

Faculté de médecine et médecine dentaire

**THYRAMIO :
Étude de la fonction thyroïdienne
dans le cadre d'un traitement par
amiodarone chez l'enfant et
établissement d'un modèle de
prédiction**

Auteure : Sarah Montenez
Promoteurs : Pr. Ph. Lysy, Pr. S. Moniotte
Lecteur·rices : Pr. F. Jamar, Pr. O. Alexopoulou
Année académique 2019-2020
Master en médecine, à finalité spécialisée

Résumé (FR)

Introduction : L'amiodarone est un anti-arythmique couramment utilisé, notamment en pédiatrie. Il entraîne de nombreux effets secondaires, en particulier sur la fonction thyroïdienne. Ces effets sont bien connus chez l'adulte mais ont été peu étudiés chez l'enfant, or la thyroïde joue un rôle central dans le développement neurologique et staturo-pondéral de l'enfant. Notre étude précise l'incidence de ce type d'effets secondaires et tente d'en déterminer les facteurs favorisants.

Méthode : Nous avons analysé deux cent trente-deux dossiers de patients de moins de 18 ans traités par amiodarone dans le service de cardiologie pédiatrique aux Cliniques universitaires Saint-Luc entre 1990 et 2019. Les patients ont été répartis en trois groupes selon l'état de leur fonction thyroïdienne après le début du traitement par amiodarone : le groupe des euthyroïdies, des hypothyroïdes et des hyperthyroïdes. Différentes caractéristiques des patients et du traitement par amiodarone ont été étudiées.

Résultats : Vingt-trois et demi pourcents des patients traités par amiodarone ont développé une dysthyroïdie. Les hypothyroïdies étaient trois fois plus fréquentes que les hyperthyroïdies. Nous avons observé que le développement d'une hyperthyroïdie survient plus fréquemment lors d'un traitement par amiodarone plus long dans la durée, plus dosé, et plus conséquent en termes de doses de charge. Les hyperthyroïdies causées par amiodarone avaient tendance à survenir plus fréquemment chez les enfants plus âgés mais cette relation n'est pas statistiquement significative.

Conclusion : Dans la pratique médicale, nous devons être attentifs à la fonction thyroïdienne des enfants traités par amiodarone car plus d'un enfant sur cinq développera une dysthyroïdie. Un suivi systématique par une anamnèse à la recherche des symptômes de dysthyroïdie et par des dosages biologiques (i.e. paramètres thyroïdiens) est nécessaire. Une attention particulière est à accorder aux enfants plus âgés recevant un traitement fortement dosé à long terme avec un grand nombre de doses de charge administré car ceux-ci sont plus à risque de développer une hyperthyroïdie, par ailleurs délicate à prendre en charge.

Résumé (ENG)

Background: Amiodarone is an antiarrhythmic agent which is widely used in children with arrhythmia. It triggers a wide array of adverse effects which affects, among other organs, thyroid. These effects on the thyroid were not evaluated in children as well as in adults, yet this treatment may lead to irreversible neurodevelopmental complications. Our study aimed to define the incidence of adverse effects on thyroid and to specify the features of patients who developed thyroid dysfunction.

Methods: The study was designed as an observational study with a retrospective case series of 232 children treated by amiodarone in the Pediatric Cardiology Unit of the Cliniques universitaires Saint-Luc from 1990 to 2019. All patients were divided into three groups along their thyroid status: euthyroid, AIH (amiodarone-induced hypothyroidism) or AIT (amiodarone-induced thyrotoxicosis). Different features of patients and modality of treatment were compared between these three groups.

Results: The prevalence of amiodarone-induced thyroid dysfunction was 23%. AIT was three times less common than AIH. AIT increases with older age, treatment dosage, treatment duration and the number of loading dose administered. There were no distinctive clinical features among euthyroid and AIH groups. A multivariable prediction model has been built with statistically significant features.

Conclusion: One in five children will develop amiodarone-induced thyroid dysfunction. Physicians should pay special attention to older children, with a high dosage and long-term therapy and who received a large number of loading doses. These children are at risk to develop AIT, which is more delicate to treat than AIH.

Remerciements

Je tiens à d'abord remercier mon promoteur, Pr. Ph. Lysy, et mon co-promoteur, Pr. S. Moniotte, pour leur disponibilité, leurs nombreuses relectures, leurs conseils et leurs encouragements.

Je remercie également Mr L. Desmet pour sa précieuse aide lors de la réalisation des modèles statistiques ainsi que le Pr. A. Robert pour m'avoir aidé à me familiariser avec le logiciel SPSS®.

Merci à Aurélie, Benjamin et Élisabeth pour leur écoute et leur soutien durant ces 3 années de travail.

Enfin, merci à Jean-Pierre Montenez, mon Papa, pour ses relectures et son enthousiasme.

Liste des abréviations

AIH: Amiodarone-induced Hypothyroidism

AIT: Amiodarone-induced Thyrotoxicosis

T4: Thyroxine

T3: Triiodothyronine

rT3: Reverse Triiodothyronine

T3RU: T3 Resin Uptake

TSH: Thyroid Stimulating Hormone

TPO: Thyroperoxydase

Tg: Thyroglobuline

TSHR: Thyroid Stimulating Hormone Receptor

IL-6: Interleukine 6

CUSL : Cliniques universitaires Saint-Luc (Bruxelles)

EI : Écart interquartile

Introduction

Contexte

L'amiodarone est un agent anti-arythmique de classe III selon la classification de Vaughan-Williams [1]. Il prolonge la durée du potentiel d'action des cardiomyocytes en modulant l'activité de plusieurs canaux ioniques. L'amiodarone est un des médicaments anti-arythmiques les plus efficaces contre les arythmies sévères, chez l'adulte comme chez l'enfant. Son utilisation n'est toutefois privilégiée qu'en deuxième ligne car il présente de nombreux effets indésirables, notamment sur la fonction thyroïdienne.

Bien que largement utilisée en pédiatrie, l'amiodarone n'est pas autant étudiée chez les enfants que chez les adultes [2]. Cette constatation vaut d'ailleurs pour la plupart des médicaments : c'est pourquoi, depuis 2007, l'Agence Européenne du Médicament a pris des mesures qui encouragent la recherche sur les particularités pédiatriques des médicaments. C'est dans ce contexte que s'inscrit notre étude. C'est un sujet crucial car la thyroïde est un organe central dans le développement de l'enfant.

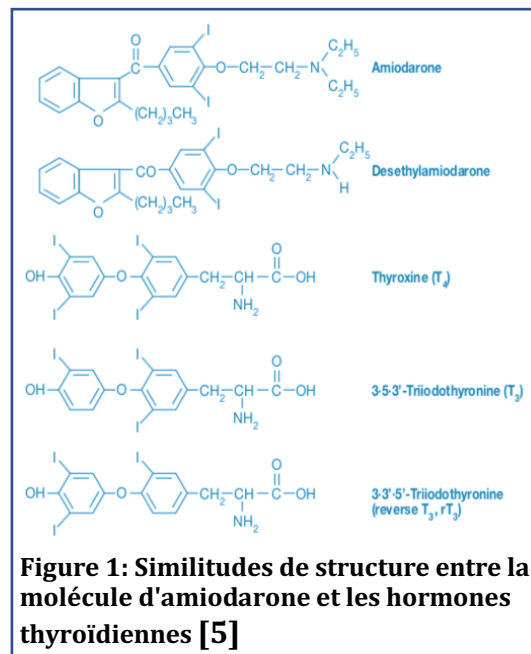
Mécanisme moléculaire des dysthyroïdies causées par l'amiodarone

Les effets de l'amiodarone sur la thyroïde sont causés par deux particularités de sa structure chimique.

D'une part, chaque molécule d'amiodarone contient deux atomes d'iode. Un patient sous traitement (dose de 200 mg/jour) reçoit environ 6 mg d'iode par jour dans sa circulation sanguine, ce qui est une dose massive quand on sait que les besoins quotidiens en iode varient entre 0,15 et 0,30 mg par jour [3]. Cet excès en iode est la plupart du temps bien supporté grâce à un ajustement transitoire du métabolisme thyroïdien par l'effet Wolff-Chaikoff. Le surplus d'iode entraîne la formation de molécules iodisées qui inhibent l'activité de la peroxidase thyroïdienne. L'iode n'est alors plus lié aux molécules de thyroglobuline et la synthèse hormonale est perturbée. Cette situation est de courte durée car un échappement à l'effet Wolff-Chaikoff a lieu : il y a une diminution de la transcription des transporteurs NIS qui permettent l'entrée de l'iode dans la thyroïde. Par conséquent, l'excès d'iode n'est plus perçu par la thyroïde. Dans 10% des cas, il n'y a pas d'échappement à l'effet Wolff-Chaikoff et la synthèse

d'hormones thyroïdienne reste diminuée de façon permanente, ce qui mène à une hypothyroïdie [4]. A l'opposé, une surcharge iodée peut parfois entrainer une augmentation de la synthèse des hormones thyroïdiennes, ce qui mène à une hyperthyroïdie (de type 1, cf. ci-dessous). C'est le phénomène Jöd-Basedow. Il survient typiquement chez des patients présentant un goitre multi-nodulaire, des nodules autonomes ou une maladie de Basedow infra-clinique [4, 5]. Les deux premières catégories de maladies sont rares chez l'enfant.

D'autre part, la structure de la molécule d'amiodarone (dérivée de benzofurane) présente des similitudes avec la structure des hormones thyroïdiennes T3 et T4 (Figure 1).



Cette caractéristique participe à l'action recherchée lorsqu'on administre de l'amiodarone : la molécule est capable de bloquer les récepteurs cardiaques aux hormones thyroïdiennes, contribuant ainsi à son effet anti-arythmique. Cependant, cette similitude perturbe la fonction thyroïdienne via quatre mécanismes principaux.

