

Prise en charge en réanimation du coma myxœdémateux et des formes graves de thyrotoxicose

Management of myxedema coma and severe thyrotoxicosis in the intensive care unit

P. Chanson · C. Richard

Reçu le 27 juillet 2012 ; accepté le 7 octobre 2012
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

Résumé L'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie, habituellement bénignes, peuvent parfois revêtir des aspects sévères justifiant le recours à la réanimation. Le coma myxœdémateux, très souvent en relation avec une mauvaise observance du traitement substitutif dans le cadre d'une hypothyroïdie chronique connue, est marqué par un coma avec hypothermie, bradycardie et troubles respiratoires. Le dosage des hormones thyroïdiennes confirme alors le diagnostic. Le traitement doit être rapide et repose sur l'administration intraveineuse d'hormones thyroïdiennes et les mesures générales de réanimation incluant le réchauffement et la ventilation. Son pronostic s'est amélioré mais reste encore lourd avec une mortalité de 50 %. Les formes graves de thyrotoxicose conduisant en réanimation sont plus souvent maintenant les hyperthyroïdies survenant dans un contexte de surcharge iodée (du fait de la fréquence de prescription de l'amiodarone sur une cardiopathie sous-jacente) que les classiques crises aiguës thyrotoxiques (CAT). Le traitement de la CAT par antithyroïdiens de synthèse (ATS), corticothérapie et bêtabloquants est généralement suffisant, évitant le

recours aux mesures d'exception comme les échanges plasmatiques ou la thyroïdectomie. Le pronostic de la CAT reste sévère avec une mortalité de 20 %. Le diagnostic du mécanisme des hyperthyroïdies avec surcharge iodée (type 1 versus type 2) conditionne le traitement : traitement comparable à celui d'une CAT dans le cas du type 1 (hyperthyroïdie sous-jacente aggravée par la surcharge iodée) ; inefficacité des ATS et nécessité d'une corticothérapie à forte dose en cas de type 2 (hyperthyroïdie par « thyroïdite » destructrice induite par l'iode). Dans ce dernier cas, des données récentes indiquent que l'arrêt de l'amiodarone ne semble plus indispensable comme on le pensait autrefois.

Mots clés Coma myxœdémateux · Crise aiguë thyrotoxique · Hyperthyroïdie · Amiodarone · Urgence endocrinienne · Thyrotoxicose · Thyroïde

Abstract Hypothyroidism and hyperthyroidism, generally benign conditions, may result in severe features leading to patient admission to the intensive care unit (ICU). Myxedema coma, generally related to the non-compliance with replacement therapy in a patient with chronic hypothyroidism, is characterized by coma associated with hypothermia, bradycardia, and respiratory failure. Thyroid hormone measurement allows the diagnosis. Protocols with rapid intravenous administration of high doses of thyroid hormones, together with warming and mechanical ventilation, have improved the prognosis which remains severe with 50% mortality rate. Nowadays, severe forms of thyrotoxicosis admitted to the ICU are more frequently amiodarone-associated thyrotoxicosis (whose severity is related to the presence of underlying cardiac diseases) than classic thyroid storms. Treatment of thyroid storm with antithyroid drugs, corticoids, and beta-blockers is generally effective and allows avoiding the need for plasma exchange or emergency thyroidectomy. Prognosis of thyroid storm has improved but remains severe with 20% mortality rate. Diagnosis of the mechanism of amiodarone-induced thyrotoxicosis (type 1

P. Chanson (✉)
Service d'endocrinologie et des maladies de la reproduction,
hôpitaux universitaires Paris-Sud,
Assistance publique-Hôpitaux de Paris, France
e-mail : philippe.chanson@bct.aphp.fr

C. Richard
Service de réanimation médicale,
hôpitaux universitaires Paris-Sud,
Assistance publique-Hôpitaux de Paris,
F-94275 Le Kremlin-Bicêtre, France

P. Chanson · C. Richard
Faculté de médecine, université Paris-Sud-XI,
F-94276 Le Kremlin-Bicêtre, France

P. Chanson
Inserm U693, France

C. Richard
EA 4533, université Paris Sud-XI, France

versus type 2) is crucial for treatment. In type 1 (latent pre-existing hyperthyroidism worsened by iodine excess), treatment is similar to the one proposed for thyroid storm; in type 2 (thyrotoxicosis related to amiodarone-induced destructive thyroiditis), antithyroid drugs are ineffective and treatment relies on corticoids at high doses. However, in these cases, interruption of amiodarone may not be mandatory.

Keywords Myxedema coma · Thyroid storm · Hyperthyroidism · Amiodarone · Endocrine emergency · Thyrotoxicosis · Thyroid

Introduction

Les pathologies thyroïdiennes sont généralement bénignes. Rarement, elles prennent une forme grave conduisant le patient en réanimation. Le pronostic du coma myxœdémateux et de la crise aiguë thyrotoxique (CAT) s'est amélioré mais reste sévère. Les hyperthyroïdies associées au traitement par l'amiodarone peuvent aussi évoluer de manière péjorative impliquant un recours aux soins intensifs. Une bonne connaissance de leur mécanisme est indispensable à la qualité de la prise en charge, ce d'autant que les idées ont évolué quant à l'interruption de l'amiodarone (autrefois obligatoire) et qui est maintenant beaucoup plus discutée. Cet article vise à rappeler les principales causes des dysthyroïdies graves, les critères diagnostiques cliniques et paracliniques de celles-ci ainsi que leur prise en charge thérapeutique.

Coma myxœdémateux

Complication rare d'une pathologie très fréquente, le coma myxœdémateux résulte toujours de la décompensation d'une hypothyroïdie ancienne méconnue ou négligée, précipitée par une exposition prolongée au froid, la prise de sédatifs, la mauvaise observance du traitement par les hormones thyroïdiennes ou une infection intercurrente (présente dans près de trois quarts des cas) [1,2].

Diagnostic clinique et paraclinique

Le début est progressif, marqué par la survenue de troubles de conscience à type de torpeur, de somnolence, d'obnubilation chez un patient, généralement une femme, âgé. Le diagnostic est évoqué cliniquement [1–8]. Le coma est calme, hypotonique, le plus souvent profond, parfois limité à une confusion et sans signes de localisation neurologique. Les réflexes tendineux sont diminués, voire abolis. Des crises comitiales ont été rapportées dans un quart des cas. L'électroencéphalogramme (EEG), lorsqu'il est réalisé, montre un ralentissement global avec des ondes delta-symétriques. Des facteurs précipitants sont parfois trouvés :

l'exposition au froid, expliquant la fréquence accrue de cette complication les mois d'hiver, une infection bronchopulmonaire ou urinaire, un accident aigu (accident vasculaire cérébral, syndrome coronarien aigu) et/ou des facteurs iatrogènes (prescription de sédatifs, de diurétiques, anesthésie générale). Trois signes associés à ce coma orientent le diagnostic vers l'origine thyroïdienne : l'hypothermie, la bradycardie et les manifestations respiratoires.

L'hypothermie est présente dans plus de 80 % des cas. Elle peut être extrêmement profonde. Habituellement, la température atteint 32 à 35 °C. Typiquement, la peau est froide et sèche, « cadavérique », dépourvue du moindre frisson. La coexistence d'une infection peut normaliser, voire élever discrètement la température.

