



Principaux effets indésirables de l'amiodarone : adaptation de ces connaissances à la pratique officinale

Mathieu Gigueux

► To cite this version:

Mathieu Gigueux. Principaux effets indésirables de l'amiodarone : adaptation de ces connaissances à la pratique officinale. Sciences pharmaceutiques. 2017. hal-01932119

HAL Id: hal-01932119

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932119>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

UNIVERSITE DE LORRAINE

2017

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 Septembre 2017, sur un sujet dédié à :

**Principaux effets indésirables de l'amiodarone. Adaptation
de ces connaissances à la pratique officinale.**

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par Gigueux Mathieu

Né le 22/02/1991

Membres du Jury

Président : Professeur Luc Ferrari Toxicologie

Jury : Docteur Olivier Joubert Maître de conférences, directeur de thèse

Docteur François Dupuis Maître de conférences

Docteur Stéphanie Peltier Pharmacien d'officine

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2016-2017

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable Pharma Plus ENSGSI

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Responsable ERASMUS

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Igor CLAROT

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Michel JACQUE
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

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

ENSEIGNANTS

*Section
 CNU**

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

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

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

Section
CNU*

ENSEIGNANTS (suite)*Discipline d'enseignement*

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique

Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
--------------------	----	-------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

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

⌘ *En attente de nomination*

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

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

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

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

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

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

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

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

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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



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

Remerciements

Merci à Monsieur Olivier Joubert de m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse ;

Merci à Monsieur Luc Ferrari pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury ;

Merci à Monsieur François Dupuis et à Madame Stéphanie Peltier pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail ;

Merci à ma famille, à mes amis et à mes collègues pour leur soutien.

Table des matières

Préambule	7
Introduction	8
A. Anatomie et physiologie cardiaque	10
a) Anatomie cardiaque	10
b) Histologie cardiaque	12
c) Electrophysiologie cardiaque	12
i. Les cellules du myocarde	12
ii. Le tissu nodal	14
iii. Potentiel de repos et potentiel d'action	15
d) Cycle cardiaque	17
e) L'électrocardiogramme	18
B. Arythmies et antiarythmiques	20
a) Les arythmies	20
b) Les antiarythmiques	23
c) Conclusion	25
C. L'amiodarone	26
a) Histoire de l'amiodarone	26
b) Structure chimique de l'amiodarone	28
c) Pharmacologie de l'amiodarone	28
d) Recommandation et bon usage de l'amiodarone	30
e) L'amiodarone en chiffre	32
D. Toxicité et principaux effets indésirables de l'amiodarone	33
a) Objectifs de ce chapitre	33

b) Introduction	34
c) Affections oculaires	35
i. Microdépôts cornéens	35
ii. Neuropathies optiques	37
d) Affections de la peau et du tissu sous-cutané	40
i. Photosensibilisation	40
ii. Pigmentations cutanées	42
e) Affections endocriniennes	43
i. Manifestations thyroïdiennes	43
ii. Manifestation de SIADH (sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique)	53
f) Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : pneumopathie interstitielle ou alvéolaire	54
g) Affections du système nerveux	57
h) Affections hépatobiliaires	60
i) Affections cardiaques	62
i. Bradycardie	62
ii. Torsades de pointes	63
j) Autres effets indésirables	64
E. Rôle du pharmacien d'officine	65
a) Contexte et objectif de ce chapitre	65
b) Prévenir les effets indésirables	66
c) Rassurer le patient	66
d) Analyser le traitement médicamenteux	66
e) Identifier les contre-indications et les interactions médicamenteuses à risque	67
f) Savoir orienter vers une consultation médicale	67
g) Encourager le patient à participer aux examens médicaux	68
h) Gérer les oublis de prise	69

i) Déclarer les effets indésirables	69
j) Conclusion : le pharmacien et l'amiodarone	70
F. Conclusion	73
G. RESUME :	81

Liste des légendes

Figure 1: Anatomie interne du cœur ...	11
Figure 2: Organisation du système de conduction du cœur ...	15
Figure 3: Potentiel d'action d'une cellule myocardique à réponse rapide et d'une cellule à réponse lente	17
Figure 4: Schéma d'un ECG d'un cœur sain, de ses ondes et de ses différents intervalles entre ses ondes	18
Figure 5: Structure chimique de la khelline, de la benzarone, de la benzodiarone et de l'amiodarone	27
Figure 6: Photographie clinique et diagramme illustrant les dépôts cornéens de l'amiodarone	35
Figure 7: Hyperpigmentation cutanée provoquée par l'amiodarone	42
Figure 8: Mécanismes biochimiques de l'hormonosynthèse thyroïdienne	45
Figure 9: Structure chimique de l'amiodarone, de la thyroxine et de la triiodothyronine	46

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principaux effets indésirables de l'amiodarone, symptômes associés et rôle du pharmacien	71
--	----

Liste des abréviations

ALAT : alanine-aminotransférase

ASAT : aspartate-aminotransférase

ECG : électrocardiogramme

ESSV : extrasystole supraventriculaire

ESV : extrasystole ventriculaire

FDA : *food and drug administration*

DIT : diiodotyrosine

HAS : haute autorité de la santé

MIT : monoiodotyrosine

NIS : *sodium iodine symporteur*

SIADH : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

SPF : *signifiant sun protection factor*

TG : thyroglobuline

TPO : *thyroperoxydase = thyroïde peroxydase*

TSH : *thyroid-stimulating hormone*

UV : ultraviolet

Principaux effets indésirables de
l'amiodarone. Adaptation de
ces connaissances à la pratique
officinale

Préambule

Durant l'année hospitalo-universitaire de cinquième année de pharmacie, j'ai été amené à exercer une partie de mon stage dans le service de pharmacovigilance de l'hôpital central à Nancy. Mon rôle était de répondre aux questions posées par des professionnels de santé sur les effets indésirables des médicaments. Un médecin généraliste nous avait notifié la survenue d'un tremblement anormal chez un patient poly-médiqué et nous avait demandé quel médicament de son traitement pouvait être à l'origine de ce tremblement. Parmi ces médicaments figurait l'amiodarone.

Pendant cette recherche, je me suis rendu compte que l'amiodarone était un médicament réellement complexe, bien qu'il soit couramment rencontré en pharmacie d'officine. Le responsable du service m'a ainsi expliqué que la base nationale de pharmacovigilance recense de nombreuses déclarations sur l'amiodarone, mais que paradoxalement, il s'agit d'un médicament mal connu de nombreux professionnels de santé.

J'ai voulu ainsi écrire ma thèse sur cette molécule pour intégrer toutes les connaissances à sa bonne dispensation. De plus, cette thèse a également pour vocation de permettre aux lecteurs de mieux comprendre les mécanismes à l'origine des effets indésirables et de rappeler aux pharmaciens leurs diverses missions au travers l'étude de cette molécule.

Introduction

Un médicament est défini dans le code de santé publique comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».

Un effet indésirable est défini comme « une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique. »

Les conséquences d'un médicament sur l'organisme ne sont jamais exclusivement bénéfiques. Elles s'accompagnent d'effets indésirables, plus ou moins sévères, plus ou moins intenses ou fréquents. C'est pourquoi, avant et pendant sa mise sur le marché le rapport bénéfice-risque de chaque médicament est étudié.

Le rapport bénéfice-risque est défini par la directive 2004/27/CE comme l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard du risque pour la santé du patient ou la santé publique lié à la qualité, à la sécurité ou à l'efficacité du médicament.

Le rapport bénéfice-risque est un critère qui n'est pas figé, puisque de nouvelles informations d'efficacité et de sécurité émergent après l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament. Le rapport bénéfice-risque doit être continuellement évalué afin de vérifier que les bénéfices sont toujours supérieurs aux risques.

L'amiodarone est un antiarythmique très utilisé en cardiologie et dont la pharmacologie est complexe. Son efficacité a été démontrée dans de nombreux essais cliniques.

Cependant, son utilisation est limitée par une toxicité extracardiaque élevée ; même si dans ses indications, la Haute Autorité de Santé (HAS) a jugé en 2012 que le rapport efficacité/effets indésirables restait important. Certains de ces effets indésirables peuvent être prévenus à l'officine, d'autres doivent alerter le pharmacien car le pronostic vital du patient peut être mis en jeu. Il est donc important que le pharmacien connaisse ce médicament afin de pouvoir analyser, identifier, maîtriser, et prévenir ses divers effets indésirables.

Nous traiterons uniquement les effets indésirables et la cinétique de l'amiodarone sous forme de comprimés administrés par voie orale. En effet, l'amiodarone par voie injectable intraveineuse est du ressort de l'hôpital et ne relève pas de la prise en charge de la médecine de ville.

Dans un premier temps, nous ferons un rappel sur les bases de la cardiologie, les différentes arythmies et les agents antiarythmiques. Nous aborderons ensuite les caractéristiques pharmacologiques particulières de l'amiodarone, avant d'étudier ses effets indésirables et le rôle du pharmacien d'officine dans leur prise en charge.

A. Anatomie et physiologie cardiaque

Ce chapitre a pour objectif de poser les bases essentielles pour comprendre le mécanisme d'action de l'amiodarone et sa place dans la thérapeutique actuelle. Cette présentation se limite donc au strict nécessaire pour une bonne compréhension de la thèse et n'a pas pour vocation de détailler le système cardiovasculaire ou la genèse des arythmies.

a) Anatomie cardiaque

Le cœur est un organe musculaire de forme conique situé dans le médiastin antérieur, pesant en moyenne 300 grammes chez l'adulte. Le cœur est encastré dans la cage thoracique : les parois gauche et droite sont constituées par les poumons ; la paroi supérieure par la trachée et les gros vaisseaux ; la paroi inférieure par le diaphragme sur lequel le cœur s'appuie ; les parois antérieure et postérieure par le sternum et la colonne vertébrale.

Sa structure interne, détaillée sur la figure 1, se divise en quatre cavités : deux oreillettes (droite et gauche) et deux ventricules (droit et gauche) :

- L'oreillette droite et le ventricule droit forment le cœur droit. Ces deux cavités communiquent entre elles par l'intermédiaire de la valve tricuspide.
- L'oreillette gauche et le ventricule gauche forment le cœur gauche. Ces deux cavités communiquent entre elles par l'intermédiaire de la valve mitrale.

Les oreillettes ont un rôle de réception du sang : elles reçoivent le sang en provenance des veines et le stockent avant de l'envoyer aux ventricules. L'oreillette droite reçoit le sang de la veine cave supérieure, de la veine cave inférieure et du sinus coronaire. L'oreillette gauche reçoit le sang des quatre veines pulmonaires.

Les ventricles assurent la distribution du sang aux différents organes. Le ventricule gauche et le ventricule droit sont séparés par une cloison musculaire épaisse : le septum interventriculaire. Le ventricule droit expulse le sang vers les poumons par l'artère pulmonaire. Le ventricule gauche envoie le sang vers les organes et la périphérie via l'aorte.

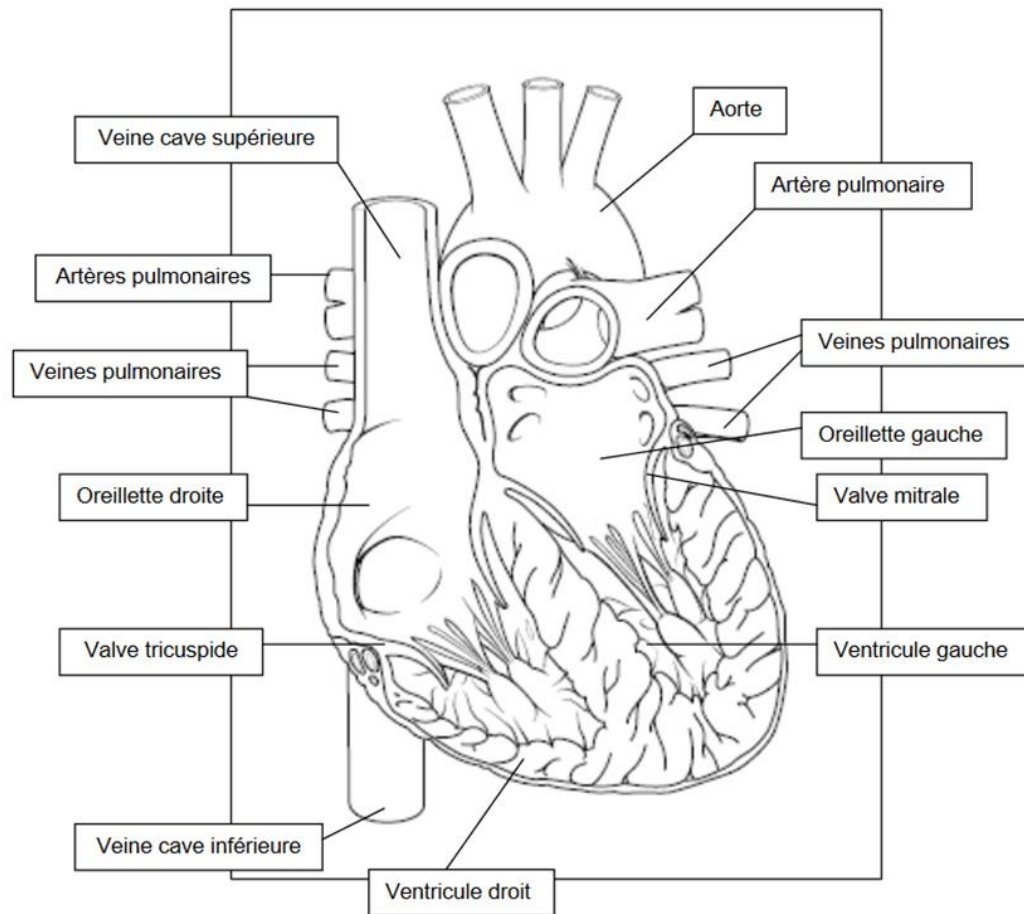


Figure 1: Anatomie interne du cœur [\[1\]](#)

b) Histologie cardiaque

La structure interne du cœur est composée de trois tuniques :

- L'endocarde. L'endocarde est une fine membrane composée de cellules endothéliales qui tapissent la face interne du myocarde.
- Le myocarde. Le myocarde est un tissu musculaire fait de fibres organisées en réseau.
- Le péricarde. Le péricarde est un sac à double paroi contenant le cœur et les racines des gros vaisseaux sanguins.

c) Electrophysiologie cardiaque

i. Les cellules du myocarde

Le myocarde possède principalement deux types de cellules :

- Les cardiomyocytes contractiles qui siègent dans les ventricules ou dans les oreillettes. Elles sont principalement responsables de l'activité mécanique du cœur.
- Les cardiomyocytes modifiées, appelées cellules cardionectrices, ayant la propriété de produire et de conduire une activité électrique. L'ensemble de ces cellules forme le tissu nodal.

Le tissu nodal possède 3 propriétés (excitabilité, contractilité, conductivité) semblables au myocarde commun et présente une propriété supplémentaire : l'automatisme.

Excitabilité : l'excitabilité est définie comme la capacité d'une cellule à générer un potentiel d'action en réponse à une stimulation. Pour être excitable, les cellules myocardiques doivent être soumises à une stimulation suffisante : on parle de potentiel seuil. Toute stimulation inférieure à ce potentiel, n'entraînera pas de réponse.

Après l'excitation d'une cellule, aucune autre excitation ne peut se produire durant une période définie, appelée période réfractaire. Il existe deux types de périodes réfractaires :

- La période réfractaire absolue pendant laquelle toute stimulation est ignorée, quelle que soit son intensité. Elle correspond à l'inactivation des canaux sodiques rapides (fibres à réponse rapide) ou des canaux calcico-sodiques (fibres à réponses lentes).
- La période réfractaire relative pendant laquelle la cellule est hypo-excitable. Elle correspond au début de la réactivation des canaux ioniques. La réactivation est incomplète et le potentiel d'action qui résulte d'une stimulation durant cette période a des propriétés inhabituelles qui exposent à des problèmes de conduction et de désynchronisation des cellules myocardiques.

Contractilité : Les cellules myocardiques se contractent en réponse à un potentiel d'action. C'est l'entrée du calcium dans la cellule musculaire qui provoque la contraction de la fibre myocardique en activant les liaisons entre les filaments d'actine et de myosine.

Conductivité : Toute excitation d'une cellule entraîne l'excitation complète des cellules aux alentours. En effet, toutes ces cellules sont liées par des ponts perméables intercellulaires créant ainsi un véritable réseau.