1. L'amiodarone bloque l'entrée de la T4 dans les cellules des tissus où elle doit être convertie en T3 (e.g. foie, reins, muscles, hypophyse) ;
2. L'amiodarone inhibe les enzymes désiodases de type 1 (foie, reins, muscles) et de type 2 (glande pituitaire). Cela entraîne une diminution de la conversion de T4 en T3 : les concentrations de T4 augmentent tandis que la concentration de T3 diminue

(et donc la TSH est habituellement augmentée pendant les trois premiers mois de traitement, puis se normalisera). Or, la T3 est l'hormone la plus active sur les organes cibles (10x plus active que la T4);

3. L'amiodarone agit comme un antagoniste : en prenant la place de la T3 sur les récepteurs nucléaires des cellules cibles (notamment les cellules myocardiques), l'effet de la T3 est diminué ;
4. L'amiodarone (et particulièrement son métabolite, la déséthylamiodarone) présente une certaine cytotoxicité pour les cellules folliculaires : il entraîne la libération de cytochrome c hors des mitochondries et donc l'apoptose cellulaire. [3] [6]

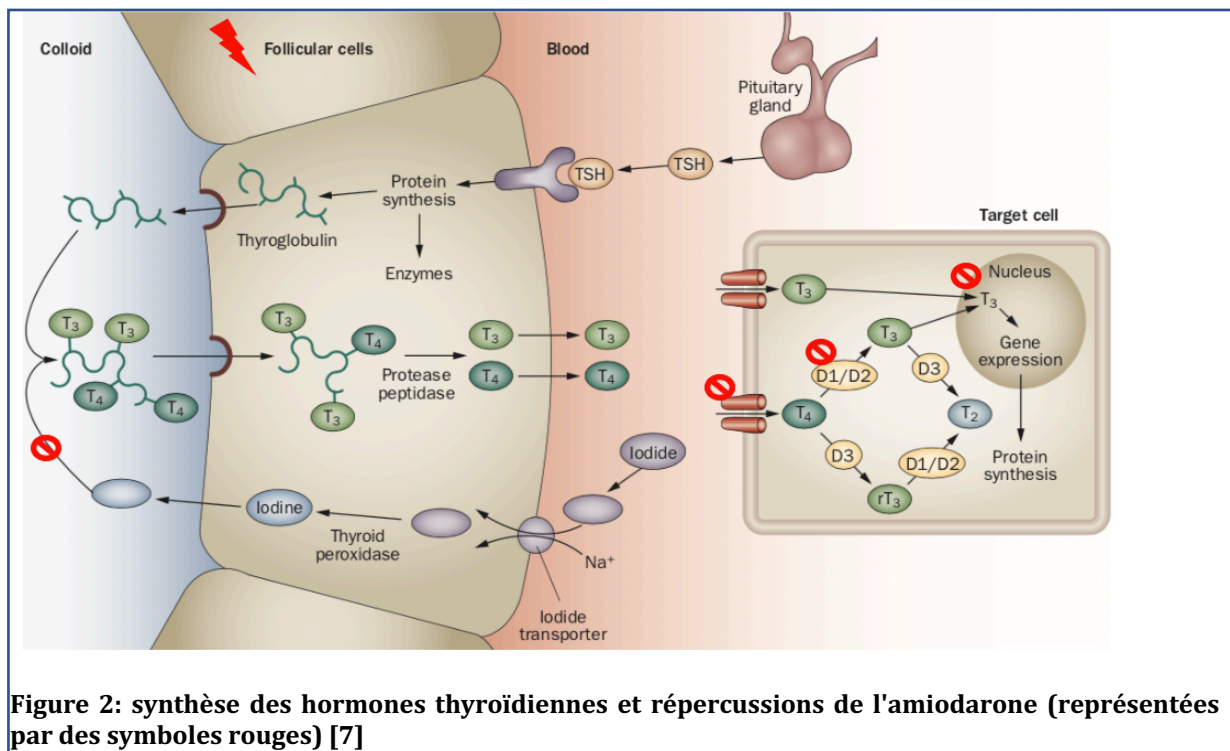


Figure 2: synthèse des hormones thyroïdiennes et répercussions de l'amiodarone (représentées par des symboles rouges) [7]

En résumé, des compensations métaboliques doivent théoriquement maintenir la fonction thyroïdienne sous-contrôle. Cependant, en présence de certains facteurs de risque, toutes ces modifications entraînées par la prise d'amiodarone peuvent mener à une hypothyroïdie (*amiodarone-induced hypothyroidism*, ou AIH) ou à une hyperthyroïdie (*amiodarone-induced thyrotoxicosis*, ou AIT) selon les cas. Les dysthyroïdies affectent 20% des patients recevant de l'amiodarone à l'âge adulte [5].

L'AIH est probablement causée par un prolongement de l'effet Wolff-Chaikoff et donc une inhibition de la synthèse des hormones thyroïdiennes. Une exacerbation de l'auto-

immunité pourrait également précipiter des hypothyroïdies préexistantes (par exemple en cas de thyroïdite d'Hashimoto).

L'AIT quant à elle peut être de deux types : soit causée par la précipitation d'une maladie de Basedow, d'un goitre multi-nodulaire ou de nodules autonomes par l'excès d'iode (type 1), soit par développement d'une thyroïdite en raison de la cytotoxicité de l'amiodarone (type 2). Dans l'AIT de type 1, des auto-anticorps anti-TSHR et des lymphocytes T spécifiquement retrouvés dans la maladie de Basedow ont été mis en évidence. Dans l'AIT de type 2, des niveaux élevés d'interleukine 6 ont été retrouvés. Cette cytokine de l'inflammation est constitutivement sécrétée par les thyrocytes. En cas de destruction et de nécrose de ces cellules thyroïdiennes (par exemple en cas de thyroïdite comme dans l'AIT de type 2), l'IL-6 est relarguée et sa concentration sérique augmente. Elle peut donc être utilisée comme marqueur [8]. Les images histologiques sont typiques d'une thyroïdite : on retrouve de la fibrose, de l'atrophie épithéliale et de l'infiltration lymphocytaire [7]. L'AIT de type 2 peut se transformer en AIH lorsque la destruction de la thyroïde est sévère.

La distinction entre les deux types d'AIT est difficile car il existe des formes mixtes. Elle peut se faire par certains dosages (ex : IL-6 sérique), par échographie ou par scintigraphie (Figure3). [5]

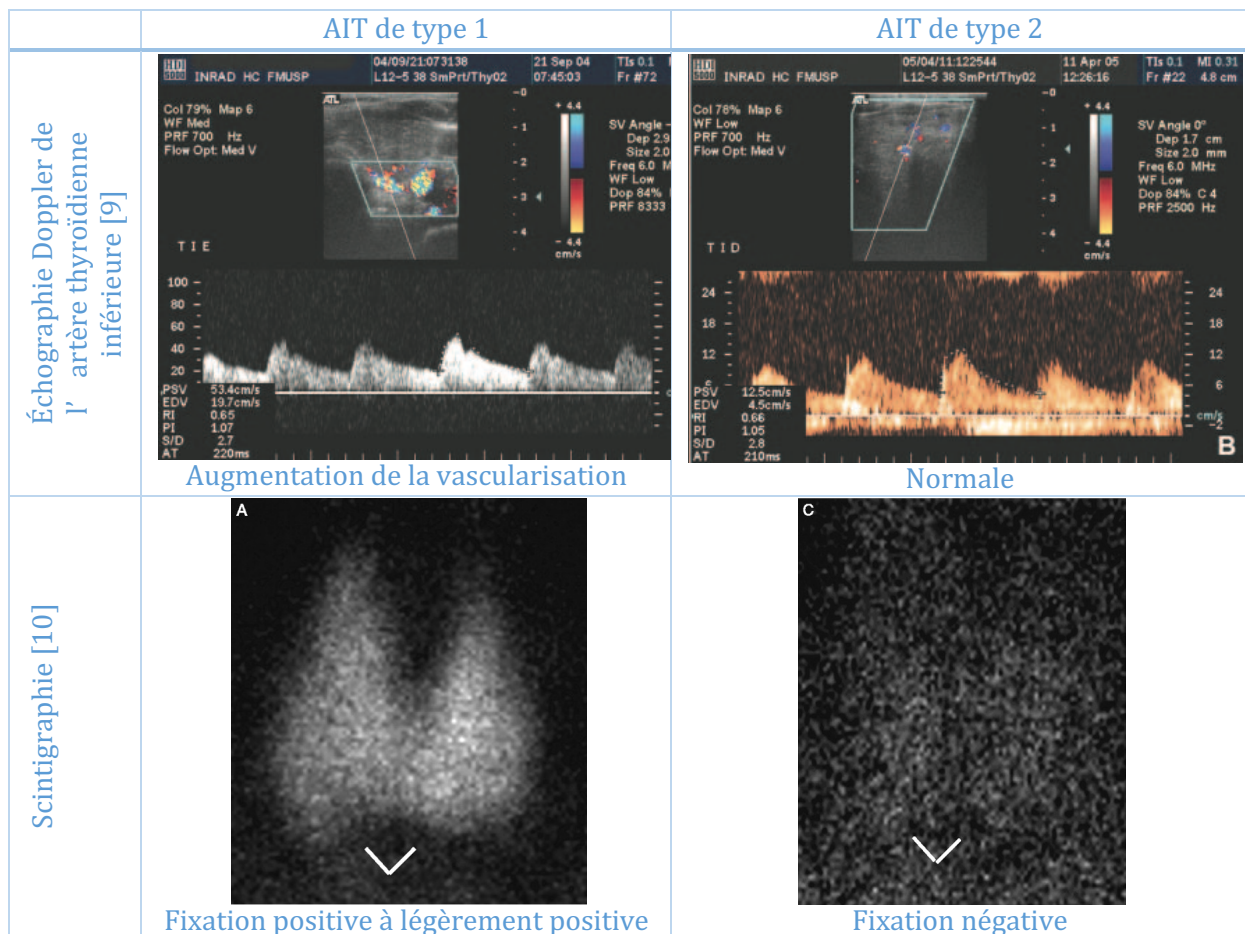


Figure 3: Images typiques d'échographie et de scintigraphie d'AIT de type 1 et de type 2

Particularités pédiatriques des dysthyroïdies causées par l'amiodarone

Plusieurs différences empêchent toute superposition des caractéristiques de l'amiodarone chez l'adulte à l'enfant.

Tout d'abord, le médicament serait plus rapidement métabolisé chez les enfants : le temps de demi-vie de la molécule est de 6 à 11,4 jours à la place de 100 jours chez l'adulte [11] [12]. En effet, l'amiodarone est une molécule lipophile et s'accumule dans le tissu adipeux. Les enfants ayant moins de tissu adipeux, l'amiodarone est directement disponible à la métabolisation et celle-ci est plus rapide. Cette hypothèse concorde avec les résultats d'expériences sur l'animal [15]. Si l'amiodarone est plus rapidement éliminée de l'organisme chez l'enfant, nous pouvons émettre l'hypothèse qu'elle pourrait entraîner moins d'effets secondaires.

Ensuite, la thyroïde joue un rôle primordial chez l'enfant. En effet, les hormones thyroïdiennes stimulent la croissance (particulièrement au niveau du cerveau, de

l'oreille interne et des os longs) de la naissance à l'adolescence. Le signe quasiment systématique de l'hypothyroïdie est une cassure brutale de la courbe de croissance. Les autres symptômes sont plus discrets : constipation, fatigue, ... A l'inverse, en cas d'hyperthyroïdie, on assiste à une accélération de la croissance et à un âge osseux avancé. Les autres symptômes sont la fatigue, une perte de poids, une hyperactivité et de faibles performances psychomotrices.

Troisièmement, les indications pédiatriques de traitement diffèrent par rapport à l'adulte : par exemple, les chirurgies de cardiopathies congénitales se compliquent assez fréquemment d'arythmies, en particulier dans la période post-opératoire immédiate, nécessitant parfois le recours à l'amiodarone afin de stabiliser l'hémodynamique fragile du patient.

