroïdiennes: Effets sur la croissance et le développement



SNC

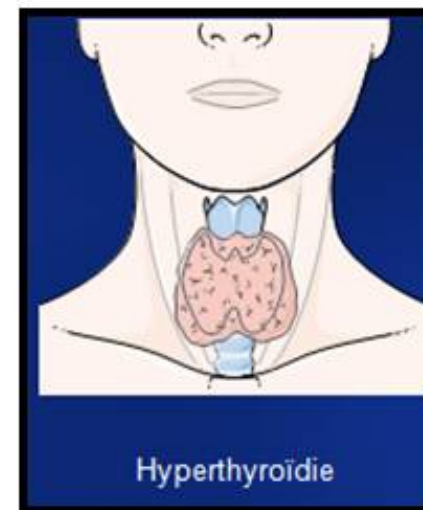
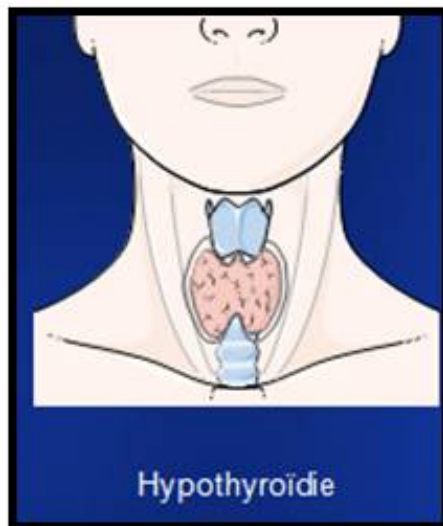
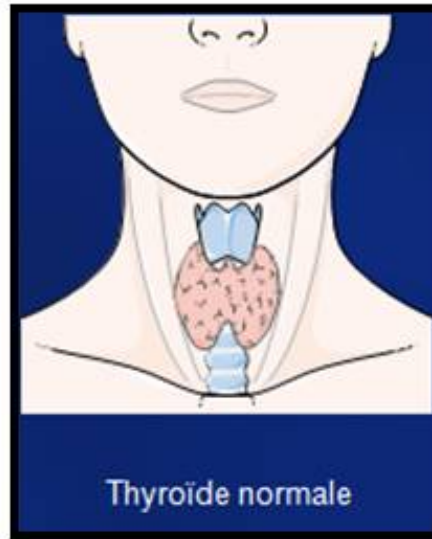
- Participent aux mécanismes de maturation et de myélinisation



Os

- Stimulent la sécrétion de GH et favorisent son action: croissance, différenciation et maturation osseuse.

Physiopathologie des Dysthyroidies



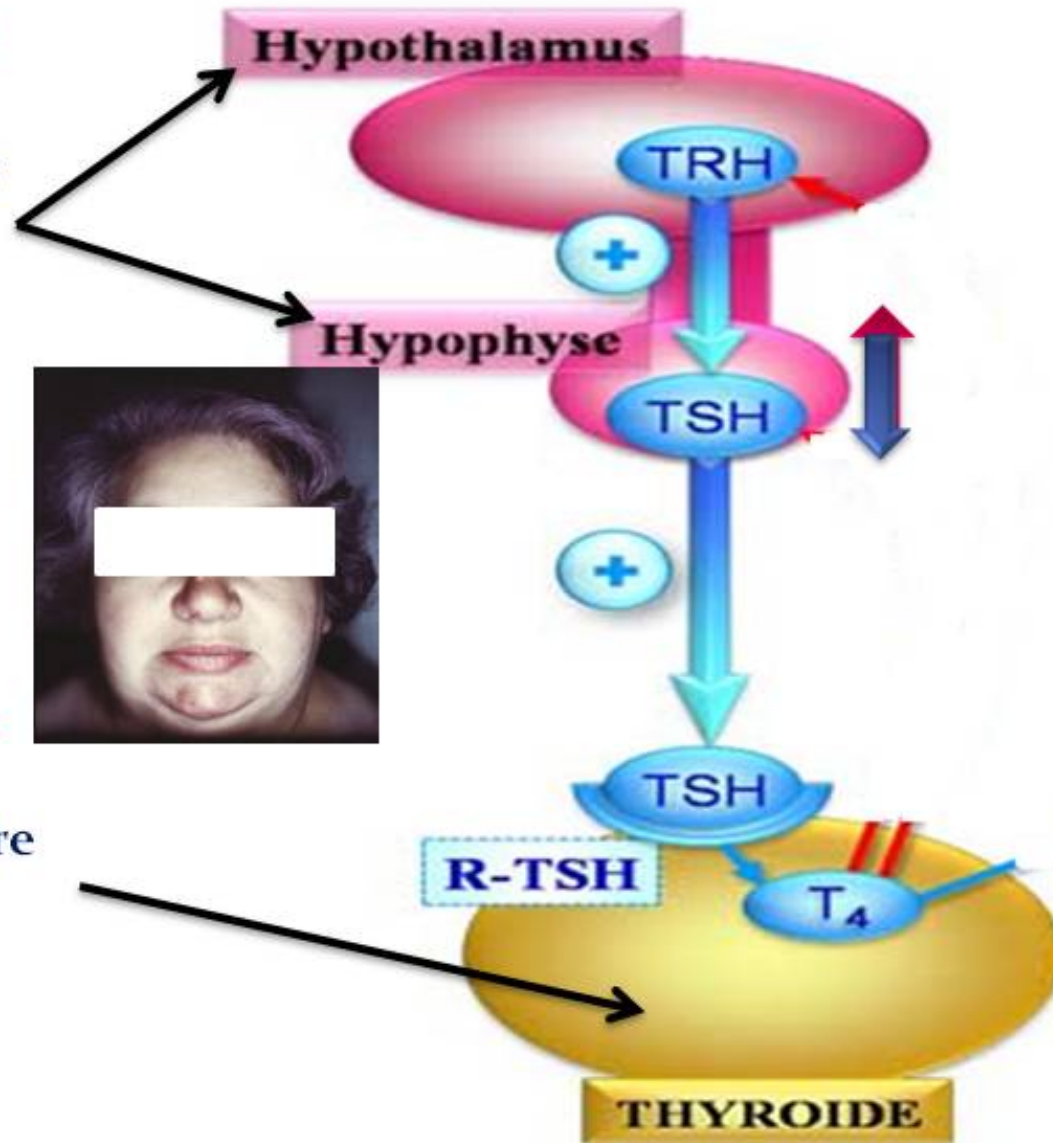
L' Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est **un déficit de sécrétion des HT**
C'est **l'incapacité** de la thyroïde à produire suffisamment
d'**HT pour combler les besoins métaboliques**



