

# SUIVI DU PATIENT TRAITÉ PAR AMIODARONE

P. LANCELLOTTI (1), P. MÉLON (2), H. KULBERTUS (3)

**RÉSUMÉ :** L'amiodarone est un antiarythmique très efficace. Cependant, sa richesse en iode et son accumulation tissulaire sont responsables de divers effets indésirables. Dans cet article, nous détaillons les différents effets indésirables liés à l'utilisation de l'amiodarone. Nous proposons également un schéma pour le suivi du patient traité par cet antiarythmique.

## INTRODUCTION

L'amiodarone, antiarythmique de classe III, est largement utilisée pour traiter les troubles du rythme, allant de la fibrillation auriculaire paroxystique à l'extrasystolie complexe de l'insuffisant cardiaque. Sa remarquable efficacité et sa bonne tolérance hémodynamique en font un antiarythmique quasi idéal. Cependant, sa richesse en iode et son accumulation tissulaire s'accompagnent de nombreux effets indésirables nécessitant parfois l'arrêt du traitement.

Si un traitement par amiodarone est généralement instauré par le cardiologue, c'est souvent au médecin de famille qu'incombe la surveillance de sa bonne tolérance. Nous détaillons ci-dessous les différents effets indésirables liés à son utilisation chronique. Nous proposons un schéma du suivi du patient traité par amiodarone.

## PHARMACOCINÉTIQUE ET PROPRIÉTÉS DE L'AMIODARONE

L'amiodarone (dérivé des benzofuranes), est une molécule à forte teneur en iode (75 mg par comprimé, dont 6 mg sous forme d'iodure) possédant une grande affinité tissulaire. En prise orale, sa biodisponibilité varie de 22 % à 86 %. Sa métabolisation est hépatique. La demi-vie d'élimination de l'amiodarone et de son métabolite actif, la déséthylamiodarone, est longue et variable (20-100 j). Par conséquent, leur élimination complète peut prendre plusieurs mois (1, 2). Outre les propriétés d'un antiarythmique de classe III (allongement de la période réfractaire), l'amiodarone possède des propriétés des antiarythmiques des classes I, II et IV (3-5). En s'opposant à l'action du système sympathique sur les récepteurs  $\beta$ , cet antiarythmique produit une bradycardie sinusale modérée au repos et limite la tachycardisation au cours de l'effort. D'autre part, l'amiodarone possède des propriétés anti-angineuses en provoquant une dilatation des artères coronaires (6). Une analogie structur-

(1) Assistant clinique, (2) Chef de Clinique adjoint, (3) Professeur ordinaire, Université de Liège, Service de Cardiologie, CHU de Liège.

**MONITORING OF PATIENTS TREATED WITH AMIODARONE**  
**SUMMARY :** Amiodarone is a highly effective antiarrhythmic agent. Its iodine content and tissue accumulation are however responsible for various side effects. In this article, we review the various amiodarone related side effects and propose a monitoring chart for patients treated by this specific agent.

**KEY-WORDS :** Amiodarone - Side effects - Monitoring

relle avec la thyroxine est à l'origine d'une inhibition de la 5'-déiodidase impliquée dans la conversion périphérique de la T4 en T3. Il en résulte un profil hormonal particulier (T3 basse, T3 inversée circulante élevée) chez les patients traités (7). Une action sur l'auto-immunité serait également à l'origine de certains effets secondaires provoqués par la prise chronique d'amiodarone (8).

## TOLÉRANCE AU TRAITEMENT PAR AMIODARONE

Un traitement par amiodarone entraîne souvent des effets indésirables (tableau I).

## TOLÉRANCE CARDIAQUE

La tolérance cardiaque à l'amiodarone est généralement bonne. La bradycardie sinusale, l'allongement modéré des intervalles PR et QT sont des signes classiques d'imprégnation. Ils sont proportionnels à la dose administrée. L'apparition d'un bloc sino-auriculaire ou d'un bloc

