VIGNETTE THÉRAPEUTIQUE DE L'ÉTUDIANT

LES TRAITEMENTS DES HYPERTHYROÏDIÉS

PETIGNOT S* (1), TREBILLOD M* (1), PÉTROSIANS P (1)

RÉSUMÉ : Le traitement de l'hyperthyroïdie fait appel à un éventail de solutions allant des médicaments à la chirurgie en passant par la médecine nucléaire. Souvent, plusieurs options sont possibles dans une situation donnée. Le choix peut se faire en fonction de chaque contexte particulier : comorbidités, urgence, entourage familial et choix personnels. Dans cette vignette, nous passons en revue les grands axes thérapeutiques et leurs spécificités. Nous insistons ensuite sur les points qui permettent de décider du traitement.

MOTS-CLÉS : *Hyperthyroïdie - Thyroïdectomie - Iode radioactif - Antithyroïdiens de synthèse - Maladie de Basedow - Adénome thyroïdien*

THE TREATMENTS OF HYPERTHYROIDISM

SUMMARY : The clinician can access to a panel of therapeutic options to treat hyperthyroidism. Drugs, nuclear medicine and surgery can be used to take care of patients. Quite often, different options can be proposed to the same patient. The choice will be made based on each individual case : the presence of comorbidities, the urgency of the situation, the familial context and the patient's wishes. In this paper we will review the main therapeutic options. We will then discuss the key points that will allow to choose the most appropriate treatment.

KEYWORDS : *Hyperthyroidism - Thyroidectomy - Radioactive iodine - Anti-thyroid drugs - Grave's disease - Thyroid adenoma*

INTRODUCTION

La lame, les rayons ou les drogues : choix cornéliens présentés aux patients présentant une hyperthyroïdie. Nos propositions sont, bien sûr, plus nuancées selon l'âge, le sexe et l'étiologie de la maladie. Chaque voie thérapeutique présente avantages et inconvénients et sa mise en place nécessite une réflexion, une procédure et un suivi propre.

LA CHIRURGIE

La chirurgie a un avantage indéniable : elle peut être programmée en urgence s'il le faut et le résultat thérapeutique est rapide. Une fois la glande ou le nodule toxique réséqué, les patients évoluent en quelques semaines, sinon en quelques jours, en euthyroïdie (ou en hypothyroïdie en cas de thyroïdectomie totale). La vitesse de cette évolution dépend de la sévérité de l'hyperthyroïdie. Dans des mains expérimentées, les effets secondaires sont rares, mais certains patients peuvent en garder définitivement les stigmates comme une hypoparathyroïdie ou une paralysie des cordes vocales.

L'IODE 131

L'iode 131 (¹³¹I) est simple à administrer, efficace si la captation thyroïdienne est bonne. Il n'entraîne pas d'effets secondaires, mais les mesures de radioprotection peuvent être contraignantes pour certains patients. La réponse thérapeutique est plus lente qu'en cas de chirurgie.

LES ANTITHYROÏDIENS DE SYNTHÈSE

Les antithyroïdiens de synthèse (ATS) sont efficaces pour ramener les patients en euthyroïdie, sauf en cas de surcharge iodée. Les effets secondaires sont rares, mais sévères quand ils surviennent (agranulocytose, hépatite). Les ATS ne font pas disparaître la cause initiale de l'hyperthyroïdie (par exemple un nodule toxique), mais ils permettent de contrôler transitoirement la sécrétion excessive d'hormones thyroïdiennes. Dans la maladie de Basedow, la guérison ne survient qu'après un traitement suffisamment prolongé à condition que le processus dysimmunitaire évolue vers l'extinction.

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Un traitement symptomatique par bêtabloquants et/ou benzodiazépines peut être proposé en complément. Il permet de contrôler les symptômes les plus gênants (tachycardie, tremblements, insomnie, nervosité) en attendant un retour en euthyroïdie.