Enfin, certaines études montrent que les effets secondaires de l'amiodarone sont différents et semblent être nettement moins fréquents chez l'enfant que chez l'adulte (jusqu'à dix fois moins). Ce constat est d'autant plus vrai chez les enfants de bas âge. Une étude a montré un taux de 4% de dysthyroïdie chez les moins de 10 ans, comparé à un taux de 44% pour les plus de 10 ans. Un suivi rapproché en consultation est donc à assurer à partir de l'adolescence. [13, 14]

État des connaissances actuelles

Notre revue de la littérature a permis de relever quatre études s'intéressant aux dysthyroïdies après un traitement par amiodarone en pédiatrie. Trois études concernent le suivi global d'une thérapie par amiodarone chez l'enfant et ont suivi la fonction thyroïdienne. La quatrième étude se focalise spécifiquement sur les effets secondaires de l'amiodarone sur la fonction thyroïdienne des enfants.

Dans l'étude de Coumel et Fidelle [15], en 1980, un suivi de 135 enfants de 0 à 15 ans a été organisé pendant la durée du traitement par amiodarone (en moyenne 5 mois). Des tests thyroïdiens (T3L, T4L, TSH) ont été effectués chez 40 patients après 14,5 mois de traitement en moyenne : il y eut un cas d'AIH et deux cas d'AIT. Quatre cas d'AIT débutante ont été suspectés par la présence de symptômes (changement de personnalité, cauchemars et hallucinations).

L'étude de Garson et Gilette [16] a permis l'analyse en 1984 de l'efficacité et des effets secondaires de l'amiodarone chez 39 enfants âgés de 6 semaines à 18 ans (voire 30 ans en cas de cardiopathie congénitale) et traités durant en moyenne 17 mois. Des tests thyroïdiens (T3L, T4L, rT3) ont été effectués avant le début de la thérapie, et après 1, 3, 6 mois et tous les 6 mois après le début de la thérapie. Les tests n'ont globalement pas été perturbés : le taux de T3L est resté dans les normes et le taux de T4L, bien que globalement augmenté, s'est révélé hors normes chez seulement 2 patients. Aucun symptôme n'a pu être attribué à des perturbations thyroïdiennes. L'élévation du taux de T4L n'a pas nécessité de traitement. Un taux de rT3 élevé a été corrélé positivement avec la présence d'effets secondaires (tous inclus).

Faisant suite à cette étude, Guccione et Paul ont analysé, en 1990, les mêmes paramètres que dans l'étude de Garson et Gilette mais avec un suivi à long terme. Nonante-cinq enfants répondant aux mêmes critères que dans l'étude de 1984 ont été suivis pendant 1,5 à 6,5 ans. Neuf pourcent des patients ont présenté des perturbations des tests thyroïdiens (T4L, T3L, rT3) tout en restant asymptomatiques.

Ces trois études rétrospectives semblent indiquer que les effets secondaires de l'amiodarone sur la thyroïde chez les enfants sont moins fréquents et moins sévères que chez les adultes : les tests thyroïdiens des enfants ne sont que rarement perturbés alors qu'ils le sont presque toujours chez l'adulte. Les vraies dysthyroïdes ne surviennent que dans moins de 10% des cas alors que chez l'adulte elles représentent 20% des cas.

En revanche, l'étude prospective de Costigan et Holland en 1986 [17] présente des résultats différents. Les investigateurs se sont focalisés sur l'étude de la fonction thyroïdienne après traitement par amiodarone de 15 enfants de 6 mois à 19,5 ans pendant 1 à 42 mois. Des tests thyroïdiens (TSH, T4L, T3L, rT3, T3RU) ont été réalisés avant le début de la thérapie puis 1 mois, 3 mois et tous les 3 mois après le début de celle-ci. Des tests de provocation à la TRH ont eu lieu tous les 6 mois pendant la durée de l'étude. Les anticorps anti-thyroglobuline et anti-TPO ont été dosés avant le début de la thérapie. Il y eut trois cas d'hypothyroïdie, dont un cas était symptomatique (retard de développement de 3-4 mois sur l'échelle de développement mental de Griffith) et deux cas asymptomatiques. Les auteurs rapportent également un cas d'hyperthyroïdisme asymptomatique. Deux cas d'hypothyroïdie ont été traités par L-thyroxine et le status thyroïdien de ces patients s'est normalisé. Trois patients ont finalement arrêté

l'amiodarone et les tests thyroïdiens se sont normalisés. Dans cette étude, l'incidence de perturbations thyroïdiennes était de 22%, ce qui est semblable à celle rencontrée chez l'adulte.

Plusieurs points sont à souligner à propos de ces quatre études cliniques. D'abord, les résultats sont contradictoires : les études rétrospectives indiquent que les effets secondaires de l'amiodarone sont nettement moins fréquents que chez l'adulte, tandis que l'étude prospective indique que l'incidence est comparable. Ensuite, certains paramètres importants ne sont pas mentionnés :

- Les caractéristiques des patients : âge, poids, sexe, ...
- Les caractéristiques de la dysthyroïdie : données cliniques (symptômes, traitement), paracliniques (imagerie), ...
- Les caractéristiques du traitement par amiodarone : indication thérapeutique, dose cumulée, durée du traitement, ...

Or, ces facteurs peuvent interférer avec le développement d'une dysthyroïdie.

Objectifs

L'objectif de notre étude « THYRAMIO » est de mieux caractériser les dysthyroïdies causées par l'amiodarone chez l'enfant afin de mieux prévoir leur développement.

D'abord, l'étude vise à établir l'ampleur du problème. Le développement d'une dysthyroïdie est-il fréquent chez l'enfant ? Les AIH sont-elles plus fréquentes que les AIT (celles-ci étant plus complexes à prendre en charge) ?

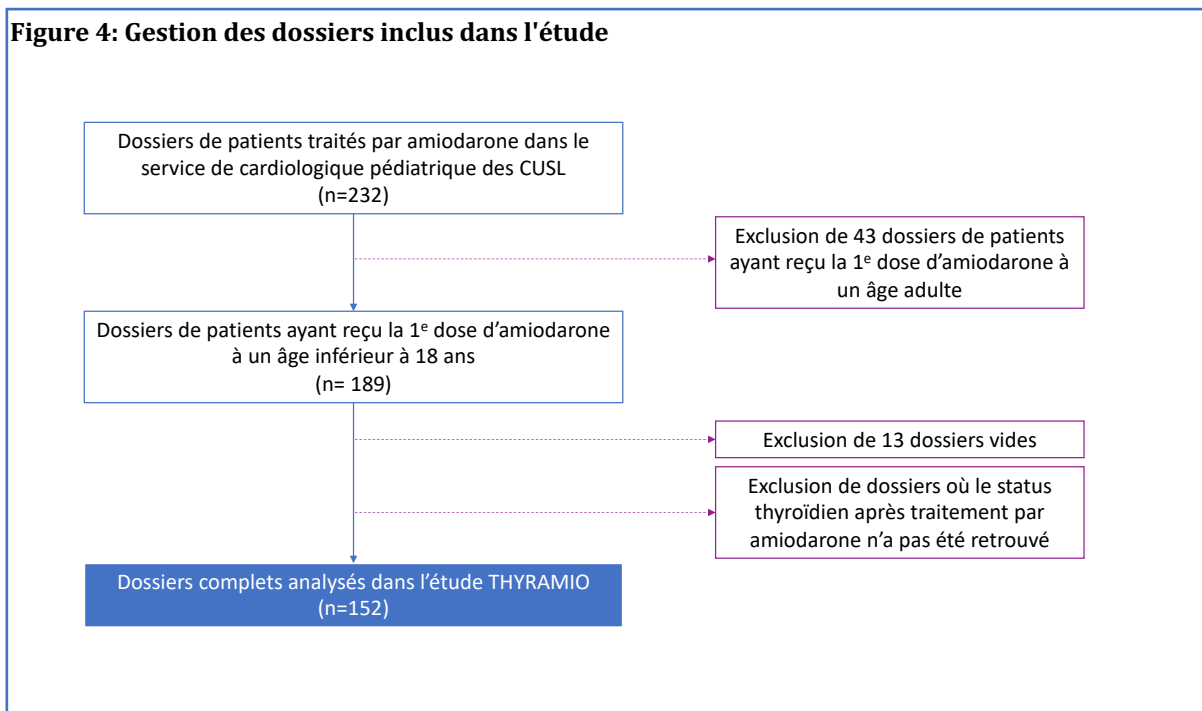
Ensuite, les différents paramètres pouvant modifier le développement d'une dysthyroïdie ont été analysés : le sexe de l'enfant, son âge au début du traitement, son indice de masse corporelle, la dose d'amiodarone reçue, la durée du traitement, les doses de charges et l'indication thérapeutique (tachycardie spontanée ou tachycardie post-opératoire).

Enfin, un modèle de prédiction a été développé sur base des paramètres qui se sont révélés statistiquement significatifs afin que les cliniciens puissent évaluer le risque que leurs patients développent une dysthyroïdie.

Matériel et méthodes

Sélection des patients

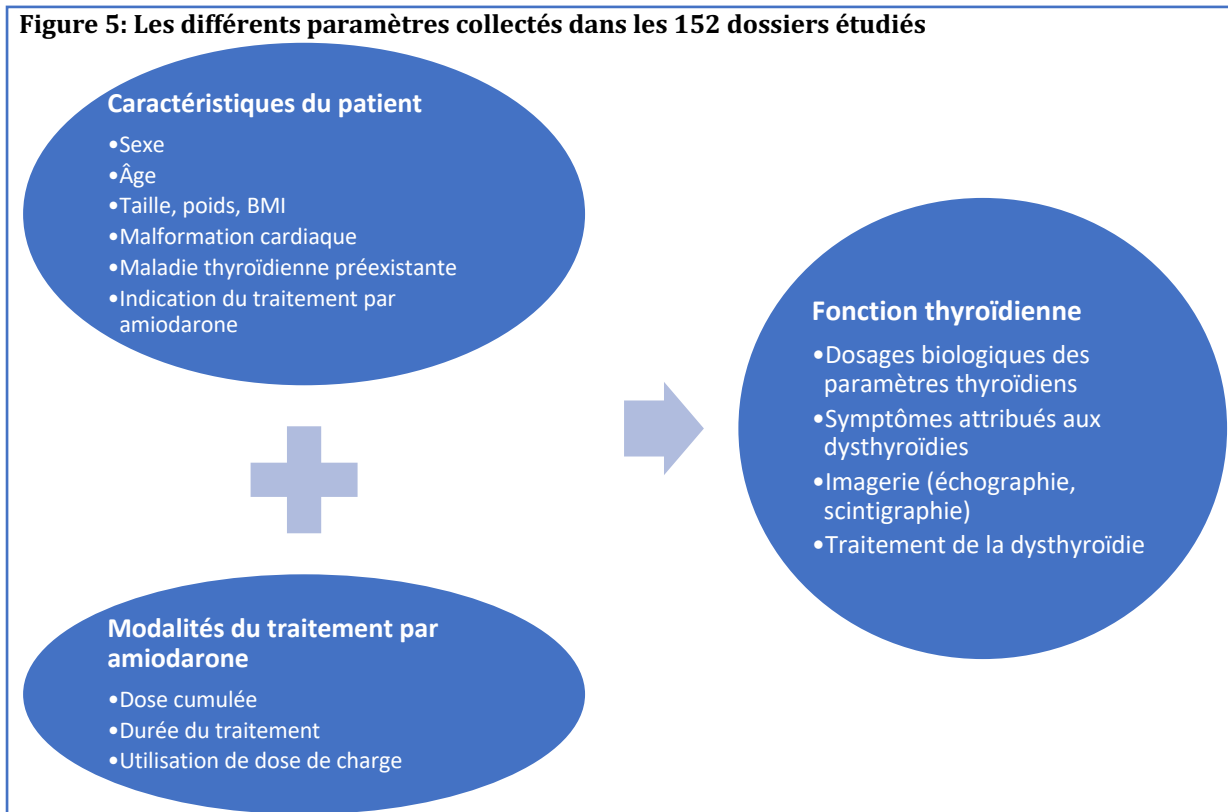
Nous avons analysé de manière rétrospective 232 dossiers de patients traités par amiodarone dans le service de cardiologie pédiatrique aux Cliniques universitaires Saint-Luc de Bruxelles (soins tertiaires) de 1990 à 2019, suivis en moyenne durant 8 ans. Parmi ces dossiers, 43 dossiers de patients ayant reçu de l'amiodarone à l'âge adulte et 13 dossiers incomplets ont été exclus. Parmi les 176 dossiers restants, 24 ont également été écartés car le status thyroïdien au cours du traitement par amiodarone n'a pas été retrouvé. Finalement, 152 dossiers ont été étudiés (Figure 4).