TABLEAU I. EFFETS INDÉSIRABLES DU TRAITEMENT PAR AMIODARONE

<b>PRÉCOCES</b>	
- Cardiaques	bradycardie, dysfonctionnement sinusal, trouble de conduction, effet proarythmogène (rare)
- Gastro-intestinaux	nausée, vomissement, constipation
- Nerveux	céphalée, insomnie, ataxie, hallucinations
<b>TARDIFS</b>	
- Cardiaques	bradycardie, dysfonction sinusale, trouble de conduction, torsades de pointes, aggravation de la défaillance cardiaque
- Gastro-intestinaux	nausée, vomissement, perte ou prise de poids
- Hépatiques	augmentation des transaminases, hépatopathie aiguë ou chronique
- Nerveux	céphalée, insomnie, ataxie, hallucinations, polyneuropathie, myopathie
- Thyroïdiens	hormonémie balancée, hypothyroïdie biologique et/ou clinique, hyperthyroïdie biologique et/ou clinique
- Oculaires	dépôts cornéens, halos colorés (rarement diminution de l'acuité visuelle)
- Pulmonaires	pneumopathie interstitielle avec ou sans répercussion sur la fonction respiratoire
- Cutanés	pigmentation, photosensibilité
- Divers	épididymite, augmentation du taux du cholestérol et des tryglycérides

auriculo-ventriculaire du deuxième degré est un signe d'alerte qui nécessite une réduction de la dose utilisée. Très rarement, une pause sinusale supérieure à trois secondes ou un bloc auriculo-ventriculaire complet imposent l'arrêt du traitement. Les effets proarythmogènes de l'amiodarone sont peu fréquents en comparaison à la plupart des autres antiarythmiques. Ils sont souvent favorisés par certaines associations médicamenteuses ou par des troubles électrolytiques. A la phase aiguë de l'infarctus et dans l'insuffisance cardiaque, l'amiodarone réduit l'incidence des arythmies ventriculaires sans excès de mortalité (9, 10). L'incidence des torsades de pointes est inférieure à 2% (11, 12). On observe rarement l'aggravation d'un tableau de décompensation cardiaque lors de l'instauration d'un traitement par amiodarone.

#### TOLÉRANCE EXTRACARDIAQUE

Les *problèmes thyroïdiens* liés à la prise d'amiodarone sont très fréquents.

On peut observer une hormonémie dissociée (augmentation de la T4 libre et de la T3 inversée, T3 libre normale ou légèrement abaissée) par inhibition de la conversion périphérique de la T4 en T3 chez un patient euthyroïdien. Cet état biologique ne justifie pas l'arrêt du traitement.

Une hypothyroïdie s'observe dans 10 à 30 % des cas. Elle peut être transitoire et infraclinique ou se manifester par un tableau clinique classique. Environ 20 % des patients développant une hypothyroïdie présentent une pathologie thyroïdienne sous-jacente (goître multinodulaire, thyroïdite auto-immune). Le diagnostic d'hypothyroïdie est confirmé par l'élévation franche de la TSH. L'arrêt de l'amiodarone permet généralement un retour progressif à l'euthyroïdie (en 1 à 3 mois). Si l'on ne peut pas interrompre le traitement, on démarrera prudemment (en particulier chez le patient angoreux ou décompensé) une hormonothérapie substitutive.

L'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone est une complication plus rare (2 % à 12 %). Elle est d'autant plus grave qu'elle survient chez un patient en insuffisance cardiaque. La présentation clinique est souvent trompeuse, en partie en raison de l'action bêta-bloquante de l'amiodarone. Les principaux signes cliniques sont la réapparition ou l'aggravation des symptômes ayant justifié la prescription de l'antiarythmique. De façon inattendue, l'hyperthyroïdie peut parfois se déclencher quelques semaines après l'arrêt du traitement. Le diagnostic est confirmé par la baisse de la TSH. Dans ce cas, il faut impérativement référer le patient à un endo-

crinologue. Le traitement de l'hyperthyroïdie modérée se résumera le plus souvent en la suppression du médicament. En cas de thyrotoxicose sévère, mal contrôlée par les antithyroïdiens (dont la posologie doit être augmentée par rapport à celle utilisée dans l'hyperthyroïdie classique), on peut être amené à envisager une thyroïdectomie (13-21).

On observe fréquemment des *dépôts cornéens* (dans 90 % des cas) entraînant parfois la perception de halos colorés. Ils n'imposent que très rarement l'arrêt du traitement. Dans ce cas, les dépôts régressent progressivement en même temps que la gêne visuelle disparaît (22).

