

Hypothyroïdie grave associée à la prise prophylactique de chloroquine chez une patiente traitée avec la lévothyroxine

Vincent Leclerc, Joëlle Flamand-Villeneuve

Résumé

Objectif : Présenter le cas d'une interaction médicamenteuse suspectée entre la chloroquine et la lévothyroxine et déterminer la conduite à suivre au moment d'un tel événement.

Résumé du cas : Cet article rapporte le cas d'une femme de 51 ans, souffrant depuis plusieurs années d'hypothyroïdie stabilisée à une dose de 300 mcg de lévothyroxine, s'étant présentée avec un taux de TSH élevé à l'urgence au retour d'un voyage en République dominicaine. Le taux de TSH est revenu à la normale à la fin du traitement prophylactique de la malaria à la chloroquine et à l'aide d'un court traitement à la liothyronine.

Discussion : De nombreux médicaments sont répertoriés comme pouvant interagir avec la lévothyroxine. Un seul cas d'interaction entre la chloroquine et la lévothyroxine a été recensé, bien qu'une étude effectuée sur l'animal ait démontré que la chloroquine pouvait diminuer la conversion périphérique de tétra-iodothyronine (T4) en triiodothyronine (T3) et pouvait également augmenter la TSH lorsqu'elle est combinée avec le méthimazole. De nombreuses personnes utilisent la chloroquine pendant de courtes périodes seulement, ce qui fait que les interactions avec ce produit peuvent être sous-estimées. Le patient utilisant ces deux produits de manière concomitante devrait être averti de surveiller les symptômes d'hypothyroïdie.

Conclusion : L'interaction entre la chloroquine et la lévothyroxine n'est pas rapportée comme fréquente dans la littérature médicale. Cependant, cette interaction peut augmenter de façon importante les symptômes d'hypothyroïdie. Compte tenu des conséquences sur la qualité de vie des patients, il est important pour les cliniciens de savoir reconnaître et traiter cette réaction.

Mots clés : chloroquine, hypothyroïdie, malaria, lévothyroxine

Introduction

L'hypothyroïdie, l'hypothyroïdie subclinique comprise, touche environ 5 % de la population, obligeant les personnes atteintes de la forme clinique à prendre un traitement à base de suppléments en hormones thyroïdiennes

pour le restant de leur vie¹. Plusieurs médicaments différents peuvent interagir avec ces suppléments et ainsi augmenter ou réduire leur efficacité². Une diminution de l'efficacité des suppléments peut compromettre l'état euthyroïdien et causer une réapparition des symptômes de l'hypothyroïdie. De son côté, la chloroquine n'est pas reconnue par toutes les sources documentaires comme étant un médicament qui risque d'interagir avec la lévothyroxine, puisqu'un seul cas d'interaction avec la lévothyroxine a été retrouvé dans la documentation scientifique³. Ce produit est largement utilisé pour protéger les voyageurs qui se rendent dans des régions où la malaria est endémique et demeure l'antipaludéen de premier recours lorsqu'une résistance du parasite à cette substance n'a pas fait l'objet d'articles bien documentés^{4,5}. Nous présenterons ici un cas d'interaction probable entre la lévothyroxine et la chloroquine.

Description du cas

La patiente, 51 ans, 1,70 m, 73 kg, de race blanche, arrive à l'urgence au jour 1. Elle présente comme antécédents médicaux de l'hypothyroïdie depuis l'âge de 20 ans, de l'asthme, des thromboses veineuses profondes à répétition (cinq reprises), de l'arthrose au dos et aux mains, elle a subi une hystérectomie, une chirurgie de dérivation biliopancréatique six ans plus tôt et une septoplastie pour polypose nasale. Elle ne fume pas, consomme de l'alcool occasionnellement et est allergique aux chats, aux graminées et à la poussière, mais ne présente pas d'allergie à des médicaments. La patiente adhère à ses traitements médicamenteux. Notons qu'elle revient d'un voyage touristique en République dominicaine au jour 1. La médication usuelle prise par la patiente au moment de l'hospitalisation est répertoriée au tableau I. Cette médication ne changera pas durant toute l'évolution du cas.