La bradycardie est constante et s'accompagne habituellement d'une hypertension artérielle à prédominance diastolique avec réduction de la pression pulsée en raison de l'augmentation chronique des résistances artérielles systémiques. La bradycardie est associée, dans la moitié des cas, à une cardiomégalie, rarement en rapport avec une cardiomyopathie dilatée, mais le plus souvent liée à un épanchement péricardique. La dysfonction ventriculaire gauche, objectivée par l'échocardiographie est fréquente. L'hypothermie est à l'origine d'une dysfonction diastolique, source potentielle de troubles du rythme ventriculaire. Une hypovolémie est souvent associée, responsable d'une diminution du retour veineux et du volume d'éjection systolique qui majore la baisse du débit cardiaque, induite par la bradycardie. En pratique, cet effondrement du débit cardiaque parfois associé à une hypotension artérielle est parfaitement toléré, ne représentant sans doute qu'un mécanisme d'adaptation physiologique à une situation de réduction majeure des besoins en oxygène en raison de l'effondrement de tous les processus métaboliques. Ce tableau hémodynamique ne nécessite aucune thérapeutique inotrope, délétère sur un myocarde hypotherme et peu compliant. Il est habituel de dépister, à l'échocardiographie, un épanchement péricardique dont il faut évaluer le caractère compressif (exceptionnel). Il explique les fréquents troubles de la repolarisation ventriculaire diffus et non spécifiques sur l'électrocardiogramme (ECG). L'hypothermie peut également favoriser l'apparition d'une onde J à l'ECG.

Les manifestations respiratoires sont souvent au premier plan : bradypnée (5 à 10 /min), parfois marquée par des pauses respiratoires. L'hypoventilation alvéolaire, responsable d'une hypoxie et d'une hypercapnie avec acidose respiratoire, est en rapport avec :

- l'obstacle sur les voies aériennes supérieures que représentent la macroglossie et l'infiltration de la filière laryngotrachéobronchique ;
- la limitation des mouvements respiratoires liée à la myopathie hypothyroïdienne et à l'infiltration de la paroi thoracique ;

- les possibles épanchements pleuraux et/ou péritonéaux ;
- une dépression de la commande respiratoire par myxœdème central ;
- une éventuelle infection bronchopulmonaire aggravée par l'encombrement bronchique.

Devant ce coma compliqué d'une hypothermie, d'une bradycardie et d'une hypoventilation alvéolaire, évocateur d'un coma myxœdémateux, le diagnostic d'hypothyroïdie est facile en présence d'éléments anamnestiques (ordonnances, cicatrice de thyroïdectomie, notion de traitement antérieur par l'iode radioactif, séquelles d'ophtalmopathie basedowienne, prise d'amiodarone, prise de lithium...). Sinon, c'est l'aspect clinique du patient, évocateur d'une

hypothyroïdie caricaturale (Fig. 1) qui confirme l'impression initiale : la peau est infiltrée, jaunâtre, sèche, froide ; la pilosité est raréfiée ; il existe un œdème palpébral, les œdèmes sont parfois généralisés, associés à une ascite, la contraction musculaire est ralentie (myotonie, réflexes ostéotendineux). Un iléus paralytique vient parfois compléter le tableau.

Le diagnostic est confirmé par les dosages hormonaux [9]. Les résultats des dosages thyroïdiens obtenus maintenant très rapidement grâce aux kits de dosage disponibles en routine confirment le diagnostic en montrant un abaissement de la thyroxine (T4), de la triiodothyronine (T3) et une élévation de la *thyroid stimulating hormone* (TSH).



Fig. 1 Patiente hospitalisée pour coma myxœdémateux : aspect de la patiente avant et après traitement

Anomalies biologiques

L'hyponatrémie est constante, souvent inférieure à 120 mmol/l, associée à une hypochlorémie et à une hypo-osmolalité plasmatique. La natriurèse est conservée. Il s'agit d'une hyponatrémie de dilution en rapport avec une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (ADH). Une anémie normochrome, normocytaire ou macrocytaire est constante. Une élévation des créatines-phosphokinases (CPK), de l'aldolase, des transaminases, des lactico-déshydrogénases (LDH) est parfois notée, de même qu'une hypoglycémie ou de minimes troubles de la coagulation parfois à l'origine de saignements cutanéomuqueux et en rapport avec une thrombopathie ou une maladie de Von-Willebrand acquise, réversible avec le retour à l'euthyroïdie [10].

Diagnostic différentiel

Hormones thyroïdiennes basses chez un patient dans le coma : le syndrome de basse T3

Le dosage des hormones thyroïdiennes chez tout patient dans le coma, plus généralement chez tout patient de réanimation, objective très fréquemment un abaissement des concentrations plasmatiques de T3 totale, de T3 libre, voire de T4 [11–13]. Ainsi, chez un patient comateux, la constatation d'une T3 basse, voire d'une T4 basse ne permet pas, à elle seule, le diagnostic de coma myxœdémateux. Si la TSH est élevée, et en présence de signes cliniques évocateurs, le diagnostic de coma myxœdémateux est probable. Si la TSH est normale, il s'agit, le plus souvent, d'un syndrome de basse T3. Il pourrait aussi s'agir d'une hypothyroïdie d'origine hypothalamohypophysaire... mais, dans cette situation, aux signes cliniques d'hypothyroïdie s'associent généralement ceux de l'insuffisance antéhypophysaire. Comme le coma myxœdémateux survient souvent chez une femme âgée, un moyen simple de vérifier l'origine hypophysaire est de doser les gonadotrophines, l'hormone folliculostimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH) : en cas d'insuffisance antéhypophysaire, la FSH sera basse, alors qu'elle sera élevée (témoignant d'une fonction hypophysaire normale) chez une femme ménopausée qui a un syndrome de basse T3.

Coma chez un patient hypothyroïdien

Chez un patient dans le coma, la présence d'une hypothyroïdie authentique ne signifie pas nécessairement qu'il s'agit d'un coma myxœdémateux. De nombreuses autres pathologies (accident vasculaire cérébral, respiratoire, toxique) peuvent être en cause. Chez de tels patients, seule la présence de signes cliniques d'hypothyroïdie profonde décrits plus haut peut faire retenir le diagnostic de coma myxœdémateux [14].

Traitement

Le traitement précoce du coma myxœdémateux réduit considérablement la mortalité [3,4,6–8,14–19]. Il doit être entrepris dès que le diagnostic est suspecté.

Assurer les fonctions vitales

• Ventilation

Il faut assurer la liberté des voies aériennes supérieures en tenant compte de la macroglossie fréquente chez ces patients. En cas de détresse respiratoire, l'intubation et la ventilation mécanique peuvent être nécessaires.

• Réchauffement

Il doit être lent, progressif et toujours passif. Un réchauffement trop rapide peut être à l'origine d'une insuffisance circulatoire aiguë secondaire à la vasoplégie en regard d'un myocarde encore hypotherme. Ce réchauffement peut aussi induire des troubles du rythme ventriculaire. Le patient sera donc simplement couvert, dans une pièce chauffée à 20–22°C.