CAS CLINIQUE

La jeune femme, âgée de 25 ans se frottait les yeux d'un air agacé. «Je me demande si je ne fais pas de l'allergie. J'ai l'impression d'avoir du sable dans les yeux».

Ses grands yeux brillaient sous les néons du cabinet de consultation. Elle portait une chemise légère et un petit gilet malgré ce matin frisquet du mois de mars. Le temps qu'on lise le mot de son médecin traitant, elle avait trois fois changé de position sur sa chaise. «Cela faisait longtemps que j'essayais de faire un régime, mais là, j'ai réussi à perdre les 5 kilos que j'avais en trop en

(1) Service d'Endocrinologie, CHU Liège, Belgique.

(*) Petignot S et Trebilod M ont contribué de manière égale à cet article.

à peine plus d'un mois. Ce qui m'inquiète, c'est cette impression de manquer de force. Je ne sais pas si c'est à cause de mon alimentation, mais j'ai souvent de la diarrhée".

Elle n'avait pas d'antécédents particuliers. Sa mère souffrait d'une polyarthrite rhumatoïde et sa grande sœur était traitée pour une hypothyroïdie. À l'examen clinique, la pression artérielle était de 130/70 mmHg et le pouls à 130 par minute au repos. Les doigts de l'examineur délicatement posés sur la face avant de son cou vibraient légèrement. En posant son stéthoscope sur le petit goitre, le stagiaire auscultait pour la première fois un souffle thyroïdien.

Peu de doutes sur le diagnostic...

La biologie a montré une concentration plasmatique de thyroxine libre (FT4) à 30 pmol/L (N :10-16), avec une TSH indétectable, les anticorps anti-TPO légèrement positifs et les anticorps anti-récepteurs de la TSH très élevés, confirmant une maladie de Basedow (1). À l'échographie, on observait un parenchyme hypoéchogène, légèrement hétérogène, avec un aspect réticulé, hypervascularisé au Doppler, typique d'une "thyroid inferno" (2). La scintigraphie thyroïdienne a montré une fixation homogène et hyperintense du traceur.

La patiente a été placée sous bisoprolol 2,5 mg par jour et thiamazol (Strumazol®), trois comprimés par jour. Nous lui avons proposé de réduire la dose de thiamazol à deux par jour après deux semaines et de réaliser un contrôle biologique après un mois. Nous avons insisté sur la prise d'une contraception.

Devant les différentes options thérapeutiques, le choix de la patiente s'est porté, dans un premier temps, sur un traitement par antithyroïdiens de synthèse au long cours.

Nous avons adressé la patiente en consultation d'ophtalmologie. L'examen a confirmé une rétraction palpébrale. Des larmes artificielles et du sélénium lui ont été prescrits.

QUESTIONS

- 1) Quels sont les avantages et les inconvénients des antithyroïdiens de synthèse ?
- 2) Quels sont les avantages et les inconvénients de l'iode 131 ?
- 3) Quels sont les avantages et les inconvénients de la chirurgie ?
- 4) Quels autres traitements peuvent être utilisés ?

RÉPONSES

1) QUELS SONT LES AVANTAGES ET LES INCONVÉNIENTS DES ANTITHYROÏDIENS DE SYNTHÈSE ?

Les antithyroïdiens de synthèse (ATS) inhibent la synthèse d'hormones thyroïdiennes en interférant avec l'iodation des résidus tyrosine de la thyroglobuline (3). Deux molécules sont disponibles en Belgique, le thiamazol (Strumazol®, 10 mg/cp) et le propylthiouracile (PTU, 50 mg/cp). Ces molécules diminuent la synthèse des hormones thyroïdiennes dès l'instauration du traitement; un effet biologique peut être observé deux à trois semaines plus tard, le temps que les hormones déjà synthétisées disparaissent. Les doses de départ varient en fonction de l'importance de l'hyperthyroïdie et de son étiologie. Un nodule chaud peut être contrôlé avec un comprimé par jour (10 mg de thiamazol ou 50 mg de PTU par jour), une maladie de Basedow (4) très active sera traitée au début par trois à quatre comprimés quotidiens (30 mg de thiamazol ou 150 mg de PTU par jour). Les doses peuvent être ensuite diminuées. Dans le traitement au long cours (12 à 18 mois), les patients sont souvent maintenus en euthyroïdie avec un demi à un comprimé par jour de l'une ou l'autre molécule.