Elle présente, depuis environ un mois, une sensation d'oppression thoracique continue sous forme de serrement. Elle ne manifeste cependant ni douleur rétrosternale ni palpitations. Malgré une légère dyspnée sub-

Vincent Leclerc, B.Pharm., M.Sc, est pharmacien à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ), et était résident à la maîtrise en pharmacie d'hôpital à l'Université Laval au moment de la rédaction de l'article

Joëlle Flamand-Villeneuve, B.Pharm., M.Sc, est pharmacienne à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ)

Tableau I : Médication usuelle de la patiente

Médication	Posologie	Durée d'utilisation
Warfarine 5 mg	Selon RNI	Long terme
Quinine 300 mg	1 capsule au coucher	Long terme
Sulfate ferreux 300 mg	2 comprimés 2 fois par jour	Depuis chirurgie bariatrique
Carbonate de calcium 500 mg	1 comprimé 3 fois par jour	Depuis chirurgie bariatrique
Vitamine B12 1000 µg	½ comprimé 1 fois par jour	Depuis chirurgie bariatrique
Multivitamines	1 comprimé 1 fois par jour	Depuis chirurgie bariatrique
Lactobacilles 6 milliards	1 capsule 4 fois par jour	Long terme
Vitamine D 50 000 UI	1 capsule 2 fois par jour	Depuis chirurgie bariatrique
Docusate sodique 100 mg	2 capsules au coucher	Long terme
Vitamine A 10 000 UI	3 capsules 2 fois par jour	Depuis chirurgie bariatrique
Mométasone	2 inh dans chaque narine 2 fois par jour au besoin	Long terme
Salbutamol 100 µg	2 inh 4 fois par jour au besoin	Long terme
Fluticasone 250 µg	2 inh 2 fois par jour	Long terme

mg : milligrammes; UI : unités internationales; µg : microgrammes; inh : inhalation; RNI : ratio normalisé international.

jective, la patiente ne ressent pas d'orthopnée ou de dyspnée paroxystique nocturne. Il y a aussi présence d'un œdème des membres inférieurs, plus important à gauche qu'à droite. Cet œdème, habituellement présent chez la patiente, a augmenté depuis le voyage. Elle rapporte un accroissement de la fatigue et de la faiblesse, une constipation de longue date, mais depuis le retour du voyage, les selles sont plus abondantes et plus pâles. Un test de réflexe tendineux montre une réponse retardée. Le bilan hépatique demandé se révèle légèrement perturbé. À la lumière de ces résultats et du voyage récent en République dominicaine, on entreprend une recherche d'hépatite A, dont le résultat est négatif. Étant donné les antécédents d'hypothyroïdie et en raison des changements que peuvent entraîner les fluctuations de la fonction thyroïdienne sur le plan du bilan hépatique (notamment des AST, ALT, LDH et CK), une mesure du taux de TSH s'impose^{6,7}. Le tableau II présente l'évolution des valeurs de laboratoire de la patiente.

La valeur de TSH s'avère anormalement élevée (57, 87 mU/L; normale = 0,270-4,20), ce qui peut signifier une élévation du taux des enzymes hépatiques, parfois associée à l'hypothyroïdie. C'est ce que l'on a constaté chez notre patiente. Avec le résultat de T4 qui se situe dans les normales (15,2 pmol/L; normale = 10-22), un dosage de la T3 est alors nécessaire. Le résultat obtenu de 0,98 nmol/L est inférieur aux valeurs normales (normale = 1,30-3,10) et la probabilité d'un diagnostic d'hypothyroïdie causée par une diminution de la conversion périphérique de la T4 en T3 est grande. Au jour 2, on ajoute donc au traitement à la lévothyroxine une thérapie à base de liothyronine, un analogue de la T3, à raison de 50 µg une fois par jour.

À ce moment, les soupçons se portent fortement sur une étiologie médicamenteuse, le principal suspect étant la chloroquine, puisqu'il s'agit du seul médicament récemment introduit. Pour le moment, aucune modification n'est apportée au traitement prophylactique de la malaria; il se poursuit comme prévu. La prophylaxie se terminera au jour 16, soit après une durée d'utilisation de 42 jours. Aucun autre médicament n'est incriminé sur le moment, du fait de la grande stabilité de la médication de la patiente, soit la même médication depuis la chirurgie de dérivation bilio-pancréatique qui a eu lieu six ans auparavant.