• Prise en charge des manifestations cardiocirculatoires

La bradycardie doit être respectée puisqu'elle correspond à l'hypométabolisme en grande partie dépendant de l'hypothermie. Il n'y a aucune indication à l'administration de médicaments chronotropes comme l'isoprotérénol, ni à un entraînement électrosystolique. La correction progressive de l'hypothermie et l'administration d'hormones thyroïdiennes la corrigeront en quelques jours. La présence d'une hypotension artérielle accompagnée de manifestations d'insuffisance circulatoire (marbrures, oligurie, hyperlactatémie) fera évoquer l'existence d'une hypovolémie qu'il faut corriger par le remplissage vasculaire et non par les médicaments inotropes, dangereux, inefficaces et inutiles sur ce myocarde peu compliant. Si, malgré la correction de l'hypovolémie, les signes d'insuffisance circulatoire majeure et une hypotension artérielle persistent, un médicament vasoconstricteur comme la noradrénaline sera introduit. La surveillance hémodynamique de la pression artérielle sera assurée au mieux par la mise en place d'un cathéter artériel et celle de la fonction ventriculaire gauche par l'échocardiographie itérative.

Hormonothérapie thyroïdienne

Les modalités en sont encore discutées, car aucune étude contrôlée n'a été faite dans ce contexte. Le seul élément dont on dispose est l'amélioration de la survie des patients depuis que sont proposés des protocoles thérapeutiques avec administration précoce des hormones thyroïdiennes. Mais une

large part de l'amélioration de la survie, notée dans les séries récentes, revient aussi à l'amélioration globale de la prise en charge, en particulier en réanimation !

L'hormonothérapie thyroïdienne doit être vigoureuse. Le risque vital de cette complication dépasse largement les possibles effets délétères d'un traitement initial à forte dose. La T4 peut être administrée par voie veineuse ou par voie orale alors que la T3 n'est actuellement disponible en France que par voie orale. La T3 agit plus rapidement, mais les concentrations plasmatiques obtenues après administration orale sont plus fluctuantes. À l'inverse, la T4 a une durée de vie plus longue, et une seule administration quotidienne, même par voie veineuse, est possible. La T4 étant la principale source de T3 (par conversion périphérique), la concentration de T3 est stable. Enfin, la surveillance biologique est facilement réalisée en mesurant la T4 plasmatique. Cependant, aucune étude comparant ces deux modes d'hormonothérapie n'a été faite.

Les différents schémas proposés sont :

- le premier jour, administration de 200 à 500 µg d'hormones thyroïdiennes, soit sous forme de T3 (Cynomel[®]) 75 à 100 µg en trois prises per os, associée à de la T4 (Thyroxine[®]) 100 à 150 µg i.v., une seule injection bolus, soit sous forme de T4 seule 300 à 500 µg en i.v. bolus.
- les jours suivants, certains jugent l'administration ultérieure de T4 inutile pendant au moins une semaine quand une injection de 300 à 500 µg de T4 a été faite le premier jour, le stock de T4 de l'organisme étant ainsi largement renouvelé ; d'autres, tenant compte d'un éventuel, quoique théorique, risque de diminution de la conversion périphérique de T4 en T3 ou d'un catabolisme de la T4 par les polynucléaires en cas d'infection, préfèrent proposer l'administration quotidienne de T4 (100 µg par jour) par voie veineuse tant que le patient est dans le coma. Dès qu'une alimentation orale est possible, le relais est pris par voie orale (100 à 200 µg par jour en tenant compte de la biodisponibilité après administration digestive). Chez le sujet très âgé, surtout en cas d'antécédents cardiaques, de trop fortes doses de T4 (> 500 µg/j) pourraient être associées à un moins bon pronostic [20].

La surveillance hormonale porte sur la T4 et la TSH. En effet, la T3 peut rester basse (même si le traitement est efficace) s'il existe une maladie intercurrente sévère (« syndrome de basse T3 »). Le meilleur élément de surveillance est le dosage de TSH. Avec ce type de traitement, la TSH s'abaisse dès la 24^e heure, mais elle mettra plusieurs jours à se normaliser.

Corticothérapie

De l'hydrocortisone est administrée dès la phase aiguë, sous forme d'hémisuccinate d'hydrocortisone à la dose de 50 à

100 mg toutes les huit heures par voie veineuse jusqu'à ce qu'un relais oral soit possible, dans l'hypothèse d'une possible insuffisance surrénale associée (polyendocrinopathie auto-immune ou panhypopituitarisme). Avant le début du traitement, du sang est prélevé pour dosage ultérieur du cortisol et de l'adrénocorticotrophine (ACTH). Le traitement est interrompu si la cortisolémie est normale ou a fortiori élevée.

Prise en charge de l'hyponatrémie

La correction rapide de l'hyponatrémie, qui s'est souvent installée sur une longue période est inutile, voire dangereuse. En cas d'hyponatrémie très profonde et symptomatique (état de mal convulsif), l'administration de sérum salé est recommandée. Dans ces situations, le mécanisme de la simple sécrétion inappropriée d'ADH n'est plus en mesure d'expliquer à lui seul l'hyponatrémie.

Facteurs pronostiques

Dans les séries les plus récentes, près de la moitié des patients présentant un coma myxœdémateux continuent de décéder malgré leur prise en charge en réanimation [2,21]. Certes, le pronostic s'est amélioré (autrefois 80 % des patients décédaient), probablement du fait d'une meilleure connaissance de la pathologie amenant plus vite au diagnostic et à la prise en charge. Les causes de décès sont le sepsis, les hémorragies digestives hautes et la défaillance respiratoire. La profondeur des troubles de conscience et la gravité du tableau clinique conditionnent le pronostic [19]. Les facteurs de mauvais pronostic sont la non-observance du traitement par les hormones thyroïdiennes quand l'hypothyroïdie était connue, la présence d'une hypotension et d'une bradycardie sévère à l'arrivée, la nécessité d'une ventilation mécanique, la mauvaise réponse de l'hypothermie au réchauffement, le sepsis, la prise de sédatifs ; les scores de gravité (score de Glasgow, score APACHE II) mais surtout le SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment), score de défaillance d'organe dans le sepsis sont très prédictifs d'un pronostic défavorable [2].

Formes graves des hyperthyroïdies

La gravité de l'hyperthyroïdie dépend autant du terrain sur laquelle elle survient (sujet âgé, insuffisant cardiaque ou coronarien) que de l'importance de l'hypersécrétion hormonale. La tolérance d'une hyperthyroïdie varie d'un sujet à l'autre. La définition d'une hyperthyroïdie grave n'est donc pas biologique, mais clinique. Les formes graves peuvent révéler ou, au contraire, survenir à n'importe quel moment de l'évolution d'une hyperthyroïdie connue. Elles peuvent s'observer quelle que soit l'étiologie de l'hyperthyroïdie.

