HAL
open science

Hypothyroïdie : conseil et délivrance à l'officine

Edouard Ambert

▶ To cite this version:

Edouard Ambert. Hypothyroïdie : conseil et délivrance à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2010. dumas-00592386

HAL Id: dumas-00592386
https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00592386v1

Submitted on 12 May 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2010 N°

HYPOTHYROÏDIE : CONSEIL ET DELIVRANCE A L'OFFICINE

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

Edouard AMBERT

Né le 30 mai 1983, à Montélimar (Drôme)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

LE VENDREDI 15 JANVIER 2010

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du Jury

Mme Diane GODIN-RIBUOT, Professeur à l'U.F.R de pharmacie de Grenoble

Directeur de thèse

Mr Patrice FAURE, Chef de département de Biologie Intégrée au CHU de Grenoble

Membres

Mr Denis MONNERET, Docteur en Pharmacie, Biologiste – Assistant HU Biochimie au CHU de Grenoble

Mme Régine LE ROY, Docteur en pharmacie

La faculté de pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2010 N°

HYPOTHYROÏDIE : CONSEIL ET DELIVRANCE A L'OFFICINE

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

Edouard AMBERT

Né le 30 mai 1983, à Montélimar (Drôme)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

LE VENDREDI 15 JANVIER 2010

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du Jury

Mme Diane GODIN-RIBUOT, Professeur à l'U.F.R de pharmacie de Grenoble

Directeur de thèse

Mr Patrice FAURE, Chef de département de Biologie Intégrée au CHU de Grenoble

Membres

Mr Denis MONNERET, Docteur en Pharmacie, Biologiste – Assistant HU Biochimie au CHU de Grenoble

Mme Régine LE ROY, Docteur en pharmacie

UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES.TECHNOLOGIE.SANTÉ.

GRENOBLE 1

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**
Vice –Doyen et Directeur des Etudes : Mme **Edwige NICOLLE**

Année 2009-2010

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (N=17)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (LR)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (GREPI – TIMC)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2 / PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR / LAPM, PU-PH)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (Therex, TIMC)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie - Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

Mise à jour le 03/09/2009

PROFESSEUR EMERITE (N=1)

FAVIER	Alain

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (N=2)

RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché - CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier - CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (N=1)

GAUCHARD	Pierre Alexis	Chimie (D.P.M.)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 03/09/2009

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**
Vice –Doyen et Directeur des Etudes : Mme **Edwige NICOLLE**

Année 2009-2010

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 32)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B - LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (U.V.H.C.I)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A.)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S.)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (U.V.H.C.I. / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie –Pharmacologie (HP2)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Probabilités Biostatistiques (LE.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

Mise à jour du 03/09/2009

DOMAINE DE LA MERCI - 38706 LA TRONCHE CEDEX - FRANCE - TELEPHONE +33 (0)4 76 63 71 00 - FAX +33 (0)4 76 63 71 70

ENSEIGNANTS ANGLAIS (N = 3)

COLLE Pierre Emmanuel	Maître de Conférence
FITE Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER Laurence	Professeur Certifié

ATER (N = 5)

ATER	**ELAZZOUZI** Samira	Pharmacie Galénique
ATER	**SHEIKH HASSAN** Amhed	Pharmacie Galénique
ATER	**MAS** Marie	Anglais Master ISM
ATER	**ROSSI** Caroline	Anglais Master ISM
ATER	**SAPIN** Emilie	Physiologie Pharmacologie

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

DOMAINE DE LA MERCI - 38706 LA TRONCHE CEDEX - FRANCE - TELEPHONE +33 (0)4 76 63 71 00 - FAX +33 (0)4 76 63 71 70

Remerciements

A Monsieur le Professeur Patrice Faure,

pour avoir encadré mon travail de thèse et pour son enseignement précieux au cours de mon cursus

A Madame Diane Godin-Ribuot,

pour avoir accepté de présider ma soutenance.

A Monsieur Denis Monneret,

pour avoir accepté si gentiment de faire parti du jury de ma thèse.

A Madame Régine Le Roy,

pour la transmission de son amour du métier tourné vers le conseil et son implication dans l'évolution de notre profession ainsi que pour son soutien tout au long de ces années.

A mes parents et à ma sœur,

pour leur encouragement, leur présence, leur soutien et leur écoute.

A Françoise et Christine,

pour leurs aides et leurs soutiens pendant mon apprentissage de ce métier.

A toute l'équipe de la pharmacie des Alpins,

pour leur bonne humeur au quotidien.

A mes amis,

à Anne-Sophie et Riadh pour les conseils ;

à Mathieu et Sébastien pour leur aide matérielle et logistique ;

et à tous ceux qui m'ont accompagné tout au long de ces études…

Table des matières

Liste des tableaux et figures……3

Liste des abréviations. ……..……4

Introduction……5

1. La glande thyroïde……6
1.1 Rappels anatomiques et histologiques……..……6
1.2 Synthèse des hormones thyroïdiennes……..……6
1.2.1 Apport d'iode……8
1.2.2 Captation des iodures par les thyréocytes……..……...9
1.2.3 Synthèse de la thyroglobuline……..……11
1.2.4 Organification de l'iode……..……..11
1.2.5 Couplage des radicaux iodotyrosine……..……..12
1.2.6 Stockage et libération des hormones, sécrétion…… ……..12
1.3 Régulation de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes….....14
1.4 Devenir des hormones thyroïdiennes circulantes……..…..……16
1.5 Rôles biologiques des hormones thyroïdiennes……..……17
1.6 Modifications de la sécrétion hormonale en situations physiologiques……..18

2. L'hypothyroïdie……19
2.1 Définition……..……19
2.2 Epidémiologie…… ……20
2.3 Symptomatologie……..……...21
2.4 Diagnostic……..……..27
2.5 Etiologies……..……31

3. Prise en charge de l'hypothyroïdie……36
3.1 Principes thérapeutiques……..……36
3.2 Mise en œuvre du traitement……..……38
3.3 Rôle du pharmacien officinal……..……40
3.4 Outil d'aide à la gestion des interactions…...……..44
3.4.1 Organisation pratique……..……44
3.4.2 Utilisation des fiches……..……...46
3.4.3 Fiches……..……...47
3.4.4 Documentation patient……..71

Conclusion……..73

Bibliographie……..75

Annexe……....78

Serment des Apothicaires……....79

Liste des tableaux et figures

Tableau :

Tableau 1. Différentes spécialités à base d'hormones thyroïdiennes……...36

Figures :

Figure 1 : Situation de la glande thyroïde……....6
Figure 2 : Coupe histologique de la glande thyroïde……..7
Figure 3 : Transport des ions iodures au travers du thyréocyte……...….…....10
Figure 4 : Récapitulatif de la synthèse des hormones thyroïdiennes……....…....13
Figure 5 : Régulation de l'axe thyréotrope……...…15
Figure 6 : Anomalies caractéristiques du visage d'un patient hypothyroïdien (signe de la queue du sourcil, infiltration des paupières).....23
Figure 7 : Stratégie d'utilisation des examens biologiques pour le diagnostic d'une hypothyroïdie (ANAES)…….……30
Figure 8 : Algorithme de décision spécifique à la dispensation des hormones thyroïdiennes…….….…43
Figure 9 : Modèle-type de fiche…….…....44
Figure 10. Fiche de synthèse destinée au patient…….…....72

Liste des abréviations

I_2 : diiode

HDL : High-Density Lipoprotein ou Lipoprotéines de Haute Densité

HLA DR : Human leukocyte antigen-D related

^{123}I : iode 123

^{131}I : iode 121

^{99m}Tc : technétium métastable

K^+ : ion potassium

LDL : Low-Density Lipoprotein ou Lipoprotéine de Faible Densité

mU : mili Unité

Na^+ : ion sodium

pmol : picomole

T4 (L) : tétraiodotyronine (libre)

T3 : triiodotyronine

TBG : Tyroxine Binding Globulin

TBPA : Thyroxine Binding Prealbumin *ou* Transthyrétine

TPO : Thyroperoxydase

TRH: Thyrotrophin Releasing Hormone

TSH: Thyroïd Stimulating Hormone ou Thyrotrophin

VLDL : Very Low Density Lipoprotein ou Lipoprotéines de Très Basse Densité

Introduction

L'hypothyroïdie est une pathologie endocrinienne fréquente. Sa prise en charge est depuis de nombreuses années bien connue et bien maitrisée et nécessite notamment l'utilisation de médicaments contenant des hormones thyroïdiennes.

Elle peut tout à fait être diagnostiquée, traitée et suivie en dehors du champ hospitalier et fait ainsi partie des grandes affections chroniques que le pharmacien officinal est amené à rencontrer dans son exercice quotidien.

Cependant, le rôle du dispensateur dans le traitement de l'hypothyroïdie se limite souvent à quelques conseils concernant la prise des médicaments les plus prescrits, bien que les raisons d'une meilleure participation de sa part soient nombreuses.

En effet, que ce soit pour informer le malade lors de l'initiation du traitement, pour dépister les mésusages médicamenteux, expliquer l'évolution des signes de la maladie lors du traitement, rassurer le malade, l'aiguiller dans la phase d'adaptation posologique et surtout dépister les très nombreuses interactions médicamenteuses possibles, le pharmacien officinal a un rôle non négligeable à jouer dans la prise en charge de l'hypothyroïdie.

Ainsi, après avoir rappelé les notions physiopathologiques indispensables, l'exposé a pour objectif de mettre en lumière ce rôle, que certains qualifieront de secondaire mais pouvant s'avérer indispensable à une belle réussite s'il est interprété avec conviction. Cela nécessite l'utilisation d'outils et de méthodes à mettre en œuvre pendant la dispensation à l'officine, au comptoir ou dans le « back-office ».

1.La glande thyroïde

1.1 Rappels anatomiques et histologiques

Située dans la région cervicale médiane basse, la thyroïde est une glande endocrine. Cet organe d'environ 30 grammes est formé de deux lobes reliés par un isthme. (1)

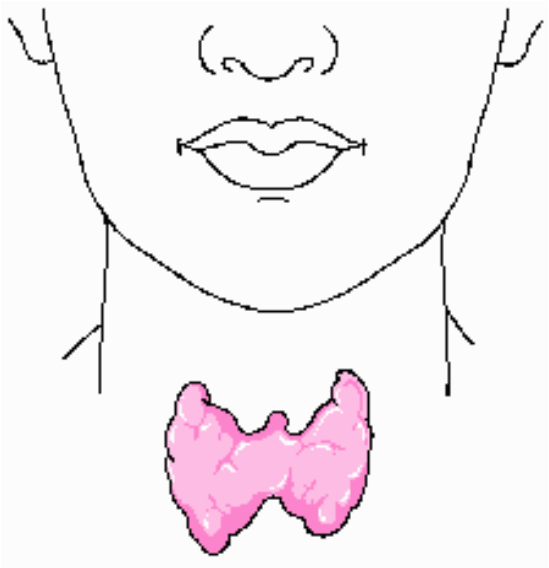


Figure 1 : situation de la glande thyroïde

D'environ 50 à 500 micromètres, le follicule thyroïdien est l'unité fonctionnelle de la glande.

Il est constitué de cellules folliculaires formant un épithélium simple délimitant l'espace folliculaire, qui contient la substance colloïde, visqueuse. Ces cellules, également appelées thyréocytes, synthétisent les hormones thyroïdiennes.

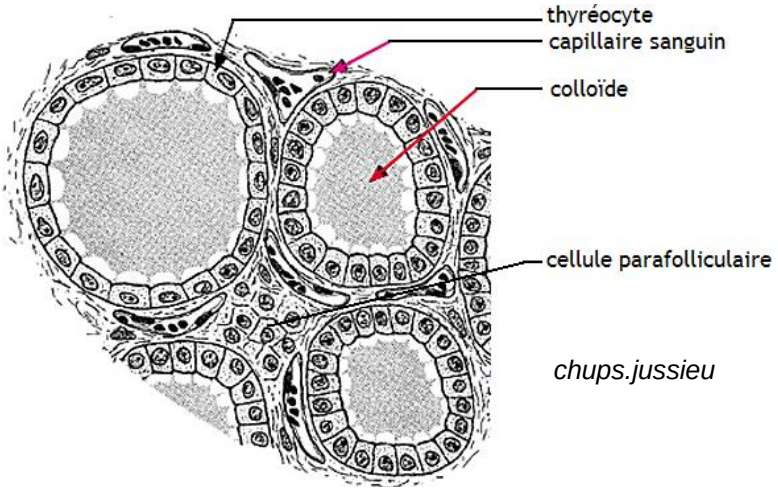


Figure 2 : coupe histologique de la glande thyroïde

L'espace folliculaire, aussi appelé lumière folliculaire, est un compartiment clos dont l'étanchéité est assurée par la présence de jonctions intercellulaires appelées jonctions serrées (ou tight junctions, ou encore zonula occludens).

Ces jonctions forment une ceinture tout autour de chaque cellule. Elles constituent une barrière contre le passage de molécules entre les cellules et contre la diffusion de protéines ou de lipides. Elles contribuent également à polariser le thyréocyte puisque l'anneau qu'elles forment, ceinturant la cellule, est situé près de l'interface cellule – lumière folliculaire. On a ainsi d'un côté le pôle apical de la cellule, au contact de la lumière folliculaire et de l'autre côté, le pôle basolatéral. La partie apicale porte des microvillosités sur lesquelles est située la thyroperoxydase (du côté luminal), enzyme clef de l'hormonogenèse thyroïdienne. Sur le domaine membranaire basolatéral, on retrouve le symporteur Na^+/I^- (NIS), l'enzyme Na^+/K^+ ATPase et le récepteur de la TSH.

On note également la présence de cellules parafolliculaires à l'origine de la synthèse de calcitonine. (4)

1.2 Synthèse des hormones thyroïdiennes

La synthèse des hormones thyroïdiennes fait intervenir l'ensemble du thyréocyte, de son pôle basal à son pôle apical.

1.2.1 Apport d'iode

Apporté sous forme d'iode organique par l'alimentation, l'iode est réduit en iodure ($I_2 \rightarrow I^-$) dans l'estomac. Il subit ensuite une absorption intestinale très efficace, une faible partie étant éliminée par voie fécale. L'apport quotidien étant variable d'une région à l'autre suivant la localisation géographique, l'Organisation Mondiale de la Santé a mis au point des programmes visant à corriger les carences iodées à l'origine de certaines endémies goitreuses observées. Cela passe notamment par la supplémentation systématique d'iode dans le sel de table. Ainsi, la plupart des pays dont les populations connaissaient des carences iodées ont pu corriger ce défaut.

A cet apport alimentaire, s'ajoute un recyclage intra-thyroïdien de l'iode car les précurseurs iodés des hormones thyroïdiennes ne sont pas libérées dans la circulation. Ils sont désiodés directement au niveau du pôle basal des thyréocytes, par une iodotyrosine désiodase microsomiale et rejoignent l'iode capté par le transporteur des iodures. Cela permet de diminuer les besoins en apport exogène d'iode.

1.2.2 Captation des iodures par les thyréocytes

Les thyréocytes sont, au niveau de leur pôle basolatéral, en contact avec le réseau capillaire, ce qui leur permet, grâce au transporteur sodium/iodure, également appelé symporteur, une captation active de l'iode circulant. Grâce à ce système, le thyréocyte peut concentrer très efficacement cet élément rare.

Tout ceci se fait sous le contrôle de différents facteurs, en particulier l'iodurémie. On peut d'ailleurs noter à cette occasion que certains éléments sont capables d'inhiber la captation d'ions iodures, en particulier le thiocyanate (que l'on trouve dans certains aliments comme le chou, ou bien issu du métabolisme de certains médicament comme le thiopental (NESDONAL®). L'entrée d'ions iodures nécessite donc de l'énergie et fonctionne grâce à une pompe Na^+/K^+ATPase qui, en expulsant des ions sodium, permet le symport Na^+/I^- par le symporteur. L'ensemble du mécanisme d'entrée des iodures dans le thyréocyte est stimulé par la TSH.

L'iodure contenu dans le thyréocyte migre vers le pôle apical où il est expulsé dans la lumière folliculaire grâce à un transporteur appelé pendrine.