L' Hypothyroïdie

Atteinte HP ou HT:
Insuffisance
thyroïdienne centrale
ou secondaire



Atteinte de la GT:
Insuffisance
thyroïdienne primaire
ou
Myxœdème



Hypothyroïdie Primaire: Etiologies

Auto-immunes

- **Thyroïdite de Hashimoto ou thyroïdite chronique Lymphocytaire:**
 - Goitre ferme hétérogène
 - Dgc affirmatif: présence d'auto Ac anti-TPO ou anti-Tg
 - Dgc évocateur: + autres maladies auto-immunes (vitiligo...)

Iatrogènes

- E II d'i Trt de l'hyperthyroïdie / **antithyroïdiens de synthèse, Iode 131, thyroïdectomie subtotale**
- E II d'i Trt mdteux: **(60% Amiodarone, Li, INF α , IL2...)**
- Radiothérapie cervicale **(cancer Larynx, lymphome)**

Autres

- **Carence iodée**
- **Hypothyroïdie congénitale: crétinisme**



Hypothyroïdie Secondaire: Etiologies

Associée à d'autres déficits hypophysaires

Signes d'hypothyroïdie sans Myxœdème et sans goitre

Etiologies : tumeurs, nécroses, chirurgie, radiothérapie...



L'Hyperthyroïdie

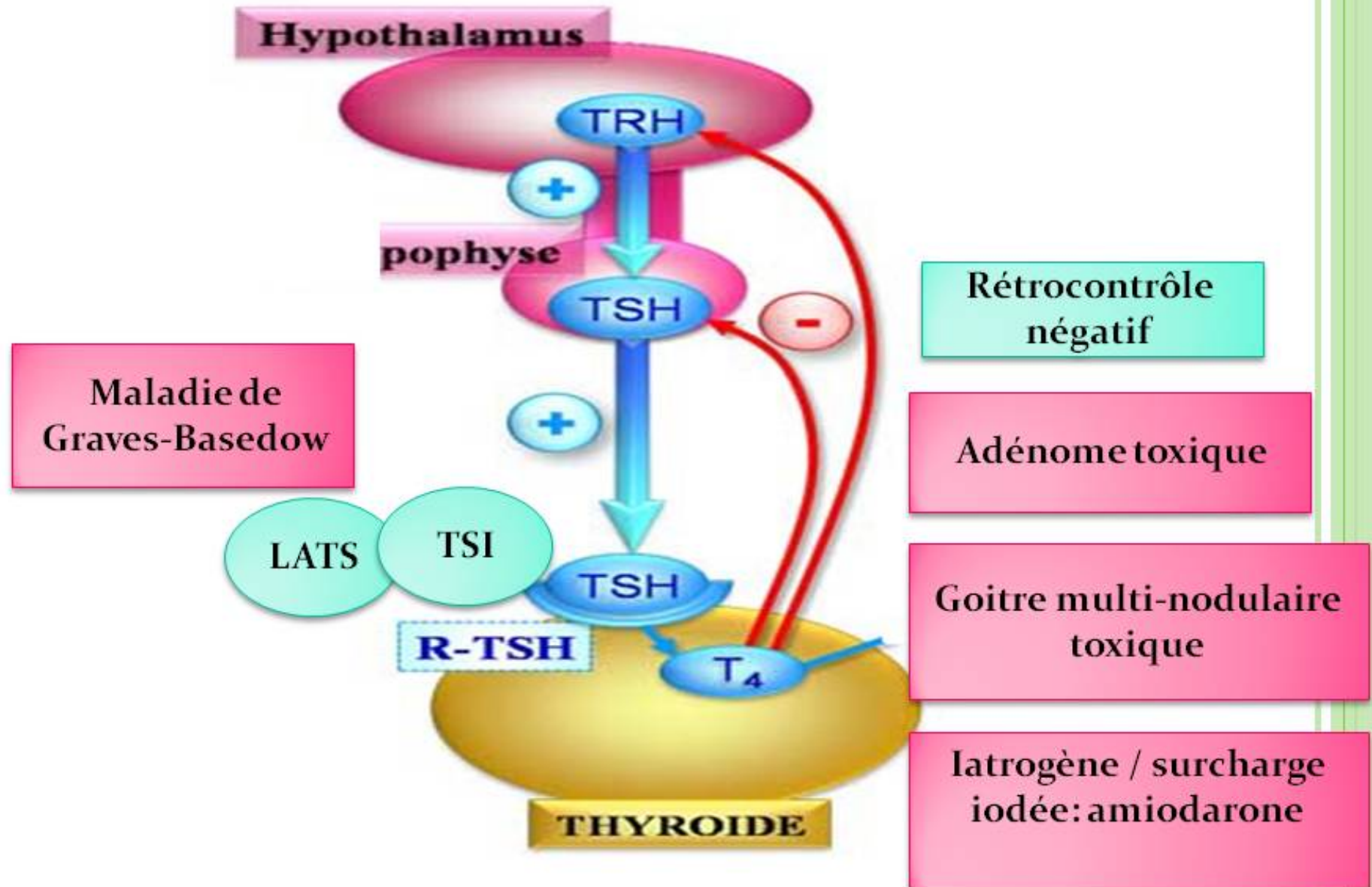
L'hyperthyroïdie est **un hyperfonctionnement de la glande thyroïde**

