

UNIVERSITE de LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE

---

ANNEE 1999

THESE N° 320

**LES DYSFONCTIONNEMENTS  
THYROIDIENS  
INDUITS PAR L'AMIODARONE**

**THESE**

POUR LE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

*présentée et soutenue publiquement le 16 juin 1999*

par

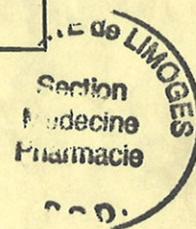
**Fabienne NARDOUX**

née le 11 mars 1974 à Tulle (Corrèze)

**EXAMINATEURS de la THESE**

---

Monsieur BUXERAUD Jacques, <i>Professeur</i> .....	PRESIDENT
Monsieur COMBY Francis, <i>Maître de Conférences</i> .....	JUGE
Madame BOYER-GOURINAT Martine, <i>Docteur en Pharmacie</i> .	JUGE
Monsieur ROGER Georges, <i>Docteur en Pharmacie</i> .....	JUGE



UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE

---

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur GHESTEM Axel

ASSESEURS:Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard  
Monsieur DREYFUSS Gilles - Maître de ConférencesPROFESSEURS:

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
BERNARD Michel	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT
OUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A mes parents qui ont tant  
fait pour moi.

Merci Maman,

Merci Papa.

Merci à Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD

qui m'a conseillé pour ce travail et qui a  
accepté la présidence de cette thèse.

Merci à Monsieur Francis COMBY,  
Maître de Conférences,

qui m'a fait l'honneur d'accepter de juger  
ce travail.

Merci à Madame Martine BOYER-GOURINAT

d'avoir accepté de faire parti de mon jury.

Merci à Monsieur Georges ROGER

d'avoir accepté avec gentillesse d'être juge à  
ma soutenance de thèse et pour avoir su  
guider mes premiers pas dans cette profession.

## PLAN

### INTRODUCTION

### CHAPITRE I : LA THYROÏDE

#### I-1-Rappels de physiologie

I-1-1-Métabolisme de l'iode et biosynthèse des hormones thyroïdiennes

I-1-2-Sécrétion des hormones thyroïdiennes

I-1-3-Transport des hormones thyroïdiennes

I-1-4-Catabolisme des hormones thyroïdiennes

I-1-5-Régulation de la fonction thyroïdienne

#### I-2-Mécanismes permettant l'adaptation de la thyroïde à une surcharge en iode

I-2-1-Au niveau de la synthèse hormonale thyroïdienne

I-2-2-Au niveau de la sécrétion hormonale thyroïdienne

#### I-3-Les facteurs de surcharge iodée

I-3-1-D'origine alimentaire

I-3-2-D'origine diverse

I-3-3-D'origine médicamenteuse

### CHAPITRE II : LE CHLORHYDRATE D'AMIODARONE

#### II-1-Historique

#### II-2-Structure chimique

#### II-3-Propriétés physicochimiques

#### II-4-Pharmacocinétique

II-4-1-Absorption

II-4-2-Liaisons protéiques

II-4-3-Distribution

II-4-4-Métabolisation

II-4-5-Elimination

II-5-Mécanismes d'action

II-5-1-Propriétés électrophysiologiques

II-5-2-Répercussions électrocardiographiques

II-5-3-Effets hémodynamiques

II-6-Indications

II-6-1-Troubles du rythme

II-6-2-Maladie coronarienne

II-6-3-Cas particulier : la mort subite

II-7-Posologies

II-7-1-Par voie orale

II-7-2-Par voie veineuse

II-8-Contre-indications

II-8-1-Contre-indications absolues

II-8-2-Contre-indications relatives

II-9-Interactions médicamenteuses

II-9-1-Associations contre-indiquées

II-9-2-Associations déconseillées

II-9-3-Associations nécessitant des précautions d'emploi

II-10-Grossesse et allaitement

II-10-1-Grossesse

II-10-2-Allaitement

II-11-Effets indésirables

II-11-1-Les altérations oculaires

II-11-2-Les effets dermatologiques

- II-11-3-Les manifestations thyroïdiennes
- II-11-4-Les atteintes pulmonaires
- II-11-5-Les effets secondaires cardiaques
- II-11-6-Les troubles hépatiques
- II-11-7-Les atteintes neurologiques
- II-11-8-Les manifestations gastro-intestinales
- II-11-9-Les effets divers

II-12-Précautions d'emploi

## CHAPITRE III : LES DYSFONCTIONNEMENTS THYROÏDIENS

III-1-Rapport entre amiodarone et thyroïde

- III-1-1-Teneur en iode
- III-1-2-Analogie structurale avec les hormones thyroïdiennes
- III-1-3-Conséquences

III-2-Profil hormonal chez les patients euthyroïdiens sous amiodarone

III-3-Hypothyroïdies sous amiodarone

- III-3-1-Prévalence
- III-3-2-Diagnostic
- III-3-3-Physiopathologie
- III-3-4-Evolution et traitements

III-4-Hyperthyroïdies sous amiodarone

- III-4-1-Fréquence
- III-4-2-Diagnostic
- III-4-3-Physiopathologie
- III-4-4-Evolution et traitements

III-5-Conduite à tenir en cas d'instauration d'un traitement par l'amiodarone

- III-5-1-Avant la mise en route du traitement
- III-5-2-Pendant toute la durée du traitement

III-5-3-Après l'arrêt du traitement

**CHAPITRE IV : CAS CLINIQUES**

IV-1-Hypothyroïdies

IV-1-1-Observation n° 1

IV-1-2-Observation n° 2

IV-2-Hyperthyroïdies

IV-2-1-Observation n° 1

IV-2-2-Observation n° 2

IV-2-3-Observation n° 3

IV-3-Discussion

**CONCLUSION**

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## INTRODUCTION

L'amiodarone, molécule synthétisée en 1962 par le laboratoire Labaz en Belgique, fut initialement utilisée comme vasodilatateur dans le traitement de la maladie coronaire, mais très vite elle est apparue comme un anti-arythmique très efficace. Cependant, l'intérêt qu'a suscité cette molécule de la part des cardiologues a été quelque peu freiné par l'apparition d'effets secondaires : altérations oculaires, pneumopathie interstitielle diffuse, atteinte cardio-vasculaire, manifestations thyroïdiennes, troubles neurologiques...