L'ensemble du mécanisme de transport de l'iodure dans le thyréocyte est résumé par le schéma suivant :

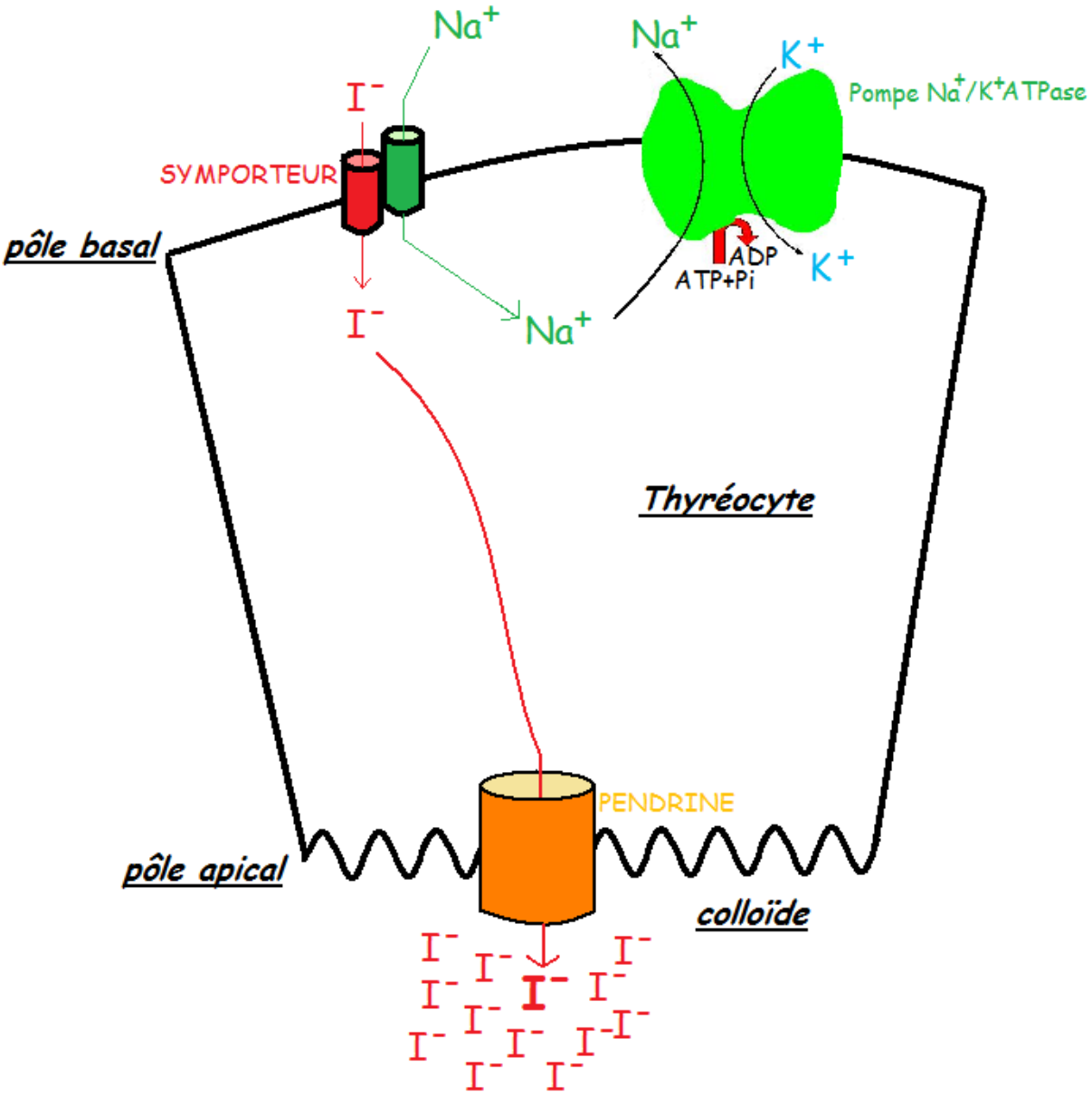


Figure 3 : Transport des ions iodures au travers du thyréocyte

1.2.3 Synthèse de la thyroglobuline

La thyroglobuline est une glycoprotéine de 660 kiloDaltons comportant deux sous-unités identiques de 2800 acides aminés chacune. Sa synthèse a lieu dans le thyréocyte, dépend d'un gène situé sur le chromosome 8 et suit le schéma classique de synthèse protéique, c'est-à-dire la traduction d'un ARN messager au niveau du réticulum endoplasmique granulaire, puis des modifications post-traductionnelles au niveau de l'appareil de Golgi (en particulier des N-glycosylations) et enfin une libération dans la lumière folliculaire grâce à des vésicules d'exocytose. Les quelques résidus tyrosine qu'elle contient serviront à la synthèse des hormones thyroïdiennes et sont pour cela situés à la surface de la protéine.

1.2.4 Organification de l'iode

Cette étape se fait dans le colloïde. L'iodation de la thyroglobuline commence par l'oxydation de l'iodure en un radical libre, en présence de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) :

$$2\ I^- + 2\ H_2O_2 \rightarrow 2\ I^\bullet + 2\ H_2O + O_2$$

Cette réaction est catalysée par la thyroperoxydase (TPO), qui permet ensuite la fixation de l'iode sur les résidus tyrosines de la thyroglobuline. Sur les 120 résidus tyrosyls, seulement 30 à 40 sont iodés. La fixation d'un atome d'iode sur un résidu tyrosyl aboutit à la formation de la mono-3-iodotyrosine (MIT). La fixation d'un second atome d'iode sur la MIT aboutit à la di-3,5-iodotyrosine (DIT).

A cette étape, MIT et DIT sont encore fixés à la thyroglobuline. Ce mécanisme est stimulé par la TSH. (5)

1.2.5 Couplage des radicaux iodotyrosine

Toujours dans le colloïde, au sein de la thyroglobuline, 6 à 8 résidus tyrosyls, parmi les 30 à 40 à avoir été iodés, vont se coupler sous l'action de la thyroperoxydase. Le couplage MIT + DIT donne la 3-5-3'-triiodotyronine (T3) et le couplage DIT + DIT donne la 3-5-3'-5'-tétraiodothyronine ou thyroxine (T4). Les quantités de T3 et de T4 formées dépendent des quantités respectives de MIT et DIT, elles-mêmes sous l'influence de l'apport iodé : lorsque l'apport en iode est suffisant, la thyroglobuline contient 2 à 5 fois plus de T4 que de T3. Lorsque l'apport iodé est insuffisant, le rapport MIT/DIT augmente, entrainant une synthèse de T3 plus importante.

1.2.6 Stockage et libération des hormones, sécrétion.

La thyroglobuline iodée portant T3 et T4 représente une réserve d'hormones thyroïdiennes. Sous l'action de la TSH, du colloïde est internalisé dans des vésicules d'endocytose qui fusionnent avec des lysosomes. A l'intérieur de ces vésicules de fusion, migrant vers le pôle basolatéral, des peptidases lysosomiales libèrent MIT, DIT, T3 et T4 de la thyroglobuline. Ce mécanisme d'endocytose au niveau des microvillosités apicales est appelé pinocytose. Le produit de ces vésicules est ensuite libéré dans les capillaires sanguins par exocytose.

On peut noter que les sels de lithium inhibent la protéolyse de la thyroglobuline.

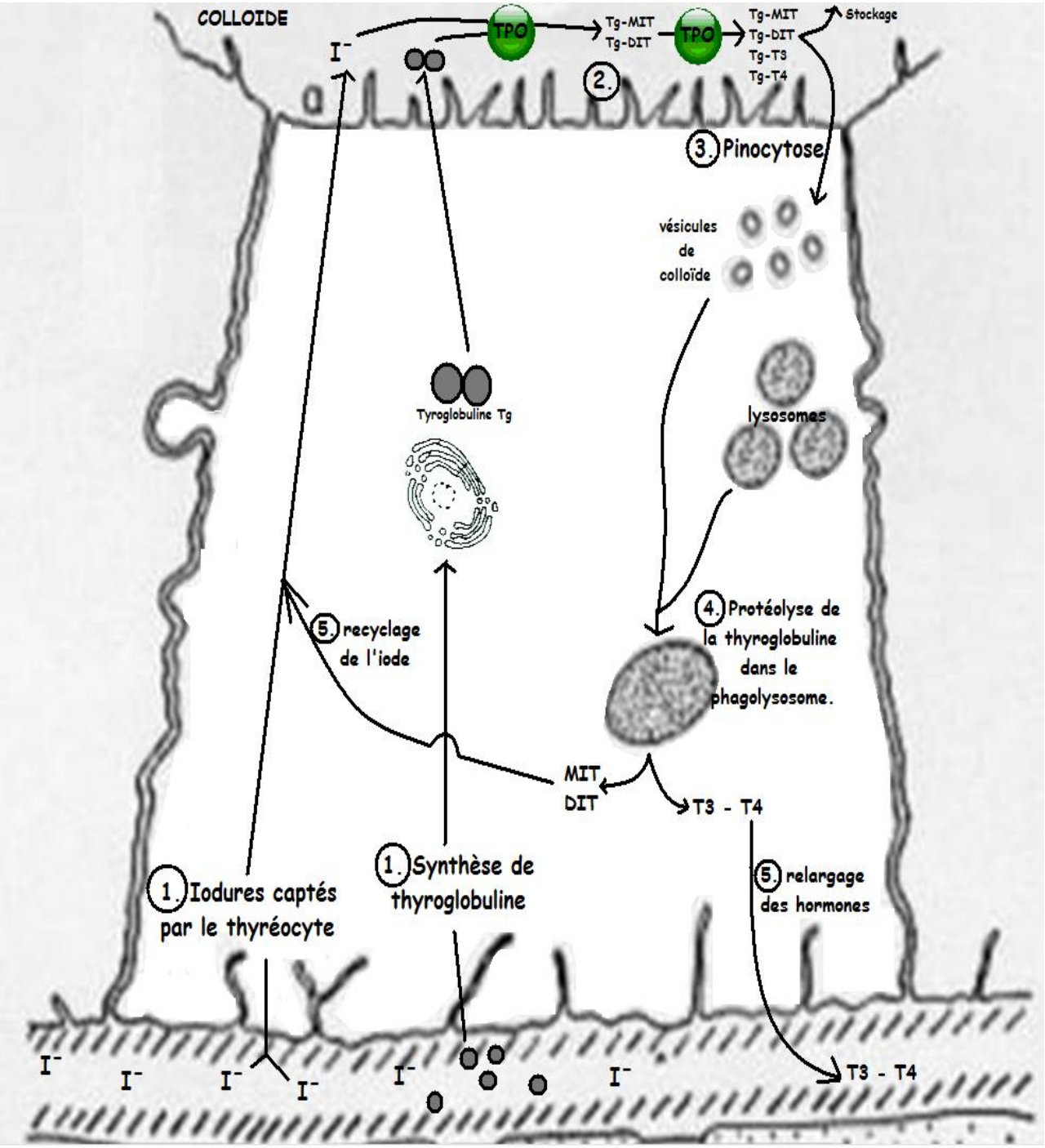


Figure 4 : Récapitulatif de la synthèse des hormones thyroïdiennes

1.3 Régulation de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes

La régulation de l'activité thyroïdienne dépend essentiellement de la TSH. Celle-ci stimule l'ensemble de la synthèse des hormones thyroïdiennes, de la captation de l'iode à la sécrétion. Elle agit par ailleurs sur la croissance et le développement des thyréocytes.

La TSH est une glycoprotéine sécrétée par l'hypophyse. La sécrétion de TSH est elle-même stimulée par une neurohormone de trois acides aminés, la TRH, sécrétée par l'hypothalamus. On peut donc dire que la sécrétion d'hormones thyroïdiennes est sous la dépendance d'un système hypothalamo-hypophysaire recevant lui-même différentes influences.

La plus importante des régulations du système hypothalamo-hypophysaire est le rétrocontrôle négatif exercé par les hormones thyroïdiennes T3 et T4 sur la sécrétion de TRH par l'hypothalamus et la sécrétion de TSH par l'hypophyse.

Par ailleurs, le système nerveux sympathique peut stimuler la sécrétion de TRH par l'hypothalamus tandis que d'autres facteurs inhibent l'hypothalamus et/ou l'hypophyse (sérotonine, somatostatine, dopamine, cortisol).

La deuxième grande forme de régulation de l'hormonogenèse thyroïdienne est l'effet de l'iode lui-même sur la glande thyroïde. Il s'agit de l'effet Wolff-Chaikoff : de fortes doses d'iode inhibent l'organification en T3 ou T4 et le couplage des radicaux iodotyrosine. Ce mécanisme a pour objectif de protéger la glande contre des excès soudains d'iode.

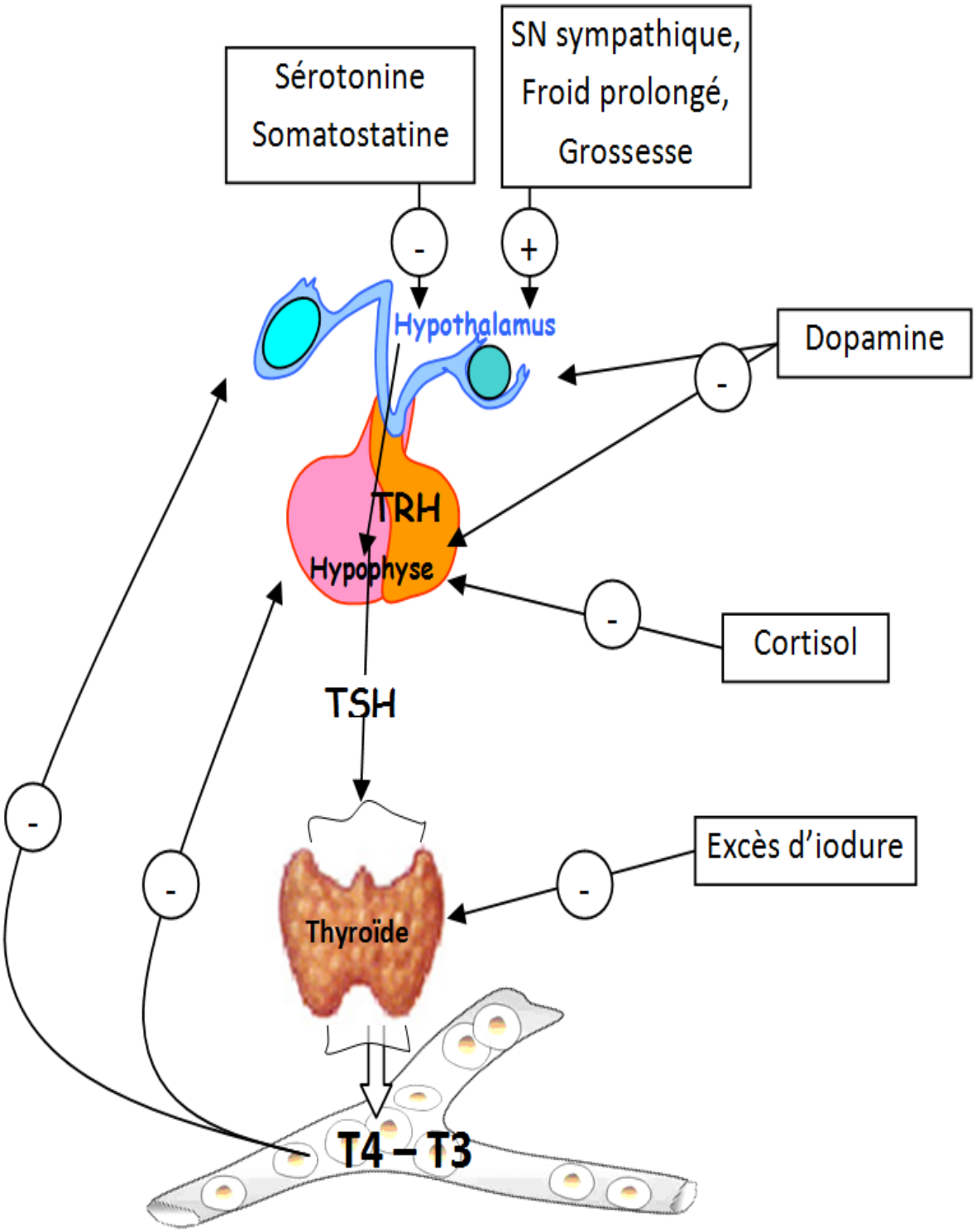


Figure 5 : Régulation de l'axe thyréotrope

1.4 Devenir des hormones thyroïdiennes circulantes

Dès qu'elles sont sécrétées par les thyréocytes, la majeure partie des hormones thyroïdiennes se lient à des protéines plasmatiques de synthèse hépatique : la TBG, la TBPA et l'albumine. Seule la forme libre, non liée à ces protéines, des hormones thyroïdiennes a une activité biologique. Cette fraction non liée est très minoritaire par rapport à la fraction liée mais relativement constante quelque soit les concentrations en protéines plasmatiques ou la production d'hormones thyroïdiennes. La T4 a beaucoup plus d'affinité pour les protéines plasmatiques que la T3. Elle a donc une fraction libre beaucoup plus faible (0,03%) que celle de la T3 (0,3%). C'est pourquoi la T3 est plus diffusible et a donc une activité biologique dans les tissus plus importante. Toute la T4 présente dans le sang, qu'elle soit liée ou non, provient de la sécrétion thyroïdienne alors que la majorité de la T3 plasmatique, liée ou non, est issue de la désiodation périphérique de T4 en T3.

Au niveau périphérique, les hormones thyroïdiennes subissent un catabolisme à travers différentes réactions :

- Tout d'abord, T3 et T4 subissent une réaction de désiodation. A travers cette réaction de désiodation, T4 peut donner soit la T3 biologiquement active, soit la T3 reverse, biologiquement inactive. Puis ces 2 types de T3 peuvent subir à nouveau des désiodations pour donner la T2 puis la T1. Il faut d'ailleurs noter que la désiodation de T4 en T3 ou T3 reverse est étroitement liée aux conditions métaboliques : l'insuffisance hépatique ou rénale, l'acidose, la fièvre, le jeûne favorisent la désiodation en T3 reverse, probablement pour diminuer les besoins de l'organisme dans ces situations d'affaiblissement. (7)

- Les hormones thyroïdiennes peuvent également subir des réactions de conjugaison : T3 et T2 subissent une sulfoconjugaison hépatique, tandis que T4 peut être sulfo ou glucuronoconjugué au niveau hépatique ou rénal. Ces hormones conjuguées peuvent ensuite subir un cycle entérohépatique.