Au jour 3, la patiente obtient son congé de l'urgence et on lui demande de revenir à l'hôpital passer d'autres tests de fonction thyroïdienne lors de ses prochains RNI, qui sont plus rapprochés à la suite du déséquilibre de la fonction thyroïdienne. Les tests suivants seront effectués au jour 7 et 9. Elle doit également revoir l'interniste à la clinique externe de médecine interne de l'hôpital au jour 13.

Au moment de la rencontre au jour 13, l'état général de la patiente s'est amélioré. En effet, elle se sent moins fatiguée et elle dort mieux. De plus, le poids de la patiente, qui était de 73 kg au jour 1, se situe maintenant à 70 kg. Devant l'amélioration des résultats de laboratoire, on diminue la dose de liothyronine à 25 µg une fois par jour.

Une deuxième rencontre a lieu au jour 22. L'état clinique de la patiente s'est amélioré par rapport à la dernière visite. La réponse au test de réflexe tendineux s'est normalisée. La patiente continue à perdre du poids et se stabilise à environ 64 kg. La TSH est en légère hausse

Tableau II : Évolution des valeurs de laboratoires de la patiente et de la médication thyroïdienne

Mesure	TSH	T4	T3	AST	ALT	CK	LDH	Bilirubine	-	-	-
Normales	0,270-4,20 mU/L	10-22 pmol/L	1,30-3,10 nmol/L	0-40 UI/L	0-42 UI/L	0-165 UI/L	0-225 UI/L	0-17 µmol/L	-	-	-
Médication	-	-	-	-	-	-	-	-	Chloroquine	Liothyronine	Lévothyroxine
Jour -24	-	-	-	-	-	-	-	-	Début 500 mg 1 fois par semaine	-	0,3 mg
Jour 1	57,87	15,2	-	171	211	265	409	12	-	-	0,3 mg
Jour 2	83,00	14,6	0,98	99	168	187	306	10	-	50 µg	0,4 mg
Jour 7	10,50	13,7	1,30	-	-	-	-	-	-	25 µg	0,4 mg
Jour 9	6,83	14,1	1,85	-	-	-	-	-	-	25 µg	0,4 mg
Jour 13	4,16	14,8	2,02	-	-	-	-	-	-	25 µg	0,4 mg
Jour 16	5,30	14,8	2,02	-	-	-	-	-	Fin	25 µg	0,4 mg
Jour 18	15,60	13,3	1,45	25	43	133	-	-	-	25 µg	0,4 mg
Jour 32	30,60	12,0	1,19	-	-	-	-	-	-	25 µg	0,4 mg
Jour 45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25 µg	0,4 mg
Jour 53	15,13	12,0	1,58	-	-	-	-	-	-	25 µg	0,4 mg
Jour 81	1,81	20,4	1,68	-	-	-	-	-	-	25 µg	0,4 mg
Jour 91	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Fin	0,4 mg
Jour 101	0,26	29,0	1,68	-	-	-	-	-	-	-	0,4 mg
Jour 136	0,50	19,7	1,31	-	-	-	-	-	-	-	0,4 mg
Jour 187	1,67	21,2	1,38	-	-	-	-	-	-	-	0,4 mg

mU : milliunités; pmol : picomole; nmol : nanomole; mg : milligrammes; µg : microgrammes; UI : unités internationales; µmol : micromole; L : litre.

depuis la dernière visite, à la suite de la baisse du dosage de la liothyronine de 50 µg à 25 µg.

Au jour 45, au cours d'une visite de contrôle subséquente, en tenant compte des derniers résultats de laboratoire, soit la TSH à une valeur de 30,6 mU/L (normale = 0,270-4,20) et la T4 à 12 pmol/L (normale = 10-22), le médecin augmente la dose de lévothyroxine à 400 µg une fois par jour. L'état clinique n'indique aucun symptôme d'hypothyroïdie, mais les résultats de laboratoire demeurent anormaux. Afin d'accélérer le processus de retour à la normale, le médecin traitant demande à la patiente d'espacer la prise de lévothyroxine de celle de son premier comprimé de calcium du matin. Normalement, la patiente prend la lévothyroxine vers cinq heures du matin et le calcium, vers six heures trente. En espaçant les deux comprimés d'environ quatre heures, l'absorption de la lévothyroxine est meilleure⁸. Par ailleurs, au jour 91, on retire la liothyronine de la médication de la patiente. Une dernière visite de routine est prévue au jour 143, afin de s'assurer de l'état général de la patiente et de la normalisation des taux sanguins de la fonction thyroïdienne. À ce moment, l'évaluation clinique et les valeurs de laboratoire sont de retour à la normale.