Collecte des données

Pour chacun de ces patients, les paramètres suivants ont été collectés : le sexe, l'âge, la taille, le poids, la présence d'une malformation cardiaque, la présence d'une maladie thyroïdienne avant le traitement par amiodarone, l'indication du traitement, la dose cumulée d'amiodarone, la durée du traitement, l'utilisation de doses de charge, les dosages biologiques des paramètres thyroïdiens, les symptômes attribués au dysfonctionnement thyroïdien, les résultats d'imagerie thyroïdienne (échographie et scintigraphie), le traitement de la dysthyroïdie (Figure 5).

Figure 5: Les différents paramètres collectés dans les 152 dossiers étudiés



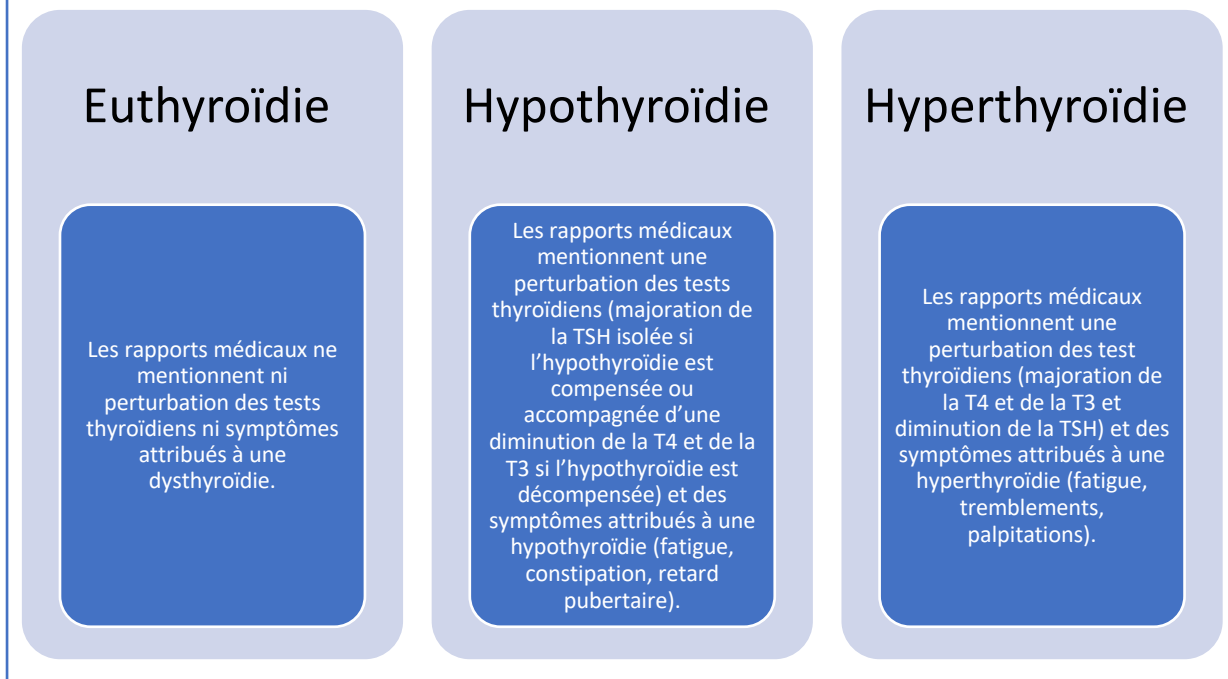
Deux variables ont nécessité des adaptations lors de la collecte des données.

Tout d'abord, la collecte des doses cumulées d'amiodarone a nécessité de minimes approximations. En effet, la posologie du traitement est exprimée dans les dossiers selon deux unités différentes : soit en mg/jour, soit en mg/m². Afin de standardiser le résultat final en g/m², la surface corporelle est nécessaire pour convertir les unités. Néanmoins, cette donnée n'était pas reprise à chaque changement de dose et il était souvent impossible de la calculer (les poids et tailles n'étant pas systématiquement indiqués). Ces limitations ont nécessité des approximations de la surface corporelle et donc des imprécisions de l'ordre de quelques grammes dans le calcul de la dose cumulée.

Ensuite, pour évaluer le status thyroïdien d'un patient, le rapport médical trouvé dans le dossier a été privilégié par rapport à l'interprétation des dosages biologiques thyroïdiens (TSH, T3L, T4L). En effet, les valeurs de référence des dosages biologiques dépendent du laboratoire où le dosage a été effectué et, dans un même laboratoire, elles dépendent de l'année où le dosage a été effectué (variations inévitables entre 1990 et 2019). Nous ne disposons pas de toutes les valeurs de référence nécessaires et donc nous avons décidé de nous fier au rapport médical, considérant qu'il y avait une dysthyroïdie seulement si cela était mentionné explicitement.

Après la collecte des données, les patients ont été répartis dans trois groupes selon leur fonction thyroïdienne au cours du traitement par amiodarone (Figure 6).

Figure 6 : Les trois groupes de patients selon leur fonction thyroïdienne après instauration d'un traitement par amiodarone



Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce aux logiciels IBM® SPSS® Statistics 26, JMP ® et les graphiques ont été conçus grâce au logiciel GraphPad ®.

Les variables catégorielles ont été présentées en nombres et en pourcentages. Les différences entre les patients euthyroïdiens, hypothyroïdiens et hyperthyroïdiens ont été comparées par le test du Chi-carré. Les variables continues ont été exprimées par leur moyenne et la déviation standard lorsque les données suivent une distribution normale et par la médiane et l'écart interquartile dans les autres situations. Les différences entre les trois groupes ont été comparées grâce à l'ANOVA à 1 facteur.

Des analyses univariées ont été réalisées. Les variables avec une P-valeur inférieure à 0.05 ont été utilisées pour le calcul du modèle de régression multivarié (régression logistique binaire). Ce modèle a permis la mise au point d'une équation permettant la prédiction du développement d'une hyperthyroïdie en fonction de l'âge, de la dose cumulée, de la longueur du traitement et du nombre de dose de charge d'amiodarone.

Ce modèle a été construit grâce à l'aide de Mr Lieven Desmet de la plateforme technologique de Support en Méthodologie et Calcul Statistique de l'UCL.

Les recommandations TRIPOD ont été suivies le plus rigoureusement possible lors de l'établissement de ce modèle (18).

Comité d'éthique

Un avis favorable du Comité d'éthique des Cliniques universitaires Saint-Luc a été rendu le 31 août 2018 (référence : 2018/14MAR/112).

Résultats

Caractéristiques de la série

Tableau 1: Caractéristiques principales, modalités de traitement et modalités de suivi de la population étudiée.

VARIABLE	TOUS LES PATIENTS N=152	MISSING DATA
Sexe masculin (n, %)	84 (55.0)	0
Age (moyenne ± DS)	2.3 ± 4.1	3
Indice de masse corporelle SDS (moyenne ± DS)	-1.1 ± 1.6	7
Malformation cardiaque (n, %)	84 (55.3)	0
Maladie thyroïdienne sous-jacente (n, %)	4 (4.3)	58
Indication de traitement par amiodarone (n, %)		0
TSV	97 (63.8)	
TV	8 (5.3)	
TSV et TV	3 (2.0)	
Post-op	41 (27.0)	
Autre arythmie	3 (2.0)	
Dose cumulée en g/m ² (médiane, EI)	28.5 (14.4 – 64.5)	14
Durée du traitement en jours (médiane, EI)	124.5 (56.5 – 310.0)	14
Nombre de dose de charge (médiane, EI)	1 (1 – 3)	9
Status thyroïdien (n, %)		0
Euthyroïdie	117 (77)	
Hypothyroïdie	27 (17.7)	
Hyperthyroïdie	8 (5.3)	
Délai entre traitement et dysthyroïdie en jours (médiane, EI)	22.0 (6.0 – 383.0)	0
Délai entre traitement et dernier dosage thyroïdien en jours (médiane, EI)	142.0 (23.5 – 1107.0)	1
Délai entre traitement et dernière consultation en cardiologie pédiatrique en années (médiane, EI)	7.0 (3.0 – 12.8)	0

Caractéristiques des patients

Parmi les 152 enfants traités par amiodarone aux CUSL, il y avait presque autant de filles que de garçons. Plus de la moitié était âgée de moins de six mois (54%). L'âge moyen et l'âge médian étaient de 2 ans et demi. L'enfant le plus jeune a reçu de l'amiodarone le jour de sa naissance et l'enfant le plus âgé a reçu sa première dose d'amiodarone à dix-sept ans et quatre mois. Le BMI moyen était de -1.1 SDS. Plus de la moitié d'entre eux était atteinte d'une malformation cardiaque (55%). Seuls quatre d'entre eux présentaient une maladie thyroïdienne préexistante (4%). L'amiodarone a été prescrite pour différentes indications : le plus souvent, il s'agissait d'arythmies post-opératoires survenant surtout dans les suites de corrections chirurgicales de malformations

cardiaques (27%) ou de tachycardies supra-ventriculaires *de novo* (64%) (c'est-à-dire non survenues dans un contexte post-opératoire). Il y a eu quelques cas de tachycardie ventriculaire ou de tachycardie mixte (supra-ventriculaire et ventriculaire). Quatre cas ont été classés dans une catégorie « autre » : risque de troubles du rythme selon les critères de Mc Kenna dans un contexte de cardiomyopathie hypertrophique ; troubles de la repolarisation avec ondes T négatives dans le cadre d'une cardiomyopathie dilatée ; cardiomyopathie dilatée acquise ; malaise.