- Enfin, les hormones thyroïdiennes peuvent subir des réactions de décarboxylation et de désamination oxydative à l'origine de la production de dérivés pouvant conserver une activité biologique.

1.5 Rôles biologiques des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes agissent sur l'ensemble de l'organisme. Cette action passe par des récepteurs nucléaires modulant la transcription d'un certain nombre de gênes. Ces récepteurs ont une affinité quatre fois plus grande pour T3 que pour T4.

Les hormones thyroïdiennes ont un grand rôle dans l'homéostasie métabolique en agissant sur les métabolismes glucidiques, lipidiques et azotés. D'une manière générale, les hormones thyroïdiennes stimulent la lipolyse, la glycolyse et la gluconéogenèse. Elles agissent aussi particulièrement sur le métabolisme protéique, essentiellement sur le catabolisme. Par ailleurs, la T3 stimule l'action du système nerveux sympathique en potentialisant l'action des catécholamines. Enfin, il faut noter que les hormones thyroïdiennes stimulent la calorigenèse en augmentant la consommation d'oxygène par les cellules grâce à leur action stimulatrice de la croissance et du développement mitochondrial.

Les hormones thyroïdiennes stimulent aussi l'activité et le développement musculaire en agissant sur l'expression de nombreuses protéines et enzymes nécessaires aux différents types de tissus musculaires. Cela est particulièrement perceptible au niveau du muscle cardiaque. En effet, grâce à leur action directe sur leurs récepteurs nucléaires

présents dans les cardiomyocytes, les hormones thyroïdiennes ont un effet chronotrope positif, inotrope positif, dromotrope positif et lusitrope positif. On a ainsi une augmentation du débit cardiaque, facilité par la diminution de la résistance vasculaire périphérique, également induite par les hormones thyroïdiennes.

Celles-ci stimulent également le système nerveux, en particulier l'activité du système nerveux central.

Un autre grand domaine dans lequel les hormones thyroïdiennes ont un rôle important est le développement, la croissance et la différentiation de l'ensemble des tissus de l'organisme. Elles agissent pendant le développement fœtal et leur rôle reste très important après la naissance pour le développement du système nerveux, des os et de nombreux autres organes. (7)

1.6 Modifications de la sécrétion hormonale en situations physiologiques

Tout d'abord, il convient de rappeler que la sécrétion de la TSH suit un rythme circadien avec un pic nocturne entre 23 heures et 4 heures. Cette sécrétion est pulsatile et soumise à différents facteurs pouvant la modifier.

Un facteur important de variation de la sécrétion d'hormones thyroïdiennes est l'âge. En effet, après le pic néonatal de TSH à la naissance, le taux de TSH met quelques semaines à se stabiliser et atteindre ses valeurs normales.

Au cours du premier trimestre de la grossesse, les hormones thyroïdiennes augmentent par effet « TSH-like » de la β-gonadotrophine chorionique humaine, il en résulte une baisse de la TSH. Ensuite, cela se normalise et les hormones thyroïdiennes ont même une légère tendance à diminuer.

2.L'hypothyroïdie

2.1 Définition

L'hypothyroïdie peut se définir comme étant une sécrétion insuffisante d'hormones thyroïdiennes T3 et T4 par la glande thyroïde (8). Ce défaut de sécrétion peut être dû à une anomalie de la glande elle-même, auquel cas on qualifie l'hypothyroïdie de primitive ou périphérique, ou il peut être causé par une anomalie des structures hypothalamo-hypophysaires intervenant dans l'axe thyréotrope, situation dans laquelle on parle d'hypothyroïdie secondaire ou centrale.

Le grand nombre de mécanismes liés à la sécrétion d'hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde explique la diversité des étiologies mais surtout des symptômes de l'hypothyroïdie, évoqués par la suite.

Cependant, il est possible qu'une hypothyroïdie ne se traduise que par des anomalies biologiques, sans signe clinique évident. On parle alors d'hypothyroïdie infra-clinique ou fruste ou asymptomatique.

A l'inverse, lorsque les signes d'hypothyroïdie sont francs, accompagné des anomalies biologiques correspondantes, on parle d'hypothyroïdie clinique ou patente ou avérée.

2.2 Epidémiologie

En pathologie thyroïdienne, l'hypothyroïdie de l'adulte est une des atteintes les plus courantes. On estime sa prévalence à environ 0,4% à 2% mais cela ne prend en compte que les formes symptomatiques (hypothyroïdie patente). Il ne faut pas oublier l'importance des formes frustes qui, étant difficilement diagnostiquées, sont un facteur de sous-estimation de la fréquence des hypothyroïdies. On peut considérer que la prévalence réelle, toutes formes confondues, est de l'ordre de 4 à 8 % (2). De plus, il convient de noter la très nette prédominance du sexe féminin dans le champ des patients atteints avec un sex ratio de 2 à 3 femmes pour 1 homme, en particulier dans les thyroïdites auto-immunes où l'on a une prévalence annuelle de 0,35% chez la femme contre 0,06 % chez l'homme. (14)

Par ailleurs, on peut observer un caractère familial très important avec une grande fréquence de goitre et de dysthyroïdie chez les ascendants, dans les fratries ou cousins des personnes atteintes d'hypothyroïdie.

Concernant l'âge, plusieurs travaux ont montré que la fréquence de la maladie augmente avec le vieillissement, pour un âge moyen de survenue entre 58 et 60 ans. Cependant, on peut moduler l'importance de l'âge par le fait qu'en vieillissant, les pathologies et la prise de produits susceptibles d'induire des dysthyroïdies augmentent. En effet, les facteurs environnementaux, médicamenteux et alimentaires ont une place non négligeable.

Enfin, il ne semble pas possible de définir des critères ethniques dans l'épidémiologie de l'hypothyroïdie. (15)

2.3 Symptomatologie

Les symptômes cliniques sont très nombreux, du fait du large champ d'action des hormones thyroïdiennes. Ils sont d'autant plus marqués que la diminution du taux d'hormones est importante :

- Le syndrome d'hypométabolisme est décrit par un ralentissement global des principales fonctions de l'organisme.

Une asthénie physique, sexuelle mais aussi intellectuelle est présente. Le ralentissement psychomoteur se caractérise par une baisse de la mémoire, une diminution de l'esprit d'initiative, une certaine indifférence face à l'entourage, une diminution de l'attention. Dans certains cas extrêmes, une somnolence quasi-constante peut être observée. La frilosité est un élément caractéristique de l'hypothyroïdie, très présente dès le début. Une bradycardie sinusale est classiquement observée, mais peut parfois être masquée par une compensation adrénergique. Il apparaît un ralentissement du transit intestinal, se traduisant par une constipation. Ces troubles digestifs, entre autres liés à l'infiltration mucoïde de la paroi colique, peuvent aller jusqu'au méga colon ou une hypotonie de la vésicule biliaire, à l'origine de lithiases cholestéroliques.

La rétention hydrique explique la prise de poids chez la plupart des malades mais celle-ci reste en général modérée.

- Les manifestations cardiovasculaires constituent un point très significatif sur le plan clinique.

La bradycardie sinusale est un élément classique du tableau et peut s'associer à une augmentation du volume cardiaque notamment en raison d'une infiltration péricardique. Cependant, une péricardite est de moins en moins retrouvée en raison d'une prise en charge plus précoce et plus adaptée de nos jours.

Le myocarde subit également les conséquences d'une hypothyroïdie : on constate une réduction de la force contractile qui, associée à la bradycardie, provoque une diminution du débit cardiaque, surtout systolique, sans que l'exercice physique ou les bêtabloquants puissent y remédier.

On retrouve également une faible dilatation des cavités cardiaques altérant la fonction diastolique.

Néanmoins, on ne retrouve pas chez les patients hypothyroïdiens un tableau classique d'insuffisance cardiaque car, au niveau périphérique, il y a une réduction des besoins tissulaires en oxygène.

D'autre part, le syndrome d'hypométabolisme entraîne un phénomène athéromateux coronarien, expliqué par les perturbations lipidiques (10), sans expression symptomatologique mais mis en évidence de manière significative en coronarographie. Il s'agit d'un point critique de la prise en charge d'une hypothyroïdie confirmée puisque la mise en route d'un traitement par thyroxine peut être à l'origine d'un syndrome coronarien aiguë voire d'une mort subite.

- Le syndrome cutanéo-muqueux :

Initialement peu présent, il se manifeste par une peau pâle, jaunâtre, sèche, froide. Sur les paupières et les mains, on peut remarquer une infiltration. Par son atteinte progressive du voile du palais et du larynx, cette dernière est également responsable du changement de timbre de la voix, dont la raucité est croissante, d'une macroglossie et d'une hypertrophie des gencives ; cela s'amplifie avec l'évolution de la maladie pour atteindre l'ensemble du visage, les mains et les membres inférieurs. On parle alors de myxœdème.

L'infiltrat, de type mucoïde, contenant une grande quantité d'eau grâce à sa richesse en mucopolysaccharides et en acide hyaluronique, confère aux membres touchés un aspect

cutané différent de celui retrouvé dans les œdèmes de l'insuffisance cardiaque. La peau a également une teinte cireuse.

L'atteinte des phanères s'exprime aussi par une répartition éparse des cheveux, des sourcils, des poils pubiens et axillaires ainsi que par une fragilité des ongles devenant cassants et striés.

Les ronflements nocturnes sont très perturbants pour l'entourage.

Figure 6 : Anomalies caractéristiques du visage d'un patient hypothyroïdien (signe de la queue du sourcil, infiltration des paupières)

- Les troubles musculaires :

Sur le plan musculaire, on retrouve une atteinte fonctionnelle souvent précoce avec fatigabilité, crampes et masse musculaire anormalement atrophique ou hypertrophique, ces éléments étant également stigmatisés par différents critères biologiques et électromyographiques.

Par ailleurs, il est possible de rencontrer une myopathie des muscles intercostaux et du diaphragme, entraînant une apnée du sommeil. (13)

- Les troubles neurologiques :

L'hypothyroïdie a des conséquences neuronales de type démyélinisation, dégénérescence axonale, anomalie des gaines de Schawnn. Ces différentes atteintes sont à l'origine d'un tableau neurologique varié puisque dépendant de leur localisation périphérique ou centrale. (12)

Au niveau périphérique, il peut être observé :

- une paresthésie des mains ou des pieds
- une aréflexie tendineuse
- un syndrome du canal carpien (nerf médian)
- une hypoacousie (nerf cochléaire)
- des troubles de l'équilibre
- un ptôsis bilatéral
- des douleurs faciales (nerfs trijumeaux)

Au niveau central :

- dégénérescence focale du cortex cérébelleux
- manifestations psychotiques avec déficit de l'attention, hallucinations auditives et démences
- coma myxoedémateux (complication évolutive la plus grave)

- Les troubles hématologiques :

Ils sont représentés principalement par une anémie, de forme variée, qui peut avoir plusieurs étiologies. La plus fréquente au cours de l'hypothyroïdie est l'anémie macrocytaire, liée soit à une anomalie lipidique membranaire, soit à une origine auto-immune entraînant un déficit en vitamine B12 et en folates.

Par ailleurs, il est possible de rencontrer une anémie normocytaire normochrome d'origine centrale lié à des troubles de l'érythropoïèse.
Enfin, il peut aussi exister une anémie microcytaire en raison de troubles martiaux, pouvant être expliqués par une ménorragie.

- Les anomalies rhumatologiques observées au cours de l'hypothyroïdie s'expliquent en premier lieu par l'infiltration mucoïde. En effet, celle-ci peut intéresser soit le nerf médian dans le canal carpien, provoquant alors le syndrome du canal carpien, soit différentes insertions musculaires, à l'origine de tendinites.

D'autre part, une hyperuricémie, induite par l'hypothyroïdie, peut entraîner des crises de gouttes classiques et il faut noter que associées aux hypothyroïdies d'origine immunitaire, des affections rhumatologiques de types auto-immuns peuvent être retrouvées, par exemple spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique.

- Les dysfonctionnements endocriniens sont à type d'insuffisance surrénalienne, s'expliquant soit par un défaut de synthèse de cortisol, soit par une atteinte auto-immune des surrénales associées à une thyroïdite. L'insuffisance surrénalienne sera donc soit fonctionnelle, soit organique.

Une hyperprolactinémie peut parfois également être présente, entrainant une galactorrhée, et participant avec la baisse des hormones thyroïdiennes en elle-même à des troubles du cycle menstruel chez la femme (aménorrhée ou ménorragie). Chez l'homme, impuissance et dyspermatogenèse en raison d'une diminution des taux de testostérone peuvent apparaître.

Il y a une grande diversité des signes cliniques de l'hypothyroïdie car les hormones thyroïdiennes ont des rôles quasi-ubiquitaires dans l'organisme, notamment sur le plan métabolique.

C'est ainsi qu'une hypothyroïdie se traduit également par :

- des anomalies hydroélectriques se traduisant en premier lieu par une hyponatrémie de dilution dont le mécanisme est soumis à différentes hypothèses (sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, diminution de la filtration glomérulaire rénale secondaire à la diminution du débit cardiaque…).

- des troubles du métabolisme phosphocalcique car les hormones thyroïdiennes stimulent l'accrétion calcique et l'ostéolyse. C'est ainsi que dans l'hypothyroïdie, on aboutit à :

  - un accroissement de la masse osseuse,
  - une calcémie normale voir augmentée
  - une calciurie fortement diminuée

- des troubles de métabolisme protéique : il existe un ralentissement de la synthèse des protéines hépatiques dont le retentissement est faible puisque le ralentissement métabolique globale entraîne une diminution du catabolisme protéique. A titre d'exemple, on peut citer une moindre production d'albumine ou une moindre transformation du carotène en vitamine A (d'où le teint jaunâtre des myxoedémateux).

- des troubles de l'équilibre glucidique causés par un ralentissement de l'absorption des glucides au niveau de la muqueuse intestinale et une réduction de son utilisation au niveau périphérique. Une hypoglycémie est donc retrouvée d'une manière

générale en situation d'insuffisance thyroïdienne mais les besoins glucidiques étant eux aussi diminués, l'expression clinique de ces troubles est peu significative.

- des troubles lipidiques : la principale manifestation de l'hypothyroïdie sur le plan lipidique est l'hypercholestérolémie car l'absorption intestinale de cholestérol est accrue, le nombre de récepteurs au LDL est diminué, l'activité des *scavenger cells* est réduite (d'où une augmentation des lipoprotéines LDL au niveau sanguin).

L'hypothyroïdie sévère peut aboutir à une diminution de l'activité lipoprotéine lipase, entraînant une augmentation des lipoprotéines VLDL et triglycérides.

Concernant les lipoprotéines HDL, il semble que l'hypothyroïdie contribue à une réduction de leur fonction d'épuration du cholestérol tissulaire vers le foie.

2.4 Diagnostic

Face à une symptomatologie évocatrice d'une hypothyroïdie, le diagnostic et la recherche étiologique sont basés sur une démarche bien construite.

Cela commence par un interrogatoire et une analyse des antécédents qui doivent apporter un maximum d'éléments d'orientation :

- pathologies thyroïdiennes pré-existantes, intervention chirurgicales thyroïdienne, prise d'iode radioactif, radiothérapie, prise de médicaments susceptible d'induire une hypothyroïdie
- présence d'une pathologie auto-immune souvent associée à une thyroïdite
- antécédents familiaux d'atteinte thyroïdienne, en particulier de maladie auto-immune.

D'autre part, l'examen clinique permet d'apporter par la palpation de la glande thyroïde une orientation sur la nature de l'atteinte thyroïdienne.

Cependant, le diagnostic étiologique reste essentiellement basé sur le dosage en première intention de la concentration sérique ou plasmatique en TSH, normalement comprise entre 1,8 et 36 pmol/L soit 0,3 à 6 mU/L.

Une concentration sanguine en TSH supérieure à la normale oriente vers une hypothyroïdie d'origine périphérique. L'examen biologique peut alors être complété par le dosage de la concentration sérique ou plasmatique en T4L, habituellement comprise entre 10 et 23 pmol/L soit 8 à 18 ng/L. Dans ce cas de figure, une concentration sanguine en T4L diminuée confirme que l'insuffisance thyroïdienne est due à une anomalie au niveau de la glande que le système nerveux central tente de compenser en la stimulant davantage par une libération accrue de TSH. Il faut toutefois noter que l'on peut retrouver chez un patient ayant une concentration sanguine en TSH augmentée une concentration sanguine en T4L dans les limites de la normale. On parle alors d'hypothyroïdie fruste.

Chez un patient présentant un contexte évocateur d'hypothyroïdie et dont la concentration sanguine en TSH est normale ou diminuée, on peut clairement mettre en avant le diagnostic d'hypothyroïdie centrale. Une concentration sanguine en T4L diminuée n'a pour seul intérêt que de confirmer la présence de l'hypothyroïdie. Dans ce type d'hypothyroïdie, il faut alors déterminer l'origine hypothalamique ou hypophysaire, ce qui nécessite un examen biologique spécialisé appelé « test à la TRH ». Ce test a pour but de mesurer la concentration sanguine en TSH suite à une injection de TRH : si elle augmente, cela témoigne de la capacité de l'hypophyse à sécréter de la TSH, le déficit étant donc situé en amont, au niveau de l'hypothalamus. Si elle n'augmente pas consécutivement à l'administration de TRH, alors c'est l'hypophyse qui présente une anomalie. Cet examen biologique spécialisé est un élément important du diagnostic d'hypothyroïdie centrale qui doit pouvoir être complété par l'utilisation de techniques d'imagerie spécifiques.