Avec augmentation de la sécrétion des HT

Manifestations cliniques: **thyrotoxicose**



Hyperthyroïdie: Etiologies



	Hypothyroïdie	Hyperthyroïdie
Métabolisme	Ralentissement Frilosité , asthénie Gain de poids	Stimulation Transpiration, thermophobie Amaigrissement
Cœur	Bradycardie	Tachycardie (palpitations)
Tube digestif	Constipation	Diarrhées
Muscle	↗ volume muscles ↘ contractions (myalgie, crampes)	Hyperexcitabilité musculaire Fonte musculaire
SNC	↘ reflexes et activité mentale Lenteur de l'élocution ↘ mémoire	Trb du comportement: agitation , irritabilité, anxiété
Autres	Myxœdème Perte de cheveux Sécheresse buccale, arthralgies	Basedow: Exophtalmie , Goitre diffus Troubles du sommeil
Biologie	Hypercholestérolémie Anémie Hypoglycémie	Hypocholestérolémie



Complications de l'hypo et de l'hyperthyroïdie

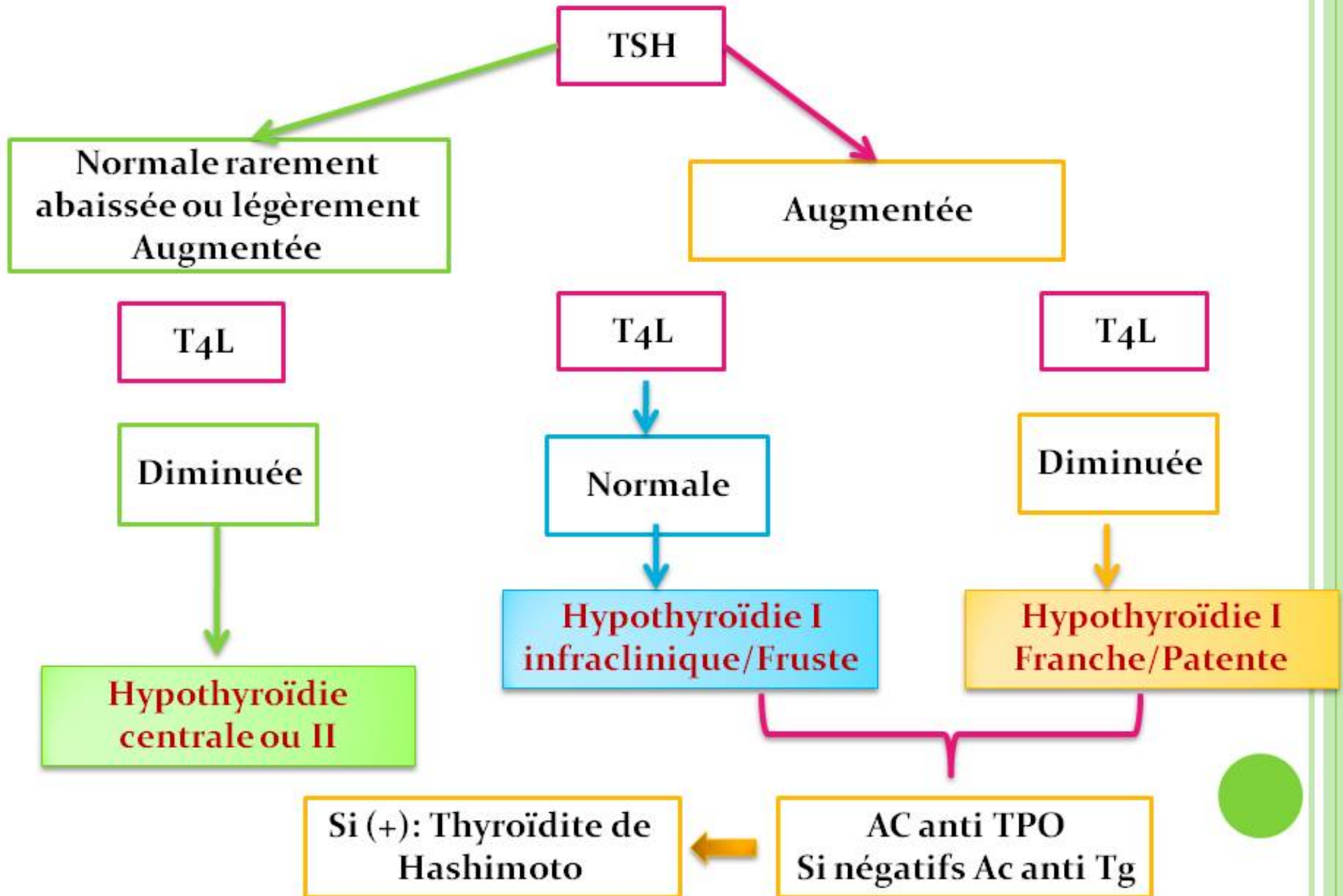
Hypothyroïdie

- Cardiovasculaires: ↓ DC
- Neurologiques: troubles psychiatriques
- Sur la reproduction et le dvpt fœtal: ↓ fécondité, ↑ avortement, accouchement prématuré, altération du dvpt foetal
- Coma myxœdémateux: hypotension grave + atteinte pluriorganique