Automatisme : L'automatisme est la capacité à générer spontanément des potentiels d'action. Ce sont les cellules du nœud sinusal qui commandent le rythme cardiaque. On parle donc de rythme sinusal. Les potentiels d'action sont modulés principalement par le système nerveux sympathique (augmente la fréquence), le système nerveux

parasympathique (diminue la fréquence), mais également par la température corporelle, certaines pathologies ou encore certaines substances pharmacologiques.

ii. Le tissu nodal

Le tissu nodal est un tissu intrapariétal responsable de l'innervation intrinsèque du cœur. Il engendre des impulsions électriques entraînant les contractions du myocarde.

Le tissu nodal est organisé en nœuds et en voies (figure 2) :

- Le nœud sinusal situé à la jonction de la veine cave supérieure et de l'oreillette droite
- Des fibres électriques reliant le nœud sinusal au nœud auriculo-ventriculaire
- Le nœud auriculo-ventriculaire siégeant à la jonction de l'oreillette droite et du ventricule droit
- Le faisceau de His partant du nœud auriculo-ventriculaire, et qui se divise en deux branches (gauche et droite)
- Le réseau de Purkinje permettant la jonction des branches de His aux cellules myocardiques

Le nœud sinusal génère des influx électriques à la fréquence de 60 à 100 impulsions par minute.

Le nœud auriculo-ventriculaire ralentit l'influx électrique. Il laisse ainsi le temps au sang de se déplacer des oreillettes aux ventricules et protège les ventricules contre les rythmes anormaux. En cas de défaillance du nœud sinusal le nœud auriculo-ventriculaire constitue le centre secondaire de l'automatisme cardiaque.

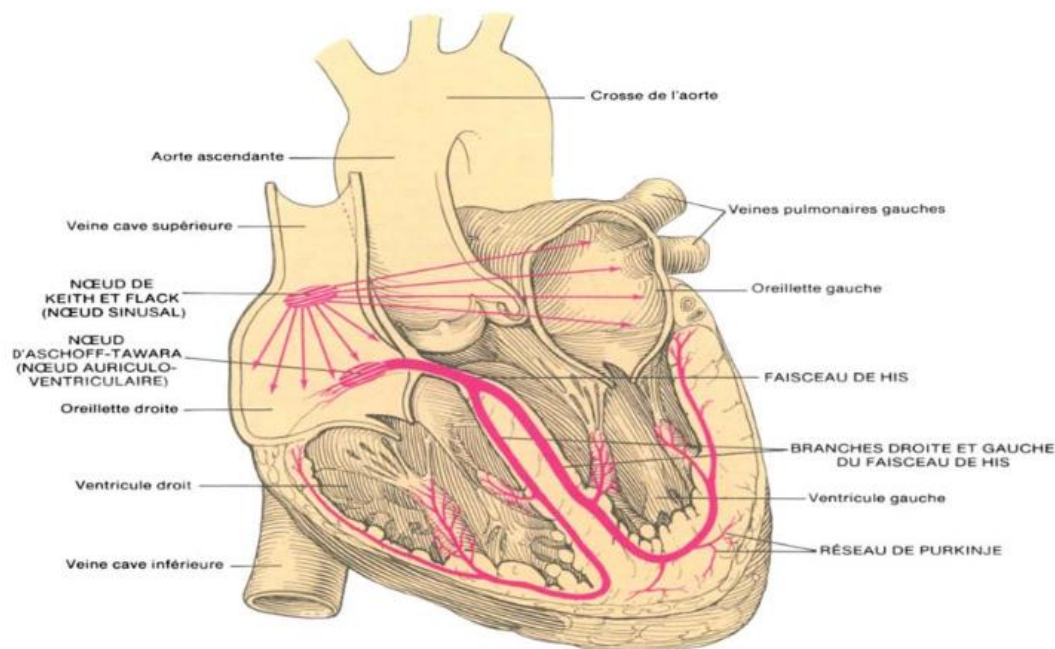


Figure 2: Organisation du système de conduction du cœur [2]

iii. Potentiel de repos et potentiel d'action

Les impulsions électriques produites par le tissu nodal correspondent à des potentiels d'action générés par les cellules automatiques et conduits à grande vitesse vers les myocytes contractiles. L'excitation électrique des myocytes contractiles entraîne l'ouverture des canaux membranaires, générant un courant ionique calcique et sodique.

Au repos les cellules myocardiques sont polarisées négatif à l'intérieur et positif à l'extérieur, en raison des différences de concentration ionique de part et d'autre de la membrane : Na^+ et Ca^{2+} à l'extérieur, K^+ à l'intérieur. Lors d'un stimulus, les cellules myocardiques engendrent deux grands types de potentiel d'action (figure 3), chacun étant associé à un type cellulaire particulier :

Les cellules myocardiques à réponse rapide créent un potentiel d'action de type sodique en 5 phases :

- Phase 0 : entrée rapide et massive de Na^+ dans la cellule entraînant une dépolarisation rapide
- Phase 1 : inactivation du courant sodique rapide conduisant à une repolarisation initiale
- Phase 2 : courant entrant lent calcico-sodique entraînant un plateau
- Phase 3 : courant sortant potassique responsable d'une repolarisation terminale
- Phase 4 : rétablissement des concentrations initiales de part et d'autre de la membrane par la pompe Na^+/K^+ . Cette pompe maintient les gradients cationiques transmembranaires en transportant trois ions Na^+ en dehors de la cellule contre deux ions K^+ vers la cellule. En outre, un transporteur ATP-dépendant fait sortir le Ca^{2+} de la cellule.

Les cellules myocardiques à réponse lente ont une polarisation membranaire plus faible et la phase 0 du potentiel d'action dépend d'un courant entrant lent calcique ; le potentiel d'action est de type calcique, de plus faible amplitude, de montée lente et n'a pas de phase 1 et peu de phase 2.

Les cellules myocardiques à réponse rapide se situent préférentiellement dans le faisceau de His et ses branches, et dans le réseau de Purkinje tandis que les cellules myocardiques à réponse lente se situent préférentiellement dans le nœud sinusal et le nœud auriculo-ventriculaire.

Chez ces deux types de cellules, les phases 1 et 2 correspondent à la période réfractaire absolue pendant laquelle la cellule ne peut être à nouveau dépolarisée. La période réfractaire absolue est donc proportionnelle à la durée du plateau.

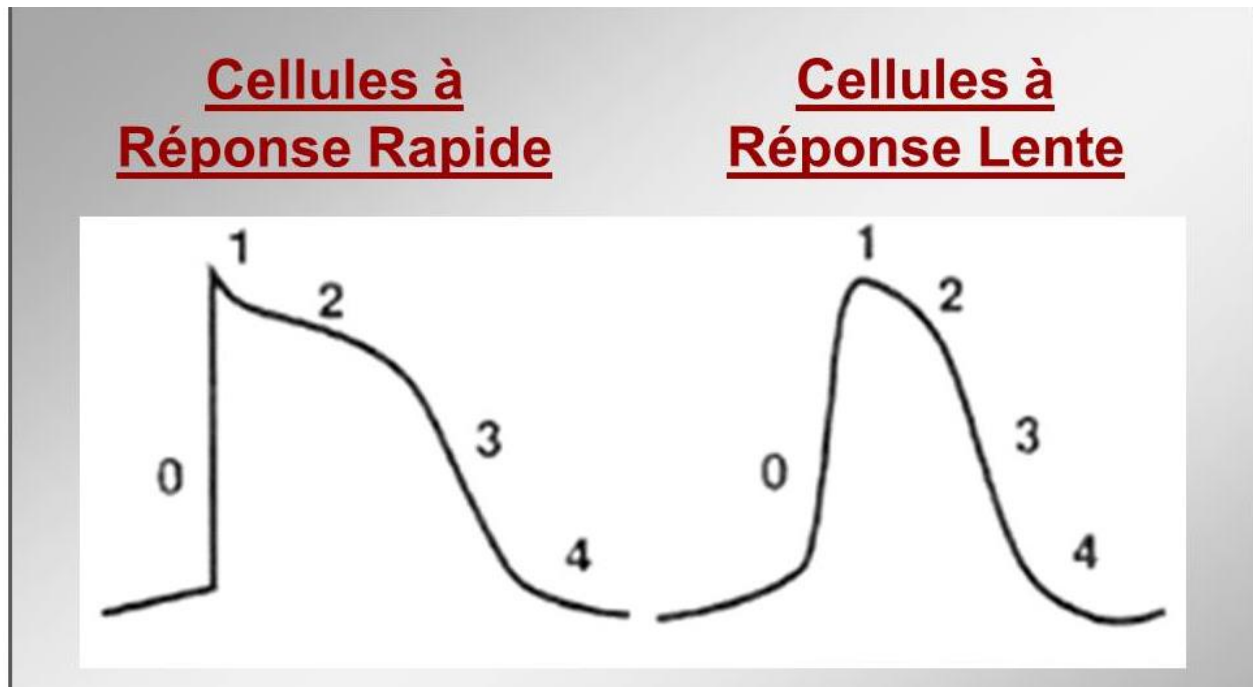


Figure 3: Potentiel d'action d'une cellule myocardique à réponse rapide et d'une cellule à réponse lente [\[3\]](#)

d) Cycle cardiaque

L'activité électrique cardiaque engendre l'activité mécanique du cœur : elle entraîne une succession de phase de contraction, appelée systole, éjectant le sang hors des ventricules, et de phase de remplissage des ventricules, appelée diastole.

La succession d'une systole ventriculaire et d'une diastole ventriculaire forme un cycle cardiaque.

Le cycle cardiaque s'amorce par l'activation auriculaire dans le nœud sinusal. L'impulsion traverse ensuite le nœud auriculo-ventriculaire où la conduction est ralentie, ce qui permet le remplissage ventriculaire. Puis l'influx électrique est transmis au système de conduction ventriculaire, composé du faisceau de His et de ses branches. Ce réseau transmet l'influx électrique aux cellules musculaires des ventricules causant la dépolarisation et la contraction ventriculaire.

e) L'électrocardiogramme

L'électrocardiogramme (ECG) est un enregistrement graphique sur papier millimétré de l'activité électrique du cœur. Il est recueilli par des électrodes à la surface de la peau et permet de mettre en évidence diverses anomalies cardiaques. Le tracé électrique comporte plusieurs ondes et différents intervalles entre ces ondes (figure 4).

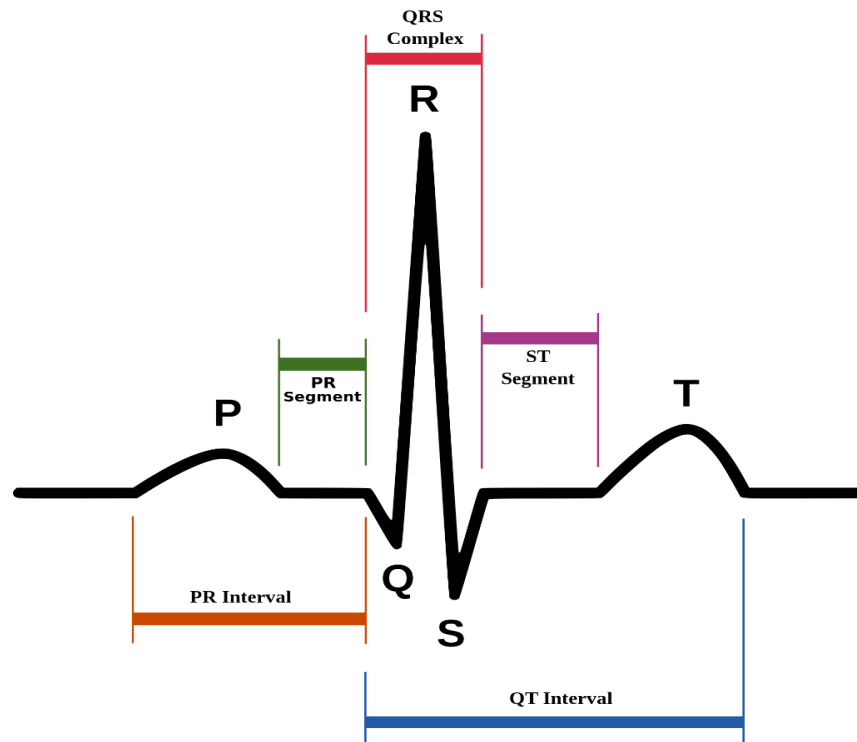


Figure 4: Schéma d'un ECG d'un cœur sain, de ses ondes et de ses différents intervalles entre ses ondes [4]

Onde P : dépolarisation auriculaire, contraction auriculaire

Intervalle PR : début de la dépolarisation auriculaire jusqu'au début de la dépolarisation ventriculaire (contraction et relaxation auriculaires)

Segment PR : dépolarisation en direction du faisceau de His et de ses branches

Complexe QRS : dépolarisation ventriculaire

Intervalle QT : dépolarisation et repolarisation des ventricules (systole ventriculaire)

Onde T : phase rapide de repolarisation ventriculaire

Segment ST : repolarisation des ventricules

La lecture de l'électrocardiogramme se fait par un médecin expérimenté. Elle consiste à rechercher des variations anormales sur l'ECG (forme, durée d'une onde ou d'un intervalle).

B. Arythmies et antiarythmiques

a) Les arythmies

Les arythmies sont définies comme des situations pathologiques où le cœur n'est pas en rythme sinusal. Un rythme sinusal normal est déterminé par l'automatisme sinusal, générant une fréquence de 60 à 100 battements par minute.

Lorsque le rythme cardiaque est trop lent, on parle de bradycardie. La pression artérielle ne peut alors être maintenue, ce qui conduit à des pertes de conscience potentiellement mortelles.

Lorsque le rythme cardiaque est trop rapide, on parle alors de tachycardie. Les tachycardies peuvent avoir des conséquences variables : sensations de palpitations, nausées, dyspnées, jusqu'à entraîner des phénomènes de mort subite. Les tachycardies les plus dangereuses sont localisées dans les ventricules.

Une classification récente des arythmies repose sur leur localisation et leur fréquence [\[5\]](#):

- Sinusale
 - Arythmie sinusale
 - Tachycardie
 - Bradycardie
 - Pause sinusale
 - Bloc sino-atrial

- Auriculaire
 - Rythme auriculaire ectopique
 - Extrasystole supraventriculaire auriculaire
 - Tachycardie auriculaire multifocale
 - Flutter auriculaire
 - Fibrillation auriculaire

- Jonctionnelle (nodale)
 - Extrasystole supraventriculaire (ESSV) nodale
 - Echappement
 - Rythme jonctionnel
 - Tachycardie jonctionnelle
 - Bloc auriculo-ventriculaire

- Ventriculaire
 - Extrasystole ventriculaire (ESV)
 - Echappement ventriculaire
 - Rythme d'échappement ventriculaire accéléré
 - Tachycardie ventriculaire
 - Torsade de pointes
 - Flutter ventriculaire
 - Fibrillation ventriculaire
 - Bloc de branche
 - Parasystolie
 - Asystolie

Les arythmies cardiaques peuvent avoir de nombreuses origines [6] : modifications des propriétés électrochimiques de la membrane des cellules cardiaques, modifications du seuil des potentiels d'action, altérations des cellules cardiaques, anomalies de la conduction de l'influx par des phénomènes de réentrées...

Les causes des arythmies ne sont pas toutes connues. On parle alors de troubles du rythme cardiaque « idiopathiques ». Dans les autres cas, elles peuvent être dues à :

- L'âge
- Des séquelles d'un infarctus du myocarde
- Une valvulopathie
- Une consommation excessive de substances excitantes
- Un trouble thyroïdien
- La prise de certains médicaments
- Des troubles congénitaux ou génétiques ...

Les arythmies cardiaques sont l'une des principales causes de mortalité dans les pays industrialisés [7]. Elles ne nécessitent pas obligatoirement un traitement médicamenteux, à moins qu'elles ne soient associées à une détérioration importante de la fonction circulatoire et/ou qu'elles soient symptomatiques. Le traitement peut aider au retour d'un rythme normal et empêcher la récurrence d'épisodes d'arythmie. Cependant, le but essentiel n'est pas de faire disparaître l'arythmie mais d'empêcher l'apparition de complications graves.

b) Les antiarythmiques

Les antiarythmiques sont des molécules destinées à réduire la morbidité et la mortalité associées aux troubles du rythme cardiaque. Ils modulent les propriétés d'excitabilité, d'automaticité et de conductivité du tissu cardiaque en modifiant les courants ioniques transmembranaires.

