



HAL
open science

Les endocrinopathies iatrogènes : illustration par des cas cliniques : rôle du pharmacien d'officine

Lucie Terver

► **To cite this version:**

Lucie Terver. Les endocrinopathies iatrogènes : illustration par des cas cliniques : rôle du pharmacien d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2019. hal-03297978

HAL Id: hal-03297978

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297978>

Submitted on 23 Jul 2021

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE

2019

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 6 décembre 2019, sur un sujet dédié à :

Les endocrinopathies iatrogènes : illustrations par des cas cliniques. Rôle du pharmacien d'officine.

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Lucie TERVER

née le 18 septembre 1993 à Thionville

Membres du Jury :

Présidente et co-directrice :	Mme Brigitte LEININGER-MULLER	Professeur des universités
Directrice :	Mme Térésa CREA	Docteur en médecine
Juges :	Mme Caroline PERRIN-SARRADO	Maître de conférences
	Mme Hélène GHANEM	Pharmacien d'officine

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2019-2020

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Innovation pédagogique

Référente ADE

Référente dotation sur projet (DSP)

Marie-Paule SAUDER

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Responsabilités

Filière Officine

Filière Industrie

Filière Hôpital

Pharma Plus ENSIC

Pharma Plus ENSAIA

Pharma Plus ENSGSI

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Commission d'agrément des maîtres de stage

ERASMUS

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Pierre LEROY

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Thérèse GIRARD
 Michel JACQUE
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Philippe MAINCENT
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

Jean-Claude CHEVIN
 Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Francine PAULUS
 Christine PERDICAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU

*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER ^H	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT ^H	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA ^H	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF [✉]	85	<i>Informatique</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS ^H	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER ^H	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD ^H	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT ^H	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

ENSEIGNANTS (suite)

Section CNU

*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN ^H	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	86	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL ^H	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET ^H	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT ^H	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU ^H	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

⊞ *En attente de nomination*

⊞ *Maître de conférences titulaire HDR*

* *Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

➤ **À ma présidente et co-directrice de thèse,**

Madame LEININGER-MULLER Brigitte,

Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de jury de ma thèse. Merci également pour votre disponibilité et vos enseignements tout au long de mon cursus.

➤ **À ma directrice de thèse,**

Madame CREA Térésa,

Je vous remercie d'avoir accepté la direction de ma thèse. Je vous suis reconnaissante de m'avoir guidée, conseillée et écoutée, le tout dans la bonne humeur et la sympathie. Merci également pour votre disponibilité infinie et votre réactivité.

➤ **À mes juges,**

Madame PERRIN-SARRADO Caroline,

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Vos enseignements m'ont fait me tourner vers vous.

Madame GHANEM Hélène,

Merci de m'avoir fait le plaisir de participer à ce jury de thèse. Merci également pour votre écoute, votre gentillesse et les valeurs que vous m'avez transmises lors de mon stage de sixième année. Je suis ravie de clôturer mon diplôme à vos côtés.

➤ **À mes parents,**

Merci pour votre aide et votre soutien sans limite depuis la première année. Merci de m'avoir épaulé à chaque moment de stress ou de joie. Tout cela a été possible grâce à vous.

➤ **À mon frère, Jean**

Merci pour ton soutien pendant ces années et merci pour les heures de révision en gestion où ton aide m'a été précieuse, ainsi que pour la mise en page de cette thèse.

➤ **À Yorick,**

Ton soutien, tes attentions, nos moments spéciaux passés ensemble ont été une grande aide pendant toutes ces années. Je te remercie pour tous ces instants et tous ceux qu'il nous reste à vivre ensemble... Je suis heureuse de partager ta vie.

➤ **À ma famille,**

Je vous remercie et je pense à fort à vous.

➤ **A ma belle-famille**

Un grand merci pour votre gentillesse depuis toujours.

➤ **À l'équipe de la pharmacie Sainte Thérèse à Florange,**

A vous qui m'avez fait adorer mon stage de sixième année. Merci pour tout ce que vous m'avez appris dans la bonne humeur. Vous êtes une belle équipe.

➤ **À mes copines de la faculté, Maria, Emma, et Cécile,**

Pour tous ces moments d'amitié partagés ensemble : les soirées, les week-ends dans les Vosges, les galas, nos anniversaires, les heures de TP, les sorties mycologie, les moments de stress, et tous ceux qui vont suivre ; merci pour tout.

➤ **À mes copines de la natation Myriam et Marie, et le club nautique du Val de Fensch**

Pour toutes ces longueurs effectuées ensemble pour me détendre. Les valeurs du sport m'ont guidées pendant toutes ces années.

À toutes celles et eux que je n'ai pu citer mais qui comptent pour moi,

Merci pour tout.

Table des matières

Liste des figures	4
Liste des tableaux	8
Liste des abréviations.....	10
Introduction	12
I. Rappels physiologiques.....	13
A. Axe somatotrope (GH)	13
a) Biosynthèse et formes circulantes.....	13
b) Effets de la GH sur le récepteur	14
c) Effets biologiques de la GH.....	15
d) Régulation de l'axe somatotrope.....	15
B. Glandes surrénales	16
a) Cortisol	17
i. Biosynthèse et actions du cortisol.....	17
ii. Régulation surrénalienne du cortisol.....	18
iii. Sécrétion et rythme nyctéméral du cortisol	19
iv. Mécanismes d'action du cortisol et ses effets	20
b) Aldostérone	21
i. Biosynthèse de l'aldostérone	21
ii. Régulation de la sécrétion d'aldostérone	22
iii. Effets et mécanismes d'action de l'aldostérone	23
c) Androgènes surrénaliens	24
i. Stéroïdogénèse dans les tissus périphériques.....	24
d) Les catécholamines	25
i. Biosynthèse des catécholamines	25
ii. Action des catécholamines	25
iii. Métabolisme des catécholamines	26
C. Thyroïde.....	26
a) Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.....	26
b) Transport des hormones thyroïdiennes.....	28
c) Métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes : les désiodases.	
28	
i. Désiodase de type I	28

ii.	Désiodase de type II	29
iii.	Désiodase de type III	29
d)	Mode d'action des hormones thyroïdiennes	29
e)	Régulation de la synthèse hormonale thyroïdienne.....	29
i.	Autorégulation par l'iode : effet Wolff-Chaikoff	29
ii.	Régulation par l'axe thyroïdienne	29
f)	Effets sur l'organisme.....	31
i.	Effets sur la croissance et développement.....	31
ii.	Effets métaboliques	31
iii.	Effets au niveau cardiaque	32
iv.	Effets au niveau digestif.....	32
D.	Parathyroïdes.....	32
a)	Rôle du calcium et du phosphore dans l'organisme	32
b)	Régulation du métabolisme phosphocalcique	32
i.	La parathormone (PTH)	32
ii.	La vitamine D	33
iii.	La calcitonine	34
E.	Prolactine (PRL).....	34
a)	Rôle physiologique	34
b)	Régulation de la sécrétion	34
II.	Principales endocrinopathies iatrogènes.....	35
A.	Notions de « iatrogénie »	35
B.	Endocrinopathies	37
a)	Anomalies de la glande thyroïde	37
i.	L'amiodarone	41
ii.	Les produits de contraste iodés	45
iii.	Immunothérapie et Thérapie ciblée.....	48
iv.	Le lithium.....	59
v.	Médicaments antiépileptiques.....	62
b)	Anomalies iatrogènes de la glande parathyroïde	67
i.	La vitamine D.....	67
ii.	La vitamine A.....	72
iii.	Les diurétiques thiazidiques.....	75

iv. Le lithium	79
c) Anomalies surrénaliennes iatrogènes	83
i. La corticothérapie	83
d) Hyperprolactinémie iatrogène	97
i. Les antipsychotiques	97
III. Cas pratiques – Aide à la dispensation à l’officine.....	106
A. Hyperthyroïdie sous amiodarone CORDARONE®	106
B. Hyperthyroïdie sous Pembrolizumab KEYTRUDA®.....	107
C. Dysthyroïdie et diabète déséquilibré sous Nivolumab OPDIVO®.....	110
D. Hypercalcémie sous Theralithe LP® carbonate de lithium	112
E. Hyperthyroïdie à l’iode	114
Conclusion	116
Bibliographie	117
Annexes	124

Liste des figures

Figure 1 : Profils pulsatiles de l'hormone de croissance sur un groupe d'hommes jeunes (moyenne de 27 ans) et sur un groupe d'hommes plus âgés (moyenne de 68 ans) (https://leshormonesdecroissance.wordpress.com/les-hormones-de-croissance-synthetiques/).....	13
Figure 2 : Mode d'action de la GH sur son récepteur (Le Cam et Legraverend, Médecine/sciences, Mode d'action de l'hormone de croissance, 1993).....	14
Figure 3 : Régulation de la sécrétion de GH (Lahlou et Roger, EMC Endocrinologie-nutrition, Hormone somatotrope, 2006)	15
Figure 4 : Biosynthèse des stéroïdes surrénaliens (Samara-Boustani, Bachelot, Pinto et al., EMC endocrinologie-nutrition, Blocs enzymatiques précoces de la surrénale, 2008).....	16
Figure 5 : Biosynthèse des stéroïdes surrénaliens, régulation et action (Samara-Boustani, Bachelot, Pinto. et al., EMC endocrinologie-nutrition, Blocs enzymatiques précoces de la surrénale, 2008)	17
Figure 6 : Voie métabolique de biosynthèse du cortisol (Gomez, Académie de Montpellier, Abécédaire de chimie organique, 2019).....	17
Figure 7 : Régulation de la biosynthèse de cortisol par l'ACTH, l'AVP et la CRH (Szymanowicz, Profils immuno-analytiques en biologie médicale, Caractéristiques immunoanalytiques du cortisol, 2011)	18
Figure 8 : Cycle nyctéméral du cortisol et de l'ACTH (Szymanowicz, Profils immuno-analytiques en biologie médicale, Caractéristiques immunoanalytiques du cortisol, 2011).....	19
Figure 9 : Effets médiés par le récepteur des glucocorticoïdes (Roumestan, Gougat, Jaffuel. et al., La revue de médecine interne, Les glucocorticoïdes et leur récepteur : mécanismes d'action et conséquences cliniques, 2004)	20
Figure 10 : Biosynthèse de l'aldostérone à partir du cholestérol (Lacroix et Olichon, Profils immuno-analytiques en biologie médicale, Caractéristiques immunoanalytiques de l'aldostérone, 2012)	21
Figure 11 : Le système rénine - angiotensine – aldostérone (https://fr.wikipedia.org/wiki/Syst%C3%A8me_r%C3%A9nine-angiotensine-aldost%C3%A9rone)	22
Figure 12 : Régulation de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone (Lacroix et Olichon, Profils immuno-analytiques en biologie médicale, Caractéristiques immunoanalytiques de l'aldostérone, 2012)	23
Figure 13 : Voie de biosynthèse de la déhydroépidandrostérone (DHEA) à partir du cholestérol (Doggui, Profils immuno-analytiques en biologie médicale, caractéristiques immuno-analytiques de la déhydroépiandrostérone et de son sulfate, 2012).....	24
Figure 14 : Biosynthèse des androgènes et estrogènes à partir du DHEA (DHEA, The infertile chemist, 2013)	24
Figure 15 : Etapes de la biosynthèse des catécholamines (https://slideplayer.fr/slide/1692725/)	25

Figure 16 : Effets de la stimulation des récepteurs adrénergiques (https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-adrenergique-dopaminergique/effets-catecholamines/)	26
Figure 17 : Schéma simplifié de la synthèse des hormones thyroïdiennes (Bonnet-Serrano, Bouzerara, Guibourdenche, EMC-bilan thyroïdien anormal, 2019)	27
Figure 18 : Structure des hormones thyroïdiennes et de leurs précurseurs (https://www.univ-constantine3.dz/pdfs/physiologie%20de%20la%20thyroide%20.pdf)	28
Figure 19 : Régulation de l'axe hypothalamus-hypophyse-thyroïde (Gauchez, EMC – biologie médicale, Thyroxine (totale et libre), et tri-iodothyronine (totale et libre), 2014).....	30
Figure 20 : Fonctions de la glande thyroïde (http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_th_ph.html)	31
Figure 21 : Les acteurs de la pharmacovigilance (Vial, Pharmacovigilance, Pharmacovigilance française : missions, organisation, perspectives, 2016)	36
Figure 22 : Exemples de perturbateurs thyroïdiens (Balavoine, Bauters, Wemeau et al., EMC-Endocrinologie-Nutrition, Thyroïde et médicaments, 2012).....	38
Figure 23 : Action des médicaments sur la glande thyroïde (Balavoine, Bauters, Wemeau. et al., EMC-Endocrinologie-Nutrition, Thyroïde et médicaments, 2012)....	39
Figure 24 : Molécules représentant T3, T4, et l'amiodarone (Maby-Mottet, Ollo, Meyer, Revue médicale suisse, Amiodarone et thyroïde, 2012)	41
Figure 25 : Courbe de dépolarisation/repolarisation d'une cellule cardiaque (Maffioletti, Laroche, Buxeraud et al., Actualités pharmaceutiques, Si l'amiodarone m'était contée, 2015).....	42
Figure 26 : Prise en charge de l'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone (Tauveron, Batisse-Lignier, Maqdasy, La presse médicale, Enjeux liés à l'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone, 2012)	44
Figure 27 : Structure des produits de contraste iodé (Vionnet, Petitpierre, Frumeaux et al. Revue médicale suisse, Allergies aux produits de contraste radiologiques, 2013).....	46
Figure 28 : Exemple des anti-PD1 en immunothérapie (https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action)	49
Figure 29 : Différents niveaux de blocage de la thérapie ciblée (https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action)	54
Figure 30 : Evolution de la T3, T4, de l'activité des désiodases de type I et III pendant le traitement par sunitinib (Kappers, Eechoute, Leijten, J Clin endocrinol metab, Sunitinib-induced hypothyroidism is due to induction of type 3 desiodinase activity and thyroidal capillary regression, 2011)	56
Figure 31 : Mécanisme d'action des médicaments antiépileptiques (Navarro, La Presse médicale, Médicaments anti-épileptiques, 2011)	63

Figure 32 : Mécanismes physiopathologiques des principales causes d'hypercalcémie (Cornière, Courbebaisse, Houllier et al., EMC-néphrologie, Désordres du métabolisme du calcium et du phosphate, en dehors de l'insuffisance rénale, 2015).....	67
Figure 33 : Apports de vitamine D recommandés en France (Edouard, Linglart, Salles et al., Perfectionnement en Pédiatrie, Vitamine D et rachitisme : débats, consensus et utilisation pratique, 2018)	68
Figure 34 : Métabolisme de la vitamine D3 (Tissandié, Guéguen, Aigueperse et al., Médecine/sciences, Vitamine D : métabolisme, régulation, et maladies associées, 2006).....	69
Figure 35 : Apports nutritionnels conseillés en vitamine A dans la population française (Borel, Chiers de nutrition et de diététique, Exploration du statut vitaminique A, 2012)	72
Figure 36 : Mécanisme d'action de l'acide rétinoïque (https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/retinoides)	73
Figure 37 : Cibles pharmacologiques des différents diurétiques (Briet, EMC-cardiologie, Diurétiques : aspects pharmacologiques et thérapeutiques, 2019).....	75
Figure 38 : Effet de classe des diurétiques thiazidiques (Presne, Monge, Mansour, et al., Néphrologie & thérapeutique, Thérapeutique diurétique, 2007)	76
Figure 39 : Thiazidique (TZ) : blocage du cotransporteur NaCl (Presne, Monge, Mansour, et al., Néphrologie & thérapeutique, Thérapeutique diurétique, 2007)	76
Figure 40 : Distribution des valeurs de calcium dans les trois populations étudiées (Mechan, Udumyan, Kardell et al., World journal of surgery, Lithium-associated hypercalcemia : pathophysiology, prevalence, management, 2017).....	80
Figure 41 : Mécanisme d'adaptation de la cellule parathyroïdienne en cas de variations de la calcémie (Vrtovsnik, Serrano, Flamant, Société nationale française de médecine interne, Complications métaboliques et rénales chroniques du traitement par sels de lithium, 2019).....	82
Figure 42 : Structure des récepteurs nucléaires des glucocorticoïdes (GR) et des minéralocorticoïdes (MR) (Bertherat, EMC-endocrinologie nutrition, Corticothérapie et fonction surrénalienne, 2010)	84
Figure 43 : Effets de la liaison du glucocorticoïde à son récepteur (http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.14.2.html)	85
Figure 44 : Différentes activités des glucocorticoïdes de synthèse par rapport à celles du cortisol (Bertherat, EMC-endocrinologie nutrition, Corticothérapie et fonction surrénalienne, 2010)	85
Figure 45 : Etiologies des syndromes de Cushing (Raux Demay, Pédiatrie, Pathologie, Pathologie des corticosurrénales, 2010)	89
Figure 46 : Symptômes physiques du syndrome de Cushing (http://www.sfendocrino.org/cushing-infos/symptome.php).....	89
Figure 47 : Médicaments pouvant modifier les concentrations en glucocorticoïdes dans le sang (Raveendran, The open respiratory medicine journal, Inhalational steroids and iatrogenic cushing's syndrome, 2014)	91

Figure 48 : Le devenir des corticoïdes inhalés dans l'organisme (Raveendran, The open respiratory medicine journal, Inhalational steroids and iatrogenic cushing's syndrome, 2014)	91
Figure 49 : Devenir des corticoïdes intranasaux dans l'organisme (Raveendran, The open respiratory medicine journal, Inhalational steroids and iatrogenic cushing's syndrome, 2014)	92
Figure 50 : Inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien par la corticothérapie (Bertherat, EMC-endocrinologie nutrition, Corticothérapie et fonction surrénalienne, 2010)	95
Figure 51 : les quatre voies dopaminergiques (https://www.forumpsy.net/t1213-psychose-dhypersensibilite-induite-par-les-neuroleptiques-ou-antipsychotiques).....	99
Figure 52 : Effet hyperprolactinémiant en fonction de la molécule utilisée (Brue, Delemer, Bertherat, et al., Médecine clinique endocrinologie et diabète, Diagnostic et prise en charge des hyperprolactinémie, 2008)	100
Figure 53 : Prévalence et sévérité de l'hyperprolactinémie chez les hommes et les femmes de l'étude (Bushe, Yeomans, Floyd et al., Journal of psychopharmacology, Categorical prevalence and severity of hyperprolactinemia in two UK cohorts of patients with severe mental illness during traitement with antipsychotics)	101
Figure 54 : Contrôle de la sécrétion de prolactine et des médicaments pouvant modifier cette sécrétion (http://www.farm.ucl.ac.be/FARM2129/2008-2009/Jonas/02_medicaments_du_systeme_endocrine_axe_hypothalamo_hypophysaire.pdf)	103

Liste des tableaux

Tableau I : Les différentes formes de la vitamine D	33
Tableau II : Caractéristiques des deux types d'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone (Tauveron, Batisse-Lignier, Maqdasy, La presse médicale, Enjeux liés à l'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone, 2012)	43
Tableau III : Effets endocriniens sous PD-1 (Hofman, Forscher, Loquai et al., Journal of cancer, Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy, 2016)	51
Tableau IV : ITK et risque de dysthyroïdie (Druj, Illouz, Do Cao, Annales d'endocrinologie, Expert opinion on thyroid complications of new anti-cancer therapies : Thyrosine kinase inhibitors, 2018)	54
Tableau V : Etat de la fonction thyroïdienne sous Sunitinib (Wolter, Stefan, Decallonne et al., British journal of cancer, The clinical implications of sunitinib-induced hypothyroidism : a prospectiv evaluation, 2008).....	55
Tableau VI : Recommandations pour la prise en charge des dysthyroïdies sous ITK (Caron, Gravis, Oudard et al., Bulletin du cancer, Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires endocriniens et troubles métaboliques, 2011).....	58
Tableau VII: Lithiémies plasmatiques et concentrations intraérythrocytaires des patients sous lithium de l'enquête (Libbey, L'information psychiatrique, Lithium : enquête observationnelle de prescription au centre hospitalier Charles-Pressens de Bordeaux, 2012).....	60
Tableau VIII : Clairance de la créatinine (formule MDRD) en fonction de la durée de traitement (Libbey, L'information psychiatrique, Lithium : enquête observationnelle de prescription au centre hospitalier Charles-Pressens de Bordeaux, 2012).....	61
Tableau IX: Médicaments antiépileptiques d'ancienne et nouvelle génération.....	62
Tableau X : Caractéristiques des patients traités par une monothérapie en première intention (Yilmaz, Akinci, Tekgül, British Epilepsy Association, The effect of antiepileptic drugs on thyroid function in children, 2013)	63
Tableau XI : Moyenne des valeurs de T4 libre à différents temps dans les différents groupes en fonction de la molécule utilisée (Yilmaz, Akinci, Tekgül, British Epilepsy Association, The effect of antiepileptic drugs on thyroid function in children, 2013) ..	64
Tableau XII : Moyenne de la TSH à différents temps dans les différents groupes en fonction de la molécule utilisée (Yilmaz, Akinci, Tekgül, British Epilepsy Association, The effect of antiepileptic drugs on thyroid function in children, 2013) ..	64
Tableau XIII : Liens entre la T4I abaissée et les caractéristiques cliniques (Shih, Chung, Tsai et al., British Epilepsy association, Effects of antiepileptic drugs on thyroid hormone function in epilepsy patients, 2017)	65
Tableau XIV : Liens entre la T4I abaissée et les caractéristiques cliniques (Shih, Chuang, Tsai et al., British Epilepsy association, Effects of antiepileptic drugs on thyroid hormone function in epilepsy patients, 2017)	65
Tableau XV : Données recueillies des 15 patients présentant une hypervitaminose due à la prise de vitamine D à hautes doses (Pandlta, Razda, Kudyar et al., Clinical	

cases in mineral and bone metabolism, Excess good can be dangerous. A case series of iatrogenic symptomatic hypercalcemia due to hypervitaminosis D, 2012) ..	70
Tableau XVI : Paramètres biologiques le jour du dosage de la vitamine D (Vierge, Laborie, Carlier et al., Archives de pédiatrie, Intoxication néonatale à la vitamine D chez des anciens prématurés : une série de 16 cas, 2017)	71
Tableau XVII : Incidence de l'hypercalcémie associée au diurétique thiazidique chez les résidents de Minnesota entre 1992 et 2010 (Griebeler, Kearns, Thapa et al., Endocrinol metab, Thiazide-associated hypercalcemia : incidence and association with primary hyperparathyroidism over two decades, 2016)	77
Tableau XVIII : Résumé des données démographiques et variables cliniques de l'étude (Mechan, Udumyan, Kardell et al., World journal of surgery, Lithium-associated hypercalcemia : pathophysiology, prevalence, management, 2017)	79
Tableau XIX : Taux de PTH et calcium avant et pendant le lithium (Albert, De Cori, Lanfranco et al., Neuropsychiatric Disease and treatment, Effets of maintenance lithium treatment on serum parathyroid hormone and calcium levels : a retrospective longitudinal naturalistic, 2015)	81
Tableau XX : Caractéristiques des 100 patients de l'étude (Pugnet, Sailler, Vernet et al., La revue de médecine interne, Fréquence et déterminants de l'insuffisance surrénale biologique dépistée par le test au Synachtène à 250 µg lors du sevrage d'une corticothérapie prolongée. Etude chez 100 patients, 2010)	87
Tableau XXI : Comparaison entre patients répondeurs et non répondeurs au test Synachtène (Pugnet, Sailler, Vernet et al., La revue de médecine interne, Fréquence et déterminants de l'insuffisance surrénale biologique dépistée par le test au Synachtène à 250 µg lors du sevrage d'une corticothérapie prolongée. Etude chez 100 patients, 2010)	88
Tableau XXII : Classification des dermocorticoïdes disponibles en France (Bonnetblanc, Annales de dermatologie et de vénéréologie, Prescription et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, 2008)	93
Tableau XXIII : Principaux antipsychotiques disponibles (Tebeka, Airagnes, Limosin, et al., La revue de médecine interne, Antipsychotiques : quand et comment les prescrire)	98
Tableau XXIV : Antipsychotiques de première et deuxième génération.....	98
Tableau XXV : Prévalence d'hyperprolactinémie pour chaque antipsychotique utilisé en monothérapie dans les deux centres (Bushe, Yeomans, Floyd et al., Journal of psychopharmacology, Categorical prevalence and severity of hyperprolactinemia in two UK cohorts of patients with severe mental illness during triatement with antipsychotics)	101
Tableau XXVI : Conduite à tenir en cas d'hyperprolactinémie (Besnard, Auclair, Gallery, L'Encéphale, Hyperprolactinémies induites par les antipsychotiques : physiopathologie, clinique et surveillance, 2014)	104

Liste des abréviations

ACTH : *adreno cortico trophic hormon*

ADN : acide désoxyribonucléique

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ATP : adénosine triphosphate

ARN : acide ribonucléique

AVP : arginine-vasopressine

CBG : *cortisol binding globulin*

COMT : catécholamine-O-méthyltransférase

CRH : *corticotropin releasing hormone*

CTCAE : *common terminology criteria for adverse events*

CTLA-4 : *cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DHEA : déhydroépiandrostérone

ECG : électrocardiogramme

FSH : *follicle stimulating hormone* ou hormone folliculo-stimulante

GH : hormone gonadotrope

GHBP : *GH-binding protein*

GHRH : *growth hormone Releasing hormone*

GnRH : *gonadotropin-releasing hormone*

GR : récepteur des glucocorticoïdes

IGF-I : *insulin-like-growth factor*

IMC : Indice de Masse Corporelle

IS : insuffisance surrénalienne

ITK : Inhibiteur de Thyrosine Kinase

LH : hormone lutéinisante

MAO : monoamine oxydase

NFS : Numérotation Formule Sanguine

NK : *natural killer*

PCI : Produits de Contraste Iodés

PDGFR : *platelet-derived growth factor*

PDL-1 : *programmed death-ligand 1*

PKA : protéine kinase A

PRL : prolactine

PTH : *parathyroid hormone* ou parathormone

RCP : Résumé Caractéristique du Produit

RXR : *retinoid X receptor*

TBG : *thyroxin binding globulin*

TPO : thyroperoxydase

TRE : *thyroid responsive element*

TRH : *thyrotropin releasing hormone*

TSH : *thyroid stimulating hormone* ou thyrostimuline

T3 : tri-iodothyronine

T4 : tétra-iodothyronine ou thyroxine

T4L : T4 libre

VEGF : *vascular endothelium growth factor*

VDR : *vitamine D receptor*

Introduction

La iatrogénie médicamenteuse concerne un nombre important de patients et ses conséquences sont responsables de 128 000 hospitalisations par an : elle apparaît comme un véritable enjeu de santé publique.

On appelle « évènement iatrogène » tout trouble provoqué par un acte médical ou par les médicaments. Les endocrinopathies iatrogènes sont des pathologies induites par la prise de certains médicaments et qui vont perturber le fonctionnement physiologique des glandes endocrines. Ces dysfonctionnement peuvent affecter la thyroïde, les glandes parathyroïdes, les glandes surrénales, l'hypophyse.

Afin d'étudier ces pathologies iatrogènes, il faut tout d'abord avoir bien compris le fonctionnement normal des glandes endocrines, la physiologie des hormones, la complexité de leurs mécanismes d'action, et de leur régulation.

De nombreux médicaments peuvent modifier le métabolisme et l'équilibre endocrinien de l'organisme. Certains sont connus comme l'amiodarone qui peut provoquer une charge iodée et modifier l'équilibre hormonal de la thyroïde. D'autres nouvelles classes médicamenteuses sont utilisées dans la prise en charge de certains cancers : la thérapie ciblée et l'immunothérapie. Ces molécules sont de plus en plus utilisées mais présentent une toxicité notamment au niveau endocrinien. Elles ne sont pas toutes disponibles en officine, mais le pharmacien doit avoir connaissance des effets indésirables pour permettre l'accompagnement du patient dans une prise en charge globale. La iatrogénie doit toujours être envisagée lors de l'interprétation d'un bilan métabolique ou hormonal. L'imagerie moderne a transformé le diagnostic de bon nombre de pathologies. L'utilisation des produits de contraste peut générer des incidents iatrogènes.

A partir de ces constats, nous analyserons au cours de cette thèse, quelles molécules sont capables d'induire une endocrinopathie en y intégrant leur mode d'action sur la glande. La prise en charge de la modification hormonale sera envisagée pour permettre de rétablir l'équilibre rompu. Nous présenterons différents cas cliniques rencontrés dans le service d'endocrinologie de l'hôpital Bel-Air à Thionville afin d'éclairer nos recherches. Ces cas nous ont permis d'établir des fiches d'informations pour optimiser la prise en charge du pharmacien lors de son exercice quotidien face à ces situations de iatrogénie.

I. Rappels physiologiques

Dans ce chapitre, nous allons traiter la physiologie des glandes, le mécanisme d'action des hormones, ainsi que leur régulation (1).

A. Axe somatotrope (GH)

a) Biosynthèse et formes circulantes

Cet axe aboutit à la synthèse de l'hormone de croissance (*growth hormone*, GH). Il s'agit d'un polypeptide de 191 acides aminés. Sa biosynthèse a lieu dans la cellule somatotrope de l'antéhypophyse.

La forme circulante de la GH (22kDa) est principalement sous forme libre, mais elle peut être liée à des protéines de liaisons (les *GH-Binding-Proteins* : GHBP). Il existe 3 types de GHBP : chacune possède une affinité différente selon la forme de la GH.

La GH est sécrétée en 3 à 5 pics par jour. Certains pics sont nocturnes et sont liés aux phases du sommeil, d'autres pics sont diurnes et peuvent être alors favorisés par la prise de repas, le stress, l'effort musculaire. D'autres sont aussi spontanés. La concentration de GH est très basse (< 0,5-1µg/L), à la limite de détection du dosage.

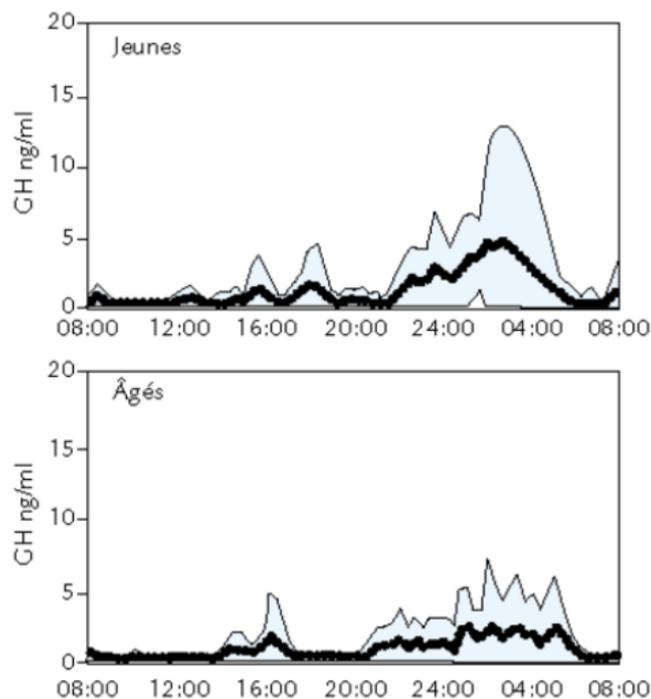


Figure 1 : Profils pulsatiles de l'hormone de croissance sur un groupe d'hommes jeunes (moyenne de 27 ans) et sur un groupe d'hommes plus âgés (moyenne de 68 ans)
(<https://leshormonesdecroissance.wordpress.com/les-hormones-de-croissance-synthetiques/>)

b) Effets de la GH sur le récepteur

Comme toutes les hormones, la GH va agir sur des organes cibles grâce à des récepteurs spécifiques. Ces récepteurs sont transmembranaires et appartiennent à la famille des cytokines. Ils sont composés d'une séquence extracellulaire, qui possède les sites de liaison spécifique de la GH, un domaine transmembranaire, et un domaine intracellulaire. Chaque molécule de GH possède deux sites de liaison avec le récepteur. Quand une molécule se lie, une dimérisation du récepteur a donc lieu. Cette dimérisation conduit à différents événements cellulaires qui permettent aux protéines d'agir au niveau du noyau sur les voies de transcription et de prolifération. Parfois, certains retards de croissance peuvent être dûs à une pathologie du récepteur de la GH (mutation du gène du récepteur).

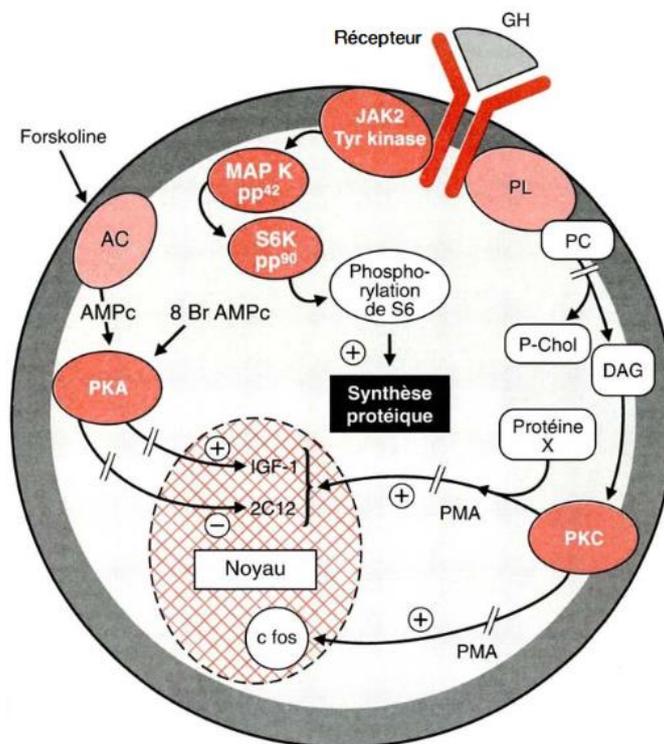


Figure 2 : Mode d'action de la GH sur son récepteur (Le Cam et Legraverend, Médecine/sciences, Mode d'action de l'hormone de croissance, 1993)

GH : hormone de croissance ; AC : adénylate cyclase ; PKA : protéine kinase de type A ; JAK 2 : janus kinase 2 ; PKC : protéine kinase C ; PL : phospholipases ; PC : phosphatidylcholine ; MAP K : MAP kinase ; S6 K : S6 kinase ; c fos : protéine c fos ; 8 Br AMPc : 8-bromo AMP ; cyclique ; DAG : diacylglycérol ; p-Chol : phopshocholine

La GH agit soit de façon directe, soit par l'intermédiaire de la IGF-I (*insulin-like-growth-factor*). L'IGF-I est produite dans le foie, puis libérée dans la circulation sanguine. Elle a une structure proche de l'insuline.

c) Effets biologiques de la GH

La GH a une action sur les différents métabolismes de l'organisme. Au niveau du métabolisme lipidique, elle a un effet lipolytique : elle a la propriété de d'hydrolyser les triglycérides et stimule le transport des acides gras libres au niveau des tissus adipeux vers le foie et inhibe la réesthérification des acides gras libres par les adipocytes.

Au niveau du métabolisme glucidique, son action est chronique. Elle a un effet anti-insuline. Son rôle est important en cas d'hypoglycémie car elle empêche l'utilisation du glucose par l'organisme.

Au niveau de l'os et du cartilage, l'effet de la GH est double : elle permet l'apport de minéraux, mais elle stimule également la prolifération des ostéoblastes qui portent des récepteurs de la GH.

Au niveau du métabolisme hydro-sodé, la GH a un effet anti-natriurétique et elle est capable de stimuler le flux sanguin rénal et la filtration glomérulaire.

La GH joue un rôle physiologique sur le sommeil.

d) Régulation de l'axe somatotrope

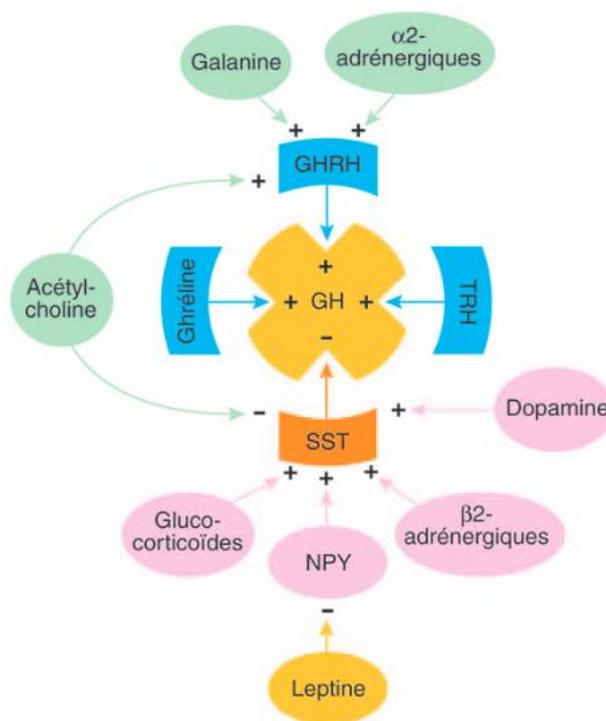


Figure 3 : Régulation de la sécrétion de GH (Lahlou et Roger, EMC Endocrinologie-nutrition, Hormone somatotrope, 2006)

GH : *growth hormone* ; GNRH : *growth hormone releasing hormone* ; TRH : *thyrotropin releasing hormone* ; SST : somatostatine ; NPY : neuropeptide Y

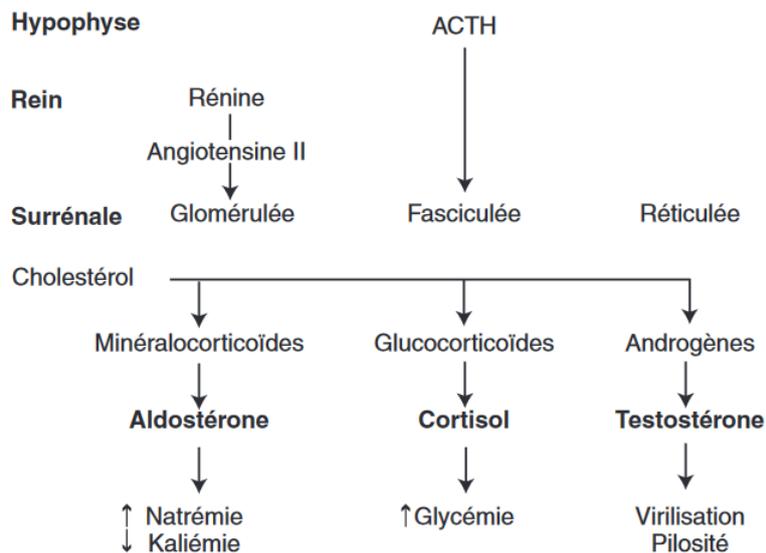


Figure 5 : Biosynthèse des stéroïdes surrénaliens, régulation et action (Samara-Boustani, Bachelot, Pinto. et al., EMC endocrinologie-nutrition, Blocs enzymatiques précoces de la surrénale, 2008)

a) Cortisol

i. Biosynthèse et actions du cortisol

Le cortisol est le principal glucocorticoïde chez l'homme. Il est synthétisé dans la zone fasciculée du cortex surrénalien. Différentes enzymes et protéines spécifiques sont responsables de la biosynthèse du cortisol. Le cortisol sécrété est en grande partie libéré dans la circulation sanguine, une faible part reste stockée dans la surrénale. Il sera ensuite métabolisé par le foie et éliminé par le rein.

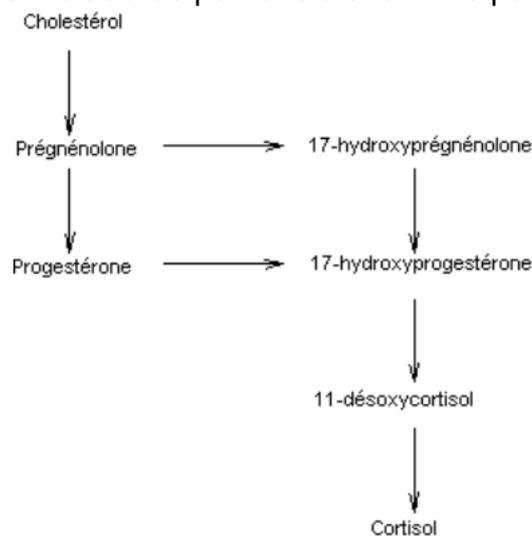


Figure 6 : Voie métabolique de biosynthèse du cortisol (Gomez, Académie de Montpellier, Abécédaire de chimie organique, 2019)

ii. Régulation surrénalienne du cortisol

L'axe neuroendocrinien, composé de l'hypothalamus, l'hypophyse et la surrénale représente le principal régulateur de la synthèse de cortisol. Les hormones CRH (*Corticotropin Releasing Hormon*) et AVP (*Arginine-Vasopressine*) sont synthétisées dans l'hypothalamus et vont permettre la production d'ACTH (*Adreno Cortico Trophic Hormone*) au niveau de l'hypophyse antérieure. L'ACTH est libérée après interaction de la CRH avec un récepteur membranaire des cellules corticotropes. Cette libération dans la circulation générale va déclencher la biosynthèse des stéroïdes surrénaliens : le cortisol principalement.

Pharmacologiquement, les deux peptides CRH et AVP se fixent sur un récepteur de structure différente, mais leur effet est identique : ils stimulent l'ACTH. Cependant, le principal stimulateur de l'ACTH reste la CRH.

Cet axe neuroendocrinien est soumis à un rétrocontrôle négatif : quand la concentration en ACTH augmente, la production de cortisol augmente. La concentration en cortisol va déterminer la synthèse de la CRH ou de l'ACTH.

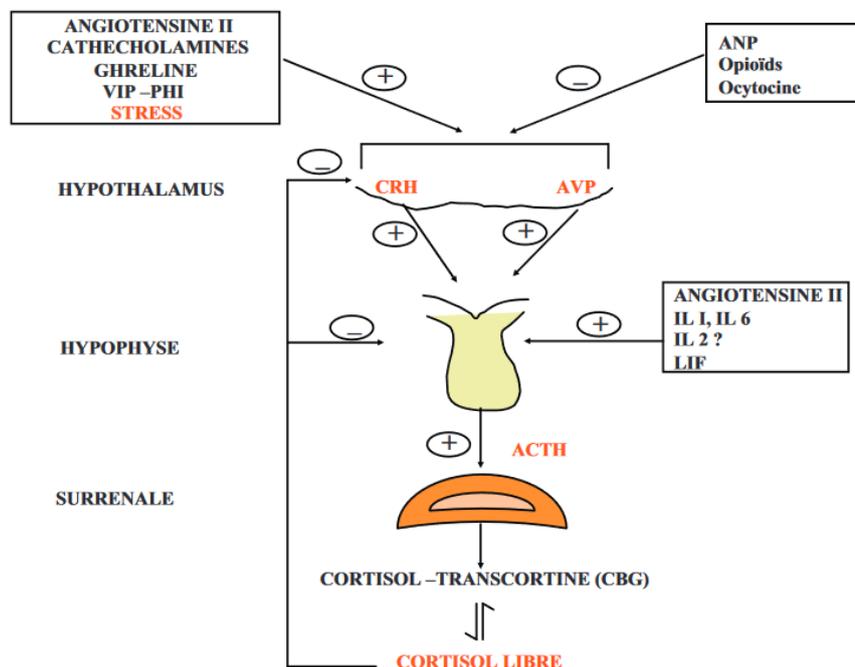


Figure 7 : Régulation de la biosynthèse de cortisol par l'ACTH, l'AVP et la CRH (Szymanowicz, *Profils immuno-analytiques en biologie médicale, Caractéristiques immunoanalytiques du cortisol*, 2011)

ACTH : *Adreno Cortico Trophic Hormone* ; CRH : *Corticotropin Releasing Hormon* ; AVP : *Arginine-Vasopressine* ; IL 6 : interleukine de type 6

Dans certaines pathologies, il existe une levée de ce rétrocontrôle négatif qui entraîne des concentrations plasmatiques importantes en ACTH, induisant une insuffisance surrénale. A l'inverse, on peut retrouver des concentrations faibles en

ACTH en cas de corticothérapies prolongées ou en présence de tumeur surrénalienne.