Ce travail se propose d'étudier, à partir de données littéraires, l'un de ces effets secondaires, les dysfonctionnements thyroïdiens :

- anomalies des paramètres thyroïdiens,
- hypothyroïdies,
- hyperthyroïdies.

Des cas cliniques (deux cas d'hypothyroïdies, trois cas d'hyperthyroïdies), relevés dans le service de Médecine interne B (Hôpital du Cluzeau à Limoges), viendront illustrer cette thèse.

Mais auparavant, il est utile d'une part d'effectuer un rappel sur la physiologie de la thyroïde, et d'autre part de présenter les principales caractéristiques de la molécule d'amiodarone.

# CHAPITRE I : LA THYROÏDE

## I-1-Rappels de physiologie (1, 2)

La thyroïde est une glande endocrinienne située à la partie antérieure du cou.

Elle est formée de deux lobes d'environ 5 centimètres de haut sur 2 centimètres de large réunis par un isthme. Elle regroupe à l'intérieur d'une structure morphofonctionnelle unique, le follicule, deux types de cellules : les cellules folliculaires et les cellules C. Chez l'adulte, son poids normal est compris entre 20 et 25 grammes. Sa fonction habituelle est de sécréter la thyroxine ou 3-5-3'-5' tétra-iodothyronine (T4) et la 3-5-3' triiodothyronine (T3), hormones thyroïdiennes actives engendrant de nombreux processus métaboliques.

### I-1-1-Métabolisme de l'iode et biosynthèse des hormones thyroïdiennes

L'iode est un oligoélément très important sans lequel les fonctions vitales ne sont pas assurées normalement. Constituant essentiel des hormones thyroïdiennes, il est indispensable à l'hormonogénèse.

L'iode est fourni par l'alimentation sous forme organique. Cet apport est très variable d'un pays à l'autre ou même d'une région à l'autre, selon les habitudes alimentaires et la teneur en iode de l'eau et de l'air. L'apport journalier souhaitable est de l'ordre de 150 à 250 µg.

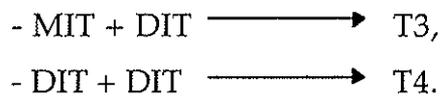
L'iode organique est réduit en iodure et absorbé à 80-90 % au niveau de l'estomac et de l'intestin en une heure. Ensuite, ce dernier se répartit dans l'espace extracellulaire et est capté activement grâce à une pompe à iodure au niveau du pôle basal des cellules folliculaires (figure 1).

Après un transfert rapide au niveau apical, l'iode capté est organisé par une réaction catalytique d'oxydation, sous l'influence d'une peroxydase et d'un système pluri-enzymatique générateur d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. L'iode oxydé interagit, ensuite, avec un radical tyrosyl fourni par la thyroglobuline pour donner naissance à des iodotyrosines :

- MIT : 3-mono-diiodotyrosine,
- DIT : 3-5-diiodotyrosine.

Cette iodation est catalysée par un système enzymatique peroxydasique.

Le couplage des tyrosines, peroxydase dépendant, au sein de la thyroglobuline aboutit à la synthèse des hormones thyroïdiennes :



La thyroglobuline est ensuite stockée dans la colloïde constituant ainsi un stock hormonal.

### **I-1-2-Sécrétion des hormones thyroïdiennes**

Sous l'influence de la TSH (Thyroid Stimulating Hormone), se réalise une pinocytose des follicules colloïdes, avec formation de gouttelettes colloïdes qui fusionnent avec des lysosomes thyroïdiens provoquant l'hydrolyse de la thyroglobuline.

Et par conséquent, cette lyse conduit à la libération :

- de T<sub>4</sub> et de T<sub>3</sub> dans le sang,
- des iodotyrosines (MIT et DIT) qui subissent une désiodation, libérant ainsi de l'iode non hormonal (75 %) qui est mis à nouveau à la disposition de l'hormonogénèse.

La thyroïde relargue ainsi dans le sang environ 125 mg de T<sub>4</sub> par jour et une plus faible quantité de T<sub>3</sub>, dont 80 % proviennent de la désiodation périphérique de T<sub>4</sub>.

### I-1-3-Transport des hormones thyroïdiennes

Dans le sang, T4 et T3 se présentent sous deux formes :

- à plus de 99 % sous forme liée aux protéines de transport : T4 est liée en majeure partie à la thyroxin-binding-globulin (T.B.G.) et d'une façon moindre à une préalbumine. T3 est, elle aussi, liée aux protéines plasmatiques mais avec moins d'affinité que T4,
- sous une forme libre active (0,03 % pour T4 et 0,3 % pour T3).

### I-1-4-Catabolisme des hormones thyroïdiennes

T4 est désiodée en T3 par la 5'-iodothyronine désiodase dont il existe au moins deux variétés :

- la 5'-désiodase de type I, particulièrement abondante dans le foie, les reins et les muscles et qui a un rôle essentiel dans la production extrathyroïdienne de T3,
- la 5'-désiodase de type II, en quantité importante au niveau du cerveau, de l'hypophyse, du tissu adipeux et du placenta.

T4 peut aussi subir une désiodation par la 5-iodothyronine désiodase, pour produire la 3, 3', 5' - triiodo-L-thyronine (ou reverse T3 ou rT3), isomère biologiquement inactif de T3.

Les hormones thyroïdiennes sont également soumises à des processus de glycu- et de sulfo-conjugaison, de désamination oxydative et de décarboxylation.

### I-1-5-Régulation de la fonction thyroïdienne

Il existe deux mécanismes. Tout d'abord, le mécanisme de régulation suprathyroïdien : la TSH sécrétée par l'antéhypophyse agit sur la glande thyroïde en stimulant toutes les étapes de l'hormonosynthèse. La synthèse et la libération de la TSH sont sous la dépendance d'une part de la Thyrotroprin-Releasing Hormone (T.R.H.) et d'autre part du rétrocontrôle négatif exercé par T4 et surtout par T3.

L'effet de la T.R.H. est lui même inhibé par l'action des hormones thyroïdiennes sur l'hypothalamus.

Il existe, en outre, un mécanisme d'autorégulation intrathyroïdien (indépendant de la TSH) qui permet l'adaptation de la fonction thyroïdienne à des variations d'apport d'iode selon les mécanismes ci-après exposés.