Analyse

Les causes d'hypothyroïdie sont multiples. La thyroïdite chronique auto-immune en est la cause la plus fréquente lorsque l'apport en iode est suffisant, ce qui est le cas dans la population nord-américaine⁹. Des autoanticorps peuvent bloquer les récepteurs de la TSH et ainsi induire une hypothyroïdie. La thyroïde elle-même peut également être détruite par des lymphocytes T⁹. Une thyroïdectomie, un traitement par de l'iode radioactif, une thérapie d'irradiation, un apport trop grand ou insuffisant en iode, une maladie des tissus conjonctifs sont aussi des causes possibles d'hypothyroïdie¹⁰. Les médicaments peuvent également causer des modifications de la fonction thyroïdienne chez les personnes ayant déjà des antécédents d'hypothyroïdie, soit en diminuant l'absorption exogène, soit en augmentant le métabolisme des hormones thyroïdiennes².

Les symptômes d'hypothyroïdie varient grandement selon l'âge d'apparition, la gravité et la durée de la déficience en hormone thyroïdienne¹¹. Ils peuvent majoritairement s'expliquer par le ralentissement du métabolisme de l'organisme (fatigue et faiblesse, intolérance au froid, dyspnée à l'effort, constipation, bradycardie) ou par l'ac-

cumulation de substances matricielles (peau sèche, enflure de la langue, faciès bouffi, œdème)¹¹. D'autres symptômes peuvent aussi apparaître, tels la dépression, les douleurs musculo-squelettiques et l'hypertension diastolique¹¹. Les critères diagnostiques majeurs de l'hypothyroïdie sont la mesure du taux de TSH et de T4¹¹. Lors d'augmentation du taux de TSH, une vérification du taux de T4 s'impose aussi. S'il est sous les valeurs normales, il est possible de conclure à une hypothyroïdie primaire. Si le taux de T4 se situe dans les valeurs normales et que le taux de TSH est modestement élevé (entre 4 et 10), une hypothyroïdie subclinique est possible¹¹. Dans le cas de la patiente, le taux de TSH est élevé et le taux de T4 est normal. Une hypothyroïdie subclinique serait donc le diagnostic le plus plausible. Il serait discutable de vouloir appliquer un tel traitement à tous les patients ayant une hypothyroïdie, surtout si la TSH n'est que légèrement trop élevée et que le patient est asymptomatique. Cependant, dans le cas de notre patiente, les symptômes et le degré d'élévation de TSH, indiquent clairement que l'hypothyroïdie avait dépassé le stade subclinique.

Dans un tel cas, le taux de T3 peut nous informer davantage sur le fonctionnement de la thyroïde. Le taux de T3 est rarement utilisé dans le diagnostic d'une hypothyroïdie, les taux de TSH et celui de T4 étant suffisants. Toutefois, il est parfois nécessaire de mesurer le taux de T3 : un faible niveau de T3 accompagné d'un niveau de TSH élevé et de T4 bas peut indiquer une thyroïdite d'Hashimoto ou un autre type de thyroïdite chronique¹². De plus, la mesure du taux de T3 peut être utile pour mettre en évidence une hyperthyroïdie, puisque dans certains cas, le taux de T4 sera normal et celui de T3 trop élevé¹¹. Ici, les valeurs de T3, de T4 et de TSH sont inhabituelles comparativement à une présentation classique de ces problèmes. La cause médicamenteuse du déséquilibre reste la seule hypothèse plausible, qui serait explicable par une diminution de la production périphérique de T3.