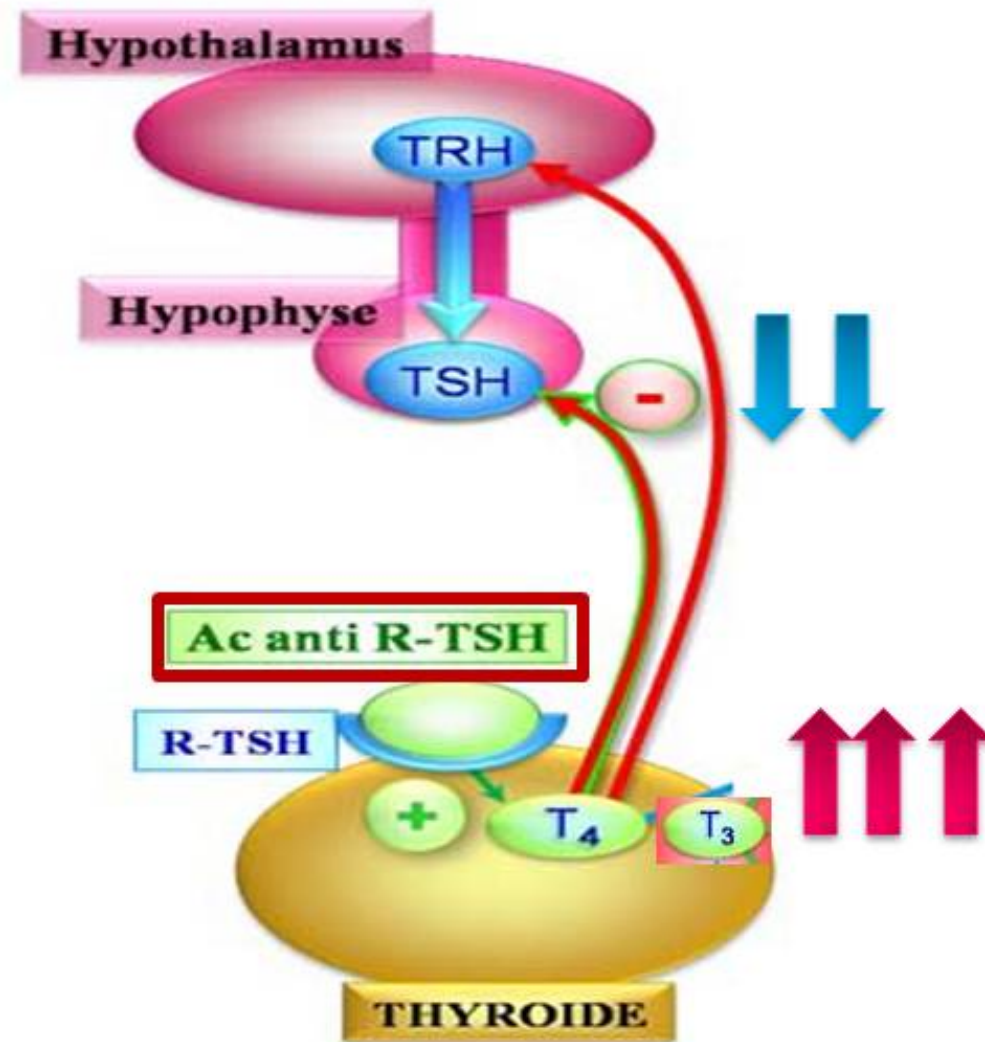
Hyperthyroïdie

- Cardiaques: Troubles du R et IC
- Altération de l'état général: asthénie, amaigrissement important