Modalités du traitement

La dose cumulée d'amiodarone moyenne reçue par les patients tout au long de leur traitement était de 62,25 g/m² (avec un minimum de 0,61 g/m² et un maximum de 585,86 g/m²). La grande majorité des patients a reçu une ou plusieurs dose(s) de charge d'amiodarone (le plus souvent une seule et unique dose de charge) au cours de leur traitement. Seuls 17% n'ont reçu aucune dose de charge. La durée moyenne du traitement était de 355 jours (avec un minimum de 1 jour et un maximum de 11 ans).

Fonction thyroïdienne

Parmi les 152 enfants étudiés, 35 ont développé une dysthyroïdie, ce qui représente **23%**. Parmi les dysthyroïdies, ce sont les hypothyroïdies qui étaient les plus fréquentes : sur les 35 enfants qui ont développé une dysthyroïdie, il y avait 27 enfants avec une AIH (18%) et 8 enfants avec une AIT (5%) (Figure 7).

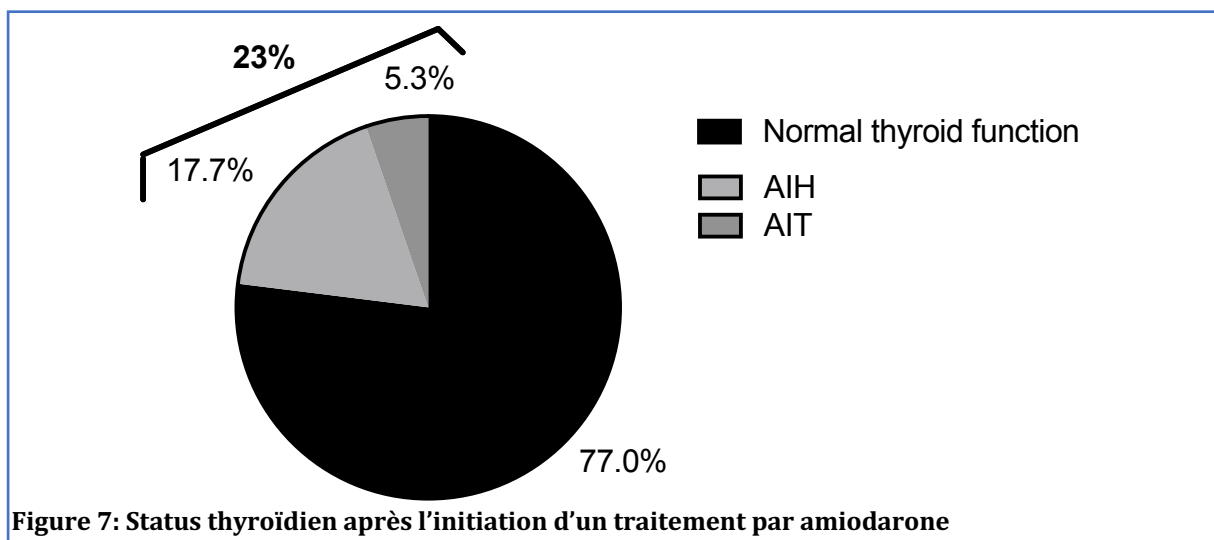
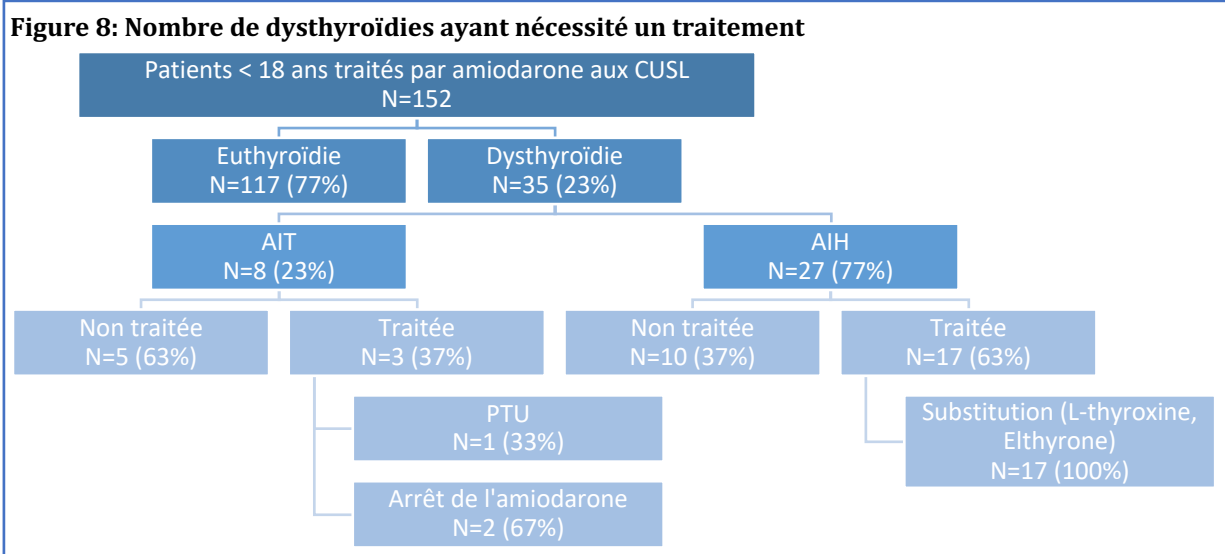


Figure 7: Status thyroïdien après l'initiation d'un traitement par amiodarone

Parmi les 27 cas d'AIH, trois cas seulement étaient symptomatiques (11%), principalement sur le plan digestif (constipation), et un retard pubertaire causé par l'AIH a été suspecté. Dix-sept ont nécessité un traitement de substitution. Parmi les 8 cas

d'AIT, trois cas étaient symptomatiques (33%) : fatigue, difficultés de concentration, frilosité et perte de poids pour le premier ; dyspnée, palpitations, bouffées de chaleur, tremblement des mains pour le second ; altération de l'état général, insomnies, tremblements, palpitations, dysphagie et gêne cervicale pour le dernier. Ce dernier cas concerne une adolescente de 16 ans qui a été traitée par propylthiouracile (PTU). Deux cas ont nécessité l'arrêt de l'amiodarone et les autres cas d'AIT se sont avérés spontanément résolutifs (Figure 8).



Les dysthyroïdies apparaissent dans 60% des cas endéans le mois après le début du traitement par amiodarone. La variabilité est grande : en effet, les dysthyroïdies apparaissent entre le deuxième jour après la première dose d'amiodarone et 12 ans plus tard. Pour un des patients, une hypothyroïdie est apparue vingt-et-un ans après un traitement par amiodarone d'un an et demi. Il est probable que l'amiodarone ne soit pas la cause de sa dysthyroïdie. Le délai médian est de 22 jours mais le délai moyen est de 2 ans.

En ce qui concerne la durée du suivi thyroïdien, nous disposons de deux données : d'une part, la date du dernier dosage biologique des paramètres thyroïdiens et d'autre part, la date de la dernière consultation en cardiologie pédiatrique (en supposant que si une dysthyroïdie était apparue, les cliniciens auraient été alertés par la présence de symptômes évocateurs). En moyenne, le dernier contrôle biologique de la fonction thyroïdienne a été réalisé 1 an après la première dose d'amiodarone (avec une variabilité de 0 à 22 ans et un délai médian de 4 mois et demi). La dernière consultation de cardiologie pédiatrique a en moyenne eu lieu 8 ans après la première dose d'amiodarone (avec une variabilité de 0 à 29 ans et un délai médian de 7 ans).

Comparaison des caractéristiques selon le status thyroïdien

Tableau 2: Comparaison entre les variables selon chaque status thyroïdien par le test du Chi-carré pour les variables catégorielles et par une ANOVA à 1 facteur pour les variables continues.

Variable	Euthyroïdie	Hypothyroïdie	Hyperthyroïdie	P-valeur
Sexe masculin (n, %)	63 (54)	16 (59)	5 (63)	0.803
Age (moyenne ± DS)	1.9 ± 0.4	2.62 ± 0.8	6.6 ± 2.0	0.070
SDS BMI (moyenne ± DS)	-1.1 ± 0.2	-0.85 ± 0.3	-1.3 ± 0.6	0.700
Malformation cardiaque (n, %)	62 (53)	16 (60)	6 (75)	0.432
Maladie thyroïdienne sous-jacente (n, %)	3 (4)	1 (10)	0 (0)	0.616
Indication thérapeutique (n, %)				0.579
TSV	76 (65)	18 (67)	3 (38)	
TV	7 (6)	0 (0)	1 (13)	
TSV et TV	2 (2)	1 (4)	0 (0)	
Post-op	29 (25)	8 (30)	4 (50)	
Autre arythmie	3 (3)	0 (0)	0 (0)	
Dose cumulée en g/m ² (médiane, EI)	24.5 (13.4 - 44.7)	48.1 (11.9 - 92.3)	285.4 (34.9 - 468.4)	<0.001
Durée du traitement en jours (médiane, EI)	109.0 (55.0-218.5)	114.0 (46.3 - 555.8)	980.0 (521.5 - 3155.0)	<0.001
Nombre de dose de charge en jours (médiane, EI)	1.0 (1 - 2)	1.5 (1 - 2.3)	6 (3.3 - 7.0)	<0.001

Trois variables diffèrent de manière statistiquement significative selon le status thyroïdien (seulement pour le groupe des AIT): la dose cumulée (P <0,001), la durée du traitement (P <0,001) et le nombre de dose de charge reçu (P <0,001). Une variable est légèrement en-dehors du seuil de signification statistique : il s'agit de l'âge des patients au début du traitement (P : 0,070).

Âge au début du traitement

L'âge moyen au sein de chacun du groupe de patients avec une AIT est plus élevé que l'âge moyen du groupe de patients euthyroïde et du groupe de patient en AIH (respectivement 6 ans et demi, 2 ans et 2 ans et demi). Trois quarts des patients avec une AIT étaient âgés de plus d'un an (Figure 9).

Durée du traitement par amiodarone

Dans le groupe de patients euthyroïdiens, le traitement a duré en moyenne 247 jours, c'est-à-dire 8 mois et demi. Dans le groupe de patients ayant développé une AIH, le traitement a duré en moyenne 362 jours, soit près d'un an. Dans le groupe de patients ayant développé une AIT, le traitement a duré en moyenne 1695 jours, c'est-à-dire plus

de 4 ans et demi. Trois quarts des patients avec une AIT ont reçu un traitement par amiodarone pendant plus de 500 jours, c'est-à-dire 1 an et demi (Figure 10).