Une autre approche thérapeutique appelée «block and replace» est possible dans la maladie de Basedow. Ce schéma consiste à laisser les patients sous une dose d'antithyroïdiens de synthèse les faisant évoluer en hypothyroïdie, et compenser celle-ci par de la lévothyroxine. Ce schéma ne modifie pas l'évolution naturelle de la maladie et ne semble pas être associé à plus d'effets secondaires (5).

Les ATS sont moins efficaces en cas de surcharge iodée importante. Typiquement, les hyperthyroïdies par surcharge iodée (chez les patients traités par amiodarone) sont mal contrôlées par ces substances, même à des doses très élevées. Ils sont également peu utiles dans les phénomènes de Hashitoxicose, ou de thyroïdites de De Quervain où l'hyperthyroïdie transitoire est due à un relargage d'hormones thyroïdiennes déjà synthétisées et emmagasinées dans la glande (2).

Le traitement par ATS est généralement proposé pendant 12 à 18 mois dans la maladie de Basedow. Le patient retourne rapidement en euthyroïdie mais le processus dysimmunitaire est toujours bien présent. En cas d'arrêt précoce du traitement, l'hyperthyroïdie récidive. Même

en cas de traitement prolongé bien conduit, une récurrence de la maladie peut survenir après l'arrêt de l'ATS. Un traitement par iode 131 ou chirurgie est alors proposé. Par contre, une guérison complète est parfois obtenue, sans nécessairement d'évolution vers l'hypothyroïdie à terme, ce qui représente un avantage par rapport à l'iode 131 ou la chirurgie.

Dans l'adénome toxique, les ATS permettent de contrôler transitoirement l'hyperthyroïdie en attendant un traitement par iode 131 ou la chirurgie.

Les effets secondaires de ces traitements sont rares, mais peuvent être graves. L'agranulocytose est observée tant sous traitement par PTU que sous thiamazol. Elle est spontanément réversible à l'arrêt du médicament, mais peut nécessiter une hospitalisation des patients en milieu stérile. Cette agranulocytose survient vers 2 à 3 mois après le début du traitement, et semble être dose-dépendante pour le thiamazol, ce qui n'est pas le cas pour le PTU (6). Nous prévoyons généralement une surveillance de la formule sanguine de manière régulière les premiers mois de traitement et occasionnellement après. Les patients doivent aussi s'en souvenir, s'ils présentent un tableau infectieux ou de la fièvre, et prévenir immédiatement leur médecin traitant.

Des altérations de la fonction hépatique peuvent survenir, allant parfois jusqu'à des cas d'hépatites fulminantes. Ces altérations sont plus fréquentes sous PTU. Les *guidelines* préfèrent donc plutôt l'utilisation du thiamazol en première intention (4, 6).

Des manifestations indésirables moins graves sont parfois observées : prurit, agueusie. Un changement de molécule peut les faire régresser.

Le PTU est réputé moins tératogène. Il est donc préféré lors des trois premiers mois de la grossesse. Le relais peut être donné au thiamazol pour la suite.