D’autres examens biologiques peuvent participer au diagnostic d’hypothyroïdie et à la recherche de leur étiologie. Les plus importants d’entre eux sont la recherche d’anticorps anti-tyroglobuline et anticorps anti-tyroperoxydase (anti-TPO) permettant de mettre en avant une thyroïdite auto-immune. Le dosage de l’iodurie permet de renseigner sur un éventuel déficit en iode. La mesure de la fixation d’iode 131, bien que moins utilisé, peut participer au diagnostic d’une hypothyroïdie par carence iodée ou par trouble de l’hormonogenèse. Enfin, certains dosages pharmacologiques (lithium, sulfamide, amiodarone…) peuvent appuyer un diagnostic d’hypothyroïdie d’origine médicamenteuse.

L’algorithme suivant résume la stratégie diagnostique et de détermination étiologique d’une hypothyroïdie.

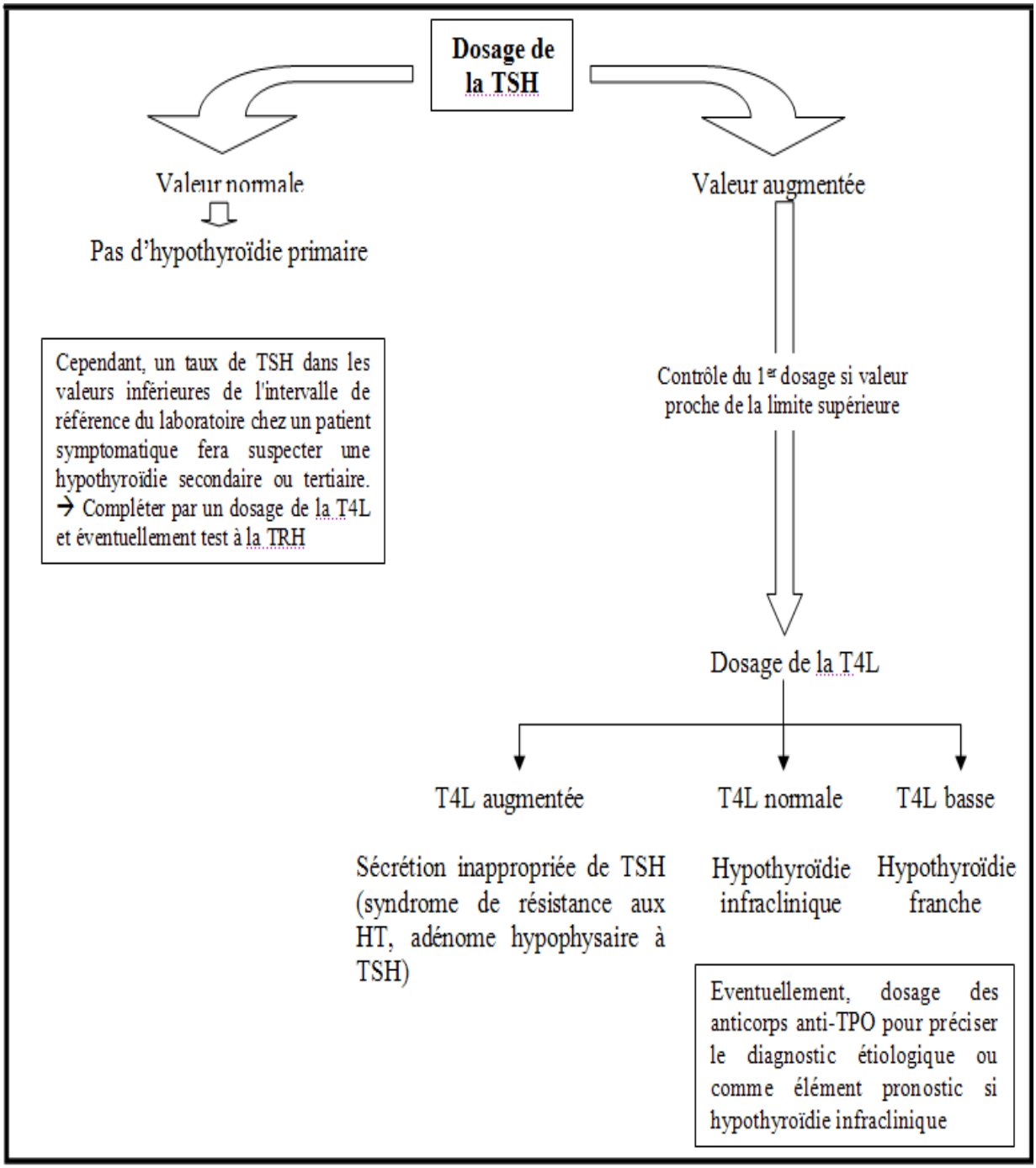


Figure 7 : Stratégie d'utilisation des examens biologiques pour le diagnostic d'une hypothyroïdie - ANAES (16)

2.5 Etiologies

Il existe deux grands types d'étiologies d'hypothyroïdie : celles affectant la glande thyroïde et celles affectant la sécrétion thyréotrope hypothalamo-hypophysaire. Il y a ainsi les hypothyroïdies liées à un dysfonctionnement de la glande en elle-même (hypothyroïdies « périphériques ») et les hypothyroïdies liées à une anomalie des zones du système nerveux central chargé de stimuler l'activité thyroïdienne.

Les causes d'hypothyroïdies périphériques sont de trois grands types :

- Premièrement, on distingue parmi les hypothyroïdies iatrogènes celles d'origine chirurgicale, médicamenteuse ou due à une radiothérapie.
- Ensuite, on peut noter les hypothyroïdies dites « spontanées ». Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués : thyroïdites auto-immunes, thyroïdites subaiguës, troubles de l'hormonogenèse, anomalies congénitales du développement morphologique de la thyroïde.
- Enfin, on peut également mettre en avant les hypothyroïdies d'origine nutritionnelle, correspondant à des carences iodées ou à une prise d'antithyroïdiens alimentaires.

- **Les hypothyroïdies iatrogènes.**

L'aspect chirurgical des hypothyroïdies iatrogènes est lié à la thyroïdectomie, qu'elle soit totale ou partielle. La thyroïdectomie totale, dont l'indication principale est le cancer thyroïdien, provoque rapidement et à coup sûr une hypothyroïdie dont le diagnostic et la prise en charge sont aisés. Les thyroïdectomies partielles, généralement indiquées dans la maladie de Basedow ou la réduction d'un goitre homogène ou nodulaire, induisent quant à elles une hypothyroïdie à plus ou moins long terme, le délai de survenue allant de quelques mois à plusieurs années. Cette variabilité rendant la prise en charge difficile, il est nécessaire que tout individu ayant subi un geste chirurgical sur

le corps thyroïdien fasse l'objet d'une surveillance clinico-biologique annuelle de sa fonction thyroïdienne.

De nombreux agents pharmacologiques peuvent induire une hypothyroïdie, parmi lesquels on distingue l'iode et les produits iodés, les antithyroïdiens de synthèse et d'autres médicaments interagissant avec l'hormonogenèse thyroïdienne.

Tout d'abord, l'iode et les produits iodés représentent la principale étiologie médicamenteuse des hypothyroïdies. Cela est dû au phénomène de Wolff-Chaikoff correspondant à une inhibition de l'iodation des radicaux tyrosyls de la thyroglobuline comme réaction d'échappement à une forte concentration d'iode.

Parmi ces médicaments iodés, il est important de mettre en avant l'amiodarone puisque, étant largement utilisée en cardiologie, elle est à l'origine de 60% des dysthyroïdies médicamenteuses. Elle induit une hypo ou une hyperthyroïdie selon des critères encore mal définis.

Les autres produits iodés pouvant être mis en causes sont les produits de contraste radiologique, certains antiseptiques locaux et plusieurs médicaments injectables. Il convient toutefois de noter qu'une hypothyroïdie induite par un produit iodé révèle en fait souvent une pathologie thyroïdienne préexistante.

Une autre étiologie médicamenteuse d'hypothyroïdie que l'on peut observer est une utilisation inappropriée d'antithyroïdiens de synthèse, tels que les dérivés du thiouracile ou du carbimazole.

En effet, bien que rare, le diagnostic par erreur d'une hyperthyroïdie est toujours possible, en particulier lors d'une exploration fonctionnelle insuffisante. Par ailleurs, un surdosage en antithyroïdiens est également envisageable. L'un comme l'autre se traduisent par une administration excessive et inappropriée d'antithyroïdiens aboutissant à une hypothyroïdie qu'il est normalement possible de rééquilibrer facilement par adjonction d'hormones thyroïdiennes.

Toujours concernant les antithyroïdiens de synthèse, il convient de noter que certains schémas thérapeutiques utilisés dans la prise en charge de l'hyperthyroïdie, comme c'est le cas dans la maladie de Basedow, ont pour objectif d'induire une hypothyroïdie suite à des cures d'antithyroïdiens pour ensuite d'amener le patient à un état d'euthyroïdie par l'administration d'hormones thyroïdiennes per os. L'hypothyroïdie induite par antithyroïdien de synthèse n'est donc pas toujours fortuite ou accidentelle mais peut-être un objectif intermédiaire dans la prise en charge de l'hyperthyroïdie.

Parmi les divers médicaments interagissant avec la synthèse d'hormones thyroïdiennes, on peut noter en premier lieu le lithium, fréquemment employé en psychiatrie et responsable d'une hypothyroïdie dans 20 à 30% des cas. Bien qu'incertain, le mode d'action du lithium pour induire une hypothyroïdie semble lié à une capacité d'inhibition du transport intra-thyroïdien de l'iode et de la libération de T3 et T4 par les thyréocytes. Ce phénomène est particulièrement observé chez les patients présentant un état pathologique thyroïdien sous-jacent. On peut également citer l'aminoglutéthimide, l'éthionamide, les sulfamides, qui diminuent l'organification de l'iode ou le nitroprussiate de sodium qui réduit le transport actif de iodures.

Par ailleurs, certains médicaments modifiant l'équilibre immunologique, tels l'interféron alpha utilisé dans le traitement de l'hépatite C ou l'interleukine-2 utilisée dans la prise en charge de certaines pathologies malignes, peuvent induire la formation d'auto-anticorps en particulier d'anticorps anti-TPO et/ou anti-récepteurs de la TSH, aboutissant éventuellement à une hypothyroïdie.

- **Les hypothyroïdies spontanées**

Les hypothyroïdies spontanées sont des insuffisances thyroïdiennes dans lesquelles le dysfonctionnement de la glande thyroïde apparaît sans facteur déclenchant exogène. On retrouve ainsi les thyroïdites auto-immunes, les troubles de l'hormonogenèse ou les anomalies congénitales du développement de la glande.

En premier lieu, les thyroïdites auto-immunes constituent la plus fréquente des étiologies d'hypothyroïdie spontanée. Elles peuvent toucher des patients de tout sexe et de tout âge mais prédominent chez la femme après quarante ans. Elles sont liées à un développement auto-immun souvent caractérisé par une infiltration lympho-plasmocytaire de la glande et ont un mécanisme intimement lié aux thyroïdites auto-immunes provoquant des hyperthyroïdies. C'est ainsi qu'un patient peut présenter une hypothyroïdie auto-immune faisant suite à une hyperthyroïdie basedowienne.

L'hypothyroïdie auto-immune est également fréquemment associée à d'autres pathologies auto-immunes parmi lesquelles on peut citer de manière non exhaustive la polyarthrite rhumatoïde, l'anémie de Biermer, le vitiligo, la sclérodermie, le purpura thrombopénique auto-immun. Le diagnostic d'une hypothyroïdie auto-immune est à mettre en avant lorsque le tableau d'hypothyroïdie est associé à la présence d'anticorps anti-TPO ou d'un génotype HLA-DR3 ou HLA-DR5.

En second lieu, les hypothyroïdies spontanées peuvent être liées à des troubles congénitaux de l'hormonogenèse thyroïdienne. Ceci s'explique par des mutations génétiques induisant un dysfonctionnement dans le mécanisme de production des hormones thyroïdiennes. On peut ainsi citer les mutations entraînant une résistance de la glande à la TSH, celles entraînant un défaut de transport de l'iodure ou un défaut d'organification ou un défaut de déshalogénation des iodotyrosines ou des anomalies de synthèse ou de sécrétion de la thyroglobuline.

En dernier lieu, de manière très exceptionnelle, une hypothyroïdie peut être liée à un développement morphologiquement anormal de la glande. (3)

- **Les hypothyroïdies d'origine nutritionnelle**

L'alimentation peut être à l'origine d'hypothyroïdie. Le principal trouble nutritionnel à l'origine de cela est la carence iodée à l'origine du crétinisme myxœdémateux.

Il existe également des aliments comme les crucifères ou ceux sources de thiocyanates (chou, rutabaga, maïs, manioc, amande de certains fruits, moutarde) que l'on peut qualifier d' « antithyroïdiens alimentaires » car ils perturbent le métabolisme de l'iode ou des hormones thyroïdiennes.

Dans les hypothyroïdies d'origine centrale, il convient de distinguer l'origine hypothalamique de l'origine hypophysaire.

Les insuffisances thyroïdiennes dues à une insuffisance hypothalamique peuvent être reliées à un trouble fonctionnel, inflammatoire, organique, tumoral ou infectieux de l'hypothalamus, entraînant alors un défaut de stimulation de l'hypophyse par la TRH.

Les insuffisances thyroïdiennes dues à un trouble hypophysaire peuvent être, de manière relativement rare, d'origine congénitale mais sont le plus souvent acquises suite à différents facteurs (tumeur, chirurgie, irradiation, nécrose du post-partum ou maladies de surcharge telles l'amylose ou l'hémochromatose).

3. Prise en charge de l'hypothyroïdie

3.1 Principes thérapeutiques

Le principe général de traitement de l'hypothyroïdie repose sur l'administration d'hormones thyroïdiennes destinées à compenser l'insuffisance hormonale. Il s'agit donc d'un traitement substitutif visant à restaurer l'euthyroïdie.

Pendant longtemps, les seuls moyens thérapeutiques étaient des extraits de glande thyroïde d'origine porcine, bovine ou ovine. On parlait alors d'opothérapie.

Désormais, les moyens pharmaceutiques à disposition sont des hormones de synthèse telles la lévothyroxine (LT4), la lévotriiodothyronine (LT3) et l'acide triodothyroacétique.

Il existe différentes spécialités, différentes formes galéniques et différents dosages regroupés dans le tableau suivant :

Levothyroxine LT4			
Voie orale	L THYROXINE SERB®	150µg/ml	gouttes
	LEVOTHYROX®	25µg, 50µg, 75µg, 100µg, 125µg, 150µg, 175µg, 200µg	comprimé
Voie inj.	L THYROXINE SERB®	0,2mg/ml	ampoule
Liothyronine LT3			
Voie orale	CYNOMEL®	25 µg	comprimé
Association de LT3 et LT4			
Voie orale	EUTHYRAL®	100 µg (LT4) - 20 µg (LT3)	comprimé
Tiratricol = acide triodothyroacétique			
Voie orale	TEATROIS®	0,35 mg	comprimé

Tableau 1. Différentes spécialités à base d'hormones thyroïdiennes.

Parmi ces différents moyens disponibles, la lévothyroxine représente le traitement de choix de l'insuffisance thyroïdienne. En effet, sa demi-vie est un paramètre primordial lui conférant le meilleur profil pour avoir une place prépondérante dans l'hormonothérapie substitutive. Cette demi-vie biologique est longue (sept jours), ce qui permet d'obtenir des concentrations stables, garantes de l'équilibre thérapeutique.

Les autres médicaments disponibles, c'est-à-dire la lévotriiodothyronine et l'acide triodothyroacétique ou tiratricol, ont beaucoup moins d'intérêt dans le cadre de l'hormonothérapie substitutive. En effet, la LT3 possède une demi-vie courte ne permettant pas d'obtenir une bonne stabilité des concentrations sanguines. De plus, l'apport de LT3 n'apporte pas plus d'intérêt que l'apport de LT4 et son absence ne crée pas une carence puisqu'une grosse partie de la LT4 est transformée en LT3.

L'utilisation de l'acide triodothyroacétique ne se justifie pas dans l'insuffisance thyroïdienne en raison de sa faible action métabolique périphérique.

D'une manière générale, on réserve la LT3 aux syndromes de résistance tissulaire périphérique dans lesquels la LT4 est peu active et l'utilisation de l'acide triodothyroacétique aux cas où l'on recherche un freinage de la sécrétion thyréotrope en raison de son puissant pouvoir freinateur de la TSH.

Données pharmacocinétiques concernant les hormones thyroïdiennes :

- La biodisponibilité des hormones thyroïdiennes administrées par voie orale varie de 48% à 80%. Chez l'homme, il semble que les meilleurs sites d'absorption soient le jéjunum et l'iléon. Il ne semble pas y avoir d'absorption gastrique. (17)
- Moins de 1% des hormones thyroïdiennes circulent sous forme libre. La quasi-totalité (plus de 99 %) est liée aux protéines plasmatiques, en particulier la TBG, l'albumine et la TBPA. La T3 est moins liée que la T4 aux protéines plasmatiques. T4 a une grande affinité pour la TBG et la TBPA, ce qui explique que les taux plasmatiques

soient plus élevés et que la demi-vie d'élimination plasmatique soit plus longue que pour T3. (demi-vie de la lévothyroxine : 6 à 7 jours).