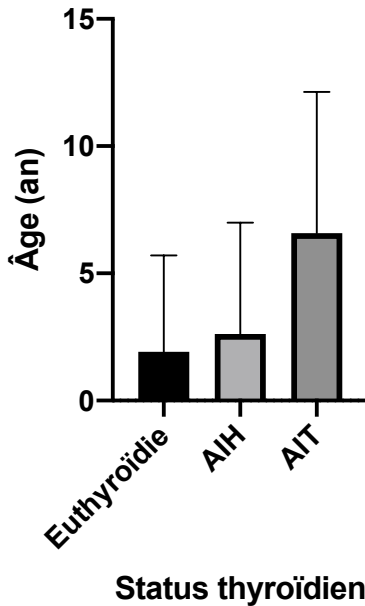
Dose cumulée d'amiodarone

Au plus la dose cumulée d'amiodarone reçue est grande, au plus les patients sont susceptibles de présenter une AIT. La dose moyenne reçue par les patients qui ont développé une AIT est de 295 g/m² tandis qu'elle est de 65 g/m² pour les patients avec une AIH et de 43,75 g/m² pour les patients en euthyroïdie. Trois quarts des patients avec une AIT ont reçu une dose d'amiodarone supérieure à 100 g/m² (Figure 11).

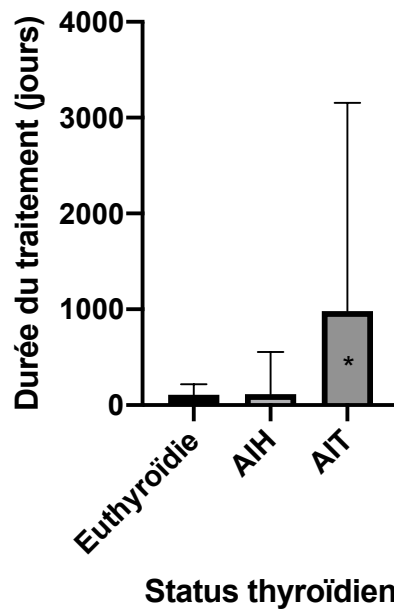
Utilisation de doses de charge

Les patients du groupe en euthyroïdie et les patients du groupe en hypothyroïdie ont en moyenne reçu deux doses de charge lors de leur traitement par amiodarone. Les patients du groupe en hyperthyroïdie ont en moyenne reçu 5 doses de charge lors de leur traitement par amiodarone. Trois quarts des patients avec une AIT ont reçu plus de trois doses de charge (Figure 12).

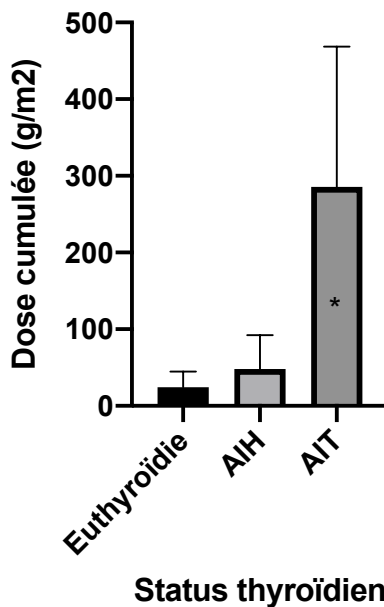
Status thyroïdien en fonction de l'âge



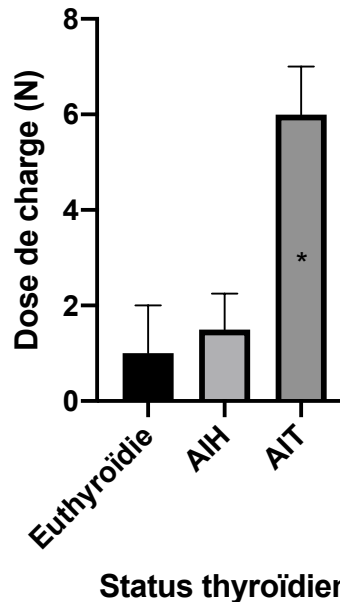
Status thyroïdien en fonction de la durée du traitement par amiodarone



Status thyroïdien en fonction de la dose cumulée d'amiodarone



Status thyroïdien en fonction du nombre de dose de charge



Figures 9- 10- 11- 9 : Comparaison du status thyroïdien en fonction de l'âge, de la durée du traitement, de la dose cumulée et du nombre de dose de charge. Les diagrammes expriment la moyenne lorsque la distribution est normale et la médiane dans les autres cas. Les moustaches expriment la déviation standard lorsque la distribution est normale et l'écart interquartile (P25%-P75%) dans les autres cas. Les données qui diffèrent de manière statistiquement significatives sont signalées par une astérisque.

Modèle de prédiction

Analyse univariée

Une analyse univariée a été réalisée pour chacune des quatre variables ci-dessus. Toutes présentaient une P-valeur < 0,005. Elles ont donc été utilisées pour le modèle de régression multivariée.

Tableau 3: Prédicteurs du développement d'une hyperthyroïdie dans une analyse univariée

	OR	IC 95%	P-value
Âge	1.18	1.04-1.33	0.0123
Dose cumulée	1.01	1.01-1.02	<0.001
Dose de charge	1.45	1.16-1.81	0.010
Durée de traitement	1.00	1.00-1.00	<0.001

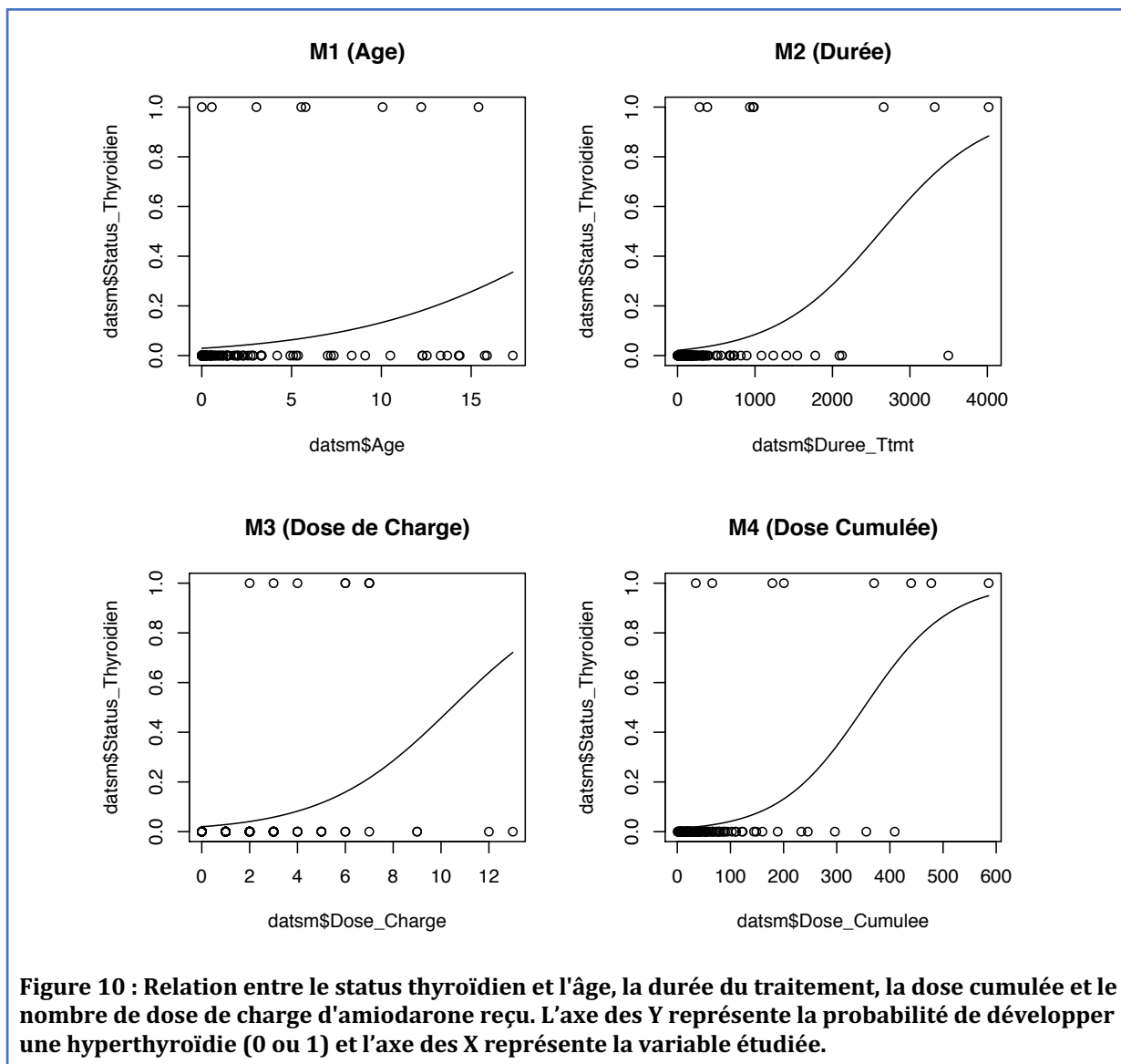


Figure 10 : Relation entre le status thyroïdien et l'âge, la durée du traitement, la dose cumulée et le nombre de dose de charge d'amiodarone reçu. L'axe des Y représente la probabilité de développer une hyperthyroïdie (0 ou 1) et l'axe des X représente la variable étudiée.

Analyse multivariée et modèle de prédiction

Dans le modèle de régression multivariée, chaque covariable a un effet statistiquement significatif hormis la durée du traitement.