2) QUELS SONT LES AVANTAGES ET LES INCONVÉNIENTS DE L'IODE 131

Le traitement par iode 131 (^{131}I) n'est finalement que le prolongement des examens diagnostiques. La scintigraphie réalisée lors de la mise au point de l'hyperthyroïdie met en évidence les zones avides de traceur, qu'il s'agisse de nodules chauds ou de l'ensemble du parenchyme thyroïdien stimulé par des anticorps anti-récepteurs dans la maladie de Basedow. Cette hypercaptation peut être exploitée à visée thérapeutique en administrant un isotope plus

intensément radioactif qui, en se fixant dans ces zones avides d'iode, va, par son rayonnement, provoquer une nécrose de ces tissus. Ce traitement se réalise en consultation ambulatoire moyennant une certaine organisation : les patients se présentent d'abord pour une scintigraphie à l'iode 123 et la réalisation d'une courbe de captation. La dose est ensuite commandée et administrée quelques jours plus tard. L'effet de ce traitement s'observe généralement après un mois. En cas de nodules toxiques, une réduction du volume de ces lésions est parfois observée (7) et les patients évoluent généralement en euthyroïdie. Dans la maladie de Basedow, l'objectif est l'obtention d'une hypothyroïdie franche qui sera ensuite compensée avec un traitement substitutif.

L'inconvénient du traitement par iode 131 est la nécessité d'appliquer des mesures de radioprotection. On demande aux patients un éloignement par rapport aux enfants en bas âge et aux femmes enceintes. Ces mesures ne sont pas toujours simples à respecter pour des patients jeunes qui préfèrent alors l'option chirurgicale.

L'iode 131 est contre-indiqué pendant la grossesse. On demande aussi aux femmes fertiles d'éviter une grossesse dans les six mois qui suivent l'administration de ce traitement.

À noter qu'il n'y a pas de consensus international quant aux mesures de radioprotection à appliquer. Aux États-Unis par exemple, on n'impose pas l'éloignement des parents par rapport aux enfants.

En dehors de ces restrictions, le traitement est simple à administrer, radical si la captation thyroïdienne est bonne. Dans le cas contraire, il est nettement moins efficace. Dans une hyperthyroïdie par surcharge iodée par exemple, une mauvaise captation peut rendre ce traitement inutile.

Une fois l'iode 131 administré, on surveille l'évolution biologique vers une hypothyroïdie. Un traitement par lévothyroxine est alors instauré. La destruction du parenchyme thyroïdien par l'iode 131 peut entraîner un relargage d'hormones thyroïdiennes, avec, 3 à 4 semaines après le début du traitement, une majoration des symptômes d'hyperthyroïdie (8). Le patient doit en être prévenu et le traitement symptomatique éventuellement adapté.

L'iode 131 est administré plus prudemment en présence d'ophtalmopathie basedowienne. En effet, avec la destruction des follicules thyroïdiens, on assiste à une libération d'antigènes pouvant exacerber l'auto-immunité. Ceci pourrait faire craindre une augmentation de l'orbithopathie. Les études sur ce sujet sont rares et

l'évidence mince en dehors de description de cas ponctuels. En tout état de cause, les guidelines recommandent la prudence en cas d'ophtalmopathie active (9) et une couverture par corticoïdes est proposée dans les jours qui suivent l'administration de l'iode 131 .

3) QUELS SONT LES AVANTAGES ET LES INCONVÉNIENTS DE LA CHIRURGIE ?

Le scalpel du chirurgien permet, en théorie, de résoudre toutes les formes d'hyperthyroïdie, mais il n'est pas nécessaire d'y faire toujours appel. Les indications sont à tempérer avec les risques (faibles, mais présents) de la chirurgie, l'efficacité des autres traitements dans chaque cas particulier, et la volonté des patients.

L'urgence médicale est une indication indéniable. En cas de «storm» (10) thyroïdien (défini par une hyperthermie et/ou des troubles neurologiques ou cardiovasculaires) ou d'hyperthyroïdie importante mal tolérée cliniquement, la chirurgie permet le retour rapide en euthyroïdie. Dans ces indications, les patients ont parfois une préparation préalable au Lugol (solution à base d'iodure de potassium).