- La lévothyroxine est dégradée de la même façon que l'hormone endogène, par désiodation et transformation en triiodothyronine puis en diiodothyronine et mono-iodothyronine. Une glucuronoconjugaison et une sulfoconjugaison essentiellement hépatiques intervenant aux diverses étapes, les métabolites sont excrétés par la bile et les fèces ou par voie rénale. (19)

3.2 Mise en œuvre des traitements

La mise en route d'une hormonothérapie substitutive chez un patient hypothyroïdien doit nécessairement prendre en compte son âge, son poids, son sexe, la gravité de l'hypothyroïdie, les aspects étiologiques de sa pathologie ainsi que la présence d'éventuelles co-morbidités.

En effet, bien que l'on puisse décrire un schéma général de prise en charge thérapeutique de l'hypothyroïdie, il n'en demeure pas moins que selon les critères rempli par le malade, des mesures particulières devront être apportées.

Chez l'individu jeune, en l'absence de toute autre pathologie, le traitement peut débuter avec une dose de lévothyroxine de 50 µg à 100 µg par jour, puis cette posologie sera augmentée progressivement par palier de 25 µg tous les huit jours selon la tolérance clinique du patient.

L'objectif est d'arriver à une posologie cible comprise entre 1,5 et 2 µg/kg/j.

Il s'agit là du schéma thérapeutique de base, qui peut être amendé selon les critères précédemment décrits, tout en conservant la même démarche d'augmentation posologique progressive à partir d'un seuil initial :

- chez un patient ayant une hypothyroïdie mineure, les doses peuvent être atténuées. Ainsi, la dose quotidienne initiale peut être de 25 µg chez un patient ayant une hypothyroïdie frustre.
- Chez la femme enceinte, l'augmentation des concentrations plasmatiques de TBG sous l'effet des œstrogènes entraîne une fixation accrue de la lévothyroxine. Il est donc nécessaire d'augmenter les posologies pour obtenir un taux de T4L suffisant.
- Chez le sujet âgé (supérieur à 70 ans), le traitement doit débuter à faible dose car on doit le considérer comme un sujet à risque sur le plan cardiovasculaire. C'est ainsi que la posologie quotidienne initiale se situera entre 12,5 µg et 25 µg par jour, avec une augmentation progressive de la posologie par paliers de 12,5 µg à 25 µg toutes les 3 ou 4 semaines, selon la tolérance clinique. Il convient de noter que la clairance de la lévothyroxine diminuant avec le vieillissement, la dose de LT4 nécessaire diminue également.

  D'autre part, chez la femme âgée, il est nécessaire de prendre en compte le risque ostéoporotique, les hormones thyroïdiennes stimulant la résorption osseuse, en limitant les augmentations posologiques à des patientes présentant un contrôle ostéodensitométrique suffisant et dont l'ostéoporose post-ménopausique est prise en charge.
- Chez les patients présentant une insuffisance coronarienne, il convient de mettre en place l'hormonothérapie substitutive avec une grande prudence. Ce sont des patients à risque pour lesquels le traitement ne sera engagé qu'après un bilan cardiologique rigoureux. Là encore, on débutera avec une dose quotidienne initiale de 12,5 µg à 25 µg, puis une augmentation progressive par paliers de 12,5 µg à 25 µg toutes les 3 à 4 semaines, non seulement en fonction de la tolérance clinique mais surtout en fonction de l'évolution

électrocardiographique. La nécessité d'un traitement cardiologique adapté est alors primordiale : béta-bloquants, vasodilatateurs coronariens, inhibiteurs calciques sont à mettre en avant dans un objectif de préservation de la fonction cardiaque.

3.3 Rôle du pharmacien officinal

L'hypothyroïdie de l'adulte est une pathologie endocrinienne sur laquelle il existe désormais suffisamment de recul concernant le diagnostic, le traitement et le suivi. En effet, de nombreux travaux de recherches et études ont été réalisés dans ce domaine au cours des dernières décennies et permettent aujourd'hui aux médecins d'avoir des schémas de prise en charge clairs et précis.

Concernant les médicaments utilisés, nous avons pu voir précédemment qu'il s'agit essentiellement de produits à base d'hormones thyroïdiennes de synthèse. Les endocrinologues suivant des patients hypothyroïdiens sont globalement bien habitués à leur instauration et au suivi de leur efficacité. Il existe peu d'études mais il semble également que ces médicaments ne posent pas de problèmes de pharmacovigilance particuliers, avec de rares cas de surdosages, d'hypersensibilité ou d'effets indésirables graves. (20)

Dans ce tableau apparemment limpide, on pourrait donc penser que le rôle du pharmacien dispensateur se limite à donner au malade des conseils classiques sur la bonne prise du traitement. En effet, il est important de lui rappeler que la prise de médicaments à base d'hormones thyroïdiennes se fait préférentiellement le matin, pour limiter l'impact des effets indésirables et à jeun pour optimiser l'absorption digestive.

Pourtant, il semble possible de définir un certain nombre de champs d'action dans lesquels le pharmacien officinal peut, et doit, apporter ses compétences :

- **Le dépistage des interactions médicamenteuses.** Comme nous allons le voir par la suite, ces interactions sont très nombreuses et très fréquentes, avec des conséquences potentiellement délétères pour le patient et l'efficacité du traitement. Le pharmacien a toutes les connaissances et tous les savoir-faire pour agir efficacement dans ce domaine mais nous verrons qu'un support écrit, sous forme de fiches mis à la disposition de l'ensemble de l'équipe officinale, peut être un très bon outil de valorisation et de soutien de cette activité.

- **Le dépistage des mésusages.** En particulier lorsqu'il s'agit d'une première dispensation, lorsque la prescription n'a pas été faite par un endocrinologue, le pharmacien doit pouvoir repérer les « faux hypothyroïdiens » qui souhaitent faire un usage détourné des hormones thyroïdiennes, par exemple les sportifs souhaitant améliorer leur performance ou les personnes atteintes d'un trouble du comportement alimentaire (TCA) souhaitant perdre du poids.

- **L'explication au malade.** Dans cette activité, la démarche du pharmacien doit avoir un double objectif : d'une part rassurer le malade face à d'éventuelles inquiétudes ou incompréhension et d'autre part lui fournir les connaissances nécessaires à une bonne implication dans son propre traitement. En effet, l'évolution d'une hypothyroïdie peut être difficile à comprendre pour le malade car l'endocrinologue utilise essentiellement des critères biologiques pour juger de l'efficacité du traitement hormonosubstitutif. On peut donc avoir un patient considéré comme redevenu euthyroïdien au regard d'une normalisation de la TSH alors qu'il continuera de ressentir d'authentiques symptômes d'hypothyroïdie. Il convient alors au pharmacien d'expliquer la démarche thérapeutique et les critères d'efficacité de celle-ci

pour que le patient ne juge pas hâtivement son traitement comme étant inefficace et ne devienne inobservant.

De plus, un effort particulier devra être apporté auprès d'un malade venant pour une première dispensation d'hormones thyroïdienne pour lui expliquer ou lui réexpliquer de manière détaillée, si le médecin ne l'a pas déjà fait, l'ensemble des informations concernant ce type de traitement : horaires de prises, mesures hygiénodiététiques, effets indésirables, dans quelle situation joindre un professionnel de santé…

Nous verrons plus loin qu'un support écrit synthétisant les explications données au patient peut éventuellement lui être remis, permettant ainsi d'entériner le conseil pharmaceutique. *(cf. partie 3.4.4)*

- **L'expertise pharmaceutique.** Il existe différentes spécialités contenant des hormones thyroïdiennes. Certaines ne contiennent que T4, d'autres uniquement T3 et d'autres T3 et T4. Certaines sont en comprimés, d'autres sont présentées sous forme liquide. Il est donc primordial que le pharmacien officinal puisse répondre aux questions du clinicien, voire le conseiller, sur l'intérêt d'un principe actif, d'une forme galénique et éventuellement sur les équivalences en cas d'indisponibilité d'une spécialité.

Ainsi, un pharmacien officinal disposant d'une bonne connaissance des médicaments de l'hypothyroïdie et des outils *ad hoc* peut prendre pleinement part à la prise en charge du malade lorsqu'il le reçoit au comptoir.

Voici un schéma, permettant de synthétiser l'ensemble des actions mis en œuvre, dans lequel viennent s'inscrire les outils qui seront présentés dans la suite de l'exposé.

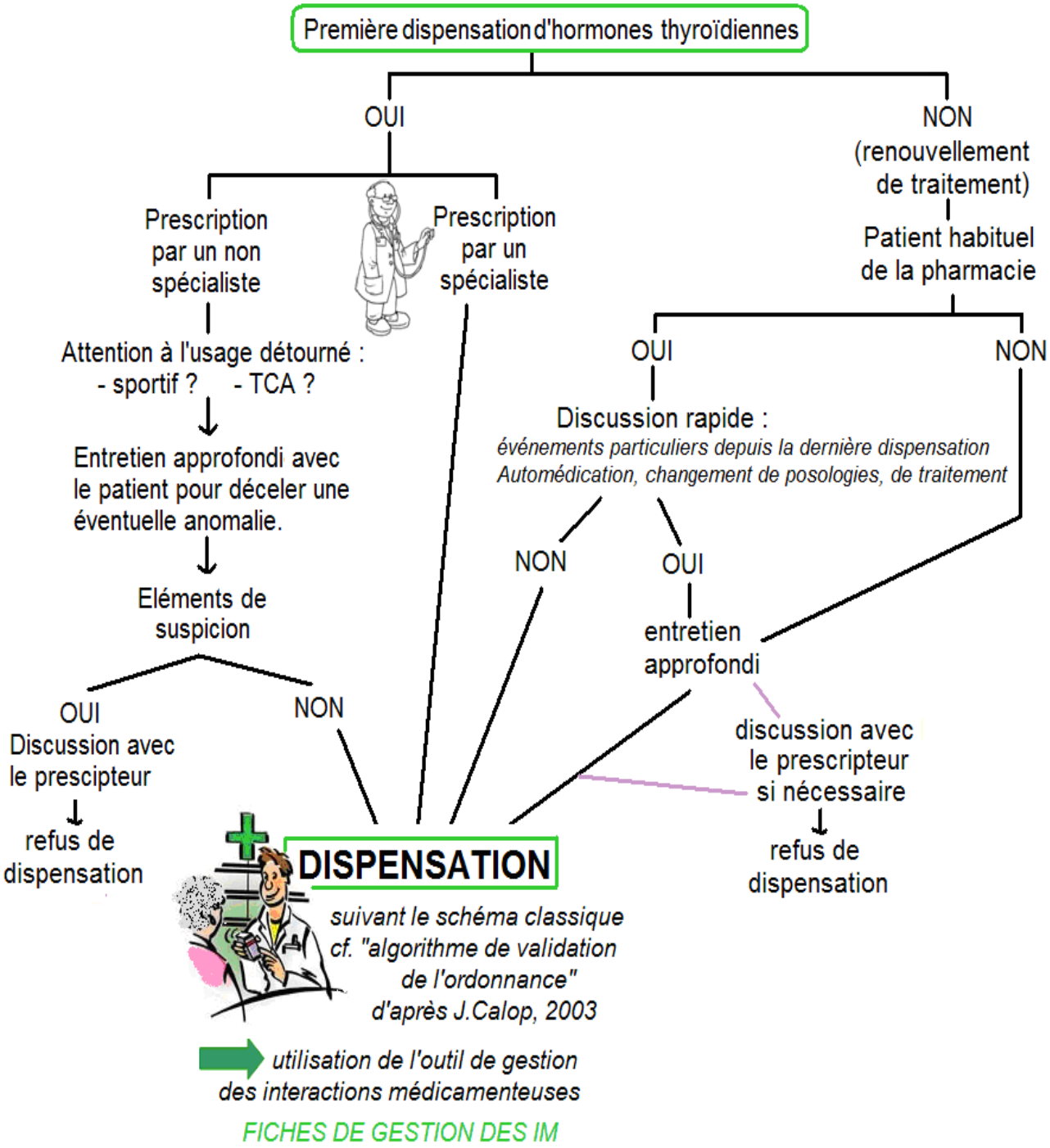


Figure 8 : Algorithme de décision spécifique à la dispensation des hormones thyroïdiennes

3.4 Outil d'aide à la gestion des interactions

3.4.1 Utilisation pratique

L'outil d'aide à la gestion des interactions se présente sous la forme de fiches permettant une interprétation rapide de l'interaction :

Numérotation de la fiche pour le classement

Classe thérapeutique pour un repérage rapide

Principe actif participant à l'interaction

Nom commercial

Aide-mémoire du mécanisme d'action du médicament

Analyse et proposition de gestion de l'interaction

FICHE N°1

Classe thérapeutique	ANTIACIDE		
Médicaments concernés	Hydroxyde d'aluminium et/ou Hydroxyde de magnésium	DOPS®, GASTROPAX®, HEPATOUM BRULURES D'ESTOMAC®, MAALOX MAUX D'ESTOMAC®, MARGA®, MOXYDAR®, MUPAX®, RENNIE®, ROCGEL®, XOLAAM®,... *La plupart de ces spécialités existent sous forme de comprimés à croquer/sucer et de suspension/solution buvable.*	Neutralisent l'acide et augmentent le pH gastrique, ce qui peut diminuer l'effet agressif de la pepsine qui dépend du pH. Se fixent également sur la pepsine et la neutralisent.

Nature de l'interaction :
Pharmacocinétique

Mécanisme de l'interaction :
Dans la lumière intestinale, les sels de métaux forment un complexe avec la lévothyroxine, empêchant ainsi son absorption digestive.

Conséquence de l'interaction :
L'efficacité thérapeutique de la lévothyroxine par voie orale est diminuée.
Cela peut se traduire sur le plan clinique par une persistance voire une aggravation des signes cliniques et biologiques de l'hypothyroïdie.

Conduite à tenir pour gérer cette interaction :
Il faut soigneusement éviter la prise concomitante par voie orale de sels de métaux et de lévothyroxine. Pour cela, il convient de différer d'au moins 4 heures la prise d'hydroxyde d'aluminium ou d'hydroxyde de magnésium et celle de lévothyroxine.

Suivi ultérieur :
Lors des dispensations suivantes, il faut s'assurer que le patient a bien compris et n'a pas oublié que la lévothyroxine et l'hydroxyde d'aluminium ou hydroxyde de magnésium ne doivent pas être pris par voie orale en même temps.

Figure 9 : modèle-type de fiche

Pour une utilisation optimale de cet outil, on retrouve sur une même fiche les médicaments regroupés par classes thérapeutiques, ce qui aboutit à un total de 23 fiches.

Pour être facilement utilisable par l'ensemble de l'équipe officinale, mais également pour être facilement transposable d'une officine à l'autre, le principe du livret, c'est-à-dire du support papier, a été retenu. Ainsi, chaque équipe est libre de décider si elle souhaite avoir un ou plusieurs exemplaires, accessible au comptoir ou dans le back-office, utilisé par les seuls pharmaciens ou par l'ensemble des personnels autorisés à dispenser des médicaments.

Chaque officine peut également ajuster cet outil à son propre stock médicamenteux. En effet, les noms de spécialités, lorsqu'il y en a plusieurs pour un même médicament, peuvent être adaptés aux marques utilisées par la pharmacie concernée.

Concernant l'ordre dans lequel sont rangées les fiches, il semble que deux modes de classements soient utilisables : le classement par sphère d'action (sphère digestive, sphère rhumatologique, sphère infectieuse…) ou le classement par ordre alphabétique des classes thérapeutiques.

Le classement par sphère d'action donne l'avantage de retrouver facilement une fiche après discussion avec le malade lorsque celui-ci vient demander conseil pour la prise d'un médicament hors prescription (par ex. : « j'ai des brûlures d'estomac en ce moment », « j'ai mal à la tête » ou encore « j'ai mal au dos »).

Par contre, ce classement semble moins adapté à la recherche d'un médicament lors de l'analyse d'une ordonnance et c'est là qu'on peut trouver le principal intérêt du classement par ordre alphabétique.

3.4.2 Utilisation des fiches

D'un point de vue pratique, l'utilisation de l'outil d'aide à la gestion des interactions se justifie dès lors qu'un traitement par hormones thyroïdiennes chez un patient est avéré. Il peut s'agir d'un patient venant avec une ordonnance contenant ce type de médicament, d'un patient pour lequel les antécédents médicamenteux sont connus ou d'un patient expliquant de lui-même qu'il prend ce type de traitement. L'équipe officinale doit bien connaître le nom des spécialités concernées pour utiliser l'outil dès qu'ils sont repérés : LEVOTHYROX®, L-THYROXINE SERB®, CYNOMEL®, EUTHYRAL® et TEATROIS®. Les fiches présentées par la suite ont été réalisées à partir des interactions médicamenteuses de la lévothyroxine (LEVOTHYROX® et L-THYROXINE SERB®). En effet, il s'agit de la forme d'hormones thyroïdiennes la plus utilisée en officine et les interactions médicamenteuses des autres formes d'hormones thyroïdiennes rejoignent celles présentées dans ce travail.