Certains médicaments sont reconnus pour diminuer la production périphérique de T3 au moyen d'une inhibition de la conversion de T4 en T3. L'amiodarone, les glucocorticoïdes (plus de 4 mg de dexaméthasone par jour), le propylthiouracyl et le propranolol (à 160 mg par jour) sont reconnus pour avoir cette propriété². Le délai d'apparition d'un changement des résultats de laboratoire est au minimum de quatre à six semaines⁸. Certains agents, comme l'amiodarone, peuvent cependant exercer leur effet sur la thyroïde dès les premiers jours après l'introduction du médicament ou encore après une certaine période d'utilisation. Un dosage de la TSH est donc recommandé tous les six à douze mois². Les agents de contraste iodés peuvent réduire le taux sérique de T3 et permettre un retour des valeurs à la normale en cinq jours environ, d'où leur utilisation lors de « tempête thyroïdienne »¹³.

La chloroquine possède des propriétés immunomodulatrices et agit sur de multiples aspects de la cascade immunitaire, tels que la prolifération des lymphocytes T, la production de cytokines, la production d'auto-anticorps et la formation de complexes immuns¹⁴. Le mécanisme d'action lui permettant d'exercer son effet antipaludéen est encore méconnu¹⁵. Les effets indésirables les plus fréquents lors d'un traitement à la chloroquine sont d'ordre gastro-intestinaux. D'autres effets, plus rares, peuvent apparaître à long terme, tels les troubles de la vision, le blanchiment capillaire, des dyscrasies sanguines, une hausse des enzymes hépatiques et des changements de personnalité¹⁵.

La patiente ne prend aucun des médicaments connus pour diminuer la production de T3. Depuis plusieurs années, la dose de lévothyroxine est restée la même, et les autres médicaments inscrits au profil de la patiente sont demeurés stables. Le seul nouveau et dernier traitement introduit est la chloroquine, à une dose de 500 mg une fois par semaine. Il a commencé une semaine avant le séjour en République dominicaine et s'est poursuivi pendant quatre semaines après le retour, ce qui est la posologie usuelle d'une prophylaxie de la malaria¹⁵. Il s'agissait du premier traitement à la chloroquine de cette patiente. Le début de l'administration, soit au jour -24, coïncide avec le début des symptômes décrits au jour 1. L'arrêt de la chloroquine au jour 16 ne marque pas immédiatement le retour du taux de TSH à la normale, puisque ce produit possède une demi-vie d'environ 120 heures¹⁵. Il faut donc attendre au moins trente-cinq jours avant que l'élimination de la chloroquine soit totale, ce qui nous amène au jour 51. À compter de cette date, il faut compter environ quatre à six semaines avant que le bilan thyroïdien s'équilibre totalement, soit vers le jour 90. C'est justement après ce laps de temps que le bilan se normalise. L'arrêt de la chloroquine a donc permis un retour à la stabilité de la fonction thyroïdienne de la patiente, ce qui permet d'orienter encore plus les suspicions envers cet agent. C'est aussi la première fois qu'une réaction de ce type se produit chez cette patiente, ce qui diminue les probabilités d'un facteur déclenchant autre que la chloroquine, qu'il soit environnemental, lié à une habitude de vie ou dû à une pathologie sous-jacente.

L'association entre la chloroquine et l'hypothyroïdie est rare, la monographie du produit n'en faisant pas mention¹⁵. Il existe dans la littérature médicale un seul cas similaire publié à ce jour³. Celui-ci fait état d'une femme caucasienne âgée de 52 ans, qui n'avait pas d'autres antécédents médicaux que l'hypothyroïdie et qui a vu son taux de TSH bondir à 44,8 mU/L (normal = 0,270-4,20) quatre semaines après le début d'une prophylaxie à la chloroquine et au proguanil³. La même situation s'est produite au moment d'une réexposition à la chloroquine et au proguanil, avec un retour de la TSH à une valeur normale huit semaines après l'arrêt de la prophylaxie³. Les auteurs de ce rapport de cas avancent l'idée qu'une

induction enzymatique causée par la chloroquine ait pu accélérer le métabolisme des hormones thyroïdiennes^{3,16}.