Il existe donc différentes cibles dans ce rétrocontrôle négatif. La sécrétion hypothalamique de CRH semble la réponse la plus rapide.

iii. Sécrétion et rythme nyctéméral du cortisol

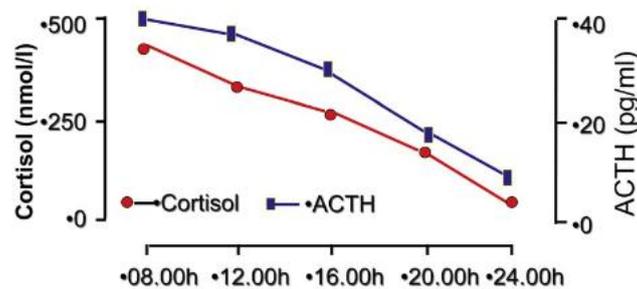


Figure 8 : Cycle nyctéméral du cortisol et de l'ACTH (Szymanowicz, Profils immuno-analytiques en biologie médicale, Caractéristiques immunoanalytiques du cortisol, 2011)

ACTH : *Adreno Cortico Tropic Hormone*

Le taux plasmatique de cortisol est plus élevé le matin que l'après-midi, sous le contrôle de l'ACTH. Leurs sécrétions sont pulsatiles.

Le cortisol, pour se déplacer, peut être libre ou encore lié à une protéine de transport appelée la CBG (*Cortisol Binding Globulin*).

iv. Mécanismes d'action du cortisol et ses effets

Récepteur du cortisol :

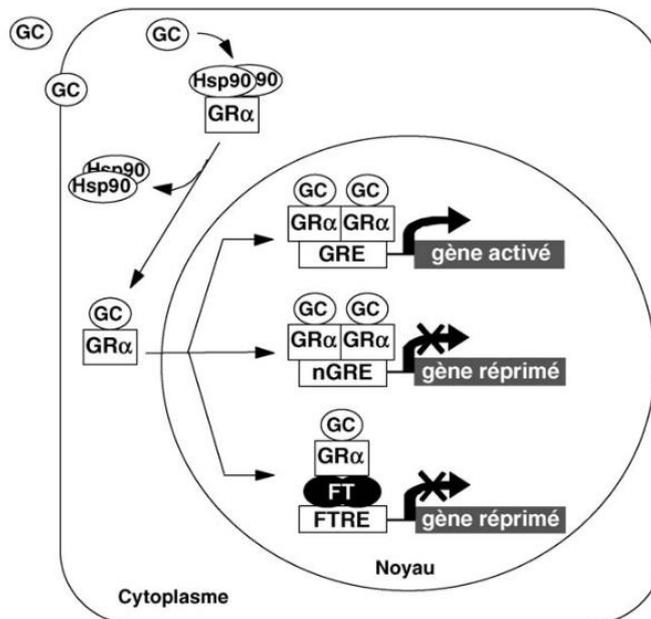


Figure 9 : Effets médiés par le récepteur des glucocorticoïdes (Roumestan, Gougat, Jaffuel. et al., La revue de médecine interne, Les glucocorticoïdes et leur récepteur : mécanismes d'action et conséquences cliniques, 2004)

GC : glucocorticoïdes ; GR α : récepteur aux glucocorticoïdes ; GRE : élément de réponse positif ; nGRE : élément de réponse négatif ; hsp90 : *heat shock protein 90*

Ce récepteur appartient à la famille des récepteurs nucléaires. Par définition, l'action a lieu dans le noyau de la cellule en se liant avec l'ADN. Le cortisol pénètre dans la cellule par diffusion. Puis, il migre dans le noyau où il va interagir avec le récepteur des glucocorticoïdes. Ensuite, les protéines de choc thermique (HSP : *Heat Shock Proteins*) se dissocient, et permettent l'action au niveau de la séquence d'ADN. Le principal effet qui se produit est la modification de la synthèse de protéines par modification de la synthèse des ARN messagers.

Les effets métaboliques des glucocorticoïdes :

Les effets du cortisol sur le métabolisme glucidique se traduisent par une augmentation de la néoglucogenèse au niveau hépatique, et une diminution de la captation et de l'utilisation tissulaire du glucose.

Au niveau lipidique, le cortisol induit une stimulation de la lipolyse qui favorise une libération des acides gras libres.

Au niveau du métabolisme protéidique, il permet l'augmentation de la synthèse protéique et du catabolisme protéidique.

En thérapeutique, les effets immunosuppresseurs des corticoïdes ont déjà été largement utilisés. Par exemple, ils diminuent l'accumulation des neutrophiles sur les sites de l'inflammation, et ils diminuent la synthèse des médiateurs de l'inflammation (bradykinine, histamine, interleukines).

Les corticoïdes peuvent également modifier le métabolisme phosphocalcique et osseux. Quand ils sont en excès, ils peuvent être responsables d'ostéoporose par exemple.

Enfin, les glucocorticoïdes jouent un rôle dans le maintien de l'équilibre hydro électrolytique et de la pression artérielle : ils ont un effet minéralocorticoïde par interaction avec le récepteur de l'aldostérone. Ils augmentent la filtration glomérulaire et ont également des effets sur la pression artérielle : augmentation de l'angiotensinogène, potentialisation des effets vasopresseurs de l'angiotensine II et des catécholamines.

b) Aldostérone

i. Biosynthèse de l'aldostérone

L'aldostérone est synthétisée dans la zone glomérulée du cortex surrénalien, soit la zone la plus externe de la glande. Certaines enzymes spécifiques y sont présentes et interviennent dans la biosynthèse dont les trois premières étapes sont communes à la synthèse du cortisol.

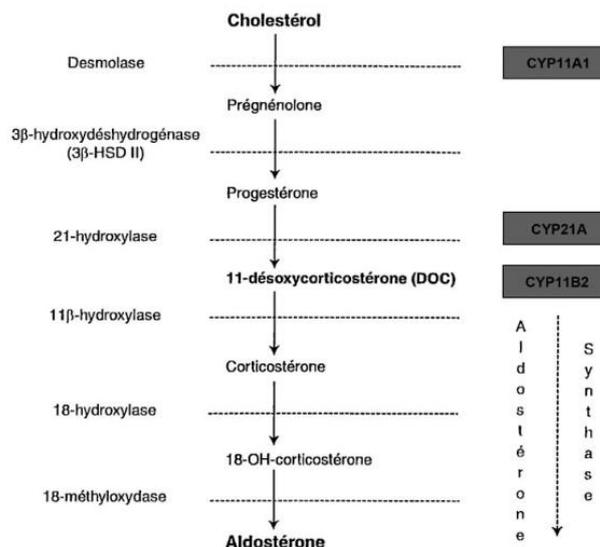


Figure 10 : Biosynthèse de l'aldostérone à partir du cholestérol (Lacroix et Olichon, Profils immuno-analytiques en biologie médicale, Caractéristiques immunoanalytiques de l'aldostérone, 2012)

CYP11A1 : gène désignant l'enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol ; CYP21A : gène codant la 21-hydroxylase ; CYP11B2 : gène codant pour l'aldostérone synthase

ii. Régulation de la sécrétion d'aldostérone

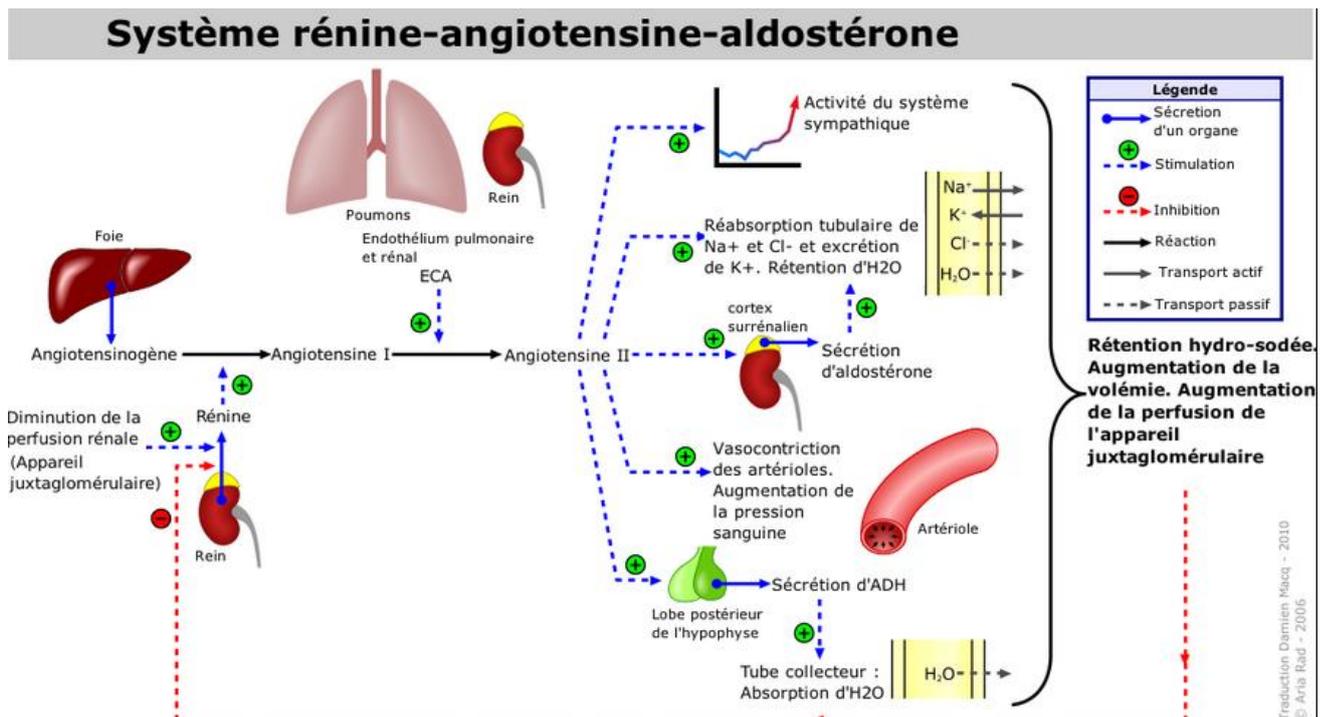


Figure 11 : Le système rénine - angiotensine – aldostérone
(https://fr.wikipedia.org/wiki/Syst%C3%A8me_r%C3%A9nine-angiotensine-aldost%C3%A9rone)

ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine

La biosynthèse de l'aldostérone est sous le contrôle du système rénine-angiotensine. La rénine est synthétisée par l'appareil juxtaglomérulaire du rein. Celui-ci possède des récepteurs au niveau vasculaire sensibles aux modifications de pression et de la volémie dans l'artère rénale. Une diminution de ces paramètres entraîne la sécrétion de rénine par le système sympathique. La rénine est une enzyme capable de cliver l'angiotensinogène (lui-même produit au niveau du foie) pour créer l'angiotensine I. Celle-ci sera clivée également par l'enzyme de conversion (présente au niveau pulmonaire) pour donner l'angiotensine II. Enfin, c'est l'angiotensine II qui va se fixer sur le récepteur AT_1 (couplé aux protéines G) de la glande surrénale. L'interaction angiotensine II-récepteur, après différentes réactions intracellulaires, permet la libération de calcium qui induit la synthèse rapide d'aldostérone.

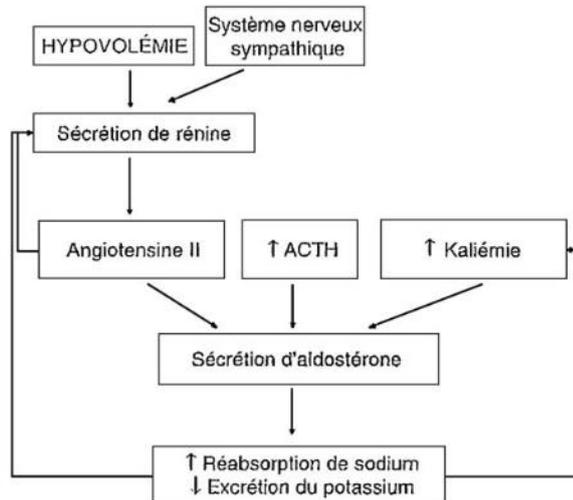


Figure 12 : Régulation de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone (Lacroix et Olichon, Profils immuno-analytiques en biologie médicale, Caractéristiques immunoanalytiques de l'aldostérone, 2012)

iii. Effets et mécanismes d'action de l'aldostérone

L'aldostérone a un rôle dans l'homéostasie potassique, ainsi que dans la régulation du sodium extracellulaire. En effet, elle régule l'excrétion d'électrolytes, le volume intravasculaire grâce à ses effets sur le tubule contourné distal du rein et le tube collecteur rénal.

L'aldostérone a donc pour effet une augmentation de la réabsorption du sodium (effet anti-natriurétique), et une augmentation de l'excrétion du potassium (effet kaliurétique) et de H^+ dans les urines. L'aldostérone augmente également la synthèse des pompes $Na^+/K^+/ATPase$, présente sur le versant basal des cellules.

Par ses effets, l'aldostérone a donc un rôle prépondérant dans le maintien de la volémie plasmatique ainsi que dans la régulation de la kaliémie.

c) Androgènes surrénaliens

Le principal androgène produit au niveau de la zone réticulée de la glande surrénale est la DHEA (déhydroépiandrostérone). Elle a un rôle dans la croissance et le développement des caractères sexuels secondaires.

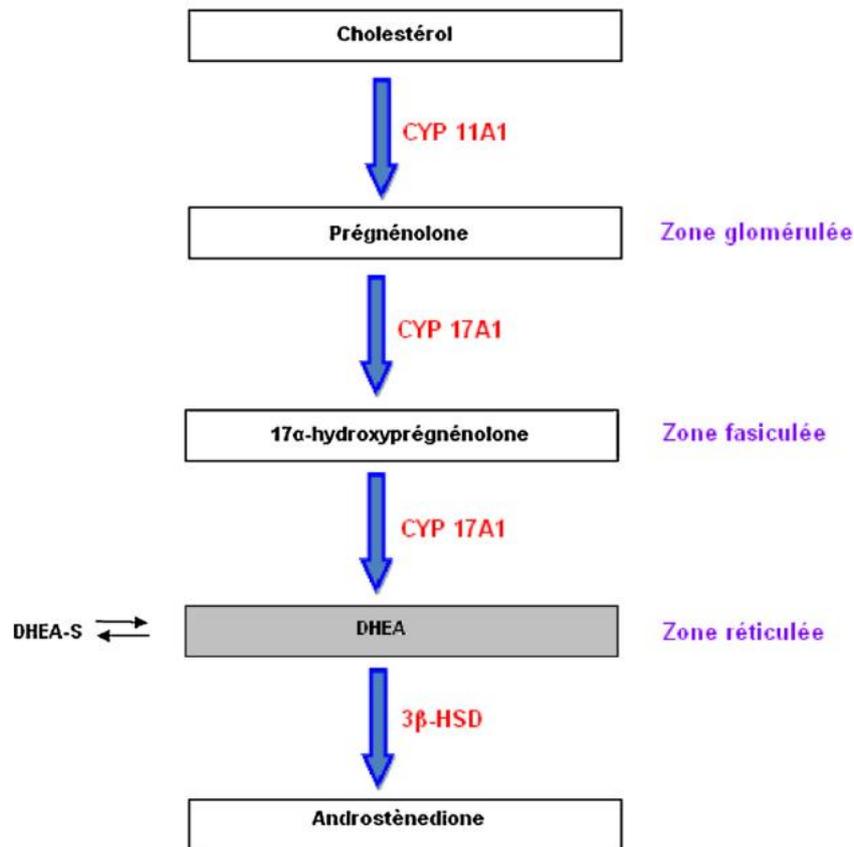


Figure 13 : Voie de biosynthèse de la déhydroépiandrostérone (DHEA) à partir du cholestérol (Doggui, Profils immuno-analytiques en biologie médicale, caractéristiques immuno-analytiques de la déhydroépiandrostérone et de son sulfate, 2012)

CYP11A1: gène désignant l'enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol ; CYP17A1 : gène codant pour une monooxygénase ; 3β-HSD : 3 *béta hydroxystéroïd dehydrogenase*

i. Stéroïdogénèse dans les tissus périphériques

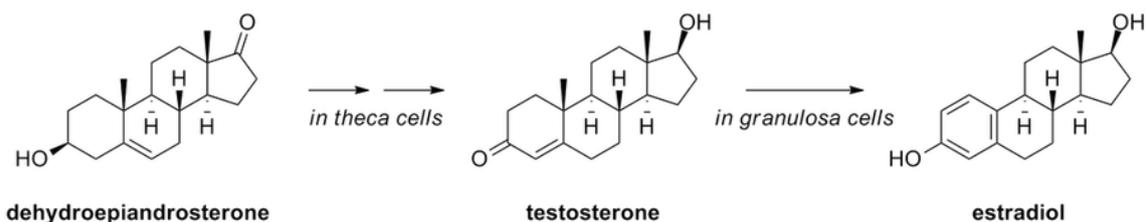


Figure 14 : Biosynthèse des androgènes et estrogènes à partir du DHEA (DHEA, The infertile chemist, 2013)

Il existe des enzymes clés dans la biosynthèse des stéroïdes sexuels et la DHEA (déhydroépiandrostérone) est essentielle pour les synthétiser. En effet, elle va être nécessaire pour produire la testostérone, ou encore l'estradiol.

d) Les catécholamines

Les catécholamines sont stockées dans les cellules chromaffines de la médullosurrénale.

i. Biosynthèse des catécholamines

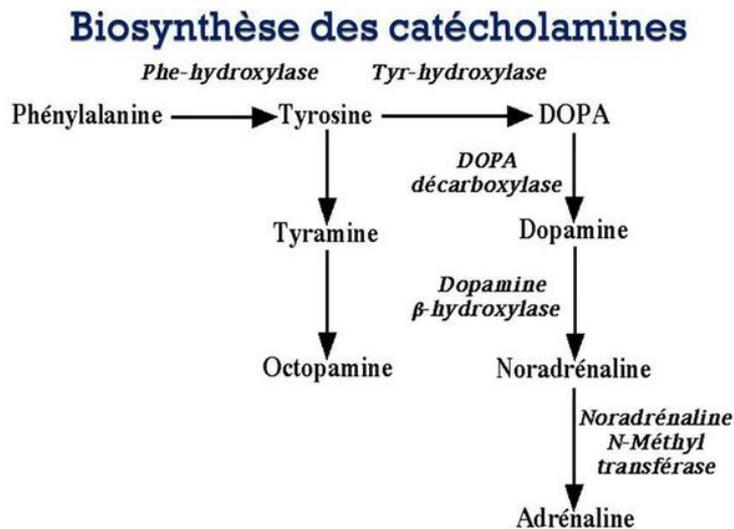


Figure 15 : Etapes de la biosynthèse des catécholamines (<https://slideplayer.fr/slide/1692725/>)

La noradrénaline est synthétisée à partir de métabolites intermédiaires que sont la DOPA et la dopamine.

ii. Action des catécholamines

La dopamine est un neurotransmetteur du système nerveux central et des terminaisons nerveuses sympathiques périphériques. Elle entraîne une vasodilatation des artères rénales et stimule l'inotropisme cardiaque.

Les catécholamines agissent sur des récepteurs adrénergiques (alpha et bêta) et dopaminergiques.

Effets de la stimulation des récepteurs adrénergiques				
	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$
	Activation de la phospholipase C	Inhibition de l'adénylyclase	Activation de l'adénylyclase	Activation de l'adénylyclase
Coeur	Inotrope + Chronotrope + ↑ risque arythmies	Présynaptique: libération de NA ↓	Inotrope + Chronotrope + Dromotrope + Bathmotrope +	Chronotrope + Présynaptique: libération de NA ↑
Vaisseaux	Vasocostriction	Vasocostriction (effet plus lent) Présynaptique: libération de NA ↓		Vasodilatation
Bronches	Bronchoconstriction (en pathologie)	Présynaptique: libération de NA ↓		Bronchodilatation
Tube digestif	↓ Péristaltisme ↓ Sécrétions	↓ Péristaltisme ↓ Sécrétions		
Utérus	Contractions			Relâchement (↓ contractions)
Plaquettes	Agrégation	Agrégation		
Oeil	Mydriase			

Figure 16 : Effets de la stimulation des récepteurs adrénergiques
[\(https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-adrenergique-dopaminergique/effets-catecholamines/\)](https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-adrenergique-dopaminergique/effets-catecholamines/)

iii. Métabolisme des catécholamines

Le métabolisme des catécholamines fait intervenir des enzymes : la monoamine oxydase (MAO) et la catécholamine-o-méthyltransférase (COMT).

C. Thyroïde

Cette glande se situe sur la face antérieure du cou.

a) Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

Les thyrocytes sont responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes et représentent plus de 99% de la glande. Ce sont des cellules bipolaires avec un pôle apical (au contact de la colloïde) et un pôle basal (au contact de la circulation sanguine). Elles ont un double fonctionnement : exocrine vers la cavité folliculaire et endocrine vers la circulation sanguine.

Plusieurs éléments sont nécessaires et aboutissent à la synthèse des hormones thyroïdiennes : la thyroglobuline (prohormone), le transporteur d'iode qui permet la captation d'iode, la thyroperoxydase (TPO), et les apports d'iode.

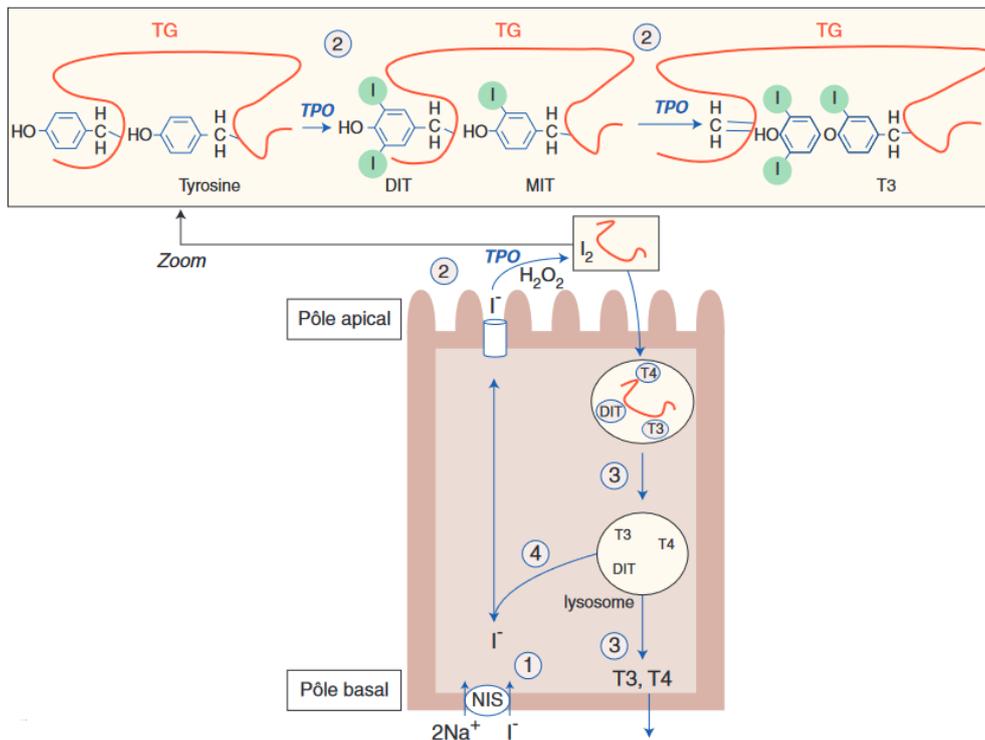


Figure 17 : Schéma simplifié de la synthèse des hormones thyroïdiennes (Bonnet-Serrano, Bouzerara, Guibourdenche, EMC-bilan thyroïdien anormal, 2019)

TG : thyroglobuline ; TPO : thyroperoxydase ; DIT : di-iodotyrosine, MIT : mono-iodotyrosine ; T3 : tri-iodothyronine ; T4 : tétra-iodothyronine ; NIS : symporteur sodium-iodure ; H_2O_2 : peroxyde d'hydrogène

La première étape de la biosynthèse est la capture d'iodures circulants grâce au transporteur d'iode. Il s'agit d'une pompe Na-K-ATPase qui fonctionne selon un mécanisme actif, ATP dépendant, saturable et moyennement sélectif. L'expression et l'activité de ce transporteur est réglée par la TSH (Thyréostimuline ou *Thyroid Stimulating Hormone*). On a observé que l'iode à forte concentration inhibe la synthèse du transporteur. Cette pompe peut être une cible pharmacologique en vue de bloquer indirectement le transport d'iodures.

Lorsque les iodures pénètrent dans la cellule, ils subissent une oxydation grâce à une enzyme : la thyroperoxydase, dont l'activité est possible en présence d' H_2O_2 . Sa synthèse se fait dans la cellule thyroïdienne. En thérapeutique, cette enzyme est la cible pharmacologique des antithyroïdiens de synthèse.

L'iode peut ainsi se lier aux résidus thyrosyls de la thyroglobuline pour donner naissance aux précurseurs des hormones thyroïdiennes : les mono-iodo-tyrosine (MIT) et les di-iodo-tyrosine (DIT). La thyroperoxydase intervient également dans une autre étape : elle permet le couplage des précurseurs. La thyroglobuline devient donc porteuse des hormones thyroïdiennes et est stockée dans la cavité colloïde. Elle est ensuite internalisée pour subir une protéolyse qui libère les hormones T3 et T4, mais aussi les précurseurs MIT et DIT. Ce processus de protéolyse peut être inhibé par un excès d'iode et par le lithium.

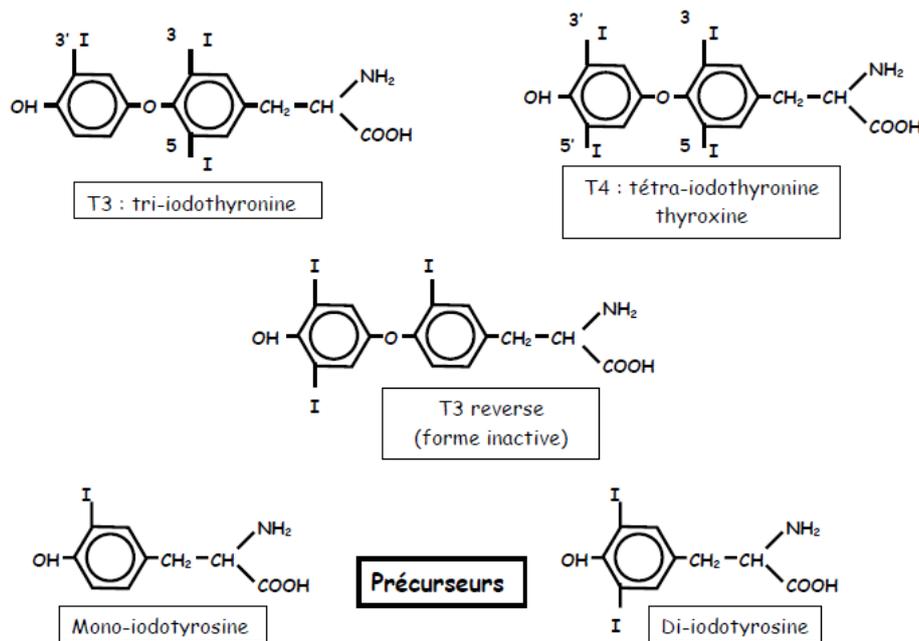


Figure 18 : Structure des hormones thyroïdiennes et de leurs précurseurs (<https://www.univ-constantine3.dz/pdfs/physiologie%20de%20la%20thyroide%20.pdf>)

L'iode est un oligo-élément dont les réserves sont faibles dans l'organisme. Les besoins varient selon l'âge : de l'ordre de 100 µg/jour chez l'enfant, 100 à 150 µg/jour chez l'adulte et l'adolescent. Ces apports sont généralement couverts par l'alimentation (sels iodés, poissons, laitages). La thyroïde capte 5 à 30% du pool circulant d'iodure.

b) Transport des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes T3 et T4 circulent majoritairement dans le plasma sous forme liée. La fraction libre est minoritaire : 0,03% de T4 et 0,3% de T3. Elles se lient donc à des protéines de transport : certaines sont non spécifiques (préalbumine et albumine) et d'autres plus spécifiques : la TBG (*Thyroxin Binding Globulin*). T4 est liée à 80% à la TBG alors que T3 est liée à 90%.

Différents traitements peuvent modifier la liaison de la T4 et de la T3 aux protéines de transport comme par exemple : l'aspirine, la phénytoïne, les benzodiazépines.

c) Métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes : les désiodases.

La totalité de T4 provient de la production thyroïdienne, alors que la plus grande partie de T3 provient d'une conversion périphérique de T4 vers T3 assurée une enzyme : la **désiodase**.

Il en existe trois types :

i. Désiodase de type I

Elle est présente dans le **foie**, le **rein** et la **thyroïde** et permet principalement la production de T3 circulante par désiodation périphérique de T4. La désiodase thyroïdienne est régulée positivement par la TSH.

ii. Désiodase de type II

Sa localisation est plutôt **hypophysaire** et **cérébrale**. Son activité est augmentée en cas d'hypothyroïdie : il s'agit d'un mécanisme protecteur du cerveau par augmentation de la production de T3. Elle joue un rôle également dans le rétrocontrôle négatif de T3 sur la synthèse de TSH. C'est la production de T3 produite dans l'hypophyse qui inhibe la synthèse et la libération de TSH.

iii. Désiodase de type III

Sa localisation est **placentaire**. Elle permet de réguler la concentration de T3 dans la circulation fœtale en début de grossesse.

d) Mode d'action des hormones thyroïdiennes

Leur site d'action est un récepteur nucléaire. Leur ligand préférentiel est **T3** (hormone **active**). Le complexe récepteur-hormone pénètre dans le noyau, se lie sur des séquences spécifiques de l'ADN : TRE (*Thyroid Responsive Element*). Le complexe, après changement conformationnel, participe ensuite à la régulation de l'expression génique.

Même en absence de T3, les récepteurs sont liés sur leurs TRE et par une régulation négative, ils exercent un effet répresseur sur la transcription des gènes.

Certains médicaments peuvent diminuer la pénétration cellulaire des hormones thyroïdiennes : les anesthésiques, l'amiodarone, et les anticonvulsivants.

e) Régulation de la synthèse hormonale thyroïdienne

i. Autorégulation par l'iode : effet Wolff-Chaikoff

L'iode est indispensable dans l'hormonogénèse thyroïdienne. Lorsqu'il est en excès, un mécanisme d'autorégulation, appelé **Wolff-Chaikoff**, va bloquer l'hormonosynthèse en intervenant sur l'activité du transporteur d'iodures et sur l'organification de l'iode. Cet effet transitoire suspend la synthèse trop importante d'hormones thyroïdiennes qui sera rétablie après 48h par un échappement de ce mécanisme.

ii. Régulation par l'axe thyroïdienne

La TSH est l'hormone qui contrôle la fonction thyroïdienne. Elle agit sur la thyroïde grâce à un récepteur couplé aux protéines G. L'activation de ce récepteur à la TSH est responsable de la différenciation cellulaire avec activation de transcription de gènes tels que la thyroglobuline, la thyroperoxydase, le transporteur sodium-iode et donc de la synthèse hormonale. Cette sécrétion de TSH est régulée par une hormone hypothalamique : la TRH (*Thyrotropin Releasing Hormone*) et par le rétrocontrôle de T3.

La TRH est libérée par les neurones hypothalamiques et agit sur la cellule hypophysaire thyrotrope grâce à un récepteur. La TRH stimule la production de TSH.

Le rétrocontrôle négatif de l'axe est assuré par T4 et T3. Ces deux hormones exercent un effet freinateur en inhibant la synthèse de TSH au niveau hypophysaire, et la synthèse de TRH au niveau hypothalamique.

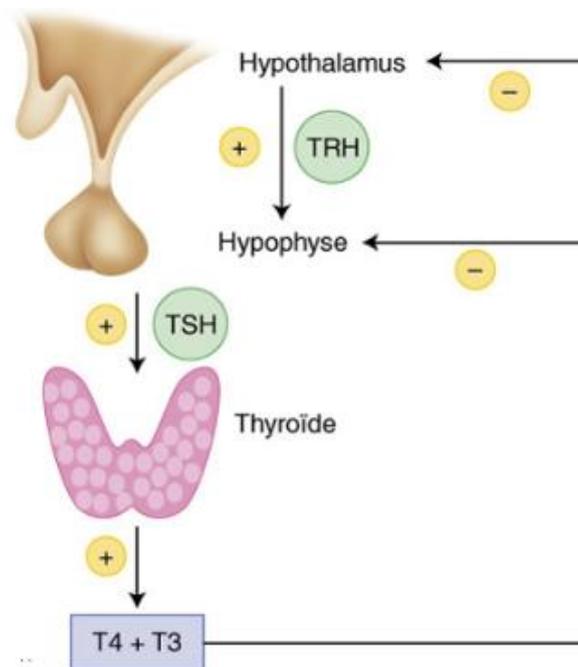


Figure 19 : Régulation de l'axe hypothalamus-hypophyse-thyroïde (Gauchez, EMC –biologie médicale, Thyroxine (totale et libre), et tri-iodothyronine (totale et libre), 2014)

TRH : *Thyrotropin Releasing Hormone* ; TSH : *Thyroid Stimulating Hormone*

f) Effets sur l'organisme

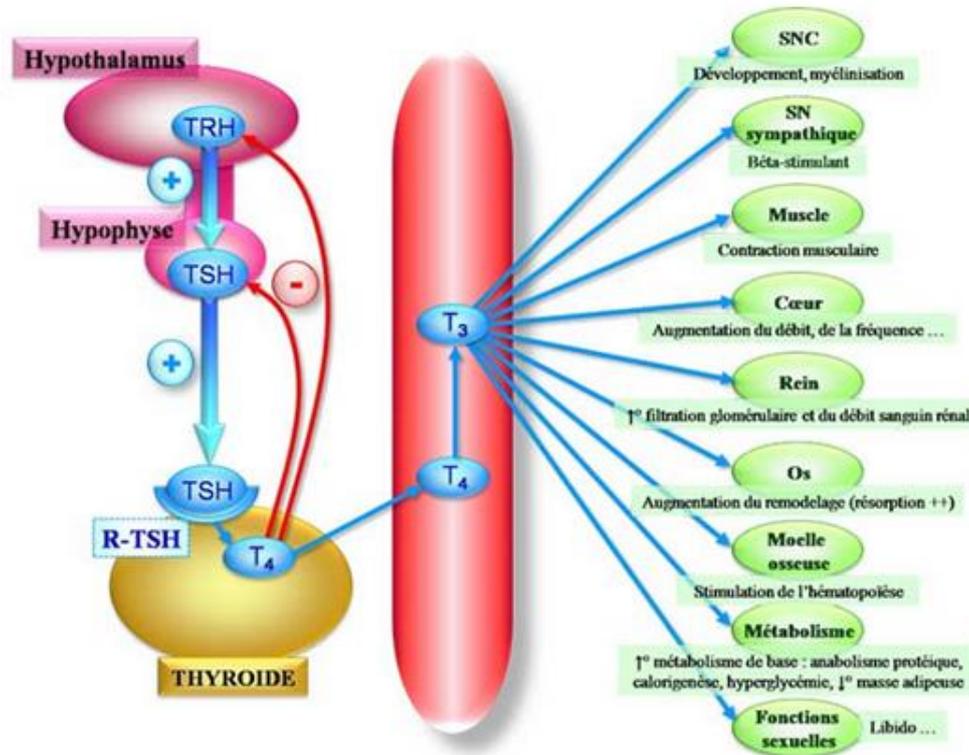


Figure 20 : Fonctions de la glande thyroïde (http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_th_ph.html)

Les hormones produites assurent de nombreuses fonctions dans l'organisme.

i. Effets sur la croissance et développement

Les hormones T3 et T4 sont nécessaires pour la croissance de l'os et du système nerveux central.

Au niveau du système nerveux central, elles participent aux mécanismes de maturation et de myélinisation dans la mise en place des neurones. Une carence pendant la période de croissance peut entraîner un retard mental sévère. En cas d'hypothyroïdie, le sujet peut ressentir un certain ralentissement psychomoteur. A l'inverse, en cas d'hyperthyroïdie, on retrouvera des symptômes tels que l'irritabilité ou l'excitabilité.

Durant la période post-natale, les hormones thyroïdiennes interviennent avec l'hormone de croissance dans le développement du squelette. Elles permettent la chondrogenèse, la croissance et la maturation du cartilage.

ii. Effets métaboliques

Les hormones thyroïdiennes augmentent la thermogénèse. Des dysfonctionnements de la thyroïde peuvent être responsables de frilosité ou de thermophobie.

Les hormones thyroïdiennes sont hyperglycémiantes car elles majorent l'absorption des glucides.

Elles augmentent la synthèse du cholestérol dans le métabolisme lipidique.

Dans le métabolisme protéique, elles augmentent la synthèse protéique ou elles permettent également le catabolisme protéique.

iii. Effets au niveau cardiaque

Elles exercent un effet chronotrope positif et inotrope positif

iv. Effets au niveau digestif

Elles favorisent le transit.

D. Parathyroïdes

Il s'agit de quatre masses de tissus situées dans le cou, en arrière de la glande thyroïde. Elles sont responsables du métabolisme phosphocalcique.

a) Rôle du calcium et du phosphore dans l'organisme

Ce sont des éléments indispensables du squelette. Ils entrent dans la composition des os sous forme de cristaux d'hydroxyapatite $[(PO_4)_2Ca_3]$, $Ca(OH)_2$, intégrés dans un réseau de collagène.

Les tissus osseux contiennent 99% du calcium total, le 1% restant participe à la physiologie membranaire (canaux calciques, activité enzymatique, coagulation...). Le calcium sérique est présent sous deux formes : une forme liée aux protéines (albumine principalement) et une forme ionisée (soit 50% du calcium plasmatique total). Cette dernière agit principalement dans la régulation du métabolisme phosphocalcique.

Le phosphore est également présent en dehors de la réserve osseuse : il participe aux réactions énergétiques aérobies quand il est sous forme de phosphate inorganique.

b) Régulation du métabolisme phosphocalcique

Les flux de phosphore et calcium sont régulés par trois hormones régulatrices : la PTH (parathormone), la vitamine D, et la calcitonine.

i. La parathormone (PTH)

Elle est synthétisée dans les cellules parathyroïdes après deux clivages successifs de précurseurs appelés : pré-pro-PTH et pro-PTH. La PTH agit sur des tissus cibles via un récepteur membranaire. Sa sécrétion dépend de la concentration du calcium ionisé qui agit sur la cellule parathyroïdienne. La relation entre le calcium ionisé et la sécrétion de PTH est inversée : quand le taux de calcium ionisé augmente, on observe une inhibition de la sécrétion de PTH avec une augmentation de la fuite rénale de calcium et une diminution de la conversion de 25 hydroxyvitamine D (25 OHD) en 1,25 dihydroxyvitamine D (1,25 OH₂D) dans le rein. Ce mécanisme permet

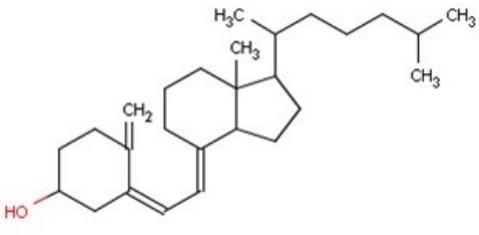
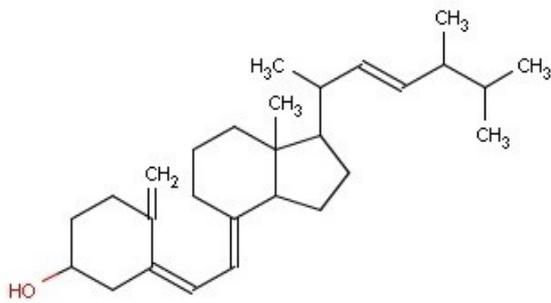
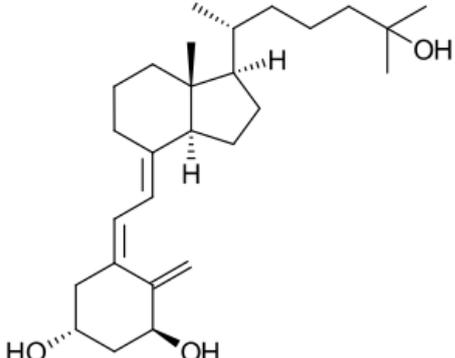
la régulation de la calcémie par une diminution de la réabsorption intestinale du calcium.

Au niveau de l'os, la PTH stimule l'action des ostéoclastes (responsable de la résorption osseuse), ce qui entraîne une libération sanguine de calcium.

Sur le rein, la PTH augmente la réabsorption tubulaire du calcium et l'excrétion du phosphore.

ii. La vitamine D

Tableau I : Les différentes formes de la vitamine D

Vitamine D3 : Cholécalférol	Vitamine D2 : Ergocalciférol
	
<ul style="list-style-type: none"> - Synthétisée au niveau de la peau grâce aux ultraviolets - Responsable de 90% l'activité totale chez l'homme 	<ul style="list-style-type: none"> - Synthétisée par irradiation d'un stérol végétal
<p>Les Vitamine D2 et D3 subissent chacune deux hydroxylations dans le rein pour donner la forme métaboliquement active de la vitamine D : le <u>calcitriol</u> ou le 1,25-dihydroxycalférol.</p> 	

La PTH intervient dans l'activation de la vitamine D en favorisant l'hydroxylation rénale.

La vitamine D permet l'absorption du calcium et du phosphore au niveau des cellules. Au niveau du rein, elle favorise la réabsorption tubulaire du calcium et du phosphore. Au niveau intestinal, elle va se fixer sur son récepteur nucléaire : VDR (*vitamine D receptor*).

iii. La calcitonine

Cette hormone est synthétisée par les cellules C folliculaires de la thyroïde en réponse à une hypercalcémie. Son rôle physiologique dans l'équilibre phosphocalcique reste incertain. Mais ses effets sont médiés par la concentration en calcium ionisé : une hypercalcémie entraîne la sécrétion de calcitonine.

La régulation du métabolisme phosphocalcique s'effectue donc à trois niveaux : l'absorption digestive, les échanges entre le tissu osseux et le milieu intérieur, et l'élimination rénale. L'absorption du calcium se fait essentiellement sous l'effet de la vitamine D par les apports alimentaires. L'action de la PTH sur l'os est complexe : elle stimule la résorption mais elle participe également à la formation osseuse. La PTH augmente le nombre d'ostéoclastes, mais elle stimule aussi la réabsorption ostéoclastique.

Très peu du calcium ultrafiltré (2%) est excrété par les urines car 70% est réabsorbé au niveau du tube contourné proximal.

Cet équilibre est donc régulé essentiellement par la PTH et la vitamine D. Il existe des circonstances pathologiques où cet équilibre est rompu en cas d'anomalie de l'absorption du calcium ou d'une dérégulation des facteurs de contrôle.

E. Prolactine (PRL)

a) Rôle physiologique

Elle est sécrétée par les cellules lactotropes de l'hypophyse essentiellement la nuit. Elle augmente de façon très importante pendant la grossesse sous l'effet des oestrogènes. Son rôle est de préparer la glande mammaire à la lactation.

Son action se fait par des récepteurs transmembranaires au niveau des organes cibles.

b) Régulation de la sécrétion

La dopamine est la principale hormone régulatrice de la prolactine. Elle est synthétisée dans l'hypothalamus, circule par le système porte hypothalamo-hypophysaire vers la cellule lactotrope. Elle exerce alors un effet inhibiteur permanent grâce à des récepteurs dopaminergiques de type D2 (à 7 domaines transmembranaires).

II. Principales endocrinopathies iatrogènes

A. Notions de « iatrogénie »

La iatrogénie regroupe « l'ensemble des affections liées à la prescription médicale dans un but thérapeutique » (2). Elle englobe tout ce qui peut être provoqué par le soignant et ses techniques : les complications chirurgicales, les complications liées à l'imagerie, les infections nosocomiales ou encore la iatrogénie médicamenteuse.