La classification la plus universellement acceptée a été proposée en 1970 par Vaughan Williams. Cette classification repose sur les propriétés de ces molécules établies in vitro, sur des fibres cardiaques isolées. Elle est constituée de quatre classes :

Classe I : comprend les substances qui ralentissent de façon prédominante la vitesse de conduction de l'influx électrique par inhibition des canaux sodiques entrant. La classe I est elle-même constituée de 3 sous-classes (a, b, c) :

- Ia : réducteur de la vitesse maximale de dépolarisation, prolongateurs de la durée du potentiel d'action : *quinidine, procaine, disopyramide*
- Ib : non réducteur de la vitesse maximale de dépolarisation, mais réducteur du potentiel d'action : *mexilétine, phénytoïne, lidocaïne*
- Ic : réducteur de la vitesse maximale de dépolarisation, et stabilisateur du potentiel d'action : *flécainine, encainide, propafénone*

Classe II : comprend les substances s'opposant à l'activation adrénergique, également appelées β -bloquants adrénergiques. Les effets antiarythmiques sont obtenus grâce à leur action anticatécholaminergique.

esmolol, propanolol, metoprolol, aténolol, bisoprolol

Classe III : comprend les substances allongeant la repolarisation ventriculaire par inhibition de la sortie du potassium de la phase 3.

sotalol, amiodarone

Classe IV : comprend les substances s'opposant à l'entrée des courants calciques intracellulaires.

diltiazem, verapamil

Les antiarythmiques non classés : adénosine, digitaliques

Les indications des antiarythmiques sont différentes en fonction de la localisation de l'arythmie (auriculaire, jonctionnelle ou ventriculaire) et en fonction de l'existence d'une cardiopathie sous-jacente. Aucun agent antiarythmique n'est spécifique d'une arythmie donnée.

Avant toute instauration de traitement, le trouble du rythme doit être prouvé. De plus, le risque lié à ce trouble du rythme doit être supérieur au risque du traitement. En effet, toutes ces molécules entraînent un effet proarythmique qui est susceptible d'aggraver dans 5 à 10% des cas l'arythmie existante [8]. La prévention de ce risque consiste en règle générale à utiliser des doses progressives, d'éviter les associations thérapeutiques dangereuses, d'éliminer les facteurs d'aggravation et de surveiller régulièrement les patients exposés.

En principe, les antiarythmiques s'utilisent en monothérapie. La bithérapie ne doit être envisagée qu'après avis spécialisé. Si le traitement d'une arythmie conduit parfois à prescrire deux antiarythmiques, il ne faut pas associer deux antiarythmiques de même classe ou sous-classe.

c) Conclusion

Il existe une grande hétérogénéité d'arythmies, dont chacune nécessite une prise en charge spécifique. L'amiodarone est un agent antiarythmique de classe III couramment utilisé dans de nombreuses arythmies (atriale, jonctionnelle ou ventriculaire), aussi bien chez le fœtus, l'enfant ou l'adulte [8]. Son utilisation courante s'explique en partie par le fait que l'amiodarone peut être utilisé en présence d'une maladie coronaire et/ou d'une altération de la fonction ventriculaire gauche, contrairement à d'autres agents antiarythmiques.

Cependant, malgré son efficacité reconnue, ses caractéristiques pharmacologiques particulières en font une molécule difficile à appréhender, aussi bien pour le prescripteur que pour le dispensateur. De plus, il n'existe actuellement aucune autre molécule ayant des propriétés identiques et ayant un rapport bénéfice-risque supérieur.

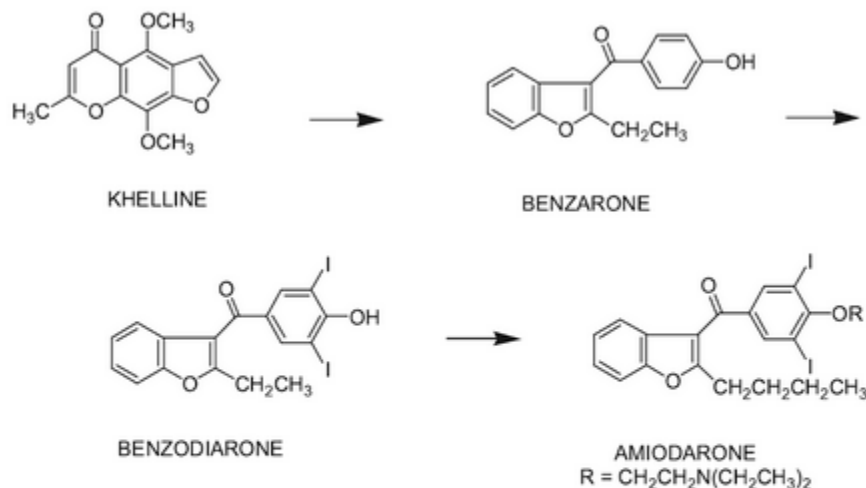
C. L'amiodarone

a) Histoire de l'amiodarone

En 1945, un médecin britannique du nom de Glene Anrep s'intéressa aux propriétés vasodilatatrices des graines d'*Amni visnaga*, une plante de la famille des Apiacées ; également appelée « herbe au cure-dent » ou « Khella ». Cette plante était traditionnellement utilisée en Egypte pour ses propriétés anti lithiasiques urinaires.

Le docteur Glene Anrep commença par remarquer qu'un membre de son personnel était soulagé de son angine de poitrine alors qu'il était traité par un extrait alcoolique d'*Amni visnaga*, prescrit initialement pour ses coliques néphrétiques [9]. Suite à de nombreux travaux, il mit en évidence que la khelline, molécule active contenue dans la Khella, avait des propriétés vasodilatatrices coronariennes [10]. Ses recherches furent alors reprises par des laboratoires pharmaceutiques et la khelline fut commercialisée comme vasodilatateur dans la prise en charge de l'angor de poitrine. Cependant sa commercialisation fut rapidement remise en question à cause de ses nombreux effets indésirables [11]. De nombreux analogues tels que la benzarone et la benzodiarone furent alors synthétisés dans l'espoir de diminuer ses effets indésirables. C'est ainsi que fut créé l'amiodarone. Sa commercialisation débuta pour en 1962.

Les structures chimiques de l'amiodarone et de ses dérivés sont décrites dans la figure 5.



De la Khelline à l'amiodarone

La khelline comporte un noyau pyrone accolé à un benzofurane. Les chimistes s'intéressèrent aux dérivés de ce noyau benzofurane (partie droite) en greffant deux chaînes latérales (benzarone). L'introduction de deux atomes d'iode les conduisit à la benzodiarone. L'amiodarone résultera de l'allongement de la chaîne éthyle en butyle et de l'alkylation du phénol.

Figure 5: Structure chimique de la khelline, de la benzarone, de la benzodiarone et de l'amiodarone [\[9\]](#)

A cause de ses nombreux effets indésirables, l'autorisation de mise sur le marché de l'amiodarone comme vasodilatateur coronarien fût rapidement controversée ; jusqu'à ce qu'un service de cardiologie américain décrive les propriétés cardiomodulatrices de l'amiodarone. De nombreuses recherches sur ses propriétés antiarythmiques furent alors entreprises. En 1967, le laboratoire Sanofi lança la commercialisation de l'amiodarone en France sous le nom commercial de Cordarone®.

Quasiment 50 ans plus tard, l'amiodarone reste l'une des molécules de référence dans le traitement et la prévention des troubles du rythme malgré de nombreux effets indésirables.

b) Structure chimique de l'amiodarone

L'amiodarone, de formule, $C_{25}H_{29}I_2NO_3$ est un dérivé du benzofurane, composé organique aromatique hétérocyclique, de formule C_8H_6O . Son nom chimique est le 2-butyl-1-benzofuran-3-yl)-[4-[2-(diethylamino)ethoxy]-3,5-diiodophenyl]methanone.

L'amiodarone possède deux atomes d'iode qui représentent environ 37% de sa masse moléculaire. En sachant que les posologies usuelles quotidiennes d'amiodarone sont entre 200 et 600 mg par jour ; et que 10% de la molécule est déiodinée quotidiennement au cours de la dégradation, environ 7 à 21 mg d'iode sont relâchés chaque jour dans la circulation sanguine, ce qui correspond à 50-100 fois les besoins journaliers recommandés [\[12\]](#).

c) Pharmacologie de l'amiodarone

L'amiodarone est indiqué en France :

- Dans la prévention des récurrences des
 - o Tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital
 - o Tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes
 - o Tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie en cas de résistance ou de contre-indication aux autres thérapeutiques
 - o Fibrillations ventriculaires.
- Dans le traitement des tachycardies supraventriculaires : ralentissement ou réduction de la fibrillation auriculaire ou du flutter auriculaire.

Son mécanisme d'action repose essentiellement sur l'allongement de la phase 3 du potentiel d'action de la fibre cardiaque par diminution du courant potassique.

Cependant, l'amiodarone possède d'autres propriétés pharmacologiques [13] :

- Effet bradycardisant par diminution de l'automatisme sinusal
- Ralentissement de la conduction sino-auriculaire, auriculaire et nodale
- Augmentation des périodes réfractaires et diminution de l'excitabilité myocardique
- Diminution de la consommation d'oxygène par chute modérée des résistances périphériques et réduction de la fréquence cardiaque entraînant une vasodilatation des vaisseaux : effet anti-angoreux.

La biodisponibilité de l'amiodarone par voie orale peut varier de 20 à 80% selon les individus, ce qui s'expliquerait par un important effet de premier passage hépatique [14]. Cette variation permet de comprendre les écarts de posologie rencontrés (entre 200 et 800 mg d'amiodarone par jour).

L'amiodarone est une molécule à forte affinité tissulaire et à transit lent. Ces deux propriétés conduisent à une accumulation de l'amiodarone dans les tissus adipeux de l'organisme, notamment durant les premiers jours de traitement. Cela rend nécessaire une dose de charge pour créer une imprégnation indispensable à l'activité thérapeutique [15]. L'activité thérapeutique se met en place en une semaine en moyenne.

L'amiodarone est métabolisé par les cytochromes P450, et plus spécifiquement par le cytochrome CYP3A, en N-déséthylamiodarone. Le jus de pamplemousse est un puissant inhibiteur du CYP3A. Son administration concomitante avec de l'amiodarone a provoqué chez onze volontaires une inhibition complète de la production de ce métabolite [16]. Ces résultats appuient le fait que l'amiodarone est métabolisé par le CYP3A et suggèrent que cette interaction soit prise en compte lors de l'administration d'amiodarone.

Chez l'homme, l'amiodarone est majoritairement métabolisé en déséthylamiodarone. Ce métabolite s'accumule dans de nombreux tissus, notamment le foie. En effet, chez les

humains la concentration de déséthylamiodarone dans le foie est plus élevée que celle de l'amiodarone [17].

La déséthylamiodarone semblerait être un inhibiteur des cytochromes P450, ce qui entraînerait diverses interactions médicamenteuses avec les médicaments métabolisés par ces cytochromes [17]. Les données disponibles sur l'activité de la déséthylamiodarone suggèrent que ses effets électrophysiologiques et antiarythmiques soient similaires à ceux de l'amiodarone elle-même [18].

La demi-vie de l'amiodarone et de la déséthylamiodarone, a une grande variabilité inter-individuelle, qui varie de 20 à 100 jours.

Une partie de l'iode se retrouve dans les urines sous forme d'iodure ; le reste de la molécule est éliminé par voie fécale après passage hépatique. L'élimination urinaire est considérée comme négligeable, ce qui explique que l'amiodarone peut être utilisé sans adaptation posologique chez l'insuffisant rénal. Après arrêt du traitement, l'élimination se poursuit pendant plusieurs mois. La persistance d'une activité doit donc être prise en considération.

d) Recommandation et bon usage de l'amiodarone

Le schéma posologique habituel comporte un traitement d'attaque (3 comprimés par jour pendant 10 jours), suivi d'un traitement d'entretien à la dose minimale efficace (de 0.5 à 2 comprimés tous les jours).

En France il est courant de rencontrer des posologies d'amiodarone de cinq jours sur sept. Cette pratique ne repose sur aucune étude validée. Cependant, les propriétés pharmacologiques de l'amiodarone peuvent expliquer ce schéma posologique :

- L'amiodarone est une molécule qui s'accumule dans les tissus adipeux
- Son élimination est lente et dure plusieurs mois

- Ses effets indésirables sont dans certains cas dose-dépendant
- Un comprimé d'amiodarone apporte en moyenne 50 fois les besoins journaliers en iode.

Cette fenêtre thérapeutique de deux jours permettrait ainsi à l'organisme d'éliminer l'amiodarone, de diminuer ses effets indésirables, tout en maintenant une activité thérapeutique efficace. Cependant ce schéma posologique peut potentiellement entraîner des problèmes d'observance pour d'autres médicaments.

Les contre-indications de l'amiodarone s'expliquent par ses propriétés pharmacologiques et par ses effets indésirables. Il convient de ne pas utiliser l'amiodarone en cas :

- De bradycardie sinusale et de blocs sino-auriculaires du sinus non appareillées
- De troubles conductifs de haut degré non appareillé
- D'hyperthyroïdie
- D'hypersensibilité connue à l'iode ou à l'amiodarone
- De grossesse (2^{ème} et 3^{ème} trimestres)
- D'allaitement
- D'associations avec les médicaments donnant des torsades de pointes

Il est recommandé de réaliser un ECG avant l'instauration et pendant le traitement par amiodarone, ainsi qu'un dosage de la *thyroid-stimulating hormone* (TSH) et du potassium sanguin.

Il n'existe actuellement aucune recommandation pour le suivi biologique des concentrations plasmatique de l'amiodarone ou de ses métabolites [\[19\]](#).

e) L'amiodarone en chiffre

Selon les données IMS® de 2012 publiées par la HAS [\[20\]](#), l'amiodarone comprimé a fait l'objet de 899 000 prescriptions. Il a été majoritairement prescrit dans les fibrillations ou flutters auriculaires (46% des prescriptions). Les prescriptions ont majoritairement été réalisées par des médecins généralistes (73%), à des personnes âgées de 75 ans ou plus (57%). La posologie prescrite a été de 1 comprimé par jour pour 84% des prescriptions.

Le rapport d'activité de 2002 du laboratoire Sanofi [\[21\]](#) indique que la Cordarone® et l'Ancaron®, deux spécialités du laboratoire Sanofi contenant de l'amiodarone et commercialisés dans plus de 126 pays, représentaient un chiffre d'affaires de 156 millions d'euros en 2002 et de 162 millions d'euros en 2001 et 2002.

D. Toxicité et principaux effets indésirables de l'amiodarone

a) Objectifs de ce chapitre

En 2005 la *Food and Drug Administration* (FDA) a émis des recommandations sur l'usage de l'amiodarone [22] : « en raison de ses effets secondaires potentiellement mortels et des difficultés associées à la gestion de son utilisation, l'amiodarone devrait seulement être prescrite pour le traitement des arythmies ventriculaires récurrentes documentées, potentiellement mortelles, lorsque ces arythmies n'ont pas répondu à d'autres agents antiarythmiques ».

Les effets indésirables de l'amiodarone aboutissent à l'arrêt du traitement dans 15% des cas (dysthyroïdies, hépatopathies, pneumopathies, troubles du rythme cardiaque et neuropathies) [23]. Bien que ces atteintes soient traitées séparément, la littérature recense plusieurs cas de multi-atteinte.

Une bonne connaissance des effets indésirables permet d'approfondir l'analyse pharmaceutique, mais également de mettre en œuvre tous les moyens nécessaires afin de les prévenir. Nous allons étudier les effets indésirables de l'amiodarone par système-organe et adapter ces connaissances à la pratique officinale.

b) Introduction

L'amiodarone est un agent antiarythmique efficace de supériorité prouvée par rapport à d'autres médicaments. Cependant, sa tolérance globale est limitée par une toxicité considérable.

En 1983, l'incidence des effets indésirables de l'amiodarone a été étudiée chez 154 patients atteints de tachycardie ventriculaire symptomatique [\[24\]](#). La dose de charge était de 800 mg par jour pendant 6 semaines et la dose d'entretien était de 600 mg par jour. Ces patients étaient résistants aux antiarythmiques aux doses conventionnelles, ce qui explique le choix posologique utilisé. Un ou plusieurs effets indésirables ont été observés chez 51% des patients. Les effets indésirables ont conduit à une réduction de la dose d'amiodarone dans 41% des cas et à l'arrêt de l'amiodarone chez 10% des patients. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la survenue de tremblements ou d'ataxie (35%), de nausées et d'anorexie (8%), des troubles visuels (6%), des anomalies de la fonction thyroïdienne (6%) ainsi que des infiltrats interstitiels pulmonaires (5%).