Un autre mécanisme pourrait être en cause, soit une diminution de la conversion périphérique de T4 en T3. Ce mécanisme a été étudié à quelques reprises. Des études *in vivo* sur des rats ont démontré qu'une administration de chloroquine occasionne une diminution des taux sériques de T3, sans faire changer le taux de T4. Cependant, aucun changement de TSH n'a été rapporté dans cette étude¹⁷. Une autre étude, portant sur l'utilisation de la chloroquine dans la maladie de Graves, a démontré que les patients du groupe méthimazole et chloroquine subissaient une hausse plus importante du taux de TSH et une baisse plus importante du taux de T4 que les patients dans le groupe méthimazole seul, ce qui indique une certaine activité antithyroïdienne¹⁴. L'évolution des valeurs de laboratoire de la patiente cadre avec ces données pharmacologiques, ce qui vient encore une fois renforcer l'hypothèse que la chloroquine soit la responsable des désordres thyroïdiens présentés par la patiente.

Certains autres médicaments présents dans le profil médicamenteux de notre patiente sont connus pour leur interaction possible avec la fonction thyroïdienne. Cependant, ces médicaments agissent plutôt sur l'absorption de T4, ce qui se traduirait par une diminution du taux sérique de T4 et non de T3. Le carbonate de calcium peut réduire l'absorption d'un apport exogène en T4². Dans une étude prospective portant sur 20 patients hypothyroïdiens prenant 1200 mg de calcium par jour pendant trois mois, les taux de T4 ont chuté de 7 %, et les taux de TSH ont bondi de 69 % à la suite de l'introduction du calcium¹⁸. Cependant, seulement 20 % des patients avaient un taux de TSH supérieur à la normale, et le taux le plus haut était de 7,8 mU/L¹⁸. Le fer peut aussi se lier à la T4 exogène, mais son effet serait moins fort que celui du calcium¹⁸. L'existence d'un lien entre la prise de fer ou de calcium et l'augmentation de TSH dans le cas qui nous intéresse semble donc peu probable pour trois raisons : tout d'abord, la patiente prenait ces médicaments depuis près de six ans, ensuite, l'effet serait apparu plus lentement s'il avait été causé par un de ces sels et enfin, le taux de T4 aurait été diminué, ce qui n'est pas le cas ici.

La warfarine est un médicament impliqué dans de nombreuses interactions médicamenteuses. Il existe une interaction médicamenteuse entre la lévothyroxine et la warfarine, mais sa résultante se manifeste plutôt par une augmentation de l'activité anticoagulante de la warfarine, causée par une dégradation accrue des facteurs de coagulation⁸. Cependant, une étude sur des rats a démontré que certains antagonistes de la vitamine K diminuaient la déiodination périphérique¹⁹. Une étude a cependant infirmé cette théorie en montrant l'absence d'un tel effet chez l'humain²⁰. De plus, la patiente utilise la warfarine depuis de nombreuses années, ce qui ne concorde pas avec la chronologie des événements.

La patiente utilise depuis plusieurs années de la quinine 300 mg au coucher contre les crampes aux jambes. La quinine est une molécule apparentée à la chloroquine, toutes deux possédant un noyau quinoline et ayant des propriétés antipaludéennes. Malgré ces ressemblances chimiques et pharmacologiques, aucun cas d'hypothyroïdie n'a été répertorié dans la littérature médicale lors d'une thérapie chronique à la quinine. Qui plus est, dans le cas de notre patiente, la quinine est utilisée depuis plusieurs années, et l'apparition des symptômes ne cadre pas avec son utilisation. Cette association semble aussi être douteuse. Une autre molécule semblable à la chloroquine, l'hydroxychloroquine, n'a, elle non plus, jamais été rapportée comme agent causal d'hypothyroïdie. Des autres agents antipaludéens, seul le proguanil a été impliqué dans ce type d'interaction, tel que nous l'avons mentionné plus haut. La méfloquine, l'atovaquone, la primaquine et l'halofantrine n'ont pas été impliquées dans ce type d'interaction, tout comme les dérivés de l'artémisinine. Il existe cependant un cas d'une altération du bilan thyroïdien rapporté avec la méfloquine, soit une TSH élevée à la suite d'un usage prophylactique²¹. Toutefois, cette patiente ne prenait pas de supplément de lévothyroxine.