Autrefois, les hyperthyroïdies graves étaient essentiellement représentées par la CAT déclenchée par le traitement chirurgical d'une maladie de Basedow insuffisamment préparée. Aujourd'hui, ce sont surtout les goîtres nodulaires toxiques (du fait de leur survenue fréquente chez le sujet âgé) ou surtout les hyperthyroïdies dans un contexte de surcharge iodée (du fait de la fréquence de prescription de l'amiodarone et de la présence d'une cardiopathie sous-jacente) qui sont à l'origine de la majorité des hyperthyroïdies graves.

Diagnostic clinique et paraclinique

CAT

Il s'agit d'une complication rare (incidence annuelle de 0,2/100 000 dans une large enquête menée au Japon), mais dont le pronostic reste sévère puisque la mortalité est d'environ 10 %.

• Circonstances de survenue

Lorsqu'elle révèle la maladie, la CAT pose un problème diagnostique difficile. Mais, le plus souvent, l'hyperthyroïdie est connue (il s'agit généralement d'une maladie de Basedow), et la CAT peut survenir dans diverses situations [4,22–27] :

- absence de traitement ;
- traitement par antithyroïdiens de synthèse (ATS) mais à doses insuffisantes ou arrêté prématurément ou de manière intempestive (par exemple à l'occasion d'une hospitalisation, d'une intervention intercurrente ou d'une banale allergie cutanée aux ATS) ;
- préparation médicale à la chirurgie thyroïdienne insuffisante : la CAT survient dans les 4 à 16 heures postopératoires ;
- stress opératoire (quelle que soit l'intervention), traumatisme, sepsis, accouchement et post-partum, accident coronarien aigu, embolie pulmonaire, acidocétose diabétique ;
- traitements, comme l'iode lui-même ou l'halopéridol ;
- traitement par l'iode radioactif : la CAT survient alors dans les jours suivant l'administration ;
- intoxication par des doses massives d'hormones thyroïdiennes.

Le mécanisme exact de déclenchement de la CAT reste inconnu même si certaines de ces situations conduisent à la libération brutale d'une quantité importante d'hormones thyroïdiennes dans l'organisme. En effet, la majoration de l'hyperthyroïdie biologique (en particulier de la T3) n'est pas systématiquement observée, et les concentrations plasmatiques d'hormones thyroïdiennes peuvent être analogues à celles observées au cours d'une hyperthyroïdie « habi-

tuelle ». Actuellement, le facteur favorisant le plus fréquemment rencontré est l'infection..., d'autant que le diagnostic d'une fièvre et d'une tachycardie peut faire hésiter entre l'effet de l'hyperthyroïdie et celui de l'infection !

• Éléments du diagnostic

Le début est brutal et le tableau clinique associé :

- tachycardie constante, sinusale ou supraventriculaire, parfois associée (40 % des cas environ) à des signes d'insuffisance cardiaque, le plus souvent globale, à débit cardiaque élevé. En l'absence de cardiopathie ischémique associée (éliminée par une absence d'élévation de la troponine), l'ECG peut révéler des troubles diffus de la repolarisation ventriculaire sous forme de sus-décalage de ST ou d'inversion de l'onde T, fluctuants et réversibles. L'ECG permet de préciser le type de la tachycardie, sinusale ou auriculaire (arythmie complète par fibrillation auriculaire observée dans un tiers des cas) ;
- fièvre, dans deux tiers des cas, pouvant atteindre 41 °C, voire plus. Elle s'accompagne de sueurs profuses participant à la déshydratation ;
- signes neuropsychiatriques dans deux cas sur trois. L'agitation peut être extrême ; un tableau psychiatrique de délire ou d'accès maniaque peut également s'observer. Le tremblement est constant, au moins au début. Le tableau peut évoluer vers une forme « apathétique » où l'apathie et les troubles de conscience, voire le coma peuvent s'installer, rendant le diagnostic encore plus difficile [28]. Les atteintes myopathiques généralisées ou limitées, en particulier aux muscles pharyngés, responsables de troubles de déglutition, peuvent réaliser des tableaux trompeurs. Les CPK sont souvent élevées, ajoutant à la confusion ;
- signes abdominaux. Ils se voient dans plus de la moitié des cas : une diarrhée (30 %), des douleurs abdominales, des nausées avec vomissements... Une hépatomégalie ou un ictère (20 %) peuvent également être observés. L'élévation des transaminases et des phosphatases alcalines est fréquente.

• Le diagnostic de CAT est clinique

Une forte présomption de CAT suffit à mettre en route le traitement. En effet, en l'absence de diagnostic et de traitement, le pronostic vital est en jeu à court terme. Les dosages thyroïdiens ne doivent en aucun cas retarder la mise en route du traitement. Heureusement, les techniques employées actuellement permettent un dosage rapide en quelques heures de la T3 libre, de la T4 libre et de la TSH. Le plus souvent, la T4 et la T3 sont élevées, la TSH effondrée. Rarement, seule la T3 est élevée (T3-toxicose).

- Formes cliniques
- Les formes apathétiques pures sont plus fréquentes chez le sujet âgé : les troubles de conscience sont au premier plan et la fièvre souvent modérée ;
- les formes psychiatriques pures sont marquées par un tableau délirant ou maniaque aigu ;
- les formes cardiologiques pures se présentent comme la décompensation d'une insuffisance cardiaque congestive, à l'occasion d'un trouble du rythme résistant au traitement cardiologique conventionnel ou comme une insuffisance coronarienne avec crise subintrante résistant au traitement angineux habituel [29–32] ;
- à part : la paralysie thyrotoxique hypokaliémique périodique [33,34]. C'est une complication de l'hyperthyroïdie qui se voit exclusivement chez les sujets d'origine asiatique et se manifeste par une paralysie musculaire plus ou moins sévère en rapport avec une hypokaliémie profonde. Des mutations du canal potassique Kir2.6 sont à l'origine d'une susceptibilité à cette pathologie [35]. Qu'elle s'associe [36] ou non à une CAT, elle peut nécessiter un passage en réanimation pour ventilation mécanique en attendant la correction de la kaliémie qui s'accompagne rapidement d'une récupération musculaire.

Hyperthyroïdies graves survenant dans un contexte de surcharge iodée

Dans la quasi-totalité des cas, ce sont des hyperthyroïdies survenant sous traitement par amiodarone [37–41]. Ces formes sévères sont rares (7,5 % des hyperthyroïdies induites par l'amiodarone) mais graves, car elles surviennent chez un patient généralement âgé, présentant déjà une cardiopathie (surtout ischémique). Ni la dose quotidienne de médicaments, ni la durée de traitement ne distinguent l'hyperthyroïdie grave de la forme habituelle d'hyperthyroïdie [38–40,42].

- Tableaux cliniques
- L'hyperthyroïdie débute souvent de façon brutale. Elle peut survenir au cours du traitement par amiodarone ou après son interruption (parfois plusieurs mois après). Il peut s'agir d'une authentique CAT ou d'un tableau dont la gravité est cardiovasculaire (insuffisance cardiaque et/ou angor sévère). Parfois, le tableau clinique est trompeur, la tachycardie étant masquée par l'effet antiadrénergique de l'amiodarone. C'est alors l'apparition ou la récurrence d'une arythmie auriculaire qui fera évoquer le diagnostic ;
- l'hyperthyroïdie peut être grave du fait de son caractère réfractaire au traitement habituel ou récurrent, justifiant

alors parfois le recours à des méthodes thérapeutiques d'exception (échange plasmatique, thyroïdectomie) ;

- l'évolutivité imprévisible d'une hyperthyroïdie lors d'un traitement par amiodarone doit faire redouter l'apparition d'une forme grave, particulièrement chez les sujets âgés (> 70 ans) présentant une cardiopathie préexistante, en particulier ischémique. L'hyperthyroïdie à l'amiodarone doit être traitée de façon rigoureuse. La survenue d'une forme grave impose de façon urgente un traitement agressif en milieu spécialisé.

