

Bénigne ou dangereuse?

Intoxication aiguë à la lévothyroxine chez les enfants

Dr méd. Céline Isabelle Laesser^a, Dr méd. Beatrice Kuhlmann^a, Prof. Dr méd. Gabor Szinnai^b, Dr méd. Andreas Bieri^a^a Pédiatrie Endocrinologie-Diabetologie, Kinderspital, Kantonsspital Aarau, Aarau; ^b Pédiatrie Endocrinologie-Diabetologie, Universitätskinderspital beider Basel, Basel

Contexte

Les intoxications aux préparations d'hormones thyroïdiennes sont fréquentes chez les enfants et les adolescentes et adolescents. Les symptômes possibles d'une intoxication à la lévothyroxine (LT4) comprennent la tachycardie, l'hypertension artérielle, la fièvre, la diarrhée, les vomissements, l'hyperactivité, le flush, l'agitation, le tremblement, l'hyperhidrose, l'hyperthermie, les troubles du rythme cardiaque et les douleurs abdominales. Les symptômes apparaissent souvent de manière décalée dans le temps. De rares cas de convulsions, de crise thyrotoxisque et de coma ont en outre été décrits. Nous présentons ci-dessous le cas d'un frère et d'une sœur qui se sont présentés ensemble après avoir ingéré des doses élevées de LT4.

Présentation du cas

Anamnèse

Présentation spontanée d'une famille au service des urgences de l'hôpital pédiatrique. Les parents ont indiqué que leurs deux enfants, une fillette de 2 ans et son frère de 4 ans, jouaient dans le jardin. La mère aurait alors remarqué qu'une boîte de sa préparation de LT4 manquait dans son sac à main. Elle s'était procuré le médicament en pharmacie en raison d'une thyroïdite d'Hashimoto connue. Elle a retrouvé la boîte auparavant non ouverte (100 comprimés à 150 µg) à moitié vide avec les enfants, qui ont indiqué avoir ingéré les comprimés. La famille s'est présentée au service des urgences environ 30 minutes après l'ingestion présumée. La prise maximale calculée de LT4 était de 7,8 mg au total, ce qui aurait correspondu à 0,34 mg/kg de

PC (poids corporel de 23 kg) pour le garçon et à 0,52 mg/kg de PC (PC de 15 kg) pour la fille. Il n'a pas été possible de savoir quel enfant avait pris combien de comprimés. Les enfants étaient par ailleurs en bonne santé.

Examen clinique et résultats

Sur le plan clinique, le frère et la sœur se sont présentés dans un bon état général, avec des fréquences cardiaques initialement tachycardiques (garçon 137/min, fille 155/min). Chez le garçon, une valeur de pression artérielle à la limite de l'hypertension (120/68 mm Hg) a été documentée, mais ces symptômes ont plutôt été considérés comme une conséquence de la tension causée par la présentation à l'hôpital. Les autres paramètres vitaux étaient normaux. Lors de l'admission, les analyses de laboratoire

