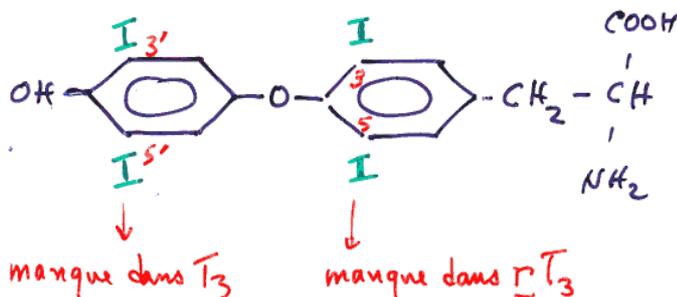


## Structure et synthèse des hormones thyroïdiennes

### 1. Chimie

3,5,3',5'-tétraiodothyronine = Thyroxine = T<sub>4</sub>

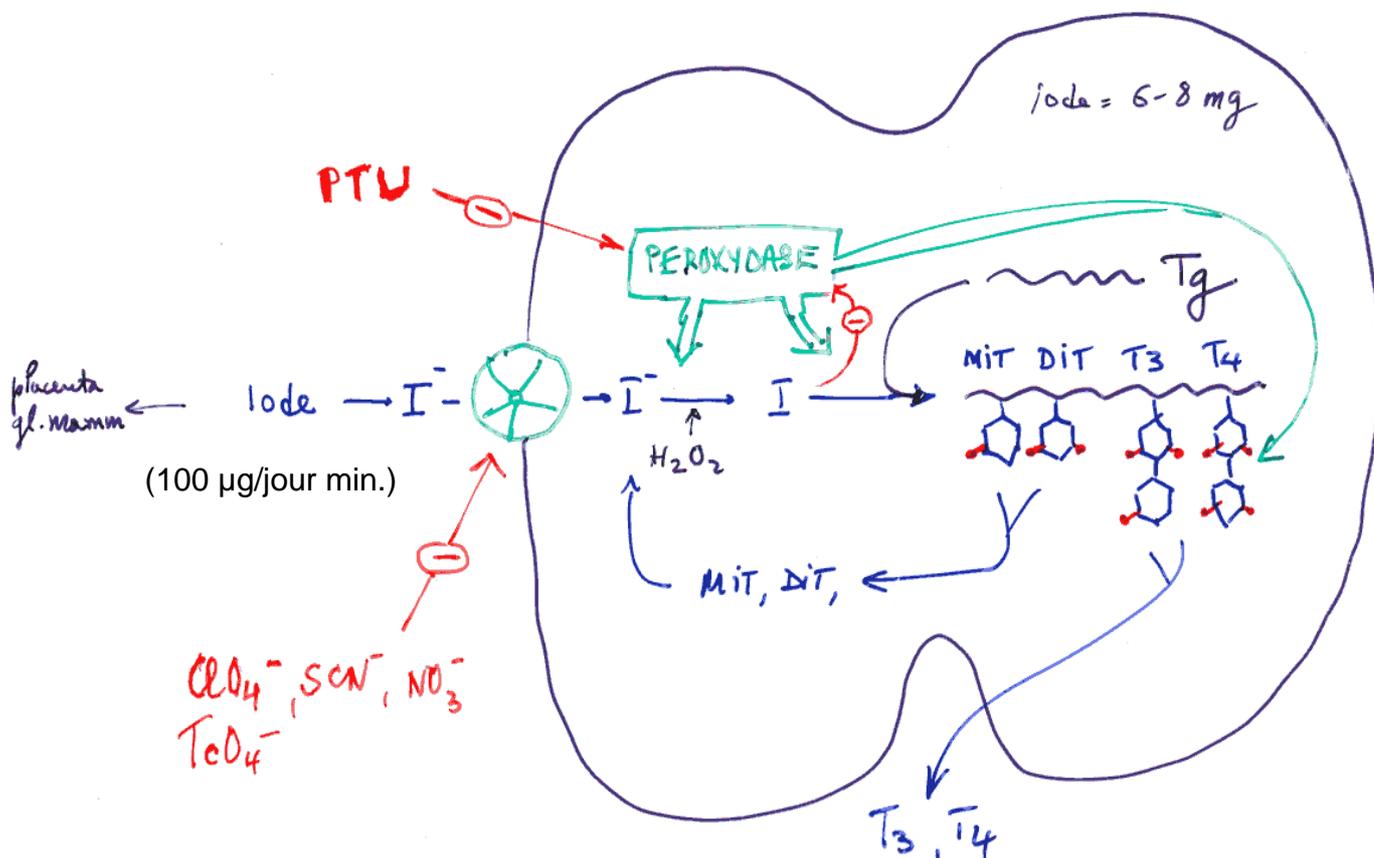
(isomère L)