• Diagnostic biologique

Du fait des modifications « obligatoires » des concentrations des hormones thyroïdiennes simplement liées à la prise d'amiodarone (augmentation de la T4 totale et libre avec diminution de la T3), c'est la constatation d'une concentration basse de la TSH associée à une concentration de T3 (totale et libre) élevée qui fait porter le diagnostic d'hyperthyroïdie en cas de traitement par amiodarone ou par un autre produit iodé.

- S'agit-il d'une hyperthyroïdie avec surcharge iodée (type 1) ou d'une hyperthyroïdie par surcharge iodée (type 2) ?

Au cours d'un traitement par amiodarone ou par un produit iodé, la survenue d'une hyperthyroïdie peut, en effet, relever de deux mécanismes physiopathologiques différents [37–39] :

- hyperthyroïdie *avec* surcharge iodée au cours de laquelle une hyperthyroïdie préexistante est aggravée, démasquée par la surcharge iodée (type 1) ;
- ou hyperthyroïdie *par* surcharge iodée, liée à une lésion thyroïdienne destructrice induite par la surcharge iodée (processus de « thyroïdite ») sur une thyroïde antérieurement saine (type 2).

Les caractéristiques physiopathologiques et cliniques des deux types d'hyperthyroïdies au cours d'une surcharge iodée sont résumées dans le Tableau 1. Il est important de bien faire la distinction entre ces deux mécanismes physiopathologiques, car la prise en charge thérapeutique est différente. On s'aide pour cela de la taille de la thyroïde, de la recherche des anticorps antithyroïdiens, de l'échographie-doppler couleur de la thyroïde, voire d'une scintigraphie thyroïdienne (Tableau 1). Notons cependant qu'il existe des formes intermédiaires.

Traitement des formes graves d'hyperthyroïdie

Considérations générales

Le traitement doit être mis en route, sans attendre, dès la présomption du diagnostic. Les doses de médicaments

Tableau 1 Caractéristiques des hyperthyroïdies associées à une surcharge iodée (d'après Eskes et Wiersinga [39])		
	Type 1 : avec surcharge iodée	Type 2 : par surcharge iodée
Pathologie thyroïdienne sous-jacente	Oui	Non
Mécanisme pathogénique	Synthèse excessive d'hormones thyroïdiennes favorisée par un excès d'iode	Libération excessive d'hormones thyroïdiennes préformées, due à une destruction thyroïdienne
Goitre	Multinodulaire ou diffus, généralement présent	Rarement présent ou sinon petit diffus, ferme, voire sensible
Anticorps antithyroïdiens	Souvent présents	Généralement absents
Échographie-doppler couleur thyroïdienne	Flux sanguin normal ou augmenté	Diminution du flux sanguin
Fixation en scintigraphie	Normale ou augmentée	Basse ou nulle (« scintigraphie blanche »)
Prise en charge thérapeutique	ATS à fortes doses	ATS généralement inefficaces. Corticothérapie, voire mesures d'exception (thyroïdectomie)

ATS : antithyroïdiens de synthèse.

utilisées doivent être fortes. Le traitement doit utiliser d'emblée des mesures thérapeutiques dont les mécanismes d'action sont complémentaires : inhibition de la synthèse (ATS : carbimazole, propyl-thio-uracile [PTU]), voire de la libération des hormones thyroïdiennes (iode, carbonate de lithium), inhibition de la concentration périphérique de T4 en T3 (PTU, corticoïdes, bêtabloquants) et inhibition des effets des hormones thyroïdiennes sur le système adrénergique (bêtabloquants) [4,6,8,22,24–26,43–45].

Les mesures générales de réanimation et le traitement des pathologies associées sont tout aussi indispensables. L'efficacité d'un traitement adapté doit être régulièrement évaluée dans les heures qui suivent sa mise en route de façon à ne pas retarder l'éventuelle indication de mesures thérapeutiques plus exceptionnelles.

Modes d'action et posologie des différentes thérapeutiques

- Blocage de la synthèse des hormones thyroïdiennes

Il est réalisé par l'administration de fortes doses d'ATS : carbimazole (Néomercazole[®]) ou PTU. Le PTU est souvent préféré, car il est plus puissant et présenterait l'avantage d'un effet inhibiteur de la conversion de T4 en T3. Les doses quotidiennes sont de 800 à 1 200 mg de PTU (16 à 24 comprimés à 50 mg) et de 80 à 120 mg de carbimazole (16 à 24 comprimés à 5 mg ou quatre à six comprimés à 20 mg) administrées en quatre à six fois par jour, par voie orale, au besoin au moyen d'une sonde gastrique. Il n'existe pas de forme parentérale. Lorsque la voie orale est absolument impossible, des lavements de PTU aux mêmes doses, toutes les six heures, ont été proposés avec succès (le comprimé de PTU étant préalablement dissous dans 60 ml d'huile minérale) [46,47]. Une

dose de charge initiale de 800 mg de PTU ou de 80 mg de carbimazole est proposée par certains, surtout si un traitement par l'iode est envisagé. Les effets secondaires observés sont en dehors de cas classiques mais exceptionnels d'agranulocytose vraie (de mécanisme immunoallergique), une leucopénie modérée. Elle est fréquente au cours de l'hyperthyroïdie non traitée (en particulier par maladie de Basedow) et peut se majorer au cours du traitement par les ATS. Elle doit conduire à interrompre les ATS lorsque les polynucléaires neutrophiles sont inférieurs à 1 000 /mm³ [44,48]. Il est parfois difficile de faire la différence entre une atteinte hépatique liée à l'hyperthyroïdie (qui préexistait à la mise en route du traitement par les ATS et s'améliorera paradoxalement sous traitement) et une authentique hépatite aux ATS [44,49,50].

- Blocage de la libération des hormones thyroïdiennes

L'administration d'une forte dose d'iodure de sodium, traitement classique de la CAT [51], n'est plus guère utilisée, pas plus que ne l'est l'administration de carbonate de lithium. Quant à l'inhibition du cycle entérohépatique des hormones thyroïdiennes par la cholestyramine (Questran[®]) [52], elle a une efficacité trop marginale dans ce contexte.

- Blocage de la conversion périphérique de T4 en T3

Les glucocorticoïdes sont administrés sous forme d'hydrocortisone à la dose de 200 à 400 mg par jour (hémisuccinate ou succinate sodique) par voie intraveineuse ou hydrocortisone per os toutes les six heures ou sous forme de corticoïdes de synthèse (50 à 100 mg de prednisone ou 8 à 15 mg de dexaméthasone).