Plus récemment en 2014, une étude sur l'incidence réelle des effets indésirables globaux causés par une faible dose d'amiodarone a été publiée [\[25\]](#). L'étude portait sur 930 patients recevant une faible dose quotidienne d'amiodarone (250 mg en moyenne). Au cours de la durée moyenne de suivi (982 jours), 16,6% des patients ont présenté des effets indésirables liés à l'amiodarone ; les plus courants étant la bradycardie ou la perturbation de la conduction (9,5%). La toxicité thyroïdienne (2,5%), hépatique (2,2%), oculaire (0,6%) et pulmonaire (0,3%) était rare mais non négligeable. Tous les patients ont récupéré complètement sans complications après l'arrêt de l'amiodarone ou réduction de la dose.

Ces deux études mettent en évidence l'importance de la dose utilisée : plus les doses d'amiodarone sont élevées, plus l'incidence des effets indésirables de l'amiodarone semble élevée. Cette théorie est vérifiée pour certains effets indésirables décrits dans les pages suivantes.

c) Affections oculaires

i. Microdépôts cornéens

« Microdépôts cornéens quasiment constants chez l'adulte, restant habituellement localisés à l'air sous-pupillaire et ne contre-indiquant pas la poursuite du traitement. Exceptionnellement, ils peuvent s'accompagner de perception de halos colorés en lumière éblouissante, ou de sensation de brouillard. Constitués de dépôts lipidiques complexes, les microdépôts cornéens sont toujours entièrement réversibles à l'arrêt du traitement. », RCP Cordarone®.

Analyse de la littérature

Les microdépôts cornéens, également appelés *cornea verticillata*, correspondent à une affection caractérisée par de fins dépôts bruns jaunâtres dans la partie inférieure de l'épithélium cornéen. Ces dépôts dessinent généralement une ligne horizontale au tiers inférieur de la cornée évoquant une « moustache de chat ». Ce modèle de distribution en « moustache de chat » est très similaire aux motifs causés par la maladie de Fabry, une maladie héréditaire chromosomique. Ces dépôts sont visibles sur la figure 6.

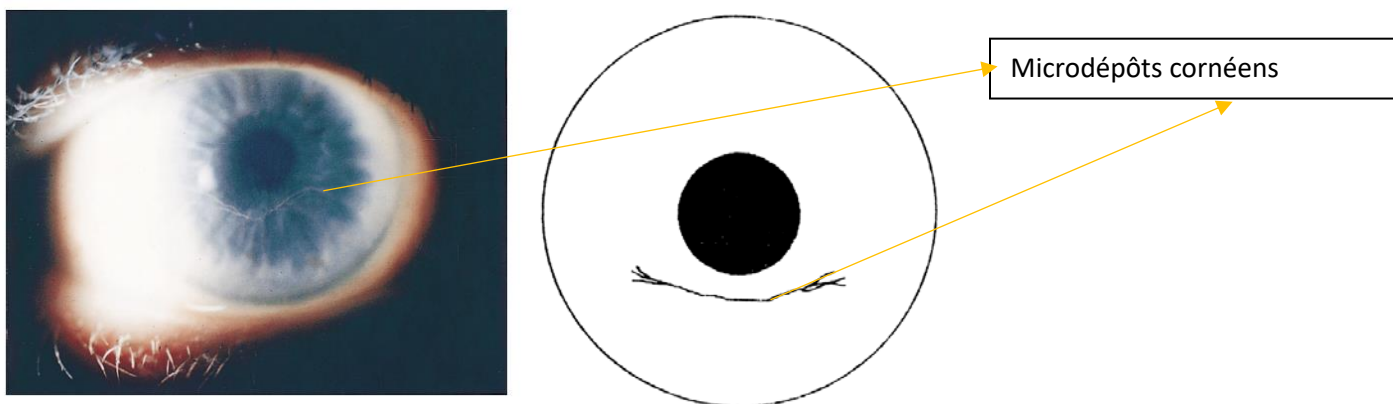


Figure 6: Photographie clinique et diagramme illustrant les dépôts cornéens de l'amiodarone
[\[26\]](#)

Cette kératopathie a été décrite pour la première fois dans les années 1960, peu de temps après l'introduction de l'amiodarone sur le marché.

Une étude menée en 1983 a évalué les microdépôts cornéens [\[27\]](#) :

- 175 patients recevant un traitement par amiodarone sur une période allant de 3 mois à 10 ans ont été suivis, dont 103 ont été retenus pour l'étude. Sur ces 103 patients, 98% ont présenté des microdépôts cornéens apparaissant entre 3 et 4 semaines de traitement. Les dépôts étaient systématiquement bilatéraux et symétriques. Ils n'étaient presque jamais visibles à l'œil nu et nécessitaient un examen ophtalmologique à la lampe à fente pour être qualifiés. Des symptômes visuels associés aux dépôts cornéens se sont développés chez 6% des patients : 3% ont développé une photophobie, 2% ont développé un halo coloré et 1% ont développé une vision floue sans altération de l'acuité visuelle. 16 patients ont dû arrêter le traitement par amiodarone. Chez ces 16 patients, les microdépôts cornéens ont disparu dans les 7 mois suivant l'arrêt de l'amiodarone. Aucun dommage oculaire permanent n'a été détecté.

Cet effet indésirable serait dû à la présence de dépôts lipidiques contenant un dérivé de l'amiodarone dans les lysosomes intra cytoplasmiques de l'épithélium cornéen. Ces dépôts s'expliqueraient par la capacité des médicaments amphiphiles cationiques à s'accumuler dans les lysosomes. Cette théorie est renforcée par le fait que des chercheurs ont mis en évidence une augmentation de la concentration d'iode dans l'épithélium cornéen chez des patients traités par amiodarone [\[28\]](#).

Conclusion

Les microdépôts cornéens sont un effet indésirable de l'amiodarone quasiment systématique. Ils ne sont pas dangereux pour le patient, mais peuvent dans certains cas entraîner une gêne visuelle. Cet effet indésirable régresse jusqu'à disparition à l'arrêt du traitement. Le pharmacien peut donc se montrer rassurant à ce sujet.

ii. Neuropathies optiques

« Neuropathies optiques (névrite optique) avec flou visuel et baisse de la vision, et œdème papillaire au fond d'œil. L'évolution peut se faire vers une réduction plus ou moins sévère de l'acuité visuelle. La relation avec l'amiodarone n'apparaît pas actuellement établie. Il est cependant recommandé, en l'absence d'autre étiologie manifeste, de suspendre le traitement. » RCP Cordarone®

Analyse de la littérature

Les neuropathies optiques correspondent à un grand ensemble de maladies affectant la II^{ème} paire de nerfs crâniens. Ce nerf mesure environ 4 centimètres de long et s'étend de la couche des cellules ganglionnaires de la rétine au chiasma optique. Il permet l'assimilation et l'intégration de la perception visuelle.

Les neuropathies optiques sont classées en plusieurs sous-groupes sur la base de leur étiologie [29] :

- Neuropathies inflammatoires

- Neuropathies ischémiques (dont la neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique : atteinte oculaire due à une ischémie de la tête du nerf optique. La clinique présente une baisse de l'acuité visuelle unilatérale, brutale et indolore. Un examen du fond d'œil permet de mettre en évidence la survenue d'un œdème papillaire. Il s'agit de la neuropathie optique la plus fréquente chez les personnes de plus de 50 ans. Le principal facteur de risque est la présence d'un trouble du rythme).

- Neuropathies optiques de compression
- Neuropathies optiques héréditaires
- Neuropathies optiques infiltrantes
- Neuropathies optiques toxiques
- Neuropathie optiques nutritionnelles

Une neuropathie à l'amiodarone est une neuropathie toxique. Le diagnostic d'une neuropathie optique toxique est évoqué devant une baisse de l'acuité visuelle bilatérale importante de type flou visuel diffus ou central, indolore, souvent symétrique, d'apparition progressive et associée à une dyschromatopsie [\[30\]](#).

Il s'agit d'un diagnostic indirect d'exclusion basé [\[31\]](#) :

- Sur un interrogatoire du patient : l'âge, le sexe, la profession, l'habitus, les antécédents familiaux et personnels (traitements en cours), la date d'apparition de la symptomatologie et le mode évolutif.
- Sur des examens complémentaires pour confirmer l'atteinte du nerf optique, d'orienter vers une étiologie toxique et d'éliminer les autres causes de neuropathie optique : le champs visuel, l'IRM cérébrale avec un plan neuro-ophtalmologique, une angiographie, un bilan biologique.

La neuropathie optique à l'amiodarone est une neuropathie rare dont les présentations cliniques sont très variables [\[32\]](#) : démyélinisantes, axonales, sensitives, motrices, sensimotrices. Il n'est donc pas forcément évident de faire le lien entre la neuropathie et le médicament, ce qui explique les nombreuses contradictions scientifiques à ce sujet. De plus, la neuropathie optique à l'amiodarone présente de nombreuses analogies avec les neuropathies optiques ischémiques antérieures non artéritique, ce qui nuance beaucoup d'études à ce sujet : la présence d'un trouble du rythme serait la cause de la neuropathie optique et non pas le médicament [\[33\]](#).

La fréquence de survenue d'une névrite optique chez les patients traités par amiodarone est variable selon les études. Il semblerait cependant que l'étude conduite en 1981 par d'Amico Kenyon soit la plus acceptée [34]. Il rapporte que l'incidence de survenue des névrites optiques est supérieure de 1,79% chez les patients traités par amiodarone par rapport à la population moyenne.

En 2012, 296 notifications de neuropathies optiques à l'amiodarone, publiées entre Janvier et Mai 1993, ont été étudiées [35].

La durée moyenne de traitement par amiodarone avant la survenue d'une perte de vision était de 9 mois. La dose médiane d'amiodarone utilisée dans ces rapports était de 200 mg. L'apparition insidieuse (44%) d'une neuropathie optique était la forme la plus fréquente, et près d'un tiers des patients ne présentaient pas de symptôme clinique. Le principal symptôme clinique décrit par les patients était une diminution de l'acuité visuelle. Après l'arrêt du traitement, 58% des patients avaient une acuité visuelle améliorée, 21% étaient inchangés et 21% avaient une diminution de l'acuité visuelle. Une cécité a été observée sur au moins un œil dans 20% des cas. Cependant, les auteurs de cet article émettent des réserves sur le lien de causalité entre l'amiodarone et la survenue de la neuropathie : « bien que ce rapport décrit une série importante de neuropathie optique présumée à l'amiodarone, un lien de causalité directe entre l'utilisation de l'amiodarone et la neuropathie optique demeure spéculatif. Les patients nécessitant un traitement par amiodarone ont fréquemment des facteurs de risque semblables à ceux de la neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique, y compris l'apnée du sommeil, le vieillissement, le diabète sucré et l'hypertension. »

Conclusion :

Les neuropathies optiques causées par l'amiodarone sont sujettes à débat dans la littérature, ainsi que la conduite à tenir face à leurs risques de survenue (bilan ophtalmique systématique ou non).

Cependant, face à la gravité et au risque de cécité qu'elles représentent, le pharmacien ne peut négliger la survenue potentielle de ces effets indésirables. Devant toute gêne oculaire persistante ou devant une plainte de diminution de l'acuité visuelle chez un patient traité par amiodarone, le pharmacien doit orienter le patient chez un ophtalmologue.

d) Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Les complications dermatologiques de l'amiodarone surviennent fréquemment lors de l'utilisation chronique de ce médicament. L'incidence est estimée à 75%, malgré un sous-diagnostic [36].

i. Photosensibilisation

« Photosensibilisation : il est conseillé de ne pas s'exposer au soleil (et, de façon générale, aux rayons ultraviolets) en cours de traitement », RCP Cordarone®

Analyse de la littérature

Les réactions de photosensibilisation sont les effets indésirables dermatologiques les plus fréquents de l'amiodarone, affectant entre 25 et 75% des patients prenant un traitement au long cours [37]. L'amiodarone et son métabolite actif, la déséthylamiodarone, provoquent une diminution de la dose érythémateuse minimale, notamment des rayons ultraviolets de type A (diminution de l'ordre de 50%) et dans une moindre mesure des rayons ultraviolets de type B [36]. Pour rappel, la dose érythémateuse minimale est la plus petite quantité de lumière (exprimée en J/cm) nécessaire pour entraîner un érythème à l'endroit exposé.

Certains composés chimiques de la matière, appelés chromophores sont capables d'absorber les photons du rayonnement UV. On les retrouve notamment au niveau de la peau. Il semblerait que l'amiodarone et ses dérivés, sous l'influence de rayonnement, conduisent à la création de métabolites actifs, telles que les espèces réactives de l'oxygène, qui à leur tour conduisent à la destruction des chromophores.

La photosensibilisation se produit généralement après au moins 4 mois de traitement par amiodarone. Les symptômes commencent quelques minutes après l'exposition à la lumière du soleil, continuent jusqu'à 24 heures et disparaissent généralement environ 48 heures après leur survenue, bien qu'ils puissent persister jusqu'à 72 heures après. Des réactions phototoxiques peuvent survenir quelques mois après le retrait de l'amiodarone en raison de son importante demi-vie. Ces réactions cutanées ont l'aspect typique érythémateux ou eczémateux accompagné de prurit dans les parties exposées à la lumière du soleil (mains, visage et cou). L'étendue des réactions dépend principalement de la sensibilité individuelle de la peau à la lumière du soleil, mais elle est toujours proportionnelle au temps d'exposition.

La photosensibilité diminue graduellement et revient à la normale entre 4 et 12 mois après le retrait de l'amiodarone.

Conclusion

La photosensibilisation survient chez quasiment tous les patients traités par amiodarone si elle n'est pas prévenue correctement. Chez toute personne en cours de traitement ou traitée dans les 12 mois précédents par amiodarone, le pharmacien doit conseiller :

- D'éviter au maximum de s'exposer au soleil.
- D'appliquer des produits de protection solaire externes à indices de protection élevés (SPF 50).

- De les réappliquer au moins tous les 2 heures, dans le cas où l'éviction solaire n'est pas possible. L'écran solaire devrait fournir le spectre complet de la protection, notamment pour les rayonnements UV-A et UV-B.

ii. Pigmentations cutanées

« Pigmentations cutanées, lilacées ou gris ardoisé, survenant pour des posologies quotidiennes élevées, prescrites pendant une longue période ; après arrêt du traitement, la disparition de ces pigmentations est lente (10 à 24 mois). » RCP de la Cordarone®

Analyse de la littérature

L'hyperpigmentation de la peau est un autre effet indésirable important de l'amiodarone, affectant entre 4 et 9% des patients [38]. L'hyperpigmentation se produit habituellement chez les patients présentant un phototype cutané de type I [39]. Chez ces patients, le traitement à long terme par l'amiodarone conduit à des colorations progressives caractéristiques bleu-gris, situées principalement sur les zones exposées au soleil (visage, oreilles et paumes des mains). La figure 7 illustre cette coloration caractéristique de l'amiodarone.



Figure 7: Hyperpigmentation cutanée provoquée par l'amiodarone

Le mécanisme par lequel ces changements se produisent n'est pas bien compris. Certains auteurs rapportent que l'hyperpigmentation est probablement due aux dépôts d'amiodarone au lieu de la lipofuscine. En effet, la lipofuscine est un pigment brun-jaune qui s'accumule avec le vieillissement dans les lysosomes. Il s'agit d'un sous-produit de la dégradation cellulaire. L'amiodarone, de par ses propriétés chimiques, remplacerait les lipofuscines à l'intérieur des lysosomes et entraînerait cette coloration [\[40\]](#).

L'hyperpigmentation survient habituellement après 20 mois de traitement par amiodarone. Les doses utilisées sont généralement élevées (entre 400 et 800 mg par jour). L'arrêt du médicament conduit à une réduction progressive des symptômes. La rémission complète est atteinte après quelques mois à plusieurs années (conséquence de l'élimination lente de l'amiodarone et de ses métabolites à partir des tissus).

Conclusion

La pigmentation cutanée apparaît principalement sur les zones exposées au soleil. Ainsi, la prévention de la photosensibilisation permet également de prévenir la survenue d'hyperpigmentation cutanée.

e) Affections endocriniennes

i. Manifestations thyroïdiennes

Les manifestations thyroïdiennes sont les effets indésirables les mieux documentés et les mieux appréhendés de l'amiodarone. Elles sont principalement de deux natures : hypothyroïdie et hyperthyroïdie.

1. Physiologie de l'hormonosynthèse thyroïdienne

L'hormonosynthèse thyroïdienne se fait essentiellement à partir de l'iode d'origine digestive et de la thyroglobuline. La thyroïdostimuline (TSH), d'origine hypophysaire, stimule les différentes étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire (TSH-R).