Les *dépôts cutanés* sont responsables d'une photosensibilisation dont la fréquence varie en fonction du degré d'ensoleillement. Une photosensibilisation peut également s'observer chez certains patients soumis à une radiothérapie. Habituellement, il s'agit d'un érythème solaire banal. La prescription d'une crème solaire (écran total) est parfois suffisante. Dans d'autres cas, on est obligé d'interrompre le traitement. Une pigmentation gris ardoisé au niveau des parties exposées n'est pas rare (2 % à 57 % des cas) (23). Elle disparaît progressivement à l'arrêt du traitement.

Des *troubles digestifs* bénins (nausées, vomissements, dysgueusie) sont observés chez plus de 33% des patients, le plus souvent lors de l'administration de doses de charge. Ils disparaissent avec une réduction de la posologie (24).

Les *complications hépatiques* sont rares. La prise d'amiodarone provoque une élévation modérée (1,5 à 3 fois la normale), isolée et asymptomatique des transaminases (TGP, TGO), dans 5 % à 20 % des cas. Quelques cas d'hépatite aiguë symptomatique ont été décrits avec guérison constante à l'arrêt du médicament. De rares cas d'hépatopathies chroniques ont également été rapportés (< 3%). Les signes clinique et biologique sont souvent discrets (hépatomégalie inconstante et élévation modérée du taux des transaminases), régressant à l'arrêt du traitement (25, 26).

Les *complications pulmonaires* sont rares (5 % à 10 % des cas) mais parfois fatales. On les observe presque exclusivement lors de l'utilisation de fortes doses d'amiodarone (> 400 mg), surtout chez le sujet âgé ou porteur d'une maladie pulmonaire sous-jacente. Le diagnostic de pneumopathie interstitielle à l'amiodarone doit être évoqué lors de l'apparition d'une dyspnée d'effort, isolée ou associée à une altération de l'état général (fébricule, perte de poids, fatigue) et d'un syndrome interstitiel à la radiographie

standard des poumons. Moins fréquemment, l'atteinte pulmonaire est révélée par une fièvre aiguë associée à des infiltrats alvéolaires périphériques. Parfois, le patient se présente en insuffisance respiratoire aiguë avec un tableau clinique et radiologique d'œdème aigu du poumon résistant au traitement conventionnel. Dans ces cas, la tomographie thoracique, le lavage broncho-alvéolaire, le cathétérisme cardiaque et l'échocardiographie sont d'un grand intérêt diagnostique. De rares cas de fibrose pulmonaire parfois mortelle ont été rapportés (27, 28).

Quelques cas d'épididymites ont également été décrits sans que l'on puisse incriminer formellement l'amiodarone (29).

On a également observé une augmentation modérée des taux sanguins du *cholestérol* et des *triglycérides*. La conséquence de ces altérations du bilan lipidique reste méconnue (30).

#### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'amiodarone entraîne une augmentation des taux sanguins de digoxine, de warfarine et de phénytoïne par une diminution de leur métabolisation. L'association aux antiarythmiques de la classe I, au brétylium, au sotalol, aux corticoïdes, à l'amphotéricine B, aux laxatifs stimulants et aux diurétiques hypokaliémisants augmente le risque de torsades de pointe. Les bêtabloquants et les anticalciques peuvent majorer la bradycardie et les troubles de la conduction (31-34).

#### CONTRE-INDICATIONS AU TRAITEMENT PAR AMIODARONE

Les contre-indications absolues sont la bradycardie sinusale, le bloc sino-auriculaire, la maladie du nœud sinusal non appareillée, les troubles conductifs de haut degré non appareillés, l'hypersensibilité connue à l'iode et, le plus généralement, les pathologies thyroïdiennes préexistantes.

La grossesse est une contre-indication relative en raison du risque que l'on fait courir au fœtus sur le plan thyroïdien.

#### SURVEILLANCE DU TRAITEMENT PAR AMIODARONE

La surveillance du patient sous amiodarone vise à identifier et à anticiper l'apparition d'effets indésirables dus au traitement. Elle s'effectuera sur une base trimestrielle, tout au moins au cours des six mois qui suivent l'instauration du traitement (tableau II).