- Inhibition de l'effet des hormones thyroïdiennes sur le système adrénergique

Les β -bloquants occupent une place centrale en réduisant la tachycardie et l'hyperexcitabilité auriculaire et ventriculaire catécholaminergique. Leur prescription est classiquement réservée aux patients ne présentant pas de signes cliniques d'insuffisance cardiaque congestive. Cependant, la possibilité de survenue de troubles de la compliance ventriculaire gauche (diastole réduite par la tachycardie) à l'origine de l'apparition d'une dysfonction diastolique suggère que leur administration est possible dès lors que l'échocardiographie s'est affranchie de la présence d'une dysfonction systolique. « L'insuffisance cardiaque à débit élevé », qui n'est en fait rien d'autre qu'une dysfonction diastolique, se corrigera rapidement avec le ralentissement de la cadence ventriculaire. On utilise le propranolol, administré, soit par voie veineuse (injection lente à la vitesse de 1 mg/min, avec une dose totale de 1 à 5 mg toutes les quatre à six heures diluée dans du sérum glucosé ou du sérum physiologique protégé de la lumière), soit en injection intraveineuse continue : après une dose de charge de 1 mg en une minute, administration à la seringue électrique d'une dose de 0,5 mg/h (la vitesse de perfusion étant ensuite adaptée au rythme cardiaque), soit par voie orale à la dose de 20 à 80 mg toutes les quatre à six heures. Une surveillance ECG continue est indispensable. Une alternative possible est représentée par l'utilisation d'un β -bloquant d'action rapide, l'esmolol (Brevibloc[®]), pour un effet immédiat sur un trouble du rythme supraventriculaire mal toléré au plan hémodynamique. Une dose de charge de 250 à 500 μ g/kg, suivie d'une perfusion de 50 à 100 μ g/min peuvent être recommandées.

Mesures générales

- Traitement de la fièvre

L'utilisation d'une couverture réfrigérante est préférée aux médicaments antipyrétiques. Les salicylés sont à éviter (ils inhibent la liaison des hormones thyroïdiennes aux protéines porteuses et augmentent la fraction libre).

- Sédation

Les benzodiazépines peuvent être proposées.

- Réhydratation

Elle doit être faite par voie veineuse (glucosé et électrolytes) supplémentée en vitamines du groupe B.

- Traitement des pathologies intercurrentes

En règle générale, tout traitement chirurgical, même urgent, doit être retardé, dans la mesure du possible de 24 à 48 heu-

res, le temps nécessaire à l'institution correcte du traitement de la CAT.

- Anticoagulants

Leur prescription est systématique à dose préventive et, le plus souvent, à dose efficace en cas de cardiopathie.

Thérapeutiques d'exception : échanges plasmatiques et thyroïdectomie

Ils sont indiqués en cas d'échec (exceptionnel) des traitements précédemment décrits. Les échanges plasmatiques par plasmaphérese qui représentent la méthode de choix permettent la soustraction des protéines de transport auxquelles sont fixées les hormones thyroïdiennes [53,54]. Le volume conseillé des échanges est de 60 ml/kg au rythme de deux séances à 24 heures d'intervalle contre de l'albumine à 4 %. L'effet clinique est immédiat et permet de passer un cap aigu. Il s'agit essentiellement d'une méthode de sauvetage avant la thyroïdectomie qui peut être nécessaire si la crise aiguë résiste au traitement (hyperthyroïdie induite par l'iode par exemple) et menace la vie du patient. C'est aussi le seul traitement efficace en cas de surdosage massif en hormones thyroïdiennes.

Cas particulier : le traitement des hyperthyroïdies graves au cours des traitements par produits iodés (Tableau 1) [23,37–39,55–57]

- Arrêt de l'amiodarone

L'arrêt de l'amiodarone était autrefois recommandé de manière quasi systématique. En fait, il ne semble pas que cela affecte réellement l'évolution de l'hyperthyroïdie [23], en particulier en cas d'hyperthyroïdie par surcharge iodée (type 2) : un essai thérapeutique récent [57] a même montré que l'euthyroïdie était obtenue aussi vite, que l'amiodarone ait été poursuivie ou interrompue ! Cela est d'autant plus vrai que l'arrêt de l'amiodarone peut démasquer des troubles du rythme sous-jacents susceptibles d'aggraver le tableau cardiologique.

- Le traitement dépend ensuite du mécanisme de l'hyperthyroïdie (par ou avec surcharge iodée, type 1 ou type 2)

Les ATS sont, en règle générale, efficaces à forte dose en cas d'hyperthyroïdie avec surcharge iodée (type 1) au cours de laquelle une hyperthyroïdie préexistante a été aggravée, démasquée par la surcharge iodée (fixation normale ou élevée du traceur en scintigraphie confirmant l'excès de synthèse des hormones thyroïdiennes). En revanche, ils sont, a priori, inefficaces en cas d'hyperthyroïdie par surcharge iodée (type 2), liés à une lésion thyroïdienne destructrice induite par la surcharge iodée (processus de thyroïdite)