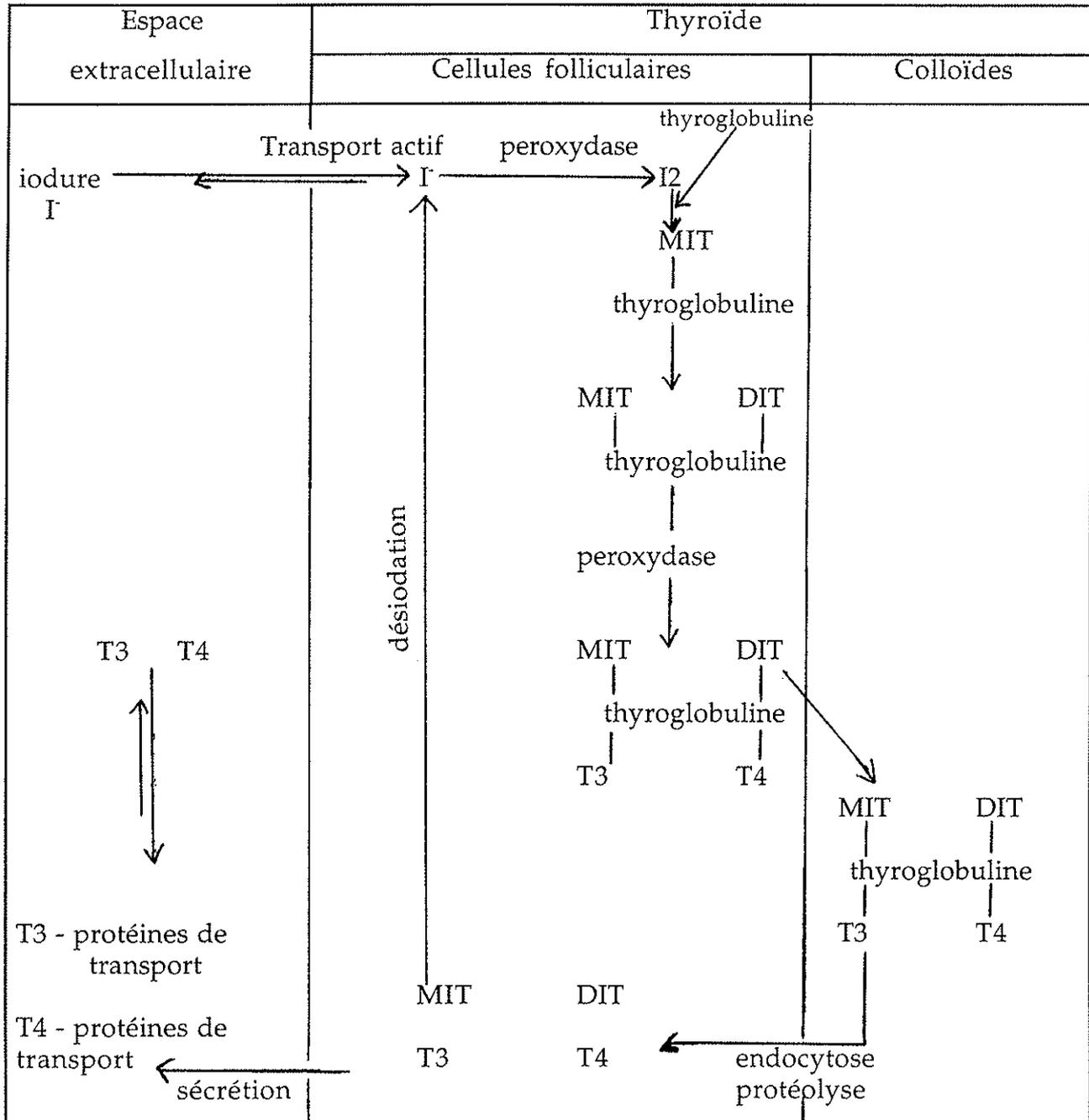


Figure 1 : Métabolisme de l'iode et des hormones thyroïdiennes.

MIT = 3-mono-iodotyrosine ; T3 = triiodothyronine ;  
DIT = 3-5-diiodotyrosine ; T4 = Thyroxine (d'après Heitz (2)).

## I-2-Mécanismes permettant l'adaptation de la thyroïde à une surcharge en iode (2, 3)

L'apport d'iode peut être excessif par rapport aux besoins de l'organisme, ce qui expose à une surcharge iodée soit chronique (excès alimentaires, prise au long cours de médicaments), soit aiguë (produits iodés utilisés en radiologie). La thyroïde peut alors se protéger contre ces apports excessifs en bloquant diverses étapes de la synthèse hormonale et de la sécrétion hormonale.

### I-2-1-Au niveau de la synthèse hormonale thyroïdienne

L'effet Wolff-Chaikoff est le mécanisme principal de protection lors d'apports iodés importants et il désigne la capacité de l'iodure en excès d'inhiber sa propre organification. Ce blocage empêche quasiment l'incorporation de l'iode organifié dans les structures hormonales. Il est complété par la suppression de la synthèse des iodothyronines biologiquement actives.

Son déclenchement est fonction :

- de l'importance de l'apport iodé (au delà d'une dose seuil d'environ  $10^{-5}$  M, une baisse d'organification et du rapport MIT/DIT apparaissent (2)),
- du niveau d'activation de la pompe à iodure.

Cet effet est éphémère et la production d'iode organifié reprend au bout de 48 à 72 heures malgré la persistance d'une surcharge iodée. Ce phénomène d'échappement serait lié à une diminution de l'activité de la pompe à iodure.

Toutefois, l'iodure peut également rentrer dans la cellule thyroïdienne par simple diffusion et le seuil de déclenchement de l'effet Wolff-Chaikoff peut à nouveau être atteint.

### **I-2-2-Au niveau de la sécrétion hormonale thyroïdienne**

L'iodure en excès peut également entraîner une réduction de la sécrétion hormonale, par :

- la diminution de l'activité pinocytaire,
- la diminution de la stabilité de la thyroglobuline,
- la diminution de l'activité protéolytique des lysosomes et donc de la libération de T3 et T4.

### **I-3-Les facteurs de surcharge iodée**

Ces facteurs sont nombreux et peuvent provenir de différentes sources.