Diagnostic positif des Hypothyroïdies



Diagnostic positif de l'hyperthyroïdie: cas de la maladie de Basedow

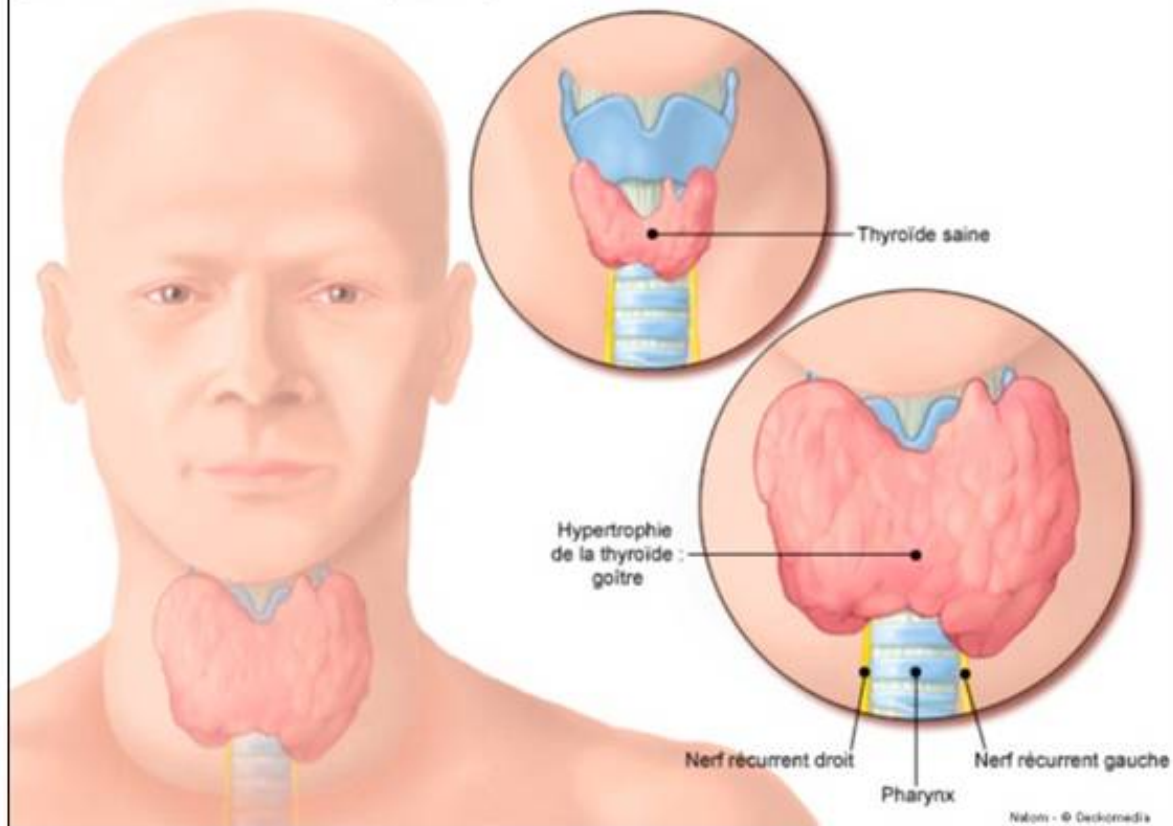


Dgc des dysthyroïdies peut aussi faire intervenir de l'imagerie:
échographie, scintigraphie

Goitre

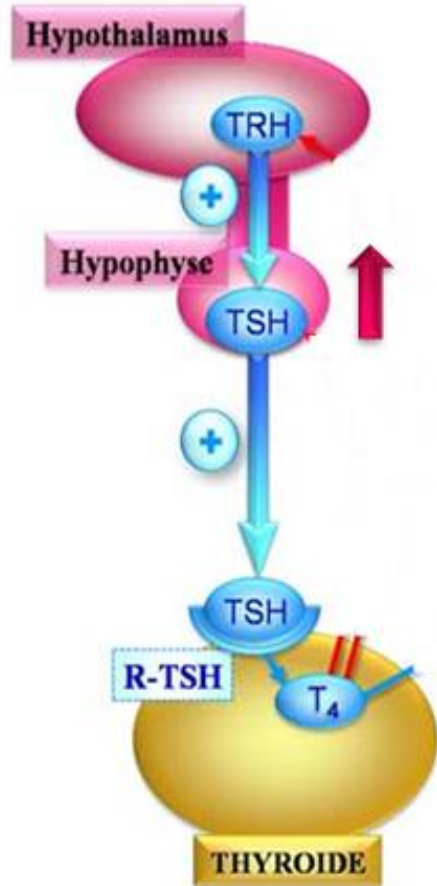
AUGMENTATION DU VOLUME DE THYROÏDE = BOMBEMENT PALPABLE ET VISIBLE À LA BASE DU COU
STIMULATION EXCESSIVE DE LA THYROÏDE PAR LA **TSH** OU **TSI**

HYPERTROPHIE DE LA THYROÏDE (GOÏTRE)