La iatrogénie médicamenteuse est définie comme « l'ensemble des circonstances au cours desquelles on peut observer un incident médicamenteux en rapport avec la prescription médicale ». Cette définition inclut les effets indésirables des médicaments.

Il existe différents facteurs de risque de la iatrogénie, l'âge reste le plus important. Les insuffisances rénales, hépatiques ou cardiaques, mais aussi les situations particulières de la vie comme le jeune âge, la grossesse, l'allaitement peuvent modifier les données pharmacodynamiques. L'association de médicaments peut également constituer un facteur de risque. Certaines classes médicamenteuses, les psychotropes, les médicaments à tropisme cardio-vasculaire, les antibiotiques, les anti-inflammatoires, les anticoagulants, sont susceptibles d'augmenter le risque d'accident iatrogène. Une enquête de l'APNET (Association Pédagogique Nationale des Enseignants en Thérapeutique) datant de 2003, et réalisée dans cinq centres hospitaliers universitaires français, a démontré que 15% des admissions aux urgences peuvent être liés à un effet indésirable médicamenteux. Une enquête de prévalence, réalisée en parallèle, a montré que 10 à 15% des patients hospitalisés font l'objet d'un effet indésirable médicamenteux. Ces données montrent que la iatrogénie médicamenteuse peut engendrer une charge financière pour notre société. La plupart des accidents proviennent d'un aléa thérapeutique.

La iatrogénie médicamenteuse est souvent mal identifiée lors de l'arrivée d'un médicament sur le marché. Les essais cliniques sont effectués sur une taille limitée d'échantillon de patients. On peut comprendre par les statistiques que le nombre d'effets indésirables observés lors des essais cliniques, ne reflète pas la réalité de sa prescription élargie lors de sa mise sur le marché. Le recueil des incidents iatrogènes médicamenteux par les centres de pharmacovigilance permet la diffusion des informations aux autorités sanitaires.

La pharmacovigilance a pour objectif d'identifier les effets indésirables afin d'améliorer l'usage du médicament et réduire les risques pour les patients. En France, chaque année, environ 45 000 effets secondaires sont recueillis par les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) (3). Il en existe 31 répartis sur toute la France afin de favoriser les échanges de proximité avec les professionnels de santé et les patients. Ils ont pour mission de recueillir et de transmettre à l'ANSM

(Agence Nationale de sécurité des médicaments et produits de santé) les déclarations d'effets indésirables.

L'ANSM est définie comme l'autorité compétente en matière de pharmacovigilance. Elle coordonne le système national de pharmacovigilance et veille à la sécurité de l'emploi des médicaments et contribue à son bon usage. Ce système s'intègre dans une organisation européenne de pharmacovigilance et participe à la politique de santé avec des institutions internationales telles que l'OMS (Organisation mondiale de la santé).

Le pharmacien, comme tous les professionnels de santé, est un acteur essentiel dans le signalement au centre régional de pharmacovigilance.

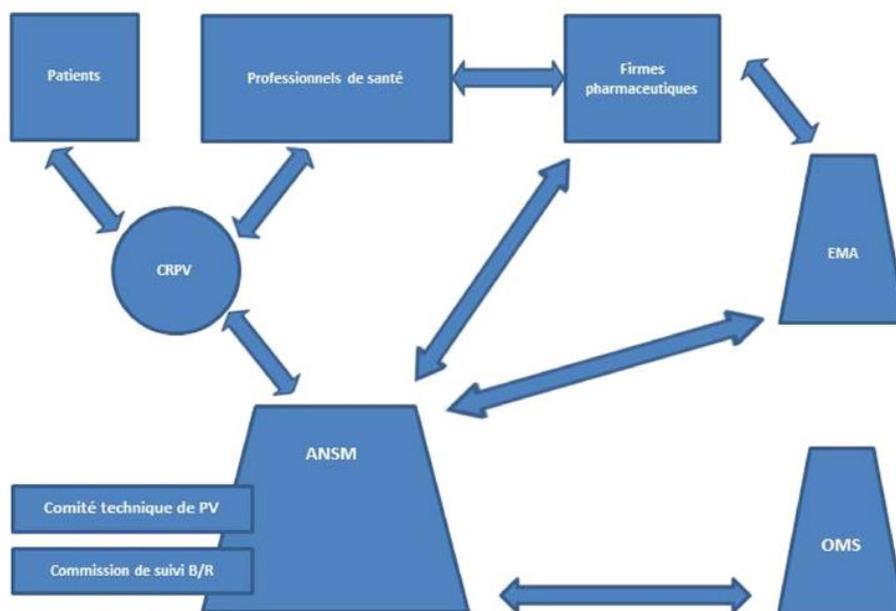


Figure 21 : Les acteurs de la pharmacovigilance (Vial, Pharmacovigilance, Pharmacovigilance française : missions, organisation, perspectives, 2016)

EMA : *European Medicines Agency* ; OMS : Organisation mondiale de la santé ; CRPV : centres régionaux de pharmacovigilance ; ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

La déclaration d'effets indésirables en France peut s'effectuer sur le site de pharmacovigilance régionale par les professionnels de santé mais aussi par les patients. Les données sont ensuite transmises à l'ANSM. Cette démarche, souvent perçue comme administrative, participe à la mise à jour du RCP (résumé caractéristique du produit) du médicament et des notices patients. Ces documents sont utilisés quotidiennement par les professionnels de santé et permettent aussi l'information et la sensibilisation des patients.

Chaque acteur, quel que soit son rôle dans la pharmacovigilance, doit garder à l'esprit que sa démarche est dans l'intérêt du patient. La iatrogénie médicamenteuse pose un problème sérieux de santé publique qu'il convient d'anticiper et de maîtriser.

B. Endocrinopathies

Nous allons étudier les incidents qui peuvent altérer le fonctionnement des différentes glandes endocrines. A travers différentes études, nous établirons une démarche présentant le médicament responsable et son mécanisme d'action. Ensuite, nous démontrerons ses effets sur la glande. Nous envisagerons la surveillance à mettre en place à l'initiation puis à l'arrêt du traitement. Enfin, nous établirons une prise en charge éventuelle de l'effet indésirable.

a) Anomalies de la glande thyroïde

La glande thyroïdienne est la glande la plus sensible aux modifications de son environnement. Elle est soumise à différents facteurs qui peuvent modifier son fonctionnement. Ces facteurs peuvent être naturellement présents dans l'environnement (iode), ou administrés de manière volontaire (médicaments), ou encore administrés de manière non volontaire en quantité importante par les industriels (pesticides, polluants organiques) (4). Les produits ayant un impact négatif sur la glande sont appelés perturbateurs thyroïdiens. Les effets de ces perturbateurs sont dépendants de l'individu (en fonction du statut iodé, du régime, de l'exposition professionnelle, du lieu d'habitation, de la prédisposition aux maladies thyroïdiennes) mais également sont dépendants du produit lui-même (sa structure chimique, sa lipo ou hydro-solubilité, ses modalités d'exposition).

L'iode est un élément essentiel pour la synthèse des hormones thyroïdiennes (T3 et T4). Les besoins de l'organisme sont couverts essentiellement par l'alimentation et par l'air. Les algues, les mollusques, les crustacés, les poissons proviennent du milieu marin et constituent les aliments les plus riches en iode. Les œufs et les produits laitiers, ainsi que le sel enrichi en iodure peuvent compléter les apports.

Les besoins en iode varient selon les périodes de la vie.

Le fœtus pendant la vie intra-utérine et l'enfant peuvent particulièrement être affectés par une carence. On estime à 200-250 µg les besoins d'iode par jour pour assurer une fonction thyroïdienne maternelle normale lors de la grossesse. Dans certains pays du monde, des populations sont touchées par une carence d'iode. Le déroulement de la grossesse peut être perturbé par des conséquences neurologiques chez le fœtus. L'iode joue un rôle essentiel dans la maturation du système nerveux (myélinisation). En France, la carence iodée n'existe plus, mais une supplémentation iodée systématique pendant la grossesse est recommandée.

En cas de surcharges iodées (iodurie > 500 µg/L), la glande thyroïde a la capacité de s'adapter pour maintenir une sécrétion normale régulière. L'effet Wolff-Chaikoff permet de protéger l'organisme d'une production hormonale excessive en bloquant les étapes du métabolisme de l'iode. Cet effet est transitoire, et un échappement se produit pour normaliser la production hormonale. En France, les patients présentant

une surcharge iodée sont peu nombreux. Cette situation est induite le plus souvent par la prise de médicaments tels que l'amiodarone et les produits de contraste.

Les perturbateurs thyroïdiens, autre facteur pouvant modifier le fonctionnement thyroïdien, peuvent être classés selon leur origine : naturelle ou synthétique, ou encore selon leur mode d'action.

Naturels (substances goitrigènes)	Alimentaires : thiocyanate, glucosides cyanogéniques, disulfides, isoflavones
	Tabac (thiocyanate)
Synthétiques	
Médicamenteux	Intentionnels : antithyroïdiens de synthèse, iode 131, perchlorate, lithium
	Effets indésirables thyroïdiens non intentionnels :
	Iodés ou interférant avec l'iode : amiodarone, produits radiologiques, perchlorate, lithium
	Immuno-modulateurs (interféron)
	Autres : dihydralazine
Environnementaux	Pesticides
	Industriels : polluants organiques persistants, métaux lourds, plastiques
	Cosmétiques
	Perchlorate (fusées, explosifs)
	Pollution nucléaire (centrale nucléaire, bombe atomique)

Figure 22 : Exemples de perturbateurs thyroïdiens (Balavoine, Bauters, Wemeau et al., EMC-Endocrinologie-Nutrition, Thyroïde et médicaments, 2012)

Les perturbateurs sont présents dans notre environnement et les voies de contamination sont diverses : voie orale, respiratoire, cutanée, transplacentaire. Les domaines de l'industrie alimentaire, les cosmétiques, les pesticides, les produits industriels, les peintures et solvants, les plastiques, les métaux lourds ont modifié notre environnement. Ils contiennent des perturbateurs qui ont des effets délétères pour notre santé. Ces substances déversées dans l'environnement posent un problème de santé publique.

Différents médicaments peuvent provoquer des altérations du fonctionnement de la glande thyroïde. Les cibles responsables de ces dysfonctionnements sont diverses et créent alors des déséquilibres (5).

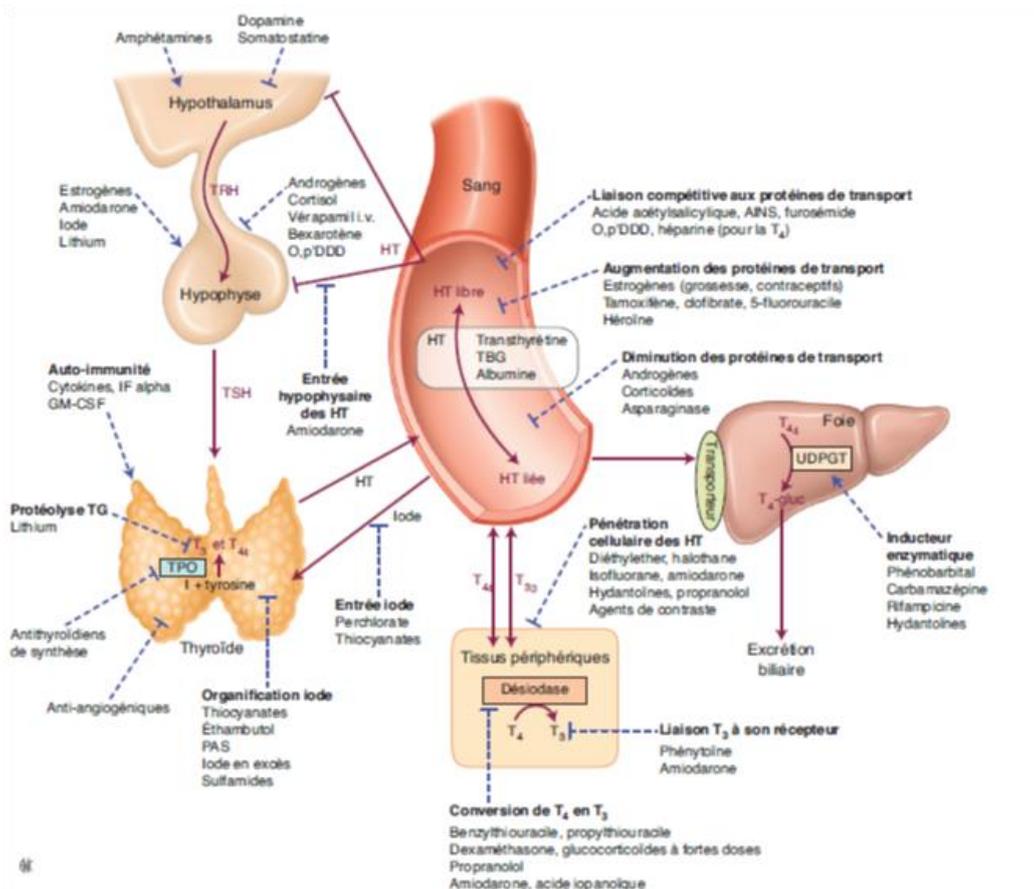


Figure 23 : Action des médicaments sur la glande thyroïde (Balavoine, Bauters, Wemeau. et al., EMC-Endocrinologie-Nutrition, Thyroïde et médicaments, 2012)

Il existe de nombreux niveaux d'interférence pour la glande thyroïde :

➤ **Action au niveau de l'axe thyroïdote modifiant la TRH :**

Les estrogènes, l'amiodarone, l'iode ou encore le lithium augmentent la réponse de TSH à la TRH, tandis que les androgènes, le cortisol, la dopamine, la somatostatine, le vérapamil (en IV) réduisent cette réponse.

➤ **Action au niveau de la thyroïde :**

Certains antituberculeux (dont l'éthambutol) bloquent l'organification de l'iode. Les sulfamides ont une action similaire. Le lithium bloque la protéolyse de la thyroglobuline et la libération des hormones thyroïdiennes, ce qui entraîne une augmentation de la teneur en iode au sein de la glande. Les inhibiteurs de tyrosine kinase agissent au niveau de la vascularisation thyroïdienne et peuvent induire une thyroïdite.

➤ **Action sur les protéines de transport TBG (Thyroid Binding Protein):**

Les estrogènes (imprégnation par la grossesse ou les contraceptifs) sont responsables d'une augmentation des protéines de transport. Le tamoxifène, le 5-

Fluorouacile peuvent aussi voir cet effet. Il est lié à l'augmentation de la synthèse hépatique de TBG.

A l'inverse les androgènes et les corticoïdes diminuent ce taux de protéines de transport en diminuant la synthèse hépatique.

L'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, le furosémide (à forte posologie > 80mg/j) entraînent une liaison compétitive aux protéines de transport par modification de l'affinité de liaison entre les hormones thyroïdiennes et les protéines de transport. On observe alors une augmentation transitoire des concentrations de T3 et T4 libres.

➤ **Action au niveau de la pénétration cellulaire**

L'amiodarone, certains agents anesthésiques (diéthyléther), des agents de contraste radiographiques s'opposent à la pénétration cellulaire des hormones thyroïdiennes.

➤ **Action sur le métabolisme intracellulaire des hormones thyroïdiennes :**

Le benzylthiouracile, le propylthiouracile, la dexaméthasone, le propranolol inhibent la conversion de T4 en T3 au niveau périphérique en inhibant la désiodase.

Certains médicaments antiépileptiques (phénobarbital, carbamazépine) augmentent la clairance métabolique des hormones thyroïdiennes par leur effet d'induction enzymatique en augmentant l'activité des enzymes microsomaux hépatiques.

➤ **Action sur l'absorption intestinale**

En cas de supplémentation, les hormones thyroïdiennes sont absorbées principalement par l'intestin grêle. Leur absorption peut être modifiée par des médicaments tels que la cholestyramine, les sels de fer, le carbonate de calcium, l'hydroxyde d'alumine. Les hormones thyroïdiennes doivent donc être prises à distance de ces médicaments.

Les médicaments peuvent modifier le fonctionnement de la glande en agissant de manière spécifique. Il est donc nécessaire, avant l'interprétation d'un bilan thyroïdien, d'effectuer un interrogatoire à la recherche d'une cause iatrogène. La liste de ces médicaments responsables de dysthyroïdies ne cesse de croître. Nous allons montrer quels médicaments influencent principalement la thyroïde.

i. L'amiodarone

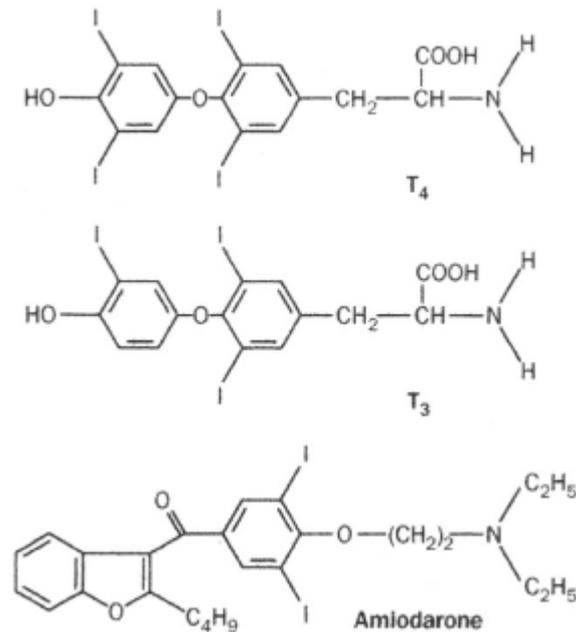


Figure 24 : Molécules représentant T₃, T₄, et l'amiodarone (Maby-Mottet, Ollo, Meyer, Revue médicale suisse, Amiodarone et thyroïde, 2012)

- Présentation du médicament en cause :

L'amiodarone est un agent antiarythmique de classe III largement utilisé dans le traitement et en prévention des arythmies cardiaques depuis 1962. Il présente une structure chimique similaire à celle des hormones thyroïdiennes. Il est actuellement commercialisé sous le nom de Cordarone®. Cette molécule contient une teneur en iode élevée, soit 37% d'iode par milligramme d'amiodarone (75mg d'iode pour 200 mg d'amiodarone) (6). Cette caractéristique explique l'interaction de la molécule avec le fonctionnement de la glande. Elle présente un caractère lipophile, elle a tendance à s'accumuler au niveau des tissus adipeux, du foie, du tissu cardiaque, des muscles et de la thyroïde. L'amiodarone a une longue demi-vie d'élimination : environ 50 jours, en fonction de la variabilité interindividuelle. Ces différentes propriétés pharmacocinétiques expliquent que la surcharge iodée de l'amiodarone peut persister plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

- Mécanisme d'action de l'amiodarone :

L'amiodarone agit sur les cellules cardiaques et plus précisément sur les canaux voltage-dépendants qui influencent la contraction myocardique (7). L'amiodarone agit sur la phase de sortie du potassium en allongeant le temps de contraction, c'est l'effet chronotrope négatif. L'amiodarone permet alors de soulager le travail du cœur en limitant sa consommation en oxygène.

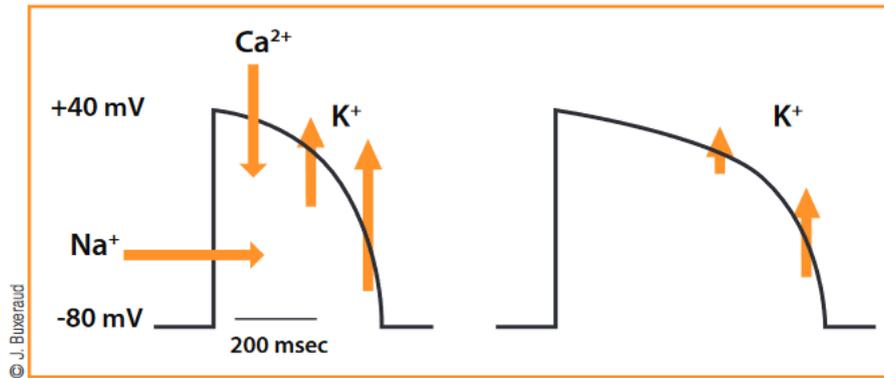


Figure 25 : Courbe de dépolarisation/repolarisation d'une cellule cardiaque (Maffioletti, Laroche, Buxeraud et al., *Actualités pharmaceutiques, Si l'amiodarone m'était contée*, 2015)

- Effets :

Dans les pays européens carencés en iode, on observera plus généralement une hyperthyroïdie pour les patients traités par l'amiodarone, alors que dans les pays non carencés en iode on observera une hypothyroïdie.

En Europe, les dysfonctions thyroïdiennes induites par l'amiodarone touchent 3 patients sur 100 et l'hyperthyroïdie est la forme la plus fréquente (8).

Nous allons traiter dans un premier temps l'hyperthyroïdie sous amiodarone et sa prise en charge, puis dans un second temps nous présenterons l'hypothyroïdie sous amiodarone.

L'hyperthyroïdie sous amiodarone :

Les premiers cas d'hyperthyroïdie sous amiodarone ont été décrits en 1973 (9). Elle apparaît de manière « explosive », les manifestations cliniques sont multiples. Elle survient souvent chez la personne âgée avec des antécédents cardiovasculaires. Elle est retrouvée en présence de deux facteurs favorisant : les zones carencées en iode et le sexe masculin. La demi-vie de cette molécule étant longue (50 à 100 jours), une hyperthyroïdie peut persister plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Les signes cliniques restent similaires à ceux rencontrés lors de l'hyperthyroïdie « classique ». En présence d'une récurrence d'arythmie durant le traitement, une possible hyperthyroïdie doit être écartée. En agissant sur la fonction systolique et sur la fonction diastolique, les hormones thyroïdiennes peuvent être responsables d'arythmies.

Sur le plan hormonal, on retrouve une valeur diminuée de la TSH et des concentrations augmentées en hormones thyroïdiennes. L'élévation de T3 notamment confirme le diagnostic.

Une classification a été proposée pour l'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone. Elle va déterminer la prise en charge. Il ne reste cependant pas facile de déterminer quel type d'hyperthyroïdie est développé.

Tableau II : Caractéristiques des deux types d'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone (Tauveron, Batisse-Lignier, Maqdasy, La presse médicale, Enjeux liés à l'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone, 2012)

	Type 1	Type 2
Thyroïde préalablement pathologique	Habituellement	Inhabituel
Échographie	Goitre/nodule(s)	Normale
Écho doppler	Vascularisation : I-III Vitesse systolique accélérée	Vascularisation : 0 Vitesse systolique normale
Fixation de l'iode 123 (123I)	Normale/basse	Absente
Fixation de la SestaMIBI	Normale	Absente
Physiopathologie	Surcharge iodée Thyroïde hyperfonctionnelle	Thyroidite iodée/libération d'hormones thyroïdiennes
Traitement	ATS/KClO4	Corticoïdes

Hyperthyroïdie induite par l'amiodarone de **type I** :

Elle apparaît chez les patients présentant une fonction pathologique sous-jacente ou latente. Elle est caractérisée par un débit sanguin élevé sur une thyroïde nodulaire, qui reflète un hyperfonctionnement de la glande. Le choix thérapeutique s'oriente vers la mise en place d'antithyroïdiens de synthèse (type carbimazole) à des doses plus élevées que la posologie classique et d'un traitement au perchlorate de potassium (KClO₄) pour améliorer l'action des antithyroïdiens de synthèse par opposition de manière compétitive à la pénétration de l'iode.

Hyperthyroïdie induite par l'amiodarone de **type II** :

Elle survient quand les patients présentent une fonction thyroïdienne "saine". Cette forme apparaît comme destructrice induite par la toxicité de l'amiodarone, qui entraîne un relargage massif d'hormones thyroïdiennes. A l'inverse, le flux sanguin est diminué à l'échographie doppler. Cette forme d'hyperthyroïdie est la plus fréquente. Dans 20% des cas, ces hyperthyroïdies peuvent évoluer favorablement spontanément. Dans le cas contraire, le seul traitement efficace est la corticothérapie (prednisone de 0,5 à 1mg/kg/jour pendant 2 à 4 semaines suivie d'une décroissance sur 3 mois). La réponse au traitement est plus rapide que dans l'hyperthyroïdie de type I.

Prise en charge de l'effet indésirable :

La prise en charge de l'hyperthyroïdie induite est controversée. Comme l'effet de l'amiodarone persiste pendant plusieurs mois, l'arrêt du traitement est discutable car il peut aggraver les signes cardiaques liés à l'hyperthyroïdie. Il faut également prendre en compte que d'une part les patients traités ont un terrain cardiovasculaire sensible, et que d'autre part la prise en charge de l'hyperthyroïdie doit être rapide et efficace. De ce fait, les choix thérapeutiques, l'arrêt ou le maintien de l'amiodarone varient d'un pays à l'autre. La classification (type I ou type II) oriente le choix thérapeutique.

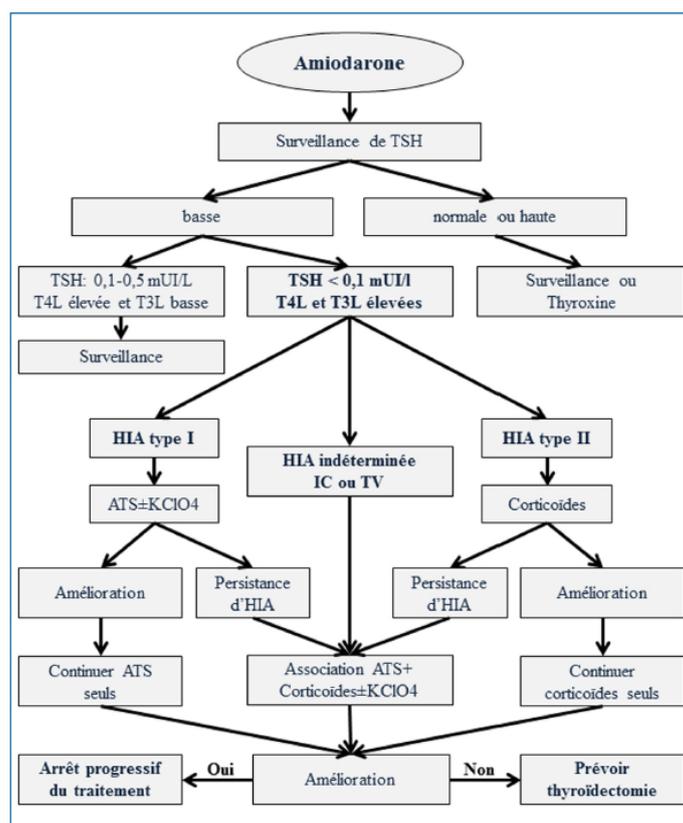


Figure 26 : Prise en charge de l'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone (Tauveron, Batisse-Lignier, Maqdasy, La presse médicale, Enjeux liés à l'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone, 2012)

L'hypothyroïdie sous amiodarone :

Elle est expliquée par la persistance de l'effet Wolf-Chaikoff. Elle peut apparaître au cours des 18 mois suivant l'introduction du traitement. On retrouve les signes cliniques d'une hypothyroïdie classique. Le diagnostic doit être confirmé par un dosage de TSH (dont la valeur est augmentée). Alors que 60% des patients retrouvent une fonction thyroïdienne normale après quelques mois d'arrêt de l'amiodarone, l'hypothyroïdie persiste chez 40% d'entre eux (la majorité présentant des anticorps anti-TPO positifs).

Prise en charge de l'effet indésirable :

Une supplémentation en Lévothyroxine peut être envisagée.

- Mécanisme d'action sur la glande thyroïde :

L'amiodarone est capable de modifier le bilan thyroïdien chez tous les patients ayant une thyroïde saine. La prévalence des dysthyroïdies induites par l'amiodarone est de 15 à 20%. Le développement d'une dysthyroïdie dépend de l'apport iodé antérieur (9). Ces effets sont dus à un apport iodé important, responsable d'une hypothyroïdie (5 à 10%) ou d'une hyperthyroïdie (0,9 à 10%) (10). L'apport important en iode va bloquer transitoirement la synthèse des hormones thyroïdiennes et l'organification de l'iode au sein de la thyroïde. Cela déclenche le phénomène de Wolff-Chaikoff. L'iode va également bloquer les récepteurs des hormones thyroïdiennes par un effet d'inhibition compétitive avec les récepteurs de celles-ci. L'amiodarone influence aussi le métabolisme des hormones thyroïdiennes au niveau hépatique, au niveau des tissus périphériques et au niveau hypophysaire. Elle est capable d'inhiber également la désiodase de type I, une enzyme qui permet la transformation de T4 en T3. Ce mécanisme est responsable d'une augmentation plasmatique de T4 et d'une diminution de T3. Au niveau hypophysaire, elle bloque la désiodase de type II et modifie les concentrations de TSH.

- Surveillance avant/pendant traitement :

Compte tenu des effets sur la thyroïde, il est recommandé de dépister toute pathologie thyroïdienne préexistante avant l'introduction de l'amiodarone. La mesure de TSH doit être réalisée avant l'initiation du traitement puis reconstrôler 6 mois plus tard (11). D'autres examens complémentaires sont réalisés : le dosage des anticorps (antithyropéroxydase et antirécepteur TSH) ainsi qu'une échographie thyroïdienne. Il n'existe pas de protocole strict, la surveillance doit être régulière. Il faut garder à l'esprit que l'amiodarone est le plus souvent introduite en urgence.

A l'officine, l'amiodarone est un médicament délivré de manière courante. Les effets indésirables connus par le pharmacien peuvent être maîtrisés. Dans la troisième partie, un cas clinique illustre une hyperthyroïdie induite par l'amiodarone. Une fiche pratique pour l'officine est présentée en annexe. Elle renseigne les effets indésirables afin d'accompagner le patient et lui apporter les conseils associés.

ii. Les produits de contraste iodés

- Présentation du médicament en cause :

Pour améliorer la qualité du diagnostic, les techniques d'imagerie (rayons X, IRM, scanner) utilisent des produits de contraste. Environ la moitié des scanners sont réalisés « avec injection », ce qui représente 1,5 millions d'injections par an en France (12). Ces produits appartiennent à une classe médicamenteuse et respectent comme les autres médicaments une réglementation (liste I) que ce soit pour l'autorisation sur le marché ou la pharmacovigilance (13). Pour ces médicaments, le

bénéfice est à visée diagnostique. Les accidents iatrogènes avec cette classe médicamenteuse sont peu fréquents, mais le bénéfice-risque pour le patient doit toujours être réfléchi. Dans ces préparations de produits de contraste, on retrouve des iodures (voir structure chimique ci-dessous). Cette caractéristique explique l'interaction des produits de contraste avec le fonctionnement de la glande.

Les spécialités à base de produits de contraste sont commercialisées sous le nom de IOMERON®, IOPAMIRON®, OMNIPAQUE®, VISIPAQUE®, OPTIJECT®, ULTRAVIST®, HEXABRIX®, XENETIX® et sont fréquemment délivrées en officine (14).

- Mécanisme d'action des produits de contraste iodés :

L'imagerie radiologique et scanographique permet d'analyser les différences de densité des tissus. Les produits de contrastes permettent d'augmenter le contraste naturel d'un tissu par rapport à son environnement.

La structure de base des produits de contraste iodés est un noyau benzénique auquel sont rattachés 3 atomes d'iode à différentes positions ainsi que des chaînes latérales. L'élément d'iode permet de majorer l'atténuation du faisceau de rayon X par effet photo-électrique grâce à son numéro atomique élevé ($Z = 53$). Chaque produit de contraste est défini par différentes caractéristiques : sa teneur en iode (concentration en iode exprimée en mg/ml), sa viscosité, son osmolalité (exprimée en mOsm/kg/ $H_2(15)O$), son hydrophilie (15). Concernant la pharmacocinétique des produits de contraste iodés, 50% de l'iode est éliminé par les urines 2 à 3 heures après l'examen, et 90% dans les 24 heures après l'exposition. Une hydratation correcte avant et après l'injection permet une élimination plus rapide du produit.

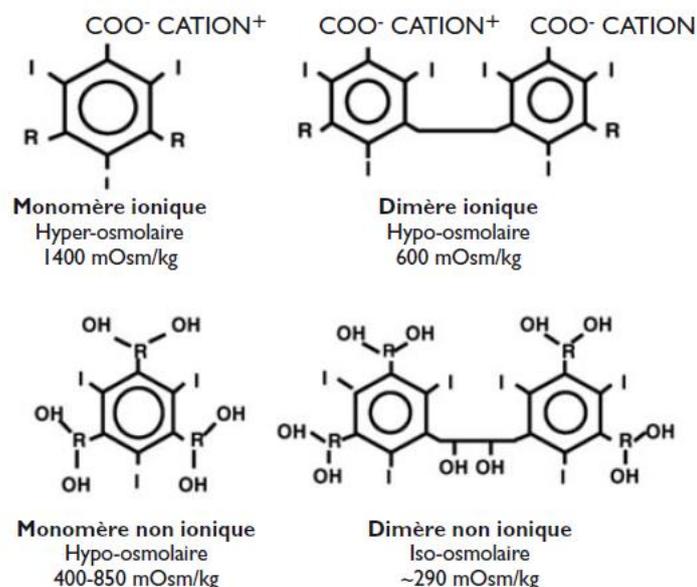


Figure 27 : Structure des produits de contraste iodé (Vionnet, Petitpierre, Frumeaux et al. Revue médicale suisse, Allergies aux produits de contraste radiologiques, 2013)

- Effets :

L'excès d'iode, libéré par le produit de contraste va déclencher un effet Wolff-Chaikoff. Le risque d'hypothyroïdie est associé à une absence d'échappement de freinage et le risque d'hyperthyroïdie est associé à un freinage insuffisant (16). Il faut savoir que la dysfonction est le plus souvent transitoire, et les durées d'hyper ou d'hypothyroïdie sont variables et dépendent de la nature de la « contamination » iodée et des caractéristiques du produit utilisé.

Hypothyroïdie induite par les produits de contraste iodés :

Elle est rare. Le plus souvent, on retrouve une augmentation modérée de la TSH (jusqu'à 6,4 Mu/L après 3 à 5 jours) et T3, T4 sont normaux. Si la TSH est > 10 Mu/L ou si des signes cliniques sont présents, une substitution par la Lévothyroxine est envisagée.

Hyperthyroïdie induite par les produits de contraste iodés

Elle est rare également et peut survenir jusqu'à plusieurs semaines après l'exposition. Ce risque est plus élevé chez les patients ayant des antécédents thyroïdiens (goitre, maladie de Basedow). Si une prise en charge est nécessaire, les antithyroïdiens de synthèse seront utilisés pour freiner l'organification de l'iode et le perchlorate de sodium (IRENAT® sous forme de gouttes) peut exercer une action complémentaire.

En cas d'hyperthyroïdie non traitée, l'administration de produit de contraste constitue une contre-indication absolue car il y a un risque d'aggravation.

La décision de pratiquer l'injection d'un produit de contraste est sous la responsabilité du radiologue qui doit prendre en compte les facteurs de risque individuels afin de minimiser la survenue d'un incident. Le volume d'iode et le produit de contraste sont adaptés au poids du patient.

Les produits de contraste sont fréquemment délivrés l'officine par le pharmacien. Dans la troisième partie, un cas clinique illustre une hyperthyroïdie induite par les produits de contraste. Une fiche pratique pour l'officine. Elle renseigne les effets indésirables afin d'accompagner le patient et lui apporter les conseils associés.

- Mécanisme d'action des produits de contraste sur la thyroïde

Les iodures (I⁻) présents dans les produits de contraste vont interférer avec le métabolisme thyroïdien et seront responsables des potentiels effets secondaires. En effet, leur quantité dans les produits de contraste iodés (250 à 500 µg/jour) est nettement supérieure aux apports alimentaires habituels (apports journaliers recommandés de 150 µg/jour) (15). La production thyroïdienne augmente, puis le phénomène protecteur Wolff-Chaikoff va bloquer l'organification des iodures.

Cas particulier de la femme enceinte :

Le scanner est l'examen de référence en cas de suspicion de certaines pathologies au cours de la grossesse. Il expose à différents risques : celui de l'injection du produit de contraste iodé, et celui de l'irradiation de la mère et du fœtus (hypothyroïdie néonatale au produit de contraste iodé).

Une étude a été menée du 1^{er} janvier 2010 au 1^{er} août 2015 en France auprès de femmes enceintes ayant réalisé un scanner avec injection de produit de contraste iodé pendant leur grossesse. Il s'agit d'évaluer d'une part si la fonction thyroïdienne néonatale a été mesurée de façon systématique et d'autre part de préciser si des anomalies thyroïdiennes ont été mises en évidence à la naissance (17). 101 dossiers ont été traités, l'évaluation de la fonction thyroïdienne néonatale n'a été réalisée que pour 21 cas sur 101 (dont 20 dossiers complets comprenant l'analyse de TSH, T4I, T3I). A propos des résultats, toutes les valeurs de TSH et de T4I sont normales et 7 valeurs de T3I étaient supérieures (certainement liées à des doses de produit de contraste iodé plus élevées).

Les produits de contraste iodés sont contre-indiqués pendant la grossesse car ils traversent la barrière transplacentaire et exposent à un risque de fixation de l'iode sur la thyroïde fœtale. L'exposition du fœtus aux produits de contraste iodés doit être évitée autant que possible. Cependant, il existe un mécanisme qui protège le fœtus : l'enzyme iodothyronine désiodase de type 3, synthétisée dans le placenta. Elle contrôle les quantités d'hormones thyroïdiennes maternelles dans la circulation foeto-placentaire.

L'hypothyroïdie néonatale est transitoire mais peut avoir des conséquences graves si elle n'est pas diagnostiquée : déficience mentale.

iii. Immunothérapie et Thérapie ciblée

Le cancer est la cause la plus fréquente de mort en France. Durant les 10 dernières années, des nouveaux traitements contre le cancer se sont développés. De nouvelles classes thérapeutiques sont apparues et viennent compléter l'arsenal thérapeutique existant (18). Elles comprennent deux types de traitement : la thérapie ciblée et l'immunothérapie.

Ces molécules sont largement utilisées de nos jours mais présentent une certaine toxicité. Leurs indications sont réévaluées au travers des essais et leur utilisation ne cesse d'augmenter car leur efficacité est prouvée. Il est important de connaître les effets indésirables afin de contrôler la toxicité des molécules.

L'immunothérapie

- Mécanisme d'action de l'immunothérapie :

L'immunothérapie n'agit pas directement contre la tumeur. Elle va agir sur le système immunitaire du patient pour l'aider à lutter contre les cellules cancéreuses. Cela consiste à stimuler certaines cellules immunitaires pour les rendre plus efficaces ou à rendre les cellules tumorales plus reconnaissables (19). L'immunothérapie repose principalement sur les anticorps monoclonaux qui inhibent certains points de contrôle (**CTLA-4, PD-1, PD-L1**). La tumeur est capable de déclencher certains mécanismes immunitaires spécifiques : elle peut freiner le système immunitaire en inactivant certains lymphocytes T. Les anti-PD1 ou anti-PD-L1 permettent d'induire une activation des lymphocytes anti-tumoraux.

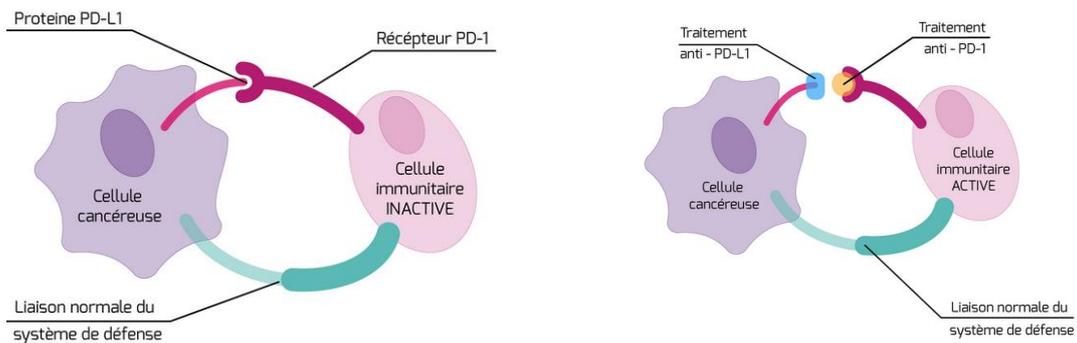


Figure 28 : Exemple des anti-PD1 en immunothérapie (<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action>)

Les mécanismes d'action différents des anti-CTLA-4 et des anti-PD1 traduisent les différences de délais d'action et de toxicité. L'activité des anti-PD1 serait plus rapide que celle des anti-CTLA-4. De plus, les anti-CTLA-4 seraient moins efficaces que les anti-PD-1 et il semblerait que les anti-PD1 soient beaucoup mieux tolérés (20).

Le risque de développer une endocrinopathie serait plus élevé avec les anti-PD-1 que les anti-CTLA-4 quel que soit le type de tumeur. Ce risque est dose-dépendant pour les anti-CTLA-4 contrairement aux anti-PD-1. Toutes les études conviennent que le risque est plus grand lors d'une thérapie combinée par les anti-PD-1 et anti-CTLA-4 (21).

Ces nouveaux médicaments ont été d'abord utilisés dans le traitement du mélanome cutané. L'augmentation de fréquence du mélanome dans la population est liée à l'exposition aux rayonnements UV solaires naturels ou artificiels ou à des prédispositions génétiques. Avant, la survie des patients atteints de mélanome ne dépassait pas 8 mois. La mise sur le marché de l'ipilimumab YERVOY® (2011) et du pembrolizumab KEYTRUDA® (2016) a considérablement modifié le pronostic de ces patients avec 40% de survie à 3 ans chez les patients répondeurs (22). L'ipilimumab

YERVOY® est classé dans les anti CTLA-4 (*anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) tandis que pembrolizumab KEYTRUDA® et Nivolumab OPDIVO® sont classés dans les anti-PD1 (*anti-programme cellulaire de mort protéine-1*). Ces molécules ne sont pas disponibles dans les officines, elles sont réservées à la dispensation en réserve hospitalière. Le pharmacien d'officine délivre les traitements habituels du patient autre que l'immunothérapie et participe à la prise en charge des effets indésirables de ces nouvelles molécules.

Dans la troisième partie, deux cas cliniques illustrent une hyperthyroïdie sous KEYTRUDA® et une dysthyroïdie sous OPDIVO®. Deux fiches pratiques pour l'officine sont présentées en annexe. Elles renseignent les effets indésirables afin d'accompagner le patient et lui apporter les conseils associés.

Le profil de tolérance de l'immunothérapie se différencie de celle de la chimiothérapie classique. La toxicité induite est directement liée aux réactions immunologiques par le système immunitaire. D'après les données, 80% des patients présentent un effet indésirable de type digestif, hépatique ou endocrinien.

- Effets :

Les pathologies thyroïdiennes sont la forme la plus commune d'endocrinoopathie pendant l'immunothérapie. Les fréquences habituelles sont de 3 à 22% pour l'hypothyroïdie et de 1 à 11% pour l'hyperthyroïdie (21).

Les effets indésirables de l'immunothérapie peuvent être classés selon la classification descriptive **CTCAE** (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Cette classification permet de noter en cinq grades les effets indésirables pendant les essais cliniques et permet de guider la thérapie dans le choix de poursuite, d'adaptation ou d'arrêt du traitement. Les dysthyroïdies sous immunothérapie sont généralement modérées ou asymptomatiques et sont gradées 1 ou 2 selon les essais cliniques avec moins de 1% des cas gradés 3 ou 4.

Une étude observationnelle rétrospective a été menée en Franche-Comté (CHU de Besançon) entre 2008 et 2016 pour évaluer la tolérance et l'efficacité de deux immunothérapies : ipilimumab et pembrolizumab chez des patients traités pour un mélanome (22). Différentes données ont été collectées et enregistrées dans un logiciel de statistiques. L'ensemble des analyses a été mené à travers 4 cohortes : la première était constituée de patients uniquement traités par ipilimumab, la deuxième comprenait des patients traités uniquement par pembrolizumab, la troisième intégrait des patients traités par ipilimumab puis par pembrolizumab et la quatrième avait inclus des patients traités par pembrolizumab puis ipilimumab. L'épidémiologie des effets indésirables a été étudiée. Les effets indésirables touchent différents organes : le système gastro-intestinal (diarrhées), le système cutané (rash) et le système endocrinien. Une perturbation du fonctionnement de la glande thyroïde a été observée chez des patients présents dans 3 cohortes. Dans la cohorte 1, un patient a présenté une hypothyroïdie apparue 64 jours après la première injection. Dans la

cohorte 2, un patient a développé une hyperthyroïdie 43 jours après la première injection. Dans la 3è cohorte, 3 patients ont développé une hypophysite, deux patients une hypothyroïdie, un patient une hyperthyroïdie. Cette toxicité endocrinienne est le plus souvent irréversible.