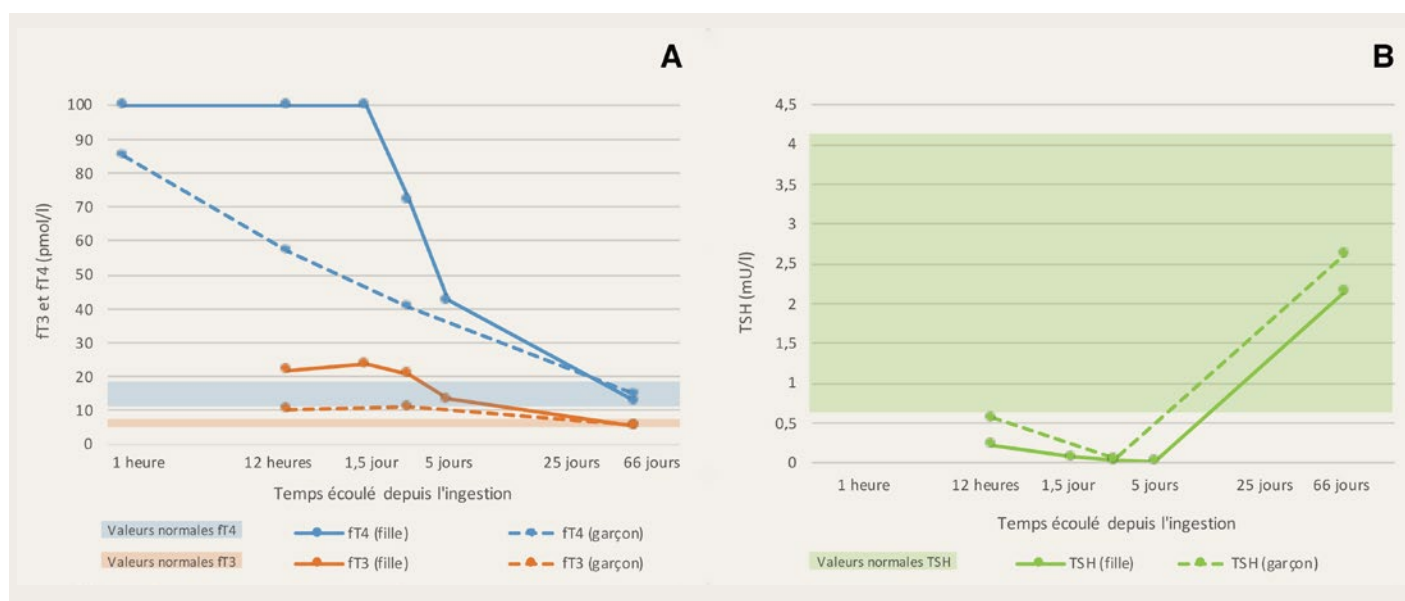


Figure 1: Évolution des valeurs des hormones thyroïdiennes du frère et de la sœur depuis l'ingestion jusqu'à 66 jours après. Le graphique A montre l'évolution de la ft4 et de la ft3, le graphique B l'évolution de la TSH. Les trois premières valeurs de ft4 chez la fille étaient de >100 pmol/l. Les plages de valeurs normales sont représentées sur fond coloré (TSH 0,7–4,1 mU/l, ft4 11,1–18,1 pmol/l, ft3 5,1–7,4 pmol/l). ft3: triiodothyronine libre; ft4: thyroxine libre; TSH: thyroïdostimuline.

ont déjà révélé un taux de thyroxine libre (fT4) nettement augmenté chez les deux enfants (fig. 1).

Évolution

Après concertation avec Tox Info Suisse, du charbon actif (1 g/kg de PC) a été administré aux enfants pour réduire l'absorption du médicament, vu que l'ingestion ne remontait pas à longtemps. Les deux enfants ont été hospitalisés. Le premier jour d'hospitalisation, la fillette a présenté une tachycardie isolée (jusqu'à 134/min), sans autres symptômes. De plus, les deux enfants ont été perçus comme clairement hyperactifs par l'équipe soignante, mais les parents ont considéré ce comportement comme normal. Par la suite, les analyses de laboratoire ont révélé une thyrostimuline (TSH) supprimée, la valeur la plus basse ayant été mesurée chez la fille le cinquième jour après l'ingestion et chez le garçon le troisième jour après l'ingestion (fig. 1). La valeur la plus élevée de triiodothyronine libre (fT3) a été détectée le deuxième jour chez la fille et le troisième jour chez le garçon. Pendant l'hospitalisation, des valeurs très élevées d'hormones thyroïdiennes libres ont été observées de manière persistante chez la fille, raison pour laquelle elle a fait l'objet d'une surveillance stationnaire pendant 48 heures. Chez le garçon, la fT4 a baissé dès le deuxième jour d'hospitalisation, de sorte qu'il a pu quitter l'hôpital après 24 heures d'observation. Avant la sortie, les parents ont reçu des informations détaillées sur les signes cliniques possibles d'une hyperthyroïdie. Un premier contrôle ambulatoire a été convenu 24 heures après la sor-

tie. Environ dix semaines après l'ingestion, des valeurs normales d'hormones thyroïdiennes ont pu être documentées chez les deux enfants.