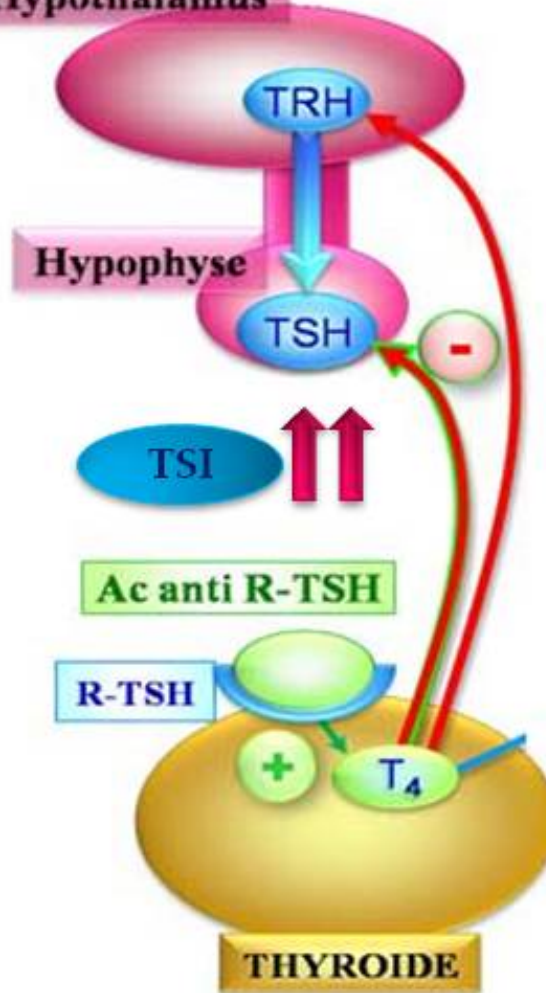
Maladie de Basedow

Insuffisance thyroïdienne primaire



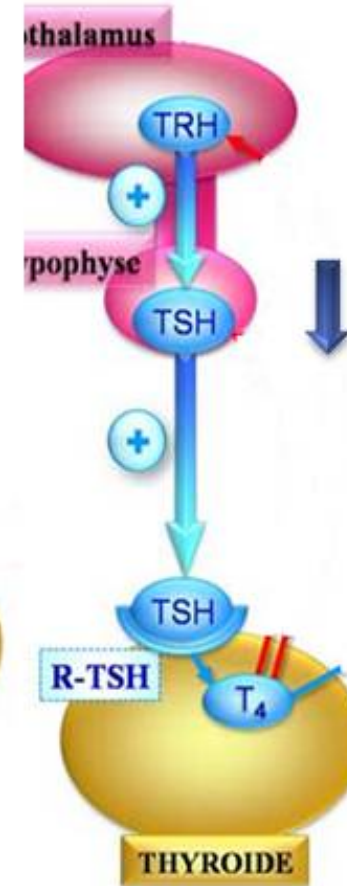
Goitre

Hypothalamus



Goitre

Insuffisance thyroïdienne II



Pas de Goitre





TRAITEMENT DES DYSTHYROÏDIES

Hypothyroïdie



**Hormonothérapie
substitutive**

Hyperthyroïdie



Antithyroïdiens de synthèse

**Destruction du parenchyme
thyroïdien par l'administration
de L'I***

**Ablation chirurgicale de la
thyroïde**



TRAITEMENT DES HYPOTHYROÏDIES

HT de synthèse: Traitement substitutif pour normaliser la TSH

La Lévothyroxine (L-T₄)
(Lévothyrox[®])

La Liothyronine (L-T₃)
(Cynomel[®])

L-T₄ + L-T₃
(Eutyral*)

Tiratricol
(Téatrois*)



Pharmacocinétique

- L-T₄: T/2 = **longue** (7js) : **une seule prise quotidienne à jeun, état d'équilibre en 4 à 6 sem**
- L-T₃: T/2 = **courte** (1j): **2 à 3 prises quotidiennes**
- Transformation de T₄ en T₃ surtout dans le foie



Indications

Hypothyroïdie d'origine primaire ou secondaire


Toutes les situations où l'on désire **freiner la TSH**

Indication particulière: Tiratricol + L-T₄ si l'effet freinateur de la TSH est
insuffisant

Effets indésirables

- Aggravation des cardiopathies: (insuff cardiaque, angor, troubles du rythme) d'où l'association nécessaire d'un β -Bloquant
- Signes d'hyperthyroïdie en cas de surdosage (tachycardie, tremblements, troubles du rythme, excitabilité, hyperthermie, sueurs, diarrhées...)

Contre indications

- Cardiopathies décompensées
 - Hyperthyroïdie
- 

Interactions médicamenteuses

D'ordre PC

↓ **Absorption de L-T₄ avec:**
Antiacides, cholestyramine, sels de fer, calcium

↑ **catabolisme des HT avec:**
Inducteurs enzymatiques

L-T₄ potentialise l'action des AVK
(↓ MTB hépatique)

➔ **risque hémorragique**
(surveillance de l'INR)

D'ordre PD

Avec les hypoglycémiants oraux et insuline:

La L-T₄ peut inciter à augmenter les doses

➔ **surveiller la glycémie**

Stratégie et optimisation thérapeutique

Le TRT substitutif par HT doit être instaurer de manière **progressive**

Les doses sont adaptées à la réponse du patient et aux résultats des **dosages de la TSH**

Toutes les **6 à 8 semaines** s'impose **une évaluation clinique et biochimique**



Stratégie et optimisation thérapeutique

L-T₄ trt de 1^{ère} intention avec une posologie de départ de 25 µg

Les doses sont accrues par paliers de 12.5 jusqu'à normalisation du taux de la TSH et régression des symptômes

Taux de TSH cible: 0.45-4.12 mUI/L

Coma Myxoedémateux: urgence → L-T₄ en IV

Critères de choix thérapeutiques

- But: **restaurer l'euthyroïdie**
- Trt doit tenir compte de: **l'âge, risque coronarien, sévérité des signes cliniques**
- Effets du trt progressifs (**t_{1/2} long**)

Prévention du risque médicamenteux

- L'augmentation de la posologie de la L-T₄ doit être **progressive**
- Le trt de la pathologie cardiaque doit être **si besoin adapté**

Conseils au patient suite au traitement

- Informer qu'il s'agit **d'un trt substitutif à vie**
- Il doit reconnaître les signes d'hypo et d'hyperthyroïdie
- Ne pas doubler la dose en cas d'oubli
- Faire attention à l'automédication

Populations particulières

Grossesse: ↑ Besoins (50% en fin de grossesse): adapter la posologie de la L-T₄ **tous les 2 mois voir tous les mois**