Les cellules thyroïdiennes captent l'iode provenant du courant sanguin grâce à un transporteur spécifique actif ; le canal NIS (*Sodium Iodine Symporteur*). Une fois captée, l'iode alimentaire subit une oxydation par un système générateur d' H_2O_2 , la NADPH oxydase thyroïdienne (THOX). Ce mécanisme permet l'iodation de résidus de tyrosine de la thyroglobuline ; sous l'influence de la thyroperoxydase (TPO) ; afin de former du moniodotyrosine (MIT) et du diiodotyrosine (DIT), qui sont deux précurseurs hormonaux inactifs. Le couplage MIT + DIT aboutit à la formation de la triiodothyronine (T3) et le couplage DIT +DIT à la formation de la tétraiodotyronine (T4) ou thyroxine. Ces deux hormones sont ensuite libérées par protéolyse. Ces mécanismes biochimiques sont résumés dans la figure 8.

T4 représente environ 80% des hormones produites par la thyroïde. C'est une hormone peu active, qui peut être convertie en T3 après désiodation.

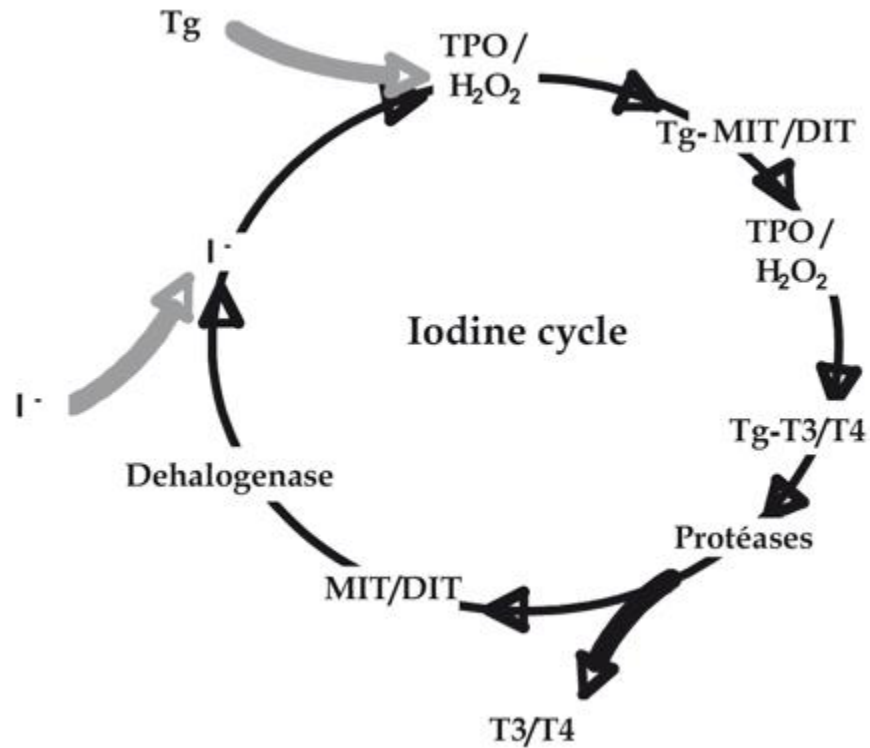


Figure 8: Mécanismes biochimiques de l'hormonosynthèse thyroïdienne [41]

2. Amiodarone et thyroïde

« En dehors de tout signe clinique de dysthyroïdie, une hormonémie thyroïdienne « dissociée » (augmentation de T4, T3 normale ou légèrement abaissée) ne justifie pas l'arrêt du traitement. » RCP Cordarone®.

Analyse de la littérature

Plusieurs mécanismes expliquent les effets indésirables de l'amiodarone sur la thyroïde :

- L'amiodarone possède une structure chimique proche de celle des hormones thyroïdiennes (figure 9)
- 200 mg d'amiodarone apporte en moyenne 75 mg d'iode

- L'amiodarone est une molécule lipophile à demi-vie longue. Elle s'accumule ainsi dans les tissus adipeux dont la thyroïde.

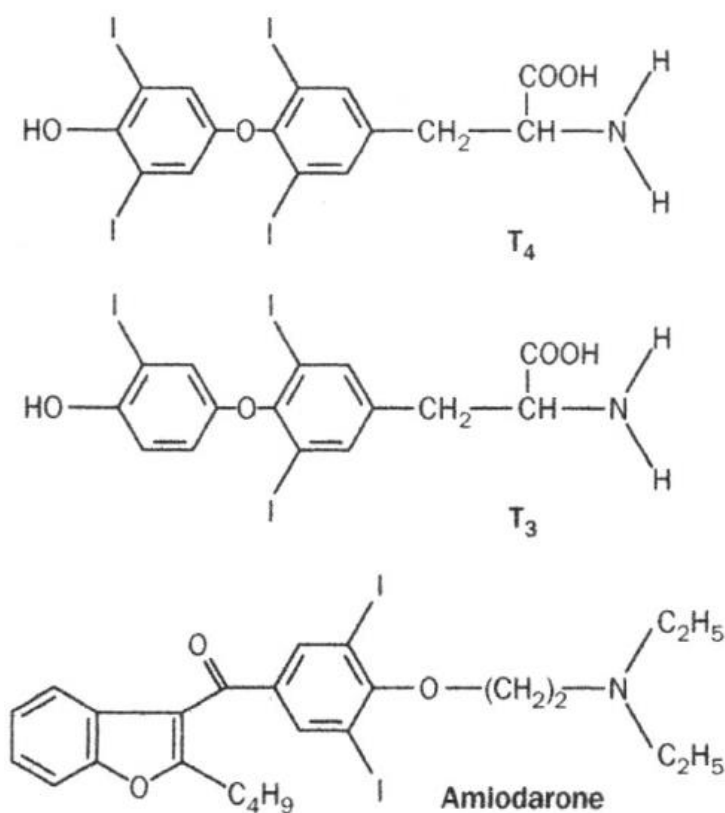


Figure 9: Structure chimique de l'amiodarone, de la thyroxine et de la triiodothyronine [\[42\]](#)

Les effets de l'amiodarone sur la glande thyroïde et sur son métabolisme se produisent par un certain nombre de mécanismes différents ; ceux induits par l'iode et ceux dus aux propriétés intrinsèques de l'amiodarone [\[43\]](#) :

- La prise d'amiodarone entraîne systématiquement une surcharge iodée qui déclenche deux mécanismes de défense des cellules thyroïdiennes [\[44\]](#). Après l'introduction d'amiodarone, l'augmentation de la concentration d'iode plasmatique entraîne un afflux d'iode dans la cellule thyroïdienne, à l'origine de

l'effet Wolff-Chaikoff, visant à diminuer la concentration d'iode inorganique intracellulaire par :

- o *Down regulation* du symporteur NIS
- o Inhibition de l'oxydation de l'iode
- o Diminution de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes (T4 et T3).

Durant cette phase d'une durée de dix jours en moyenne, on peut observer une diminution de T4 et de T3, ainsi qu'une élévation modérée de la TSH. Une fois que la concentration d'iode intracellulaire a diminué, l'effet Wolff-Chaikoff est levé.

- Parallèlement à l'effet Wolff-Chaikoff, l'amiodarone exerce également d'autres effets par ses propriétés intrinsèques :
 - o Inhibition des déionidases responsables de la conversion de T4 en T3
 - o Inhibition du transport de T4 dans le foie où elle est métabolisée et dégradée
 - o Blocage de la liaison de T3 à son récepteur au niveau hypophysaire par compétition
 - o Effets cytotoxiques directs sur les cellules folliculaires thyroïdiennes, conduisant à une thyroïdite destructrice.

L'ensemble de ces mécanismes entraîne ainsi une diminution de T3 et une élévation modérée de T4.

L'amiodarone modifie donc le bilan thyroïdien de tous les patients ayant une thyroïde saine. Ces effets constants sont liés à la surcharge iodée. Ces modifications sont réversibles à l'arrêt du traitement. Cependant, bien qu'une partie des patients restent euthyroïdiens, certains développent une dysfonction thyroïdienne. C'est pourquoi la HAS recommande depuis 2007 un suivi biologique thyroïdien pour tous les patients traités par amiodarone.

3. Hypothyroïdie

« Les hypothyroïdies revêtent une forme classique : prise de masse, frilosité, apathie, somnolence ; l'élévation franche de la TSH signe le diagnostic. L'arrêt de l'administration entraîne le retour progressif à l'euthyroïdie dans un délai de 1 à 3 mois ; cet arrêt n'est pas impératif : si l'indication le justifie, l'amiodarone peut être poursuivie en associant une opothérapie substitutive à base de L-thyroxine, la TSH constituant un guide posologique. » RCP Cordarone®

Analyse de la littérature

L'hypothyroïdie induite par l'amiodarone a une prévalence variante entre 5 et 22% dans le monde occidental. Le risque de développer une hypothyroïdie est indépendant de la dose quotidienne ou cumulative d'amiodarone, mais est renforcé chez les patients âgés et chez les femmes. Le principal facteur de risque reste une maladie sous-adjacente de la thyroïde, notamment une maladie thyroïdienne auto-immune. L'hypothyroïdie peut se développer dès 2 semaines et jusqu'à 39 mois après l'instauration de l'amiodarone [43]. Le principal mécanisme évoqué est la persistance de l'effet Wolff-Chaikoff, dû à l'absence du phénomène d'échappement qui serait à l'origine de l'hypothyroïdie.

Les symptômes de l'hypothyroïdie induite par l'amiodarone sont identiques à ceux de l'hypothyroïdie primaire et comprennent la léthargie, la faiblesse, l'intolérance au froid, la lenteur mentale, la constipation, la ménorragie et la peau sèche. Le diagnostic est confirmé par un bilan biologique trouvant une concentration élevée de TSH, habituellement supérieure à 20 mU/L, en combinaison avec T4 faible. Les concentrations faibles en T3 sont un indicateur peu fiable d'hypothyroïdie, car elles peuvent se produire chez des patients euthyroïdiens pendant le traitement par amiodarone.

En cas d'hypothyroïdie induite par l'amiodarone et en cas d'un effet bénéfique de l'amiodarone sur l'arythmie, il n'est pas approprié d'arrêter le traitement. L'objectif doit être de normaliser la TSH et de soulager les symptômes de l'hypothyroïdie à l'aide

d'hormones thyroïdiennes de synthèse. A noter que la dose hormonale est parfois plus élevée que pour une hypothyroïdie d'autre origine en raison de l'effet cytotoxique de l'amiodarone sur les cellules folliculaires thyroïdiennes [45]. Si l'arrêt de l'amiodarone est considéré comme approprié, une rémission spontanée de l'hypothyroïdie survient souvent dans les 3-4 mois suivant l'arrêt.

4. Hyperthyroïdie

« Les hyperthyroïdies sont plus trompeuses : paucisymptomatiques (léger amaigrissement inexpliqué, atténuation de l'efficacité antiangoreuse et/ou antiarythmique) ; formes psychiatriques du sujet âgé, voire thyrotoxicose. L'effondrement de la TSH ultra-sensible permet d'affirmer le diagnostic.

L'arrêt de l'amiodarone est impératif : il suffit habituellement à amorcer, dans un délai de 3 à 4 semaines, la guérison clinique. Les cas graves, pouvant entraîner le décès du patient, nécessitent une mise en route en urgence d'un traitement adapté [...]. Des cas d'hyperthyroïdies ont été rapportés jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt de l'amiodarone. » RCP Cordarone®

Analyse de la littérature

Une hyperthyroïdie également appelée syndrome de thyrotoxicose, est définie comme l'ensemble des troubles liés à l'excès d'hormones thyroïdiennes au niveau des tissus cibles auxquels s'associent des troubles variés selon l'étiologie. Les manifestations cliniques d'une hyperthyroïdie sont dépendantes du degré de la thyrotoxicose, de sa durée et du terrain. C'est l'association de plusieurs troubles qui fait évoquer le diagnostic.

Par ordre de fréquence décroissant, on trouve les manifestations suivantes :

- Troubles cardiovasculaires : tachycardie lors des efforts et des émotions, persistant au repos, avec palpitations et parfois dyspnée d'effort

- Troubles neuropsychiques : nervosité excessive, agitation psychomotrice, labilité de l'humeur, tremblement fin et régulier des extrémités, fatigue générale, insomnie
- Thermophobie accompagnée d'une hypersudation, avec mains chaudes et moites
- Amaigrissement rapide et important ; contrastant avec un appétit conservé ou augmenté
- Autres signes (polydipsie, amyotrophie, augmentation de la fréquence des selles...)

En plus des signes cliniques, la thyrotoxicose est confirmée sur le plan biologique par une TSH effondrée et une élévation de T4 libre ou de T3 libre.

Une thyrotoxicose peut avoir des complications graves sur le plan cardiaque (troubles du rythme cardiaque, insuffisance cardiaque...) et entraîner exceptionnellement une crise aiguë thyrotoxique, pouvant mettre le pronostic vital en jeu.

Les hyperthyroïdies à l'amiodarone sont beaucoup moins fréquentes que les hypothyroïdies. Leur survenue est estimée entre 2 et 9,6% de la population traitée par amiodarone. On retrouve principalement deux facteurs prédisposant à la survenue d'une hyperthyroïdie induite par la prise d'amiodarone : les zones carencées en iode et le sexe masculin. Il n'y a pas de relation prouvée entre la dose quotidienne ou cumulative d'amiodarone et l'incidence de la thyrotoxicose [\[45\]](#).

L'installation de l'hyperthyroïdie est souvent brutale et son intensité sévère. Cliniquement, le patient peut être asymptomatique ou pauci-symptomatique. Sur le plan cardio-vasculaire, les palpitations et la tachycardie sont le plus souvent absentes du fait de l'effet bradycardisant de l'amiodarone. L'hyperthyroïdie peut survenir à n'importe quel moment du traitement, y compris après son arrêt. Il existe deux formes principales de thyrotoxicose qui ont des étiologies différentes et nécessitent des traitements différents :

- L'hyperthyroïdie de type 1 survient typiquement chez des patients auparavant euthyroïdiens, mais avec une maladie thyroïdienne sous-jacente. Chez ces patients, l'excès d'iode entraîne une synthèse des hormones thyroïdiennes anormalement élevée pour induire la thyrotoxicose. Les patients atteints de thyrotoxicose de type I répondent rarement au retrait de l'amiodarone seule. La plupart sont encore hyperthyroïdiennes six à neuf mois après l'arrêt du médicament [45]. La prise en charge de la thyrotoxicose de type I chez ces patients repose donc sur l'utilisation d'antithyroïdiens de synthèse comme le carbimazole.
- La thyrotoxicose de type II se produit dans une thyroïde apparemment normale et résulte d'un effet toxique direct de l'amiodarone, provoquant une thyroïdite destructive avec la fuite conséquente d'hormones thyroïdiennes préformées dans la circulation [43]. Le retrait de l'amiodarone peut suffire chez les patients présentant une thyrotoxicose de type II. En effet, la plupart de ces patients deviennent euthyroïdiens dans les trois à cinq mois suivant le retrait de l'amiodarone. Un traitement par stéroïdes accélère la récupération et devrait être utilisé chez tous les patients présentant des symptômes de thyrotoxicose et/ou une aggravation de leur arythmie sous-jacente.

Cependant, malgré les recommandations, il n'existe pas de grande étude prospective randomisée pour la gestion d'une hyperthyroïdie à l'amiodarone. Il est recommandé d'arrêter immédiatement la prise d'amiodarone, bien que la décision concernant sa poursuite soit complexe et n'a pas de réponse absolue. Il faut prendre en considération le bénéfice de l'amiodarone sur les arythmies potentiellement mortelles. Le plan de gestion final doit être discuté conjointement par le patient, le cardiologue, le médecin traitant et l'endocrinologue [46].

A noter qu'il est souvent difficile de différencier ces deux types d'hyperthyroïdie et les formes mixtes ne sont pas rares, en particulier chez les sujets âgés. En effet chez ces derniers, les nodules thyroïdiens sont très fréquents, ce qui favorise le développement d'une hyperthyroïdie de type I à laquelle peut s'ajouter une composante inflammatoire, responsable d'une hyperthyroïdie de type II.

Conclusion

L'amiodarone entraîne systématiquement une perturbation du bilan thyroïdien. Ces modifications peuvent n'avoir aucune conséquence pour le patient ou entraîner une hypothyroïdie ou dans certains cas une hyperthyroïdie.