Le fait que la chloroquine ait pu être la cause du bilan hépatique perturbé est aussi une hypothèse à explorer. Un cas de toxicité hépatique franche a été rapporté dans la littérature. Il s'agissait du cas d'une femme de 50 ans, ne prenant comme médication que de la lévothyroxine, ayant présenté des vomissements, des urines foncées et des selles pâles au quatrième jour d'un traitement prophylactique de la malaria composé de chloroquine et de proguanil²². Cette patiente a subi une élévation des marqueurs hépatiques de 8 à 14 fois supérieure à leur taux normaux, comparativement à une élévation de 4 à 5 fois pour notre patiente. La valeur de la bilirubine a également dépassé de deux fois la limite supérieure de la normale, comparativement à une valeur de bilirubine dans les normales pour notre patiente. Dans ce cas rapporté, les valeurs des marqueurs hépatiques se sont élevées rapidement après le début de la prise de chloroquine et sont revenues dans les valeurs normales plusieurs jours après l'arrêt de cette médication. De notre côté, les valeurs ont continué de diminuer malgré la poursuite du traitement et se sont trouvées dans les normales deux jours seulement après la dernière prise de chloroquine. Donc, si l'on tient compte de tous ces éléments, la thèse de la toxicité hépatique causée par la chloroquine ne permet pas d'expliquer le cas présenté ici.

Discussion

Il existe donc un lien temporel clair entre la prise de chloroquine et les symptômes de la patiente, puisqu'il s'agit du seul nouveau médicament ayant été ajouté et que les épreuves thyroïdiennes se sont normalisées à la suite de son retrait et des ajustements effectués au traitement de l'hypothyroïdie. De plus, la réaction observée

concorde avec le seul autre cas rapporté dans la littérature médicale sur le plan de l'âge, de la race, de l'élévation des taux de TSH et du lien temporel. Si l'on applique l'échelle d'imputabilité de Naranjo à la chloroquine, le score obtenu est de sept, ce qui indique un lien de causalité probable, et ce, même s'il n'y a pas eu de seconde tentative avec la chloroquine. Si l'on applique l'échelle au calcium et au fer, le score obtenu n'est que de un.

Le traitement associé à ce type d'interaction consiste en l'utilisation de suppléments d'hormones thyroïdiennes. La particularité qui existe avec la réaction décrite ici est qu'un simple ajout de T4 ne suffirait pas à ramener l'état euthyroïdien, puisque la production de T3 par conversion à partir de la T4 semble bloquée. De plus, l'hormone T3 est plus puissante que la T4. L'ajout de la liothyronine permet donc d'aider à rétablir l'état euthyroïdien pendant la présence de l'agent inhibiteur de la conversion. À la suite du retrait de cet agent, la correction avec de la T4 seule permet d'atteindre et de maintenir l'euthyroïdie. Cette conduite est différente du traitement d'une hypothyroïdie entraînant la diminution de production de T4, qui est traitée par la lévothyroxine seule.

Conclusion

Compte tenu du rôle significatif que semble avoir joué la chloroquine dans les événements décrits précédemment, cet antipaludéen sera dorénavant à proscrire pour cette patiente. Nous ne proposons toutefois pas d'éviter de façon systématique l'administration de chloroquine aux patients recevant des suppléments thyroïdiens, puisque cette interaction semble rare. Il faudrait toutefois rappeler les différents symptômes d'hypothyroïdie aux patients recevant des suppléments thyroïdiens et pour qui on voudrait entreprendre une prophylaxie ou un traitement à la chloroquine afin de l'amener à consulter rapidement en présence de signes d'hypothyroïdie et d'éviter ainsi un dérèglement grave de la fonction thyroïdienne.

Déclaration des auteurs

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en lien avec le présent article.