Discussion

Durant la période 2016–2020, Tox Info Suisse a été contacté 27 560 fois pour des intoxications médicamenteuses chez des enfants âgés de <16 ans, dont 345 fois (1,25%) pour des intoxications à la LT4 [1]. Cela correspond en moyenne à près de 70 cas par an. Tox Info Suisse est particulièrement consulté pour des cas chez des enfants âgés de 0–6 ans (fig. 2) [2].

Les raisons possibles des intoxications fréquentes à la LT4 sont la petite taille des comprimés, le goût neutre et la disponibilité. Selon le rapport sur les médicaments 2021 d'Helsana, la LT4 occupe la 11^e place des principes actifs les plus achetés en Suisse [3]. En raison de la durée de substitution le plus souvent longue, de grandes boîtes sont délivrées, ce qui peut conduire à des intoxications avec des doses plus élevées.

Dans la plupart des formes d'hypothyroïdie, la substitution fait exclusivement appel à la LT4, l'analogue de la T4, qui est la principale forme circulante des hormones thyroïdiennes. C'est principalement en périphérie que la T4 est désiodée en T3, qui est nettement plus active sur le plan biologique et donc responsable en premier lieu des symptômes cliniques d'une intoxication. Cela explique pourquoi les symptômes n'apparaissent souvent qu'avec un certain retard [4]. Il n'existe toutefois pas de corrélation claire entre les symptômes et la dose de LT4

ingérée [5]. Contrairement aux adultes, les enfants tolèrent en outre généralement des doses élevées de LT4, avec relativement peu de symptômes. Il est supposé que chez les enfants, cela est dû à une meilleure capacité à produire alternativement de la T3 inverse (rT3) biologiquement inactive à la place de la T3 active. Cette voie alternative de transformation par les déiodinases dans les organes cibles est un mécanisme de protection de l'organisme contre une activité hormonale thyroïdienne excessive [4, 6, 7]. De plus, les protéines de transport des hormones thyroïdiennes dans le sérum (globuline liant la thyroxine [«thyroxine-binding globulin»], transthyrétine et albumine) peuvent se lier à la fT4 et à la fT3 circulantes et fonctionnent comme un site de stockage et un tampon. Elles permettent un approvisionnement uniforme des organes cibles, avec une concentration constante de fT4 et de fT3 [8]. Chez les nourrissons et les jeunes enfants, les taux de globuline liant la thyroxine sont plus élevés que chez les adultes, de sorte qu'une plus grande quantité de fT4 peut probablement être liée et tamponnée avant d'atteindre les organes cibles [9]. En cas d'intoxication à la LT4, il convient de faire la distinction entre une exposition aiguë et une exposition chronique à la LT4, car les mécanismes tampons sont différents dans ces situations. Ainsi, après une exposition chronique, même de faibles quantités ingérées peuvent provoquer des symptômes sévères.

Depuis 1997, Tox Info Suisse n'a pour l'instant recensé aucun cas avec des symptômes sévères chez des enfants de moins de 6 ans. Dans la littérature, des cas isolés de complications graves ont été décrits, notamment chez un garçon de 3,5 ans qui, le troisième jour après l'ingestion d'une dose de LT4 de 3,6 mg (pas d'indication du PC), a présenté une crise convulsive tonico-clonique généralisée d'une durée de 5–10 minutes [10]. Des cas isolés de crise thyrotoxique ont également été publiés, par exemple chez un enfant de 3 ans qui a présenté une crise thyrotoxique et une déshydratation consécutive quatre jours après l'ingestion d'environ 8,7 mg de LT4 (pas d'indication du PC) [11]. Un autre cas publié d'une patiente de 2 ans victime d'une crise thyrotoxique après l'ingestion de 6 mg de LT4 (= 0,46 mg/kg de PC) a décrit des symptômes incluant une nette tachycardie, une hypertension, une diarrhée, une irritabilité et des vomissements cinq jours après l'ingestion [12]. Cette patiente a été traitée avec du propranolol et de la prednisolone, avec une disparition totale des symptômes par la suite.