#### **I-3-1-D'origine alimentaire**

- Produits gélifiants (E 408) (flans),
- Alginates (E 401, E 402, E 403, E 404, E 405),
- Carraghénates (E 407) (crèmes, glaces, pâtisseries),
- Algues,
- Légumes cultivés avec des engrais enrichis en iode (3).

#### **I-3-2-D'origines diverses**

- Pâtes gingivales Spécia, Sanogyl, Fluocaryl,
- Cosmétologie : OBAO, gels pour le bain, crèmes anticellulites... (3).

### I-3-3-D'origine médicamenteuse

#### I-3-3-1-Médicaments dont le produit actif contient de l'iode (2, 3)

Spécialités	Principes actifs iodés	formes	teneur en iode
ANGIO- GRAFINE*	amidotrizoate de méglumine	injectable	306 mg/ml
AXYOL*	iodures d'amidon et de féculé	poudre pour application loacale à 3,5 %	35 mg/g
BETADINE*	polyvinylpyrro- lidone iodée	- comprimés gynécologiques, - gargarisme, - ovules, - solution dermique, - compresse imprégnée - tulle,  - pommade, - scrub.	250 mg/cp 8,50 g/100 ml 250 mg/ovule 10 mg/ml 350 mg/cp 300 mg/pansement (10x10 cm) 10 g/100 g 4 g/100 ml
CATARIDOL*	iodure de sodium	collyre	8,45 mg/ml
CELOCURINE*	iodure de suxamethonium	injectable	466,30 mg/g
COLCHIMAX*	iodure de tiémonium	comprimé	14,25 mg/cp
CORBIONAX*	<b>amiodarone</b> sous forme de chlorhydrate	- injectable - comprimé	55,85 mg/ampoule 74,55 mg/cp
CORDARONE*	<b>amiodarone</b> sous forme de chlorhydrate	- injectable - comprimé	55,90 mg/ampoule 75 mg/cp
CRISTOPAL*	iodure de sodium	collyre	8,45 mg/ml
CUTERPES*	iododésoxy- cytidine	pommade	3,60 mg/g
CYNOMEL*	liothyronine	comprimé	14,60 mg/cp
DENORAL*	buzépide métiodure	- comprimé - sirop enfant - sirop adulte	0,265 µg/cp 55 mg/ c. à café 240 µg/c. à café
DIOPARINE*	iodohéparinate de sodium	- collyre - comprimé	2,55 mg/ml 9 mg/cp
DIPROSEPT*	clioquinol	crème	12,45 mg/g
DUROLIO- PAQUE*	monoiodostéa- rate d'éthyle	injectable	320 mg/ml

ENURETINE* vitaminée	iodure d'isopropamide	comprimé	0,530 mg/cp
ERYTHEMYL*	iodothymol	pommade	4,60 mg/g
EUTHYRAL*	liothyronine + levothyroxine	comprimé	75,25 µg/cp
EXTRAIT THYROÏDIEN*	poudre de thyroïde	comprimé	2 µg/cp
GASTRO- GRAFINE*	Amidotrizoates de sodium et de méglumine	solution	370 mg/ml
HEPTAN*	iodure de sodium	injectable	380 µg/100 ml
HEXABRIX 320* 200* 160*	ioxaglate de sodium et de meglumine	injectable	320 mg/ml 200 mg/ml 160 mg/ml
HYTRAST*	iopydol, iopydrone	suspension	500 mg/ml
IDUVIRAN*	iodoxuridine	- collyre - gel ophtalmique	0,45 mg/g 0,85 mg/g
IODE oligosol*	iode	ampoule buv. ou inj.	25 µg/ampoule
IDO- GLUTHIONAL B1 2%	triméthylido- sulfonium carbonate de sodium	injectable	40 µg/ampoule
IODOSORB*	cadexomère iodé	poudre à usage externe	9 mg/g
IOPAMIRON 200* 300* 370*	iopamidol	injectable	200 mg/ml 300 mg/ml 370 mg/ml
KERAFILM*	iode	solution à usage externe	20 µg/g
L-THYROXINE*	levothyroxine	- injectable - comprimé - gouttes	63,55 µg/ampoule 63,55 µg/cp 3,18 µg/goutte
LEVOthyrox*	levothyroxine	comprimé	31,80 µg/cp 63,55 µg/cp
LIPIODOL*	esters éthyliques des acides gras iodés de l'huile d'œillette	injectable	480 mg/ml
MARINOL*	iode	sirop	7,70 mg/c. à dessert
NITROL*	iode	solution à usage externe	3,50 mg/100 mg
NONAN*	iode	injectable	0,038 mg/µl
NUTRIGENE*	iodure de magnésium	comprimé	22,80 mg/cp
OMNIPAQUE 180 240 300 350	iohexol	injectable	180 mg/ml 240 mg/ml 300 mg/ml 350 mg/ml

OPO-VEINOGENE*	iodure de sodium	solution buvable	24,40 mg/ml
PHOSPHOLINE IODIDE*	ecothioate de iodure	collyre	99,35 µg/ml
RADIO-SELECTAN 30 %* 60 %* 70 %*	amidotrizoates de sodium et méglumine	injectable	140 mg/ml 290 mg/ml 370 mg/ml
TELEBRIX 12 sodium* 30 Meglumine* 38 sodium* gastro* hystero*	- ioxitalamate de sodium - ioxitalamate de méglumine - ioxitalamate de méglumine - ioxitalamate de méglumine - ioxitalamate de méglumine	- injectable - injectable - injectable - solution buvable et rectale - injection intra-utérine	120 mg/ml 300 mg/ml 380 mg/ml 300 mg/ml 250 mg/ml
TRACHYL*	iodure d'éthylmorphine	comprimé	4,15 mg/cp
ULTRAVIST 300* 370*	iopromide	injectable	300 mg/ml 370 mg/ml
VESADOL*	buzépide métiodure	comprimé	0,795 mg/cp
VITALGINE	iode	solution buvable	1 mg/ 100 ml
VITASEPTINE*	iodure de sodium	collyre	1,14 mg/ml
VIVAMYNE*	iodure de potassium	comprimé	114,65 µg/cp

I-3-3-2-Médicaments où l'iode ne se trouve pas dans le principe actif

- Sous forme d'érythrosine entrant dans la composition des gélules (3)

Ce colorant, appelé encore la tétra-iodo-fluorescéine, contient 57 % de son poids en iode ; un quart à un tiers de la dose ingérée peut être désiodée.