Par ailleurs, nous avons inséré dans cet outil une fiche relative à l'alimentation qui peut être source d'interaction avec un traitement par hormones thyroïdiennes. Cette fiche n'a pas valeur de conseil nutritionnel mais vise à donner des éléments d'orientation alimentaire dans le cadre d'une optimisation thérapeutique médicamenteuse.

De plus, certaines interactions n'ont pas fait l'objet de fiches dans cet outil car elles concernent des médicaments utilisés exclusivement en milieu hospitalier dans un contexte hyperspécialisé (hormone de croissance, kétamine) ou dans une situation d'urgence (amines vasopressives, etc…) pour lesquels le pharmacien officinal ne peut avoir une intervention utile et efficace.

Enfin, nous n'avons pas évoqué les interactions concernant des médicaments n'étant pas commercialisés en France (lovastatine, commercialisée aux Etats-Unis).

3.4.3 Fiches

FICHE n°1	ALIMENTATION
FICHE n°2	ANTIACIDES
FICHE n°3	ANTIBIOTIQUES
FICHE n°4	ANTICOAGULANTS
FICHE n°5	ANTICOAGULANTS ORAUX
FICHE n°6	ANTIDEPRESSEURS
FICHE n°7	ANTIDIABETIQUES ORAUX
FICHE n°8	ANTIEPILEPTIQUES
FICHE n°9	ANTIEPILEPTIQUES
FICHE n°10	ANTIFLATULENTS
FICHE n°11	ANTIFONGIQUES
FICHE n°12	ANTIHYPERTENSEURS DIURETIQUES
FICHE n°13	ANTIINFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS
FICHE n°14	ANTIPALUDIQUES
FICHE n°15	ANTIULCEREUX
FICHE n°16	HYPERCALCEMIANT
FICHE n°17	HYPOKALIEMIANT
FICHE n°18	HYPOLIPEMIANTS
FICHE n°19	HETEROSIDES CARDIOTONIQUES
FICHE n°20	INSULINES
FICHE n°21	PREPARATIONS MARTIALES
FICHE n°22	PRODUITS DE CONTRASTES RADIOLOGIQUES
FICHE n°23	SYMPATHOMIMETIQUES

FICHE N°1

ALIMENTATION

➔ ALIMENTS REDUISANT L'ABSORPTION DE LEVOTHYROXINE :

La consommation de certains aliments peut nuire à l'absorption de la lévothyroxine et nécessiter des ajustements de la dose.

Parmi ces aliments, on trouve :

- La farine de soja
- Les graines de coton
- Les noix
- Les produits contenant du calcium (penser aux produits enrichis en calcium : ex. jus d'orange…)
- Les fibres alimentaires

Ces aliments peuvent se lier à la lévothyroxine et réduire son absorption dans le tractus gastro-intestinal

FICHE N°2

Classe thérapeutique	ANTIACIDES		
Médicaments concernés	Hydroxyde d'aluminium et/ou Hydroxyde de magnésium	DOPS®, GASTROPAX®, HEPATOUM BRULURES D'ESTOMAC®, MAALOX MAUX D'ESTOMAC®, MARGA®, MOXYDAR®, MUPAX®, RENNIE®, ROCGEL®, XOLAAM®,... *La plupart de ces spécialités existent sous forme de comprimés à croquer/sucer et de suspension/solution buvable.*	Neutralisent l'acide et augmentent le pH gastrique, ce qui peut diminuer l'effet agressif de la pepsine qui dépend du pH. Se fixent également sur la pepsine et la neutralisent. (6)

Nature de l'interaction :
Pharmacocinétique

Mécanisme de l'interaction :
Dans la lumière intestinale, les sels de métaux forment un complexe avec la lévothyroxine, empêchant ainsi son absorption digestive.

Conséquence de l'interaction :
L'efficacité thérapeutique de la lévothyroxine par voie orale est diminuée.
Cela peut se traduire sur le plan clinique par une persistance voire une aggravation des signes cliniques et biologiques de l'hypothyroïdie.

Conduite à tenir pour gérer cette interaction :
Il faut soigneusement éviter la prise concomitante par voie orale de sels de métaux et de lévothyroxine. Pour cela, il convient de différer d'au moins 4 heures la prise d'hydroxyde d'aluminium ou d'hydroxyde de magnésium et celle de lévothyroxine.

Suivi ultérieur :
Lors des dispensations suivantes, il faut s'assurer que le patient a bien compris et n'a pas oublié que la lévothyroxine et l'hydroxyde d'aluminium ou hydroxyde de magnésium ne doivent pas être pris par voie orale en même temps.

FICHE N°3

Classe thérapeutique	ANTIBIOTIQUES		
Médicaments concernés	Rifampicine	RIFADINE®, RIMACTAN®	Cet antibiotique agit en formant un complexe stable avec l'ARN polymérase bactérienne.

Nature de l'interaction :
Pharmacocinétique

Mécanisme de l'interaction :
Cette molécule est inductrice enzymatique au niveau hépatique.

Conséquence de l'interaction :
Il va y avoir une métabolisation accrue de la lévothyroxine, entrainant une diminution de ses taux plasmatiques.

Conduite à tenir pour gérer cette interaction :
Tout va dépendre de l'indication du traitement par rifampicine :

- si le traitement est de courte durée, seule une surveillance clinique sera nécessaire dans un premier temps, s'il n'y a pas de complication.
- Par contre, si le traitement est instauré pour une longue période (par exemple dans le cas d'une prise en charge anti-tuberculeuse, où les durées de traitement se comptent en mois) il faudra à la fois assurer un suivi clinique mais aussi biologique, afin d'adapter les posologies de lévothyroxine.

Suivi ultérieur :
A l'arrêt du traitement antibiotique, il faudra être vigilant sur le plan clinique, et d'autant plus sur le plan biologique si la durée du traitement antimicrobien a été longue.

FICHE N°4

Classe thérapeutique	ANTICOAGULANTS		
Médicaments concernés	Héparines	CALCIPARINE®, HEPARINE SODIQUE CHOAY®, LOVENOX®, FRAXIPARINE®	Ces principes actifs agissent sur l'activité anti-Xa et anti-IIa, entrainant une inhibition de la cascade de la coagulation plasmatique.

Nature de l'interaction :
Pharmacocinétique

Mécanisme de l'interaction :
Les héparines sont susceptibles de causer une substitution du site de liaison aux protéines plasmatiques, augmentant ainsi la fraction de lévothyroxine libre.

Conséquence de l'interaction :
Cela peut aboutir à un surdosage en hormones thyroïdienne d'où un risque de majoration des effets indésirables mimant une hyperthyroïdie.

Conduite à tenir pour gérer cette interaction :
Il convient de discuter avec le prescripteur pour lui signaler l'interaction et la nécessité d'accentuer la surveillance des signes d'effets indésirables, d'autant plus si le patient est âgé et/ou à fort risque cardiovasculaire.
Il faut éventuellement envisager une diminution posologique de la lévothyroxine si des signes d'hyperthyroïdie se manifestent.

Suivi ultérieur :
En plus de la surveillance clinique accrue pendant l'administration conjointe d'héparine, il est souhaitable de réaliser des dosages plus fréquents de la T4L en vue d'une adaptation posologique.

FICHE N°5

Classe thérapeutique	ANTICOAGULANTS ORAUX	
Médicaments concernés	Dérivés coumariniques : - Acénocoumarol - SINTROM® - MINISINTROM® - Warfarine - COUMADINE® Dérivés de l'indanedione : - Fluindione - PREVISCAN®	Ces molécules agissent en inhibant la synthèse des facteurs de la coagulation qui sont vitamines K dépendant.

Nature de l'interaction : Pharmacodynamique

Mécanisme de l'interaction :
L'effet des anticoagulants oraux semble potentialisé par une augmentation du catabolisme des facteurs de coagulation vitamine K dépendant sous l'action des hormones thyroïdiennes.

Conséquence de l'interaction :
Cette interaction entraîne une augmentation du risque hémorragique chez les patients recevant concomitamment hormones thyroïdiennes et anticoagulants oraux.

Conduite à tenir pour gérer cette interaction :
Il convient d'augmenter la fréquence de contrôle de l'INR et d'adapter la posologie d'anticoagulant oral pour respecter la zone cible d'INR.

Suivi ultérieur :
Refaire un contrôle rapproché de l'INR à chaque modification posologique des hormones thyroïdiennes ou variation des marqueurs de la fonction thyroïdienne.

FICHE N°6

Classe thérapeutique	ANTIDEPRESSEURS (ATD)			
Médicaments concernés	ATD imipra-miniques	Amitryptilline Amoxapine Clomipramine Dosulépine Doxépine Imipramine Maprotiline Trimipramine	LAROXYL® DEFANYL® ANAFRANIL® PROTHIADEN® QUITAXON® TOFRANIL® LUDIOMYL® SURMONTYL®	Inhibition non sélective de la recapture pré-synaptique des monoamines.
	ISRS	Citalopram Escitalopram Fluoxétine Paroxétine Fluvoxamine Sertraline	SEROPRAM® SEROPLEX® PROZAC® DEROXAT® FLOXIFRAL® ZOLOFT®	Inhibition sélective de la recapture de la sérotonine.

Nature de l'interaction : Pharmacodynamique

Mécanisme de l'interaction :
Il se produit une potentialisation réciproque des effets des deux types de médicaments par une augmentation de la sensibilité des récepteurs adrénergiques.

Conséquence de l'interaction :
Il y a un risque d'augmentation des effets indésirables des 2 types de médicaments avec notamment un risque accru d'arythmie cardiaque et d'excitabilité du système nerveux central.
Le délai d'action des antidépresseurs tricycliques peut également être réduit.

Conduite à tenir pour gérer cette interaction :
Il convient de s'assurer que le patient consulte régulièrement son médecin traitant pour une surveillance cardiologique (ECG régulier) et neurologique. Il faut être particulièrement vigilant chez les patients présentant par ailleurs un trouble du rythme cardiaque ou des troubles neurologiques.

Suivi ultérieur :
Il faut interroger régulièrement le malade sur les modalités de son suivi cardiologique et neurologique (par son médecin traitant ou par un spécialiste).

FICHE N°7

Classe thérapeutique	ANTIDIABETIQUES ORAUX		
Médicaments concernés	**Biguanides :** Metformine	GLUCOPHAGE® STAGYD®	Inhibition de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse.
	Glinides : Répaglinide	NOVONORM®	Stimulation de la sécrétion d'insuline
	Sulfamides hypoglycémiants : Carbutamide Glibenclamide Glibornuride Gliclazide Glimépiride Glipizide	GLUCIDORAL® DAONIL® GLUTRIL® DIAMICRON® AMAREL® GLIBENESE®	Stimulation de la sécrétion d'insuline.
	Thiazolidinedione : Pioglitazone Rosiglitazone	ACTOS® AVANDIA®	Réduction de l'insulinorésistance des tissus périphériques
	Inh des αglucosidases : Acarbose Miglitol	GLUCOR® DIASTABOL®	Inhibition de l'absorption intestinale de glucose

Nature de l'interaction : Pharmacodynamique

Mécanisme de l'interaction :
La lévothyroxine, par son action métabolique et son action sur les catécholamines, est indirectement une hormone hyperglycémiante.

Conséquence de l'interaction :
Il y a une augmentation des besoins en médicament antidiabétique oral.

Conduite à tenir pour gérer cette interaction :
Il faut augmenter la fréquence des contrôles glycémiques pour adapter la posologie en antidiabétique au nouvel équilibre glycémique.

Suivi ultérieur :
Une surveillance étroite de l'équilibre glycémique est nécessaire chez le patient traité par antidiabétique oral dès qu'un traitement par lévothyroxine est instauré, modifié ou arrêté.

FICHE N°8

Classe thérapeutique	ANTIEPILEPTIQUES		
Médicaments concernés	**Hydantoïnes :** Phénytoïne Fosphénytoïne	DI-HYDAN®, DILANTIN® PRODILANTIN®	Ces molécules agissent en diminuant la diffusion des influx épileptogènes en stabilisant la membrane nerveuse par réduction de la concentration en sodium des cellules cérébrales (élève le rapport $\frac{Na_{extraCell.}}{Na_{intraCell.}}$).

Nature de l'interaction : Pharmacocinétique

Mécanisme de l'interaction :
Les hydantoïnes interagissent de deux manières avec la lévothyroxine :
- tout d'abord, elles entrainent une augmentation de la concentration en T4L par diminution de la fixation de la lévothyroxine aux protéines plasmatiques,
- mais elles entrainent par ailleurs une diminution des concentrations plasmatiques en lévothyroxine en raison de leur capacité d'induction de l'activité enzymatique microsomale hépatique.

Conséquence de l'interaction :
On ne peut présager de l'effet que les hydantoïnes produiront sur les taux de lévothyroxine circulant en raison de ces actions inverses.

Conduite à tenir pour gérer cette interaction :
Si l'instauration du traitement antiépileptique est antérieure à l'instauration de l'hormonothérapie substitutive, il n'y aura pas d'effet de cette interaction puisqu'elle sera prise en compte dès le début de la prise en charge hormonosubstitutive.
Par contre, si l'instauration du traitement antiépileptique est postérieure à l'hormonothérapie substitutive, il convient d'augmenter la fréquence des dosages de TSH et T4L afin de procéder à une éventuelle adaptation posologique.

Suivi ultérieur : En cas d'arrêt ou de changement du traitement antiépileptique, il faudra avoir une vigilance accrue tant sur le plan clinique que biologique.

FICHE N°9

Classe thérapeutique	ANTIEPILEPTIQUES		
Médicaments concernés	Carbamazépine	TEGRETOL®	Agit sur les canaux sodiques voltages dépendant et diminue la libération de glutamate, stabilise également les membranes neuronales.
	Phénobarbital	ALEPSAL®, APAROXAL® GARDENAL® KANEURON®	Le mécanisme d'action principal des barbituriques se fait sur le récepteur GABA A au niveau central, et renforcent ainsi l'activité inhibitrice du GABA.

Nature de l'interaction :
Pharmacocinétique

Mécanisme de l'interaction :
Ces molécules sont inductrices enzymatiques au niveau hépatique.

Conséquence de l'interaction :
Il va y avoir une métabolisation accrue de la lévothyroxine, entrainant une diminution de ses taux plasmatiques.

Conduite à tenir pour gérer cette interaction :
Si l'instauration du traitement antiépileptique est antérieure à l'instauration de l'hormonothérapie substitutive, il n'y aura pas d'effet de cette interaction puisqu'elle sera prise en compte dès le début de la prise en charge hormonosubstitutive.
Par contre, si l'instauration du traitement antiépileptique est postérieure à l'hormonothérapie substitutive, il convient d'augmenter la fréquence des dosages de TSH et T4L afin de procéder à une éventuelle adaptation posologique.

Suivi ultérieur : En cas d'arrêt ou de changement du traitement antiépileptique, il faudra avoir une vigilance accrue tant sur le plan clinique que biologique.

FICHE N°10

Classe thérapeutique	ANTIFLATULENTS		
Médicaments concernés	Siméticone	CARBOSYLANE®, CARBOSYMAG®, IMODIUMDUO®, IMONOGAS®, IMOSSELDUO®, SILIGAZ®, METEOSPASMYL®, METEOXANE®, POLYSILANE DELALANDE®,	Tensioactif pharmacologiquement inerte qui provoque la coalescence des bulles de gaz au niveau intestinal

Nature de l'interaction :
Pharmacocinétique

Mécanisme de l'interaction :
Dans la lumière intestinale, la siméticone se lie à la lévothyroxine, empêchant ainsi son absorption digestive.

Conséquence de l'interaction :
L'efficacité thérapeutique de la lévothyroxine par voie orale est diminuée.
Cela peut se traduire par une persistance voire une aggravation des signes cliniques et biologiques de l'hypothyroïdie.

Conduite à tenir pour gérer cette interaction :
Il faut soigneusement éviter la prise concomitante par voie orale de siméticone et de lévothyroxine. Pour cela, il convient de différer d'au moins 4 heures la prise de siméticone et celle de lévothyroxine.

Suivi ultérieur :
Lors des dispensations suivantes, il faut s'assurer que le patient a bien compris et n'a pas oublié que la lévothyroxine et les médicaments contenant de la siméticone ne doivent pas être pris par voie orale en même temps.

FICHE N°11

Classe thérapeutique	ANTIFONGIQUES		
Médicaments concernés	Griséofulvine	GRISEFULINE®	Inhibition de la synthèse des acides nucléiques des champignons.

Nature de l'interaction :
Pharmacocinétique

Mécanisme de l'interaction :
Cette molécule est inductrice enzymatique au niveau hépatique.

Conséquence de l'interaction :
Il va y avoir une métabolisation accrue de la lévothyroxine, entrainant une diminution de ses taux plasmatiques.

Conduite à tenir pour gérer cette interaction :
En général, un traitement par griséofulvine peut varier de 3 à 6 semaines. Il convient de signaler au prescripteur de faire une surveillance rapprochée de l'efficacité du traitement sur le plan clinique et biologique, surtout si la durée de prescription de l'antifongique s'avère être longue.

Suivi ultérieur :
Le traitement de griséofulvine étant de courte durée normalement, il n'y a pas lieu de procéder dans une utilisation classique a un suivi prolongé de cette interaction.