Pour toute correspondance :
Vincent Leclerc
Département de pharmacie
Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie
de Québec (IUCPQ)
2725, chemin Sainte-Foy
Québec (Québec) G1V 4G5
Téléphone : 418 656-8711, poste 3415
Télécopieur : 418 656-4882
Courriel : vincent.leclerc@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Bilous RW, Tunbridge WM. The epidemiology of hypothyroidism - an update. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1988;2:531-40.
2. Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:781-92.
3. Munera Y, Hugues FC, Le Jeune C, Pays JF. Interaction of thyroxine sodium with antimalarial drugs. *BMJ* 1997;314:19.
4. Agence de la santé publique du Canada. Protégez-vous de la malaria. [en ligne] <http://www.faitssurlamalaria.ca/protect-yourself.html> (site visité le 25 novembre 2009).
5. Center for Disease Control: Yellow Book. [en ligne] <http://www.nc.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-2/malaria-risk-information-and-prophylaxis.aspx> (site visité le 22 novembre 2009).
6. Miao-Ju H, Yun-Fan L. Clinical associations between thyroid and liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:344-50.
7. Saha B, Maity C. Alteration of serum enzymes in primary hypothyroidism. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:609-11.
8. Abott. Monographie de la lévothyroxine. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. [en ligne] www.e-therapeutics.ca (site visité le 23 novembre 2009).
9. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev* 1994;15:788-830.
10. Franklyn JA, Daykin J, Drolc Z, Farmer M, Sheppard MC. Long-term follow-up of treatment of thyrotoxicosis by three different methods. *Clin Endocrinol* 1991;34:71-6.
11. AACE Thyroid Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002;8:457-69.
12. Brent GA, Larsen PR, Davies TF. Hypothyroidism and thyroiditis. Dans : Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, rédacteurs. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11e éd. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008 p.377-405.
13. Roti E, Ribuschi G, Gardini E, Montermini M, Salvi M, Manfredi A et coll. Comparison of methimazole, methimazole and sodium ipodate, and methimazole and saturated solution of potassium iodide in the early treatment of hyperthyroid Graves' disease. *Clin Endocrinol* 1988;28:305-14.
14. Akbar S. Combination therapy of chloroquine and methimazole in Graves' disease: A pilot randomized controlled trial. *Biomed Pharmacol* 2007;61:241-3.
15. Association des pharmaciens du Canada. Monographie de la chloroquine. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. [en ligne] www.e-therapeutics.ca (site visité le 23 novembre 2009).
16. Croes K, Augustijns P, Sabbe M, Desmet K, Verbeke N. Diminished sedation during diazepam treatment for chloroquine intoxication. *Pharm World Sci* 1993;15:83-5.
17. Stroev EA, Kochukov MI, Nikolaev VV. The lysosomal proteolytic system and thyroid functional activity in rats administered chloroquine. *Eksp Klin Farmakol* 1997;60:50-2.
18. Singh N, Singh PN, Hershman JM. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *JAMA* 2000;283:2822-5.
19. Goswami A, Leonard JL, Rosenberg IN. Inhibition by coumadin anticoagulants of enzymatic outer ring monodeiodination of iodothyronines. *Biochem Biophys Res Commun* 1982;104:1231.
20. Wright DL, Carlson HE. Lack of effect of warfarin on L-thyroxine metabolism. *Horm Metabol Res* 1987;19:323-4.
21. Croft AM, Herxheimer A. Adverse effects of the antimalaria drug, mefloquine: due to primary liver damage with secondary thyroid involvement? *BMC Public Health* 2002;2:1-8.
22. Wielgo-Polanin R, Lagarce L, Gautron E, Diquet B, Laine-Cessac P. Hepatotoxicity associated with the use of a fixed combination of chloroquine and proguanil. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:176-8.

Abstract

Objective: To present a practical approach for continuing education in hospitals and related health-care settings.

Context: Concern for safe delivery of health care stems mainly from the scientific literature on drug-related errors and from appreciation of the inherent risks to the medication use and medication management process. Pharmacists and pharmacy technical assistants should actively participate in updating their skills.

Results: We introduce a profile of the various approaches to personnel training (i.e., participants, technological support, time, feedback, procedure, strategies, production tools and distribution, examples). Using the Camtasia Studio software, we developed an approach to content production/distribution, and have created some 20 Web productions 5–12 minutes in length, involving about 20 hours of work per production, all of it done by students.

Discussion: Video production is a task that can be delegated to pharmacy students, in collaboration with pharmacists as content experts in order to effectively target the content and structuring of key messages; and to develop, complete, and evaluate the production scenario. We think that this approach is more realistic than the videos provided by external organizations, of which production costs are estimated to be tens of thousands of dollars.

Conclusion: This pilot study demonstrates the feasibility of a practical approach using online videos for the continuing education of healthcare professionals. A low-cost way to produce videos was achieved.

Key words: continuing education, video