Le pharmacien doit donc encourager le patient à surveiller régulièrement sa TSH. Il doit également être en mesure d'expliquer qu'une hypothyroïdie induite par l'amiodarone n'est pas une contre-indication au traitement et qu'un traitement par hormone de synthèse contrebalancera cet effet indésirable.

Le pharmacien devra rester vigilant devant tout symptôme décrit par un patient traité par amiodarone. En effet certains troubles peu spécifiques (tachycardie, nervosité, insomnie, thermophobie, ...) peuvent être des signes d'une hyperthyroïdie, et donc relever d'une consultation médicale en urgence.

ii. Manifestation de SIADH (sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique)

« Très rares cas de SIADH (sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique) particulièrement en cas d'association avec des médicaments potentiellement inducteur d'hyponatrémie. » RCP Cordarone®

Analyse de la littérature

Le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) est le mécanisme le plus souvent responsable d'hyponatrémie de dilution. Ses étiologies sont multiples.

Pour rappel, l'hyponatrémie est définie par une natrémie inférieure à 135 mmol/L. Le SIADH est lié à une hypersécrétion de vasopressine d'origine multiple. Le diagnostic de SIADH est un diagnostic d'exclusion. Le traitement comporte le traitement étiologique et le traitement de l'hyponatrémie.

La littérature comporterait uniquement 10 cas de SIADH induit par amiodarone [\[47\]](#) :

Parmi les 10 cas rapportés, la majorité des patients étaient des hommes avec un âge médian de 69 ans. Le temps entre l'initiation de l'amiodarone et le développement du SIADH varie de 3 jours à 6 mois dans les cas rapportés. Dans 7 cas, le niveau de sodium sérique a été normalisé dans les 7 à 14 jours après l'arrêt de l'amiodarone et la restriction des fluides.

Il semblerait que le SIADH induit par l'amiodarone soit plus répandu chez les personnes ayant reçu une dose de charge d'amiodarone. Cependant, en raison de la longue demi-vie de l'amiodarone, l'effet cumulatif sur le développement du SIADH reste indéfini. Un cas rapporté a conduit au décès du patient.

A ce jour, aucun mécanisme expliquant la survenue de cet effet indésirable n'est recensé dans la littérature.

Conclusion

Un syndrome de SIADH est un effet indésirable extrêmement rare de l'amiodarone. Le pharmacien n'a pas lieu d'aborder ce sujet avec le patient bien qu'il doit rester vigilant sur une hyponatrémie visible sur un bilan biologique.

f) Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : pneumopathie interstitielle ou alvéolaire

« Fréquemment : des cas de pneumopathie interstitielle ou alvéolaire diffuse et de bronchiolite oblitérante organisée (BOOP), d'évolution parfois fatale, ont été rapportés. L'apparition d'une dyspnée d'effort ou d'une toux sèche, isolée ou associée à une altération de l'état général (fatigue, amaigrissement, fébricule) impose un contrôle radiologique et, le cas échéant, l'arrêt du traitement. Ces pneumopathies peuvent en effet évoluer en fibrose pulmonaire. L'arrêt précoce de l'amiodarone, associé ou non à une corticothérapie, entraîne la régression des troubles. Les signes cliniques disparaissent habituellement en 3 ou 4 semaines, l'amélioration radiologique et fonctionnelle est plus lente (plusieurs mois). » RCP Cordarone®

Analyse de la littérature

La toxicité pulmonaire de l'amiodarone peut se manifester par différentes formes cliniques [48], largement représentées par les pneumopathies interstitielles (60%) et par les bronchiolites oblitérantes organisées (30%). Sa survenue varie selon les auteurs, de 0.5% à 10% des patients traités.

La toxicité pulmonaire est considérée comme l'effet indésirable le plus dangereux de l'amiodarone [49]. Le premier cas de toxicité pulmonaire induite par l'amiodarone a été

décrit en 1980 aux États-Unis dans *l'American Heart Journal* [50]. Depuis, plus de 10.000 cas sont recensés dans la littérature.

Une pneumopathie interstitielle est définie comme une affection liée à une altération de la membrane alvéolocapillaire, conduisant à une inflammation généralisée et à l'apparition d'un tissu cicatriciel fibreux des poumons. Elle apparaît généralement de manière progressive et se traduit sur le plan clinique par un essoufflement anormal du patient et par une toux sèche persistante. Au stade avancé de la maladie, on peut observer une coloration bleue ou violette des extrémités (lèvres, mains et pieds). Son évolution se fait spontanément vers la guérison, mais quelquefois vers la fibrose interstitielle.

La bronchiolite oblitérante organisée est définie par une réduction du calibre de la bronchiole, notamment due à une inflammation provoquée par un infiltrat cellulaire. Il s'agit donc d'un trouble ventilateur obstructif. Les symptômes associent la présence d'une fièvre et d'une toux sèche persistante. La bronchiolite oblitérante peut également entraîner une fibrose pulmonaire.

Le mécanisme de lésion pulmonaire induit par l'amiodarone est incomplètement compris. Deux hypothèses majeures sont pour l'instant retenues : la cytotoxicité directe de l'amiodarone, une réaction d'hypersensibilité ou d'un processus multifactoriel [51].

Le mécanisme toxique direct pulmonaire de l'amiodarone serait lié à son caractère amphiphile. La molécule présente une forte fixation tissulaire par l'intermédiaire des phospholipides membranaires intracellulaires. Au sein des cellules, l'amiodarone et son métabolite inhiberaient une enzyme lysosomale la phospholipase A. L'inactivation de cette enzyme entraînerait l'accumulation de phospholipides, osmophiles, sous forme de corps lamellaires, ce qui aboutirait à une lipidose pulmonaire et une inflammation interstitielle.

D'autres explications ont été avancées tel que la formation de radicaux libres par l'amiodarone ou la perturbation des canaux calciques et la pompe Na^+/K^+ .

La survenue d'une pneumopathie à l'amiodarone semble être liée à plusieurs facteurs [52]:

- La dose quotidienne administrée : en effet, si celle-ci est inférieure à 200 mg par jour, il y a moins de 1% de risque d'effets secondaires pulmonaires ; si elle est comprise entre 200 mg et 400 mg par jour, on approche des 5% et à plus de 600 mg par jour, on dépasse les 30% de risque d'atteinte pulmonaire.
- La durée de traitement : la plupart des cas recensés surviennent entre 6 et 12 mois de traitement par amiodarone.
- Les autres facteurs de risque sont le sexe masculin, les antécédents de maladie pulmonaire et les antécédents de chirurgie cardiothoracique.

La survenue est insidieuse dans un peu plus de 50% des cas, rapide et simulant une pathologie infectieuse dans 40% des cas et asymptomatique dans près de 5% des cas. La dyspnée d'effort progressive est le symptôme le plus fréquemment rapporté (90 à 100%). Les autres signes cliniques sont la fatigue accompagnée d'une sensation de malaise (50%), la survenue d'une toux sèche (40-50%), de fièvre (20-30%) ainsi que la survenue d'une douleur thoracique (5-30%).

Le diagnostic de pneumopathie à l'amiodarone est toujours un diagnostic d'exclusion après avoir éliminé notamment un processus infectieux. Il n'y a pas d'argument biologique pouvant affirmer le diagnostic de pneumopathie à l'amiodarone. Une radiographie pulmonaire, une exploration fonctionnelle respiratoire, ainsi qu'un lavage broncho-alvéolaire sont généralement nécessaires pour poser le diagnostic.

À l'heure actuelle, le pilier de la thérapie est l'arrêt du médicament. Les corticostéroïdes systémiques ont été largement acceptés malgré l'absence d'études contrôlées. En raison

de son métabolisme prolongé, la toxicité pulmonaire peut d'abord progresser malgré l'arrêt de l'amiodarone. Dans 80% des cas suivant son arrêt, on obtient une normalisation.

Conclusion

La survenue d'une dyspnée ou d'une toux sèche persistante chez un patient traité par amiodarone ne peuvent pas être pris en charge à l'officine. Ces symptômes peuvent en effet être des signes d'une toxicité pulmonaire. Ainsi, le pharmacien doit rappeler lors de la délivrance d'anti-tussif que toute toux persistante plus de quatre jours doit conduire à une consultation médicale. Le médecin pourra ainsi prescrire une radiographie pulmonaire pour écarter tout risque de pneumopathie.

Le pharmacien devra se montrer particulièrement vigilant chez les patients exposés à une dose journalière supérieure à 400 mg d'amiodarone.

g) Affections du système nerveux

« Fréquemment : tremblements ou autres symptômes extrapyramidaux, troubles du sommeil dont cauchemars, neuropathies périphériques sensitives, motrices ou mixtes.

Les neuropathies périphériques sensitives, motrices ou mixtes peuvent survenir seulement après quelques mois de traitement, mais parfois après plusieurs années de traitement. Elles sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Cependant, cette récupération peut être incomplète, très lente et ne se manifester que plusieurs mois après l'arrêt du traitement. » RCP Cordarone®

Analyse de la littérature

La toxicité neurologique de l'amiodarone s'expliquerait en partie par son caractère lipophile qui lui permettrait de franchir la barrière hémato-encéphalique. Il a été démontré qu'à partir de 200 mg par jour, l'amiodarone est retrouvé dans le tissu du système nerveux [53].

En 1984 une étude portant sur cinquante-quatre patients traités par amiodarone pour des tachycardies ventriculaires symptomatiques ou des fibrillations ventriculaires a été publiée [54]. Un syndrome neurologique réversible (tremblements, ataxies, neuropathies périphériques, étourdissements, encéphalopathies) serait apparu chez 54% des patients et était la cause la plus fréquente de modification ou d'interruption de l'amiodarone. Les effets secondaires neurologiques se sont améliorés ou résolus dans les 2 jours à 4 semaines de diminution ou d'arrêt de l'amiodarone.

Trois ans plus tard une autre étude portant sur les atteintes neurologiques par amiodarone a été publiée [55]. Cent deux patients atteints de tachycardies réfractaires récurrentes ont été traités par amiodarone durant 1 à 17 mois. Quarante-cinq patients ont présenté une forme de réaction neurotoxique. Chez neuf patients l'arrêt du traitement ou la réduction du dosage du médicament a été nécessaire. Les symptômes neurotoxiques les plus fréquents étaient les tremblements (44 patients), les neuropathies périphériques (dix patients) et l'ataxie (sept patients).

Des examens ont révélé des degrés variables de neuropathies périphériques principalement démyélinisantes. Les symptômes neurotoxiques se sont améliorés après l'arrêt du traitement ou la diminution du dosage du médicament.

Plus récemment une équipe de pharmacovigilance analysé rétrospectivement 707 dossiers médicaux de patients traités par amiodarone entre le 1er janvier 1996 et le 31 juillet 2008 à la clinique Mayo [56].

Sur ces 707 patients, 11 ont présenté des troubles nerveux dont la cause probable était l'amiodarone, dont 4 tremblements, 2 neuropathies périphériques, 2 ataxies de la marche, 1 ataxie de la marche plus une neuropathie périphérique légère et 1 déficience cognitive. L'âge moyen des patients atteints était de 74 ans et l'âge moyen au début du traitement par amiodarone était de 71 ans. En moyenne, la dose quotidienne d'amiodarone était de 200 mg pour une durée de traitement de 31 mois. Dans 7 cas, l'administration de l'amiodarone a été arrêtée ou réduite, ce qui s'est traduit pour une disparition des symptômes chez 6 de ces 7 patients.

D'après cette étude, l'incidence des effets neurotoxiques probables de l'amiodarone est de 2,8% et facteur de risque principal est la durée du traitement.

Conclusion

L'incidence des atteintes du système nerveux par l'amiodarone varie en fonction des études de 2.8% à 54%. Il s'agit donc d'un effet indésirable non négligeable. Ces atteintes sont hétérogènes et de gravité variable. Dans toutes les études, l'arrêt de l'amiodarone entraîne une amélioration des symptômes chez une grande majorité des patients.

Sans aborder ce point directement avec le patient, les effets indésirables neurologiques du patient doivent être assimilés par le pharmacien. Ces symptômes peuvent en effet faire l'objet de plainte à l'officine. Dans ce cas, si les symptômes persistent, le pharmacien doit orienter le patient vers une consultation médicale.

h) Affections hépatobiliaires

« Des cas d'atteintes hépatiques ont été rapportés [...]. En effet, ont été rapportés :

- Très fréquemment : élévation des transaminases, isolée et généralement modérée (1,5 à 3 fois la normale), régressant après réduction posologique, voire spontanément.
- Fréquemment : atteinte hépatique aiguë [...]
- Très rarement : atteinte hépatique chronique lors des traitements prolongés. L'histologie est celle d'une hépatite pseudoalcoolique. La discrétion du tableau clinique et biologique justifie la surveillance régulière de la fonction hépatique [...] Les troubles cliniques et biologiques régressent habituellement après arrêt du traitement. Quelques cas d'évolution irréversible ont été rapportés. » RCP Cordarone®

Analyse de la littérature

Les élévations des transaminases sont signalées chez 15 à 50% des patients traités au long cours par l'amiodarone avec des doses faibles (de 200 à 300 mg par jour). La plupart de ces cas se résolvent soit spontanément soit après une réduction de la dose [57]. Une biopsie du foie chez ces patients ne relève aucune preuve d'atteinte hépatique.

Le mécanisme exact conduisant à l'élévation des transaminases n'est pas complètement élucidé, mais il semblerait que l'amiodarone interfère avec la β -oxydation des mitochondries des cellules hépatiques. Cet effet entraîne une microstéatose provoquant l'apoptose des hépatocytes. Les transaminases hépatiques étant des marqueurs de cytolyse, cela se traduit par une augmentation de leurs nombres. Un autre mécanisme rapporté serait que l'amiodarone entraîne une phospholipidose hépatique [58].

Plus rarement, l'amiodarone provoque des lésions hépatiques chez 1% des patients traités depuis plus d'un an [57]. Ces atteintes sont des cas peu fréquents, mais la relation avec l'amiodarone a été clairement établie [59]. La toxicité hépatique semble être plus fréquente avec des doses élevées : une méta-analyse regroupant des données recueillies auprès de

plus de 1400 patients conclut que l'administration d'amiodarone à des doses ≤ 400 mg par jour ne comporte pas plus de risque d'hépatotoxicité qu'un placebo après un an de traitement [60].

Les premiers symptômes cliniques d'atteinte hépatique sont la survenue d'une fatigue, de nausées et d'une perte de poids. Un ictère peut survenir dans les cas les plus graves. Ce type de réaction peut résulter d'une atteinte hépatique directe ou encore d'une réaction métabolique idiosyncrasique [61]. L'hépatotoxicité induite par l'amiodarone est caractérisée par une stéatose histologique, une inflammation, une fibrose et une phospholipidose. L'amiodarone et ses dérivés peuvent être détectés dans le plasma et dans le tissu hépatique avec des concentrations pouvant rester élevées pendant des mois après l'arrêt. D'après les données issues de la base de pharmacovigilance internationale des laboratoires Sanofi-Aventis entre octobre 1968 et février 2011 [20], 30 cas d'hépatites fulminantes ont été rapporté dont 13 cas d'évolution fatale.

Le traitement par amiodarone doit être interrompu s'il existe des signes cliniques de lésions hépatiques ou de symptômes ou si les activités sériques d'aminotransférase sont constamment élevées, à plus de cinq fois la limite supérieure de la normale. Dans des situations où l'amiodarone est considéré comme indispensable, une biopsie du foie peut guider le choix du clinicien. Il n'existe pas de thérapies spécifiques ou d'antidotes pour la toxicité de l'amiodarone.

Conclusion

La survenue d'une fatigue, de nausées ou d'une perte de poids peuvent être des signes d'une atteinte hépatique. Devant ces symptômes persistants, le pharmacien doit recommander au patient de consulter son médecin. De plus, le pharmacien doit encourager le patient à réaliser régulièrement ses examens biologiques pour surveiller entre autres la fonction hépatique.

i) Affections cardiaques

i. Bradycardie

« Fréquemment : bradycardie généralement modérée, dose-dépendante.

Très rarement : bradycardie marquée, plus exceptionnellement arrêt sinusal, rapportés dans certains cas (dysfonctionnement sinusal, sujets âgés) ». RCP Cordarone®

Analyse de la littérature

La littérature rapporte très peu d'études sur la survenue de bradycardie liée uniquement à l'amiodarone. Cela s'explique par un effet attendu de l'amiodarone de par son mécanisme d'action (diminution de l'automatisme sinusal entraînant l'effet bradycardisant).