Une étude menée par différents centres cancéreux d'Allemagne et de Suisse a réuni 496 patients présentant un mélanome et traités avec le pembrolizumab ou le nivolumab (23). Ils ont recueilli 242 effets indésirables auprès de 138 patients. Ces effets indésirables touchent plusieurs organes : la peau, le système gastro-intestinal, le foie, le système endocrinien et le système rénal. Ces effets indésirables ont été gradés selon les critères communs de toxicité de l'institut national du cancer. Des grades 3-4 ont été observés dans 5 à 10% pour les patients traités avec le nivolumab et le pembrolizumab.

L'étude montre des anomalies du système endocrinien chez 30 patients. L'hypothyroïdie a été retrouvée chez 9 patients, et l'hyperthyroïdie a été observée chez 11 patients. Pour les autres patients concernés, 4 ont développé une hypophysite, 2 une insuffisance des glandes surrénales et 2 cas ont développé la maladie d'Hashimoto.

Tableau III : Effets endocriniens sous PD-1 (Hofman, Forscher, Loquai et al., Journal of cancer, Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renale side-effects of anti-PD-1 therapy, 2016)

Type of side-effect	Grade CTCAE	Anti-PD-1 antibody	Occurrence in week(s) after initiation of anti-PD-1	Treatment of side-effect	Outcome of side-effect	Clinical tumour response to anti-PD-1	Gender (female/ male)	Age	Pre-treatments
Diabetes mellitus type 3	3	n	6	First line: insulin perfusor; second line: protaphane/actrapid pen s.c.; pause of nivolumab	Not resolved	PD	m	40	Dacarbazine; polychemotherapy; ipilimumab
Hashimoto's thyroiditis, hypothyroidism	2	n	5	L-thyroxine 75 µg 1×/d	Not resolved	PR	f	53	No prior treatment
Hyperthyroidism	2	n	11	Prednisolone 40 mg p.o. 1×/d, tapering 4 weeks; pause of nivolumab	Hyperthyroidism: resolved; destructive thyropathy: not resolved	PR	m	66	No prior treatment
Hyperthyroidism	1	p	3	No treatment	Resolved	SD	f	61	Dacarbazine; ipilimumab; carboplatin/paclitaxel; fotemustine
Hypothyroidism	2	p	9	L-thyroxine 50 µg 1×/d	Not resolved	SD	f	61	Dacarbazine; ipilimumab; carboplatin/paclitaxel; fotemustine
Hashimoto's thyroiditis, hypothyroidism	2	p	18	L-thyroxine 75 µg 1×/d	Not resolved	PR	m	46	MEK-inhibitor; dacarbazine; anti-endosialin-antibody; ipilimumab
Hypocortisolism	2	p	18	Hydrocortisone 15 mg/d p.o.	Not resolved	PR	m	46	Binimetinib; dacarbazine; anti-endosialin-antibody; ipilimumab
Pituitary gland: thyrotropic insufficiency	2	p	10	Dose escalation L-thyroxine 75 µg 1×/d	Not resolved	PR	f	71	Polychemotherapy with litalir; dacarbazine; camustine
Hyperthyroidism	2	p	11	Stop of base medication L-thyroxine	Resolved	PD	f	54	Interferon-alpha; vemurafenib/ cobimetinib; ipilimumab; radiotherapy
Hypothyroidism	1	p	7	No treatment	Not resolved	PD	f	44	Interferon-alpha; dabrafenib; ipilimumab; vemurafenib; radiotherapy
Hypophysitis with secondary adrenal insufficiency	4	p	20	Dexamethasone 4 mg 4×/d	Resolved	PD	m	79	No prior treatment
Hypothyroidism (worsening)	1	p	56	L-thyroxine	Not resolved	CR	f	63	Dacarbazine; ipilimumab
Thyroiditis	1	n	12	L-thyroxine	Not resolved	SD	f	54	Dabrafenib; ipilimumab
Thyroiditis	3	p	5	Initial: thiamazole (hyperthyroidism), following: L-thyroxine (hypothyroidism)	Not resolved	MR	m	83	Etoposide
Hypothyroidism	2	p	8	L-thyroxine 50 µg/d	Not resolved	SD	f	65	Ipilimumab; dacarbazine; SIRT; paclitaxel; radiotherapy
Hypothyroidism	2	p	13	L-thyroxine 50 µg/d	Not resolved	PR	m	78	Dacarbazine; ipilimumab; paclitaxel
Thyroiditis	2	p	3	Thyroid replacement	Not resolved	PD	m	72	Dabrafenib/trametinib; ipilimumab; carboplatin/paclitaxel
Hyperthyroidism	2	n	7	Carbimazole p.o.	Resolved	PD	f	64	Radiotherapy; SIRT
Hypothyroidism	2	p	6	No treatment	Not resolved	PR	f	48	Ipilimumab
Hyperthyroidism	1	p	15	No treatment	Resolved	PR	m	35	Ipilimumab
Hypothyroidism	1	p	6	No treatment	Not resolved	PR	m	80	Dacarbazine; ipilimumab
Hypothyroidism	2	p	10	L-thyroxine	Resolved	SD	f	63	Dacarbazine; ipilimumab

De nouveaux effets indésirables « immunologiques » nécessitent une reconnaissance précoce et une prise en charge adaptée devant leur gravité. La survenue de ces effets indésirables identifiés par le patient doit interpeller la surveillance du personnel médical. Si les effets secondaires mettent la vie en danger, le traitement doit être interrompu.

- Mécanisme d'action sur la thyroïde :

Par son mode d'action, l'immunothérapie induit des réactions immunologiques liées à l'activation du système immunitaire. La physiopathologie de la dysfonction thyroïdienne n'est pas encore bien connue, mais elle impliquerait une thyroïdite inflammatoire silencieuse et la présence de cellules-T cytotoxiques. Les cellules natural killer (NK) seraient impliquées car elles augmentent en nombre sous anti-PD-1. D'autres mécanismes sont possibles.

- Surveillance avant/pendant :

Pour le suivi du traitement, il n'y a pas de consensus sur les valeurs hormonales, et les modalités de surveillance.

Avant la mise en place de l'immunothérapie, il est recommandé d'identifier des facteurs de risque dysimmunitaires tels que des antécédents de la maladie de Crohn, de recto-colite hémorragique, de psoriasis, de lupus, de polyarthrite rhumatoïde, de sclérose en plaque... (20) L'existence de ces facteurs de risque ne limite pas le traitement des patients. Dans 2 études prospectives, 27% des patients porteurs d'une maladie auto-immune ont développé une poussée de leur affection sous ipilimumab et 38% sous anti-PD1. Pendant le traitement, l'interrogatoire du patient doit rechercher l'apparition de signes d'une immunotoxicité qui peuvent se traduire par un prurit, une éruption cutanée, des symptômes digestifs, ou symptômes endocriniens (asthénie, perte de poids...). Une surveillance biologique est mise en place : hémogramme, bilan hépatique, rénal, thyroïdien, natrémie et kaliémie.

Pendant les six premiers mois, le dépistage de la dysfonction thyroïdienne doit être évalué avant et après chaque injection d'immunothérapie. Il comporte une évaluation clinique et la mesure de TSH. Une dysthyroïdie avant traitement ne contre-indique pas l'introduction de l'immunothérapie.

Devant des signes cliniques peu spécifiques, le diagnostic de dysthyroïdie est basé sur la mesure plasmatique de TSH. Le résultat est comparé à la valeur avant l'initiation du traitement et permet d'exclure une dysthyroïdie pré existante (21). Une élévation de TSH confirme une hypothyroïdie, une diminution de TSH confirme une hyperthyroïdie. Ces résultats doivent être interprétés en tenant compte du contexte du cancer car d'autres facteurs peuvent perturber les résultats biologiques : une injection de produit de contraste, un traitement à base de glucocorticoïdes.

- Prise en charge de l'effet secondaire :

La prise en charge de la dysfonction thyroïdienne dépend des manifestations cliniques et du diagnostic étiologique. Le traitement doit être discuté en accord entre l'oncologue et l'endocrinologue. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des molécules d'immunothérapie recommande un traitement par les corticoïdes pour traiter les inflammations aiguës de la thyroïde mais leur efficacité dans ce contexte n'est pas démontrée (21). Les corticoïdes pourraient être mis en place dans les formes cliniques sévères d'hyperthyroïdie. Dans les formes symptomatiques, les bêtabloquants peuvent être mis en place. Les antithyroïdiens de synthèse sont réservés aux formes rares graves. La phase d'hypothyroïdie est souvent secondaire, après la phase inflammatoire de la thyroïde.

Pour traiter l'hypothyroïdie iatrogène, on instaure un traitement de substitution comme pour traiter l'hypothyroïdie classique. Cependant, la décision de mettre en place un traitement de substitution dépend de l'état général du patient, notamment sa fonction vasculaire et la sévérité de l'hypothyroïdie. La supplémentation est envisagée dans l'hypothyroïdie clinique associant une augmentation de la TSH sur deux mesures (ou TSH > 10 mIU/L), et une baisse de T4 libre. L'âge du patient et ses antécédents sont également pris en compte. Le traitement de substitution peut être instauré dans les cas où la concentration de TSH est comprise entre 5 et 10 mIU/L sur deux mesures, associée à d'autres symptômes cliniques ou à la présence d'anticorps anti-TPO. La Lévothyroxine peut être initiée à 1-1,6 µg/kg/jour, mais doit être adaptée à l'âge, aux antécédents, et à l'espérance de survie du patient.

Dans les cas sévères d'hypothyroïdisme ou d'hyperthyroïdisme, l'immunothérapie peut être suspendue mais pas définitivement contre-indiquée. La collaboration entre l'endocrinologue et le prescripteur de l'immunothérapie permet d'adapter la prise en charge de la dysfonction thyroïdienne.

La thérapie ciblée

- Mécanisme d'action de la thérapie ciblée :

Les thérapies ciblées ont pour but de bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en s'attaquant de manière spécifique à leurs anomalies. Leur mode d'action passe par l'inhibition de l'oncogénèse à différents niveaux de la cellule : action sur les facteurs de croissance (messagers), action sur les récepteurs permettant le transfert de l'information à l'intérieur de la cellule, action sur des éléments à l'intérieur de la cellule. Deux types de molécules sont représentés dans cette catégorie : les ITK (inhibiteurs de tyrosine kinase) et les inhibiteurs de mTor (19). Les tyrosines kinases sont des enzymes qui régulent différentes voies de signalisation cellulaire. La protéine mTor est au centre d'un certain nombre de processus métaboliques. Dans le cadre du cancer, la voie de signalisation contenant

cette protéine peut être activée de façon anormale. De ce fait, cette voie est considérée comme une nouvelle cible thérapeutique très intéressante.

Il existe également des thérapies ciblées « anti-angiogéniques » qui ont pour but d'empêcher la formation de nouveaux vaisseaux autour de la tumeur et donc de limiter son développement.

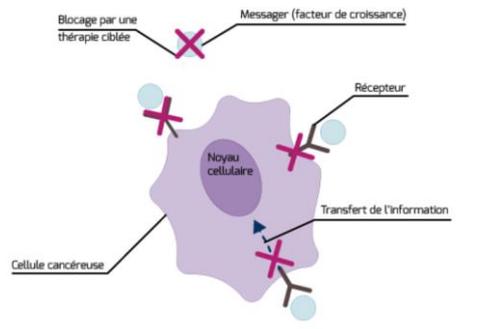


Figure 29 : Différents niveaux de blocage de la thérapie ciblée (<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action>)

- Effets :

Le dysfonctionnement thyroïdien est la complication la plus fréquente pour les patients sous ITK. Il apparaît dans 20 à 80% des cas. Il se traduit soit par l'apparition d'une dysfonction thyroïdienne chez des patients présentant un bilan thyroïdien antérieur normal (30 à 40% des cas), soit par l'apparition d'une augmentation de supplémentation en Lévothyroxine chez des patients déjà traités par la Lévothyroxine (20 à 60% des patients) (24).

Le risque de développer un problème thyroïdien est plus ou moins élevé selon le type d'ITK (anti VEGFR-1 ou-2 ou -3, anti-PDGFR). Dans tous les rapports, le type de tumeur n'influence pas l'effet indésirable sur la thyroïde.

On a observé un effet de classe selon la molécule :

Tableau IV : ITK et risque de dysthyroïdie (Druil, Illouz, Do Cao, Annales d'endocrinologie, Expert opinion on thyroid complications of new anti-cancer therapies : Thyrosine kinase inhibitors, 2018)

Risk of dysthyroidism	TKI
High	Sunitinib, Sorafenib, Imatinib
Moderate	Axitinib, Cabozantinib, Dasatinib, Erlotinib, Nilotinib, Pazopanib, Vandetanib
Not reported	Bosutinib, Crizotinib, Gefitinib, Lapatinib, Ruxolitinib, Vemurafenib

La molécule Sunitinib SUTENT® entraîne un risque élevé de dysthyroïdie. Elle appartient à la classe des anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). Son mode d'action permet de détruire les néovaisseaux qui assurent la vascularisation des cellules tumorales et ainsi empêcher le développement de la tumeur. Les anti-VEGF empêchent la fixation du facteur de croissance sur les récepteurs de la membrane de la cellule tumorale. Il est utilisé dans le traitement du cancer du rein métastatique ainsi que dans les tumeurs gastro-tumorales résistantes à l'imatinib. A la clinique de Cleveland, entre le 1^{er} mai 2004 et le 31 mars 2006, 73 patients sans distinction de sexe ont été inclus dans une cohorte et étaient traités par le sunitinib pour le cancer du rein métastatique (25).

Des effets indésirables communs ont été retrouvés : diarrhées, fatigue, syndrome main-pied. La fatigue chez ces patients a conduit l'équipe médicale à réaliser des mesures pour évaluer leur fonction thyroïdienne (mesure TSH, T3 et T4 libre). Les résultats ont montré que 56 des patients (soit 85%) ont présenté des valeurs biologiques perturbées après traitement. Ces anomalies traduisaient une hypothyroïdie chez tous les patients avec une élévation de la TSH, une diminution de T3 et de T4. Les anomalies ont été détectées relativement tôt en début du traitement. L'hormone de substitution a été mise en place par le médecin auprès de 17 patients, ce qui a permis d'améliorer les symptômes de 9 patients.

Une autre étude a été réalisée entre novembre 2005 et juin 2007 à l'hôpital universitaire de Gasthuisberg en Belgique. L'objectif était de mesurer l'incidence sur la fonction thyroïdienne induite par la prise de Sunitinib (26). 95 patients ont été traités avec cette molécule en suivant une posologie de 50 mg/jour pendant 4 semaines. Des mesures de TSH, T3 et T4L ont été réalisées le 1^{er} et le 28^e jour de chaque cycle. Le tableau ci-dessous montre les résultats observés :

Tableau V : Etat de la fonction thyroïdienne sous Sunitinib (Wolter, Stefan, Decallonne et al., British journal of cancer, The clinical implications of sunitinib-induced hypothyroidism : a prospectiv evaluation, 2008)

Cohort	RCC (n = 42)	GIST (n = 17)	RCC+GIST (n = 59)
No biochemical thyroid abnormalities, n (%)	11 (26)	9 (53)	20 (34)
Median time to abnormal TSH, weeks (range)	4 (2–22)	9 (4–46)	4 (2–46)
At least one ↑ TSH (no treatment required), n (%)	14 (33)	6 (35)	20 (34)
(Sub)clinical hypothyroidism (treatment required), n (%)	14 (33)	2 (12)	16 (27)
At least one ↓ TSH (no treatment required), n (%)	3 (7)	0	3 (5)
(Sub)clinical hyperthyroidism (treatment required), n (%)	0	0	0
TPOAb-positive patients	2 ^a	0 ^b	2

GIST = gastrointestinal stromal tumour; NA = not applicable; RCC = renal cell carcinoma. ^aTPOAb measurements available in 38 out of 42 patients with RCC. ^bTPOAb measurements available in 11 out of 17 patients with GIST.

Seulement 20 patients (soit 34%) ne présentent aucune anomalie thyroïdienne. 20 patients présentent au moins une élévation de la TSH et 16 patients ont développé une hypothyroïdie clinique nécessitant un traitement. Les valeurs anormales de TSH ont été détectées relativement tôt pendant le traitement (autour de la 4^e semaine). Le tableau clinique des patients présentant une hypothyroïdie est hautement variable

et peu spécifique. Les effets secondaires liés à la prise du sunitinib peuvent être proches de ceux ressentis lors de l'hypothyroïdie. Cependant, on ne peut être sûr que la fatigue retrouvée chez les patients traités par le sunitinib ne soit que liée à l'hypothyroïdie.

Une autre étude a été réalisée entre janvier 2006 et novembre 2009 dans le département d'oncologie médicale d'un centre à Rotterdam aux Pays-Bas chez des patients traités par sunitinib dans le cadre d'un cancer du rein métastatique ou dans le cadre d'un cancer gastro-intestinal résistant à l'imatinib (27). L'étude porte sur une durée de 10 semaines. Les mesures sanguines de TSH, T4 libre, T3, AC anti-TPO ont été mesurées au début du premier et du deuxième cycle de traitement. Au total, 83 patients ont été inclus dans cette étude ; 35 des patients ont développé une augmentation de la TSH durant le traitement. En parallèle, une étude *ex vivo* a été réalisée et montre une augmentation de l'activité de la désiodase de type III en lien avec une diminution de T3 et de T4. De plus, une diminution de l'activité de la désiodase de type I a été observée pendant le traitement. Ces effets de changement d'activité des désiodases sont réversibles.

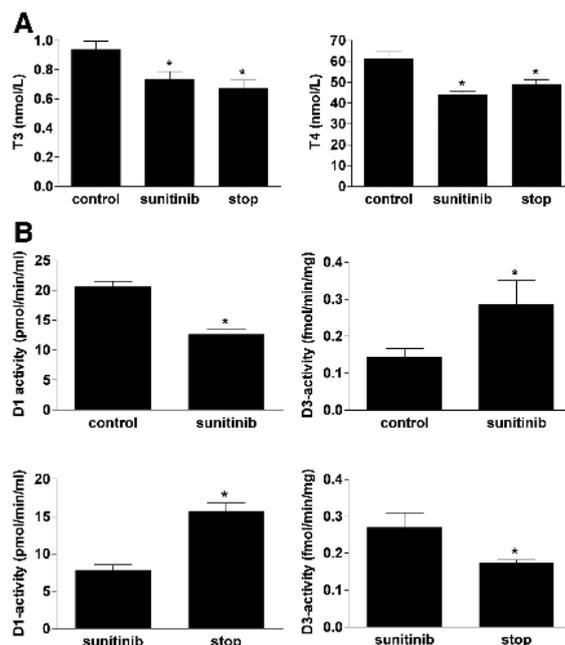


FIG. 2. A, Circulating TH levels in rats after administration of sunitinib (n = 9) or vehicle (n = 6) and discontinuation of sunitinib (n = 7); B, deiodinase activities in isolated rat liver after administration of sunitinib (n = 5), vehicle (n = 5), or sunitinib withdrawal (n = 7). *, $P < 0.05$ (in B, sunitinib and stop vs. control).

Figure 30 : Evolution de la T3, T4, de l'activité des désiodases de type I et III pendant le traitement par sunitinib (Kappers, Eechoute, Leijten, J Clin endocrinol metab, Sunitinib-induced hypothyroidism is due to induction of type 3 desiodinase activity and thyroidal capillary regression, 2011)

L'étude porte également sur l'analyse histologique de sections marquées de tissu thyroïdien. Cet examen a mis en évidence une diminution du nombre total de vaisseaux. L'inflammation ou une destruction des cellules épithéliales n'a pas été observée. Après l'arrêt du sunitinib pendant 11 jours, les anomalies histologiques de la thyroïde ont été inversées.

- Mécanisme d'action sur la thyroïde :

Le phénomène physiopathologique entraînant la thyroïdite a une origine vasculaire. Les ITK ont une action anti-angiogénique en bloquant VEGFR-1 (*Vascular Endothelium Growth Factor Receptor*) et PDGFR (*Platelet Derived Growth Factor Receptor*). Leur mécanisme d'action entraîne une dévascularisation de la thyroïde, qui induit des lésions des cellules thyroïdiennes et conduit à l'hypotrophie de la thyroïde. Cet effet est réversible.

- Surveillance/ Prise en charge :

La fréquence des dysthyroïdies sous ITK impose la réalisation d'un bilan pré thérapeutique et une surveillance régulière par dosage de la TSH en première intention (28). La mesure de T4 libre ne sera réalisée qu'en présence d'une anomalie de TSH. Il faut savoir que l'apparition d'une dysthyroïdie n'impose pas l'arrêt du traitement par ITK mais nécessite l'avis spécialisé d'un endocrinologue.

Au niveau clinique, les signes sont le plus souvent peu spécifiques. Dans le cas de l'hypothyroïdie, on peut retrouver l'asthénie, la constipation, la dépression, les troubles de la mémoire, les frissons et en présence d'une hyperthyroïdie on peut retrouver les palpitations, une perte de poids. Ces symptômes, peu spécifiques, peuvent être confondus avec les signes d'affaiblissement de l'organisme porteur de la tumeur ou encore avec les effets indésirables des médicaments tels que les dérivés morphiniques. Le diagnostic peut donc s'avérer difficile, il repose sur le dosage de la TSH, qui doit être comparé au dosage réalisé avant le début du traitement. On peut alors retrouver une hypothyroïdie (si la TSH est élevée) ou une hyperthyroïdie (si la TSH est faible ou indétectable) (24).

La sévérité du dysfonctionnement thyroïdien sera évaluée en fonction du dosage de TSH et T4 libre.

Tableau VI : Recommandations pour la prise en charge des dysthyroïdies sous ITK (Caron, Gravis, Oudard et al., Bulletin du cancer, Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires endocriniens et troubles métaboliques, 2011)

	Signes cliniques	TSH	T4 libre	Traitement (Wolter <i>et al.</i> , 2008, Surks <i>et al.</i> , 2004, Torino <i>et al.</i> , 2009)
Thyrotoxicose	Oui	Basse	> N	Bétabloquants ± corticothérapie
Thyrotoxicose	Non	Basse	N	Surveillance
Hypothyroïdie	Oui	> N	< N	Lévothyroxine (1,6-2 µg/kg par jour)
Hypothyroïdie	Non	> N mais < 10 mU/L	N	Surveillance
Hypothyroïdie	Non	> N et > 10 mU/L	N	Lévothyroxine (0,8-1 µg/kg par jour)

L'augmentation de supplémentation en Lévothyroxine sous ITK chez les patients traités par Lévothyroxine représente 20 à 60% des patients. Une explication peut être avancée : les ITK réduisent l'absorption intestinale de l'hormone thyroïdienne et ont un effet direct sur le transport et le métabolisme de cette hormone. De plus, les patients présentant une dysthyroïdie antérieure à la mise en place du traitement nécessitent une dose plus importante de Lévothyroxine.

La phase d'hyperthyroïdie est brève, puis la fonction thyroïdienne se normalise spontanément. En accord avec l'oncologue, on ne traite que les formes symptomatiques (TSH basse et T4 libre haute) par des bétabloquants non-cardiosélectifs. Les antithyroïdiens de synthèse n'ont pas de rôle dans ce contexte. Dans les cas d'hypothyroïdie (TSH > 10 Mui/ et/ou T4 libre basse), l'initiation par la Lévothyroxine se fait à 1-1,6 µg/kg/jour. Lorsque TSH est comprise entre 5 et 10 Mui/l et T4 libre normale, un second dosage de TSH sera effectué 2 à 4 semaines plus tard car l'hypothyroïdie peut être transitoire.

La TSH est dosée systématiquement avant l'initiation des ITK. Le dosage des anticorps anti-TPO et des anticorps anti-récepteurs TSH n'est pas recommandé. Une pathologie thyroïdienne pré existante ne contre-indique pas la mise en place d'un traitement à base d'ITK.

Le délai d'apparition de la dysthyroïdie varie selon les études. Le dépistage se fait toujours par le dosage de la TSH de manière mensuelle durant les six premiers mois. Chez les patients déjà traités pour l'hypothyroïdie, le dosage de TSH est réalisé de manière plus régulière pour permettre d'ajuster la dose de Lévothyroxine.

Après le traitement par les ITK, la récupération d'une fonction thyroïdienne normale est possible, mais pas prévisible. La dose de Lévothyroxine peut être progressivement arrêtée après le traitement par ITK.

iv. Le lithium

- Présentation du médicament en cause :

Le lithium est utilisé pour le traitement des personnes souffrant de troubles bipolaires, états schizophrènes. C'est le premier thymorégulateur à avoir été commercialisé en France. Il est actuellement sur le marché sous le nom de Théralithe®. Il protège les patients contre les récives à la fois dépressives et maniaques. Il réduit aussi le risque de suicide. L'effet bénéfique du lithium a été remis en cause, car il peut entraîner des effets indésirables pour le patient. Le lithium est un médicament à marge thérapeutique étroite et son utilisation au long cours reste difficile et contraignante (pour le patient ainsi que pour le prescripteur). Il existe une variabilité interindividuelle importante de la pharmacocinétique. Dans le traitement au lithium, quel que soit l'âge du patient, il est nécessaire d'adapter la posologie en fonction de la lithiémie. On recommande toujours le taux efficace le plus bas. Le métabolisme du lithium se fait essentiellement au niveau des reins. La corrélation entre concentration sérique et effet thérapeutique doit être établie : une surveillance régulière des taux sériques et plasmatiques est réalisée en pratique. Le lithium peut être responsable d'effets secondaires irréversibles pouvant toucher différents organes : reins, thyroïde, parathyroïde.

- Mécanisme d'action du lithium :

Les effets du lithium peuvent être multiples car ils font intervenir différents systèmes neurobiochimiques. Le lithium agit sur la neurotransmission et sur des mécanismes cellulaires. Pour la neurotransmission, il facilite la transmission sérotoninergique et GABAergique (29). Pour les mécanismes cellulaires, il module plusieurs voies de transduction intracellulaire impliquées dans la régulation de la neurotransmission, de la plasticité synaptique et sur des processus de neuroprotection. Ces deux types de mécanisme d'action sont étroitement liés. Avec un mécanisme d'action complexe, prescrire le lithium en monothérapie ou polythérapie peut donc se révéler complexe. On ne peut prédire l'impact de molécules adjuvantes dans les mécanismes thymorégulateurs.

- Effets :

Une méta-analyse d'études cas témoins (645 cas et 377 témoins) a démontré une augmentation des taux sériques de la TSH dans le groupe de patients traités par le lithium (+ 4UI/ml). De plus, une méta-analyse des essais évaluant le lithium contre un placebo montre que 4% des patients traités avec le lithium et 0% des patients traités par le placebo ont développé une hypothyroïdie (30).

Une enquête observationnelle a été réalisée pendant 5 jours au centre hospitalier Charles-Perrens à Bordeaux. L'ensemble des prescriptions des patients hospitalisés a été analysée afin d'étudier les pratiques hospitalières de prescription du lithium et d'en évaluer la tolérance (31). Différentes données socio-épidémiologiques ont été recueillies pour chaque patient (nom, date de naissance, sexe, pathologie

psychiatrique principale). Ensuite, les données cliniques et paracliniques des patients ont été exploitées : la prescription du lithium, sa posologie, sa date d'initiation de traitement, la lithiémie plasmatique, la concentration intraérythrocytaire en lithium, les psychotropes adjuvants, la prescription éventuelle de Lévothyroxine (indicateur de toxicité thyroïdienne), et la mesure de la clairance de la créatinine (formule MDRD). Ces données ont été exploitées grâce à un logiciel de statistiques. Au total, parmi les 441 patients hospitalisés (dont 50,6% de femmes), 60 patients étaient traités par le lithium (75% avaient la forme immédiate et 25% avaient une forme à libération prolongée).

Les résultats nous précisent que la cible thérapeutique de la lithiémie est atteinte pour 65% des patients traités par le lithium à libération immédiate (cible : 0,5 à 0,8 mmol/L) et pour 57% des patients traités pour le lithium à libération prolongée (cible : 0,8 à 1,2 mmol/L). Si on observe le tableau ci-dessous, les patients traités par lithium à libération immédiate ont plus tendance à être au-dessus des concentrations préconisées. Les lithiémies inférieures à celles recommandées peuvent majorer le risque d'échec thérapeutique.

Tableau VII: Lithiémies plasmatiques et concentrations intraérythrocytaires des patients sous lithium de l'enquête (Libbey, L'information psychiatrique, Lithium : enquête observationnelle de prescription au centre hospitalier Charles-Pressens de Bordeaux, 2012)

	Lithiémie plasmatique (Li) mmol/L		Concentration intraérythrocytaire du lithium (Li _E) mmol/L	
Forme à libération immédiate	(Li) < 0,5	7 % (3 patients/40)	(Li _E) < 0,2	3 % (1 patient/39)
	0,5 < (Li) < 0,8	65 % (26 patients/40)	0,2 < (Li _E) < 0,5	79 % (31 patients/39)
	(Li) > 0,8	28 % (11 patients/40)	(Li _E) > 0,5	18 % (7 patients/39)
Forme à libération prolongée	(Li) < 0,8	43 % (6 patients /14)	(Li _E) < 0,2	0 % (0 patient/14)
	0,8 < (Li) < 1,2	57 % (8 patients /14)	0,2 < (Li _E) < 0,6	79 % (11 patients/14)
	(Li) > 1,2	0 % (0 patient/14)	(Li _E) > 0,5	21 % (3 patients/14)

Les concentrations intraérythrocytaires sont mesurées pour connaître la concentration cérébrale et pour contrôler la neurotoxicité du lithium. Cette mesure apparaît donc comme un paramètre de surveillance pendant le traitement. Le lithium reste le traitement principal dans les troubles bipolaires mais pour 86,6% des patients le traitement associe une molécule adjuvante antipsychotique, le plus souvent l'amisulpride pour traiter l'ensemble de la symptomatologie. L'étude a montré que 16,6% des patients sous lithium prenaient de la Lévothyroxine associée, alors que 4,1% des patients non traités par le lithium avaient la Lévothyroxine. Cette enquête a permis d'observer que le risque de développer une hypothyroïdie est multiplié par 4 en cas de traitement par le lithium. Ces résultats sont en accord avec ceux de la littérature : l'hypothyroïdie est plus fréquente chez les personnes prenant du lithium (23%) que le reste de la population générale (2,5% à 10,4%). Pour évaluer les effets indésirables au niveau des reins, la clairance de la créatinine ainsi que la durée de traitement ont été recueillies et analysées.

Tableau VIII : Clairance de la créatinine (formule MDRD) en fonction de la durée de traitement (Libbey, L'information psychiatrique, Lithium : enquête observationnelle de prescription au centre hospitalier Charles-Pressens de Bordeaux, 2012)

	Traitement < 1 an	Traitement > 1 an	Traitement < 3 ans	Traitement > 3 ans
Effectifs	n = 24	n = 19	n = 34	n = 9
Moyenne d'âge en années (écart-type)	39,2 (± 15,34) (1)	41,6 (± 14,65) (1)	39,5 (± 14,9) (3)	43 (± 15,6) (3)
Cl _{créat} en mL/min (écart-type)	102,2 (± 23,4) (2)	106,2 (± 24,0) (2)	106,1 (± 25,3) (4)	96,1 (± 17,5) (4)

On observe que la durée de traitement n'est pas un critère pour affirmer la toxicité rénale du lithium. Il n'y a pas de réelle différence entre les patients traités depuis moins d'un an ($Cl_{\text{créat}} = 102,2 \pm 23,4$ ml/L) et ceux traités depuis plus de trois ans ($Cl_{\text{créat}} = 96,1 \pm 17,5$ ml/L). Cette étude n'a pas permis de démontrer la néphrotoxicité du lithium (nombre de patient limité et durée de traitement trop courte). Or, la durée de traitement reste un facteur déterminant majeur de la néphrotoxicité du lithium car la plupart des insuffisances rénales chroniques apparaissent principalement après 15 ans de traitement.

- Mécanisme d'action sur la thyroïde :

Le lithium altère la fonction thyroïdienne selon quatre processus différents : inhibition de la recapture de l'iode, inhibition du couplage de l'iodothyrosine, altération de la structure de la thyroglobuline, et inhibition de la sécrétion de thyroxine (30). Les taux sériques de TSH tendent à augmenter pour compenser cet effet inhibiteur sur la glande thyroïde.

- Surveillance avant/pendant traitement :

Avant la mise en place du traitement, un bilan biologique pré-thérapeutique est réalisé : ionogramme, mesure du DFG, mesure de la TSH, mesure la glycémie à jeûn, une NFS, un ECG et éventuellement la mesure de la parathormone (32).

Au cours d'un traitement par le lithium, il faudra réaliser une surveillance des fonctions rénales, thyroïdiennes, et parathyroïdiennes avec au minimum mesure du DFG, de la TSH et du calcium tous les 12 mois et plus fréquemment si un résultat anormal est mis en évidence ou s'il existe un antécédent de maladie endocrinienne (30).

- Prise en charge de l'effet indésirable :

Il n'y a pas de consensus pour la prise en charge d'une hypothyroïdie chez les patients traités par le lithium. La plupart des patients sont asymptomatiques et le diagnostic est le plus souvent biologique uniquement.

v. Médicaments antiépileptiques

- Présentation du médicament en cause :

L'épilepsie est une pathologie neurologique chronique fréquente qui peut atteindre des personnes de tout âge, de n'importe quel sexe. Le traitement antiépileptique est utilisé au long cours pour en diminuer les crises. Les premiers médicaments antiépileptiques sont nés depuis la découverte en 1910 des barbituriques (33). Depuis, leur nombre a augmenté surtout dans les vingt dernières années. L'utilisation chronique de ces traitements est connue pour exposer à un certain nombre d'effets indésirables : la toxicité rénale et hépatique, les troubles cognitifs, les troubles métaboliques et les troubles endocriniens dont l'altération des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes. Qu'ils soient de nouvelles ou d'anciennes générations, on compte de nombreuses molécules. Le clinicien oriente alors le choix de prescription en fonction du syndrome épileptique, du terrain du patient et de la tolérance attendue.

Tableau IX: Médicaments antiépileptiques d'ancienne et nouvelle génération

<i>Antiépileptique d'ancienne génération</i>	<i>Antiépileptique de nouvelle génération</i>
Phénobarbital GARDENAL® ALEPSAL®	Lamotrigine LAMICTAL®
Phénytoïne DI-HYDAN®	Gabapentine NEURONTIN®
Carbamazépine TEGRETOL®	Oxcarbazépine TRILEPTAL®
Valproate de sodium DEPAKINE®	Prégabaline LYRICA®
Ethosuximide ZARONTIN®	Topiramate EPITOMAX®
	Lévétiracétam KEPPRA®
	Zonisamide ZONEGRAN®
	Lacosamide VIMPAT®

- Mécanisme d'action des médicaments antiépileptiques :

Cette classe médicamenteuse a pour but de moduler la transmission synaptique en modulant l'excitabilité neuronale. Différentes transmissions peuvent être la cible des médicaments : la transmission glutamatergique (GLU) est excitatrice, et la transmission GABAergique (GABA) est inhibitrice (33). D'autres molécules ont pour cible les canaux ioniques qui permettent la dépolarisation des neurones. Les molécules sur le marché peuvent avoir une seule cible ou plusieurs. Le clinicien privilégie ensuite dans l'arsenal thérapeutique la molécule qui permettrait d'éviter les interactions médicamenteuses et d'éviter la récurrence des crises. La prescription s'accompagne également de conseils concernant la vie quotidienne : la pratique de sports à éviter, informations sur la conduite, aide dans la vie professionnelle.

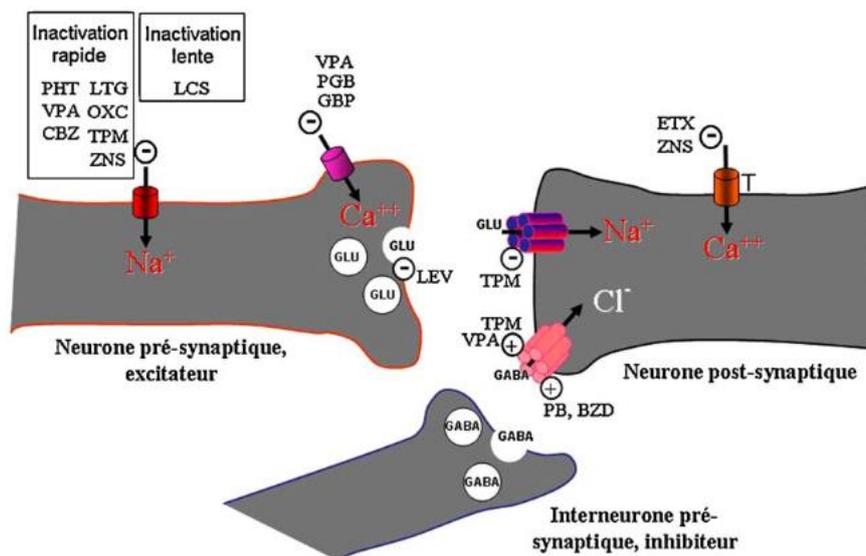


Figure 31 : Mécanisme d'action des médicaments antiépileptiques (Navarro, La Presse médicale, Médicaments anti-épileptiques, 2011)

- Effets :

Une étude a été réalisée pour analyser les effets du phénobarbital, du valproate de sodium, de la carbamazépine, de l'oxcarbazépine et du lévétiracétam en monothérapie sur la fonction thyroïdienne chez l'enfant sur une période de 12 mois (34). Au total 223 enfants âgés de 3 à 18 ans (103 filles et 120 garçons) ont été inclus dans l'étude. Les mesures de T4 libre et de TSH ont été réalisées avant, au premier mois, au sixième mois et au douzième mois de la thérapie. Les médicaments antiépileptiques ont été sélectionnés par un médecin en fonction du type d'épilepsie, de l'âge de l'enfant. Les médicaments ont alors été prescrits aux doses recommandées et ont été administrés en deux doses quotidiennes. Les doses ont été ensuite ajustées en fonction de la réponse clinique et de la tolérance.

Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques des enfants participant à l'étude :

Tableau X : Caractéristiques des patients traités par une monothérapie en première intention (Yilmaz, Akinci, Tekgül, British Epilepsy Association, The effect of antiepileptic drugs on thyroid function in children, 2013)

Characteristics	Total n=223(%)	Phenobarbital n=33 (15%)	Valproate n=129(58%)	Carbamazepine n=36 (16%)	Oxcarbazepine n=14 (6%)	Levetiracetam n=11(5%)	p value
Female, n (%)	103 (46.2)	19 (57.6)	53 (41.1)	18 (50.0)	6 (42.9)	7 (63.6)	0.320
Male, n (%)	120 (53.8)	14 (42.4)	76 (58.9)	18 (50.0)	8 (57.1)	4 (36.4)	
Age at onset, yrs; mean±, SD, range	6.08±4.41 (0.3-16)	1.11±1.16 (0.3-3)	6.50±4.19 (1-15)	8.55±4.10 (1-16)	5.5±3.45 (1-11)	8.81±3.78 (2-15)	<0.001
Age groups							<0.001
<1, n (%)	22 (9.9)	18 (54.5)	3 (2.3)	1 (2.8)	0	0	
1-6, n (%)	105 (47.1)	15 (45.5)	63 (52.7)	11 (30.6)	8 (57.1)	3 (27.3)	
6-12, n (%)	65 (29.1)	0	37 (28.7)	16 (44.4)	6 (42.9)	6 (54.5)	
>12, n (%)	31 (13.9)	0	21 (16.3)	8 (22.2)	0	2 (18.2)	
Seizure type							0.001
Generalized	146 (65.5)	28 (84.8)	89 (69.0)	18 (50.0)	7 (50.0)	4 (36.4)	
Partial	74 (32.2)	3 (9.1)	40 (31.0)	17 (47.2)	7 (50.0)	7 (63.6)	
Unknown	3 (1.3)	2 (6.1)		1 (2.8)			
EEG							0.144
Normal	77 (34.5)	16 (48.5)	47 (36.4)	9 (25.0)	3 (21.4)	2 (18.2)	
Epileptic	146 (65.5)	17 (51.5)	82 (63.6)	27 (75.0)	11 (78.6)	9 (81.8)	

Les concentrations en T4 libre et TSH sont récapitulées dans les deux tableaux ci-dessous :

Tableau XI : Moyenne des valeurs de T4 libre à différents temps dans les différents groupes en fonction de la molécule utilisée (Yilmaz, Akinci, Tekgül, British Epilepsy Association, The effect of antiepileptic drugs on thyroid function in children, 2013)

Time	Total (n=223)	Phenobarbital (n=33)	Valproate (n=129)	Carbamazepine (n=36)	Oxcarbazepine (n=14)	Levetiracetam (n=11)	p value
Baseline	1.25 ± 0.19	1.20 ± 0.12	1.29 ± 0.21	1.21 ± 0.18	1.18 ± 0.12	1.25 ± 0.21	0.096 ^c
Month 1	1.16 ± 0.18	1.14 ± 0.15	1.21 ± 0.18	1.06 ± 0.14	1.01 ± 0.13	1.19 ± 0.21	<0.001 ^c
p value	<0.001 ^b	0.004 ^b	<0.001 ^b	0.002 ^b	0.001 ^b		
Month 6	1.17 ± 0.16	1.13 ± 0.11	1.20 ± 0.17	1.05 ± 0.13	1.09 ± 0.11	1.32 ± 0.21	<0.001 ^c
p value	<0.001 ^b	<0.001 ^b	<0.001 ^b	<0.001 ^b	0.169 ^b		
Month 12	1.17 ± 0.17	1.19 ± 0.16	1.19 ± 0.17	1.06 ± 0.13	1.11 ± 0.13	1.24 ± 0.17	<0.001 ^c
p value	<0.001 ^b	0.916 ^b	<0.001 ^b	<0.001 ^b	0.094 ^b		
p value	<0.001 ^a	<0.001 ^a	<0.001 ^a	<0.001 ^a	0.001 ^a	0.165 ^a	

Tableau XII : Moyenne de la TSH à différents temps dans les différents groupes en fonction de la molécule utilisée (Yilmaz, Akinci, Tekgül, British Epilepsy Association, The effect of antiepileptic drugs on thyroid function in children, 2013)

Time	Total (n=223)	Phenobarbital (n=33)	Valproate (n=129)	Carbamazepine (n=36)	Oxcarbazepine (n=14)	Levetiracetam (n=11)	p value
Baseline	3.04 ± 1.34	2.81 ± 1.09	3.11 ± 1.39	2.88 ± 1.13	3.57 ± 1.95	2.74 ± 0.97	0.650 ^c
Month 1	4.04 ± 2.25	3.16 ± 1.07	4.45 ± 2.48	3.57 ± 1.65	4.48 ± 3.09	2.89 ± 1.11	0.010 ^c
p value	<0.001 ^b	0.046 ^b	<0.001 ^b	0.007 ^b			
Month 6	4.13 ± 2.21	3.56 ± 1.60	4.42 ± 2.23	4.11 ± 2.73	3.86 ± 2.16	2.84 ± 0.76	0.039 ^c
p value	<0.001 ^b	<0.001 ^b	<0.001 ^b	0.008 ^b			
Month 12	3.96 ± 2.12	3.70 ± 1.52	4.28 ± 2.32	3.37 ± 1.54	4.22 ± 2.70	2.57 ± 0.84	0.015 ^c
p value	<0.001 ^b	0.001 ^b	<0.001 ^b	0.192 ^b			
p value	<0.001 ^a	<0.001 ^a	<0.001 ^a	0.003 ^a	0.712 ^a	0.914 ^a	

On remarque que les valeurs obtenues de T4 libre au bout du premier mois sont diminuées quel que soit les molécules, et significativement diminuées pour la carbamazépine et l'oxcarbazépine. Au bout de 6 mois, le taux de T4 libre est encore plus faible pour les groupes traités avec le phénobarbital, le valproate et la carbamazépine. Au bout du 12^e mois, les taux de T4 libre restent les plus bas avec le groupe traité par la carbamazépine. Si on analyse les moyennes des taux de TSH, les valeurs de TSH sont considérablement augmentées dans le groupe traité avec le valproate. Au 6^e mois, les taux de TSH rediminuent pour les groupes traités avec le valproate, et le lévétiracétam. Au 12^e mois, tous les taux de TSH sont augmentés par rapport à la valeur de départ sauf pour le lévétiracétam.