Malabsorption intestinale et cirrhose: diminuer la posologie





TRAITEMENT DE L'HYPERTHYROIDIE

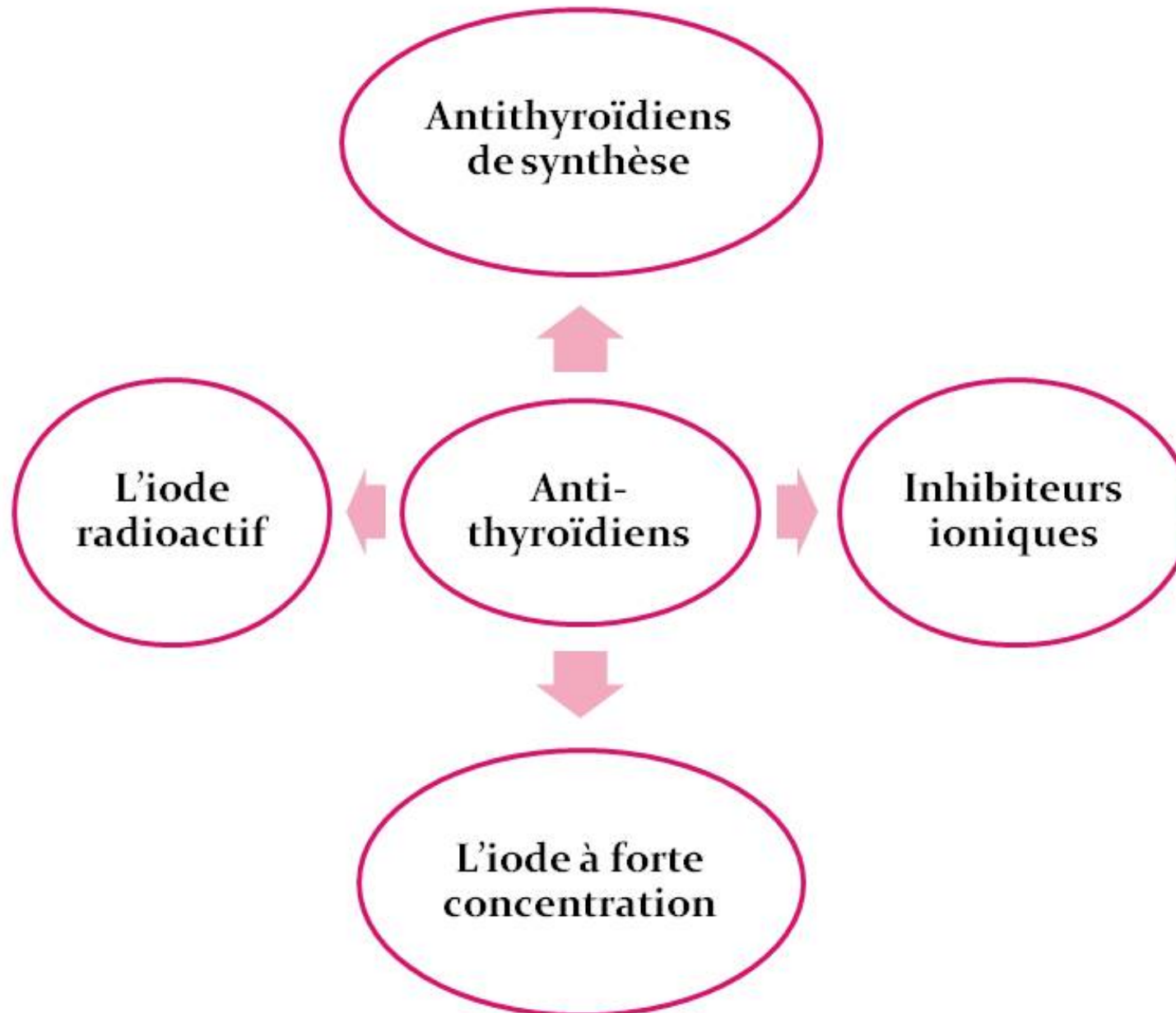
La base du traitement

Pour diminuer l'activité des HT, on utilise des **Antithyroïdiens**

But : **limiter la quantité** des HT que la glande peut produire



Classification des antithyroïdiens



Les Antithyroïdiens de synthèse (ATS)

Principes Actifs	Noms commerciaux
Dérivés de l'imidazole	
Thiamazole (active)	Thyrozol®
↑ Carbimazole	Néo-Mercazol®
Dérivés thio-uracile	
Benzylthiouracile	Proracyl®
Propylthiouracile	Basdène®

ATS: Mécanisme d'action

Inhibition de la synthèse des HT

- **Blocage de la TPO:** inhibent l'organification de l'iode, l'incorporation de l'iode; et le couplage des iodo-thyrosyls

Inhibition de la transformation de T₄ en T₃

- **Propyl-thiouracile et benzyl-thyouracil:** inhibent désiodase

ATS: Mécanisme d'action

**L'effet clinique apparaît après 8 à 15 jours du TRT
(inhibent la synthèse de nouvelles HT, n'ont pas d'action sur les
HT circulantes déjà synthétisées)**



ATS

Pharmacocinétique

- Carbimazole transformé en thiamazole
- Thiamazole $\frac{1}{2}$ vie longue (4-6 h)
-
- Accumulation au niveau de la thyroïde:
 - **ATS: efficaces plus long tps**
- Propylthiouracyl : forte liaison aux PP (75%)



Indications des ATS: Etats d'hyperthyroïdies

Maladie de basedow

- thérapeutique exclusive

Association avec l'iode radioactif

- contrôler la maladie dans l'attente des effets de l'irradiation

Avant intervention chirurgicale

- Pour contrôler la maladie

ATS

Effets indésirables

- **Troubles hématologiques** : leucopénie, agranulocytose brutale (fièvre, angine, d'origine, immuno-allergique): **FNS, Arrêt**
- Réactions allergiques (cutanées), arthralgies...
- Pancréatite aigue(carbimazole, thiamazole)

Contre indications

- **Antécédents d'allergie ou d'agranulocytose à l'i des ATS**
- Affections hématologiques préexistantes
- Cancer thyroïdien TSH- dépendant
- Cholestase (thiamazole)

Interactions médicamenteuses

- **Association à prendre en compte:** amiodarone, phénytoïne, sulfamides hypoglycémians

ATS

Prévention du risque médicamenteux

- **Surveillance de l'hémogramme:** toutes les sem puis régulièrement
- **Grossesse:** Risque de malformations congénitales : **Contraception fiable**
- **Allaitement:** à éviter si non le propylthiouracil est préférable