Thyronine = 2 Tyrosines

- (- poudre de thyroïde (porc) THYRANON<sup>R</sup>
  - activ. variable : 65 mg (1 gr<sub>g</sub>) ≈ 100 γ T<sub>4</sub>
  - (- Thyroglobuline (cher, pas meilleur) PROLOID<sup>R</sup>
  - (- T<sub>3</sub> LIOTHYRONINE CYTOMEL<sup>R</sup>
  - - T<sub>4</sub> LEVO THYROXINE ELTHYRON<sup>R</sup>, EUTHYROX<sup>R</sup>
  - T<sub>3</sub> + T<sub>4</sub> (rapport physiol 1:4) NOVOTHYRAL<sup>R</sup>
- pas en B

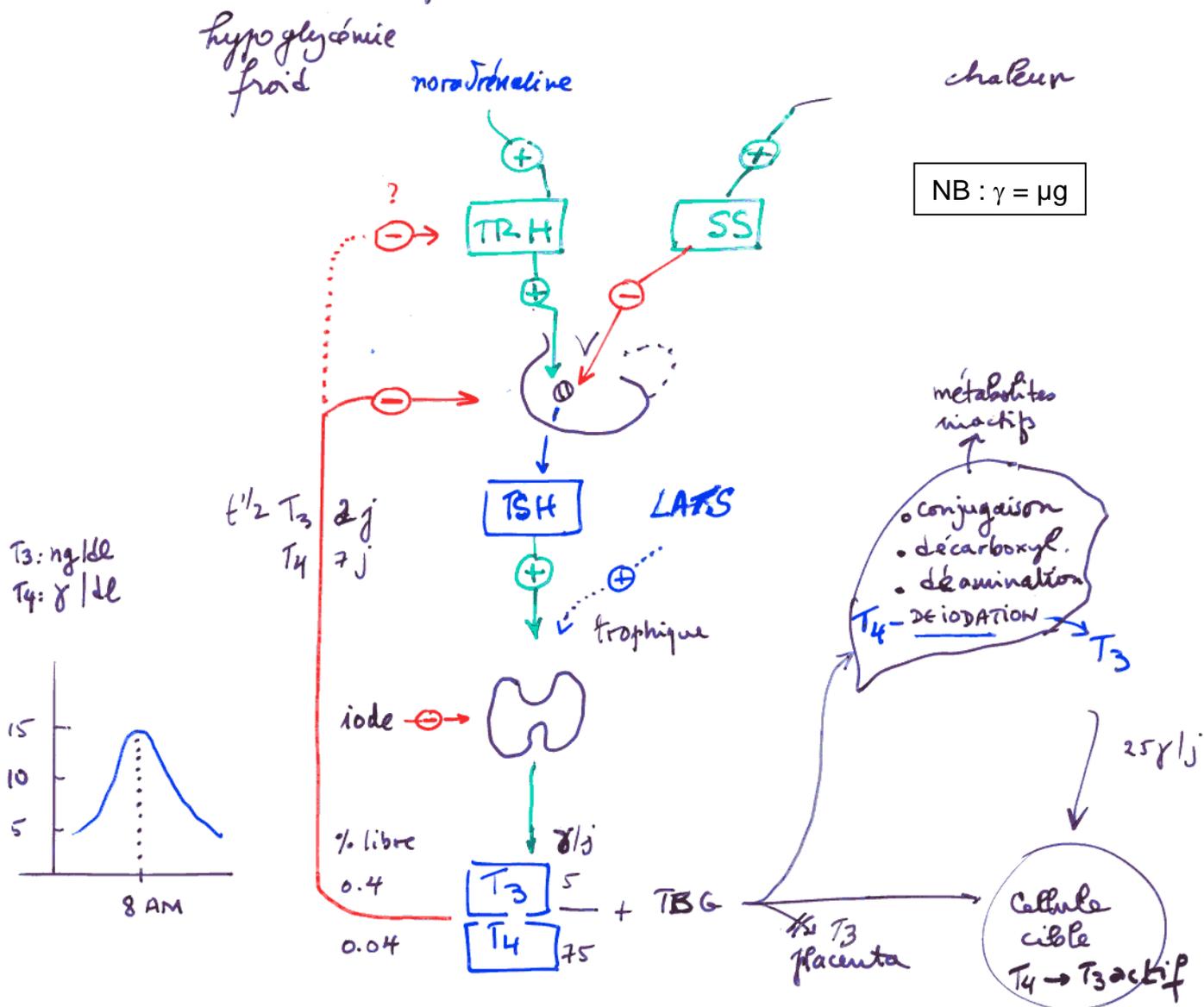
### 2. Biosynthèse



## Axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien

### 3. Pharmacocinétique

p. 65



### Épreuves fonctionnelles

tests diagnostiques dans le cadre des maladies thyroïdiennes

Protiréline (200  $\mu\text{g}$ , IV)(T.R.H.) : tripeptide Glu-Hist-Pro,  $T_{1/2} \sim 5$  min

Thyrotrophine alpha recombinante (900  $\mu\text{g}$ , IM) (THYROGEN<sup>R</sup>) : glycoprotéine,  $T_{1/2} \sim 1$  h

## Hormones thyroïdiennes : effets, pathologies et indications (1)

### 4. Pharmacodynamie

T3 est quatre fois plus puissant que T4 (affinité pour Rec. nucléaire).

4.1 Métabolisme - métab. de base et consomm. d'O<sub>2</sub> ↑ → calorigène

- catabolisme lipo-protéique

- hyperglycémie

4.2 Systèmes cardiovasculaire et nerveux central :

Stimulation de type adrénergique

4.3 Reproduction : T3-T4 requises pour fécondité normale

4.4. croissance\* : requiert T3T4 \*staturale et maturation SNC

### 5. Pathologie et Indications thérapeutiques

#### 5.1 HYPOTHYROIDIE ("MYXOEDÈME")

Enfant : nanisme et crétinisme

Adulte : "ralentissement" métabolique et fonctionnel

{ hypofécondité - hypoglycémie - hypothermie  
 { hypoventilation → coma...

#### ⓐ Étiologie

##### • Primaire

• manque d'iode (euthyroïdie possible → ⊕)

• thyroïde absente - athyréose congénitale ⊖

{ détruite par - RX, <sup>131</sup>I ⊖

- chirurgie ⊖

- autoimmunité ⊕

Thyroïdite de Hashimoto ←

{ intoxiqués par - aliments (ScN) ⊕

- médicaments ⊕

{ iodure, Li<sup>+</sup>  
 { phénylbutazone  
 { sulfamides  
 { chlorpromazine...