Cette étude montre que les médicaments antiépileptiques peuvent affecter la fonction thyroïdienne en modifiant par exemple le métabolisme hépatique des hormones thyroïdiennes. On sait que la carbamazépine peut accélérer le métabolisme des hormones thyroïdiennes (en augmentant l'activité enzymatique du cytochrome P450) et peut perturber l'affinité de T4 pour la TBG (*thyroid binding globulin*) en inhibant de manière compétitive la liaison des hormones thyroïdiennes à cette protéine. L'oxcarbazépine, malgré sa ressemblance structurale, n'est pas considérée comme un inducteur enzymatique. Le lévétiracétam entraînerait le moins d'effets indésirables par rapport aux autres antiépileptiques (T4 libres et TSH restent quasiment inchangés pendant les 12 mois d'observation). Dans cette étude, la fréquence d'hypothyroïdie chez les enfants oscille entre 0% à 7,7%. Les chercheurs prétendent que l'épilepsie peut également intervenir dans la fréquence d'apparition

des effets indésirables endocriniens. L'étude met en évidence que les antiépileptiques provoquent des modifications des hormones thyroïdiennes sauf le lévétiracétam qui appartient aux « nouvelles » molécules.

Une autre étude a été réalisée pour déterminer les facteurs de risque potentiels sur la fonction thyroïdienne chez des patients épileptiques (35). L'étude a inclus 298 patients (dont 15 hommes et 143 femmes). Des données épidémiologiques (âge, sexe, étiologie de l'épilepsie, type de crises, antécédents médicaux, durée de la crise, molécule(s) utilisée(s) dans le traitement : mono ou polythérapie) ont été ensuite recueillies pour comparer les données et valeurs obtenues.

Tableau XIII : Liens entre la T4I abaissée et les caractéristiques cliniques (Shih, Chung, Tsai et al., British Epilepsy association, Effects of antiepileptic drugs on thyroid hormone function in epilepsy patients, 2017)

	Low fT4 n = 52	Normal fT4 n = 246	p value	OR	95% CI
Mean age (years, mean ± SD)	47.1 ± 12.8	41.9 ± 13.1	0.004		
Gender (male/female, %)	19(36.5)/33(63.5)	136(55.3)/110(44.7)	0.014	2.195	1.158-3.983
Type of epilepsy			0.428		
General (n, %)	5(9.6)	38(15.4)			
Focal (n, %)	46(88.5)	199(80.9)			
Unknown (n, %)	1(1.9)	9(3.7)			
Etiology			0.410		
Genetic (n, %)	6(11.5)	41(16.7)			
Unknown (n, %)	18(34.6)	96(39.0)			
Structural/metabolic (n, %)	28(53.8)	109(44.3)			
Age of seizure onset (years, mean ± SD)	19.0 ± 14.2	20.8 ± 14.5	0.338		
Duration of epilepsy (years, mean ± SD)	28.1 ± 13.7	21.2 ± 11.2	0.001		
Seizure frequency			0.331		
0-1/year (n, %)	31(59.6)	164(66.7)			
1/month-1/day (n, %)	21(40.4)	82(33.3)			
Intractable epilepsy (n, %)	31(59.6)	98(39.8)	0.009	2.229	1.211-4.103

Tableau XIV : Liens entre la T4I abaissée et les caractéristiques cliniques (Shih, Chuang, Tsai et al., British Epilepsy association, Effects of antiepileptic drugs on thyroid hormone function in epilepsy patients, 2017)

	Low fT4 n = 52	Normal fT4 n = 246	p value	OR	95% CI
Number of AEDs (n, %)			<0.001		
1	5(5.2)	92(94.8)			
2	17(14.5)	98(85.5)			
≥3	30(34.5)	56(65.5)			
AEDs					
PHT (n, %)	18(24.0)	57(76.0)	0.084	1.755	0.922-3.341
CBZ (n, %)	29(30.9)	65(69.1)	<0.001	3.511	1.896-6.503
VPA (n, %)	13(12.0)	95(88.0)	0.063	0.530	0.269-1.044
LTG (n, %)	20(19.6)	82(80.4)	0.479	1.250	0.674-2.320
TPM (n, %)	15(30.6)	34(69.4)	0.008	2.528	1.254-5.094
LEV (n, %)	29(25.7)	84(74.3)	0.004	2.432	1.325-4.464
PHB (n, %)	4(18.2)	18(81.8)	0.925	1.056	0.342-3.259
OXC (n, %)	4(11.4)	31(88.6)	0.318	0.578	0.195-1.714

Abbreviations: n, number of cases; OR, odds ratio; CI, confidence interval; SD, standard deviation; PHT, phenytoin; CBZ, carbamazepine; VPA, valproate; LTG, lamotrigine; TPM, topiramate; LEV, levetiracetam; PHB, phenobarbital; OXC, oxcarbazepine; AED, antiepileptic drug; fT4, free thyroxine.

Cette étude a permis d'identifier plusieurs facteurs de risques de développer une hypothyroïdie lors d'un traitement contre l'épilepsie. Le sexe féminin, l'âge plus avancé, la polythérapie (plus d'une molécule utilisée), une durée plus longue de la crise sont en faveur du développement de l'hypothyroïdie. Au niveau des molécules, la carbamazépine est la plus retrouvée en cas d'hypothyroïdies. Le phénobarbital, la phénytoïne, le valproate de sodium, l'oxcarbazépine sont également incriminés. Une surveillance de la fonction thyroïdienne devrait être réalisée chez les patients épileptiques, et de manière plus régulière chez ceux présentant ces facteurs de risque.

- Mécanisme d'action sur la thyroïde :

Des hypothèses suggèrent que c'est le phénomène d'influence des systèmes enzymatiques par certaines molécules qui expliquerait des modifications au niveau des hormones (36). En effet, certains médicaments antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne) sont des inducteurs enzymatiques, c'est-à-dire qu'ils influencent les microsomes hépatiques et augmentent alors le métabolisme des hormones thyroïdiennes responsable d'une diminution de T4 et T4 libre. D'autres médicaments antiépileptiques (valproate de sodium et carbamazépine) peuvent modifier les taux plasmatiques d'hormones thyroïdiennes par leurs liaisons compétitives avec les hormones thyroïdiennes sur les protéines de transport responsable d'une baisse des taux plasmatiques. Cette baisse de T4 et T4 libre entraîne une augmentation de la TSH par le mécanisme de rétrocontrôle. Le valproate de sodium possède également des propriétés GABA-like (acide gamma-aminobutyrique) qui augmenterait la sécrétion de somatostatine, et qui par conséquent induit un effet inhibiteur de la sécrétion de TSH. Les médicaments contre l'épilepsie pourraient également interférer sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

- Surveillance avant/pendant traitement :

Dans la plupart des cas, l'hypothyroïdie induite par les traitements reste asymptomatique. Pour les patients exposés aux médicaments antiépileptiques (surtout ceux de la première génération), on recommande un suivi régulier de la TSH (36). Ces modifications des taux sont réversibles spontanément en 3 à 6 mois après arrêt du médicament.

- Prise en charge de l'effet indésirable :

Lorsque l'arrêt du traitement antiépileptique est inenvisageable, on peut essayer de remplacer la molécule par une autre qui n'influence pas ou peu les taux d'hormones thyroïdiennes. La supplémentation en Lévothyroxine n'est envisagée que dans les cas où le taux de TSH est supérieur à 10 mUi/L ou chez les patients symptomatiques ayant une valeur de TSH comprise entre 4 et 10 mUi/L. On peut augmenter les doses de Lévothyroxine chez un patient épileptique traité pour une hypothyroïdie préalable.

b) Anomalies iatrogènes de la glande parathyroïde

Les désordres de cette glande induisent des anomalies du métabolisme phospho-calcique. Les acteurs principaux de la régulation sont la vitamine D, la parathormone (PTH), et la calcitonine. Différents facteurs peuvent influencer leurs taux, et modifier les concentrations en calcium et phosphate ou PTH. Nous allons étudier les causes iatrogènes pouvant modifier le métabolisme phospho-calcique.

	Résorption osseuse	DFG	Réabsorption tubulaire du calcium
<i>Hypercalcémies iatrogènes</i>			
Vitamine D et 25OH vitamine D à fortes doses	↑	↓	↑
1,25(OH) ₂ -vitamine D	↑	↓	↑
Vitamine A à fortes doses	↑	↓	↓
Diurétiques thiazidiques	N	N ou ↓	↑

Figure 32 : Mécanismes physiopathologiques des principales causes d'hypercalcémie (Cornière, Courbebaisse, Houllier et al., EMC-néphrologie, Désordres du métabolisme du calcium et du phosphate, en dehors de l'insuffisance rénale, 2015)

i. La vitamine D

La vitamine D agit sur de nombreux paramètres biologiques et fonctions physiopathologiques. Elle intervient dans le métabolisme osseux (croissance et minéralisation osseuse) mais joue aussi un rôle au niveau musculaire, immuno-modulateur, cardiaque et infectieux. Le déficit en vitamine D reste assez fréquent dans la population générale. Certains facteurs environnementaux influencent le statut vitaminique D : l'âge, la pigmentation, le sexe, la masse grasse, les habitudes vestimentaires, le temps passé en extérieur, les politiques de supplémentation (selon le pays), la saison, la latitude (37). Les valeurs de référence (50 ou 75 nmol/L) de la concentration en vitamine D restent sujettes à débat ainsi que les valeurs du taux optimal. La supplémentation prophylactique en vitamine D donne encore lieu à des débats en France, mais leurs prescriptions restent encore importantes.

- Présentation du médicament en cause :

La vitamine D n'est pas directement une hormone mais une pré hormone synthétisée dans l'épiderme sous l'effet des ultra-violets B (UV-B).

L'exposition solaire peut prévenir un déficit en vitamine D, il s'agit de la source principale naturelle en vitamine D. Elle peut être également apportée par l'alimentation : les poissons gras (saumon, hareng, huile de foie de morue, sardines en boîte, truite), les jaunes d'œufs, le foie de veau, ou encore des laitages.

La supplémentation en vitamine D est réalisée en pratique pour prévenir le rachitisme qui est essentiellement dû au déficit en vitamine D et/ou en calcium (38). Cette pathologie se traduit par un défaut de la plaque de croissance et la matrice osseuse et touche en particulier les nourrissons.

Population	Apports recommandés
Femme enceinte	80 000 à 100 000 UI
	Une prise au début du 7 ^e mois
Nourrisson < 18 mois	
Nourrisson allaité	1000 à 1200 UI/jour
Lait maternisé (enrichi)	600 à 800 UI/jour
Lait de vache (non enrichi)	1000 à 1200 UI/jour
Enfant de 18 mois à 5 ans	80 000 à 100 000 UI en une prise tous les 3 mois en hiver (novembre et février)
Adolescents de 10 à 18 ans	80 000 à 100 000 UI en une prise tous les 3 mois en hiver (novembre et février)

Figure 33 : Apports de vitamine D recommandés en France (Edouard, Linglart, Salles et al., Perfectionnement en Pédiatrie, Vitamine D et rachitisme : débats, consensus et utilisation pratique, 2018)

Les pratiques de supplémentation dans un pays donné sont dépendantes des spécialités disponibles dans le pays. En France, il existe de nombreuses spécialités contenant la vitamine D (seule ou en association) : Stérogyl®, Uvesterol D®, Adrigyl®, ZymaD®, Zymaduo®, Dédrogyl®, Un-alfa®, Rocaltrol®, Adavance®, Cacit vitamine D3®, calcidiose vitamine D3®, Caltrate vitamine D3®, Fixical vitamine D3®, Fosavance®, Orocal vitamine D3®... La plupart sont listées et nécessitent une ordonnance.

- Mécanisme d'action du médicament :

La peau peut synthétiser la vitamine D3 (cholécalférol) sous l'action des rayonnements UVB. Ensuite, la vitamine D doit être transformée au niveau hépatique, puis au niveau rénal pour être activée. Après s'être liée à un récepteur spécifique présent dans les tissus cibles, elle est plutôt considérée comme une pro-hormone que comme une vitamine. Elle sera ensuite transportée dans le sang grâce à la *vitamin D binding protein* (DBP) et sera hydroxylée dans le foie pour former la 25-hydroxyvitamine D (25OHD). Cette forme 25OHD sera à nouveau hydroxylée mais cette fois au niveau des cellules du tubule proximal rénal. Ces enzymes, les hydroxylases, sont étroitement régulées par les hormones du métabolisme phosphocalcique.

Après avoir été hydroxylée, elle va se lier à son récepteur spécifique : *le Vitamine D receptor* (VDR). Ce récepteur nucléaire est présent dans le cytosol de toutes les cellules. Elles sont toutes des cibles du calcitriol. Comme le VDR est présent de façon ubiquitaire, il existe un grand nombre de gènes dont la régulation est sous la dépendance de la 1,25(OH)₂D (39). Une fois liée à son récepteur, le complexe est transloqué au niveau du noyau de la cellule où il s'associe au récepteur de l'acide rétinoïque : le *retinoid X receptor* (RXR). Un hétérodimère RXR-VDR se crée, et se lie à l'ADN sur des sites appelés les éléments de réponses à la vitamine D (VDRE).

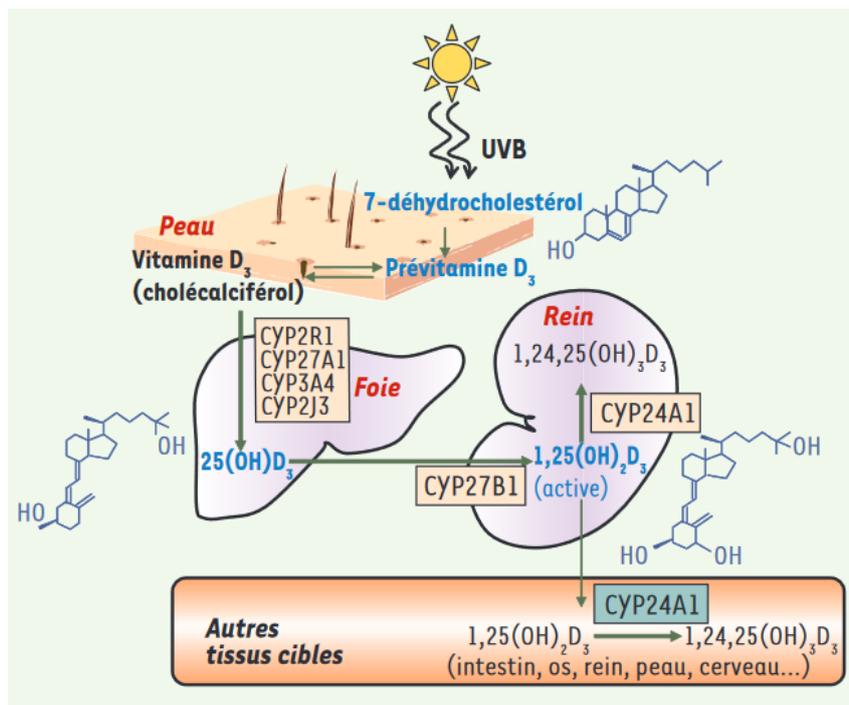


Figure 34 : Métabolisme de la vitamine D3 (Tissandié, Guéguen, Aigueperse et al., Médecine/sciences, Vitamine D : métabolisme, régulation, et maladies associées, 2006)

- Effets :

L'augmentation de la vitamine D résulte soit de l'augmentation des doses thérapeutiques, soit de l'apport alimentaire fortement enrichi en vitamine D ou encore d'une supplémentation non supervisée. On reconnaît de plus en plus que la supplémentation en vitamine D a des effets positifs sur la santé, notamment dans la prévention des chutes chez les personnes âgées. C'est une vitamine lipophile, elle est stockée en excès dans les tissus graisseux. Ses effets toxiques peuvent persister plusieurs mois après l'arrêt de l'exposition. Bien que la toxicité liée à la vitamine D reste extrêmement rare, elle peut être la cause d'une hypercalcémie.

Cette étude présente 15 patients (9 femmes et 6 hommes) âgés de 42 à 85 ans qui se sont présentés au département de médecine de Jammu (ville d'Inde) de décembre 2009 à septembre 2011 (40). Les 15 patients présentent des symptômes d'une hypercalcémie avec des taux de calcium et de 25 hydroxyvitamine élevés. Pour chercher la cause d'hypervitaminose, les patients ont été interrogés ainsi que leurs accompagnants sur leurs habitudes alimentaires. Ensuite, les concentrations sériques de 25-hydroxyvitamine et parathormone ont été mesurées. Les résultats, ont montré que tous les patients souffraient d'hypervitaminose. Les symptômes cliniques suivants étaient retrouvés : déshydratation, vomissements, anorexie, fatigue, constipation, polyurie et poly-dipsie. Les patients prenaient auparavant « pour améliorer l'état de santé et réduire la fragilité liée à l'âge » de la vitamine D par voie orale (en comprimés) et par injection musculaire. Les prescriptions avaient été réalisées par des médecins généralistes qualifiés.

Tableau XV : Données recueillies des 15 patients présentant une hypervitaminose due à la prise de vitamine D à hautes doses (Pandita, Razda, Kudyar et al., Clinical cases in mineral and bone metabolism, Excess good can be dangerous. A case series of iatrogenic symptomatic hypercalcemia due to hypervitaminosis D, 2012)

S.no	Age (years)	Sex	S.Vitamin D ₃ (ng/ml)	S.cal (mg/dl)	S.phos (mg/dL)	S. PTH (pg/mL)	S.Crea (mg/dL)	No. of Vit D ₃ Injections	Duration over which Vit-D received
1	76	F	158.64	12.9	3.2	5.6	1.3	8-9	1 year
2	78	F	115.56	12.59	3.0	2.5	3.5	7-8	7 months
3	60	F	118.13	13.2	3.2	6.6	3.2	Every month	1 year
4	80	F	115.2	13.7	2.8	11.15	3.4	5-7	1 year
5	84	M	112	13.4	3.6	13.2	2.1	Weekly	5 weeks
6	85	F	108.1	11.2	3.0	15.1	2.3	Every month	2 years
7	70	F	150	13	3.2	11.2	3.2	Weekly	8 weeks
8	76	F	109.2	12.8	3.26	6.65	1.4	Every month	6 months
9	82	M	114	13.1	2.9	9	1.1	8-10	1 year
10	79	F	160	10.9	4.2	8.5	1.9	7-8	10 months
11	60	M	150	15.2	3.37	7.7	1.77	Every month	2 years
12	70	M	156	13.0	3.9	4.8	2.79	30-35	2 years
13	42	M	103	11.1	2.84	6.1	1.13	5-7	1 year
14	51	F	119.6	11.0	4.0	5.2	1.4	10-12	2 years
15	50	M	164	13.52	6.1	2.6	2.4	Every month	3 years

Dans le bilan étiologique, l'origine endocrinienne de la glande parathyroïde et l'origine tumorale ont été rapidement écartées grâce à d'autres tests. L'analyse des taux de 25-hydroxvitamine a permis de retenir le diagnostic d'intoxication à la vitamine D. Les fortes doses injectées en intramusculaire sont responsables de la toxicité engendrée.

Cas particuliers des nouveau-nés prématurés :

Les nouveau-nés de faible poids à la naissance sont plus à risque de carence, mais également de surdosage en vitamine D. Le faible poids, la modification des volumes de distribution (faible masse grasseuse et musculaire), l'immaturité hépatique et rénale sont les mécanismes imputables à l'immaturité du métabolisme vitaminique D chez le prématuré (41). Les recommandations actuelles pour l'administration de la vitamine D chez le nouveau-né divergent mais sont de l'ordre de 800 à 1000 UI/jour en Europe. La supplémentation est essentielle pour la formation osseuse optimale. Des signes cliniques tels que la néphrocalcinose, une hypercalcémie et une hypercalciurie doivent évoquer un surdosage en 25-OH et justifient un dosage de la 25-OH. La néphrocalcinose est caractérisée par une hyper-échogénicité de la médullaire rénale, l'hypercalcémie est définie par une calcémie > à 2,75 mmol/L, et l'hypercalciurie par une calciurie > 3,80 mmol/L.

Entre 2013 et 2016, 16 anciens prématurés (< 35 semaines d'aménorrhée) ont été suivis pour une consultation de néphrologie pédiatrique dans les suites d'un surdosage en vitamine D dans la période néonatale. Dans 37% ces cas, on retrouve une hypercalcinose, 44% des cas présentaient une hypercalcémie et 19% une hypercalciurie. Tous les patients (sauf 1) ont reçu le même schéma de supplémentation en vitamine D dans les maternités de niveaux III (par voie parentérale avec injection de Cernévit® à 55 UI/jour pour les nouveau-nés dont le poids était < 2500 g et à 110 UI/jour pour les nouveau-nés dont le poids était > à 2500 g.

Tableau XVI : Paramètres biologiques le jour du dosage de la vitamine D (Vierge, Laborie, Carlier et al., Archives de pédiatrie, Intoxication néonatale à la vitamine D chez des anciens prématurés : une série de 16 cas, 2017)

Cas	Âge corrigé	Poids	25(OH)D (nmol/L)	1,25(OH) ₂ D (pmol/L)	PTH (ng/L)	Calcémie (mmol/L)	Phosphatémie (mmol/L)	Ca _v /Créat _v	Calciurie (mmol/L)	NC grade	Lithiase	Calcémie max (mmol/L)
1	44	3485	148	444	< 6	2,75	1,45	6,11	5,62	I bilat	Non	2,75
2	35,1	1685	350	718	7	2,78	2,04	3,60	4,07	Non	Non	3,05
3	48,4	3760	350	346	56	2,76	2,16	4,88	3,22	Non	Oui	3
4	35,3	1870	229	353	21	2,8	1,73	1,30	1,87	Non	Non	2,96
5	35,7	2220	194	NF	18	2,52	2,06	3,00	3,94	I unilat	Non	2,61
6	38,6	2920	119	370	55	2,64	1,8	0,39	0,56	I bilat	Non	3
7	37,4	3100	138	495	23	2,56	2,14	6,93	5,82	I unilat	Non	2,60
8	67,7	7220	137	245	14	2,67	1,79	0,60	3,20	I bilat	Non	2,75
9	39,1	3540	346	323	NF	2,46	2,14	2,10	1,51	I bilat	Oui	2,80
10	41,1	4620	237	350	< 6	2,39	2	2,39	15,80	III bilat	Non	2,53
11	44,1	3300	225	NF	29	2,62	2,23	4,60	1,62	II bilat	Non	2,65
12	42,6	3570	141	504	NF	2,6	1,9	NF	NF	I bilat	Non	2,68
13	55,1	Nsp	305	390	17	2,65	1,86	2,25	0,99	I bilat	Non	2,37
14	41,9	3884	119	278	35	2,38	2,14	1,96	1,90	I bilat	Oui	2,48
15	37	Nsp	350	NF	NF	2,78	NF	NF	> 3,8	I bilat	Non	3
16	46,4	4470	166	420	26	2,45	1,86	9,00	5,06	I bilat	Non	2,71

L'âge corrigé est exprimé en semaines d'aménorrhée (SA), le poids en grammes (g), le rapport calciurie/créatinurie (Ca_v/Créat_v) en mmol/mmol, la néphrocalcinose (NC) est notée comme absente (non) et en cas de présence le stade et la latéralisation sont précisés, la calcémie max est la calcémie maximale relevée au cours du séjour en néonatalogie. NF : non fait ; nsp : donnée manquante ; PTH : parathormone ; bilat : bilatérale ; unilat : unilatérale.

Le délai de normalisation de la 25(OH)D et la 1,25(OH)₂D varie. La réintroduction de la vitamine D a été possible après normalisation des deux formes de vitamine D, et absence d'hypercalcémie et d'hypercalciurie. Les nouveau-nés ont été revus 3 à 6 mois par un néphrologue pédiatre.

- Mécanisme d'action sur la glande :

Un surdosage en vitamine D entraîne une élévation sérique du 1,25 dihydroxycholécalférol, ce qui induit une augmentation de l'activité ostéoclastique, et donc de la résorption osseuse, ainsi qu'une augmentation de la réabsorption intestinale du calcium (42). Ce processus se traduit par l'apparition d'une hypercalcémie et d'une hypercalciurie et des signes cliniques associés.

- Surveillance avant/pendant traitement :

En cas de surdosage en vitamine D, un arrêt de supplémentation doit être envisagé. De plus, une surveillance clinique et biologique doit être réalisée : mesure de la PTH, et des phosphatases alcalines. La reprise de la vitamine D après normalisation peut être conseillée. Comme la vitamine D se retrouve accumulée dans les tissus adipeux, la prise en charge d'une intoxication à la vitamine D peut prendre plusieurs mois (jusqu'à 18 mois) et nécessite un suivi prolongé.

- Prise en charge de l'effet indésirable :

La nécessité de traiter l'hypercalcémie dépend de l'étiologie et du niveau d'hypercalcémie (43).

Les premières lignes de traitement à suivre sont les suivantes : arrêt de la supplémentation de la vitamine D et réduction de l'apport alimentaire en calcium. Ensuite, l'administration d'une solution de chlorure de sodium isotonique peut être envisagée pour corriger la déshydratation et restaurer la fonction rénale. Un

traitement à base de diurétique de l'anse (exemple : furosémide) peut être prescrit lorsque le volume est restauré. Ensuite, une thérapie à base de glucocorticoïdes permet de réduire le taux plasmatique de calcium en réduisant son absorption intestinale et en augmentant son excrétion urinaire. L'action des glucocorticoïdes (100 mg/jour d'hydrocortisone) permet la normalisation de la calcémie mais l'utilisation chronique de ce traitement expose à d'autres effets indésirables courant tels que l'ostéoporose.

ii. La vitamine A

La carence en vitamine A reste un problème de santé publique dans de nombreux pays les plus défavorisés. En revanche, cette carence reste exceptionnelle dans les pays industrialisés. Les besoins en vitamine A sont couverts exclusivement par l'alimentation. Elle est présente sous forme de rétinol et de ses dérivés dans les produits d'origine animale et sous forme de caroténoïdes provitaminiques dans les produits d'origine végétale (44). Par exemple, les foies de poissons et d'animaux d'élevage sont riches en rétinol alors que les légumes comme la patate douce, les carottes, le potiron, la laitue sont riches en bêta-carotène.

La vitamine A est indispensable à tous les âges de la vie et les apports nutritionnels conseillés varient selon l'âge.

Catégories	Vitamine A (mg/j)
<i>Nourrissons</i>	0,35
<i>Enfants (ans)</i>	
1–3	0,40
4–6	0,45
7–9	0,50
10–12	0,55
<i>Adolescents : 13–15 ans</i>	0,70
<i>Adolescentes : 13–15 ans</i>	0,60
<i>Adolescents : 16–19 ans</i>	0,80
<i>Adolescentes : 16–19 ans</i>	0,60
<i>Adultes de sexe masculin</i>	0,80
<i>Adultes de sexe féminin</i>	0,60
<i>Femmes enceintes (3^e trimestre)</i>	0,70
<i>Femmes allaitantes</i>	0,95

^a Il est d'usage de conseiller qu'environ 60% des apports en vitamine A proviennent de caroténoïdes provitaminiques A.

Figure 35 : Apports nutritionnels conseillés en vitamine A dans la population française (Borel, Chiers de nutrition et de diététique, Exploration du statut vitaminique A, 2012)

La vitamine A comprend tout composé possédant des caractéristiques biologiques similaires à celles du rétinol. Le rétinol est le précurseur de la molécule de vitamine A active. Il faut savoir que la dénomination « rétinoïdes » comprend les composés naturels et de synthèse (les médicaments). Les rétinoïdes sont des dérivés de l'acide rétinoïque.

- Présentation du médicament en cause :

La vitamine A est indispensable et joue un rôle primordial dans le mécanisme de la vision. Elle assure également un rôle dans la régulation de l'expression des gènes (activation/répression). Dans l'organisme, elle intervient également dans d'autres fonctions telles que le développement de l'embryon, la croissance des cellules, le renouvellement des tissus, le système immunitaire. Le bêta-carotène peut agir également comme antioxydant.

En clinique, les rétinoïdes sont utiles par application cutanée ou par voie systémique pour traiter l'acné, l'eczéma sévère des mains, le psoriasis ou encore le lymphome cutané. Différentes spécialités existent : Curacné®, Effederm®, Roaccutane®, Soriatane®, Différine®, Targretin®.

La vitamine A se présente sous forme de comprimés, de capsules molles ou encore de produits à appliquer sur la peau. Les doses en vitamine A sont exprimées en microgrammes (μg) de rétinol ou en équivalents rétinol (ER) ou encore en unités internationales (UI) : $1\mu\text{g}$ de rétinol = 1 ER = 3,3 UI.

- Mécanisme d'action du médicament :

Les récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque (RNR) ont été découverts en 1987. Il existe deux types de récepteurs nucléaires : les récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque (RAR) et les RXR dont le ligand naturel est l'acide 9-cis-rétinoïque (45). Les rétinoïdes de synthèse (médicaments comprenant l'isotrétinoïne, l'acitrétine, le tazarotène, et l'adapalène) sont des ligands des RAR.

Dans le noyau des cellules, l'acide rétinoïque se lie à son récepteur et entraîne la formation d'un complexe hétérodimère RAR/RXR. Ce complexe se lie à l'ADN sur des domaines spécifiques et se comporte ensuite comme un facteur de transcription. L'effet de la liaison du ligand sur le gène cible est variable : activation ou répression du gène. Il existe plus de 500 gènes qui sont considérés comme cibles de régulation par les RNR.

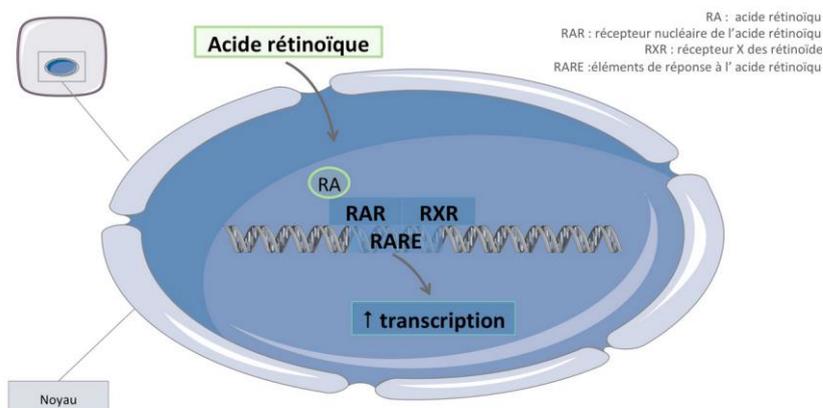


Figure 36 : Mécanisme d'action de l'acide rétinoïque (<https://pharmacomedicale.org/medicaments/specialites/item/retinoïdes>)

- Effets :

L'hypervitaminose A constitue une cause rare d'hypercalcémie et peut être secondaire à un surdosage chez un sujet sain. Elle peut entraîner des troubles graves : hypertension intracrânienne, douleurs osseuses, fractures, éruption cutanée. Des produits à base de vitamine A sont en vente libre et présente à priori une certaine innocuité. Une évaluation rigoureuse doit être réalisée par le pharmacien au moment de la vente, il doit s'assurer qu'aucune autre prise en charge diététique spécifique n'est réalisée chez le sujet demandeur.

Cet article rapporte le cas d'un garçon âgé de trois ans atteint de troubles du comportement et présentant une altération de l'état général associée à des vomissements, céphalées, fièvre, et anomalies cutanées (46). Les examens cliniques ont mis en évidence une hypercalcémie à 168 mg/L (N : 88 à 105 mg/L). La PTH était effondrée à 1pg/mL, ce qui a exclu une hyperparathyroïdie primaire. Après différentes recherches, l'étiologie la plus probable est une prise excessive de vitamine A (100 000 UI/jour pendant 3 mois) dans le contexte « autistique » du jeune garçon. Cette étiologie a été confirmée par la présence de palmitate de rétinol dans plasma.

- Mécanisme d'action sur la glande :

La vitamine A agit au niveau osseux en stimulant les ostéoclastes et en inhibant les ostéoblastes, ce qui augmente la résorption osseuse (47). Elle agit de façon directe sur l'os grâce aux récepteurs à l'acide rétinoïque, présents sur les cellules ostéoblastes et ostéoclastes.

- Surveillance avant/pendant traitement :

Une surveillance de la calcémie et du rétinol plasmatique peuvent être réalisés.

- Prise en charge de l'effet indésirable :

Le traitement repose sur quatre grands principes : la correction de la déshydratation souvent associée, l'augmentation de l'excrétion urinaire du calcium, la diminution de la résorption osseuse, et le traitement de l'étiologie. Devant une hypercalcémie provoquée par une hypervitaminose A, le traitement consiste à interrompre de suite les suppléments à base de vitamine A. Ensuite, une réhydratation à base de sérums salés isotoniques associée à des diurétiques de l'anse (furosémide en IV) est mise en place (48). En fonction de la gravité de l'hypercalcémie, les biphosphonates (pamidronate de sodium) peuvent également être utilisés afin de rétablir rapidement la calcémie.

Devant toute hypercalcémie non identifiée, un interrogatoire rigoureux doit permettre de rechercher une intoxication iatrogène à la vitamine A.

Cas particuliers de la femme enceinte :

Un excès de vitamine A est associé à des malformations congénitales du nouveau-né. La tératogénéicité est l'effet indésirable le plus grave des rétinoïdes oraux (49). En utilisation topique, le risque de tératogénéicité est extrêmement faible. Les signes tératogènes comprennent des anomalies craniofaciales, cardiaques thymiques et du système nerveux central. L'isotrétinoïne augmenterait de 25 fois le risque de malformations. La grossesse est une contre-indication absolue au traitement par l'isotrétinoïne et doit faire l'objet d'une surveillance régulière.

Cas particuliers chez l'insuffisance rénale

Dans le cas de l'insuffisance rénale, la vitamine A est contre-indiquée car le taux de rétinol est déjà élevé (47). En effet, il y a une diminution du catabolisme rénal du rétinol en acide rétinoïque. Une hypercalcémie modérée peut survenir lors d'une insuffisance rénale.

iii. Les diurétiques thiazidiques

- Présentation du médicament en cause :

Les diurétiques sont utilisés en médecine depuis au moins 50 ans. Ils constituent une avancée immense dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires. Ils sont utilisés pour lutter contre la rétention hydrosodée retrouvée dans certaines pathologies comme l'insuffisance cardiaque ou encore l'insuffisance rénale chronique (50). Ils constituent également un traitement majeur de l'hypertension artérielle. Il existe différentes classes de diurétiques selon leur site d'action au niveau du néphron : le tube proximal, branche ascendante de Henlé, le tube distal, le canal collecteur. Leur efficacité et leurs effets sur les électrolytes varient selon le type de diurétique utilisé.

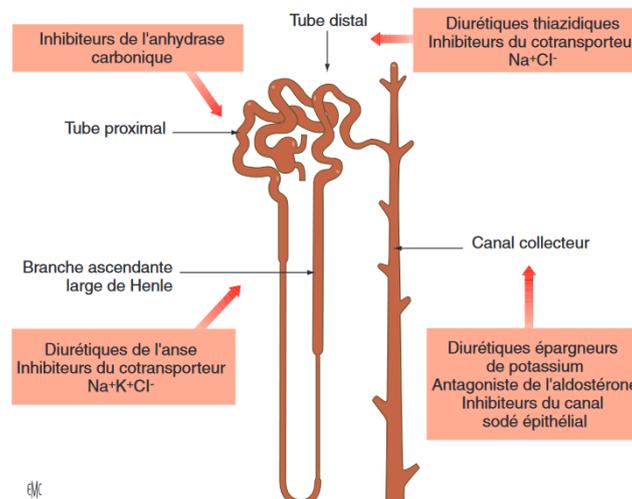


Figure 37 : Cibles pharmacologiques des différents diurétiques (Briet, EMC-cardiologie, Diurétiques : aspects pharmacologiques et thérapeutiques, 2019)

Cette classe (thiazidique) comprend l'hydrochlorothiazide, le chlorthalidone, l'indapamide.

Classe	Dose per os	Site d'action	Impact	Efficacité natriurétique	effets II	Complications	Indication
Thiazidiques : hydrochlorothiazide (Esidrex®) 25-100	25-100 (24 heures)	Segment cortical de dilution	↓ NaCl transporteur	Modérée jusqu'à 5% du Na filtré	↑ perte de KCl	Alcalose métabolique Hypokaliémie	Correction de l'acidose Correction de l'hyperkaliémie
Chlorthalidone (Hygroton®) 125- 25	12,5-25 (24 heures)				↓ perte de Ca	Hypercalcémie	Correction des hypercalcémies idiopathiques ± lithiasis et/ou ostéoporose
Xipamide (Lumitens®) 20	20 (24 heures)				↑ perte de Mg	Hypomagnésémie	Traitement HTA (à faibles doses + associations à épargneurs K ou IEC, ARATI, bêtabloquant)
Indapamide (Fludex®) 1,5 LP-2,5	1,5 LP -2,5 (24 heures)				↓ pouvoir de dilution ↓ soif	Hyponatrémie de déplétion	Syndrome de Gordon Diabète insipide néphrogénique

Figure 38 : Effet de classe des diurétiques thiazidiques (Presne, Monge, Mansour, et al., Néphrologie & thérapeutique, Thérapeutique diurétique, 2007)

- Mécanisme d'action du médicament :

Par définition, ils augmentent le débit urinaire en augmentant la sécrétion de sodium mais aussi en augmentant l'excrétion de l'eau. Leur site d'action se situe au niveau du tubule distal du rein. Ils sont capables de bloquer la réabsorption sodée à ce niveau en inhibant le cotransporteur Na^+Cl^- . De plus, ils diminuent l'excrétion du calcium. Leur durée d'action est de 12 à 24 heures.

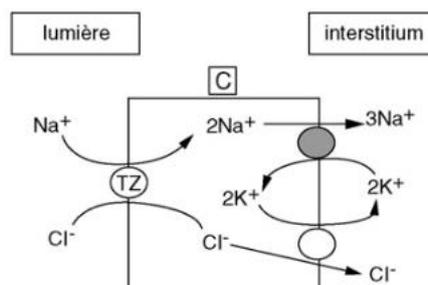


Figure 39 : Thiazidique (TZ) : blocage du cotransporteur NaCl (Presne, Monge, Mansour, et al., Néphrologie & thérapeutique, Thérapeutique diurétique, 2007)

- Effets :

L'hypercalcémie vraie est une complication rare qui ne se voit qu'avec les diurétiques thiazidiques et se caractérise par une élévation du taux de calcium. L'hypercalcémie est définie par des valeurs de calcium ionisé mesurées dans le sang supérieures à 1,40 mmol/L (51).

Une étude descriptive a été menée entre 1992 et 2010 dans une population dans le Minnesota (état des Etats-Unis) chez les personnes présentant une hypercalcémie associée à la prise d'un diurétique thiazidique (52). Ces personnes ont été identifiées grâce à un projet d'épidémiologie. Au total, 221 résidents (191 femmes et 30 hommes) ont été identifiés comme atteints d'une hypercalcémie associée à la prise d'un diurétique thiazidique au cours de la période.

L'incidence annuelle globale, ajustée selon l'âge et le sexe, est de 12,2 pour 100 000 personnes. On remarque également que l'incidence est plus élevée chez les femmes que chez les hommes. L'âge moyen du diagnostic était de 67 ans et la plupart étaient des femmes (86,4%). L'hypercalcémie a été identifiée environ 5 ans après l'initiation de diurétiques thiazidiques. La plupart des sujets ont été traités pour l'hypertension (94%). Après le diagnostic de l'hypercalcémie, la PTH a été mesurée chez 121 patients.

Tableau XVII : Incidence de l'hypercalcémie associée au diurétique thiazidique chez les résidents de Minnesota entre 1992 et 2010 (Griebeler, Kearns, Thapa et al., Endocrinol metab, Thiazide-associated hypercalcemia : incidence and association with primary hyperparathyroidism over two decades, 2016)

Age Group, y	Women		Men		Both Sexes	
	n	Rate ^a	n	Rate ^a	n	Rate ^a
<45	4	0.5	3	0.4	7	0.4
45–54	18	10.9	3	1.9	21	6.5
55–64	57	51.1	12	11.3	80	31.7
65–74	57	76.3	6	9.3	71	45.2
≥75	55	66.0	6	12.6	73	46.5
Total	191	19.5 (16.7–22.3) ^b	30	3.6 (2.3–5.0) ^b	221	12.2 (10.6–13.8) ^c

^aIncidence per 100 000 person-years.
^bIncidence per 100 000 person-years directly age-adjusted to the United States white population in 2010.
^cIncidence per 100 000 person-years directly age- and sex-adjusted to the United States white population in 2010.

Le traitement a dû être interrompu chez 38% des patients en moyenne 7 ans après l'initiation du diurétique. Le calcium sérique s'est normalisé chez 29% patients après arrêt du traitement, et l'hypercalcémie a persisté chez 71% des patients malgré l'arrêt du traitement. 62% ont poursuivi le traitement malgré l'hypercalcémie. Ensuite, le diagnostic d'une hyperparathyroïdie a été réalisé chez 53 patients atteints d'hypercalcémie sous thiazidique. Chez ces patients, la sécrétion de PTH était totalement inappropriée.

Cette étude confirme que l'hypercalcémie sous diurétique thiazidique reste un phénomène clinique connu depuis plusieurs années. Certains facteurs de risque ont été identifiés comme le sexe féminin et l'âge. Cependant, les personnes de sexe féminin sont traitées contre l'ostéoporose à partir d'un certain âge. Ces traitements pourraient avoir une influence significative sur la mesure du calcium et de la PTH.

- Mécanisme d'action sur la glande :

Contrairement aux molécules étudiées auparavant, les diurétiques thiazidiques ne modifient pas directement le mode d'action de la glande parathyroïde. Les concentrations de calcium augmentent indépendamment des taux de PTH. L'effet iatrogène observé, l'hypercalcémie, est due à la diminution de l'excrétion urinaire du calcium. Ceci est expliqué par le mode d'action des diurétiques thiazidiques.

Les diurétiques thiazidiques stimulent la réabsorption transcellulaire du calcium au niveau du tubule contourné distal du rein (53).

De plus, il a été démontré que les diurétiques thiazidiques sont capables d'entraîner la différenciation ostéoblastique (50).

- Surveillance avant/pendant traitement :

La surveillance du calcium n'est pas systématique lors d'un traitement par un diurétique thiazidique. Le diagnostic d'une hypercalcémie se fait dans plus de 50% des cas de façon fortuite, ou lors d'un dosage de la calcémie (51).

Les signes associés sont peu spécifiques. Le diagnostic n'est évoqué que lorsque plusieurs signes cliniques comme l'asthénie, les nausées et vomissements, l'hypertension, la polyuropolydipsie sont associés. Ces signes se manifestent lorsque la calcémie est supérieure à 3 mmol/L (soit 120 mg/L).

- Prise en charge de l'effet indésirable :

La stratégie de gestion de cet effet indésirable reste incertaine. L'arrêt du traitement par le diurétique thiazidique n'est pas nécessaire chez tous les patients. Il est possible que l'hypercalcémie persiste à l'arrêt du traitement, il est alors nécessaire de rechercher une autre étiologie sous-jacente (en particulier une hyperparathyroïdie primaire). Le diagnostic étiologique est établi par le dosage de la PTH (parathormone).