Tableau 4 : Prédicteurs du développement d'une hyperthyroïdie dans le modèle multivarié

	OR	IC 95%	P-value	Valeur estimée
Âge	1.21	1.00-1.47	0.052	0.191
Dose cumulée	1.02	1.00-1.05	0.036	0.027
Dose de charge	1.45	1.05-1.99	0.021	0.371
Durée de traitement	0.99	0.99-1.00	0.234	-0.002
Constante (intercept)			<0.001	-7.142

L'équation qui nait du modèle de régression multivariée est la suivante :

$$\frac{P(AIT)}{P(No AIT)} = e^{-7.142 + 0.191 * age + 0.027 * cumulative\ dose + 0.371 * loading\ dose - 0.002 * treatment\ duration}$$

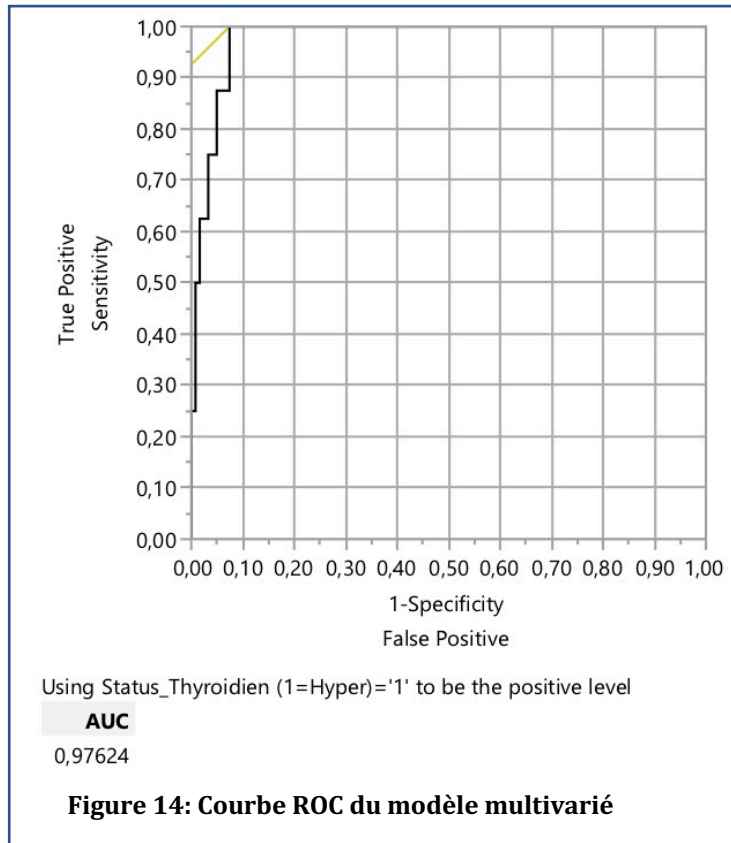
Avec P = probabilité, e = nombre d'Euler, âge en années, dose en g/m² et durée en jours.

Cette équation nous donne un résultat binaire : 1 si le modèle prédit un développement d'AIT, 0 si le modèle prédit qu'il n'y aura pas d'AIT.

Si l'on applique notre modèle de prédiction de l'AIT à la population de l'étude (Tableau 5), la moitié des AIT observées ne sont pas prédites par le modèle (Se = 50%) mais la grande majorité des euthyroïdies ou des AIH sont correctement prédites (Sp= 98,3%). La sensibilité et la spécificité du modèle sont exprimées par la courbe ROC et son aire sous la courbe (AUC :0,97624) (Figure 14). La valeur prédictive positive est de 66,7% et la valeur prédictive négative est de 96,7%.

Tableau 5: Matrice de confusion tirée du modèle de régression multivariée

Status thyroïdien		Prédit	
		AIT	Euthyroïdie ou AIH
Observé	AIT	4	4
	Euthyroïdie ou AIH	2	119



Discussion

Synthèse des résultats obtenus

Vingt-trois pour cent des enfants traités par amiodarone ont développé une dysthyroïdie, dont 18% une AIH et 5% une AIT.

Nous avons mis en évidence que le développement d'une AIT survient plus fréquemment lorsque les patients sont plus âgés (surtout après un an¹) et qu'ils reçoivent un traitement prolongé (surtout plus d'un an et demi) et plus dosé (surtout plus de 100 g/m²), ainsi que lorsqu'un grand nombre de doses de charge a été administré (surtout plus de trois). Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre le groupe des patients euthyroïdiens et celui des patients ayant présenté une AIH.

Le sexe du patient, son BMI, la présence de malformation cardiaque ou de maladie thyroïdienne sous-jacente et l'indication thérapeutique ne semblent pas influencer la fonction thyroïdienne.

Nous avons développé un modèle de prédiction du développement d'une hyperthyroïdie à partir de ces quatre paramètres.

Comparaison des résultats obtenus avec les données de la littérature

Fréquence des dysthyroïdies causées par l'amiodarone

Selon notre étude, la fréquence de dysthyroïdie lors du traitement par amiodarone chez l'enfant est de 23%. Dans la littérature, deux tendances s'opposent : trois études rétrospectives montrent une proportion de dysthyroïdie nettement moindre (inférieure à 10%) [13, 15, 16] et une étude prospective, celle de Costigan et Holland, indique une fréquence de dysthyroïdie de 22% [17]. Notre étude vient donc soutenir les résultats de cette dernière. Cela correspond également à la fréquence de développement d'une dysthyroïdie chez l'adulte [5].

Selon nos résultats, il y a trois fois plus d'AIH que d'AIT. Costigan et Holland ont obtenu des résultats similaires [17]. Chez l'adulte, le type de dysthyroïdie développé est influencé par la région géographique [5] : l'AIH serait plus fréquente dans les régions

¹ Les valeurs mentionnées entre parenthèses sont les valeurs du 25^e percentile, c'est-à-dire que 75% des patients se trouvent au-dessus de ces valeurs.

avec un apport suffisant en iode (2/3 d'AIH pour 1/3 d'AIT) tandis que l'AIT serait plus fréquente dans les régions carencées en iode (3/4 d'AIT pour ¼ d'AIH). La Belgique étant considérée comme une région avec une carence modérée en iode (Annexe 1) et sa superficie étant limitée, le risque d'AIT et d'AIH chez l'adulte est probablement équilibré.

Facteurs favorisant le développement d'une dysthyroïdie

Si l'adulte développe autant d'AIH que d'AIT alors que l'enfant développe trois fois plus d'AIH que d'AIT, le développement d'une AIT est moins fréquent chez l'enfant que chez l'adulte. Nous avons toutefois mis en évidence que les AIT surviennent plus fréquemment chez les enfants plus âgés. Une hypothèse explicative pourrait être que plus l'enfant avance en âge, plus il se rapproche de la situation adulte et plus il développe d'AIT.

Chez l'adulte, le sexe est un facteur influençant le type de dysthyroïdie causée par amiodarone : il y a plus d'AIH chez la femme et d'AIT chez l'homme [5]. C'est un facteur que nous n'avons pas pu mettre en évidence dans notre étude exclusivement pédiatrique.

Hypothèses

Au regard de ce que nous avons appris dans la littérature à propos des mécanismes moléculaires des dysthyroïdies causées par l'amiodarone, des hypothèses naissent pour expliquer les facteurs favorisant l'apparition d'une AIT.

En effet, les AIT de type 2, qui représentent la majorité des AIT [18], sont caractérisées par le développement d'une thyroïdite causée par la cytotoxicité de l'amiodarone [8]. Il est facilement concevable que cette cytotoxicité soit d'autant plus importante que la concentration sanguine d'amiodarone est élevée, et donc que la dose cumulée d'amiodarone est grande, que le traitement est long et que les doses de charges sont nombreuses.

L'impact de l'âge sur le développement d'une AIT peut également être expliqué par la concentration sanguine en amiodarone. Plusieurs études suggèrent que l'amiodarone est métabolisée plus rapidement chez l'enfant que chez l'adulte :

- Des dosages sériques d'amiodarone ont montré que la concentration sanguine en amiodarone tend à augmenter avec l'âge [19].

- La demi-vie de l'amiodarone chez l'enfant a été calculée entre 6.9 et 11.4 jours, contre 100 jours chez l'adulte [19].
- Les enfants ont moins de tissu adipeux que les adultes, l'amiodarone s'y accumule moins et est plus rapidement métabolisée [15].
- L'efficacité de l'amiodarone après l'arrêt du traitement dure quelques semaines chez l'enfant tandis qu'elle dure plusieurs mois chez l'adulte [20]

Par conséquent, la concentration sanguine en amiodarone augmente avec l'âge. Selon notre hypothèse, la cytotoxicité serait plus importante et cela expliquerait le développement d'AIT avec l'âge.

Limites et biais de l'étude

Notre étude est une étude rétrospective sur dossiers de patients suivis en cardiologie pédiatrique aux CUSL à Bruxelles. La méthodologie de l'étude mène à certaines imprécisions.

D'une part, l'échantillon ne représente les patients que d'un seul hôpital. Il y a donc un biais de recrutement. Ce biais est néanmoins limité par le référencement important aux CUSL vu leur contexte géographique en Belgique et l'étendue du Réseau Santé Louvain.

D'autre part, le status iodé des patients n'a pas été évalué, or il impacte à la fois le développement d'une dysthyroïdie mais aussi le type de dysthyroïdie (AIT ou AIH) développé.

En outre, le design rétrospectif de l'étude nous impose ses limites en termes d'enregistrement des données de la fonction thyroïdienne et des doses de médication prescrites. Dans 87% des cas, il n'y a pas eu de dosage biologique des paramètres thyroïdiens avant le début du traitement par amiodarone. Le délai entre le début du traitement par amiodarone et le dernier dosage biologique des paramètres thyroïdien est inférieur à un mois dans 60% des cas. Sachant que, selon nos résultats, 40% des dysthyroïdies apparaissent après 1 mois de traitement, il est possible que nous ayons sous-estimé le nombre de dysthyroïdie.

Enfin, il y a de nombreuses données manquantes qui pourraient ajouter plus de consistance à notre analyse. Par exemple, la présence d'une maladie thyroïdienne préexistante est rarement exclue de façon formelle avant l'introduction du traitement anti-arythmique. Cependant, la prévalence des pathologies thyroïdiennes chez l'enfant

est faible : les deux pathologies les plus courantes² sont la thyroïdite d'Hashimoto (prévalence de 1,2%) et la maladie de Basedow (incidence de 0,8/100 000 enfants /an) [21].

Fiabilité et utilité du modèle de prédiction

Notre modèle de prédiction d'une hyperthyroïdie lors d'un traitement par amiodarone a de bons paramètres statistiques du point de vue de sa spécificité et de sa valeur prédictive négative mais il ne se base que les huit cas d'AIT de l'étude : c'est sa faiblesse. Néanmoins, il peut être utile en pratique clinique. D'une part, l'AIT est la dysthyroïdie cruciale à connaître pour le clinicien car elle nécessite souvent un arrêt de l'amiodarone. D'autre part, notre modèle a une grande valeur prédictive négative. Si le test indique une probabilité non nulle de développer une hyperthyroïdie, le clinicien doit redoubler d'attention car il est très probable que le patient développe une AIT au cours de son traitement.

Nouvelles pistes de recherche

Il peut être étonnant de constater qu'aucune variable statistiquement significative n'ait pu être mise en évidence dans le groupe des patients en hypothyroïdie. Cela peut s'expliquer soit par une réelle absence de différence, soit par une différence faible nécessitant un plus grand nombre de cas étudié pour être démontrée.

Un plus grand échantillon permettrait également de valider notre modèle de prédiction du développement d'une AIT lors d'un traitement par amiodarone.

Une étude prospective s'avèrerait utile afin de préciser et de confirmer les résultats. Nous pourrions ainsi disposer de données complètes et précises, notamment à propos de la fonction thyroïdienne de départ, car il est important de pouvoir discriminer les dysthyroïdies liées à l'amiodarone de celles liées à des pathologies de la thyroïde retrouvées dès le plus jeune âge (thyroïdite d'Hashimoto, maladie de Graves-Basedow). Cela nous permettrait également d'avoir un suivi de la fonction thyroïdienne systématisé dans le temps. Par exemple, un dosage biologique des paramètres thyroïdiens pourrait être réalisé deux semaines et trois mois après l'introduction du traitement, puis en fonction du suivi clinique rapproché et axé sur les symptômes

² Hormis l'hypothyroïdie congénitale (prévalence = 0,025%) déjà diagnostiquée par le test de Guthrie.

thyroïdiens que le patient pourrait présenter, en gardant en mémoire que 40% des dysthyroïdies apparaîtraient après un mois de traitement. Nous pourrions également étudier la réversibilité des dysthyroïdies après l'arrêt de l'amiodarone.