La chirurgie peut être préférée dans d'autres situations. Un patient présentant simultanément des nodules «chauds» (hypercaptants, adénomateux) et «froids» (hypocaptants) serait ainsi un bon candidat. En effet, un traitement par 131 I permettrait de traiter les nodules «chauds», mais ne résoudrait pas la problématique des nodules «froids». Ce patient devrait alors continuer à être suivi pour ces derniers, avec des échographies régulières et éventuellement des cytoponctions. Une thyroïdectomie permet de traiter l'hyperthyroïdie et d'avoir un diagnostic anatomopathologique définitif des nodules froids.

La chirurgie est également préférée dans les hyperthyroïdies par surcharge iodée (généralement suite à un traitement par amiodarone), puisque cette surcharge empêche la bonne captation de l' 131 I par les cellules thyroïdiennes et rend les ATS peu efficaces (11, 12).

Parfois, les patients préfèrent une option chirurgicale si les mesures de radioprotection leur semblent trop contraignantes. Pendant la grossesse, l' 131 I est contre-indiqué alors qu'une chirurgie est envisageable.

Les complications chirurgicales sont rares dans des mains expertes. Le chirurgien doit respecter les nerfs récurrents et ne pas léser les parathyroïdes. Les patients doivent être conscients de ces risques. Il nous est arrivé de renoncer à la chirurgie en raison de leur profession. Un risque, même faible, de paralysie

récurrentielle peut être inacceptable pour un chanteur professionnel ou un avocat plaquant au barreau.

Dans la maladie de Basedow, les complications chirurgicales sont plus fréquentes vu l'hypervascularisation de la glande.

L'abord chirurgical consiste en une cervicotomie. L'hospitalisation est courte (habituellement une nuit). Le patient peut subir une hémithyroïdectomie pour un nodule chaud isolé ou une thyroïdectomie totale pour un goitre multinodulaire toxique, une maladie de Basedow ou une hyperthyroïdie par surcharge iodée. Les adénomectomies sélectives (résection isolée d'un nodule) ne sont plus pratiquées.

Certains centres expérimentent l'usage des robots, mais ces derniers coûtent cher et n'offrent, pour le moment, pas d'avantages par rapport à une chirurgie classique (13) mis à part une cicatrice moins voyante (14).

Après l'intervention, nous suivons l'évolution de la fonction thyroïdienne pour instaurer et adapter un traitement substitutif. En cas de thyroïdectomie totale, le traitement substitutif est systématiquement débuté (le délai avant l'instauration de ce traitement est à discuter en fonction de l'importance de l'hyperthyroïdie).

La calcémie doit être vérifiée après l'intervention pour dépister une éventuelle hypoparathyroïdie.

4) QUELS AUTRES TRAITEMENTS PEUVENT ÊTRE UTILISÉS ?

Les bêtabloquants peuvent être utilisés pour contrôler rapidement la tachycardie et les tremblements liés à l'hyperthyroïdie. De faibles doses de bisoprolol (2,5 mg/24h) se montrent cliniquement très efficaces. Le propranolol est préféré par certains en raison d'une inhibition présumée de la transformation de T4 en T3 par ce bêtabloquant.

Les benzodiazépines peuvent aider les patients à contrôler leur nervosité et à dormir.

L'alcoolisation des nodules chauds a été proposée comme alternative à la chirurgie et à l' 131 I. La technique consiste en une injection avec une aiguille fine de quelques ml d'alcool à 95° dans un nodule toxique. Une nécrose de ce dernier survient dans les jours qui suivent. Cette technique ne permet pas de contrôler avec précision l'étendue de cette nécrose. Les récurrences d'hyperthyroïdie sont fréquentes (15).

La thermoablation est un traitement non chirurgical des nodules froids bénins. Plusieurs techniques (aucune remboursée en Belgique) comme les radiofréquences, les micro-ondes ou

les ultrasons peuvent être utilisées. La thermoablation agit en provoquant une thermocoagulation des vaisseaux du nodule et une nécrose des tissus par un effet thermique. Elle a aussi été utilisée pour traiter des nodules chauds, mais comme pour l'alcoolisation, les récurrences d'hyperthyroïdie sont fréquentes (11).