Les bisphosphonates sont rarement utilisés pour traiter l'hypercalcémie d'origine iatrogène. Cela dépend du degré de gravité de l'hypercalcémie.

Les personnes présentant une hypercalcémie préexistante ou prenant déjà des médicaments pouvant augmenter la calcémie (supplémentation en vitamine D) ne sont pas des candidats idéaux pour initier un traitement à base de diurétique thiazidique.

iv. Le lithium

Les parties sur la présentation du médicament en cause et le mécanisme d'action du médicament ont déjà été évoquées dans la partie glande thyroïde.

- Effets :

Les anomalies du bilan calcique au cours d'un traitement par le lithium ont été reportées dans différentes études avec une augmentation du risque d'hypercalcémie.

Quatre études de cohorte, 14 études cas-témoin, 36 cas cliniques ont permis d'évaluer l'impact du lithium sur la fonction parathyroïdienne (54). Les résultats sont significatifs et indiquent que les taux sériques de calcium et de PTH dans le groupe de patients traités par le lithium (n = 730) sont de 10% supérieurs à ceux dans le groupe témoin (n = 699).

Une étude rétrospective a été réalisée en Suède pour déterminer la prévalence d'hypercalcémie chez les patients bipolaires traités par le lithium afin de comparer la prévalence chez les patients bipolaires non traités par le lithium, et enfin de comparer avec une population randomisée (55). Le second but de l'étude est d'étudier à long terme les résultats du traitement par la chirurgie de l'hypercalcémie liée au lithium. La première population de l'étude est constituée de 313 patients bipolaires traités par le lithium. Ils ont été recrutés pour l'étude d'octobre 2012 à mars 2014 dans une province de Suède. La deuxième population de l'étude provient d'une autre province de Suède et est constituée de 148 patients présentant des troubles bipolaires mais non traités par le lithium. La troisième population est un groupe témoin (102 personnes) randomisé.

Tableau XVIII : Résumé des données démographiques et variables cliniques de l'étude (Mechan, Udumyan, Kardell et al., World journal of surgery, Lithium-associated hypercalcemia : pathophysiology, prevalence, management, 2017)

Variables	Bipolar with lithium (n = 313)	Bipolar without lithium (n = 137)	Control population (n = 102)	Total population (n = 552)	p value*
Female, n (%)	188 (60)	88 (60)	62 (61)	338 (60)	0.989
Age, median years (range)	57 (19–92)	35 (18–74)	34 (21–75)	48 (18–92)	≤0.001
Calcium mmol/l, median (range) (ref: 2.10–2.50)	2.43 (2.17–2.86)	2.29 (2.05–2.53)	2.26 (2.05–2.56)	2.38 (2.05–2.86)	≤0.001
PTH ng/l, median (range) (ref: 10–73) [†]	65 (22–305)	n/a [‡]	n/a	–	–
Creatinine μmol/l, median (range) (ref: ♀ 45–90, ♂ 60–105)	77 (46–139)	67 (39–140)	69 (45–100)	73 (39–140)	≤0.001
Hypercalcemia, ≥ 2 episodes of 2.50 mmol/l (% of subsample)	82 (26.2)	2 (1.4)	3 (2.9)	87 (15.5)	≤0.001
Pathological TSH, n (%)	115 (36.7)	27 (19.7)	5 (4.9)	147 (26.6)	≤0.001
GAF-symptom scale, median (range) [§]	65 (25–97)	65 (45–85)	80 (60–92)	70 (25–97)	≤0.001
Duration of mood-stabilizing therapy, median years (range)	14 (2–44)	12 (1–33)	–	–	0.115
Use of medications					
Levothyroxine, n (%)	89 (28.4)	9 (6.6)	1 (1.0)	99 (17.9)	≤0.001
Antidepressants, n (%)	142 (45.4)	39 (28.5)	1 (1.0)	182 (33.0)	≤0.001
Antipsychotics, n (%)	105 (33.5)	27 (19.7)	0 (0.0)	132 (23.9)	≤0.001
Anxiolytics, n (%)	49 (15.7)	22 (16.1)	0 (0.0)	71 (12.9)	≤0.001
“Non-psychiatric” medications, n (%)	207 (66.1)	47 (34.3)	41 (40.2)	295 (53.4)	≤0.001

* p values are from a Chi-square test for categorical variables and from a median test for continuous variables

[†]Values available for 234 participants

[‡]n/a = not available

[§]Values were available for 403 participants in this analysis

^{||}Information was available for 176 participants (39%): 100 participants with BPD with lithium and 76 without lithium

En examinant ces résultats, on remarque que le groupe de patients bipolaires traités par le lithium présentent des valeurs de calcium plus élevées que les autres populations (valeurs médiane des taux de calcium 2,43 mmol/L, autres populations = 2,29 et 2,26 mmol/L). La prévalence d'hypercalcémie dans le groupe des patients traités par le lithium est de 26%, elle est seulement de 15,8% dans les autres groupes. De plus, on remarque que les patients traités par le lithium présentent également des dysfonctionnements au niveau de la glande thyroïde, puisqu'ils sont traités par la Lévothyroxine. Le lithium influence donc également la glande thyroïde (voir partie thyroïde).

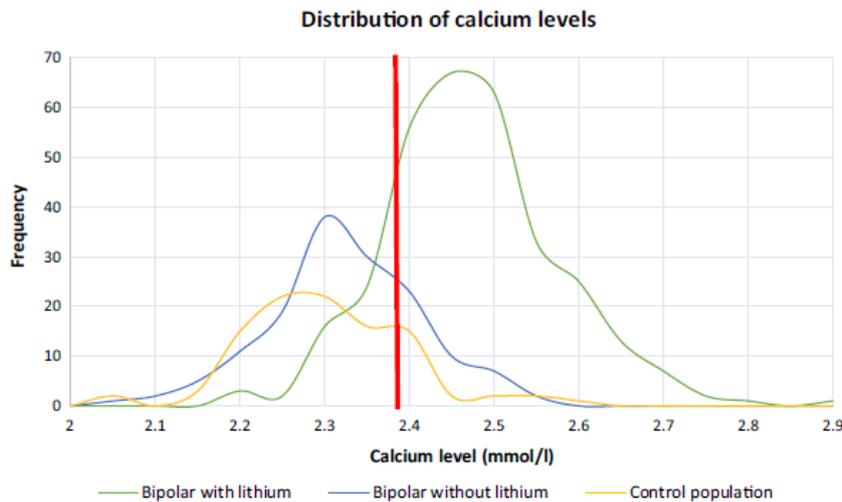


Figure 40 : Distribution des valeurs de calcium dans les trois populations étudiées (Mechan, Udumyan, Kardell et al., World journal of surgery, Lithium-associated hypercalcemia : pathophysiology, prevalence, management, 2017)

Cette étude montre un lien de causalité entre le traitement à base de lithium et la survenue d'hypercalcémie. Le mécanisme d'action reste incertain. Certains facteurs génétiques, la durée de traitement sous lithium et le dosage, le sexe, les pathologies sous-jacentes sont des facteurs qui vont influencer le développement de cette endocrinopathie.

Une étude de cohorte rétrospective a recueilli les informations d'un laboratoire de l'hôpital universitaire d'Oxford (56). Les patients doivent être âgés de plus de 18 ans et l'exposition principale était le lithium (définie par deux mesures de lithiémie) et tous les autres patients du même sexe, et du même groupe d'âge étaient des témoins non exposés. La présence de lithium est significativement associée au stade 3 de l'insuffisance rénale chronique, à l'hypothyroïdie et à la concentration élevée en calcium. Les résultats de la méta analyse montrent que les concentrations en calciums et parathyroïde chez les patients prenant du lithium (739 patients) sont augmentées de 10% par rapport au groupe contrôle (699 patients). Les résultats suggèrent donc le lien entre la prise de lithium et l'apparition d'une hypercalcémie.

Une étude rétrospective longitudinale a été réalisée pour évaluer les effets du traitement d'entretien du lithium sur la PTH et les taux de calcium (57). Les données ont été recueillies dans un centre psychiatrique de Turin entre 2010 et 2014. Les patients inclus n'ont jamais été exposés au lithium, mais débutent un traitement à base de lithium. L'objectif a été de comparer la PTH et le taux de calcium avant et pendant le traitement à base de lithium. Parmi les dossiers étudiés, 31 patients ont reçu pour la première fois du lithium et ont subi un autre test sanguin avec les taux sériques de PTH et de calcium au cours du suivi.

Tableau XIX : Taux de PTH et calcium avant et pendant le lithium (Albert, De Cori, Lanfranco et al., Neuropsychiatric Disease and treatment, Effets of maintenance lithium treatment on serum parathyroid hormone and calcium levels : a retrospective longitudinal naturalistic, 2015)

	Baseline (off lithium)	Follow-up (on lithium)	Paired t-test	
	N=31	N=31	t	P-values
PTH (pg/mL), mean ± SD Normal range: 15–65 pg/mL	34.90±11.63	48.45±15.83	-5.313	<0.001
Hyperparathyroidism, n (%) [*]	0 (0)	5 (16.1)	–	–
Total calcium (mmol/L), mean ± SD Normal range: 2.20–2.60 mmol/L	2.32±0.09	2.36±0.08	-1.571	0.127
Hypercalcemia, n (%) ^{**}	0 (0)	0 (0)	–	–
Ionized calcium (mmol/L), mean ± SD Normal range: 1.10–1.32 mmol/L	1.13±0.10	1.12±0.07	0.420	0.677
Hypercalcemia, n (%) [†]	1 (3.2)	0 (0)	–	–
Magnesium (mmol/L), mean ± SD Normal range: 0.62–1.06 mmol/L	0.88±0.17	0.84±0.10	0.954	0.348
Phosphate (mmol/L), mean ± SD Normal range: 0.81–1.45 mmol/L	1.04±0.22	1.01±0.12	0.684	0.499

Notes: ^{*}Defined as PTH >65 pg/mL. ^{**}Defined as total calcium >2.60 mmol/L. [†]Defined as ionized calcium >1.32 mmol/L.
Abbreviation: PTH, parathyroid hormone.

Une augmentation significative de la PTH a été rapportée au cours du suivi (augmentation moyenne de 14 pg/mL), 5 patients ont développé une hyperparathyroïdie. Les taux de PTH ont augmenté en parallèle des taux de calcium total ou ionisé (augmentation moyenne de 0,08 mmol/L).

L'étude a confirmé que le traitement d'entretien du lithium est associé à une augmentation significative des taux de PTH au cours d'une période de suivi de 18 mois. Au final, 12,9% des sujets bipolaires n'ayant jamais été exposés au lithium ont présenté des taux de PTH d'environ 65 pg/ml.

Les différentes études suggèrent que l'effet du lithium sur la calcémie est principalement lié à une augmentation du taux de PTH. A l'heure actuelle, il est compliqué pour les cliniciens de savoir s'ils doivent prescrire le lithium chez des patients présentant une hypercalcémie ou hyperparathyroïdie pré existante. En effet, le clinicien n'est pas en mesure de prédire quel patient sera susceptible de développer des altérations de l'homéostasie du calcium. Il est essentiel pour les prescripteurs d'évaluer les risques associés à l'utilisation du lithium par rapport aux bénéfices de son utilisation à long terme. Pour le lithium, il est clairement démontré que l'interruption rapide du traitement expose à des rechutes.

- Mécanisme d'action sur la glande :

Plusieurs hypothèses ont été retenues.

L'élévation du taux de calcium dans le sang serait la conséquence de l'inactivation par le lithium des récepteurs calcium-dépendants et des modifications des signaux intra-cellulaires médiés par les seconds messagers (54). Ces dysfonctionnements entraînent une augmentation de la libération de l'hormone parathyroïde, puis une augmentation des taux sériques de calcium.

Physiologiquement, une élévation de la calcémie active le récepteur CaSR (*Calcium Sensing Receptor* = récepteur sensible au calcium). Celui-ci inhibe la sécrétion de PTH par la voie des IP3 (inositols triphosphates). Un des autres mécanismes retenus serait l'annulation de ce rétrocontrôle par liaison du lithium au récepteur du calcium (58).

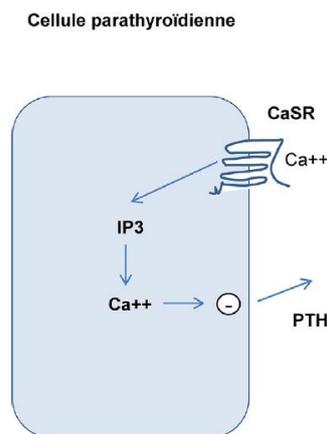


Figure 41 : Mécanisme d'adaptation de la cellule parathyroïdienne en cas de variations de la calcémie
(Vrtovsnik, Serrano, Flamant, Société nationale française de médecine interne, Complications métaboliques et rénales chroniques du traitement par sels de lithium, 2019)

Le lithium serait donc responsable d'une interférence au niveau de la boucle de rétroaction négative (57).

Le lithium entraînerait également une diminution de la sensibilité des cellules parathyroïdiennes au calcium et entraînerait la stimulation directe de PTH (59).

Le lithium affecte également la sécrétion de la PTH et cause une hypercalcémie PTH-dépendante, alors que d'autres médicaments comme les diurétiques thiazidiques ou la vitamine D provoquent une hypercalcémie PTH-indépendante (55). (Voir partie diurétiques thiazidiques et vitamine D).

- Surveillance avant/pendant le traitement :

En pratique clinique courante, il est recommandé de mesurer le taux sérique de calcium avant l'initiation d'un traitement par lithium (54).

Ensuite, au cours d'un traitement par le lithium, la fonction parathyroïdienne doit être surveillée en mesurant la PTH et le calcium tous les ans.

- Prise en charge de l'effet indésirable :

La prise en charge dépend de la sévérité du tableau clinique. En cas d'hypercalcémie, un bilan phosphocalcique complet doit être réalisé : il comprend le dosage du calcium ionisé, la phosphatémie, la calciurie des 24 heures, la mesure de la PTH, le dosage des vitamine D (25-OH-D₃ et la 1,25(OH)₂D₃) (60). Un bilan du remodelage osseux peut être également envisagé avec la mesure des phosphatases alcalines osseuses, et la mesure de l'ostéocalcine. Une échographie rénale peut être réalisée afin de vérifier l'absence de lithiase rénale.

Les différents auteurs d'articles n'ont pas de réponse unanime quant à la réversibilité de l'hyperparathyroïdie à l'arrêt du lithium. Certains témoignent d'une normalisation rapide en quelques jours, d'autres témoignent d'une persistance des anomalies métaboliques. Cette réponse controversée peut être liée en partie à la durée du traitement.

Les conséquences de cet effet indésirable nécessitent une concertation pluridisciplinaire afin d'évaluer le rapport bénéfice-risque en cas d'arrêt de traitement du lithium. Cette décision reste rarement retenue étant donné que le trouble calcique reste bien toléré dans la majorité des cas.

Les spécialités contenant du lithium sont délivrés à l'officine. Dans la troisième partie, un cas clinique illustre une hypercalcémie induite par le lithium. Une fiche pratique pour l'officine est présentée en annexe, elle renseigne les effets indésirables afin d'accompagner le patient et lui apporter les conseils associés.

c) Anomalies surrénaliennes iatrogènes

i. La corticothérapie

- Présentation du médicament en cause :

Les corticoïdes représentent une classe de médicament incontournable prescrite dans le cadre de nombreuses pathologies. La cortisone a été découverte en 1948. Il s'agit d'une molécule chef de file d'une longue série de dérivés. En France, plusieurs centaines de milliers de personnes sont traitées par des corticoïdes, le plus souvent sur des durées courtes (61).

Les corticoïdes regroupent les hormones stéroïdes naturelles synthétisées par les glandes surrénales, mais aussi les stéroïdes de synthèse apparentées à ces molécules naturelles. Les glucocorticoïdes ou corticoïdes sont des stéroïdes naturels ou synthétiques susceptibles d'exercer une activité métabolique mimant l'activité du cortisol (ou hydrocortisone), hormone physiologique. A doses pharmacologiques, les glucocorticoïdes de synthèse possèdent une action anti-inflammatoire et immunosuppressive. Leurs effets peuvent être multiples : ils agissent sur le métabolisme glucidique, sur le métabolisme protidique, sur le métabolisme lipidique et également sur l'équilibre hydroélectrique. Les effets bénéfiques sont doses-

dépendants mais non sélectifs, ce qui expose à de nombreux effets indésirables pouvant être sévères.

En France, il existe de nombreuses spécialités, sous différentes formes, à base de cortisone : DIPROSTENE®, CELESTENE® à base de bétaméthasone ; DECTANCYL® à base de dexaméthasone ; CORTANCYL® à base de prednisone ; SOLUPRED® à base de Prednisolone, MEDROL®, SOLUMEDROL® à base de méthylprednisolone ; KENACORT®, HEXATRIONE® à base Triamcinolone ; ALTIM® à base de Cortivazol...

Les corticoïdes peuvent être utilisés par voie orale, voie rectale, par voie oculaire, par voie auriculaire, par voie nasale, ou encore par voie cutanée.

Les durées de prescription peuvent varier : une cure courte dure en général 5 à 10 jours. Cette durée est admise pour voir régresser la pathologie sans voir l'apparition des effets secondaires des corticoïdes. Ce type de cure est le plus fréquemment délivré à l'officine pour traiter des symptômes en pneumologie, en rhumatologie ou encore en oto-rhino-laryngologie. Une cure prolongée correspond à une durée de plus de 3 mois et constitue une corticothérapie prolongée pour traiter des pathologies chroniques invalidantes et évolutives.

La corticothérapie a bouleversé le traitement des maladies allergiques ou de l'immunité, les rejets de greffe, des nombreuses affections dermatologiques, respiratoires, digestives, oculaires. De nos jours, elle est utilisée dans de nombreux domaines de la thérapeutique.

- Mécanisme d'action du médicament :

Le principal mécanisme d'action des glucocorticoïdes repose sur la liaison à leur récepteur (GR). Ce récepteur est une protéine qui agit comme facteur de transcription régulant l'expression de gènes de réponse aux glucocorticoïdes (62). Ce GR est présent dans le cytoplasme et dans le noyau des cellules. Le GR appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires aux stéroïdes : glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, progestérone, androgènes et oestrogènes.

La structure de récepteurs aux glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes est proche, différents domaines peuvent être individualisés (63). Trois zones spécifiques sont définies : un domaine de régulation transcriptionnelle (partie N-terminale), un domaine de liaison à l'ADN (partie intermédiaire), et un domaine de liaison au ligand (partie C-terminale).

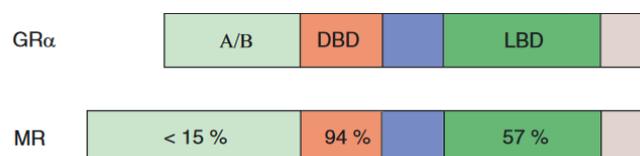


Figure 42 : Structure des récepteurs nucléaires des glucocorticoïdes (GR) et des minéralocorticoïdes (MR) (Bertherat, EMC-endocrinologie nutrition, Corticothérapie et fonction surrénalienne, 2010)

Le glucocorticoïde pénètre dans la cellule, puis se fixe au niveau du récepteur GR et l'active. Cette liaison entraîne la modification de conformation du récepteur : dissociation du complexe multiprotéique (HSP et immunophilines). Ensuite, le complexe GR-glucocorticoïde migre vers le noyau de la cellule et se fixe sur le récepteur à l'ADN. Cette dernière fixation entraîne la transcription de nombreux gènes cibles. L'activité du GR repose sur des mécanismes divers, dépendant des gènes ou des tissus.

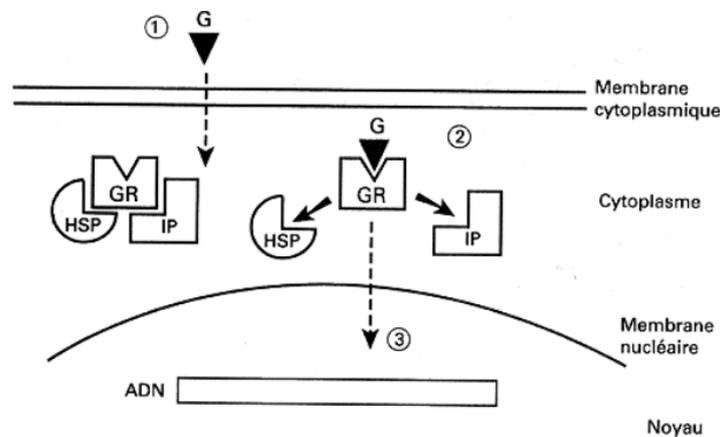


Figure 43 : Effets de la liaison du glucocorticoïde à son récepteur (<http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.14.2.html>)

La multiplicité des effets dans de nombreux tissus par les glucocorticoïdes explique que les indications thérapeutiques des corticoïdes sont très larges.

En thérapeutique, les glucocorticoïdes de synthèse ont été élaborés afin d'augmenter leur affinité pour le récepteur du cortisol et de réduire celle pour le récepteur au minéralocorticoïde.

Glucocorticoïde	Action anti-inflammatoire	Suppression de l'axe corticotrope	Rétention hydrosodée
Cortisol	1	1	1
Prednisone	3	4	0,75
Méthylprednisone	6,2	4	0,50
Dexaméthasone	26	17	0
Triamcinolone	5	4	0
Fludrocortisone	12	12	125

Figure 44 : Différentes activités des glucocorticoïdes de synthèse par rapport à celles du cortisol (Bertherat, EMC-endocrinologie nutrition, Corticothérapie et fonction surrénalienne, 2010)

- Effets :

Deux effets principaux peuvent être observés lors d'une corticothérapie.

L'insuffisance surrénalienne (IS) :

L'insuffisance surrénalienne est une pathologie rare qui peut être mortelle en l'absence de traitement. Elle correspond à un déficit en glucocorticoïdes. L'étiologie peut être primaire et correspond à la maladie d'Addison d'origine auto-immune, mais elle peut être secondaire à l'arrêt d'une corticothérapie prolongée. Elle a été décrite dès les premières années d'utilisation des corticostéroïdes au début des années 1950. Le dosage de l'ACTH permet d'identifier l'origine : l'insuffisance surrénalienne primaire (ISP) est associée à une ACTH élevée, alors que l'insuffisance surrénalienne secondaire dite centrale (ISC) ou corticotrope est associée à une ACTH normale ou basse (64). Les signes cliniques sont peu spécifiques et la mélanodermie est absente dans ce type d'IS. Des signes cliniques comme la fatigue, l'anorexie, nausées et vomissements peuvent être trompeurs et se confondre avec une rechute de la maladie causale.

L'insuffisance surrénalienne centrale est la situation la plus fréquente à l'arrêt d'une corticothérapie prolongée à forte dose. Il n'existe pas de facteur prédictif de survenue d'une IS. Le risque d'insuffisance surrénalienne post-corticothérapie doit rester une préoccupation importante pour l'endocrinologue.

Cette conséquence physiopathologique est « logique » mais des incertitudes persistent quant à la fréquence de cette complication pour laquelle aucune donnée épidémiologique ne peut renseigner (65). Des enquêtes effectuées dans le cadre de la société française de médecine ont montré que des prescripteurs habitués de corticoïdes (comme les rhumatologues) ont été rarement confrontés à cette situation.

Une étude rétrospective a été réalisée à Birmingham au Royaume-Uni entre septembre 2013 et septembre 2016 dans un service de néphrologie de l'hôpital Reine Elisabeth (66). Les patients inclus prennent de la Prednisolone depuis plus de 3 mois pour une maladie glomérulaire. Des données ont été recueillies auprès des patients : l'âge, le sexe, date du diagnostic, la plus haute dose de Prednisolone reçue, la durée de l'utilisation de Prednisolone. La fonction surrénalienne a été évaluée par un test au Synachtène® effectué après une nuit de jeûne et 24h d'arrêt de Prednisolone. Les taux de cortisol ont été mesurés après l'injection et 30 minutes après le bolus de 250 µg de tétracosatide (Synachtène®) administré en IM. Ce test permet de vérifier que les surrénales sont capables de fabriquer correctement le cortisol. Le tétracosatide est une forme synthétique de l'ACTH et va entraîner une stimulation des glandes surrénales pour mesurer la réponse de celles-ci à travers la quantité de cortisol produit. Dans l'étude, il a été établi que le niveau de cortisol mesuré 30 minutes après l'injection est utilisé comme critère pour vérifier si la synthèse de cortisol est normale. D'après le laboratoire et les matériaux utilisés, le taux de cortisol de référence a été défini comme > 350 nmol/L. Au total, 123 patients

ont été inclus dans l'étude. Au moment du test, tous les patients prenaient des doses de Prednisolone de 5 mg ou moins pendant au moins 6 mois. 57 patients soit 46,3% ont une réponse surrénalienne insuffisante au test et ont été diagnostiqués comme insuffisants surréniaux. Les résultats n'ont pas montré d'influence par le fait que le patient prenait une dose de prednisolone à 5 mg ou moins. Et l'étude n'a pas montré de différence significative entre l'âge, le sexe et la durée de traitement par Prednisolone. Seulement 38 des 57 patients ont subi des tests de suivi par la suite : certains ont dû continuer la prednisolone car ils ont subi une rechute dans leur maladie. Sur les derniers patients restant de l'étude (33 patients), 18 ont retrouvé une fonction surrénalienne avec un temps moyen de récupération d'environ 7 mois. L'étude a démontré que l'insuffisance surrénalienne est commune (46,3%) chez des patients atteints de maladie glomérulaire et que l'insuffisance est présente avant le retrait complet de la prednisolone. Une analyse plus poussée de cette cohorte a montré que l'âge, le sexe, la durée d'utilisation de prednisolone, la dose initiale de prednisolone et la présence ou non simultanée de corticoïde inhalé n'influencent pas le risque d'insuffisance surrénale.

Une autre étude de cohorte rétrospective a étudié le sevrage après une corticothérapie entre février 2000 et juin 2007 dans un service de médecine interne à Toulouse (67). Tous les patients ont reçu au moins une dose de 5 mg/jour de prednisolone pendant plus de 3 mois et ont réalisé un test au Synacthène® juste avant la poursuite de la décroissance de la corticothérapie. Le test est réalisé le matin, à jeun, 24 heures après la dernière prise de corticoïdes. Le cortisol est mesuré juste avant l'injection de Synacthène®, puis 1 heures après. Le test est défini comme pathologique pour une élévation de la cortisone inférieure à 18 µg/100 mL à la 60^è minute (= patients non répondeurs), indéterminé pour une réponse entre 18 et 21 µg/ml et normal au-delà de 21 µg/ml. Les patients qui présentaient un test anormal ou indéterminé ont réalisé un second test au Synacthène® deux à trois mois plus tard. En cas d'anomalie persistante, d'autres contrôles ont été poursuivis tous les 3 à 6 mois jusqu'à normalisation du test. Au total, 100 patients ont été inclus dans l'étude dont 71 femmes et 29 hommes.

Tableau XX : Caractéristiques des 100 patients de l'étude (Pugnet, Sailler, Vernet et al., La revue de médecine interne, Fréquence et déterminants de l'insuffisance surrénale biologique dépistée par le test au Synacthène à 250 µg lors du sevrage d'une corticothérapie prolongée. Etude chez 100 patients, 2010)

Âge (années)	61,5 ± 16,3
Sexe (femmes/hommes)	71/29
Pathologies	
Vascularites	58
Lupus érythémateux disséminé	12
Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif	5
Polyarthrite rhumatoïde	5
Myosites	5
Sarcoidose	4
Purpura thrombopénique auto-immun	4
Autres	7
Durée de la corticothérapie (mois)	33,4 ± 42,4
Dose initiale de prednisone (ou équivalent) (mg/j)	65,5 ± 112
Cortisolémie de base (µg/100 mL)	10,1 ± 4,7
Cortisolémie à 60 minutes (µg/100 mL) ^a	19,3 ± 7,1

Les valeurs moyennes sont assorties de leur écart type.

^a Après test au Synacthène® immédiat.

Les résultats montrent 43 tests étaient normaux, 12 indéterminés, et 45 étaient non répondeurs. Parmi les patients non répondeurs, 17 ont récupéré une réponse normale un an après le premier test.

Tableau XXI : Comparaison entre patients répondeurs et non répondeurs au test Synactène (Pugnet, Sailler, Vernet et al., La revue de médecine interne, Fréquence et déterminants de l'insuffisance surrénale biologique dépistée par le test au Synactène à 250 µg lors du sevrage d'une corticothérapie prolongée. Etude chez 100 patients, 2010)

	Total (n= 88)	Répondeur (n=43)	Non répondeur (n= 45)	p
Sexe (%)				0,57
Hommes	25 (28)	11 (25,6)	14 (31,1)	
Femmes	63 (72)	32 (74,4)	31 (68,9)	
Âge (années)	62 ± 16,1	66 ± 14	58,1 ± 17,2	0,04
Dose initiale de prednisone (mg/j)	65,5 ± 11,2	59,5 ± 9,8,3	43,3 ± 28	0,35
Durée de la corticothérapie (mois)	32,4 ± 41,9	23,7 ± 26,9	40,76 ± 51,40	0,04

Les valeurs correspondent soit au nombre absolu et pourcentage, soit à la moyenne ± écart type.

L'analyse montre que les patients non répondeurs étaient plus jeunes et ont reçu une corticothérapie plus longue. L'étude a donc mis en évidence la relation entre la durée de corticothérapie et la survenue d'insuffisance surrénalienne mais cette notion n'est pas prouvée par des tests statistiques. L'âge n'augmente pas le risque, il pourrait même être un facteur protecteur.

Syndrome de Cushing :

On parle de syndrome de Cushing lorsqu'un patient présente un ensemble de manifestations cliniques révélant que son organisme est soumis à un excès de cortisol. Il peut y avoir plusieurs causes au syndrome de Cushing. On parle de syndrome de Cushing **iatrogène** ou **exogène** lorsque son apparition est liée à l'administration prolongée de fortes doses de corticoïdes de synthèse (68).

Lorsque le cortisol est sécrété en excès par une ou deux glandes surrénales, on parle de syndrome de Cushing **endogène**. Cet excès de synthèse de cortisol peut également avoir plusieurs origines. Lorsque l'ACTH en provenance de l'hypophyse est sécrétée en excès et qu'elle entraîne une sécrétion importante de cortisol par les deux glandes surrénales, on parle de maladie de Cushing. Lorsqu'une tumeur (par exemple au niveau du poumon) provoque la sécrétion d'ACTH, les deux glandes se mettent également à sécréter en excès le cortisol. On parle dans ce cas de syndrome de Cushing par sécrétion ectopique d'ACTH (ou syndrome de Cushing paranéoplasique). Enfin, des tumeurs peuvent se loger au sein même des glandes surrénales, le plus souvent unilatérales et provoquent un excès de cortisol.

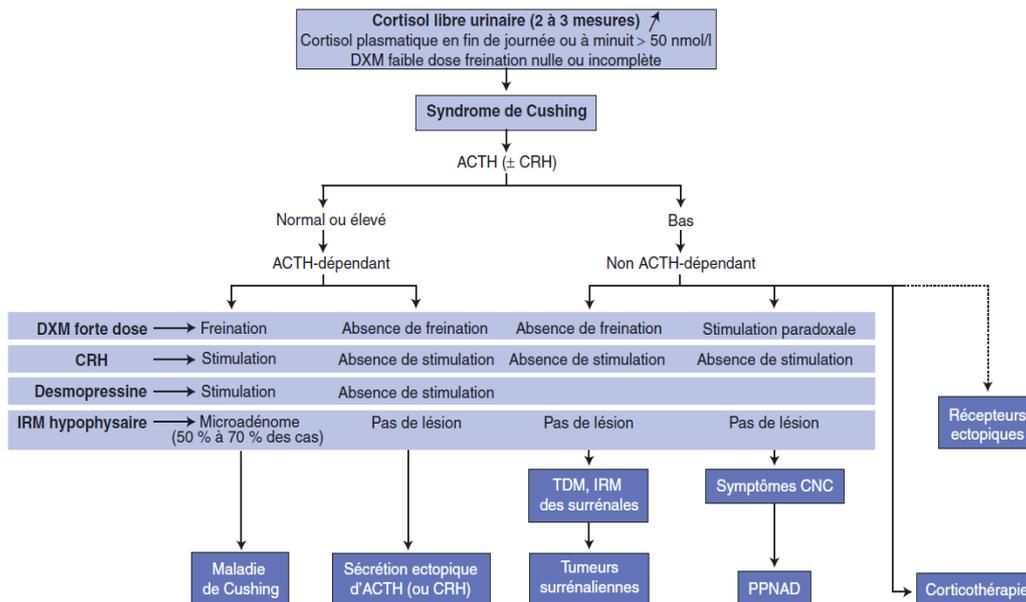


Figure 45 : Etiologies des syndromes de Cushing (Raux Demay, Pédiatrie, Pathologie, Pathologie des corticosurrénales, 2010)

Les manifestations cliniques présentes lors d'une exposition prolongée de glucocorticoïdes sont nombreuses et variées. Cependant, la prise de poids et la modification morphologique du patient sont deux signes les plus caractéristiques et les plus courants. La mauvaise répartition des graisses entraîne une obésité facio-tronculaire, c'est-à-dire que l'obésité se retrouve dans la partie haute du corps (au niveau du tronc et du visage). D'autres signes cliniques peuvent être associés comme : fragilité musculaire, ostéoporose et fractures, diabète et dyslipidémie, troubles du système nerveux central (troubles du sommeil, dépression, anxiété), hirsutisme, etc.

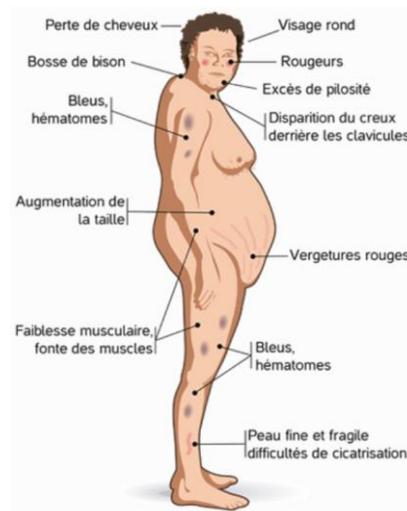


Figure 46 : Symptômes physiques du syndrome de Cushing (<http://www.sfendocrino.org/cushing-infos/symptome.php>)

La cause la plus fréquente du syndrome de Cushing est iatrogène. C'est une complication inévitable lors de traitements à base de corticoïdes (par voie locale ou générale) au long cours à une dose supérieure à 7,5 mg de prednisone par jour.

Dans la littérature, plusieurs cas de syndrome de Cushing iatrogène ont été présentés lors d'une association médicamenteuse résultant d'une interaction. Cette interaction est souvent retrouvée chez des patients traités par une trithérapie contre le VIH et par des corticoïdes inhalés. Cet article présente le cas d'une femme de 40 ans traitée par une trithérapie (emtricitabine/ténofovir/lopinavir) boostée par 100mg de ritonavir (69). Elle est amenée à prendre par inhalation l'association fluticasone 500 µg/salmétérol 50 µg deux fois par jour pour traiter une bronchite chronique post-tabagique. La patiente consulte rapidement pour prise de poids de 14 kg d'installation rapide. Lors de l'examen clinique, le praticien trouve un aspect cushingoïde franc (répartition facio-tronculaire des graisses), un aspect lunaire du visage avec hirsutisme, une amyotrophie des membres et des vergetures pourpres diffuses. Des dosages ont été réalisés et ont montré : un cortisol libre urinaire effondré, une cortisolémie à 8h basse, l'ACTH est indétectable. Le test au Synacthène® montre une réponse insuffisante au cortisol. Le diagnostic retenu est celui d'une insuffisance surrénalienne et un syndrome de Cushing iatrogène induit par le fluticasone associé au ritonavir. Ce dernier est un puissant inhibiteur du cytochrome P4503A4, qui augmente les médicaments métabolisés par cette voie. Le fluticasone, même inhalé, possède des effets systémiques légers et une petite fraction de la molécule est métabolisée par ce cytochrome. Ses effets systémiques sont donc majorés quand il est administré avec le ritonavir. De plus, le fluticasone présente des caractéristiques pharmacocinétiques particulières : ce corticoïde possède un caractère lipophile qui favorise son accumulation dans le tissu adipeux, et sa demi-vie est plus longue. Il possède également un effet supprimeur sur l'axe hypothalamo-hypophysaire plus important que tous les autres corticoïdes inhalés.

Une autre revue présente 51 cas de syndrome de Cushing iatrogène dont 44 d'entre eux liés à l'association ritonavir-fluticasone (70).

Le fluticasone est donc à éviter chez les patients traités par le VIH avec un inhibiteur protéasique. Il faudra privilégier un autre corticoïde inhalé.

Certaines familles de médicaments peuvent modifier les concentrations en glucocorticoïdes. Les inducteurs du cytochrome P450 diminuent les concentrations en glucocorticoïdes, alors que les inhibiteurs du cytochrome P450 augmentent les concentrations en glucocorticoïdes. Différents rapports de cas montrent que des patients utilisant des corticoïdes inhalés prennent également un traitement à base de ritonavir, itraconazole ou encore diltiazem.

Medications that Alter the Plasma Glucocorticoid Levels	
A. Inducers of Cytochrome P450: Decreases GC Level	
1.	Antiepileptics : Barbiturate, Carbamazepine, Phenytoin
2.	Bile acid sequestrants
3.	Antibiotics : Rifampicin
B. Inhibitors of Cytochrome P450: Increases GC Level	
1. Inhibitors of cytochrome P450 dependent CYP 3A4 inhibitors	
1.	Antibiotics : Macrolide, Clarithromycin
2.	Anti fungal : Fluconazole, Itraconazole, Ketoconazole, Voriconazole
3.	Anti arrhythmic : Amiodarone, Lidocaine
4.	Calcium channel blockers: Diltiazem, Verapamil
5.	HIV drugs : Ritonavir, Indinavir
6.	HMG CoA reductase inhibitors: Atorvastatin
2. Inhibitors of cytochrome P450 dependent CYP 2D6	
1.	Antipsychotics/Antidepressants: Amitryptiline, Haloperidol, Risperidone, Clozapine, Fluoxetine.
2.	Cardiac drugs: Flecainide, Propafenone, Carvedilol, Metoprolol

Figure 47 : Médicaments pouvant modifier les concentrations en glucocorticoïdes dans le sang (Raveendran, The open respiratory medicine journal, Inhalational steroids and iatrogenic cushing's syndrome, 2014)

Les corticoïdes inhalés ou ceux utilisés par voie nasale sont considérés par les patients comme sûrs ou ayant peu d'effets indésirables, pourtant ils peuvent avoir des effets systémiques qui peuvent entraîner le syndrome de Cushing iatrogène. L'utilisation des différents systèmes pour les corticoïdes inhalés entraîne un dépôt plus ou moins important de la molécule au niveau oro-pharyngé (jusqu'à 80% pour des inhalateurs à des doses mesurées sous pression) (71). Cette dose sera avalée, puis absorbée et subira l'effet de premier passage hépatique au niveau du foie, et sera ensuite libéré dans la circulation générale. Il est toujours conseillé de rincer la bouche après utilisation de corticoïdes inhalées, cela permet de réduire ce dépôt oro-pharyngé.

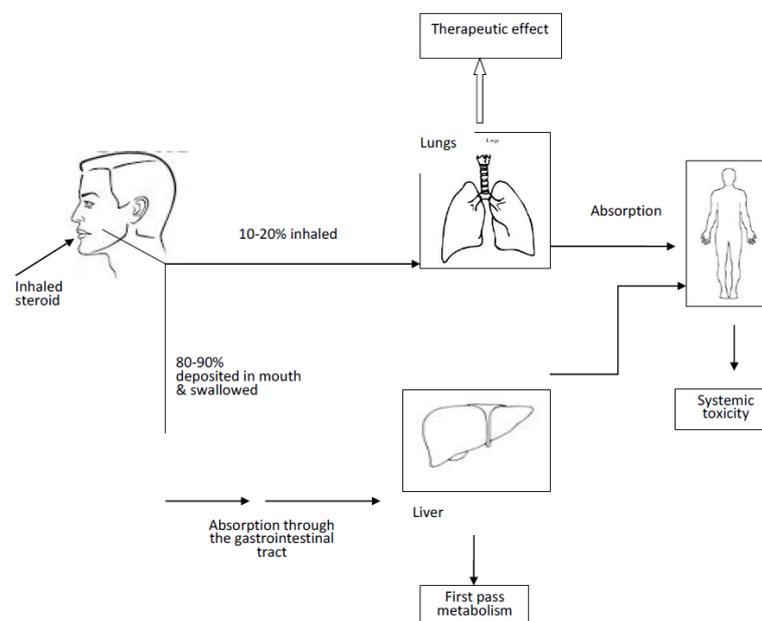


Figure 48 : Le devenir des corticoïdes inhalés dans l'organisme (Raveendran, The open respiratory medicine journal, Inhalational steroids and iatrogenic cushing's syndrome, 2014)

De plus, il a été montré que les dépôts alvéolaires en corticoïdes inhalés entraînent une exposition systémique plus importante qu'un dépôt plus proximal dans l'arbre respiratoire. Les particules déposées au niveau de l'épithélium respiratoire sont « éliminées » grâce aux mouvements des cellules ciliées qui tapissent l'épithélium.

Différents corticoïdes inhalés sont disponibles à l'officine comme le béclométhasone, le budésonide, le fluticasone, le mométasone, le triamcinolone. Différents facteurs peuvent modifier le dépôt pulmonaire : les propriétés physiques du corticoïde inhalé, le système de délivrance de la molécule, la taille de la particule, et les caractéristiques propres au patient (l'âge, la technique d'inhalation). Plus la taille de particules est petite ($< 5 \mu\text{m}$), plus elle est provoquée le dépôt bronchique au niveau des bronchioles.

Les corticoïdes utilisés par voie nasale sont nombreux : béclocométhasone, dipropionate, budésonide, flunisolide, fluticasone, mométasone et triamcinolone acetonide. Le caractère lipophile de la molécule prédit le dépôt au niveau de la muqueuse nasale : plus elle est lipophile, plus le dépôt est important au niveau de la muqueuse, plus l'affinité est grande avec le récepteur au glucocorticoïde et donc plus l'occupation avec le récepteur est prolongée. Même par voie nasale, les corticoïdes peuvent avoir un effet systémique.

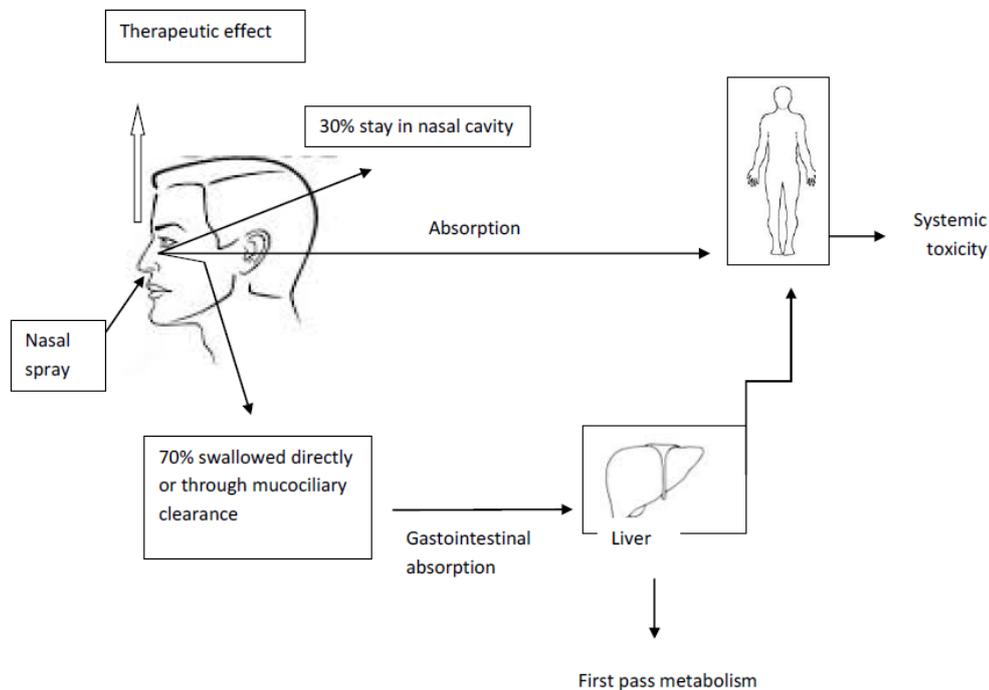


Figure 49 : Devenir des corticoïdes intranasaux dans l'organisme (Raveendran, The open respiratory medicine journal, Inhalational steroids and iatrogenic cushing's syndrome, 2014)

L'utilisation de glucocorticoïdes par voie cutanée peut également entraîner un syndrome de Cushing. Cet article reporte le cas d'une femme de 26 ans traitée par de la ciclosporine par voie orale et par du propionate de clobétasol pour des plaques de psoriasis (72). Elle décide d'interrompre son traitement par voie orale pour n'utiliser que la crème à base propionate de clobétasol sans consulter le dermatologue. La surface traitée correspond à 15 à 20% de la surface totale corporelle. Lors de l'examen clinique, la patiente présente le tableau évocateur du syndrome de Cushing (visage lunaire, obésité sur le haut du corps, vergetures marquées, bosse de bison). Les tests ont montré un faible taux d'ACTH, un cortisol plasmatique indétectable, et une absence de cortisol libre urinaire. Le test de stimulation à l'ACTH montre une insuffisance surrénalienne. Le diagnostic de syndrome de Cushing iatrogène a été retenu chez cette patiente et serait secondaire à un abus de traitement de corticoïdes par voie cutanée.