##### • Secondaire (à ↓ de TSH)

Goitre  
 ~~~~~  
 ⋮

## Hormones thyroïdiennes : effets, pathologies et indications (2)

b. Traitement substitutif = à long terme

• iode = prophylaxie

- besoins : 100 µg/j (carence relative en Belgique)
- administration : additif (sel, farines)  
: IM (tiers-monde)

• hormones thyroïdiennes T4 plutôt que T3

- commencer par doses faibles --- ↑ jusqu'à 100-200 µg/j
- continuer pendant la grossesse  
[T4 maternelle - pas la T3 - traverse le placenta et est requise pour le fœtus au 1<sup>er</sup> trimestre]
- contrôler en dosant la TSH qui doit ↓
- à proscrire pour traiter l'obésité

## 5.2 HYPERTHYROÏDIE

a) symptômes amaigrissement, transpiration, nervosité, tremblements  
tachycardie, insomnie, diarrhée... →  
"Thyrotoxicose" ---> mort

b) étiologie

• auto-immune = maladie de "GRAVES-BASEDOW"  
stimulation des récepteurs TSH par ab-  
antirécepteurs → Goitre DIFFUS + EXOPHTALMIE  
||  
LATS, TSI  
dit toxique

Hormones thyroïdiennes : effets, pathologies et indications (3)

• "Iode-Base Iow" jusqu'à 3 sem après IV de produits de contraste iodés

prophylaxie : 2 x 500 mg / j de  $\text{NaI}^{131}$  3 j avant et 2 j après chez patients à risque

traitement :  $\beta$ -bloquants

• Adénome toxique : mutation activatrice du R<sup>c</sup>. TSH  
→ nodule "chaud" qui inhibe le reste de la glande via ↓ de TSH

### c. Traitement

- Chirurgie
- Radiothérapie à  $\text{I}^{131}$
- $\beta$ -bloquants = propranolol : Ttt symptomatique
- Anti-thyroïdiens : cf

### 6 Effets secondaires des hormones thyroïdiennes

- surdosage : cf. hyperthyroïdie (t'1/2 longue!)  
→ morts subites lors de "cures d'amaiçissement"
- contreindication : insuffisance coronarienne

## Médicaments antithyroïdiens (1)

### 1. IODE et ANALOGUES

#### 1.1. Chimie

- iode : solution 5% I + 10% KI = LUGOL<sup>R</sup> gouttes p.o
  - iodate, acide ioparoiq (produits de contraste pour RX)
    - BILOPTINE<sup>R</sup>
    - TELEPAQUE<sup>R</sup> p.o
  - Lithium (anti-dépressif) carbonate p.o. CANCOLIT<sup>R</sup>
  - Amiodarone (anti-arythmique) : 6 mg d'I<sup>-</sup> par comp! CORDARONE<sup>R</sup>
- effet indésirable* {

#### 1.2 Pharmacodynamie inhibition de la peroxydase

et de la sécrétion → effet anti TSH; mais "échappement" après 2-3 semaines - [iodate ↓ aussi la désiodase]

#### 1.3 Indications (iode)

- thyrotoxicose
- pré-opératoire (↓ vascularisation)
- accidents nucléaires (Folia 30:14, 2003)

#### 1.4 Effets secondaires

- hyper/hypothyroïdie
- troubles cutanés
- tératogène?: Lithium

#### 1.5 Contre-indications

- grossesse (goitre chez l'enfant à naître)

### 2. IODE RADIOACTIF

#### 2.1 Chimie

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| I <sup>131</sup> | t <sub>1/2</sub> : 8 j |
| I <sup>123</sup> | : 1 j                  |

#### 2.2 Pharmacodynamie se concentre dans la glande →

"imagerie" = I<sup>123</sup> (pCi)

"destruction" = I<sup>131</sup> en 8-12 semaines (mCi)

(γ et surtout β à portée de 400-2000 μm)

#### 2.3 Indications

Diagnostic : I<sup>123</sup>

Hyperthyroïdie, Cancer Thyro: I<sup>131</sup> = 1 dose p.o. ~100 pCi / g de tissu

#### 2.4. Contre indications :

- grossesse, allaitement
- jeune âge

Echographie

## Médicaments antithyroïdiens (2)

### 3. ANIONS

3.1 chimie :  $ClO_4^-$ ,  $SCN^-$ ,  $TcO_4^-$

3.2 pharmacodynamie : compétition pour pompe à iode

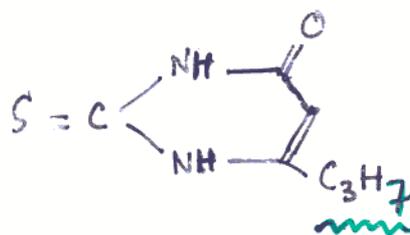
3.3 indications : abandonnés comme anti-thyroïdiens (toxiques)

↳ en diagnostic : marquage de l'espace "iode" de la thyroïde au  $^{99}TcO_4^-$   
 ↳  $NaClO_4$  avant radiologie avec produit iodé : 500 mg bid la veille et les 2 j. suivants

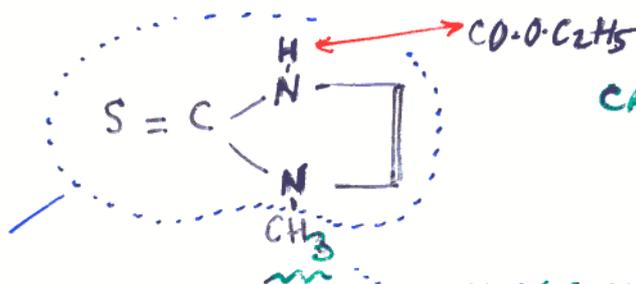
### 4. THIOAMIDES

4.1 chimie rappel :  $S=C \begin{matrix} / NH_2 \\ \backslash NH_2 \end{matrix}$  thiourée

groupe actif :  $S=C \begin{matrix} / R \\ \backslash R \end{matrix}$  thiocarbamide



PROPYLTHIOURACIL (P) (PTU)



CARBIMAZOLE

thio-imidazole

METHIMAZOLE = STRUMAZOL (P)  
 = THIAMAZOL

methylthio imidazole