À partir d'une dose de LT4 ingérée de >5 mg au total (ou environ 0,2 mg/kg de PC chez les enfants en bas âge), une décontamination par charbon actif est recommandée si

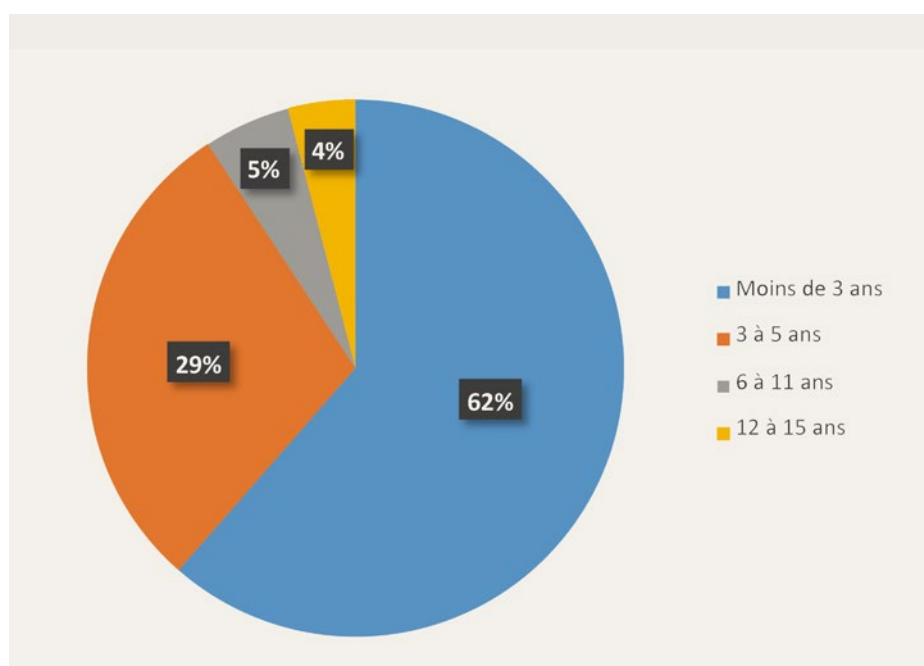


Figure 2: Demandes adressées à Tox Info Suisse concernant des expositions à la lévothyroxine chez les enfants de moins de 16 ans pour la période 2016–2020, réparties par groupes d'âge; n = 345 [2].

Le cas particulier

L'ingestion a eu lieu moins d'une heure avant la présentation [13] (Tox Info Suisse recommande une décontamination chez les enfants en bas âge, indépendamment de leur PC, à partir d'une dose de LT4 de >5 mg au total). Les patientes et patients symptomatiques doivent être hospitalisés pour une surveillance pendant 24–48 heures, puis contrôlés en ambulatoire. Chez les patientes et patients asymptomatiques, une approche ambulatoire peut être envisagée, avec des contrôles cliniques et, le cas échéant, des contrôles de laboratoire réguliers, initialement quotidiens. Ce faisant, il faut tenir compte de la quantité de LT4 ingérée et de la fT4 mesurée initialement. En outre, les patientes et patients ou leurs proches doivent être informés des éventuels symptômes retardés. En cas de tachycardie et/ou d'hypertension cliniquement pertinentes, le propranolol entre en premier lieu en ligne de compte pour le traitement. En plus du blocage connu des récepteurs bêta-adrénergiques, le propranolol inhibe également la conversion de la T4 en T3 [14]. Dans les cas très sévères, un traitement par corticoïdes ou une hémoperfusion sur charbon actif peuvent éventuellement être envisagés [15, 16]. Une mesure préventive consiste bien entendu à tenir tous les médicaments hors de portée des enfants.

Dans le cas décrit ci-dessus, seule l'hyperactivité des deux enfants et la légère tachycardie de la fillette ont pu être interprétées comme des symptômes possibles d'intoxication à la LT4. Aucun autre symptôme n'est survenu. Après l'administration de charbon actif, il n'a donc pas été nécessaire de recourir à un traitement symptomatique.