FICHE N°12

Classe thérapeutique	ANTIHYPERTENSEURS DIURETIQUES		
Médicaments concernés	Furosémide A dose > 80mg par voie IV	LASILIX®	Diurétique de l'anse : le furosémide entraine l'inhibition de la réabsorption du sodium (et du chlore) au niveau de la branche ascendante de Henlé

Nature de l'interaction :
Pharmacocinétique

Mécanisme de l'interaction :
Il est possible que le furosémide entraine une moindre fixation des hormones thyroïdiennes sur les protéines plasmatiques. La concentration en hormones thyroïdienne libre est alors augmentée.

Conséquence de l'interaction :
Cela peut aboutir à un surdosage en hormones thyroïdienne d'où un risque de majoration des effets indésirables mimant une hyperthyroïdie.

Conduite à tenir pour gérer cette interaction :
Il convient de discuter avec le prescripteur pour lui signaler l'interaction et la nécessité d'accentuer la surveillance des signes d'effets indésirables, d'autant plus si le patient est âgé et/ou à fort risque cardiovasculaire.
Il faut éventuellement envisager une diminution posologique de la lévothyroxine si des signes d'hyperthyroïdie se manifestent.

Suivi ultérieur :
En plus de la surveillance clinique accrue pendant l'administration conjointe de furosémide à de telles posologies, il est souhaitable de réaliser des dosages plus fréquents de la T4L en vue d'une adaptation posologique.

FICHE N°13

Classe thérapeutique	ANTI-INFLAMMATOIRE NON STEROÏDIEN		
Médicaments concernés	Acide niflumique	NIFLURIL®	Inhibition des cyclooxygénases entrainant une action anti-agrégat plaquettaire, antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire selon les doses utilisées.
	Phénylbutazone	BUTAZOLIDINE®	
	Salicylates > 2g/j	ASPEGIC® KARDEGIC®	

Nature de l'interaction :
Pharmacocinétique

Mécanisme de l'interaction :
Au niveau sanguin, la forte affinité pour les protéines plasmatiques des AINS précités entraîne une moindre fixation protéique de la lévothyroxine, entrainant une élévation passagère du taux de T4 libre.

Conséquence de l'interaction :
L'efficacité thérapeutique de la lévothyroxine par voie orale est augmentée. Cela peut se traduire par l'apparition de signes cliniques et biologiques d'hyperthyroïdie correspondant à un surdosage en lévothyroxine. Cependant, cette élévation est en générale transitoire car une régulation par la TSH entraîne un retour à l'euthyroïdie.

Conduite à tenir pour gérer cette interaction :
Il convient de discuter avec le prescripteur pour lui signaler l'interaction et la nécessité d'accentuer la surveillance des signes d'effets indésirables, d'autant plus si le patient est âgé et/ou à fort risque cardiovasculaire.
Il faut éventuellement envisager une diminution posologique de la lévothyroxine si des signes d'hyperthyroïdie se manifestent.

Suivi ultérieur :
En plus de la surveillance clinique accrue pendant l'administration conjointe d'AINS, il est souhaitable de réaliser des dosages plus fréquents de la T4L en vue d'une adaptation posologique.

FICHE N°14

<table>
<tr><td>Classe thérapeutique</td><td colspan="3">ANTIPALUDIQUE</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Médicaments concernés</td><td rowspan="2">Chloroquine</td><td>NIVAQUINE®</td><td rowspan="2">Action schizonticide</td></tr>
<tr><td rowspan="2">SAVARINE®</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Proguanil</td><td rowspan="2">PALUDRINE®
MALARONE®</td><td rowspan="2">Prodrogue dont le métabolite hépatique exerce une action schizonticide par inhibition de la dihydrofolate réductase.</td></tr>
</table>

Nature de l'interaction : Pharmacodynamique

Mécanisme de l'interaction :
Les antipaludiques précités entrainent une diminution des concentrations plasmatiques en lévothyroxine en raison de leurs propriétés d'induction enzymatique au niveau hépatique.

Conséquence de l'interaction :
Il y a un risque d'hypothyroïdie clinique.

Conduite à tenir pour gérer cette interaction :
Il convient de réaliser une surveillance de la TSH et des concentrations sériques de T3 et T4 et adaptation, si besoin, de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par l'antipaludique et après son arrêt. (9, 11)

Suivi ultérieur :
Il faudra sensibiliser le patient à cette interaction s'il est amené à refaire des voyages en zone d'endémie palustre et à prendre de nouveau une chimioprophylaxie qui pourrait entrainer de nouvelles modifications de son équilibre thyroïdien.

FICHE N°15

Classe thérapeutique	ANTIULCEREUX		
Médicaments concernés	Sucralfate	ULCAR®	Le sucralfate présente 3 types de propriétés : - Protection mécanique, - Action anti-pepsine et anti-sels biliaires, - Stimulation des facteurs de protection physiologique de la muqueuse gastroduodénale (prostaglandines endogènes, mucus , bicarbonates)

Nature de l'interaction :
Pharmacocinétique

Mécanisme de l'interaction :
Dans la lumière intestinale, le sucralfate et la thyroxine se lient et forment un complexe, empêchant ainsi l'absorption digestive.

Conséquence de l'interaction :
L'efficacité thérapeutique de la lévothyroxine par voie orale est diminuée.
Cela peut se traduire sur le plan clinique par une persistance voire une aggravation des signes cliniques et biologiques de l'hypothyroïdie.

Conduite à tenir pour gérer cette interaction :
Il faut soigneusement éviter la prise concomitante par voie orale de médicaments renfermant du sucralfate et de la lévothyroxine. Pour cela, il convient de différer d'au moins 4 heures la prise de sucralfate et celle de lévothyroxine.

Suivi ultérieur :
Lors des dispensations suivantes, il faut s'assurer que le patient a bien compris et n'a pas oublié que la lévothyroxine et les médicaments contenant du sucralfate ne doivent pas être pris par voie orale en même temps.

FICHE N°16

Classe thérapeutique	HYPERCALCEMIANT		
Médicaments concernés	Carbonate de calcium	CACIT®, CALCIDIA®, CALCIDOSE®, CALCIPRAT®, CALCOS®, CALPEROS®, CALTRATE®, EUCALCIC®, FIXICAL®, FORCICAL®, GASTROPAX®, GAVISCON MENTHE®, IDEOS®, KAOBROL®, MARGA®, OROCAL®, OSSEANS®, OSTEOCAL®, PEPCIDDUO®, PERICAL®,	Apport de calcium exogène pour corriger les carences.

Nature de l'interaction :
Pharmacocinétique

Mécanisme de l'interaction :
Dans la lumière intestinale, le carbonate de calcium se lie à la lévothyroxine, empêchant ainsi son absorption digestive.

Conséquence de l'interaction :
L'efficacité thérapeutique de la lévothyroxine par voie orale est diminuée.
Cela peut se traduire par une persistance voire une aggravation des signes cliniques et biologiques de l'hypothyroïdie.

Conduite à tenir pour gérer cette interaction :
Il faut soigneusement éviter la prise concomitante par voie orale de substance contenant du carbonate de calcium et de lévothyroxine. Pour cela, il convient de différer d'au moins 4 heures la prise de telles substances et celle de lévothyroxine.

Suivi ultérieur :
Lors des dispensations suivantes, il faut s'assurer que le patient a bien compris et n'a pas oublié que la lévothyroxine et les médicaments contenant du carbonate de calcium ne doivent pas être pris par voie orale en même temps.

FICHE N°17

Classe thérapeutique	HYPOKALIEMIANT		
Médicament concerné	Polystyrène sulfonate de sodium	KAYEXALATE®	Le polystyrène sulfonate de sodium est une résine échangeuse de cations. Son affinité pour l'ion potassium est très supérieure à celle qu'il a pour l'ion sodium. De ce fait, en contact avec le côlon, il libère ses ions sodium pour fixer les ions potassium qui se trouveront ainsi éliminés par les fèces.

Nature de l'interaction :
Pharmacocinétique

Mécanisme de l'interaction :
Dans la lumière intestinale, la résine échangeuse de cation forme un complexe avec la lévothyroxine, empêchant ainsi son absorption digestive.

Conséquence de l'interaction :
L'efficacité thérapeutique de la lévothyroxine par voie orale est diminuée.
Cela peut se traduire par une persistance voire une aggravation des signes cliniques et biologiques de l'hypothyroïdie.

Conduite à tenir pour gérer cette interaction :
Il faut soigneusement éviter la prise concomitante par voie orale de KAYEXALATE® et de lévothyroxine. Pour cela, il convient de différer d'au moins 4 heures la prise de KAYEXALATE® et celle de lévothyroxine.

Suivi ultérieur :
Lors des dispensations suivantes, il faut s'assurer que le patient a bien compris et n'a pas oublié que la lévothyroxine et les médicaments contenant de la KAYEXALATE® ne doivent pas être pris par voie orale en même temps.

FICHE N°18

Classe thérapeutique	HYPOLIPEMIANT		
Médicaments concernés	cholestyramine	QUESTRAN®	Résine possédant une forte affinité pour les acides biliaires qui les fixe sous forme d'un complexe insoluble, inhibant ainsi leur cycle entérohépatique et augmentant leur élimination fécale.
	colestipol	- ATU nominative en France - COLESTID®, LESTID®	

Nature de l'interaction :
Pharmacocinétique

Mécanisme de l'interaction :
Dans la lumière intestinale, la cholestyramine ou le colestipol se lient à la lévothyroxine, empêchant ainsi son absorption digestive.

Conséquence de l'interaction :
L'efficacité thérapeutique de la lévothyroxine par voie orale est diminuée.
Cela peut se traduire par une persistance voire une aggravation des signes cliniques et biologiques de l'hypothyroïdie.

Conduite à tenir pour gérer cette interaction :
Il faut soigneusement éviter la prise concomitante par voie orale de cholestyramine ou de colestipol et de lévothyroxine. Pour cela, il convient de différer d'au moins 4 heures la prise de siméticone et celle de lévothyroxine.

Suivi ultérieur :
Lors des dispensations suivantes, il faut s'assurer que le patient a bien compris et n'a pas oublié que la lévothyroxine et les médicaments contenant de la siméticone ne doivent pas être pris par voie orale en même temps.

FICHE N°19

Classe thérapeutique	HETEROSIDES CARDIOTONIQUES		
Médicaments concernés	Digoxine	DIGOXINE NATIVELLE®, HEMIGOXINE NATIVELLE®	La digoxine augmente la contractilité myocardique et ralentit la conduction dans le noeud auriculoventriculaire (NAV), à l'origine du ralentissement des tachycardies supraventriculaires par réduction du nombre d'influx qui traversent le NAV.

Nature de l'interaction : Pharmacocinétique.

Mécanisme de l'interaction :

Les taux plasmatiques de glucosides digitaliques peuvent diminuer lors du passage de l'hypothyroïdie à l'euthyroïdie.

Conséquence de l'interaction :

L'effet thérapeutique des glucosides digitaliques peut être réduit.

Conduite à tenir pour gérer cette interaction :

Il convient de faire une surveillance cardiaque renforcée pour ce type de patient à haut risque cardiaque. De plus, le suivi thérapeutique pharmacologique de la digoxine doit être plus soutenu, les dosages plasmatiques doivent être réalisés plus fréquemment.

Suivi ultérieur :

La prescription conjointe de ces deux médicaments est en générale de longue durée. Il convient de s'assurer au près du patient qu'un suivi thérapeutique pharmacologique régulier est fait et que les posologies prescrites prennent en compte ces dosages.

FICHE N°20

Classe thérapeutique	INSULINES		
Médicaments concernés	*Tous les types d'insulines*	ACTRAPID®, APIDRA®, INSULATARD®, INSUPLANT®, NOVOMIX®, NOVORAPID®, UMULINE®	L'insuline se lie aux récepteurs des cellules adipeuses et musculaires, ce qui facilite l'entrée du glucose dans ces cellules. Son effet hypoglycémiant est également dû à l'inhibition simultanée de la production hépatique de glucose.

Nature de l'interaction : Pharmacodynamique

Mécanisme de l'interaction :
La lévothyroxine, par son action métabolique et son action sur les catécholamines, est indirectement une hormone hyperglycémiante.

Conséquence de l'interaction :
Il y a une augmentation des besoins en insuline.

Conduite à tenir pour gérer cette interaction :
Il faut augmenter la fréquence des contrôles glycémiques pour adapter la posologie en insuline au nouvel équilibre glycémique.

Suivi ultérieur :
Une surveillance étroite de l'équilibre glycémique est nécessaire chez le patient sous insulinothérapie dès qu'un traitement par lévothyroxine est instauré, modifié ou arrêté.

FICHE N°21

Classe thérapeutique	PREPARATIONS MARTIALES		
Médicaments concernés	Sels de fer	ASCOFER®, CARENCYL®, ELEVIT VIT B9®, FUMAFER®, INOFER®, TARDYFERON®, TIMOFEROL®	Apport de fer exogène pour corriger les carences.

Nature de l'interaction :
Pharmacocinétique

Mécanisme de l'interaction :
Dans la lumière intestinale, il se forme un complexe avec le fer et la lévothyroxine, non absorbable par voie intestinale.

Conséquence de l'interaction :
L'efficacité thérapeutique de la lévothyroxine par voie orale est diminuée.
Cela peut se traduire par une persistance voire une aggravation des signes cliniques et biologiques de l'hypothyroïdie.

Conduite à tenir pour gérer cette interaction :
Il faut soigneusement éviter la prise concomitante par voie orale de sels de fer et de lévothyroxine. Pour cela, il convient de différer d'au moins 4 heures la prise de sels de fer et celle de lévothyroxine.

Suivi ultérieur :
Lors des dispensations suivantes, il faut s'assurer que le patient a bien compris et n'a pas oublié que la lévothyroxine et les médicaments contenant des sels de fer qui peuvent lui être prescrit ne doivent pas être pris par voie orale en même temps.

FICHE N°22

Classe thérapeutique	PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES		
Médicaments concernés	^{123}I	IODURE 123I DE SODIUM CIS BIO INTERNATIONAL®	Produits radioactifs permettant de réaliser une scintigraphie thyroïdienne.
	^{131}I	IODURE 131I DE SODIUM CIS BIO INTERNATIONAL®	
	^{99m}Tc	ELUMATIC III GENERATEUR®	

Nature de l'interaction : Pharmacodynamique

Mécanisme de l'interaction :
Les hormones thyroïdiennes exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de TSH ce qui a pour effet de freiner la captation des iodures au niveau thyréocytaire et donc la fixation des produits radioactifs.

Conséquence de l'interaction :
La réduction du captage des isotopes radioactifs peut diminuer la qualité de la scintigraphie.

Conduite à tenir pour gérer cette interaction :
Il est indispensable de suspendre la prise de produits de substitution hormonale à visée thyroïdienne 2 à 6 semaines avant l'administration des produits de contraste. (19)
Il faut s'assurer que le prescripteur et le scintigraphiste sont prévenus de la prise d'hormones thyroïdiennes.

Suivi ultérieur :
Il convient de s'assurer que le patient a bien interrompu son traitement avant que la scintigraphie ne soit réalisée.

FICHE N°23

Classe thérapeutique	SYMPATHOMIMETIQUES		
Médicaments concernés	Midodrine	GUTRON®	Traite l'hypotension orthostatique par un effet α adrénergique.

Nature de l'interaction : Pharmacodynamique

Mécanisme de l'interaction :
Il existe une potentialisation réciproque des sympathomimétiques et de la lévothyroxine par l'effet stimulateur du système adrénergique de la lévothyroxine mais également par ses autres effets métaboliques.

Conséquence de l'interaction :
Chez un patient atteint d'une coronaropathie, l'utilisation concomitante d'un sympathomimétique et de lévothyroxine majore le risque de décompensation d'une insuffisance coronarienne.

Conduite à tenir pour gérer cette interaction :
Chez un patient recevant un traitement sympathomimétique, il convient de l'interroger sur ses antécédents cardiovasculaires afin de le sensibiliser à la nécessité d'un suivi rapproché en cas de coronaropathie sous-jacente.

Suivi ultérieur :
Il faut s'assurer que le patient a bien un suivi cardiologique et que les spécialistes concernés connaissent l'existence du traitement par lévothyroxine.

3.4.4 Documentation patient

A l'issue d'une dispensation médicamenteuse au cours de laquelle le pharmacien a pu apporter des conseils en rapport avec un traitement par hormones thyroïdiennes, il est possible de remettre au patient un document écrit permettant de synthétiser et de vulgariser les éléments d'information importants.

L'objectif de ce document n'est pas de remplacer la notice des médicaments concernés ni de faire œuvre pédagogique mais simplement de laisser une trace écrite de l'échange ayant eu lieu entre le malade et son pharmacien, afin de valoriser l'intervention de ce dernier et de contribuer à l'observance.

Fiche destinée à l'information du patient

Intérêt du traitement

Ce médicament vous a été prescrit par votre médecin car votre thyroïde (glande située au niveau de la gorge) ne synthétise pas assez d'hormones thyroïdiennes.

Ce manque d'hormones entraine les conséquences suivantes, que vous connaissez probablement : de la frilosité, une prise de poids, de la constipation, un manque d'entrain, parfois même des signes de dépression. Votre organisme tourne en quelque sorte « au ralenti ».