## Médicaments antithyroïdiens (3)

### 4.2 Pharmacocinétique [ carbimazole (PRO drogue) → Methimazole in vivo ]

|                        | <u>PTU</u><br>(thio urées) | <u>Autres</u><br>(thio imidazoles) |
|------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| solubilité             | ±                          | #                                  |
| liaison plasmat        | ##                         | 0                                  |
| t <sub>1/2</sub> (h)   | 1                          | 3-5                                |
| passage placenta, lait | +                          | ##                                 |
| Excrétion              | en 24 h                    | en 48 h                            |
| Posologie              | 4/j                        | 1(3)/j                             |

### 4.3 Pharmacodynamie

|                         |   |    |                  |
|-------------------------|---|----|------------------|
| activité relative       | 1 | 10 |                  |
| inhib. PEROXYDASE       | + | +  |                  |
| DÉSODASE                | + | 0  |                  |
| effet immunosuppresseur | + | +  | Bon pour Basedow |

4.4 Posologie FORTES DOSES au DEBUT! 450 mg PTU x 10j  
 300 mg x 20j  
 jusqu'à normalisation de T4 et TSH ... plusieurs mois ← 200 mg ensuite  
 ↓  
 100-200 mg d'entretien ↓

[Certains MD donnent un excès de PTU qu'ils corrigent par T4]  
 Grossesse: préférer le PTU et éviter l'allaitement

4.5 Effets secondaires non négligeables

- troubles cutanés, hépatites
- AGRANULOCYTOSE dans 0.5% des cas

AVERTIR le MD de tout EPISODE FEBRILE!

4.6 Contreindications goitre euthyroïdien

5. β-Bloquants Thérapeutique d'appoint! ≠ curatif

## Médicaments qui influencent la fonction thyroïdienne

### DRUGS AND THYROID FUNCTION

NEJM 333: 1688-1694 (1995)

MARTIN I. SURKS, M.D., AND RUBENS SIEVERT, M.D.

Table 1. Drugs That Influence Thyroid Function.\*

| <b>Drugs that decrease TSH secretion</b>                                   |
|----------------------------------------------------------------------------|
| Dopamine                                                                   |
| Glucocorticoids                                                            |
| Octreotide                                                                 |
| <b>Drugs that alter thyroid hormone secretion</b>                          |
| Decreased thyroid hormone secretion                                        |
| Lithium                                                                    |
| Iodide                                                                     |
| Amiodarone                                                                 |
| Aminoglutethimide                                                          |
| Increased thyroid hormone secretion                                        |
| Iodide                                                                     |
| Amiodarone                                                                 |
| <b>Drugs that decrease T<sub>4</sub> absorption</b>                        |
| Colestipol                                                                 |
| Cholestyramine                                                             |
| Aluminum hydroxide                                                         |
| Ferrous sulfate                                                            |
| Sucrafate                                                                  |
| <b>Drugs that alter T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub> transport in serum</b> |
| Increased serum TBG concentration                                          |
| Estrogens                                                                  |
| Tamoxifen                                                                  |
| Heroin                                                                     |
| Methadone                                                                  |
| Mitotane                                                                   |
| Fluorouracil                                                               |