Le perchlorate de potassium est un traitement de l'hyperthyroïdie par surcharge iodée. Il est supposé favoriser l'élimination de l'iode des follicules thyroïdiens. Ce traitement est peu utilisé à cause des risques d'agranulocytose et d'anémie aplasique.

Une corticothérapie systémique temporaire peut s'avérer nécessaire pour traiter les orbitopathies liées à la maladie de Basedow, en collaboration avec le service d'ophtalmologie. Elle peut être proposée pour contrôler la douleur dans les thyroïdites de De Quervain, si les AINS ne sont pas suffisamment efficaces.

Les corticoïdes permettent également de traiter l'hyperthyroïdie due à l'amiodarone quand elle est secondaire à une thyroïdite induite par ce médicament.

Dans le storm thyroïdien, la corticothérapie aide à diminuer la conversion de T4 en T3, permettant d'atténuer ce tableau d'hyperthyroïdie maligne.

CONCLUSION

Le traitement des hyperthyroïdies englobe un large spectre allant de situations faciles à gérer (hashitoxicose traitée symptomatiquement) à des situations complexes (hyperthyroïdie sur surcharge iodée chez un patient âgé avec une décompensation cardiaque).

Cette prise en charge est souvent multidisciplinaire, faisant intervenir endocrinologue, nucléaire, chirurgien, cardiologue. Les patients et leurs médecins traitants sont impliqués dans les choix thérapeutiques et les décisions sont prises individuellement dans chaque cas.

BIBLIOGRAPHIE

1. Trebillod M, Pétroussians P. Hyperthyroïdie fruste. *Rev Med Liege* 2022;**77**:192-6.
2. Trebillod M, Petignot S, Pétroussians P. Thyroïdites. *Rev Med Liege* 2022;**77**:361-9.
3. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005;**352**:905-17.
4. Kahaly GJ. Management of graves thyroidal and extrathyroidal disease: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;**105**:3704-20.
5. Razvi S, Vaidya B, Perros P, Pearce S. What is the evidence behind the evidence-base? The premature death of block-replace antithyroid drug regimens for Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2006;**154**:783-6.
6. Tan S, Chen L, Jin L, Fu X. The efficiency and safety of methimazole and propylthiouracil in hyperthyroidism: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2021;**100**:e26707.
7. Erdoğan MF, Küçük NO, Anil C, et al. Effect of radioiodine therapy on thyroid nodule size and function in patients with toxic adenomas. *Nucl Med Commun* 2004;**25**:1083-7.
8. De Leo S, Lee SY, Braverman L. Hyperthyroidism. *Lancet* 2016;**388**:906-18.
9. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2021;**185**:G43-G67.
10. Chiha M, Samarasinghe S, Kabaker AS. Thyroid storm: an updated review. *J Intensive Care Med* 2015;**30**:131-40.
11. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;**26**:1343-421.
12. Brescia L, Benoit A, Betea D, et al. L'amiodarone et la thyroïde. *Rev Med Liege* 2014;**69**:549-54.
13. Jackson NR, Yao L, Tufano RP, Kandil EH. Safety of robotic thyroidectomy approaches: meta-analysis and systematic review. *Head Neck* 2014;**36**:137-43.
14. Lee DW, Bang HS, Jeong JH, et al. Cosmetic outcomes after transoral robotic thyroidectomy: Comparison with transaxillary, postauricular, and conventional approaches. *Oral oncol* 2021;**114**:105139.
15. Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. American Association of clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi, medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules-2016 update. *Endocr Pract* 2016;**22**:622-39.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Pétroussians P, Service d'Endocrinologie, CHU Liège, Belgique.

Email : patrick.petrossians@chuliege.be