Une méta-analyse [62] a été réalisée pour évaluer la sécurité de l'amiodarone dans la prévention de la fibrillation auriculaire postopératoire. Un total de 3408 patients a été inclus dans ces essais (1736 ont reçu de l'amiodarone et 1672 ont reçu un placebo). Cette méta-analyse a démontré que l'amiodarone était associé à un risque accru de développer une bradycardie et une hypotension lorsqu'il était utilisé pour la prophylaxie de la fibrillation auriculaire postopératoire. Le risque de bradycardie semble être fortement lié à la dose d'amiodarone utilisée.

Cependant, plusieurs cas de bradycardies sévères ont été rapportés lorsque l'amiodarone est associé avec d'autres médicaments. L'association d'amiodarone avec deux antiviraux (sofosbuvir et daclatasvir) est certainement la plus documentée. Cette association entraîne une bradycardie sévère mettant le pronostic vital en jeu, dans les deux heures suivant leur co-administration avec l'amiodarone [63]. L'arrêt de ces médicaments entraîne un retour du rythme cardiaque à la normale en 10 jours.

Conclusion

La bradycardie est un effet indésirable prévisible de l'amiodarone. Dose dépendante, elle survient généralement au début du traitement. Il s'agit d'un effet indésirable qui doit être pris en charge lors de l'administration du traitement, donc géré par un spécialiste.

ii. Torsades de pointes

« Fréquence indéterminée : torsades de pointes » RCP Cordarone®

Analyse de la littérature

Les torsades de pointes sont un type particulier de tachycardie ventriculaire. Elles sont associées à un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme. L'allongement de l'intervalle QT peut être congénital ou acquis. Les médicaments, l'hypokaliémie et la bradycardie sont des facteurs de survenue. Les torsades de pointes sont souvent fugaces, mais peuvent persister et entraîner une lipothymie ou une syncope. Elles évoluent parfois vers une fibrillation ventriculaire mortelle.

L'incidence réelle des torsades de pointe semble être sous-estimée. Afin de mieux comprendre leur incidence réelle, le centre de pharmacovigilance de Berlin a identifié et analysé à l'aide d'un réseau de 51 hôpitaux, 54 cas de patients qui ont développé cet effet indésirable entre 2008 et 2011 [64]. Ils ont conclu que l'amiodarone est une molécule couramment mise en cause dans la survenue de torsades de pointes. Cette étude a également conclu que l'incidence réelle des torsades de pointes était largement sous-estimée à cause d'une sous-déclaration par le personnel médical.

L'effet torsadogène de l'amiodarone s'explique par son mécanisme d'action : il prolonge l'intervalle QT en bloquant principalement le canal K⁺.

Une analyse de la littérature menée en 1994 [65] a conclu que l'amiodarone est associé à une fréquence remarquablement faible d'événements proarrhythmiques et à une incidence de survenue de torsades de pointes inférieure à 1% lorsqu'il n'est pas administré avec d'autres médicaments torsadogènes.

Conclusion

Les torsades de pointes sont des tachycardies généralement sous-estimées. Le risque de survenue de torsades de pointes avec un traitement par amiodarone est avéré. Ainsi, le pharmacien devra être vigilant : sauf avis contraire et justifié du prescripteur, le pharmacien ne devra pas délivrer un autre médicament susceptible de donner des torsades de pointes chez un patient traité par amiodarone.

j) Autres effets indésirables

Les troubles digestifs (nausées, vomissements, dysgueusie) sont habituellement contemporains du traitement d'attaque et disparaissant avec la réduction de posologie. Il peut s'agir d'une intolérance digestive au médicament. Aucun cas sévère n'a été rapporté.

E. Rôle du pharmacien d'officine

a) Contexte et objectif de ce chapitre

L'article R. 4235-48 du Code de la santé publique dispose que « le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

- L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe ;
- La préparation éventuelle des doses à administrer ;
- La mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage du médicament. [...] Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient ».

La contribution du pharmacien s'étend à la recherche de sécurité, d'efficacité, de qualité, de compréhension et d'observance des traitements qu'il est amené à dispenser, accompagner ou surveiller.

De plus, la mission de dispensation se développe fortement dans une optique clinique, du fait notamment de la nature et de l'ampleur des risques iatrogènes à gérer, du vieillissement de la population, du développement des maladies chroniques et de la polymédication croissante.

Une connaissance pointue des effets indésirables des médicaments est donc devenue une nécessité pour le pharmacien, au même titre que la posologie, les indications, les interactions, les contre-indications et la cinétique des médicaments ; afin d'assurer au mieux l'acte de dispensation.

b) Prévenir les effets indésirables

Parmi les effets indésirables étudiés, la photosensibilisation et la pigmentation cutanée peuvent être prévenues à l'officine. Lors d'une initiation de traitement, le pharmacien se doit de donner aux patients les messages clefs pour éviter la survenue de ces effets indésirables. Les renouvellements, particulièrement pendant l'été et l'hiver (vacances aux ski) peuvent être l'occasion pour le pharmacien de revenir sur ces divers points.

c) Rassurer le patient

L'amiodarone est un traitement vital dont les bénéfices attendus sont supérieurs à ses effets indésirables. Même en cas d'apparition d'effets indésirables, le pharmacien doit inciter le patient à ne pas interrompre la prise d'amiodarone de son propre chef, mais l'inviter à consulter un médecin.

Exemple : une coloration de la vision ne doit pas conduire le patient à arrêter la prise d'amiodarone. Il s'agit d'un effet indésirable bénin et connu de l'amiodarone. Cet effet indésirable est réversible à l'arrêt du traitement. Une consultation d'un ophtalmologue doit cependant être effectuée afin de s'assurer de l'absence de neuropathie sous-adjacente.

d) Analyser le traitement médicamenteux

Connaitre les effets indésirables liés à l'amiodarone, permet au pharmacien d'approfondir l'analyse de l'ordonnance. Cela le renforce dans son rôle de dispensateur et de clinicien.

Par exemple, la présence éventuelle d'une co-prescription d'hormone thyroïdienne avec de l'amiodarone peut orienter le pharmacien vers une dysthyroïdie liée à l'amiodarone.

e) Identifier les contre-indications et les interactions
médicamenteuses à risque

La majorité des contre-indications de l'amiodarone s'explique par sa cinétique et ses effets indésirables :

- Bradycardie sinusale et blocs sino-auriculaires non appareillés.

L'amiodarone est une molécule entraînant une bradycardie, pouvant dans certains cas être sévère. Son administration peut donc aggraver une bradycardie pré-existante.

- Hyperthyroïdie

Les hyperthyroïdies à l'amiodarone surviennent entre 2 et 9.6% de la population traitée par amiodarone. Une hyperthyroïdie préexistante aura une forte probabilité d'être exacerbée par la prise d'amiodarone.

- Hypersensibilité connue à l'iode, à l'amiodarone ou à l'un des excipients.

L'amiodarone est une molécule très riche en iode

- En association avec les médicaments torsadogènes [...]

L'amiodarone est une molécule torsadogène. Il est contre-indiqué de cumuler plusieurs molécules torsadogènes entre elles.

f) Savoir orienter vers une consultation médicale

Le pharmacien est un professionnel de santé souvent sollicité en premier lieu pour la prise en charge de diverses maladies. La connaissance des effets indésirables liés à l'amiodarone permet de rappeler quelques questions essentielles pour mener à bien une délivrance des médicaments hors ordonnance :

- Prenez-vous actuellement des médicaments pour une maladie ou êtes-vous suivi pour un problème de santé ?

- Depuis combien de temps souffrez-vous de ces symptômes ?

Ces deux questions peuvent permettre au pharmacien de ne pas passer à côté d'une pathologie plus grave. Elles sont fondamentales dans la prise en charge d'un patient à l'officine. De même, le pharmacien doit toujours inviter le patient à le reconsulter ou à consulter un médecin si les symptômes persistent.

Par exemple : une toux persistante chez un patient traité par amiodarone doit conduire à une consultation médicale. La survenue d'une pneumopathie ne peut pas être exclue par le pharmacien.

Il est également nécessaire, lors d'une primo-délivrance d'amiodarone, de mettre en garde le patient contre l'automédication sans un avis pharmaceutique ou médical. Le patient devra aussi être invité à prévenir les professionnels de santé, dont les pharmaciens, de sa prise en cours ou dans les douze mois précédents d'amiodarone.

g) Encourager le patient à participer aux examens médicaux

Un suivi biologique et médical est nécessaire lors d'un traitement par amiodarone. En effet, un dosage de la TSH est recommandé chez tous les patients avant le début du traitement, puis régulièrement au cours du traitement et plusieurs mois après son arrêt. Cette surveillance, même si elle peut apparaître contraignante voire inutile pour un patient est nécessaire : la survenue de dysfonctions thyroïdiennes ne sont pas rares et doit être prise en charge rapidement, notamment par le fait que la survenue d'une hyperthyroïdie ne s'accompagne pas systématiquement de symptômes.

De même, il est recommandé aux patients prenant de l'amiodarone de surveiller leur fonction hépatique (dosage d'ALAT et d'ASAT) avant l'instauration du traitement et ensuite tous les six mois, et d'arrêter le traitement si des signes d'atteinte hépatique se manifestent [\[66\]](#).

h) Gérer les oublis de prise

En cas d'oubli de prise d'amiodarone, le pharmacien peut recommander au patient de ne pas prendre une double dose, et de continuer son traitement normalement compte tenu de la cinétique de l'amiodarone. En cas d'ingestion aiguë de fortes doses d'amiodarone, quelques cas de bradycardie sinusale, de troubles du rythme ventriculaire, et d'atteinte hépatique ont été rapportés [\[66\]](#).

i) Déclarer les effets indésirables

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque des effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments et des produits mentionnés à l'article L.5121-1 du Code de la Santé Publique, que ce risque soit potentiel ou avéré.

Le circuit de surveillance et de prévention est composé d'un échelon national, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, et d'un échelon régional représenté par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV).

Les professionnels de santé constituent le socle de la pharmacovigilance. Dès qu'ils soupçonnent un lien entre un effet indésirable et la prise de médicaments, ils doivent effectuer une déclaration auprès du centre régional de pharmacovigilance. La déclaration est obligatoire pour les indésirables graves ou inattendus susceptibles d'être induits par

un ou plusieurs médicaments. Il s'agit d'une démarche essentielle pour faire progresser la sécurité des patients.

j) Conclusion : le pharmacien et l'amiodarone

Les posologies usuelles d'amiodarone varient de 0.5 à 3 comprimés par jour chez l'adulte. Cependant, il est possible de rencontrer des posologies de 5 jours sur 7. Ce schéma posologique ne repose sur aucune étude, mais viserait à diminuer l'accumulation de l'amiodarone et de ses métabolites dans l'organisme. En effet, l'accumulation d'amiodarone entraîne de nombreux effets indésirables, généralement dépendant de la dose et de la durée de prise de l'amiodarone. Le jus de pamplemousse est déconseillé chez un patient prenant de l'amiodarone.

En cas d'oubli de prise, il n'est pas recommandé au patient de doubler la dose : l'effet thérapeutique sera toujours en place et plusieurs cas de surdosage par amiodarone sont recensés dans la littérature.

Les patients doivent effectuer un dosage de TSH et d'ALAT/ASAT régulièrement au cours de traitement. Cette surveillance est nécessaire et doit être encouragée par le pharmacien lors de délivrance d'amiodarone.

En ce qui concerne un patient en cours de traitement ou traité dans les 12 mois précédents par de l'amiodarone, le pharmacien devra se montrer particulièrement vigilant face aux potentiels effets indésirables de l'amiodarone. Ceux-ci sont synthétisés dans le tableau ci-dessous, avec leurs symptômes et la conduite à tenir par le pharmacien :

Effets indésirables	Symptômes	Conduite à tenir du pharmacien
Microdépôts cornéens	Asymptomatique ou gêne visuelle (halo coloré, vision floue). Bénin.	Toute plainte oculaire chez un patient traité par amiodarone doit conduire à un bilan ophtalmique pour écarter la survenue de neuropathie optique.
Neuropathies optiques	Flou visuel avec baisse de l'acuité visuelle. Risque de cécité permanente.	
Photosensibilisation	Erythème accompagné de prurit dans les parties exposées à la lumière du soleil.	Ces effets indésirables peuvent être prévenus. En instauration de traitement, et lors de renouvellement, le pharmacien doit conseiller au patient d'éviter de s'exposer au soleil, d'utiliser des vêtements couvrants, d'appliquer toutes les 2 heures une crème solaire à indice de protection élevée protégeant des UVA et des UVB.
Pigmentations cutanées	Colorations progressives caractéristiques bleu-gris, situées principalement sur les zones exposées au soleil.	
Hypothyroïdie	Léthargie, faiblesse, intolérance au froid, lenteur mentale, constipation, peau sèche ...	La balance bénéfice / risque reste favorable en présence d'une hypothyroïdie induite par l'amiodarone. Une fois le diagnostic validé par un dosage de la TSH, une supplémentation en hormone thyroïdienne sera suffisante pour rééquilibrer la fonction thyroïdienne.
Hyperthyroïdie	Tachycardie avec palpitations, nervosité excessive, labilité de l'humeur, tremblements, fatigue générale, insomnie, thermophobie accompagnée d'une hypersudation, amaigrissement... Risque potentiel de décès.	La persistance de ces symptômes doit conduire le patient à consulter rapidement un médecin. Si l'hyperthyroïdie est diagnostiquée, l'amiodarone devra être immédiatement arrêté, sauf avis contraire du cardiologue. Un dosage régulier de la TSH permet d'anticiper la survenue d'une hyperthyroïdie.
Pneumopathie interstitielle ou alvéolaire	Dyspnée d'effort, fatigue accompagnée d'une sensation de malaise, toux sèche, douleur thoracique. Risque potentiel de décès.	L'apparition de ces symptômes, notamment d'une toux sèche persistante doit conduire à une consultation médicale. Le médecin pourra alors prescrire une radiographie pulmonaire pour poser le diagnostic.
Toxicité neurologique	Symptômes extrapyramidaux, troubles du sommeil dont cauchemars, neuropathies périphériques sensitives, motrices ou mixtes. Risque de séquelles permanentes.	La survenue de ces symptômes doit conduire à une consultation médicale. En effet, en cas de toxicité neurologique, l'arrêt de l'amiodarone entraîne une amélioration des symptômes chez une grande majorité des patients.

Atteinte hépatique	Fatigue, nausées, perte de poids, ictère. Risque d'hépatite mortelle.	Devant l'apparition de ces symptômes, une consultation médicale en urgence est nécessaire. Cependant des dosages réguliers d'ALAT et d'ASAT peuvent permettre de prévenir l'atteinte hépatique avant que celle-ci ne cause de séquelles permanentes.
Bradycardie	Fatigue excessive.	La bradycardie est dose-dépendante. Une consultation médicale permettrait de réajuster la dose d'amiodarone nécessaire.
Torsades de pointes	Sensation de palpitations asynchrones. Risque de mort subite.	L'administration seule d'amiodarone n'est quasiment jamais responsable de torsades de pointes. Cependant, l'amiodarone ne doit pas être utilisé avec d'autres médicaments entraînant des torsades de pointes.

Tableau 1 : Principaux effets indésirables de l'amiodarone, symptômes associés et rôle du pharmacien

En cas de survenue de ces symptômes, le pharmacien devra faire une déclaration de pharmacovigilance au centre auquel il est rattaché.

F. Conclusion

L'amiodarone est un agent antiarythmique de classe III couramment utilisé pour la prise en charge de pathologies cardiaques. Cependant ses propriétés chimiques et pharmacologiques conduisent à de nombreux effets indésirables. En effet, malgré un rapport efficacité/effets indésirables important l'amiodarone peut entraîner des affections oculaires (microdépôts cornéens, neuropathies optiques), des affections cutanées (photosensibilisations, pigmentations cutanées), des affections endocriniennes (hypothyroïdies et hyperthyroïdies), des affections pulmonaires, nerveux ou hépatique.

Le pharmacien a un rôle de prévention et d'orientation. Par ses conseils, il peut prévenir certains effets indésirables évitables (surtout les affections cutanées). Pour les autres effets indésirables, le pharmacien a un rôle de reconnaissance et d'orientation. En cas de suspicion de survenue, le pharmacien doit en effet inviter le patient à consulter un médecin rapidement, car seul un médecin peut décider de la conduite à tenir.

Ce travail bibliographique m'a permis de comprendre les mécanismes conduisant aux effets indésirables, ainsi que de mieux appréhender la complexité de la délivrance de l'amiodarone.