De nombreuses spécialités du Vidal en contiennent dans leurs gélules en général en faibles quantités, bien que certaines apportent jusqu'à 1 mg d'iode.

Voici quelques exemples :

Spécialités	Principes actifs	contenu en iode en mg/gélule
AKINETON*	bipéridène	0,866
CLAMOXYL*	amoxicilline	0,570
DAFALGAN*	paracétamol	1,096
RIFADINE*	rifampicine	0,821

- Sous forme d'impuretés (3)

C'est le cas des diosmines, très prescrites en pathologie veineuse.

Exemple : DAFLON\*, DIOSMIL\*, DIOVENOR\*...

L'iode est utilisé dans le procédé de synthèse de la diosmine à partir de l'héspéridine. Il est ensuite éliminé mais il en reste des traces sous forme de résidus organo-iodés (jusqu'à 0,9 mg d'iode par comprimé).

Parmi toutes ces molécules, la vedette revient indiscutablement à l'amiodarone qui est devenue, en 20 ans, le médicament emblématique de la surcharge iodée.

## CHAPITRE II : LE CHLORHYDRATE D'AMIODARONE

### II-1-Historique

L'amiodarone, développée en 1962 par le laboratoire pharmaceutique Labaz en Belgique, faisait partie d'une série de dérivés qui étaient synthétisés sur la base du "benzofuran moiety", présent dans la molécule "Khellin" et dans ses congénères naturels. Tous étaient des vasodilatateurs coronariens (4).

La molécule initiale, dérivant de la benzarone, fut la benziodarone (figure 2). Mais, en raison des effets hépatotoxiques qu'elle entraînait chez l'homme, Charlier et ses collaborateurs (4) furent obligés de la remplacer par l'amiodarone, puissant coronarodilatateur.

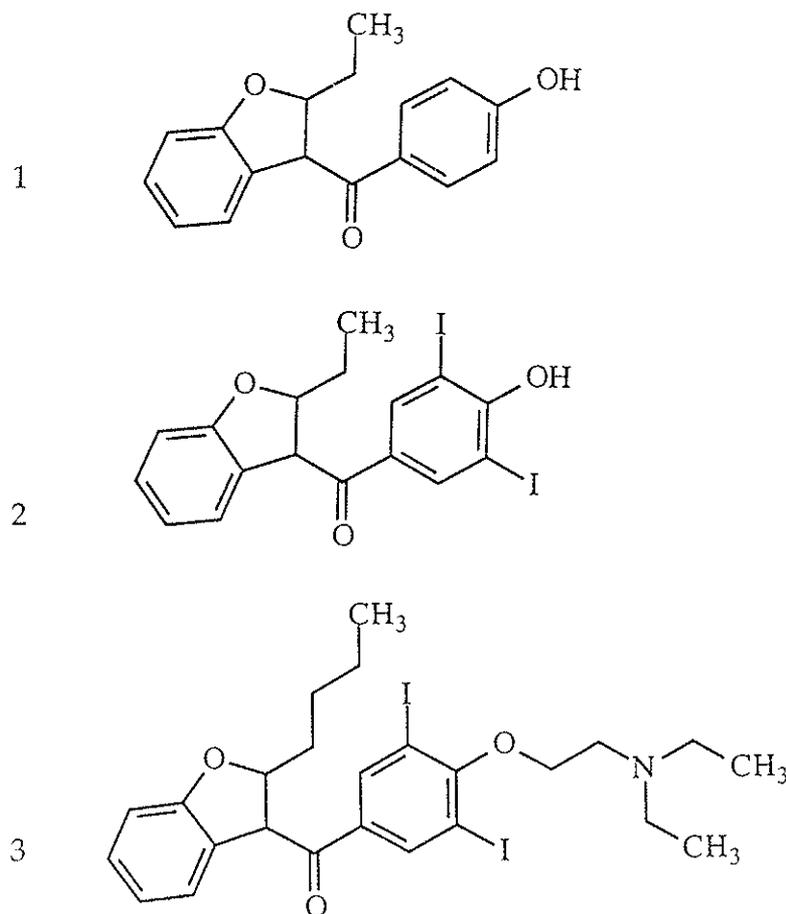


Figure 2 : Structures chimiques :

1 : de la Benzarone

2 : de la Benziodarone

3: de l'Amiodarone (d'après Singh (4)).

En 1967, les premières applications cliniques de l'amiodarone, chez l'homme, dans le traitement de l'angine de poitrine en découlèrent.

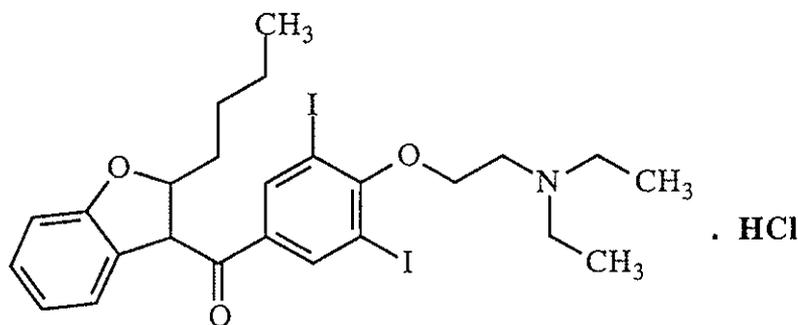
Ensuite, en 1969, Charlier mit en évidence, à la suite d'expérimentations animales, les premiers effets antiarythmiques de l'amiodarone (5).

Par la suite, les observations de Singh et Vaughan Williams réalisées sur des lapins, montrèrent que l'amiodarone, de par ses propriétés électrophysiologiques, individualise une nouvelle classe d'antiarythmiques, la classe III de Vaughan Williams (5).

La France, au début des années 70, fut un des premiers pays à administrer l'amiodarone chez l'homme dans le traitement des arythmies supraventriculaires, contrairement aux Etats-Unis où sa prescription, dans le traitement des arythmies ventriculaires, ne fut officiellement approuvée qu'en 1985 (5).

## II-2-Structure chimique

Sa formule chimique est la suivante :



Chlorhydrate d'amiodarone

chlorhydrate de 2 butyl-3-benzofuranyl 4- (2-(diéthylamino)-éthoxy)-3-5-diiodophényl centone (6) ;

ou

chlorhydrate de 2 n-butyl-3 (4- (2-diéthylaminoéthoxy)-3-5-diiodobenzoyl) benzyfurane (7).