L'essentiel pour la pratique

- Les intoxications à la lévothyroxine (LT4) chez les enfants ont le plus souvent une évolution bénigne.
- Les symptômes éventuels n'apparaissent souvent que de manière retardée, généralement dans les cinq jours suivant l'ingestion.
- En cas d'ingestion de doses élevées de LT4 (total >5 mg ou >0,2 mg/kg de poids corporel), il est recommandé de procéder à une décontamination au charbon actif dans l'heure qui suit l'ingestion et, en particulier en cas d'apparition de symptômes, à une surveillance en milieu hospitalier.
- En cas d'hypertension ou de tachycardie cliniquement pertinentes, l'administration de propranolol entre en premier lieu en ligne de compte comme traitement.
- Les médicaments doivent être stockés en lieu sûr et hors de portée des enfants.

Correspondance

Dr méd. Andreas Bieri
Kinderspital
Kantonsspital Aarau
Tellstrasse 25
CH-5001 Aarau
andreas.bieri[at]ksa.ch

Remerciements

Les auteures et auteurs remercient le Dr méd. Colette Degrandi et Tox Info Suisse pour la mise à disposition des données.

Informed Consent

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Disclosure Statement

Les auteures et auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- 1 Tox Info Suisse, Rapports annuels 2016–2020 [Internet, cited 14 Jan 2022]. Available from: https://www.toxinfo.ch/jahresberichte_fr
- 2 Tox Info Suisse, données internes de 2016–2020
- 3 Twerenbold S, Schur N, Zappala T, Gut S, Stoffel S, Salari P, et al. Rapport sur les médicaments Helsana 2021 [Internet, cited 14 Jan 2022]. Available from: <https://reports.helsana.ch/fr/medicaments2021/>
- 4 Hartman S, Noordam K, Maseland M, van Setten P. Benign course after acute high dose levothyroxine intoxication in a 3-year-old boy. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2017;26(3):171–5.
- 5 Golightly LK, Smolinske SC, Kulig KW, Wruk KM, Gelman CJ, Rumack BH, et al. Clinical effects of accidental levothyroxine ingestion in children. *Am J Dis Child.* 1987;141(9):1025–7.
- 6 Desai M, Irani AJ, Patil K, Pandya CS. The importance of reverse triiodothyronine in hypothyroid children on replacement treatment. *Arch Dis Child.* 1984;59(1):30–5.
- 7 Luongo C, Dentice M, Salvatore D. Deiodinases and their intricate role in thyroid hormone homeostasis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(8):479–88.
- 8 Mendel CM, Weisiger RA, Jones AL, Cavalieri RR. Thyroid hormone-binding proteins in plasma facilitate uniform distribution of thyroxine within tissues: a perfused rat liver study. *Endocrinology.* 1987;120(5):1742–9.
- 9 Jacobsen BB, Hummer L. Changes in serum concentrations of thyroid hormones and thyroid hormone-binding proteins during early infancy. Studies in healthy fullterm, small-for-gestational age and preterm infants aged 7 to 240 days. *Acta Paediatr Scand.* 1979;68(3):411–8.
- 10 Tsutaoka BT, Kim S, Santucci S. Seizure in a child after an acute ingestion of levothyroxine. *Pediatr Emerg Care.* 2005;21(12):857–9.
- 11 Hays HL, Jolliff HA, Casavant MJ. Thyrotoxicosis after a massive levothyroxine ingestion in a 3-year-old patient. *Pediatr Emerg Care.* 2013;29(11):1217–9.
- 12 Majlesi N, Greller HA, McGuigan MA, Caraccio T, Su MK, Chan GM. Thyroid storm after pediatric levothyroxine ingestion. *Pediatrics.* 2010;126(2):e470–3.
- 13 Tunget CL, Clark RF, Turchen SG, Manoguerra AS. Raising the decontamination level for thyroid hormone ingestions. *Am J Emerg Med.* 1995;13(1):9–13.
- 14 Wiersinga WM. Propranolol and thyroid hormone metabolism. *Thyroid.* 1991;1(3):273–7.
- 15 Lehrner LM, Weir MR. Acute ingestions of thyroid hormones. *Pediatrics.* 1984;73(3):313–7.
- 16 Kreisner E, Lutzky M, Gross JL. Charcoal hemoperfusion in the treatment of levothyroxine intoxication. *Thyroid.* 2010;20(2):209–12.



Dr méd. Céline Isabelle Laesser
Pädiatrische Endokrinologie-Diabetologie, Kinderspital, Kantonsspital Aarau, Aarau