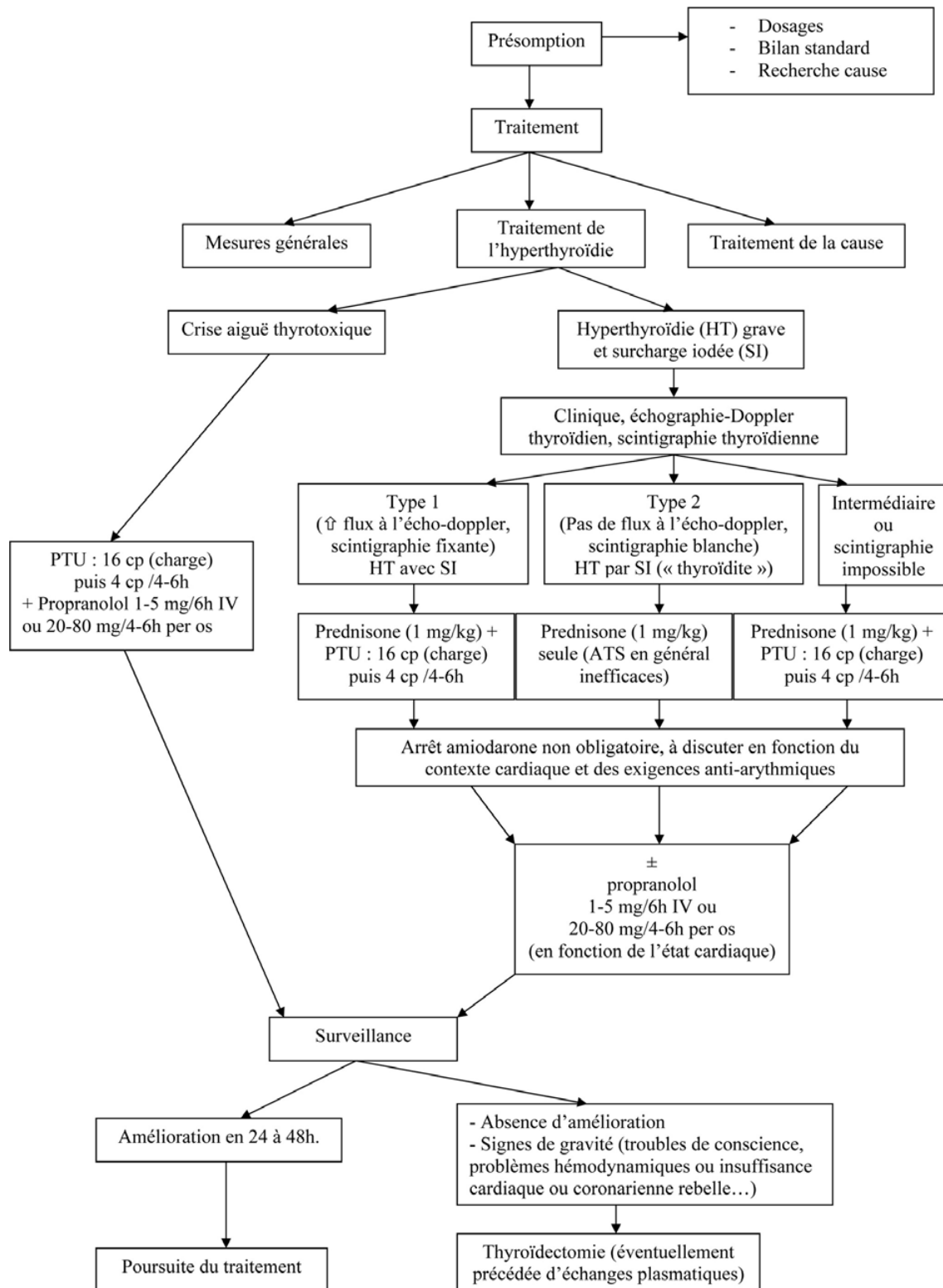


Fig. 2 Conduite à tenir résumée en cas de crise aiguë thyrotoxique à l'admission et après retour en euthyroïdie. HT : hyperthyroïdie ; PTU : propyl-thio-uracile ; SI : surcharge iodée

sur une thyroïde antérieurement saine et réalisant une scintigraphie blanche par absence de fixation (et donc absence de synthèse des hormones thyroïdiennes). Le traitement médicamenteux repose alors surtout sur la corticothérapie [39,55–58]. C'est dire, à nouveau, l'importance de bien faire la distinction entre ces deux types d'hyperthyroïdie au cours des traitements iodés. Toutefois, de manière pragmatique, on traite souvent d'emblée par les ATS et les corticoïdes, car un mécanisme mixte, types 1 et 2, est parfois en cause et/ou on ne peut disposer rapidement des examens complémentaires permettant de faire la différence. Une fois la preuve du mécanisme obtenue, il est logique de poursuivre les ATS dans le type 1 ou dans les formes intermédiaires et de les interrompre en cas d'hyperthyroïdie de type 2 (thyroïdite), même si certains préfèrent les poursuivre...

- Traitement par bêtabloquants (cf. supra)

Le traitement par acide iopanoïque, un produit de contraste iodé destiné aux cholécystographies orales et qui contient de l'iode inorganique a été proposé [59,60]. Il est moins efficace que les glucocorticoïdes [60,61].

- Utilisation de perchlorate de potassium

L'utilisation de perchlorate de potassium, qui réduit la captation de l'iode et favorise la libération de l'iode organique, a aussi été proposée [39,40,55,57]. La toxicité hématologique (agranulocytose, thrombopénie) en limite l'usage. La posologie est de 200 à 250 mg, trois ou quatre fois par jour per os.

- Échanges plasmatiques

Les échanges plasmatiques, précédant ou non une thyroïdectomie, sont des traitements d'exception auxquels il est parfois nécessaire de recourir en cas d'hyperthyroïdie rebelle au traitement et mettant en jeu le pronostic vital, surtout si le patient présente une cardiopathie sous-jacente, en particulier coronarienne (angor instable). Le meilleur élément pronostique en cas d'hyperthyroïdie par surcharge iodée semble être la fonction ventriculaire gauche à l'échocardiographie. Sa détérioration doit faire envisager ce type de thérapeutiques plus agressives [62].

- Thyroïdectomie

Chez de très rares patients, le traitement médical mis en place peut s'avérer inefficace, ce qui oblige à envisager rapidement une thyroïdectomie subtotale, délicate dans ce contexte. Heureusement, les progrès récents faits dans la chirurgie thyroïdienne mini-invasive et/ou sous anesthésie locale [63–65] permettent d'envisager plus souvent et plus sereinement cette solution thérapeutique radicale qui permet la poursuite, sans arrière-pensée, de l'amiodarone.

Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique recommandée en cas de CAT ou d'hyperthyroïdie grave avec surcharge iodée est résumée sur la Figure 2.

Conclusion

L'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie, habituellement bénignes, peuvent parfois revêtir des aspects sévères justifiant le recours à la réanimation. Le médecin réanimateur doit être sensibilisé sur les avantages d'un diagnostic rapide et d'un traitement spécifique bien conduit et surveillé pour éviter toute complication intercurrente.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Wartofsky L (2006) Myxedema coma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 35:687–98
2. Dutta P, Bhansali A, Masoodi SR, et al (2008) Predictors of outcome in myxoedema coma: a study from a tertiary care centre. *Crit Care* 12:R1
3. Bagdade JD (1986) Endocrine emergencies. *Med Clin North Am* 70:1111–28
4. Hoffenberg R (1980) Thyroid emergencies. *Clin Endocrinol Metab* 9:503–12
5. Kerlan V, Bercovici JP (1989) Le coma myxœdémateux. In: Haute-couverture M (ed) Urgences endocriniennes et métaboliques. Masson, Paris, pp 125–35
6. Nicoloff JT (1985) Thyroid storm and myxedema coma. *Med Clin North Am* 69:1005–17
7. Wartofsky L (2000) Myxedema coma. In: Braverman LE, Utiger RD (eds) Werner and Ingbar's *The Thyroid*, Eighth Edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, pp 679–82
8. Savage MW, Mah PM, Weetman AP, Newell-Price J (2004) Endocrine emergencies. *Postgrad Med J* 80:506–15
9. Pimentel L, Hansen KN (2005) Thyroid disease in the emergency department: a clinical and laboratory review. *J Emerg Med* 28:201–9
10. Hofbauer LC, Heufelder AE (1997) Coagulation disorders in thyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 136:1–7
11. Chopra IJ, Hershmann JM, Partridge WM, Nicoloff JT (1983) Thyroid function in nonthyroidal illnesses. *Ann Intern Med* 98:946–57
12. Peeters RP, van der Geyten S, Wouters PJ, et al (2005) Tissue thyroid hormone levels in critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6498–507
13. Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G (2006) Endocrine aspects of acute and prolonged critical illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metabol* 2:20–31
14. Tews MC, Shah SM, Gossain VV (2005) Hypothyroidism: mimicker of common complaints. *Emerg Med Clin North Am* 23:649–67, vii
15. Pereira VG, Haron ES, Lima-Neto N, Medeiros-Neto GA (1982) Management of myxedema coma: report on three successfully treated cases with nasogastric or intravenous administration of triiodothyronine. *J Endocrinol Invest* 5:331–4
16. Hylander N, Rosenqvist V (1985) Treatment of myxoedema coma. *Acta Endocrinol* 108:65–71