Formule brute :  $C_{25} H_{29} I_2 NO_3, HCl$

Poids moléculaire : 681,8.

Le chlorhydrate d'amiodarone est la dénomination commune internationale de deux spécialités (8) :

- CORBIONAX\* : Liste II
  - . comprimés sécables à 200 mg (boîtes de 30 comprimés),
  - . solution injectable pour perfusion intra-veineuse : 150 mg/3 ml, réservée au secteur hospitalier ;
- CORDARONE\* : liste II
  - . comprimés sécables à 200 mg (boîtes de 30 et 50 comprimés),
  - . solution injectable pour perfusion intra-veineuse : 150 mg/3 ml, réservée au secteur hospitalier.

### **II-3-Propriétés physico-chimiques**

L'amiodarone est une poudre cristalline jaune pâle voire blanche, sans odeur et pratiquement sans goût. Elle est obtenue par synthèse chimique (7).

En raison de sa forte liposolubilité, l'amiodarone est :

- insoluble dans les milieux aqueux,
- miscible au polysorbate - 80 (Tween 80), à l'éthanol, au chlorure de méthylène et au méthanol (6).

Elle est commercialisée sous forme de sel, le chlorhydrate d'amiodarone.

Cette molécule est une base faible ( $pK_a = 5,6$ ) (7).

## **II-4-Pharmacocinétique**

### **II-4-1-Absorption**

L'absorption gastrointestinale de l'amiodarone est lente, incomplète, avec un pic maximal atteint 4 à 7 heures après une dose orale (9). Sa biodisponibilité est faible (50 % seulement de la dose administrée est biodisponible (9)) et elle varie d'un sujet à l'autre de 22 à 86 %.

Tout ceci peut s'expliquer par :

- son insolubilité en milieu aqueux,
- son ionisation,
- l'état de vacuité de l'estomac,
- un premier passage intestinal,
- sa métabolisation hépatique (10).

### **II-4-2-Liaisons protéiques**

Son taux de liaison aux protéines plasmatiques est très important et varie de 96 à 99 %. Elle se fixe surtout à l'albumine, mais aussi sur les bêta-lipoprotéines (6).

### **II-4-3-Distribution**

Le volume de distribution de l'amiodarone est large, estimé à 50 l/kg (9). Très lipophile, elle est fortement liée aux tissus adipeux, au foie et aux poumons, mais elle l'est de façon moindre au niveau de la glande thyroïde, des muscles et du cerveau (9, 11). Sa concentration myocardique est 10 à 50 fois supérieure à celle du plasma (5). Ces tissus constituent une forme de stockage de l'amiodarone qui continuera à être libérée progressivement même après son arrêt, d'où :

- un effet anti-arythmique et un délai d'élimination prolongés, ce dernier pouvant parfois être supérieur à deux ans,
- une persistance des effets secondaires.

#### **II-4-4-Métabolisation**

L'amiodarone a un métabolisme hépatique prédominant (figure 3). Il existe un cycle entéro-hépatique.

En premier lieu, elle subit une réaction de déalkylation aboutissant à la formation de son métabolite principal, la mono-N-déséthylamiodarone (D.E.A.), dont la présence est détectée plusieurs heures à la suite d'une injection intraveineuse ou d'une administration orale. Ce métabolite se distribue dans les mêmes tissus que l'amiodarone, mais selon les études réalisées par Holt et ses collaborateurs (1983), chez des sujets traités au long cours, les concentrations du D.E.A. sont plus élevées que celles de la molécule mère dans tous les tissus exceptés les graisses (11).

Le déséthylamiodarone possède également une activité antiarythmique équivalente à celle de l'amiodarone (9).

Ensuite, l'amiodarone est soumise à d'autres réactions :

- une mono et une didéiodination,
- une o-déalkylation,
- une hydroxylation,
- une glucuronoconjugaison qui donne naissance à un composé qui est éliminé par voie urinaire.