De plus, cette thèse m'a conduit à améliorer ma pratique lors de la délivrance de médicaments avec ou sans ordonnance :

- Les médicaments sur ordonnance doivent faire l'objet d'une attention particulière. Leurs effets indésirables peuvent être graves et la vigilance du pharmacien s'impose. En effet, nous avons étudié ici l'amiodarone, mais d'autres médicaments présentent des effets indésirables importants comme par exemple le lithium, la cortisone, les immunosuppresseurs, les opioïdes, ... C'est pourquoi, le pharmacien doit les connaître et doit savoir les limites du conseil officinal.

- Les médicaments hors ordonnance doivent être conseillés uniquement après que le pharmacien ait écarté toute pathologie grave. Leur délivrance doit être limitée dans le temps, car les symptômes traités peuvent être des signes d'atteintes graves et donc relever d'une consultation médicale.

Bibliographie

- [1] Centre hospitalier universitaire de Montréal. "Système cardiaque, anatomo-physiologie cardiaque". [En ligne]. Consulté le 22/01/17 et disponible sur http://www.chumontreal.qc.ca/sites/default/files//documents/DEGE/SI/Intregation-specifique/tronc-commun/anatomie-physiologie_cardiaque_57_p.pdf.
- [2] Fiorenttino J, Oberle F. "Cardiologie: le fonctionnement électrique du coeur". [En ligne]. Consulté le 02/02/17 et disponible sur http://www.cardiologie.info/anatomie/donnees_physiologiques/le_fonctionnement_electrique_du_coeur.shtml.
- [3] Collège National de Pharmacologie Médical. "Antiarythmiques". [En ligne]. Consulté le 19/09/17 et disponible sur <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiarythmiques-medicaments-des-troubles-du-rythme-cardiaque>.
- [4] Canon F. "Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonctions - L'électrocardiogramme (ECG)". [En ligne]. Consulté le 04/02/17 et disponible sur http://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/Physiologie_web.html.
- [5] Dominguez M, Dubuc M. "Arythmie cardiaque, guide d'apprentissage". Presses universitaires de l'Université de Montréal Ed, 2005.148 pages.
- [6] Keating MT, Sanguinetti MC. "Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias". Cell. 2001 Feb 23;104(4):569-80.
- [7] Zipes DP, Wellens HJ. "Sudden cardiac death". Circulation. 1998 Nov 24;98(21):2334-51.
- [8] Fauchier L, Clementy N, Babuty D. "Antiarythmiques". EMC - Cardiologie 2013; [Article 11-904-A-10]
- [9] Bohuon C, Monneret C. "Fabuleux hasards: histoire de la découverte de médicaments". EDP Sciences Ed, 2012. 139 pages.
- [10] Hollman A. "Plants in cardiology". Br Heart J. 1992; 67: 116.
- [11] Sneader W. "Drug Discovery: A History". Wiley Ed. 2005. 472 pages.
- [12] Maby-Mottet V, Ollo D, Meyer P. "Amiodarone et thyroïde". Rev Med Suisse.2012; 8:2175-2180.

- [13] Zipes DP, Prystowsky EN, Heger JJ. "Amiodarone: Electrophysiologic actions, pharmacokinetics and clinical effects". J Am Coll Cardiol. 1984 Apr;3(4):1059-71.
- [14] Pourbaix S, Berger Y, Desager JP et al. "Absolute bioavailability of amiodarone in normal subjects". Clin Pharmacol Ther. 1985 Feb;37(2):118-23.
- [15] Van Herendael H, Dorian P. "Amiodarone for the treatment and prevention of ventricular fibrillation and ventricular tachycardia". Vasc Health Risk Manag. 2010; 6: 465-472.
- [16] Libersa CC, Brique SA, Motte KB et al. "Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice". Br J Clin Pharmacol. 2000 Apr;49(4):373-8.
- [17] Ohyama K, Nakajima M, Suzuki M et al. "Inhibitory effects of amiodarone and its N-deethylated metabolite on human cytochrome P450 activities: Prediction of in vivo drug interactions". Br J Clin Pharmacol. 2000 Mar;49(3):244-53.
- [18] Ghovanloo MR, Abdelsayed M, Ruben PC. "Effects of Amiodarone and N-desethylamiodarone on Cardiac Voltage-Gated Sodium Channels". Front Pharmacol. 2016 Mar;7(3):244-53.
- [19] Delhotal B, Poirier JM, Peytavin G. "Suivi thérapeutique pharmacologique de l'amiodarone". EMC - Biologie médicale 2006;1-3 [Article 90-45-0005].
- [20] Haute Autorité de la Santé. Commission de la transparence sur la cordarone®.2012. [En ligne]. Consulté le 05/01/17 et disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT12393_CORDARONE_RI_avis%20CT12393%20EC.pdf.
- [21] Laboratoire Sanofi-Synthelabo. "Rapport d'activite 2002 - rapport-institutionnel-9339. 2002". [En ligne] Consulté le 09/10/16 et disponible sur http://www.sanofi.com/Images/16094_2002_Annual-Report_Ref-Doc_San-Synthe_FR.pdf.
- [22] Food and Drug Administration. "Drug Safety Information for Healthcare Professionals - Information for Healthcare Professionals: Amiodarone". 2013. [En ligne]. Consulté le 03/02/17 et disponible sur <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm084108.htm>.
- [23] Bedrossian CW, Warren CJ, Ohar J et al. "Amiodarone pulmonary toxicity: cytopathology, ultrastructure, and immunocytochemistry". Ann Diagn Pathol. 1997 Oct;1(1):47-56.

- [24] Morady F, Sauve MJ, Malone P et al. "Long-term efficacy and toxicity of high-dose amiodarone therapy for ventricular tachycardia or ventricular fibrillation". *Am J Cardiol*. 1983 Nov 1;52(8):975-9.
- [25] Hack-Lyoung K, Jae-Bin S, Woo-Young C et al. "The incidence and predictors of overall adverse effects caused by low dose amiodarone in real-world clinical practice". *Korean J Intern Med*. 2014 Sep; 29(5): 588-596.
- [26] Mäntyjärvi M, Tuppurainen K, Käheimo K. "Ocular Side Effects of Amiodarone". *Surv Ophthalmol*. 1998 Jan-Feb;42(4):360-6.
- [27] Ingram DV. "Ocular Effects in long-term amiodarone therapy". *Am Heart J*. 1983 Oct;106(4 Pt 2):902-5.
- [28] Ingram DV, Aggarao NS, Chamberlain DA. "Ocular changes resulting from therapy with amiodarone". *Br J Ophthalmol*. 1982 Oct;66(10):676-9.
- [29] Margoli MD, Sharda R. "Le nerf optique : anatomie, fonction et maladies fréquentes". [En ligne]. Consulté le 6/01/17 et disponible sur <http://www.ophtalmologieconferences.ca/crus/130-034%20french.pdf>.
- [30] Guépratte N, Lebuissou D. "Diagnostic d'une neuropathie optique toxique et/ou carencielle". *Jr Fr Opht*, 2003 sept,26 (7): 765-770.
- [31] Albert D, Miller J, Azar D et al. "Albert & Jakobiec's Principles & Practice of Ophthalmology". Elsevier Health Sciences, 27 févr. 2008. 5502 pages.
- [32] Rousseau A, Labetoulle M. "Atteintes ophtalmologiques des traitements systémiques". *EMC-Ophtalmologie* 2015; 12(3):1-12 [Article 21-810-A-10].
- [33] Elmbt G, Andris C, Collignon N. "Neuropathie optiques liées à l'amiodarone- à propos de deux cas" 26 janvier 2007. [En ligne]. Consulté le 22/05/17 et disponible sur <http://www.amiform.com/web/dpc-en-ligne/iatrogenie-opthalmo/303-014.pdf>.
- [34] D'Amico DJ, Kenyon DF, Ruskin JN. "Amiodarone keratopathy: drug-induced lipid storage disease". *Arch Ophthalmol*. 1981 Feb;99(2):257-61.
- [35] Passman RS, Bennett CL, Purpura JM et al. "Amiodarone-associated optic neuropathy: A critical review". *Am J Med*. 2012 May;125(5):447-53.
- [36] Jaworski K, Walecka I, Rudnicka L et al. "Cutaneous adverse reactions of amiodarone". *ed Sci Monit*. 2014 Nov 21;20:2369-72.

- [37] Vassallo P, Trohman RG. "Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications". JAMA. 2007 Sep 19;298(11):1312-22.
- [38] Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S et al. "Adverse Effects of Low Dose Amiodarone: A Meta-Analysis". J Am Coll Cardiol. 1997 Sep;30(3):791-8.
- [39] Punnam SR, Goyal SK, Kotaru VP et al. "Amiodarone - a "Broad Spectrum" antiarrhythmic drug". Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2010 Mar;10(1):73-81.
- [40] Ammoury A, Michaud S, Paul C, et al. "Photodistribution of blue-gray hyperpigmentation after amiodarone treatment: molecular characterization of amiodarone in the skin". Arch Dermatol. 2008 Jan;144(1):92.
- [41] Institut national de la santé et de la recherche médicale. "Cancer de la thyroïde". [En ligne]. Consulté le 02/04/17 et disponible sur http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/Chapitre_45.html.
- [42] Maby-Mottet V, Ollo D, Meyer P. "Amiodarone et thyroïde". Rev Med Suisse. 2012; 8 :2175-2180.
- [43] Narayana SK, Woods D, Boos J. "Management of Amiodarone-Related Thyroid Problems". Ther Adv Endocrinol Metab. 2011 Jun; 2(3): 115-126.
- [44] Martino E, Bartalena L, Bogazzi F et al. "The Effects of Amiodarone on the Thyroid". Endocr Rev. 2001 Apr;22(2):240-54.
- [45] Newman CM, Price A, Davies DW et al. "Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy". Heart. 1998 Feb;79(2):121-7.
- [46] Osman F, Franklyn JA, Sheppard MC et al. "Successful treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis". Circulation. 2002 Mar 19;105(11):1275-7.
- [47] Pham L, Shaer AJ, Marnejon T. "Hyponatremia – a rare but serious complication of amiodarone: a case report and review of the literature". Case Rep Nephrol Urol 2013;3:46-50.
- [48] Fayon C. "Pneumopathies interstitielles diffuses rapidement progressives. Docetaxel- Amiodarone: association à risque ?". Faculté de médecine, université de Lorraine. 2003. 146 pages.
- [49] Abuzaid A, Saad M, Ayan M et al. "Acute amiodarone pulmonary toxicity after drug holiday: A case report and review of the literature". Case Rep Cardiol. 2015:182154.

- [50] Rotmensch HH, Liron M, Tupilski M et al. "Possible association of pneumonitis with amiodarone therapy". *Am Heart J*. 1980 Sep;100(3):412-3.
- [51] Wonho L, Dong RR, Seon-Sook H et al. "Very early onset of amiodarone-induced pulmonary toxicity". *Korean Circ J*. 2013 Oct; 43(10): 699-701.
- [52] Bonniaud P. "Toxicité pulmonaire de l'amiodarone". *Rev Mal Resp*. 2005 Nov;22 :124-126.
- [53] Orr CF, Ahlskog JE. "Frequency, characteristics, and risk factors for amiodarone neurotoxicity". *Arch Neurol*. 2009 Jul;66(7):865-9.
- [54] Charness ME, Morady F, Scheinman MM. "Frequent Neurologic Toxicity Associated with Amiodarone Therapy". *Neurology*. 1984 May;34(5):669-71.
- [55] Palakurthy PR, Iyer V, Meckler RJ. "Unusual neurotoxicity associated with amiodarone therapy". *Arch Intern Med*. 1987 May;147(5):881-4.
- [56] Orr CF, Ahlskog JE. "Frequency, Characteristics, and Risk Factors for Amiodarone Neurotoxicity". *Arch Neurol*. 2009 Jul;66(7):865-9.
- [57] Buggey, J, Kappus M, Iagoo AS et al. "Amiodarone-induced liver injury and cirrhosis". *ACG Case Rep J*. 2015 Jan; 2(2): 116-118.
- [58] Guigui B, Perrot S, Berry JP et al. "Amiodarone-induced hepatic phospholipidosis: a morphological alteration independent of pseudoalcoholic liver disease". *Hepatology*. 1988 Sep-Oct;8(5):1063-8.
- [59] Base de données Livertox. "Drug record amiodarone". [En ligne]. Consulté le 25/01/27 et disponible sur <https://livertox.nih.gov/Amiodarone.htm>.
- [60] Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S et al "Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis". *J Am Coll Cardiol*. 1997 Sep;30(3):791-8.
- [61] Ferguson J, Dubé AI, Ouellet C. "Hépatotoxicité à la suite de l'utilisation à court terme d'amiodarone pour une personne âgée: un report de cas." *Can J Hosp Pharm*. 2013 May-Jun; 66(3): 190-193.
- [62] Patel AA, White C, Gillespie EL et al. "Safety of amiodarone in the prevention of postoperative atrial fibrillation: a meta-analysis". *Am J Health Syst Pharm*. 2006 May 1;63(9):829-37.

[63] Renet S, Chaumais MC, Antonini T et al. "Extreme bradycardia after first doses of sofosbuvir and daclatasvir in patients receiving amiodarone: 2 Cases including a rechallenge". *Gastroenterology*. 2015 Nov;149(6):1378-1380.

[64] Sarganas G, Garbe E, Klimpel A et al "Epidemiology of symptomatic drug-Induced long QT syndrome and torsade de pointes in Germany". *Europace*. 2014 Jan;16(1):101-8-108.

[65] Hohnloser SH, Klingenhoben T, Singh BN. "Amiodarone associated proarrhythmic effects. A review with special reference to torsade de pointes tachycardia". *Ann Intern Med*. 1994 Oct 1;121(7):529-35.

[66] Résumé des Caractéristiques du Produit. Cordarone 200 mg, comprimé sécable. Mise à jour le 27/04/2017. [En ligne]. Consulté le 12/12/16 et disponible sur <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64408662&typedoc=R>

N° d'identification :

TITRE

Principaux effets indésirables de l'amiodarone. Adaptation de ces connaissances à la pratique officinale.

Thèse soutenue le 18 Septembre 2017

Par Gigueux Mathieu

G. RESUME :

L'amiodarone est un agent antiarythmique de classe III d'après la classification de Vaughan-Williams, indiqué en France dans la prévention et dans le traitement de certaines tachycardies. Dans ses indications, la Haute Autorité de Santé a jugé le service médical de l'amiodarone (SMR) important. Cependant, les propriétés pharmacologiques particulières de l'amiodarone sont responsables de nombreux effets indésirables tels que des affections oculaires, cutanées, thyroïdiennes, neurologiques, pulmonaires, hépatiques, ... Ces effets indésirables aboutissent dans 15% des cas à l'arrêt du traitement par amiodarone.

L'objectif de cette thèse est de donner au pharmacien d'officine toutes les informations nécessaires pour assurer une délivrance optimale de l'amiodarone et de lui permettre de faire face à la survenue de ces effets indésirables. En effet, certains peuvent être prévenus par des conseils, d'autres gérés par le pharmacien, mais dans certains cas, une orientation rapide chez un médecin doit être effectuée.

Dans une première partie, nous rappelons les bases de cardiologie nécessaires à la bonne compréhension de cette thèse. Dans une seconde partie, nous nous intéressons aux arythmies et aux agents antiarythmiques, avant de nous focaliser dans la troisième partie sur l'amiodarone. La quatrième partie est consacrée à l'étude des effets secondaires de l'amiodarone. Enfin, la cinquième partie traite du rôle du pharmacien face au risque de survenue, ou à la survenue effective de ces effets indésirables.

MOTS CLES : amiodarone, effets indésirables, pharmacovigilance, pharmacien

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. Joubert Olivier Maitre des conférences universitaire	EA 3452 CITHEFOR	Expérimentale ☐ Bibliographique ☒ Thème ☐

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 – Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : le 18 Septembre 2017

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE Présenté par : Gigleux Mathieu <u>Sujet</u> : Principaux effets indésirables de l'amiodarone. Adaptation de ces connaissances à la pratique officinale <u>Jury</u> : Président : M. Luc FERRARI, Professeur Directeur : M. Olivier JOUBERT, maître de conférences Juges : M. François DUPUIS, maître de conférences Mme Stéphanie PELTIER, pharmacien	Vu, Nancy, le 9/06/17 Le Président du Jury Directeur de Thèse M Luc FERRARI. M. Olivier JOUBERT  
Vu et approuvé, Nancy, le 16.06.2017 Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,  Francine PAULUS 	Vu, Nancy, le 3.07.2017 Le Président de l'Université de Lorraine,  Pierre MUTZENHARDT N° d'enregistrement : 9906