17. Ladenson PW, Goldenheim PD, Cooper DS, et al (1982) Early peripheral responses to intravenous L-thyroxine in primary hypothyroidism. *Am J Med* 73:467–74
18. Arlot S, Debussche X, Lalau JD, et al (1991) Myxoedema coma: response of thyroid hormones with oral and intravenous high-dose L-thyroxine treatment. *Intensive Care Med* 17:16–8
19. Rodriguez I, Fluiters E, Perez-Mendez LF, et al (2004) Factors associated with mortality of patients with myxoedema coma: prospective study in 11 cases treated in a single institution. *J Endocrinol* 180:347–50
20. Yamamoto T, Fukuyama J, Fujiyoshi A (1999) Factors associated with mortality of myxoedema coma: report of eight cases and literature survey. *Thyroid* 9:1167–74
21. Beynon J, Akhtar S, Kearney T (2008) Predictors of outcome in myxoedema coma. *Crit Care* 12:111
22. Caron P, Bayard F (1989) La crise aiguë thyrotoxique. In: Hautecouverture M (ed) *Urgences endocriniennes et métaboliques*. Masson, Paris, pp 136–44
23. Osman F, Franklyn JA, Sheppard MC, Gammage MD (2002) Successful treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Circulation* 105:1275–7
24. Roizen MF, Hensel P, Lichter JL, Schreider BD (1987) Patients with disorders of thyroid function. *Anesth Clin North Am* 5:277–86
25. Tietgens ST, Leinung MC (1995) Thyroid storm. *Med Clin North Am* 79:169–84
26. Wartofsky L (2000) Thyrotoxic storm. In: Braverman LE, Utiger RD (eds) *Werner and Ingbar's The Thyroid, Eighth Edition*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, pp 843–7
27. Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, et al (2012) Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid* 22:661–79
28. Howton JC (1988) Thyroid storm presenting as coma. *Ann Emerg Med* 17:343–5
29. Timsit J, Valcke JC, Joly J, Luton JP (1985) Manifestations cardiovasculaires des hyperthyroïdies. *Ann Med Interne* 136:430–45
30. Woeber KA (1992) Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med* 327:94–8
31. Klein I, Ojamaa K (2001) Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 344:501–9
32. Osman F, Franklyn JA, Holder RL, et al (2007) Cardiovascular manifestations of hyperthyroidism before and after antithyroid therapy: a matched case-control study. *J Am Coll Cardiol* 49:71–81
33. Kung AW (2006) Clinical review: thyrotoxic periodic paralysis: a diagnostic challenge. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2490–5
34. Shiang JC, Cheng CJ, Tsai MK, et al (2009) Therapeutic analysis in Chinese patients with thyrotoxic periodic paralysis over 6 years. *Eur J Endocrinol* 161:911–6
35. Ryan DP, da Silva MR, Soong TW, et al (2010) Mutations in potassium channel Kir2.6 cause susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Cell* 140:88–98
36. Abbasi B, Sharif Z, Sprabery LR (2010) Hypokalemic thyrotoxic periodic paralysis with thyrotoxic psychosis and hypercapnic respiratory failure. *Am J Med Sci* 340:147–53
37. Newman CM, Price A, Davies DW, et al (1998) Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. *Heart* 79:121–7
38. Daniels GH (2001) Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3–8
39. Eskes SA, Wiersinga WM (2009) Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23:735–51
40. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE (2001) The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 22:240–54
41. Tanda ML, Bogazzi F, Martino E, Bartalena L (2008) Amiodarone-induced thyrotoxicosis: something new to refine the initial diagnosis? *Eur J Endocrinol* 159:359–61
42. Bouvy ML, Heerdink ER, Hoes AW, Leufkens HG (2002) Amiodarone-induced thyroid dysfunction associated with cumulative dose. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 11:601–6
43. Robbins J (1988) Thyroid storm. In: Bardin CW (ed) *Current therapy in endocrinology and metabolism*. BC Dekker Inc., Toronto, pp 66–9
44. Cooper DS (2005) Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 352:905–17
45. Pearce EN (2006) Diagnosis and management of thyrotoxicosis. *BMJ* 332:1369–73
46. Walter RM Jr, Bartle WR (1990) Rectal administration of propylthiouracil in the treatment of Graves' disease. *Am J Med* 88:69–70
47. Alfadhli E, Gianoukakis AG (2011) Management of severe thyrotoxicosis when the gastrointestinal tract is compromised. *Thyroid* 21:215–20
48. Hanna FW, Lazarus JH, Scanlon MF (1999) Controversial aspects of thyroid disease. *BMJ* 319:894–9
49. Arab DM, Malatjalian DA, Rittmaster RS (1995) Severe cholestatic jaundice in uncomplicated hyperthyroidism treated with methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 80:1083–5
50. Enghofer M, Badenhoop K, Zeuzem S, et al (2000) Fulminant hepatitis A in a patient with severe hyperthyroidism: rapid recovery from hepatic coma after plasmapheresis and total thyroidectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 85:1765–9
51. Burch HB, Wartofsky L (1993) Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 22:263–77
52. Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD (1993) Adjunctive cholestyramine therapy for thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 38:39–43
53. Schlienger JL, Faradji A, Sapin R, et al (1985) Traitement de l'hyperthyroïdie grave par échange plasmatique : efficacité clinique et biologique. *Presse Med* 14:1271–4
54. Ligtenberg J, Tulleken J, Zijlstra J (1999) Plasmapheresis in thyrotoxicosis. *Ann Intern Med* 131:71–2
55. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, et al (1996) Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 81:2930–3
56. Franklyn JA, Gammage MD (2007) Treatment of amiodarone-associated thyrotoxicosis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3:662–6
57. Eskes SA, Endert E, Fliers E, et al (2012) Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 97:499–506
58. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, et al (2007) Glucocorticoid response in amiodarone-induced thyrotoxicosis resulting from destructive thyroiditis is predicted by thyroid volume and serum free thyroid hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 92:556–62
59. Wu SY, Chopra IJ, Solomon DH, Johnson DE (1978) The effect of repeated administration of ipodate (oragrafin) in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 47:1358–62
60. Chopra IJ, Baber K (2001) Use of oral cholecystographic agents in the treatment of amiodarone-induced hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4707–10
61. Bogazzi F, Bartalena L, Cosci C, et al (2003) Treatment of type II amiodarone-induced thyrotoxicosis by either iopanoic acid or glucocorticoids: a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1999–2002
62. O'Sullivan AJ, Lewis M, Diamond T (2006) Amiodarone-induced thyrotoxicosis: left ventricular dysfunction is associated with increased mortality. *Eur J Endocrinol* 154:533–6
63. Houghton SG, Farley DR, Brennan MD, et al (2004) Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience. *World J Surg* 28:1083–7
64. Williams M, Lo Gerfo P (2002) Thyroidectomy using local anesthesia in critically ill patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review and description of the technique. *Thyroid* 12:523–5
65. Gough J, Gough IR (2006) Total thyroidectomy for amiodarone-associated thyrotoxicosis in patients with severe cardiac disease. *World J Surg* 30:1957–61