TABLEAU II. MONITORAGE DU TRAITEMENT PAR AMIODARONE

Test	Initiation	3 mois	6 mois	12 mois	Si symptômes
ECG	X	X	X	X	
TSH, T3 libre, T4 libre	X		X	X	X
TGO, TGP	X		X	X	
Cholestérol	X		X	X	
Triglycérides	X		X	X	
Rx thorax	X				X
EFR	X				X

Avant d'entreprendre un traitement par amiodarone, le médecin réalisera un électrocardiogramme (fréquence cardiaque, intervalle PR et QT), un bilan thyroïdien (TSH, T3 libre, T4 libre), hépatique (TGO, TGP) et lipidique (cholestérol, triglycérides) et une radiographie pulmonaire. Les bilans hépatique et thyroïdien sont répétés tous les six mois, voire plus précocement en cas de signes cliniques d'appel. En cas d'apparition d'anomalies thyroïdiennes, on suivra le schéma de surveillance proposé sur la figure 1.

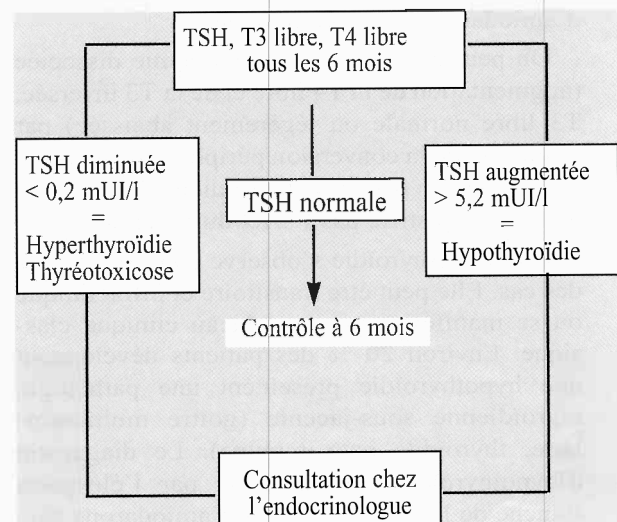


Figure 1. Monitoring de la fonction thyroïdienne chez le patient traité par amiodarone.

La réalisation d'une radiographie thoracique et d'épreuves fonctionnelles respiratoires s'impose lors de l'apparition de troubles respiratoires. En cas d'association à d'autres antiarythmiques, il est nécessaire d'accroître la surveillance clinique et électrocardiographique.

Le dosage sanguin d'amiodarone et de son métabolite actif est de peu d'utilité dans la prévention de l'apparition d'effets indésirables car ces derniers surviennent généralement aux doses thérapeutiques recommandées (35-38).

#### CONCLUSIONS

L'amiodarone est un antiarythmique très efficace. Son utilisation est cependant responsable