Conclusion

Notre étude rétrospective a analysé l'impact d'un traitement par amiodarone sur la fonction thyroïdienne de 152 patients âgés de moins de 18 ans.

Nous avons mis en évidence que 23% des patients développent une dysthyroïdie, ce qui est semblable aux observations menées chez l'adulte.

Dans notre étude, trois fois plus d'enfants ont développé une AIH qu'une AIT. Néanmoins, plus l'enfant vieillit, plus il développe d'AIT, se rapprochant alors de la situation chez l'adulte.

Une relation statistiquement significative a été établie entre le développement d'une AIT chez les enfants plus âgés (plus d'un an) qui reçoivent un traitement plus long (plus d'un an et demi), plus dosé (plus de 100 g/m²), et avec l'administration de plusieurs doses de charge (plus de 3). Cela peut s'expliquer par la majoration de la cytotoxicité de la molécule de l'amiodarone lorsque sa concentration sanguine est élevée.

En résumé, dans la pratique médicale, nous devons donc être attentif à la fonction thyroïdienne des enfants traités par amiodarone car plus d'un sur cinq développera une dysthyroïdie. Les enfants sous amiodarone requièrent un suivi consciencieux et systématique par anamnèse et dosage biologique des paramètres thyroïdiens. Il faut être particulièrement attentif aux enfants plus âgés recevant un traitement largement dosé sur du long terme avec un grand nombre de doses de charge administré car ils sont à risque de développer une AIT. Or, les AIT sont les dysthyroïdies les plus délicates à prendre en charge. Le modèle de prédiction que nous avons développé peut être utile pour le clinicien, surtout s'il obtient un résultat non nul.

Un plus grand échantillon permettrait de confirmer et de préciser notre modèle de prédiction. De plus, une étude prospective sur le sujet pourrait amener plusieurs éclaircissements, notamment à propos de la fonction thyroïdienne de départ et sur la réversibilité des dysthyroïdies après l'arrêt du traitement par amiodarone.

Bibliographie

- [1] V. Williams. Classification of antidysrhythmic drugs. *Pharmacology & therapeutics*. Part B: General & systematic pharmacology. 1975; 1 :115-38.
- [2] F. AFMPS, "Amiodarone, usage humain," 04 08 2018. [Online]. Available: <http://notices.fagg-afmps.be/?localeValue=fr>.
- [3] S. Basaria, D.S. Cooper. Amiodarone and the thyroid. *The American Journal of Medicine*. 2005; 118: 706-714.
- [4] A.M. Leung, L.E. Braverlan. Iodine-induced thyroid dysfunction. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012; 19: 414-419.
- [5] V Maby-Mottet, D. Ollo, P. Meyer, Amiodarone et thyroïde. *Revue médicale Suisse*. 2012; 8: 2175- 2180.
- [6] T. Di Matola, F. D'Ascoli, G. Fenzi, et al. Amiodarone induces cytochrome c release and apoptosis through an iodine-independent mechanism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 (Nov); 85 (11): 4323-4330.
- [7] J. Cohen-Lehman, P. Dahl, S. Danzi, et. al. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nature Review Endocrinology*. 2010 (Jan); 6: 34-41.
- [8] L. Bartalena, S. Brogioni, L. Grasso, et al. Interleukin 6: A Marker of Thyroid-Destructive Processes? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1994 (Nov); 79: 1424-1427.
- [9] T. A. Macedo, M.C. Chammas, P.T. Jorge, et al. Differentiation Between the Two Types of Amiodarone-Associated Thyrotoxicosis Using Duplex and Amplitude Doppler Sonography. *Acta Radiologica*. 2007 (May); 4: 412-421.
- [10] M. Piga, MC. Cocco, A. Serra, et al. The usefulness of ^{99m}Tc-sestaMIBI thyroid scan in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159: 423-429.
- [11] B. Kakavand, T.G. Di Sessa. Unusual Amiodarone Toxicity in a Child. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2008; 13 (2): 93- 95.
- [12] J.P. Saul, W.A. Scott, S. Brown, et al. Intravenous Amiodarone for Incessant Tachyarrhythmias in Children. A randomized, double-blind, antiarrhythmic drug trial. *Circulation*. 2005; 112: 3470-3477.
- [13] P. Guccione, T. Paul, A. Garson. Long-Term Follow Up of Amiodarone Therapy in the Young: Continued Efficacy, Unimpaired Growth, Moderate Side Effects. *Journal of American College of Cardiology*. 1990 (April); 15 (5): 1118-1124.
- [14] J.M. Herre, B.A. Ross. Amiodarone in Children: Borrowing from the Future? *Journal of American College of Cardiology*. 1990; 15: 1125-1126.
- [15] P. Coumel, J. Fidelle. Amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias in children: one hundred thirty-five cases. *The American Heart Journal*. 1980; 100 (6): 1063- 1069.
- [16] A. Garson, P.C. Gillette, P. McVey, et al. Amiodarone Treatment of Critical Arrhythmias in Children and Young Adults. *Journal of American College of Cardiology*. 1984 (Octobre); 4 (4): 749-755.
- [17] C.C. Costigan, F.J. Holland, D. Daneman, et al. Amiodarone Therapy Effects on Childhood Thyroid Function. *Pediatrics*. 1986; 77: 703-708.
- [18] G. S. Collins, J.B. Reitsma, D.G. Altman, et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *BMJ*. 2014; 350: g7594.
- [19] J.P. Saul, W.A. Scott, S. Brown, et al. Intravenous Amiodarone for Incessant Tachyarrhythmias in Children. A randomized, double-blind, antiarrhythmic drug trial. *Circulation*. 2005; 112: 3470-3477.

[20] R. Charlier, G. Deltour. Correction des arythmies expérimentales par l'amiodarone. *Journal de Pharmacologie*. 1970; 1: 34-41.

[21] F. Phan-Hug, G. Theintz. Les maladies auto-immunes de la glande thyroïde chez l'enfant. *Revue Médicale Suisse*. 2007; 3.

Annexes

Annexe 1 : l'apport en iode selon les régions du monde

Degree of public health significance of iodine nutrition based on median urinary iodine: 1993-2006

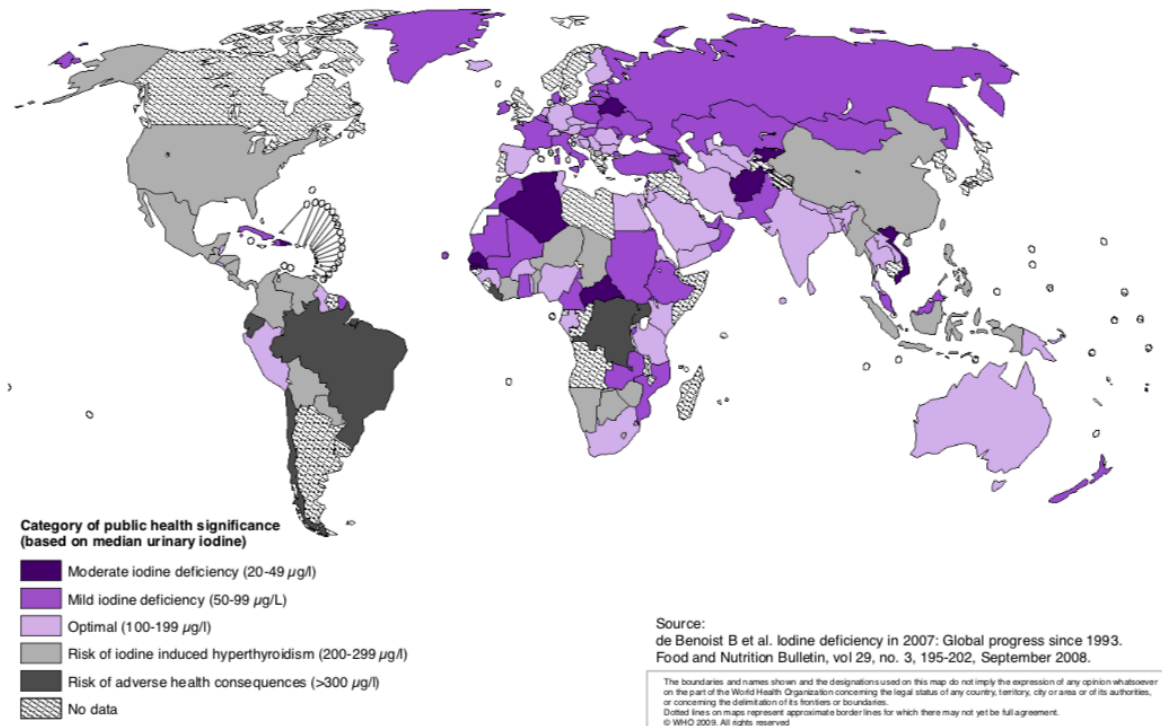


Table des matières

Résumé (FR)	2
Résumé (ENG)	3
Remerciements	4
Liste des abréviations	5
Introduction	6
Contexte	6
Mécanisme moléculaire des dysthyroïdies causées par l’amiodarone	6
Particularités pédiatriques des dysthyroïdies causées par l’amiodarone	10
État des connaissances actuelles	11
Objectifs	13
Matériel et méthodes	14
Sélection des patients	14
Collecte des données	14
Analyses statistiques	16
Comité d’éthique	17
Résultats	18
Caractéristiques de la série	18
Caractéristiques des patients.....	18
Modalités du traitement.....	19
Fonction thyroïdienne	19
Comparaison des caractéristiques selon le status thyroïdien	21
Âge au début du traitement	21
Dose cumulée d’amiodarone.....	21
Durée du traitement par amiodarone	21
Utilisation de doses de charge.....	22
Modèle de prédiction	24
Analyse univariée.....	24
Analyse multivariée et modèle de prédiction.....	25
Discussion	27
Synthèse des résultats obtenus	27
Comparaison des résultats obtenus avec les données de la littérature	27
Fréquence des dysthyroïdies causées par l’amiodarone	27
Facteurs favorisant le développement d’une dysthyroïdie	28
Hypothèses	28
Limites et biais de l’étude	29
Fiabilité et utilité du modèle de prédiction	30
Nouvelles pistes de recherche	30

Conclusion	31
Bibliographie	32
Annexes.....	34
Annexe 1 : l'apport en iode selon les régions du monde.....	34

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN
Faculté de médecine et médecine dentaire

Avenue Mounier, 50 bte B1.50.04, 1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique | www.uclouvain.be/mede