L'intérêt des hormones thyroïdiennes est de pallier à ce déficit, en ramenant les taux d'hormones de votre organisme à des valeurs normales, pour que les signes cités plus haut disparaissent.

Il est également possible que votre médecin vous ait prescrit ce traitement en l'absence des signes ci-dessus mais parce que vos examens biologiques montrent une défaillance de votre thyroïde. Il s'agit alors de traiter cette situation avant qu'elle ne puisse avoir des conséquences plus graves

Tampon

de la pharmacie

Les effets indésirables des médicaments contenant des hormones thyroïdiennes

Comme tout médicament, des effets indésirables peuvent survenir. Ils peuvent se manifester sous forme d'accélérations des battements cardiaques, d'excitabilité, de difficulté à dormir, de tremblements, de sensation de chaleur exagérée. Parfois, un amaigrissement rapide peut s'observer. Ces effets indésirables peuvent également se révéler par des diarrhées.
Si vous ressentez un de ces signes, contacter immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Les éléments sur lesquels vous devez être vigilants

Les médicaments contenant des hormones thyroïdiennes interagissent avec de nombreux autres traitements, y compris des médicaments fréquemment retrouvés dans l'armoire à pharmacie familiale.

- Il est donc indispensable de signaler à votre médecin et à votre pharmacien, ainsi qu'à tout autre professionnel de santé que vous êtes amené à consulter, que vous êtes sous hormones thyroïdiennes afin qu'il puisse adopter les bonnes mesures vous concernant.

- De même, il est préférable d'éviter l'automédication, c'est-à-dire le fait de prendre des médicaments de votre propre chef, et de bien suivre les conseils de votre pharmacien ou la prescription de votre médecin.

Figure 10. Fiche de synthèse destinée au patient

THESE SOUTENUE PAR : Edouard AMBERT

TITRE : Hypothyroïdie : conseil et délivrance à l'officine

Conclusion

Ce travail nous a permis de constater que la prise en charge de l'hypothyroïdie, apparaissant initialement très simple et sans nécessité d'une grande implication du pharmacien officinal, est en réalité un domaine dans lequel ce dernier doit pleinement développer sa fonction de professionnel de santé spécialiste du médicament. En effet, nous avons pu voir que l'hypothyroïdie est une pathologie fréquemment rencontrée en officine, que son traitement repose essentiellement sur des médicaments et que ceux-ci sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Le pharmacien officinal a ainsi une position préférentielle pour optimiser la prise en charge, dans l'intérêt du malade.

Ainsi, c'est dans cette optique que nous avons proposé l'utilisation d'un outil pouvant d'une part valoriser l'intervention pharmaceutique auprès du malade et d'autre part formaliser l'activité de gestion des interactions médicamenteuses auprès de l'ensemble de l'équipe officinale. Il s'agit non seulement de faire prendre conscience à cette dernière que son intervention dans l'optimisation des traitements doit être systématique, performante et calibrée mais également de faire comprendre au patient qu'il peut compter sur son pharmacien officinal pour l'accompagner dans la prise en charge d'une pathologie chronique.

La forme proposée pour cet outil nous a semblé la plus apte à une utilisation quotidienne, aisément transposable d'un professionnel à l'autre, d'une équipe à l'autre. Le fond, quant à lui, a fait l'objet de choix basés sur l'activité officinale courante. Bien que se

voulant le plus exhaustif possible, il reste ouvert à réflexion et améliorations et devra subir les mises à jour inéluctables et inhérentes à tout travail dans le domaine thérapeutique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le

LE DOYEN	LE PRESIDENT DE THESE
R. GRILLOT	D. GODIN-RIBUOT

Bibliographie

Ouvrages ou chapitres d'ouvrage :

1. AVISSE C., FLAMENT J.B., DELATTRE J.F. La glande thyroïde : anantomie. *In* : LECLERE J., ORGIAZZI J., ROUSSET B., SCHLIENGER J.L., WEMEAU J.L., *La Thyroïde : des concepts à la pratique clinique,* 2ème édition, Elsevier, Amsterdam, 2001 : 7-11.

2. BACHELOT A., GERSON M., TROPEANO A.I. et al. Hypothyroïdie de l'adulte. *In* : CAULIN C. et al. *Recommandations et pratique,* 2ème édition, Vidal, Issy-les-Moulineaux, 2007 : 616-621.

3. BALDET L., JAFFIOL C. Hypothyroïdie de l'adulte. *In* : LECLERE J., ORGIAZZI J., ROUSSET B., SCHLIENGER J.L., WEMEAU J.L., *La Thyroïde : des concepts à la pratique clinique,* 2ème édition, Elsevier, Amsterdam, 2001 : 440-447.

4. BERGER-DUTRIEUX N. Histologie de la thyroïde. *In* : LECLERE J., ORGIAZZI J., ROUSSET B., SCHLIENGER J.L., WEMEAU J.L., *La Thyroïde : des concepts à la pratique clinique,* 2ème édition, Elsevier, Amsterdam, 2001 : 11-14.

5. HENNEN G. La glande thyroïde. *In* : HENNEN G. *Endocrinologie,* De Boeck Université, Paris, 2001 : 229-276.

6. PAGE C., CURTIS M.J., SUTTER M.C. et al. *Pharmacologie intégrée,* 1ère édition, De Boeck Université, Paris, 1997.

7. PIKETTY M.L. Physiologie de la thyroïde. *In* : VAUBOURDOLLE M. et al. *Biochimie structurale métabolique et clinique,* 2ème édition, Groupe Liaisons Santé, Rueil-Malmaison, 2001 : 569-585.

Articles de périodiques :

8. AACE Thyroid Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for Clinical Practice for the Evaluation and Treatment of Hyperthyroidism and Hypothyroidism.

Endocrine Practice, 2002, **8** : 457-469.

9. DEBUSSCHE X. Diminution de l'effet substitutif thyroidien par Levothyrox après séjours répétés à Madagascar : un effet du Proguanil ?.

Diabetes & Metabolism, 2007, **33** : 145.

10. FRIIS T., PEDERSEN L.R. Serum lipids in hyper and hypothyroidism before and after treatment.

ClinChim Acta., 1987, 162 : 155.

11. MUNERA Y., HUGUES F.C., LE JEUNNE C. et al. Interaction of thyroxine sodium with antimalarial drugs.

BMJ, 1997, 314 : 1593.

12. TORRES C.F., MOXLEY R.T. Hypothyroid neuropathy and myopathy : clinical and electrodiagnostic longitudinal findings.

J Neurol., 1990, **237** : 271.

13. VAN DYCK P., CHADBAND R., CHAUDARY B. et al. Sleep apnea, sleep disorders and hypothyroidism.

Am J Med Sci., 1989, **298** : 119.

14. VANDERPUMP M.P.J., TUNBRIDGE W.M.G., FRENCH J.M. et al. The incidence of thyroid disorders in the community : a twenty-year follow-up of the Whickham survey.

Clin Endocrinol., 1995, **43** : 55-68.

15. WEMEAU J.L. Adult hypothyroidism

Rev Prat., 2002, **52** : 423-426.

Etudes :

16. Diagnostic et surveillance biologiques de l'hypothyroïdie de l'adulte. **Recommandations ANAES 1998**.

17. Monographie du SYNTHROID®. Laboratoire ABBOTT, Saint-Laurent, 2008.

Sites internet :

18. Site web de l'INRS – URL :

http://www.inrs.fr/htm/thiocyanates_urinaires.html - septembre 2008

19. Répertoire des spécialités pharmaceutiques de l'AFSSaPS.

Site web de l'AFSSaPS – URL :

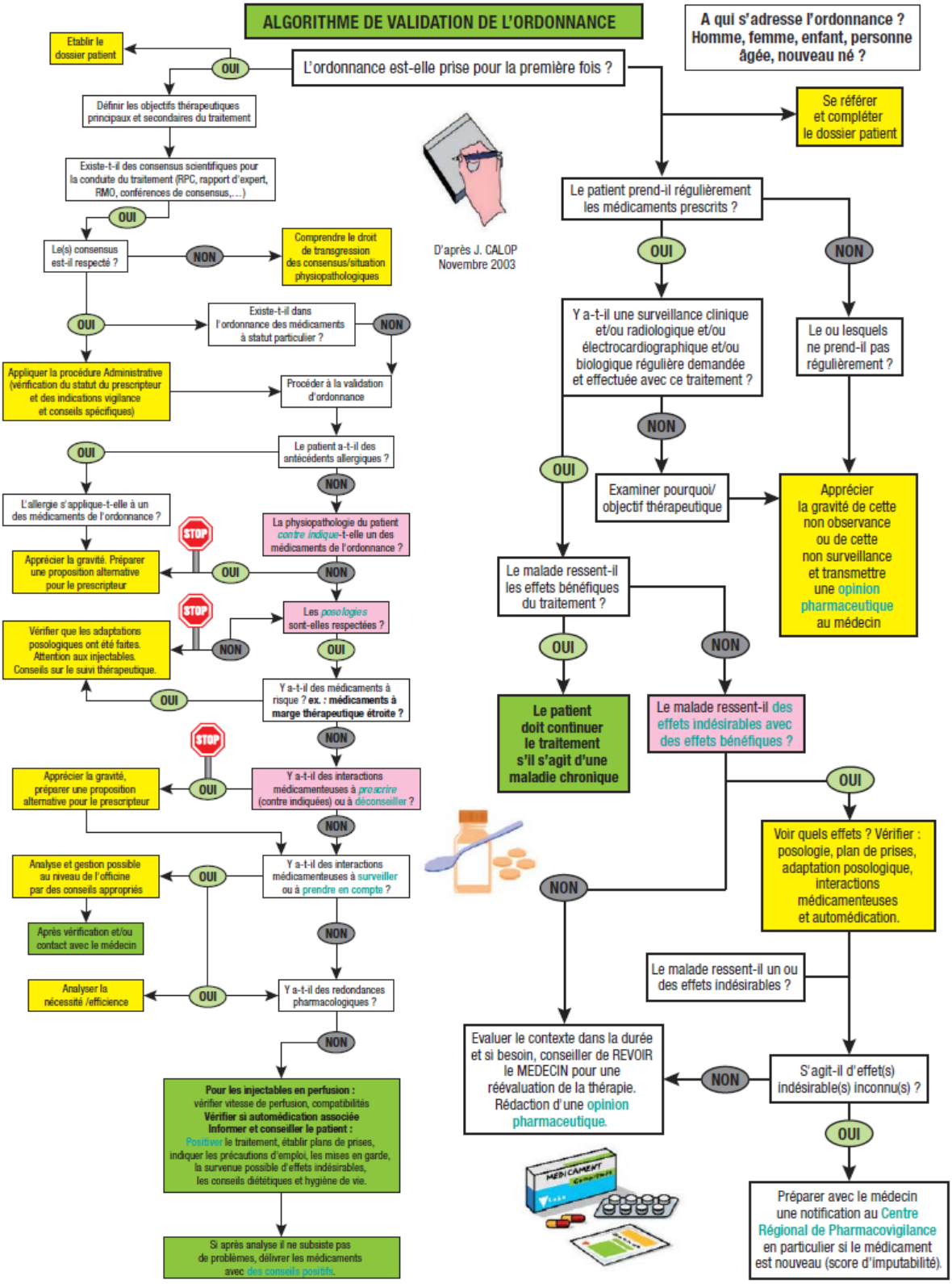
http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/index.php

Organismes :

20. Centre Régional de Pharmacovigilance de Grenoble – Dr. M. MALLARET

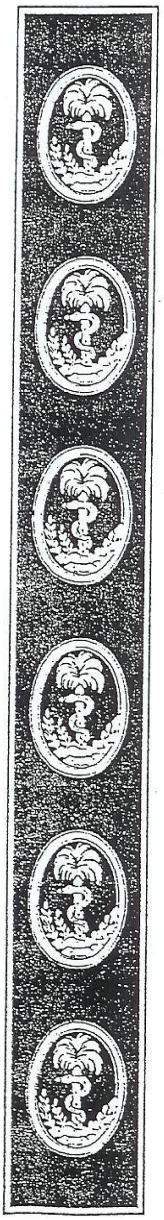
Centre Hospitalier et Universitaire de Grenoble.

ANNEXE 1


ALGORITHME DE VALIDATION DE L'ORDONNANCE
A qui s'adresse l'ordonnance ? Homme, femme, enfant, personne âgée, nouveau né ?
L'ordonnance est-elle prise pour la première fois ?
OUI
Etablir le dossier patient
Définir les objectifs thérapeutiques principaux et secondaires du traitement
Existe-t-il des consensus scientifiques pour la conduite du traitement (RPC, rapport d'expert, RMO, conférences de consensus,...)
OUI
Le(s) consensus est-il respecté ?
NON
Comprendre le droit de transgression des consensus/situation physiopathologiques
OUI
Existe-t-il dans l'ordonnance des médicaments à statut particulier ?
NON
Appliquer la procédure Administrative (vérification du statut du prescripteur et des indications vigilance et conseils spécifiques)
Procéder à la validation d'ordonnance
Le patient a-t-il des antécédents allergiques ?
OUI
L'allergie s'applique-t-elle à un des médicaments de l'ordonnance ?
Apprécier la gravité. Préparer une proposition alternative pour le prescripteur
STOP
OUI
NON
La physiopathologie du patient contre indique-t-elle un des médicaments de l'ordonnance ?
NON
Les posologies sont-elles respectées ?
STOP
NON
Vérifier que les adaptations posologiques ont été faites. Attention aux injectables. Conseils sur le suivi thérapeutique.
OUI
Y a-t-il des médicaments à risque ? ex. : médicaments à marge thérapeutique étroite ?
OUI
NON
STOP
OUI
Apprécier la gravité, préparer une proposition alternative pour le prescripteur
Y a-t-il des interactions médicamenteuses à proscrire (contre indiquées) ou à déconseiller ?
NON
Y a-t-il des interactions médicamenteuses à surveiller ou à prendre en compte ?
OUI
Analyse et gestion possible au niveau de l'officine par des conseils appropriés
Après vérification et/ou contact avec le médecin
NON
Y a-t-il des redondances pharmacologiques ?
OUI
Analyser la nécessité /efficience
NON
Pour les injectables en perfusion : vérifier vitesse de perfusion, compatibilités
Vérifier si automédication associée
Informer et conseiller le patient :
Positiver le traitement, établir plans de prises, indiquer les précautions d'emploi, les mises en garde, la survenue possible d'effets indésirables, les conseils diététiques et hygiène de vie.
Si après analyse il ne subsiste pas de problèmes, délivrer les médicaments avec des conseils positifs.
D'après J. CALOP
Novembre 2003
Se référer et compléter le dossier patient
Le patient prend-il régulièrement les médicaments prescrits ?
OUI
NON
Y a-t-il une surveillance clinique et/ou radiologique et/ou électrocardiographique et/ou biologique régulière demandée et effectuée avec ce traitement ?
Le ou lesquels ne prend-il pas régulièrement ?
NON
OUI
Examiner pourquoi/ objectif thérapeutique
Apprécier la gravité de cette non observance ou de cette non surveillance et transmettre une opinion pharmaceutique au médecin
Le malade ressent-il les effets bénéfiques du traitement ?
OUI
NON
Le patient doit continuer le traitement s'il s'agit d'une maladie chronique
Le malade ressent-il des effets indésirables avec des effets bénéfiques ?
OUI
Voir quels effets ? Vérifier : posologie, plan de prises, adaptation posologique, interactions médicamenteuses et automédication.
NON
Le malade ressent-il un ou des effets indésirables ?
S'agit-il d'effet(s) indésirable(s) inconnu(s) ?
NON
Evaluer le contexte dans la durée et si besoin, conseiller de REVOIR le MEDECIN pour une réévaluation de la thérapie. Rédaction d'une opinion pharmaceutique.
OUI
Préparer avec le médecin une notification au Centre Régional de Pharmacovigilance en particulier si le médicament est nouveau (score d'imputabilité).
MEDICAMENT

Faculté de Pharmacie de Grenoble

Serment des Apothicaires



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les moeurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Edouard AMBERT

Titre de la thèse : HYPOTHYROÏDIE : CONSEIL ET DELIVRANCE A L'OFFICINE

Résumé de la thèse :

L'hypothyroïdie est une affection de longue durée, fréquemment rencontrée en officine, sa prise en charge est bien connue et maitrisée. Cette dernière nécessite l'utilisation de médicaments contenant des hormones thyroïdiennes. Le rôle du pharmacien d'officine se limite trop souvent à de simples conseils sur les modalités de prise par exemple alors qu'il existe de nombreuses interactions médicamenteuses. Ce travail de thèse a été réalisé dans le but de valoriser l'intervention pharmaceutique auprès du malade et de mettre en place un outil d'aide à la gestion des interactions médicamenteuses auprès de l'équipe officinale. Cet outil doit permettre de faire prendre conscience à l'équipe officinale de son rôle essentiel et de montrer au patient qu'il peut compter sur cette dernière.

Mots-clés :

Interactions médicamenteuses, fiches, Lévothyrox®, rôle du pharmacien

Thèse soutenue le 15 janvier 2010 devant un jury composé par :
Mme Diane Godin-Ribuot, président de thèse
M. Patrice Faure, directeur de thèse
M. Denis Monneret
Mme Régine Le Roy

Adresse : Edouard AMBERT, 8 rue Jean Macé 38000 Grenoble
Adresse internet : edouardambert@msn.com