Les corticoïdes par voie locale sont largement utilisés mais leurs effets secondaires souvent sous-estimés. L'apparition d'effets secondaires dépend de la molécule utilisée et du patient (âge, localisation des lésions). Les corticoïdes par voie locale sont classés par niveau d'activité anti-inflammatoire. En France, il existe quatre niveaux (niveau 1 – activité faible à niveau 4 - activité forte). L'activité va dépendre de la structure chimique de la molécule, de son affinité pour son récepteur, de sa concentration dans le véhicule et de la formulation pharmaceutique (73). Le choix du niveau d'activité du dermocorticoïde repose toujours sur le rapport bénéfice/risque du traitement, pour un patient donné.

Les effets systémiques ne se manifestent le plus souvent qu'après une utilisation prolongée (souvent abusive) de dermocorticoïdes puissants sur de grandes surfaces corporelles.

Tableau XXII : Classification des dermocorticoïdes disponibles en France (Bonnetblanc, Annales de dermatologie et de vénéréologie, Prescription et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, 2008)

	DCI	Nom commercial
Classe (ou niveau) 4 Très fort	Clobétasol propionate	<i>Derموال</i>
	Bétaméthasone dipropionate	<i>Diprolène</i>
Classe (ou niveau) 3 Forte	Bétaméthasone valérate	<i>Betneval</i>
	Bétaméthasone dipropionate	<i>Diprosone</i>
	Désonide	<i>Locatop</i>
	Difflocortolone valérianate	<i>Nérisone</i>
	Difluprednate	<i>Epitopic 0,05</i>
	Fluticasone	<i>Flixovate</i>
	Hydrocortisone acétonate	<i>Efficort</i>
Classe (ou niveau) 2 Modéré	Hydrocortisone butyrate	<i>Locoïd</i>
	Bétaméthasone valérate	<i>Célestoderme relais</i>
	Désonide	<i>Locapred, Tridésonit</i>
	Difluprednate	<i>Epitopic 0,02</i>
	Fluocinolone acétonide	<i>Synalar</i>
	Fluocortolone	<i>Ultralan</i>
Classe (ou niveau) 1 Faible	Triamcinolone acétonide	<i>Kenalcol^a, Localone^a</i>
	Hydrocortisone	<i>Aphilan, Dermaspraid Démangeaison</i>
		<i>Hydracort, Mitocortyl</i>

Cet article présente le cas d'une femme de 28 ans qui s'est présentée dans un service d'urgence environ deux fois par mois au cours des cinq derniers mois (74). Le motif de la consultation est une dyspnée. A chaque prise en charge, on lui a administré une cure de cinq jours de prednisone. A chaque visite, elle a reçu 60 mg de prednisone par jour. Lors de son dernier passage aux urgences, la femme obèse se présente en détresse respiratoire. Un ECG, une numération sanguine complète, un bilan métabolique complet, et une radiographie thoracique ont été réalisés. Les résultats nous montrent des taux sériques de cortisol et d'ACTH diminués qui suggèrent une diminution des hormones endogènes par un excès de stéroïdes exogènes. Lors de la réévaluation, les symptômes suivants ont été retrouvés : acné au visage, hirsutisme, stries abdominales, face lunaire, bosse du buffle. Il a été conclu que la patiente souffrait d'un asthme léger mais que certains symptômes étaient exacerbés par l'anxiété. Les doses importantes de glucocorticoïdes n'ont pas amélioré l'état de la patiente qui a développé un syndrome de Cushing iatrogène. Ce cas met en évidence que l'utilisation intermittente des corticostéroïdes oraux à forte dose sur une période courte peut également entraîner un syndrome de Cushing.

Il a été montré que lorsque les stéroïdes constituent la base d'un traitement chronique, le risque de développer un syndrome de Cushing dépend de la durée et de la dose d'administration. Ces risques à long terme doivent être pris en compte lors des décisions thérapeutiques et doivent être réévaluées ensuite en fonction des réponses de l'organisme.

Toutes les formes d'administration de glucocorticoïdes peuvent entraîner le syndrome de Cushing. Pour les formes locales ou inhalées, le mésusage ou l'utilisation inappropriée par le patient est souvent en cause. L'origine la plus courante dans le syndrome de Cushing reste iatrogène. Le risque de développer le syndrome dépend de la dose, de la durée et de la puissance du corticoïde utilisé. Il est difficile de prédire l'apparition de ce syndrome. La puissance et la formulation du produit, les modes de délivrance du produit, les niveaux de sensibilité du patient au produit sont des facteurs qui influencent la survenue de l'effet indésirable. En cas de syndrome de cushing exogène, les signes cliniques et les symptômes sont les mêmes que dans la maladie de Cushing.

- Mécanisme d'action sur la glande :

Les corticoïdes exogènes (= de synthèse) inhibent la synthèse de CRH au niveau hypothalamique et inhibent la sécrétion d'ACTH au niveau hypophysaire (63).

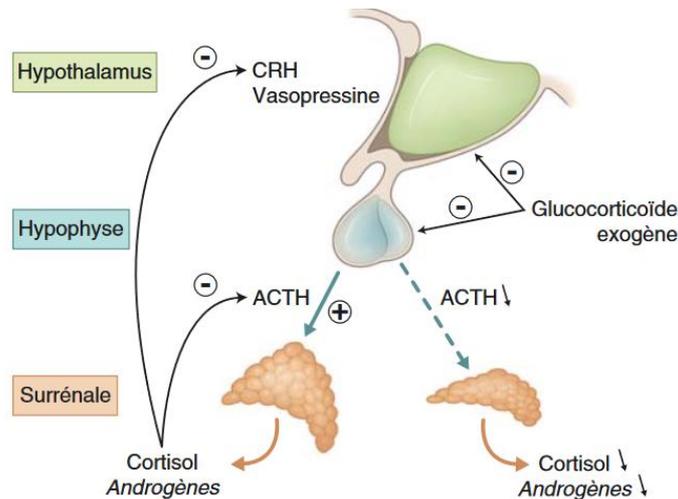


Figure 50 : Inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien par la corticothérapie (Bertherat, EMC-endocrinologie nutrition, Corticothérapie et fonction surrénalienne, 2010)

Sur le schéma ci-dessus, on observe à gauche la physiologie de l'axe dans lequel la vasopressine et la CRH stimulent la sécrétion d'ACTH qui elle-même stimule la sécrétion de cortisol et d'androgènes surrénaliens. Le cortisol synthétisé exerce un rétrocontrôle négatif au niveau hypothalamique et hypophysaire. Lors d'une corticothérapie, un excès de corticoïde inhibe l'axe sur les deux niveaux. L'ACTH est alors basse, et ne produit plus de cortisol naturel. Le déficit en ACTH est également responsable d'une atrophie surrénalienne.

Si la corticothérapie est de courte durée (inférieure à 5 jours), la récupération de la physiologie de l'axe est rapide. Pour une administration prolongée, l'inhibition de l'axe peut être durable. La récupération se fait selon la chronologie suivante : la CRH hypothalamique, puis l'ACTH hypophysaire, puis le cortisol surrénalien. La persistance de cette inhibition varie beaucoup en fonction des sujets. La posologie et la durée de traitement sont deux facteurs qui peuvent également influencer cette inhibition.

Arrêt de la corticothérapie :

L'interruption brutale de la corticothérapie peut favoriser la survenue d'une défaillance surrénalienne aiguë, surtout dans les situations de stress importantes. Les modalités d'arrêt d'une corticothérapie sont hétérogènes, non consensuelles, et n'ont jamais été évaluées scientifiquement.

L'interruption thérapeutique doit être précédée d'une évaluation fonctionnelle de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (75). La mesure du taux matinal de cortisol plasmatique s'avère l'examen de première intention dans le dépistage. La détermination du taux d'ACTH n'a pas d'intérêt dans la recherche de la pathologie car un taux bas confirmerait l'origine hypothalamo-hypophysaire.

- Surveillance avant/pendant traitement :
 - Cure courte (5 à 10 jours)

Aucune surveillance clinique ni biologique n'est nécessaire après arrêt d'une cure courte (61). L'administration en une prise unique le matin permet de reproduire le rythme circadien physiologique. L'arrêt brutal du traitement est possible car la reprise de l'axe hypothalamo-hypophysaire est rapide.

- Cure prolongée (plus de 3 mois)

La corticothérapie au long cours est prescrite le plus souvent pour traiter les symptômes de pathologies chroniques et invalidantes. Avant l'instauration, le praticien devra réaliser un bilan initial. L'interrogatoire doit rechercher les antécédents médicaux familiaux (diabète, glaucome), et personnels (ulcère gastrique, diabète, autres traitements en cours). Un examen clinique complet (recueil du poids, de la taille, mesure de la pression artérielle) est réalisé puis sera complété par un bilan biologique (hémogramme, glycémie, créatinémie). L'ensemble de ces informations vont permettre d'identifier les contre-indications et de mettre en place des mesures de surveillance renforcée pendant la durée du traitement.

- Prise de charge de l'effet indésirable :

L'insuffisance surrénalienne :

La prise en charge de cette pathologie comporte 4 grandes lignes : le traitement substitutif, un traitement de la cause (s'il y a lieu), l'éducation thérapeutique du patient, et la surveillance (76).

Le traitement impose une substitution en glucocorticoïde. Le traitement doit se rapprocher le plus possible du rythme circadien du cortisol. Cette substitution se fait par la prise d'Hydrocortisone® entre 15 et 20 mg/jour (64). La dose est donnée en 2 ou 3 prises (matin, midi, voire après-midi), les deux tiers de la prise se faisant le matin. Une évaluation clinique est réalisée pour rechercher des signes de sous ou surdosages d'Hydrocortisone® afin d'ajuster la dose de traitement.

La prise en charge de la pathologie comprend également l'éducation thérapeutique du patient. Il doit connaître les situations dans lesquelles la synthèse de cortisol augmente. Il doit être capable d'ajuster la dose (doubler ou tripler) en cas de fièvre, d'infection sévère, de stress psychologique, et d'exercice physique intense. Si cette adaptation n'est pas maîtrisée, une décompensation surrénalienne aiguë peut survenir. L'éducation thérapeutique inclut aussi les conseils diététiques : un régime normosodé est recommandé, l'automédication (surtout pour les laxatifs et diurétiques) est à éviter. Le patient doit apprendre à reconnaître les signes d'insuffisance surrénale et doit maîtriser l'injection de l'ampoule d'hydrocortisone en IM en cas de décompensation. Il doit toujours porter sur lui la carte personnelle de traitement. Tous les personnels de santé qui assurent son suivi doivent être également informés.

La surveillance mise en place est avant tout clinique. On recherche des signes de surdosages en hydrocortisone : le gonflement du visage, la prise de poids, l'hypertension artérielle. Sur le plan biologique, on surveille l'ionogramme.

Syndrome de Cushing iatrogène :

Lors d'un syndrome de Cushing iatrogène, il faut identifier puis si possible supprimer la cause, c'est-à-dire supprimer le corticostéroïde en cause ou réduire la dose de corticostéroïde.

Le syndrome de Cushing traduit un hypercorticisme et peut exposer à plusieurs effets néfastes sur la santé comme l'hypertension, le diabète, l'ostéoporose, et certaines pathologies psychiatriques.

Nous avons vu que la corticothérapie prolongée expose à de nombreux effets secondaires. Pour prévenir certaines complications, des mesures diététiques sont proposées. Ces mesures doivent avoir une place aussi importante que le respect de la prise de médicament. Parfois, elles sont difficiles à mettre en œuvre pour les patients. Pour limiter l'hypertension artérielle et le risque de rétention hydrosodée, un régime pauvre en chlorure de sodium est recommandé (77). Un régime pauvre en sucre à index glycémique rapide est également recommandé car la cortisone a tendance à augmenter la résistance à l'insuline. Au niveau des quantités, les apports journaliers doivent être réduits pour éviter la prise de poids. La quantité de protéides doit être maintenue pour limiter la fonte musculaire. Les apports doivent couvrir les besoins en vitamine D et calcium pour limiter l'ostéoporose. Ces règles relèvent du bon usage des corticoïdes et leur mise en place peut s'avérer difficile pour certains patients. Il est surtout important de trouver pour chaque patient la posologie efficace la plus faible possible pour limiter le risque d'effets indésirables.

d) Hyperprolactinémie iatrogène

i. Les antipsychotiques

- Présentation du médicament en cause :

Les principaux antipsychotiques actuellement commercialisés en France sont utilisés dans le traitement de la psychose (en phase aiguë ou chronique), pour les troubles bipolaires ou encore dans certains états d'agitation, d'agressivité.

En 1952, deux psychiatres français Jean Delay et Pierre Deniker ont montré les propriétés antipsychotiques de la chlorpromazine. Cette découverte a permis le développement d'une classe de psychotropes, appelés les neuroleptiques (78).

Il existe deux grandes familles d'antipsychotiques : la première, celle des antipsychotiques de première génération et celle, plus récente développée dans les années 1990, celle de deuxième génération, dite « atypique ». La deuxième génération se différencie de la première par des mécanismes d'action distincts et un

meilleur profil de tolérance neurologique. Aujourd'hui, plus de vingt molécules sont disponibles en France. Différentes classifications existent, mais la distinction la plus importante est de différencier les antipsychotiques « classiques », de première génération de ceux appelés « atypiques », de deuxième génération. Chaque antipsychotique présente des spécificités d'action et un profil propre de tolérance, qui sera fonction de son degré d'affinité pour les récepteurs dopaminergiques, de son pourcentage d'occupation et de son action sur les autres voies monoaminergiques.

Tableau XXIII : Principaux antipsychotiques disponibles (Tebeka, Airagnes, Limosin, et al., La revue de médecine interne, Antipsychotiques : quand et comment les prescrire)

Molécules	Galéniques					AMM			
	Cp	Buv	IM	IV	AP	Psychose	Trouble bipolaire	Autres	Chez l'enfant
Chlorpromazine (Largactil®)	x	x	x	x		Aiguë Chronique		États d'agitation, d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques	3 ans : troubles graves du comportement avec agitation et agressivité
Cyamémazine (Tercian®)	x	x	x			Aiguë Chronique		États d'agitation, d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques Anxiété de l'adulte (courte durée) EDC sévère, en association avec un AD	
Loxapine (Loxapac®)	x	x	x			Aiguë Chronique		États d'agitation, d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques	15 ans : psychose aiguë ou chronique
Halopéridol (Haldol®)	x	x	x		x	Aiguë Chronique		Anxiété de l'adulte (courte durée) États d'agitation, d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques	3 ans : chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette Troubles graves du comportement
Amisulprid (Solian®)	x	x				Aiguë Chronique Symptômes négatifs (schizophrénie)			
Olanzapine (Zyprexa®) Quétiapine (Xéroquel®)	x x		x		x	Aiguë Chronique Aiguë Chronique	Manie Préventif Manie Dépression Préventif	EDC sévère, en association avec un AD	
Léponex (Clozapine®)	x					Schizophrénie résistante		Troubles psychotiques au cours de la maladie de Parkinson	
Rispéridone (Risperdal®)	x	x			x	Aiguë Chronique	Manie	Agressivité persistante au cours d'une démence d'Alzheimer (maximum 6 semaines)	5 ans : agressivité persistante dans le trouble des conduites dans le cadre d'un retard mental
Aripiprazole (Abilify®)	x	x	x		x	Aiguë Chronique	Manie Préventif		15 ans : psychose aiguë ou chronique 13 ans : épisode maniaque

Cp : comprimé ; Buv : solution buvable ; IM : intramusculaire ; IV : intraveineux ; AP : action prolongée ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; EDC : épisode dépressif caractérisé ; AD : antidépresseur. Nota bene : le piportil, le zuclopenthixol, la fluphénazine, la tiapride, le pimozide et l'asénapine sont également disponibles en France à ce jour.

Tableau XXIV : Antipsychotiques de première et deuxième génération

1 ^{ère} génération		2 ^e génération	
Phénothiazines LARGACTIL®	→ Chlorpromazine	Dibenzoxazépines LEPONEX® , Olanzapine ZYPREXA® , Quétiapine SEROQUEL®	→ Clozapine ZYPREXA® ,
Nutyrophénones HALDOL®	→ Halopéridol	Benzisoxazoles RISPERDAL® , SERDOLECT®	→ Rispéridone Sertindole
Benzamides → Sulpiride DOGMATIL®		Quinolinones → Aripiprazole ABILIFY®	

- Mécanisme d'action du médicament :

Le principal mécanisme d'action est le blocage des récepteurs dopaminergiques. Cette action s'exerce par l'intermédiaire de quatre voies dopaminergiques : la voie mésolimbique, la voie mésocorticale, la voie nigrostriée, et la voie tubéro-infundibulaire (79).

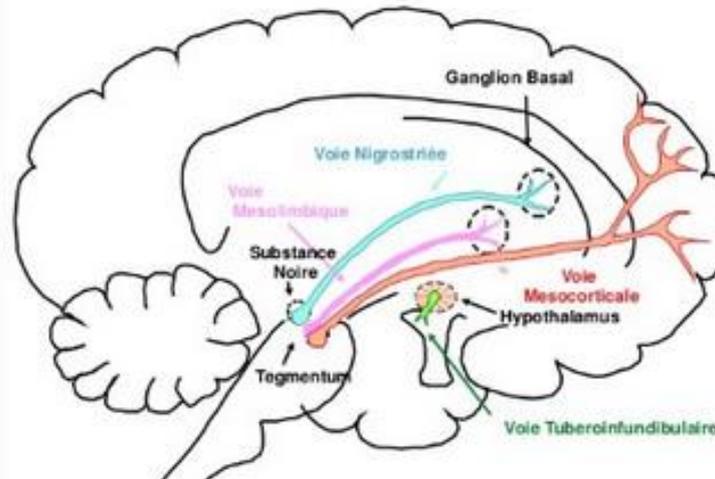


Figure 51 : les quatre voies dopaminergiques (<https://www.forumpsy.net/t1213-psychose-hypersensibilite-induite-par-les-neuroleptiques-ou-antipsychotiques>)

- La **voie mésolimbique** joue un rôle dans le renforcement positif des comportements aboutissant au plaisir. Un hyperfonctionnement de cette voie peut être recherché et peut constituer la cible des antipsychotiques. Le blocage des récepteurs dopaminergiques type D2 permet de s'opposer à l'hyperdopaminergie supposée dans les psychoses.
- La **voie mésocorticale** concerne la planification des actions et le déclenchement des actions volontaires. Chez les patients schizophrènes, une hypoactivité au niveau de cette voie pourrait expliquer les symptômes négatifs.
- La **voie nigrostriée** est impliquée dans le contrôle du mouvement. Une perte neuronale à ce niveau entraîne la maladie de Parkinson. Quand les antipsychotiques bloquent cette voie au-delà d'un certain seuil, des symptômes extra-pyramidaux peuvent apparaître comme effets indésirables. Ces symptômes apparaissent lorsque que le taux d'occupation des récepteurs D2 dépasse 80%.
- La **voie tubéro-infundibulaire** est responsable de la libération de la dopamine qui régule la sécrétion de la prolactine au niveau de l'hypophyse. L'effet inhibiteur des antipsychotiques sur cette voie entraîne une diminution de l'effet inhibiteur sur la sécrétion de prolactine. Cet effet peut conduire à l'apparition d'une hyperprolactinémie chez la femme ou l'impuissance chez l'homme.

La dopamine se fixe sur les récepteurs dopaminergiques. Ces récepteurs font partie des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G. Il existe cinq types de récepteurs dopaminergiques (D1 à D5) répartis de manière spécifique dans le cerveau.

Les antipsychotiques interagissent avec d'autres systèmes au niveau du cerveau : le système sérotoninergique, le système glutamatergique, le système cholinergique. Au niveau du système sérotoninergique, ils exercent un effet antagoniste sur des récepteurs 5-HT₂. Cet effet est une caractéristique importante car il permet d'augmenter la tolérance neurologique des antipsychotiques au niveau de la voie nigro-striée. Cet effet est retrouvé chez les antipsychotiques de deuxième génération car ils occupent de manière plus importantes les récepteurs 5-HT₂ que les D₂ par rapport à ceux de première génération.

- Effets :

L'hyperprolactinémie est un effet secondaire habituel chez les patients traités par les antipsychotiques. Il s'agit d'un trouble endocrinien fréquent, mais souvent sous-estimé. Les antipsychotiques ont une part importante dans la survenue de cet effet secondaire.

L'hyperprolactinémie est définie comme une augmentation de la concentration en prolactine au-delà des valeurs normales qui peuvent varier selon la technique utilisée (80). Chez la femme, les valeurs maximales se situent de 15 à 25 µg/L, et chez l'homme elles sont de 15 à 20 µg/L.

Tous les antipsychotiques n'ont pas le même caractère hyperprolactinémiant, l'augmentation quantitative de la prolactine varie selon les molécules. La fréquence de l'hyperprolactinémie est plus importante avec les antipsychotiques de première génération (chlorpromazine, halopéridol, loxapine) que ceux de deuxième génération (aripiprazole, clozapine, quétiapine, rispéridone) (81). Cette observation s'explique par le fait que les antipsychotiques atypiques (comme l'aripiprazole) possèdent une activité agoniste antagoniste, qui favorise la dissociation du récepteur, ce qui limite le potentiel hyperprolactinémiant.

Neuroleptiques	Effet hyperprolactinémiant
Phénothiazines	+++
Butyrophénones	+++
Thioxanthènes	+++
Benzamides	+++
Rispéridone	+++
Veralipride	++
Loxapine	+
Clozapine	0
Aripiprazole	0
Olanzapine	+

Figure 52 : Effet hyperprolactinémiant en fonction de la molécule utilisée (Brue, Delemer, Bertherat, et al., Médecine clinique endocrinologie et diabète, Diagnostic et prise en charge des hyperprolactinémie, 2008)

Deux centres (Londres et Leeds) au Royaume-Uni ont réalisé un programme de gestion de la santé chez des patients atteints de maladie mentale grave (82). La cohorte de patients comprend des mesures de prolactine indépendamment des symptômes. Les taux de prolactine ont été mesurés chez 178 patients (108 à Leeds et 70 à Londres) atteints de maladie mentale et recevant des antipsychotiques. La prévalence dans cette cohorte est de 33% mais a été plus souvent retrouvée chez les femmes (47,3%) contre 17,6% chez les hommes. On remarque également que la sévérité de l'hyperprolactinémie est plus importante chez les femmes.

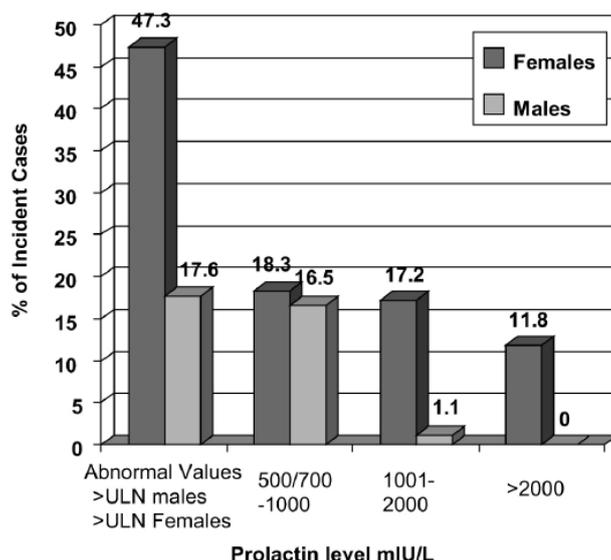


Figure 53 : Prévalence et sévérité de l'hyperprolactinémie chez les hommes et les femmes de l'étude (Bushe, Yeomans, Floyd et al., Journal of psychopharmacology, Categorical prevalence and severity of hyperprolactinemia in two UK cohorts of patients with severe mental illness during traitement with antipsychotics)

Selon l'antipsychotique utilisé, le taux de prévalence varie. Ce taux a été calculé uniquement en utilisant les données des patients prenant l'antipsychotique en monothérapie.

Tableau XXV : Prévalence d'hyperprolactinémie pour chaque antipsychotique utilisé en monothérapie dans les deux centres (Bushe, Yeomans, Floyd et al., Journal of psychopharmacology, Categorical prevalence and severity of hyperprolactinemia in two UK cohorts of patients with severe mental illness during triatement with antipsychotics)

	Leeds n=108	Leeds % HP	London n=70	London % HP
Amisulpride	2	50	7	100
Typicals	34	35	12	33
Olanzapine	32	0	16	25
Risperidone LAIM	0	-	6	67
Risperidone oral	18	50	11	64
Clozapine	7	0	8	0
Quetiapine	3	33	4	25

En l'absence de symptômes spécifiques, l'hyperprolactinémie touche 33% des patients. Les femmes semblent être plus à risque.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la prévalence de l'hyperprolactinémie chez des patients psychiatriques (83). L'étude a été réalisée entre juillet 2012 et juin 2014 dans différents hôpitaux d'Arabie Saoudite. Un total de 997 patients (dont 553 hommes et 444 femmes) ont été inclus dans l'étude. La prévalence d'hyperprolactinémie est de 44,3% dans cette étude, retrouvée à 46,3% chez les femmes et 41,9% chez les hommes. Le taux moyen de prolactine pour l'ensemble des patients est de 32,6 +/- 44,1 ng/ml. L'étude n'a pas montré que l'âge a une influence dans la survenue d'hyperprolactinémie.

D'autres études ont montré que l'hyperprolactinémie est plus fréquente chez les femmes non ménopausées. Cette cohorte montre que les femmes avaient clairement un niveau plus élevé en prolactine et une fréquence d'hyperprolactinémie sévère plus élevée. A l'exception de la rispéridone, les antipsychotiques de deuxième génération sont associés à une prévalence plus faible d'hyperprolactinémie dans cette cohorte. Cette variabilité est liée à une affinité différentielle de liaison au récepteur D2 par les antipsychotiques atypiques. De plus, les antipsychotiques de deuxième génération montrent une plus grande occupation pour les récepteurs D2 au niveau du cerveau par rapport aux récepteurs hypophysaires, alors que les antipsychotiques de première génération franchissent peu la barrière hémato-encéphalique et occupent principalement les récepteurs hypophysaires.

Le dosage de la prolactine dans le sang doit être systématique chez tous les patients traités par les antipsychotiques, quels que soient les symptômes. En fonction des résultats, une surveillance régulière peut être mise en place.

D'autres manifestations en lien avec la fonction reproductrice apparaissent lors de l'hyperprolactinémie. On peut observer de troubles du cycle menstruel, une galactorrhée, une impuissance ou baisse de lipido. L'hyperprolactinémie entraîne un arrêt de la sécrétion de GnRH, et une diminution de la sensibilité de l'hypophyse. Ces dysfonctionnements induisent un arrêt de la sécrétion de FSH et LH, qui provoque une baisse d'estradiol, de progestérone et/ou testostérone. Ces symptômes ne sont pas forcément décrits par les patients. Dans certains cas, l'hyperprolactinémie reste asymptomatique.

- Mécanisme d'action sur la glande :

Physiologiquement, la dopamine freine la sécrétion de prolactine au niveau des cellules lactotropes de l'hypophyse. La dopamine exerce en permanence un effet inhibiteur sur la prolactine. Cet effet se fait grâce aux récepteurs D2 situés sur la membrane des cellules lactotropes.

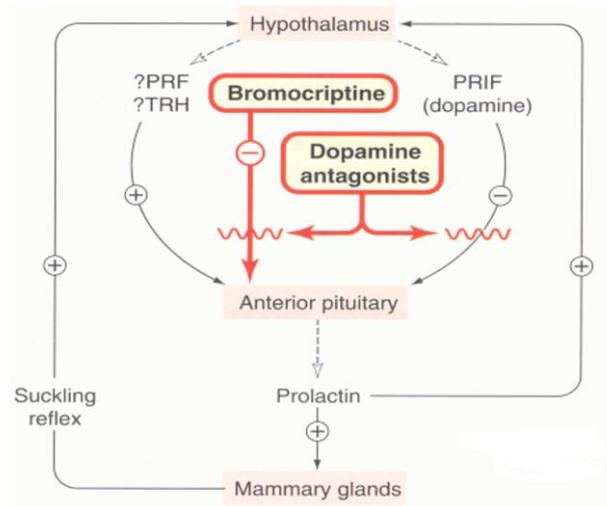


Figure 54 : Contrôle de la sécrétion de prolactine et des médicaments pouvant modifier cette sécrétion (http://www.farm.ucl.ac.be/FARM2129/2008-2009/Jonas/02_medicaments_du_systeme_endocrine_axe_hypothalamo_hypophysaire.pdf)

En cas de prise de médicaments anti-psychotiques bloquant les récepteurs D2, la dopamine ne peut se fixer sur son récepteur et on observe une levée de l'inhibition de la dopamine, qui se traduit par une augmentation de la prolactine. Plus l'antipsychotique se dissocie rapidement du récepteur D2, plus léger est son effet sur l'hyperprolactinémie. A l'inverse, plus la liaison au récepteur D2 est prolongée, plus l'effet hyperprolactinémiant est important. La liaison de l'antipsychotique au récepteur D2 varie en fonction de sa demi-vie mais aussi en fonction de son affinité pour le récepteur. Il semble que l'hyperprolactinémie augmente avec la dose d'antipsychotique utilisée.

Les récepteurs D2 sont présents au niveau des corps cellulaires dopaminergiques. L'affinité des antipsychotiques pour les récepteurs D2 est liée à leur action antipsychotique (79). L'antagonisme des récepteurs D2 est responsable des effets thérapeutiques mais aussi des effets secondaires neurologiques et endocriniens.

- Surveillance avant/pendant traitement :

Tout praticien est amené à prescrire ou à reconduire ces molécules. La première prescription nécessite un bilan pré-thérapeutique. L'interrogatoire recherche les contre-indications (recherche de glaucome, adénome de prostate chez l'homme) et les antécédents personnels pour orienter le choix de la molécule (78). Un bilan sanguin complet comportant un hémogramme, un bilan rénal, une glycémie à jeun, un bilan lipidique, et un bilan hépatique doit être réalisé. L'examen clinique comprend la mesure de l'IMC, du périmètre abdominal, ainsi que la mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Le dosage de la prolactine est effectué également, une valeur de référence avant traitement permettra la surveillance.

Certaines populations sont plus à risque et nécessitent une surveillance accrue lors du traitement : les patients de moins de 25 ans, les patients souffrant d'ostéoporose, les femmes désirant une grossesse, les patients avec des antécédents du cancer du sein ou de la prostate (80).

Pendant le traitement, la surveillance est orientée autour de la recherche des troubles sexuels, troubles de la libido, troubles des cycles menstruels, galactorrhée. Le dosage de la prolactine pendant le traitement est recommandé. Ces recherches sont réalisées après trois mois de traitement, et trois mois après chaque augmentation des doses.

- Prise de charge de l'effet indésirable :

Un dosage de la prolactine doit être réalisé en présence de signes évocateurs d'une hyperprolactinémie.

Tableau XXVI : Conduite à tenir en cas d'hyperprolactinémie (Besnard, Auclair, Gallery, L'Encéphale, Hyperprolactinémies induites par les antipsychotiques : physiopathologie, clinique et surveillance, 2014)

20–25 ng/mL ≤ Prolactinémie < 50 ng/mL		50 ng/mL ≤ Prolactinémie < 150 ng/mL	Prolactinémie ≥ 150 ng/mL
< 3 mois	≥ 3 mois	≥ 3 mois	
Surveillance	Proposer : (a) diminution des doses ou (b) switch vers un antipsychotique moins hyperprolactinémiant si compatible avec l'état clinique du patient Traitement contraceptif oral pour les femmes non ménopausées : (en l'absence de contre-indication) Dont l'antipsychotique a été modifié (car retour fertilité) Dont le traitement ne peut pas être modifié : pour diminuer les risques d'ostéoporose (en particulier si aménorrhée)	Switch vers un antipsychotique moins hyperprolactinémiant si compatible avec l'état clinique du patient	Éliminer un diagnostic de prolactinome

La prise en charge de cet effet secondaire doit être adaptée en fonction de la concentration de prolactine et en fonction du patient lui-même. Si l'hyperprolactinémie se prolonge au-delà de trois mois, le médecin peut envisager une diminution de la dose d'antipsychotique ou un changement thérapeutique pour une molécule moins hyperprolactinémiant comme l'olanzapine, l'aripirazole ou encore la clozapine.

Un groupe d'experts en psychiatrie, endocrinologie, médecine interne et oncologie se sont réunis afin d'établir un consensus en rapport avec l'hyperprolactinémie induite par les antipsychotiques. Le but est de présenter les recommandations lors de la prise en charge de l'hyperprolactinémie induite. Dans les cas d'hyperprolactinémie modérée à sévère (> 50 ng/ml) avec des répercussions cliniques, différentes stratégies ont été décrites (81) :

- La diminution de la dose : cette stratégie reste la plus simple mais pas sans risque. Cette stratégie est discutable puisque l'hyperprolactinémie peut survenir même à faible dose.
- Le changement d'antipsychotique : lors d'un changement de molécule à haut risque pour une molécule à faible risque, il faut vérifier que le patient a déjà été traité par l'autre molécule et vérifier qu'elle était efficace et bien tolérée par le patient.
- L'addition de l'aripiprazole : c'est un agoniste dopaminergique D2 partiel. Il provoque plus rarement des hyperprolactinémies.
- L'addition d'agonistes dopaminergiques : cette stratégie est controversée. L'ajout de molécules comme la bromocriptine ou cabergoline peut s'avérer inefficaces voire dangereux. Ils exposent à une aggravation des manifestations psychiatriques, peuvent augmenter les hallucinations mais aussi provoquer l'apparition de mouvements anormaux.
- Choisir un autre type de traitement. Si cette option reste impossible, il faut traiter les symptômes associés à l'hyperprolactinémie : utiliser les œstrogènes ou la testostérone pour lutter contre l'hypogonadisme, utiliser les inhibiteurs de la phosphodiesterase pour le traitement de la dysfonction érectile, promouvoir de la nourriture saine et de l'exercice physique pour lutter contre les risques de survenue d'ostéoporose.

La meilleure stratégie doit être une stratégie personnalisée pour chaque type de patient.

En général, les concentrations se normalisent environ trois semaines après l'arrêt du médicament en cause. Ce délai peut être plus long (environ 6 mois) pour les formes retard.

Ce trouble endocrinien pose un problème thérapeutique car les pathologies psychiatriques nécessitent un traitement à long terme. Un traitement à base d'antipsychotique doit faire l'objet d'un bilan pré-thérapeutique rigoureux et d'une surveillance adaptée. Il est nécessaire d'informer les patients de cet effet indésirable pour élaborer une stratégie de dialogue entre le patient et le médecin afin de maintenir l'efficacité du traitement. Cet effet indésirable peut compromettre l'adhérence au traitement par le patient.

III. Cas pratiques – Aide à la dispensation à l'officine

Les cas cliniques présentés proviennent des patients traités au CHR de Metz-Thionville au service d'endocrinologie. Des fiches d'informations ont été réalisées pour chaque cas clinique, et ont pour but d'optimiser la délivrance à l'officine et d'éviter les phénomènes iatrogènes.

A. Hyperthyroïdie sous amiodarone CORDARONE®

La patiente est âgée de 48 ans, a subi une valvuloplastie en mai 2018 compliquée dans les suites par un passage en ACFA (arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire) nécessitant un traitement par l'amiodarone. La patiente a pris son traitement durant 3 mois. Six mois après l'arrêt du traitement, une prise de sang a été réalisée et une hyperthyroïdie est diagnostiquée. Une scintigraphie thyroïdienne est également réalisée et montre une surcharge iodée. Après différentes consultations avec l'endocrinologue, un traitement à base de Carbimazole NEOMERCAZOLE® a été préconisé. La patiente refuse de prendre ce traitement malgré les symptômes qu'elle décrit à type de palpitations. Six mois plus tard, l'endocrinologue confirme une hyperthyroïdie frustrée persistante (T4L = 19,6 pmol/L). Le traitement à base de NEOMERCAZOLE® n'a toujours pas été accepté par la patiente. Une prise en charge radicale devra être rediscutée avec la patiente.

Délivrance de l'amiodarone à l'officine :



ALERTES pour le pharmacien → Identifier les interactions médicamenteuses à risque :

- Vérifier dans l'historique si hyperthyroïdie ou hypothyroïdie préexistante : présence de traitement à base de Lévothyrox® ou Néomercazole® ?
- Présence ou non de médicaments torsadogènes à vérifier dans l'historique : (exemple : Séroplex®, Séropram®, Effexor®, Haldol®, Tercian®, Motilium®)

	Effets indésirables principaux	Symptômes	Que dire au patient
Trouble ophtalmique	Micro dépôt cornéen	Asymptomatique ou gêne visuelle	Demander un bilan ophtalmique au médecin traitant
Trouble cutané	Photosensibilisation	Erythème accompagné de prurit dans les parties exposées au soleil	Eviter l'exposition solaire ; utilisation de l'indice de protection solaire 50 en été
Troubles endocriniens	Hypothyroïdie	Faiblesse, lenteur mentale, constipation, intolérance au froid	Surveillance biologique régulière
	Hyperthyroïdie	Tachycardie, nervosité, fatigue générale, hypersudation, amaigrissement	Surveillance biologique régulière
Trouble cardiaque	Bradycardie	Fatigue	Consultation médicale pour ajuster la dose
	Torsades de pointe	Palpitations	Ne pas associer d'autres médicaments torsadogènes

Conseils à donner au patient : (lors de la première délivrance et lors de renouvellements) :

- Dire au patient de ne pas interrompre le traitement
- Inciter le patient à prévenir tous les professionnels de santé de sa prise d'amiodarone
- Le mettre en garde contre l'automédication sans un avis pharmaceutique ou médical
- Informer le patient qu'il est déconseillé de prendre du jus de pamplemousse lors d'un traitement à base d'amiodarone
- Rappeler au patient l'importance de la surveillance clinique et biologique lors de son traitement (dosage de TSH avant le début du traitement, puis régulièrement pendant le traitement)
- Gérer la prise de l'amiodarone : un comprimé par jour 5 jours sur 7 le plus souvent. Rappeler au patient de ne pas doubler la dose en cas d'oubli
- Consultation avec le médecin si des effets indésirables persistent

B. Hyperthyroïdie sous Pembrolizumab KEYTRUDA®

La patiente âgée de 87 ans est traitée pour un mélanome du pouce par une cure à base de Pembrolizumab dans le service de dermatologie. La cure a dû être interrompue un mois après le début devant l'apparition d'une hyperthyroïdie iatrogène avec pour symptômes l'asthénie, l'amaigrissement, et l'anorexie. Cette patiente a été ensuite orientée vers un endocrinologue qui a mis en place un

traitement de Néomercazole®. Trois mois après normalisation des hormones thyroïdiennes, la cure de Pembrolizumab a pu être reprise. Après chaque cure, la tolérance est évaluée chez cette patiente par la mesure de TSH.

Délivrance de Keytruda® à l'officine :

Ce médicament appartient à une nouvelle classe médicamenteuse et se présente sous la forme injectable. Il est réservé à l'usage hospitalier. Le domaine des thérapies ciblées et de l'immunothérapie est un domaine qui évolue rapidement avec le développement de nouvelles molécules. Certaines chimiothérapies par voie orale sont déjà dispensées à l'officine. Les pharmaciens d'officine doivent tenir à jour leurs connaissances afin de pouvoir assurer une prise en charge globale du patient dans les meilleures conditions. Le DPC (développement personnel continu) est un dispositif de formation, obligatoire pour tous les pharmaciens en activité. Ils doivent connaître les conditions de prescription et de délivrance, les présentations, les posologies, les interactions médicamenteuses et les principaux effets indésirables. Différents outils sont à sa disposition pour réaliser cette mise à jour des connaissances (Diplôme Universitaire, Formations DPC, fiches OMEDIT).



ALERTES pour le pharmacien :

- Mettre un commentaire dans le logiciel de gestion de l'officine qui indique que le patient est traité par Keytruda® à l'hôpital
- Vérifier dans l'historique s'il existe une hyperthyroïdie ou une hypothyroïdie préexistante
- Lorsque le patient signale un symptôme révélant un effet indésirable : il doit consulter rapidement le médecin

	Effets indésirables principaux	Symptômes	Que dire au patient
Troubles digestifs	Inflammation des intestins	Diarrhée, nausées et vomissements, constipation, douleurs abdominales	Boire 2L par jour par petite quantité, éviter les laitages et légumes
Troubles hépatiques	Inflammation du foie	Coloration jaune des téguments et de la sclère, urines foncées	Surveillance biologique régulière
Troubles endocriniens	Hypothyroïdie	Faiblesse, lenteur mentale, constipation, intolérance au froid	Surveillance biologique régulière
	Hyperthyroïdie	Tachycardie, nervosité, fatigue générale, augmentation de la transpiration, amaigrissement	Surveillance biologique régulière
	Diabète de type I	Sensation de faim ou de soif plus importante que d'habitude, pollakiurie	Surveillance biologique régulière
Troubles du métabolisme	Diminution de l'appétit	Perte de poids	Conseiller les CNO (Compléments nutritionnels oraux)
Troubles cutanés	Inflammation de la peau	Rash cutané, démangeaisons, lésions ou ulcère de la bouche	Eviter l'exposition solaire, utiliser des produits d'hygiène sans savon, réaliser des bains de bouche
Troubles hématologiques	Anémie	Fatigue, faiblesse	Surveillance biologique régulière. Supplémentation en fer si nécessaire

Conseils à donner au patient

Le contact s'établit le plus souvent au travers de discussions avec le patient ou son entourage.

- Rappeler au patient que ce médicament agit sur le système immunitaire de l'organisme pour combattre le cancer
- Rassurer le patient en lui disant que l'administration se fait à l'hôpital avec une surveillance adaptée
- Conseiller au patient d'informer tout professionnel de santé intervenant dans son suivi qu'il est traité par Keytruda®

- Pendant les premiers mois, la taille de la tumeur peut parfois augmenter, puis régresser : c'est le médecin spécialiste qui contrôle la progression de la maladie avant d'administrer le Keytruda®
- Préciser au patient de porter en permanence la garde de signalement KEYTRUDA®
- Rassurer le patient : si un effet indésirable apparaît, le médecin peut suspendre une injection, voir arrêter définitivement le traitement à base de Keytruda®

Conduite à tenir pour le pharmacien si l'effet indésirable est avéré :

Faire une **déclaration de pharmacovigilance** après avoir recueilli l'ensemble des informations et la transmettre au centre régional de référence de pharmacovigilance.