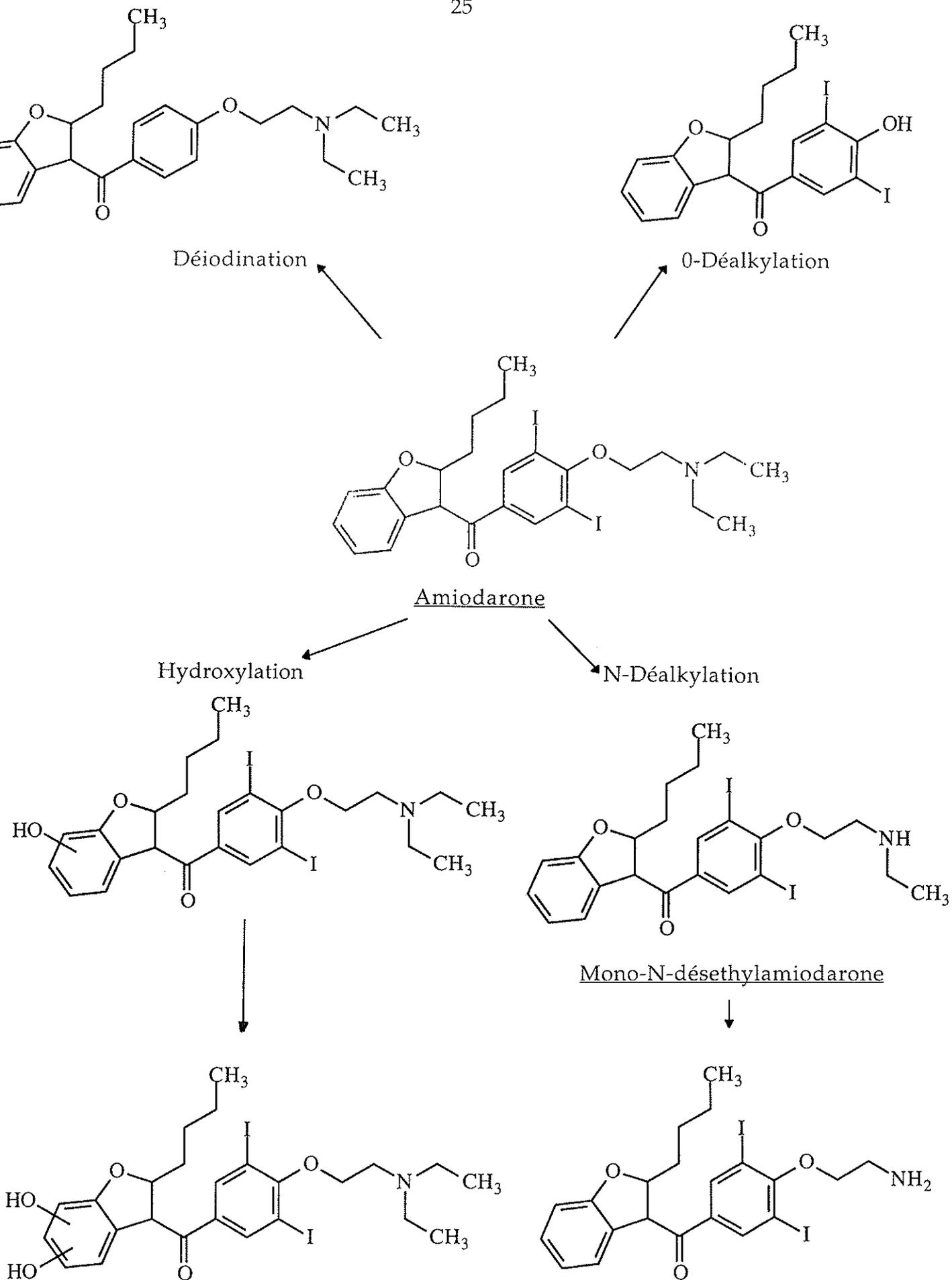


Figure 3 : Les différentes voies métaboliques de l'amiodarone (d'après Freedman (6)).

#### **II-4-5-Elimination**

L'amiodarone est principalement excrétée par voie biliaire. Son élimination rénale sous forme inchangée est négligeable ainsi que celle de la déséthylamiodarone (5, 11).

Une partie de l'iode de la molécule d'amiodarone se détache et se retrouve dans les urines sous forme d'iodure. Elle correspond à 6 mg/24 heures pour une prise quotidienne de 200 mg de CORDARONE\* (8). Ainsi, en cas d'insuffisance rénale, la concentration en iode augmente et pourrait favoriser des complications notamment thyroïdiennes.

#### **--> Conséquences :**

- l'effet thérapeutique de l'amiodarone est retardé et apparaît dans un délai de 4 à 8 jours avec une dose orale quotidienne de 200 à 400 mg (5). Il peut être réduit entre 3 et 8 heures en utilisant une posologie adaptée au poids du malade (30 mg/kg) et administrée en prise unique (12),

- la demi-vie d'élimination de l'amiodarone est longue, avec une grande variabilité inter-individuelle et elle s'explique par sa large accumulation et sa liaison avide aux tissus du corps. Elle peut être comprise entre :

- \* 16 et 180 jours (soit deux semaines à six mois) (9),

- \* ou 8 et 107 jours (soit une semaine à trois mois et demi) (5).

Des études post-mortem, réalisées chez des patients traités au long cours par l'amiodarone, ont montré que sa demi-vie moyenne d'élimination est de 52 jours et que celle de son métabolite est de 61 jours (11), alors qu'à dose unique, la demi-vie de l'amiodarone est en moyenne de 13 heures et de 32 heures pour la déséthylamiodarone (12);

- en cas d'insuffisance hépatique, il faut réduire la posologie.

## II-5-Mécanismes d'actions

### II-5-1-Propriétés électrophysiologiques

L'action prépondérante de l'amiodarone porte sur l'allongement du temps de repolarisation par inhibition de la sortie des ions potassiques de la cellule cardiaque durant la phase 3 du potentiel d'action. Elle augmente ainsi la durée totale du potentiel d'action et de la période réfractaire (5, 9, 10). Cette action s'observe dans tous les tissus cardiaques (nœud sinusal, oreillettes, nœud auriculo-ventriculaire, ventricules) et elle contribue à réduire l'excitabilité membranaire (9).

Mais, il ne s'agit pas seulement d'un antiarythmique de classe III de la classification de Vaughan Williams (figure 4) (10). En effet, cette molécule complexe bloque à fortes concentrations le courant entrant sodique, d'où une dépression de la phase 0 du potentiel d'action (effet de la classe I). Ainsi, la conduction est ralentie (effet dromotrope négatif) et la cinétique de réactivation de ce courant est retardée, ce qui contribue à allonger la période réfractaire (5, 9).

De plus, l'amiodarone déprime, par une action directe, l'automaticité du nœud sinusal et auriculo-ventriculaire (effet chronotrope négatif) (9).

Elle antagonise également les canaux calciques (effet de classe IV) (9).

Il est à noter que cette molécule agit aussi sur le système nerveux sympathique. Elle est à la fois :

- un antagoniste non compétitif des récepteurs alpha-adrénergiques,
- un antagoniste non compétitif des récepteurs bêta par réduction de leur densité. Le mécanisme de cette action résulte de l'interférence de l'amiodarone avec l'activité de la triiodothyronine (T3) qui à forte dose contribue à augmenter la densité des récepteurs bêta cardiaques. Indépendamment de l'iode contenu dans la molécule, l'amiodarone inhibe la liaison de T3 sur les récepteurs nucléaires ainsi que sa pénétration intracellulaire (13).

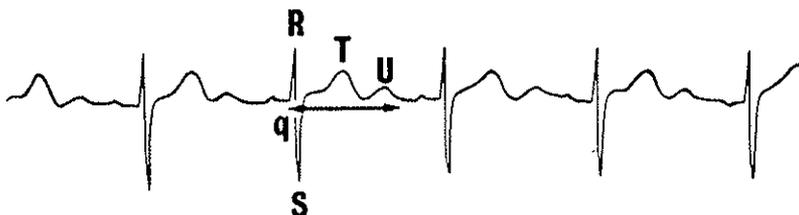
Classe	Mécanisme d'action	Sous-groupe	Médicament (DCI)
I	Dépression du courant sodique rapide Dépression de la phase O du potentiel d'action (PA)	a. Dépression de la phase O du PA Prolongement de la repolarisation Ralentissement de la conduction	Quinidine Procainamide Disopyramide Ajmaline (non disponible)
		b. Effet modéré sur la phase O du PA Raccourcissement de la repolarisation Augmentation du seuil de fibrillation	Lidocaïne Phénytoïne Aprindine Méxilétiline Tocainide (NC) Ethmozine (NC)
		c. Dépression de la phase O du PA Effet minimum sur la repolarisation Ralentissement important de la conduction	Encainide (NC) Flécaïnide Lorcainide (NC) Propafénone Cibenzoline (+ III, + IV)
II	Antagonisme bêta 1-adrénergique		Tous les bêta-bloquants
III	Prolongation marquée de la durée du PA et de l'état réfractaire		<u>Amiodarone</u> Brétylium + Sotalol
IV	Dépression du courant calcique	Antagonistes du calcium	Vérapamil Diltiazem Bépridil

NC = non commercialisé.