Conseils au patient suite au traitement

- **Repos, relaxation et sommeil de bonne qualité**
- Il doit reconnaître les signes d'hypo et d'hyperthyroïdie
- Il doit être informé du **risque d'agranulocytose**
- Faire attention à l'automédication

Les Inhibiteurs ioniques

Certains anions entrent en compétition avec l'iode vis-à-vis de ces transporteurs:

Ex: Thiocyanates (SCN^-) et perchlorates (ClO_4^-)

Inhibition de sa captation par la glande thyroïde

Ces anions ne sont guère utilisés en thérapeutiques: risque d'anémie aplasique fatale à FD



L'Iode (solution de LUGOL)

$[I^-]$ ↑↑ inhibent toutes les étapes importantes du MTB de l'iode par la GT:
inhibition de la synthèse des HT

Solution de Lugol / voie orale: 15 g I_2 ou IK pour 100g de solution

Il n'est pas utilisé pour traiter l'hyperthyroïdie

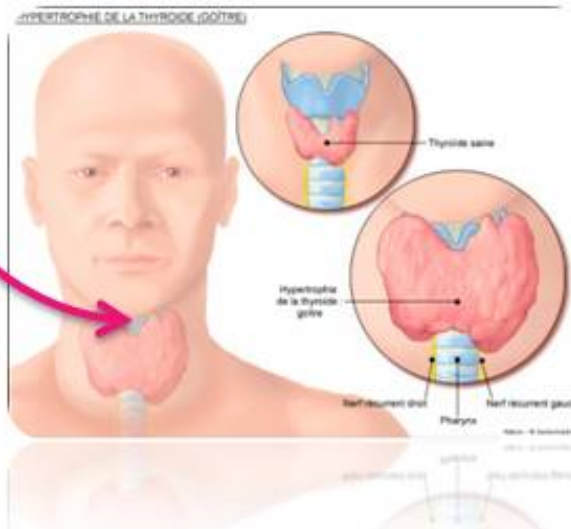
Un traitement préalable par l'iode peut retarder l'action des ATS

L'iode radioactif

I 131

Rayons β

Période physique = 8 js



A dose thérapeutique:
Destructions des Cs du
parenchyme thyroïdien
en cas d'hyperactivité

Arrêt des
multiplications
cellulaires

A titre thérapeutique : orale à dose unique

Maladie de Basedow

Adénome toxique

Trt postopératoire des cancers thyroïdiens (détruit le reliquat
éventuel des Cs tumorales)

L'iode radioactif

Intérêt	Inconvénients	Contre indication
<ul style="list-style-type: none">• Simple• Sans danger	<ul style="list-style-type: none">• Délai (1-2) mois nécessaire à l'action• Risque d'hypothyroïdie tardive• ↗ ophtalmopathie	<ul style="list-style-type: none">• Grossesse• Ophtalmopathie sévère

Les inconvénients ne représentent pas des limitations majeures

Autres médicaments: trt adjuvants symptomatiques

B bloquants
Propranolol+++

- **Symptômes d'hyperthyroïdie:** palpitations, tachycardie, nervosité, sueurs, tremblements
- Conjointement avec les ATS ou après une dose d'I 131

Corticoïdes
prednisone

- A doses élevées (40 mg/j): ils freinent la thyroïde
- Avant interventions chirurgicales en cas Hyperthyroïdie très grave



Stratégie thérapeutique: maladie de Basedow

Trt d'attaque

ATS:
carbimazole

Obtenir l'euthyroïdie (3-5 sem)

Objectivée/ normalisation T₄L
(ou T₃L)

Trt d'entretien

↓
Dose de l'ATS

ATS + L-T₄
(~18 mois)

Maintenir l'euthyroïdie

Bilan TSH +T₄L / (3-4 mois)

Arrêt du trt + suivi clinique et biologique pdt 2 à 3 ans

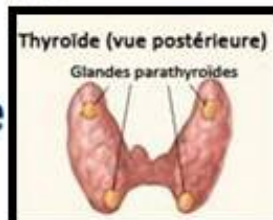
FNS tous les 10js pdt les 2 iers mois puis /mois

Stratégie thérapeutique: TRT radical

En cas de récidives: reprise du trt mdteux + trt chirurgicale ou / I 131

Chirurgie Thyroidectomie ou lobectomie

- Privilégiée en cas de
 1. Adénome toxique
 2. Goitre multi-nodulaire toxique
- Effectuée après un traitement par les ATS
- Nécessité d'une hormonothérapie substitutive des le lendemain de la chirurgie
- Risque d'hypo-parathyroïdie



Iode radioactif:

- Mode de traitement répandu
- Privilégié:
 1. Lorsque le risque associé au traitement chirurgical est élevé
 2. Personnes âgées
- Utilisé après un traitement par les ATS
- Survenue à long terme d'une hypothyroïdie nécessitant l'hormonothérapie substitutive
- Aggravation de l'ophtalmopathie de la maladie de Basedow

The image features three light pink roses against a dark background. One rose is in the foreground, slightly to the right of center, and is in full bloom. Two other roses are positioned behind it, one to the left and one to the right, both partially obscured. A semi-transparent, light pink rectangular card is placed over the center of the roses. The card contains the text 'MERCI POUR VOTRE ATTENTION' written in a red, serif font. The text is arranged in two lines, with 'MERCI POUR' on the top line and 'VOTRE ATTENTION' on the bottom line. The card is slightly tilted, following the angle of the roses.

*MERCI POUR
VOTRE ATTENTION*