d'effets indésirables dont le médecin doit être capable de reconnaître les signes à tout moment. Le monitoring strict et systématique du traitement permet d'anticiper ou de limiter l'incidence des effets indésirables.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Pourbais S, Berger Y, Desager JP, et al.— Absolute bioavailability of amiodarone in normal subjects. *Clin Pharmacol Ther*, 1985, **37**, 118-123.
2. Adams PC, Holt DW, Storey GCA, et al.— Amiodarone and its desethyl metabolite: tissue distribution and morphologic changes during long term therapy. *Circulation*, 1985, **72**, 1064-1075.
3. Olsson SB, Brorson L, Varnauskas E.— Class 3 antiarrhythmic action in man: observations from monophasic action potential recordings and amiodarone treatment. *Br Heart J*, 1973, **35**, 1255-1259.
4. Torres V, Tepper D, Flowers D et al.— QT prolongation and the antiarrhythmic efficacy of amiodarone. *J Am Coll Cardiol*, 1986, **7**, 142-147.
5. Shenasa M, Denker S, Mahmud R, et al.— Effect of amiodarone on conduction and refractoriness of the His-Purkinje system in the human heart. *J Am Coll Cardiol*, 1984, **4**, 105-110.
6. Singh BN, Williams EMV.— The effect of amiodarone, a new anti-anginal drug, on cardiac muscle. *Br J Pharmacol*, 1970, **39**, 657-667.
7. Singh BN, Nademanee K.— Amiodarone and thyroid function: clinical implications during antiarrhythmic therapy. *Am Heart J*, 1983, **4**, 857-869.
8. Simonin S.— Dysthyroïdies par amiodarone. *Arch Mal Coeur*, 1989, **82**, 1747-1750.
9. Julian DG, Camm AJ, Frangin G et al.— Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet*, 1997, **349**, 667-674.
10. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R et al.— Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet*, 1997, **349**, 675-682.
11. Hohnloser SH, Klingemehem T, Singh BN.— Amiodarone-associated proarrhythmic effects. A review with special reference to torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med*, 1994, **121**, 529-535.
12. Middlekauff H, Stevenson W, Saxon L, et al.— Amiodarone and torsade de pointes in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol*, 1995, **76**, 499-502.
13. 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, **79**, 121-127.
14. Haraji KJ, Licata AA.— Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med*, 1997, **126**, 63-73.
15. Martino E, Aghini-Lombardi F, Bartalena L et al.— Enhanced susceptibility to amiodarone-induced hypothyroidism in patients with thyroid autoimmune disease. *Arch Intern Med*, 1994, **154**, 2722-2726.
16. Haraji KJ, Licata AA.— Amiodarone induced hyperthyroidism: a case series and brief review of literature. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1996, **19**, 1548-1554.
17. Weetman AP.— Hypothyroidism: screening and subclinical disease. *Brit Med J*, 1997, **314**, 1175-1178.
18. Vanderpump MP, Ahlquist JA, Franklyn JA, et al.— Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. *Brit Med J*, 1996, **313**, 539-544.
19. Bartelena L, Brogioni S, Grasso L, et al.— Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, **81**, 2930-2933.
20. Samaras K, Marel GM.— Failure of plasmapheresis, corticosteroids and thionamides to ameliorate a case of protracted amiodarone-induced thyroiditis. *Clin Endocrinol*, 1996, **45**, 365-368.
21. Meurisse M, Hamoir E, Joris J, et al.— L'hyperthyroïdie sévère associée à la prise d'amiodarone: une urgence chirurgicale. *Rev Franç Endocrinol Clin*, 1995, **36**, 35-45.
22. Ingram DV.— Ocular effects in long-term amiodarone therapy. *Am Heart J*, 1983, **106**, 902-904.
23. Walter J, Bradner H, Curtis G.— Amiodarone photosensitivity. *Arch Dermatol*, 1984, **120**, 1591-1594.
24. Wilson JS, Podrid JP.— Side effects of amiodarone. *Am Heart J*, 1991, **121**, 158-171.
25. Lewis HJ, Ranard CR, Caruso A et al.— Amiodarone hepatotoxicity, prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. *Hepatology*, 1989, **9**, 679-685.
26. Simon JB, Manley PN, Brien JF, Armstrong PW.— Amiodarone hepatotoxicity simulating alcoholic liver disease. *N Engl J Med*, 1984, **311**, 167-172.
27. Kudenchuk PJ, Pierson DJ, Greene HL, et al.— Prospective evaluation of amiodarone pulmonary toxicity. *Chest*, 1984, **86**, 541-548.
28. Veltri EP, Reid PR.— Amiodarone pulmonary toxicity: early changes in pulmonary function tests during amiodarone rechallenge. *J Am Coll Cardiol*, 1985, **6**, 802-805.
29. Gasparich JP, Mason JT, Greene HL, et al.— Non-infectious epididymitis associated with amiodarone therapy. *Lancet*, 1984, **ii**, 1211-1212.
30. Kannan R, Pollak A, Singh BN.— Elevation of serum lipids after chronic administration of amiodarone in rabbits. *Atherosclerosis*, 1982, **44**, 19-26.
31. Lesko LJ.— Pharmacokinetic drug interaction with amiodarone. *Clin Pharmacokinetics*, 1989, **17**, 130-140.
32. Marcus FI.— Drug interactions with amiodarone. *Am Heart J*, 1983, **106**, 924-930.
33. Fenster PE, White NWJ, Hanson CD.— Pharmacokinetic evaluation of the digoxin-amiodarone interaction. *J Am Coll Cardiol*, 1985, **5**, 108-112.
34. Gore JM, Haffajee CI, Alpert JS.— Interaction of amiodarone and diphenylhydantoin. *Am J Cardiol*, 1984, **54**, 1145.
35. Singh BN.— How to follow a patient on chronic amiodarone therapy. *Choices Cardiol*, 1989, **3**, 16-20.
36. Oates JA, Wood AJJ.— Amiodarone. *N Engl J Med*, 1987, **19**, 455-463.
37. Jafari-Fesharaki M, Scheinman MM.— Adverse effects of amiodarone. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1998, **21**, 108-120.
38. Latini R, Tognoni G, Maggioni Ap, et al.— Amiodarone and desethylamiodarone: Plasma concentrations, therapeutic effects and side effects. *J Am Coll Cardiol*, 1988, **11**, 209-210.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr. P. Lancellotti, Service de Cardiologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.