C. Dysthyroïdie et diabète déséquilibré sous Nivolumab OPDIVO®

Le patient est un homme âgé de 64 ans, hospitalisé au service d'endocrinologie, pour un diabète déséquilibré et une prise en charge nutritionnelle dans un contexte de néoplasie pulmonaire métastatique sous Nivolumab OPDIVO®. Après 6 cures de traitement, une possible dysthyroïdie a été observée : elle est très probablement en lien avec l'immunothérapie (T4 augmentée à 23,4 pmol/L et TSH normale à 1,74 Mu/L).

Le patient présente également un diabète de type I. Dans le service, un traitement de type basal bolus avec introduction de NOVORAPID® et de LANTUS® a été initié et a permis un équilibre glycémique satisfaisant. Des séances d'éducation thérapeutique à l'insulinothérapie ont été mises en place.

Dans ce contexte d'immunothérapie, ce patient nécessite une surveillance de la fonction thyroïdienne ainsi qu'un suivi de son schéma thérapeutique d'insulinothérapie pour le diabète.

Délivrance d'Opdivo® à l'officine :

Ce médicament appartient à une nouvelle classe médicamenteuse et se présente sous la forme injectable. Il est réservé à l'usage hospitalier. Le domaine des thérapies ciblées et de l'immunothérapie est un domaine qui évolue rapidement avec le développement de nouvelles molécules. Certaines chimiothérapies par voie orale sont déjà dispensées à l'officine. Les pharmaciens d'officine doivent tenir à jour leurs connaissances afin de pouvoir assurer une prise en charge globale du patient dans les meilleures conditions. Le DPC (développement personnel continu) est un dispositif de formation, obligatoire pour tous les pharmaciens en activité. Ils doivent connaître les conditions de prescription et de délivrance, les présentations, les posologies, les interactions médicamenteuses et les principaux effets indésirables. Différents outils sont à sa disposition pour réaliser cette mise à jour des connaissances (Diplôme Universitaire, Formations DPC, fiches OMEDIT).



ALERTES pour le pharmacien :

- Mettre un commentaire dans le logiciel de gestion de l'officine qui indique que le patient est traité par Opdivo® à l'hôpital
- Vérifier dans l'historique s'il existe une hyperthyroïdie ou hypothyroïdie préexistante ou une maladie auto-immune
- Lorsque le patient nous signale un symptôme révélant un effet indésirable : il doit consulter rapidement le médecin

	Effets indésirables principaux	Symptômes	Que dire au patient
Troubles digestifs	Inflammation intestin	Diarrhées, nausées et vomissement, douleurs abdominales	Boire 2L par jour par petite quantité, éviter les laitages et légumes
Troubles hépatiques	Inflammation du foie	Coloration jaune des téguments et de la sclère, urines foncées	Surveillance biologique régulière
Troubles endocriniens	Hypothyroïdie	Faiblesse, lenteur mentale, constipation, intolérance au froid	Surveillance biologique régulière
	Hyperthyroïdie	Tachycardie, nervosité, fatigue générale, augmentation de la transpiration, amaigrissement	Surveillance biologique régulière
	Diabète sucré	Sensation de faim ou de soif plus importante que d'habitude, pollakiurie	Surveillance biologique régulière
	Hypophysite	Altération du champ visuel, maux de tête	Surveillance biologique régulière
Troubles cutanés	Inflammations de la peau	Prurit, peau sèche, érythème, alopecie,	Eviter l'exposition solaire, utiliser des produits d'hygiène sans savon
Troubles du métabolisme	Diminution de l'appétit	Perte de poids	Conseiller les CNO (Compléments nutritionnels oraux)
Troubles hématologiques	Neutropénie	Fragilité, risque d'infections (fièvre, frissons)	Limiter le contact avec les personnes malades ou contagieuses, lavage fréquent des mains, hygiène corporelle

Conseils à donner au patient :

Le contact s'établit le plus souvent au travers de discussions avec le patient ou son entourage.

- Rappeler au patient que ce médicament agit sur le système immunitaire de l'organisme pour combattre le cancer
- Rassurer le patient en lui disant que l'administration se fait à l'hôpital avec une surveillance adaptée
- Conseiller au patient d'informer tout professionnel de santé qu'il est traité par Opdivo®
- Préciser au patient de porter en permanence la carte de signalement Opdivo®
- Rassurer le patient : si un effet indésirable apparaît, le médecin peut suspendre une injection, voir arrêter définitivement le traitement à base de Opdivo®

Conduite à tenir pour le pharmacien si l'effet indésirable est avéré :

Faire une **déclaration de pharmacovigilance** après avoir recueilli l'ensemble des informations et la transmettre au centre régional de référence de pharmacovigilance.

D. Hypercalcémie sous Theralithe LP® carbonate de lithium

Le patient, âgé de 60 ans, est hospitalisé au service d'endocrinologie pour suspicion de diabète insipide néphrogénique provoqué par le lithium. Pour lutter contre des troubles bipolaires, le patient est traité depuis longtemps par du lithium Théralithe LP® 400 mg 2/jour en association au Tégrétol LP® 400 mg 2/jour. Lors de l'hospitalisation, le test de restriction hydrique est réalisé et confirme un diabète insipide néphrogénique. Différentes explorations ont permis de mettre en évidence une hyperparathyroïdie avec hypercalcémie provoquée par le lithium. Des taux élevés de calcium ont été mesurés et pourraient expliquer un état de confusion que l'on a observé lors de l'hospitalisation. Les traitements Théralithe® et Tégrétol® ont été interrompus dès le début de l'hospitalisation. Une consultation avec le psychiatre est envisagée afin de réadapter le traitement.

Délivrance de Lithium THERALITHE® à l'officine :



ALERTES pour le pharmacien : → Identifier les interactions médicamenteuses à risque :

- L'utilisation d'AINS est contre-indiquée chez le patient
- Vérifier dans l'historique s'il existe une hypothyroïdie préexistante

	Effets indésirables principaux	Symptômes	Que dire au patient
Troubles du métabolisme	Augmentation de l'appétit	Prise de poids	Surveillance régulière du poids. Pratiquer une activité physique. Conseils diététiques : ne pas modifier les apports sodés. Attention aux quantités de sel présentes dans certains aliments pouvant modifier le taux de lithium dans le sang
	Hypermagnésémie	Céphalées, étourdissement, nausées	Apparition de ces symptômes en cas de diminution de la fonction rénale. Voir avec le médecin pour adaptation du traitement
Troubles endocriniens	Hypothyroïdie	Faiblesse, lenteur mentale, constipation, intolérance au froid	Surveillance biologique régulière
	Hypercalcémie	Asthénie générale et musculaire, somnolence, HTA	Surveillance biologique régulière
Troubles nerveux		Tremblements, confusion, délire	Signes de surdosage = motif de consultation médicale
Troubles cardiaques	Bradycardie, altération de l'ECG	fatigue	Voir avec le médecin pour adaptation du traitement
Troubles rénaux	Diabète insipide	Polyurie, polydipsie	Signes de surdosage = motif de consultation médicale
	Troubles de la diurèse	Soif, polyurie	Signes de surdosage = motif de consultation médicale

Conseils à donner au patient :

- L'arrêt du traitement est toujours décidé par le médecin
- Inciter le patient à tenir à jour son **carnet de suivi**
- Rappeler au patient les signes de surdosages de lithium : soif intense, nausées, diarrhées, fatigue, somnolence, tremblements, confusion, convulsions → Prévenir rapidement le médecin en cas d'apparition
- Préciser l'importance de la surveillance biologique de la lithiémie : à réaliser si possible dans le même laboratoire. Ils déterminent l'efficacité du lithium
- Rappeler que l'alcool est contre-indiqué avec le lithium : une somnolence excessive est dans ce cas associée
- Eviter l'automédication : l'utilisation des AINS est contre-indiquée.
- Encourager le patient à bien réaliser les examens avant l'initiation du traitement : mesure de la fonction rénale (créatinémie, clairance de créatinine, protéinurie), ionogramme sanguin et numérotation de la formule sanguine, examen cardiaque, mesure de la fonction thyroïdienne (TSH), parathormone, vérification de la glycémie à jeun, réalisation d'un EEG
- Par rapport à l'hygiène de vie du patient : éviter les situations répétées de manque de sommeil

E. Hyperthyroïdie à l'iode

La patiente âgée de 84 ans est hospitalisée dans le service d'endocrinologie pour hyperthyroïdie (TSH à 0,249 mUi/L et une T4 à 17,2 pmol/l.) Dans l'histoire de cette patiente, on retrouve une hyperthyroïdie suite à la réalisation de plusieurs scanners successifs dans un contexte de cancer du côlon. Une origine iatrogène par les produits de contraste a été évoquée. Lors de l'hospitalisation, une échographie thyroïdienne est réalisée et montre un goître multinodulaire. La patiente refuse la prise en charge chirurgicale de ces nodules.

Délivrance d'un produit de contraste à l'officine :

La plupart des produits de contraste sont iodés, et leur délivrance est fréquente à l'officine. Ils sont présents dans différentes spécialités (selon le produit utilisé) : OMNIPAQUE®, IOPAMIRON®, ULTRAVIST®, VISIPAQUE®, IOMERON®, XENETIX®...



ALERTES pour le pharmacien : → Identifier les interactions médicamenteuses à risque :

- Demander si le patient est allergique aux produits de contraste iodé afin de vérifier la présence de la prémédication sur l'ordonnance
- Vérifier si le patient est traité par metformine : dans ce cas suspendre la metformine le jour de l'injection et la reprendre 48h après l'injection

- Rechercher si le patient présente une dysthyroïdie :
 - o si oui → rappeler au patient de réaliser un dosage de la fonction thyroïdienne avant l'injection et 3 à 7 jours après l'injection
 - o si elle est non traitée ou non équilibrée → risque d'aggravation → revoir avec son médecin
- Rechercher une insuffisance rénale : si oui → rappeler au patient de réaliser un dosage de la clairance de la créatinine avant l'injection

	Effets indésirables principaux	Symptômes	Que dire au patient
Troubles du système immunitaire	Anaphylaxie	Difficultés respiratoires (crise d'asthme), urticaire, œdème du visage, nausées et vomissements, malaise	Prendre la prémédication à base de corticoïde et anti-H1 ; Si présence de ces symptômes : urgence médicale
Troubles du système nerveux		Céphalées	Conseiller une bonne hydratation pour permettre l'élimination du produit
Troubles endocriniens	Dysthyroïdie	Constipation ou diarrhées, tachycardie ou bradycardie, hypersudation, somnolence, prise de poids ou amaigrissement	Réaliser une évaluation de la fonction thyroïdienne (mesure TSH) avant l'examen, 3 jours à 1 semaine après l'examen, puis au-delà si des signes cliniques persistent

Conseils à donner en présence du patient :

- Conseiller une bonne hydratation avant et après l'injection afin d'éliminer le produit le plus rapidement possible : 1,5 litre d'eau riche en bicarbonate (Badoit, Saint Yorre)
- Informer le patient présentant une dysthyroïdie que l'examen peut modifier le fonctionnement de sa thyroïde
- Chez le patient traité par metformine : suspendre la metformine le jour de l'injection et la reprendre 48h après l'injection
- Garder le produit de contraste à température ambiante jusqu'à l'injection

Conclusion

Les médicaments ont des propriétés curatives et préventives, ils sont utilisés pour soigner les maladies chez l'homme. Leurs effets thérapeutiques ont comme contrepartie un certain nombre d'effets secondaires ou iatrogènes. Nous avons étudié les médicaments qui perturbent les systèmes endocriniens. Les effets délétères dépendent de multiples mécanismes d'action.

L'amiodarone, les produits de contraste, l'immunothérapie et la thérapie ciblée, le lithium et certains médicaments antiépileptiques peuvent modifier le fonctionnement de la glande thyroïde. Pour la glande parathyroïde, les spécialités à base de vitamine D et vitamine A, les diurétiques thiazidiques et le lithium peuvent perturber le métabolisme phosphocalcique. La corticothérapie, utilisée pour leurs propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives, peuvent être responsables d'insuffisance surrénalienne ou d'un syndrome de Cushing. Enfin, les antipsychotiques peuvent entraîner des hyperprolactinémies. La prise en charge de ces dysfonctionnements doit associer l'avis de l'endocrinologue. Une surveillance biologique est souvent mise en place afin de suivre l'évolution de ces incidents.

A l'officine, le pharmacien doit être à l'écoute du patient. Il doit l'accompagner dans une prise en charge globale des effets secondaires. Pour permettre d'identifier les risques médicamenteux, son rôle consiste également à transmettre des fiches de signalement d'effets secondaires aux autorités de pharmacovigilance, surtout pour les nouveaux traitements comme l'immunothérapie et la thérapie ciblée. Ces informations permettent d'améliorer la connaissance des produits. Même si certains médicaments sont délivrés à l'hôpital, le pharmacien d'officine reste un professionnel de santé de proximité pour le patient. Il doit se tenir informé des nouvelles molécules mises sur le marché et suivre leurs utilisations.

En Lorraine, le réseau régional de cancérologie Grand'Est a participé à la mise en place d'un module dédié à l'organisation régionale de la prise en charge des patients sous immunothérapie anticancéreuse. Ce module regroupe différents référents (pneumologie, hépato-gastro-entérologue, endocrinologue, rhumatologue, néphrologue) et auront pour rôle de répondre aux questions des patients présentant des effets indésirables liés à cette classe médicamenteuse.

Bibliographie

1. CHANSON Phillipe YJ. Endocrinologie. Doin. Rueil-Malmaison; 2002. 535 p. (INTERMED).
2. LABETOULLE M. La iatrogénie : quelle ampleur, pourquoi et comment la réduire ? Journal Français d'Ophtalmologie, 2009, 32 (1), pp. 79-82.
3. VIAL T. Pharmacovigilance française : missions, organisation et perspectives. Thérapie, 2016, 76, pp.135-142.
4. BRUCKER-DAVIS F., HIERONIMUS S. Thyroïde et environnement. La presse médicale, 2016, 45, pp. 78-87.
5. BALAVOINE A., DO CAO C., WEMEAU J-L. et al. Thyroïde et médicaments. EMC Endocrinologie-Nutrition, 2012, 9 (2), pp. 1-5.
6. MABBY-MOTTET V., OLLO D., MEYER P. Amiodarone et thyroïde. Revue Médicale Suisse, 2012, 8, pp. 2175-2180.
7. MAFFIOLETTI P-F., LAROCHE M-L., FILLOUX C. et al. Si l'amiodarone m'était contée. Actualités Pharmaceutiques, 2016, pp. 40-43.
8. MAQDASY S., BENICHOU T., DALLEL S. et al. Issues in amiodarone-induced thyrotoxicosis : update and review of the literature. Annales d'Endocrinologie, 2019, 80, pp 54-60.
9. TAUVERON I., BATISSE-LIGNIER M., MAQDASY S. Enjeux liés à l'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone. La Presse Médicale, 2018, 47, pp. 746-756.
10. TROHMAN R., SHARMA S., BIANCO A. et al. Amiodarone and the thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. Trends in cardiovascular medicine, 2018, pp. 1-11.
11. LEENHARDT L. Suivi de la TSH et amiodarone, dispo sur : <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2010/12/09.pdf> (page consultée le 17/02/2019)
12. CLEMENT O. Iatrogénie des produits de contraste. Editions françaises de radiologie, Radiol ED. Paris. 2005, pp 567-572.
13. CLEMENT O. Les produits de contraste utilisés en imagerie exposent-ils à des risques ?, dispo sur : <http://www.sfrnet.org/sfr/grandpublic/Questions-Reponses/article.phtml?id=rc%2Forg%2Fsfrnet%2Fhtm%2FArticle%2F2011%2F20110523-125704-109> (page consultée le 17/02/2019)

14. HAS (Haute autorité de santé). Réévaluation des produits de contraste iodés, disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-07/00_produits_iodes_reeval_synthese_avis3.pdf (page consultée le 28/07/2019)
15. BONARDEL G., BARRAU C., SOUSSAN M. et al. Illustrations pratiques – Produits de contraste iodés (PCI). *Médecine Nucléaire*, 2018, 42 (5), pp. 391-399.
16. PHILIPPE J., EGLOFF M. Dysthyroïdies liées à une surcharge iodée. *Revue Médicale Suisse*, 2016, 12 (515), pp. 804-809.
17. CHAUVET P., TERRAL D., COLOMBIER M. et al. Injection de produit de contraste iodé en cours de grossesse et fonction thyroïdienne néonatale. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2016, 44, pp. 685-689.
18. CASTINETTI F., BORSON-CHAZOT. Introduction to expert opinion on endocrine complications of new anticancer therapies. *Annales d'endocrinologie*, 2018, 79, pp. 535-538.
19. INSTITUT NATIONAL DU CANCER. Thérapies ciblées : modes d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique, disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action> (page consultée le 27/02/2019)
20. JACQUIN-PORRETAZ C., NARDIN C., PUZENAT E. et al. Effets secondaires des inhibiteurs de checkpoint utilisés dans le traitement des mélanomes et d'autres cancers. *La Presse Médicale*, 2017, 46 (9), pp. 808-817.
21. ILLOUZ F., DRUI D., CARON P. et al. Expert opinion on thyroid complications in immunotherapy. *Annales d'Endocrinologie*, 2018, 79 (5), pp. 555-561.
22. VALNET-RABIER M-B., MARCUCCI C., LIMAT S. et al. Acceptabilité et efficacité des immunothérapies dans le traitement du mélanome. *Thérapie*, 2018, pp. 1-13.
23. HOFMANN L., FORSCHNER A., LOQUAI C. et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *European Journal of Cancer*, 2016, 60, pp. 190-209.
24. DRUI D., ILLOUZ F., DO CAO C. et al. Expert opinion on thyroid complications of new anti-cancer therapies : Tyrosine kinase inhibitors, *Annales d'endocrinologies*, 2018, 79, pp. 569-573.
25. RINI B., TAMASKAR I., SHAHEEN P. et al. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *JNCI : Journal of the National Cancer Institute*, 2007, 99 (1), pp 81-83.

26. WOLTER P., STEFAN C., DECALLONNE B. et al. The clinical implications of sunitinib-induced hypothyroidism : a prospective evaluation. *British Journal of Cancer*, 2008, 99 (3), pp. 448-454.
27. KAPPERS W., VAN ESCH J., SMEDTS M. et al. Sunitinib-induced hypothyroidism is due to Induction of type 3 deiodinase activity and thyroidal capillary regression. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2011, 96 (10), pp. 3087-3094.
28. CARON P., GRAVIS G., OUDARD S. et al. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires endocriniens et troubles métaboliques. *Bulletin du Cancer*, 2011, 98, pp. 47–59.
29. DEL CUL A. Le lithium : monothérapie ou associations. *Annales Médico-psychologiques*, 2014, 172 (3), pp. 207-211.
30. ADITA M., BUDGE K., STOCKTON S. et al. Profil toxique du lithium : revue exhaustive de la littérature avec méta-analyse des résultats. *Annales médico-psychologiques*, 2014, 172, pp. 212-218.
31. MIGNAVAL F., BRET P., QUEUILLE E. Lithium : enquête observationnelle de prescription au centre hospitalier Charles-Perrens de Bordeaux. *L'information psychiatrique*, 2012, 88 (4), pp. 299-304.
32. MUNCH G., GODART N. Bonnes pratiques pour la prescription de thymorégulateurs à l'adolescence : une revue de la littérature. *L'Encéphale*, 2017, 43 (5), pp. 464-470.
33. NAVARRO V. Médicaments anti-épileptiques. *La Presse Médicale*, 2011, 40 (3), 271-278.
34. YILMAZ Ü., KORKMAZ HA., TEKGÜL H. et. The effect of antiepileptic drugs on thyroid function in children. *Seizure*, 2014, 23 (1), pp. 29-35.
35. SHIH F-Y., CHUANG Y-C., CHUANG M-J. et al. Effects of antiepileptic drugs on thyroid hormone function in epilepsy patients. *Seizure*, 2017, 35, pp. 72-79.
36. MAAZOU L., SOUIRTI Z., ASSADECK H. et al. Influence des médicaments antiépileptiques sur les hormones thyroïdiennes. *Pratique neurologique*, 2017, 8, pp. 144-147.
37. SOUBERBIELLE J-C. Actualités sur la vitamine D. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 2013, 48 (2), pp. 63-74.
38. EDOUARD T., LINGLART A., SALLES JP. Vitamine D et rachitisme : débats, consensus et utilisation pratique. *Perfectionnement en Pédiatrie*, 2018, 1 (1), pp. 40-47.
39. LANDRIER J-F. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *OCL (Oilseeds and fats corps and lipids)*, 2014, 21 (3), pp. 1-7.

40. RAZDAN S., BEIGH A., KUCHAY S. et al. Excess good can be Dangerous". A case series of iatrogenic symptomatic hypercalcemia due to hypervitaminosis D. *Clinical cases in mineral and bone metabolism*, 2012, 9 (2), pp.118-120.
41. VIERGE M., LABORIE S., BERTHOLET-THOMAS A. et al. Intoxication néonatale à la vitamine D chez des anciens prématurés : une série de 16 cas. *Archives de Pédiatrie*, 2017, 24 (9), pp.817-824.
42. CHAMBELLAN-TISON C., HOREN B., PLAT-WILSON G. et al. Hypercalcémie majeure secondaire à une intoxication par la vitamine D. *Archives de Pédiatrie*, 2007, 14 (11), pp. 1328-1332.
43. MARCINOWSKA-SUCHOWIERSKA E., KUPISZ-URBANSKA M., PLUDOWSKI P. et al. Vitamin D toxicity—A clinical perspective. *Frontiers in endocrinology*, 2018, 9, pp. 1-7.
44. ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement, et du travail). Vitamine A & caroténoïdes provitaminiques, disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-carot%C3%A9no%C3%AFdes-provitaminiques> (page consultée le 03/04/2019)
45. BERBIS P. Rétinoïdes : mécanismes d'action. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2010, 137, pp. 97-103.
46. KIMMOUN A., LEHEUP B., FEILLET F, et al. Hypercalcémie révélant une hypervitaminose A iatrogène chez un enfant atteint de troubles autistiques. *Archives de Pédiatrie*, 2008, 15 (1), pp. 29-32.
47. DEBIAIS F. Diagnostic des hypercalcémies « non hyperparathyroïdiennes ». *Revue du rhumatisme monographies*, 2012, 79 (4), pp. 227-232.
48. GUIDON C. Hypercalcémies sévères. *EMC - Anesthésie-Réanimation*, 2017, 14 (1), pp. 1-11.
49. OLSON M., SHAH N. Vitamin A Toxicity, disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532916/> (page consultée le 04/04/2019)
50. BRIET M. Diurétiques : aspects pharmacologiques et thérapeutiques. *EMC - Cardiologie*, 2019, 14 (3), pp. 1-10.
51. SFE (Société française d'endocrinologie). Item Hypercalcémie, disponible sur : <http://www.sfendocrino.org/article/402/item-319-ndash-hypercalcemie> (page consultée le 24/04/2019)
52. GRIEBELER ML., KEARNS E., RYU E. et al. Thiazide-associated hypercalcemia : incidence and association with primary hyperparathyroidism over two decades. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 2016, 101 (3), pp.1166-1173.
53. PRESNE C., MONGE M., MANSOUR J. et al. Thérapeutique diurétique. *Néphrologie & Thérapeutique*, 2007, 3 (6), pp. 392-426.

54. ADIDA M., MCKNIGHT R.F., BUDGE K. et al. Profil toxique du lithium : revue exhaustive de la littérature avec méta-analyse des résultats. *Annales Médico-psychologiques*, 2014, 172 (3), pp. 212-218.
55. MEEHAN A., UDUMYAN R., KARDELL M. et al. Lithium-associated hypercalcemia : pathophysiology, prevalence, management. *World journal of Surgery*, 2018, 42 (2), pp. 415-424.
56. SHINE B., MCKNIGHT R., LEAVER L. et al. Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function : a retrospective analysis of laboratory data. *The Lancet*, 2015, 386 (9992), pp. 461-468.
57. ALBERT U., DE CORI D., AGUGLIA A. et al. Effects of maintenance lithium treatment on serum parathyroid hormone and calcium levels : a retrospective longitudinal naturalistic study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2015, pp. 1785-1791.
58. LIONS C., PRECLOUX P., BURCKARD E. et al. Hypercalcémie grave secondaire à une hyperparathyroïdie induite par le lithium. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 2005, 24 (3), pp. 270-273.
59. JAVIER R-M. Hyperparathyroïdies secondaires (hors insuffisance rénale). *Revue du Rhumatisme Monographies*, 2012, 79 (4), pp. 239-243.
60. TABIBZADEH N., VRTOVSNIK F., SERRANO F. et al. Complications métaboliques et rénales chroniques du traitement par sels de lithium. *La revue de médecine interne*, 2019, pp. 1-10.
61. BASTIAN. La corticothérapie : précautions d'emploi et conseils à l'officine. Etude sur la qualité de vie de patients sous corticothérapie prolongée. Thèse de doctorat en pharmacie. Nancy : Université de Nancy, 2015, 144p.
62. DEJEAN C., RICHARD D. Mécanismes d'action des glucocorticoïdes. *La Revue de Médecine Interne*, 2013, 34 (5), pp. 264-268.
63. BERTHERAT J. Corticothérapie et fonction surrénalienne. *EMC - Endocrinologie - Nutrition*, 2010, 7 (2), pp. 1-7.
64. JUBLANC C., BRUCKERT E. L'insuffisance surrénalienne chez l'adulte. *La Revue de Médecine Interne*, 2016, 37 (12), pp. 820-826.
65. GOICHOT B. Peut-on prédire l'insuffisance surrénale secondaire à la corticothérapie ? *La Revue de Médecine Interne*, 2010, 31 (5), pp. 329-331.
66. KARANGIZI H., AL-SHAGHANA M., LOGAN S. et al. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency is common in steroid treated glomerular diseases - proposed strategy for screening and management. *BMC Nephrology*, 2019, 20 (1), pp. 1-7.

67. PUGNET G., SAILLER L., ASTUDILLO L. et al. Fréquence et déterminants de l'insuffisance surrénalienne biologique dépistée par le test au Synacthène® à 250 µg lors du sevrage d'une corticothérapie prolongée. Étude chez 100 patients. *La Revue de médecine interne*, 2010, 31, pp. 332-336.
68. CHABRE O. Syndromes de Cushing : physiopathologie, étiologie et principes thérapeutiques. *La Presse Médicale*, 2014, 43 (4), pp. 376-392.
69. ROUSSEAU C. Fluticasone-ritonavir : une association à risque de syndrome de Cushing iatrogène et d'insuffisance surrénalienne. *Médecine et maladies infectieuses*, 2014, 44, 483-487.
70. SABERI P., PHENGRASAMY T., NGUYEN D. et al. Inhaled corticosteroid use in HIV-positive individuals taking protease inhibitors : a review of pharmacokinetics, case reports and clinical management. *HIV Medecine*, 2013, 14 (9), pp. 519-529.
71. RAVEENDRAN A. Inhalational Steroids and Iatrogenic Cushing's Syndrome. *The open respiratory medicine journal*, 2014, 8, pp. 74-84.
72. NEGRINI S., MURDACA G., FERONE D, et al. Adult iatrogenic Cushing's syndrome induced by topical skin corticosteroid misuse. *Therapies*, 2019, 3p.
73. LEBRUN-VIGNES B., CHOSIDOW O. Dermocorticoïdes. *EMC Dermatologie*, 2011, 98, 12p.
74. MANUBOLU S., NWOSU O. Exogenous Cushing's syndrome secondary to intermittent high dose oral prednisone for presumed asthma exacerbations in the setting of multiple emergency department visits. *Journal of clinical and translational endocrinology : case reports*, 2017, 6, pp. 4-8.
75. KUHN J-M., PREVOST G. Comment gérer l'arrêt d'une corticothérapie ? *La Presse Médicale*, 2014, 43 (4), pp. 453-459.
76. SFE (Société française d'endocrinologie). Item Insuffisance surrénale, disponible sur : <http://www.sfendocrino.org/article/400/item-255-ndash-insuffisance-surrenale> (page consultée le 15/05/19)
77. LE JEUNNE C., ASLANGUL E. Corticothérapie prolongée et alimentation. *La Revue de Médecine Interne*, 2013, 34 (5), pp. 284-286.
78. TEBEKA S., AIRAGNES G., LIMOSIN F. Antipsychotiques : quand et comment les prescrire ? *La Revue de Médecine Interne*, 2017, 38 (5), pp. 328-336.
79. FRANCK N., FROMAGER F., THIBAUT F. Pharmacologie et mode d'action des antipsychotiques. *EMC- Psychiatrie*, 2015, 12 (1), pp. 1-17.
80. BESNARD I., AUCLAIR V., CALLERY G. et al. Hyperprolactinémies induites par les antipsychotiques : physiopathologie, clinique et surveillance. *L'encéphale*, 2014, 40, pp. 86-94.

81. ARANGO C., BERNARDO M., CARRASCO L. et al. Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics. *Frontiers in neuroendocrinology*, 2017, 45, pp. 25-34.
82. BUSHE C., YEOMANS D., FLOYD T. et al. Categorical prevalence and severity of hyperprolactinaemia in two UK cohorts of patients with severe mental illness during treatment with antipsychotics. *Journal of Psychopharmacology*, 2008, 22 (2), pp. 56-62.
83. ALOSAIMI F., FALLATA E., ABALHASSAN M. et al. Prevalence and risk factors of hyperprolactinemia among patients with various psychiatric diagnoses and medications. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice.* , 2018, 22 (4), pp. 274-281.

Annexes

Délivrance de l'amiodarone CORDARONE® à l'officine :



ALERTES pour le pharmacien : Identifier les interactions médicamenteuses à risque :

- Vérifier dans l'historique si hyperthyroïdie ou hypothyroïdie préexistante par la présence de traitement à base de Lévothyrox® ou Néomercazole®
- Vérifier dans l'historique si présence ou non de médicaments torsadogènes:
 - o Association contre-indiquée avec dompéridone MOTILIUM®, escitalopram Séroplex®, citalopram SEROPRAM® : risque majoré de torsade de pointe
 - o Association déconseillée avec halopéridol HALDOL®, cyamémazine TERCIAN® : risque majoré de torsade de pointe

Rappels sur les principaux effets indésirables :

	Effets indésirables principaux	Symptômes	Que dire au patient
Trouble ophtalmique	Micro dépôt cornéen	Asymptomatique ou gêne visuelle	Demander un bilan ophtalmique au médecin traitant
Trouble cutané	Photosensibilisation	Erythème accompagné de prurit dans les parties exposées au soleil	Eviter l'exposition solaire ; indice protection solaire 50 en été
Troubles endocriniens	Hypothyroïdie	Faiblesse, lenteur mentale, constipation, intolérance au froid	Surveillance biologique régulière
	Hyperthyroïdie	Tachycardie, nervosité, fatigue générale, hypersudation, amaigrissement	Surveillance biologique régulière
Trouble cardiaque	Bradycardie	Fatigue	Consultation médicale pour ajuster la dose
	Torsades de pointe	Palpitations	Ne pas associer d'autres médicaments torsadogènes

Conseils pour le patient : (lors de la première délivrance et lors de renouvellements) :

- Dire au patient de ne pas interrompre le traitement
- Inciter le patient à prévenir tous les professionnels de santé de sa prise d'amiodarone
- Le mettre en garde contre l'automédication sans un avis pharmaceutique ou médical
- Informer le patient qu'il est déconseillé de prendre du jus de pamplemousse lors d'un traitement à base d'amiodarone
- Rappeler au patient l'importance de la surveillance clinique et biologique lors de son traitement (dosage de TSH avant le début du traitement, puis régulièrement pendant le traitement)
- Gérer la prise de l'amiodarone : un comprimé par jour 5 jours sur 7 le plus souvent. Ne pas doubler la dose en cas d'oubli
- Consultation avec le médecin si des effets indésirables persistent

Délivrance de Pembrolizumab KEYTRUDA® à l'officine :



- ✓ Spécialité **non disponible** à l'officine, réservé à l'usage hospitalier
- ✓ Accompagnement par le pharmacien d'officine dans la prise en charge des effets secondaires



ALERTES pour le pharmacien :

- Mettre un commentaire dans le logiciel de gestion de l'officine qui indique que le patient est traité par Keytruda® à l'hôpital
- Vérifier dans l'historique s'il existe une hyperthyroïdie ou une hypothyroïdie préexistante
- Si le patient signale un symptôme révélant un effet indésirable : il doit consulter rapidement le médecin

Rappels sur les principaux effets indésirables :

	Effets indésirables principaux	Symptômes	Que dire au patient
Troubles digestifs	Inflammation des intestins	Diarrhée, nausées et vomissements, constipation, douleurs abdominales	Boire 2L par jour par petite quantité, éviter les laitages et légumes
Troubles hépatiques	Inflammation du foie	Coloration jaune des téguments et de la sclère, urines foncées	Surveillance biologique régulière
Troubles endocriniens	Hypothyroïdie	Faiblesse, lenteur mentale, constipation, intolérance au froid	Surveillance biologique régulière
	Hyperthyroïdie	Tachycardie, nervosité, fatigue générale, augmentation de la transpiration, amaigrissement	Surveillance biologique régulière
	Diabète de type I	Sensation de faim ou de soif plus importante que d'habitude, pollakiurie	Surveillance biologique régulière
Troubles du métabolisme	Diminution de l'appétit	Perte de poids	Conseiller les CNO (Compléments nutritionnels oraux)
Troubles cutanés	Inflammation de la peau	Rash cutané, démangeaisons, lésions ou ulcère de la bouche	Eviter l'exposition solaire, utiliser des produits d'hygiène sans savon, réaliser des bains de bouche
Troubles hématologiques	Anémie	Fatigue, faiblesse	Surveillance biologique régulière. Supplémentation en fer

Conseils pour le patient :

- Conseiller au patient de prévenir tout professionnel de santé intervenant dans son suivi qu'il est traité par Keytruda®
- Rassurer le patient : l'administration se fait à l'hôpital avec une surveillance adaptée. En cas d'apparition d'effet indésirable : le médecin peut suspendre une injection, voir arrêter définitivement le traitement à base de Keytruda®
- Dire au patient de porter en permanence la garde de signalement KEYTRUDA®



Délivrance de Nivolumab OPDIVO® à l'officine :



- ✓ Spécialité **non disponible** à l'officine, réservé à l'usage hospitalier
- ✓ Accompagnement par le pharmacien d'officine dans la prise en charge des effets secondaires



ALERTES pour le pharmacien :

- Mettre un commentaire dans le logiciel de gestion de l'officine qui indique que le patient est traité par Opdivo® à l'hôpital
- Vérifier dans l'historique s'il existe une hyperthyroïdie ou une hypothyroïdie préexistante ou une maladie auto-immune
- Si le patient nous décrit un symptôme révélant un effet indésirable : consulter rapidement un médecin

Rappels sur les principaux effets secondaires :

	Effets indésirables principaux	Symptômes	Que dire au patient
Troubles digestifs	Inflammation intestin	Diarrhées, nausées et vomissement, douleurs abdominales	Boire 2L par jour par petite quantité, éviter les laitages et légumes
Troubles hépatiques	Inflammation du foie	Coloration jaune des téguments et de la sclère, urines foncées	Surveillance biologique régulière
Troubles endocriniens	Hypothyroïdie	Faiblesse, lenteur mentale, constipation, intolérance au froid	Surveillance biologique régulière
	Hyperthyroïdie	Tachycardie, nervosité, fatigue générale, augmentation de la transpiration, amaigrissement	Surveillance biologique régulière
	Diabète sucré	Sensation de faim ou de soif plus importante que d'habitude, pollakiurie	Surveillance biologique régulière
	Hypophysite	Altération du champ visuel, maux de tête	Surveillance biologique régulière
Troubles cutanés	Inflammations de la peau	Prurit, peau sèche, érythème, alopecie,	Eviter l'exposition solaire, utiliser des produits d'hygiène sans savon
Troubles du métabolisme	Diminution de l'appétit	Perte de poids	Conseiller les CNO (Compléments nutritionnels oraux)
Troubles hématologiques	Neutropénie	Fragilité, risque d'infections (fièvre, frissons)	Limiter le contact avec les personnes malades ou contagieuses, lavage fréquent des mains, bonne hygiène corporelle

Conseils pour le patient :

- Rappeler au patient que ce médicament agit sur le système immunitaire de l'organisme pour combattre le cancer
- Rassurer le patient : l'administration se fait à l'hôpital avec une surveillance adaptée. En cas d'apparition d'effet indésirable : le médecin peut suspendre une injection, voir arrêter définitivement le traitement à base de Opdivo®.
- Conseiller au patient d'informer tout professionnel de santé qu'il est traité par Opdivo®
- Dire au patient de porter en permanence la carte de signalement Opdivo®



Délivrance de Carbonate de Lithium THERALITHE à l'officine :



ALERTES pour le pharmacien : → Identifier les interactions médicamenteuses à risque :

- L'utilisation d'AINS est contre-indiquée chez le patient
- Vérifier dans l'historique s'il existe une hypothyroïdie préexistante

Rappels sur les principaux effets indésirables :

	Effets indésirables principaux	Symptômes	Que dire au patient
Troubles du métabolisme	Augmentation de l'appétit	Prise de poids	Surveillance régulière du poids. Pratiquer une activité physique. Conseils diététiques : ne pas modifier les apports sodés. Attention aux quantités de sel présentes dans certains aliments pouvant modifier le taux de lithium dans le sang
	Hypermagnésémie	Céphalées, étourdissement, nausées	Apparition de ces symptômes en cas de diminution de la fonction rénale. Voir avec le médecin pour adaptation du traitement
Troubles endocriniens	Hypothyroïdie	Faiblesse, lenteur mentale, constipation, intolérance au froid	Surveillance biologique régulière
	Hypercalcémie	Asthénie générale et musculaire, somnolence, HTA	Surveillance biologique régulière
Troubles nerveux		Tremblements, confusion, délire	Signes de surdosage = motif de consultation médicale
Troubles cardiaques	Bradycardie, altération de l'ECG	fatigue	Voir avec le médecin pour adaptation du traitement
Troubles rénaux	Diabète insipide	Polyurie, polydipsie	Signes de surdosage = motif de consultation médicale
	Troubles de la diurèse	Soif, polyurie	Signes de surdosage = motif de consultation médicale

Conseils pour le patient :

- L'arrêt du traitement est toujours décidé par le médecin
- Inciter le patient à tenir à jour son **cahier de suivi**
- Rappeler au patient les signes de surdosages du lithium : soif intense, nausées, diarrhées, fatigue, somnolence, tremblements, confusion, convulsions → Prévenir rapidement le médecin.
- Préciser l'importance de la surveillance biologique : à réaliser si possible dans le même laboratoire
- Rappeler que l'alcool est contre-indiqué avec le lithium
- Eviter l'automédication : l'utilisation des AINS est contre-indiquée.
- Encourager le patient à bien réaliser les examens avant l'initiation du traitement :
- Par rapport à l'hygiène de vie du patient : éviter les situations répétées de manque de sommeil



Délivrance des produits de contraste à l'officine :



- ✓ Ils sont présents sous différentes spécialités : OMNIPAQUE®, IOPAMIRON®, ULTRAVIST®, VISIPAQUE®, IOMERON®, XENETIX®...



ALERTES pour le pharmacien : → Identifier les interactions médicamenteuses à risque :

- Demander si le patient est allergique aux produits de contraste iodé : vérifier la présence de la prémédication sur l'ordonnance si nécessaire
- Vérifier si le patient est traité par metformine : si oui → suspendre la metformine le jour de l'injection et la reprendre 48h après l'injection
- Rechercher si le patient présente une dysthyroïdie :
 - si oui → Rappeler au patient de réaliser un dosage de la fonction thyroïdienne avant l'injection et 3 à 7 jours après l'injection
 - si non traitée ou non équilibrée → risque d'aggravation → revoir avec son médecin
- Rechercher une insuffisance rénale : si oui → rappeler au patient de réaliser un dosage de la clairance de la créatinine avant l'injection

Rappels sur les principaux effets indésirables :

	Effets indésirables principaux	Symptômes	Que dire au patient
Troubles du système immunitaire	Anaphylaxie	Difficultés respiratoires (crise d'asthme), urticaire, œdème du visage, nausées et vomissements, malaise	Prendre la prémédication à base de corticoïde et anti-H1 ; Si présence de ces symptômes : urgence médicale
Troubles du système nerveux		Céphalées	Conseiller une bonne hydratation pour permettre l'élimination du produit
Troubles endocriniens	Dysthyroïdie	Constipation ou diarrhées, tachycardie ou bradycardie, hypersudation, somnolence, prise de poids ou amaigrissement	Réaliser une évaluation de la fonction thyroïdienne (mesure TSH) avant l'examen, 3 jours à 1 semaine après l'examen, puis au-delà si des signes cliniques persistent

Conseils pour le patient :

- Bien boire avant et après l'injection afin d'éliminer le produit le plus rapidement possible : 1,5 litres d'eau riche en bicarbonate (Badoit, Saint Yorre)
- Informer le patient qui présente déjà une dysthyroïdie que l'examen peut modifier le fonctionnement de sa thyroïde
- Chez le patient traité par metformine : suspendre la metformine le jour de l'injection et la reprendre 48h après l'injection
- Garder le produit de contraste à température ambiante jusqu'à l'injection

N° d'identification :

TITRE :

**LES ENDOCRINOPATHIES IATROGENES : ILLUSTRATIONS PAR DES CAS CLINIQUES.
ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE.**

Thèse soutenue le **6 décembre 2019**

Par **TERVER Lucie**

RESUME :

Les médicaments ont des propriétés curatives et préventives, ils sont utilisés pour soigner les maladies chez l'homme. Leurs effets thérapeutiques ont comme contrepartie un certain nombre d'effets secondaires ou iatrogènes. Nous avons étudié les médicaments qui perturbent les systèmes endocriniens.

L'amiodarone, les produits de contraste, l'immunothérapie et la thérapie ciblée, le lithium et certains médicaments antiépileptiques peuvent modifier le fonctionnement de la glande thyroïde. Pour la glande parathyroïde, les spécialités à base de vitamine D et vitamine A, les diurétiques thiazidiques, et le lithium peuvent perturber le métabolisme phosphocalcique. La corticothérapie, au long cours, peut être responsable d'insuffisance surrénalienne ou de syndrome de Cushing. Enfin, les antipsychotiques peuvent entraîner des hyperprolactinémies. La prise en charge de ces dysfonctionnements doit associer l'avis de l'endocrinologue. Une surveillance biologique est mise en place afin de suivre l'évolution de ces incidents.

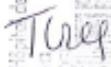
A l'officine, le pharmacien doit être à l'écoute du patient. Il doit l'accompagner dans la prise en charge globale des effets secondaires. Son rôle consiste également à transmettre des fiches de signalement d'effets secondaires aux autorités de pharmacovigilance, surtout pour les nouveaux traitements comme l'immunothérapie ou la thérapie ciblée. Même si certains médicaments sont délivrés à l'hôpital, le pharmacien d'officine reste un professionnel de santé de proximité pour le patient. Il doit se tenir informé des nouvelles molécules mises sur le marché et suivre leurs utilisations.

MOTS CLES : iatrogénie, médicaments, glandes endocrines, mécanisme d'action, effet indésirable, conseils à l'officine

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme CREA Térésa		Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème
<u>Thèmes :</u>	1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 6 décembre 2019

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : TERVER Lucie</p> <p><u>Sujet</u> : Les endocrinopathies iatrogènes : illustrations par des cas cliniques. Rôle du pharmacien d'officine</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Mme Brigitte LEININGER-MULLER Professeur des universités Directeur : Mme Térésa CREA Docteur en médecine Juges : Mme Caroline PERRIN-SARRADO Maître de conférences Mme Hélène GHANEM Pharmacien d'officine</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 4/11/2019</p> <p>Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p> </p> <p><small>CHR METZ-THIÉRYVILLE / Hôpital de Thiéry Docteur CREA Térésa BIOCHIMIE - BIOMÉTRIE Prescription - Pharmacie 2 Rue du Faubourg - 57000 57125 THIÉRYVILLE Cedex</small></p> <p>Mme Brigitte LEININGER-MULLER Mme Térésa CREA</p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 7.11.2019</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Pr. Raphaël DUVAL</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 19 NOV. 2019</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 11004</p>