| Decreased serum TBG concentration                                          |
| Androgens                                                                  |
| Anabolic steroids (e.g., danazol)                                          |
| Slow-release nicotinic acid                                                |
| Glucocorticoids                                                            |
| Displacement from protein-binding sites                                    |
| Furosemide                                                                 |
| Fenclofenac                                                                |
| Mefenamic acid                                                             |
| Salicylates                                                                |
| <b>Drugs that alter T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub> metabolism</b>         |
| Increased hepatic metabolism                                               |
| Phenobarbital                                                              |
| Rifampin                                                                   |
| Phenytoin                                                                  |
| Carbamazepine                                                              |
| Decreased T <sub>4</sub> 5'-deiodinase activity                            |
| Propylthiouracil                                                           |
| Amiodarone                                                                 |
| Beta-adrenergic-antagonist drugs                                           |
| Glucocorticoids                                                            |
| <b>Cytokines</b>                                                           |
| Interferon alfa                                                            |
| Interleukin-2                                                              |

Table 2. Iodine Content of Some Iodine-Containing Medications and Radiographic Contrast Agents.

| SUBSTANCE                                    | AMOUNT OF IODINE |
|----------------------------------------------|------------------|
| <b>Expectorants</b>                          |                  |
| Iophen                                       | 25 mg/ml         |
| Organidin (iodinated glycerol)               | 15 mg/tablet     |
| Par Glycerol                                 | 5 mg/ml          |
| R-Gen                                        | 6 mg/ml          |
| <b>Iodides</b>                               |                  |
| Potassium iodide (saturated solution)        | ~25 mg/drop      |
| Pima syrup (potassium iodide)                | 255 mg/ml        |
| Lugol's solution (potassium iodide + iodine) | ~7 mg/drop       |
| Iodo-Niacin                                  | 115 mg/tablet    |
| <b>Antiasthmatic drugs</b>                   |                  |
| Mudrane                                      | 195 mg/tablet    |
| Elixophyllin-KI (theophylline) elixir        | 6.6 mg/ml        |
| Iophylline                                   | 2 mg/ml          |
| <b>Antiarrhythmic drugs</b>                  |                  |
| Amiodarone                                   | 75 mg/tablet     |
| <b>Antiamebic drugs</b>                      |                  |
| Iodoquinol                                   | 134 mg/tablet    |
| <b>Topical antiseptic agents</b>             |                  |
| Povidone-iodine                              | 10 mg/ml         |
| Clioquinol cream                             | 12 mg/g          |
| <b>Douches</b>                               |                  |
| Povidone-iodine                              | 10 mg/ml         |
| <b>Radiographic contrast agents</b>          |                  |
| Iopanoic acid                                | 333 mg/tablet    |
| Iodate sodium                                | 308 mg/tablet    |
| Intravenous preparations                     | 140-380 mg/ml    |

\*TSH denotes thyrotropin, T<sub>4</sub> thyroxine, T<sub>3</sub> triiodothyronine, and TBG thyroxine-binding globulin.