**Figure 4 : Classification des médicaments antiarythmiques**  
(d'après Vaughan Williams, modifié Harrison, Matté) (10).

### II-5-2-Répercussions électrocardiographiques

L'allongement du potentiel d'action provoque sur l'électrocardiogramme un aspect particulier de la repolarisation avec un allongement de l'espace QT associé à un aplatissement ou à une déformation en "dos de chameau" de l'onde T parfois associée à une onde U (figure 5) (14).



**Figure 5 : Déformation en "dos de chameau" de la repolarisation à la suite d'un traitement par l'amiodarone** (d'après Libersa et Caron (14)).

### **II-5-3-Effets hémodynamiques**

Ils se traduisent par (9) :

- une diminution de la consommation d'oxygène par réduction de la fréquence cardiaque,
- une dilatation des artères coronaires et une augmentation du flux coronarien, expliquées par l'effet direct de l'amiodarone sur la musculature lisse des artères myocardiques et par le blocage des récepteurs alpha-adrénergiques et des canaux calciques,
- un maintien du débit cardiaque dû à la diminution des résistances périphériques et de la tension artérielle,
- une réduction de la force de contraction du myocarde en raison d'un effet inotrope négatif minime.

### **II-6-Indications**

#### **II-6-1-Troubles du rythme (5, 9)**

Compte tenu de ses effets secondaires à long terme, l'amiodarone est particulièrement indiquée dans les arythmies supra-ventriculaires et ventriculaires sévères ou ayant résisté aux autres thérapeutiques.

##### **II-6-1-1-Par voie orale**

Elle est prescrite dans le traitement et la prévention :

- des arythmies auriculaires (fibrillation, flutter, tachycardie),
- des tachycardies ventriculaires,
- des troubles du rythme du syndrome de Wolff-Parkinson-White.

### II-6-1-2-Par voie veineuse

L'amiodarone est utilisée lorsque la voie orale n'est pas adaptée, notamment dans :

- les troubles du rythme auriculaires graves,
- les tachycardies ventriculaires récidivantes,
- les tachycardies du syndrome de Wolff-Parkinson-White.

### II-6-2-Maladie coronarienne

L'amiodarone peut être prescrite dans le traitement prophylactique de l'angine de poitrine chronique stable en raison de sa double action anti-angineuse et antiarythmique (15). Une étude randomisée, en double aveugle contre le propranolol retard, a montré que, dans l'angor d'effort, l'amiodarone a une efficacité comparable à celle du bêta-bloquant (15).

### II-6-3-Cas particulier : la mort subite

L'amiodarone interviendrait favorablement dans la prévention de la mort subite qui est fréquente dans le post-infarctus du myocarde et dans l'insuffisance cardiaque sévère et qui est supposée être liée à la survenue d'un trouble du rythme ventriculaire.

L'essai G.E.S.I.C.A. (Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina) (1994) a montré que l'adjonction d'une faible dose d'amiodarone (300 mg/jour pendant 2 ans) s'est révélée être un traitement efficace et sûr, permettant de réduire de 28 % la mortalité et de 31 % le nombre d'hospitalisations chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque sévère, indépendamment de la présence d'arythmies ventriculaires complexes (16).

L' "European Myocardial Infarct Amiodarone Trial" (E.M.I.A.T.), en 1997, a montré que l'ajout d'une faible dose d'amiodarone (200 mg/jour pendant 2 ans) peut réduire de 35 % la mortalité chez des patients atteints d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche et ayant fait récemment un infarctus du myocarde (17).

Actuellement, dans le cadre de la bonne utilisation du médicament, CORDARONE\* n'a pas d'indication systématique dans le post-infarctus du myocarde ni dans l'insuffisance cardiaque (18).

## **II-7-Posologies**

Quelle que soit la voie d'administration, la concentration plasmatique thérapeutique efficace de l'amiodarone est comprise entre 1,5 et 2 mg/l (10).

### **II-7-1-Par voie orale**

La dose à utiliser dépend :

- du type d'arythmie à traiter,
- du type de patient à soigner,
- de la nécessité à atteindre une efficacité le plus rapidement possible,
- de la survenue des effets secondaires dont certains sont dose-dépendants (9).

Il est recommandé d'employer en premier lieu une dose de charge d'amiodarone (20 à 30 mg/kg en monoprise) afin de débiter rapidement l'effet, mais toujours sur des périodes brèves et sous surveillance. Ensuite, une dose d'entretien comprise entre 200 et 400 mg par jour doit être instaurée, en ménageant des fenêtres thérapeutiques traditionnellement de deux jours par semaine (5).

Chez les sujets âgés, il est conseillé d'utiliser une posologie minimale et d'éviter les associations thérapeutiques partiellement dangereuses (10).

--> **Exemples (9) :**

Dans le traitement des tachycardies ventriculaires, le protocole thérapeutique comporte :

- 1200 à 1800 mg par jour pendant une à deux semaines (soit 6 à 9 comprimés par jour),
- ensuite, 800 mg par jour pendant deux à quatre semaines (soit 4 comprimés par jour),
- puis, 600 mg par jour pendant un mois (soit 3 comprimés par jour),
- enfin, 200 à 400 mg par jour (soit 1 à 2 comprimés par jour).

Pour traiter les arythmies supra-ventriculaires, le schéma posologique conseillé est le suivant :

- 600 à 800 mg par jour pendant quatre semaines (soit 3 à 4 comprimés par jour),
- puis 400 mg par jour pendant deux à quatre semaines (soit 2 comprimés par jour),
- et enfin, 200 mg par jour.

Mais sur la majorité des prescriptions de ville, le traitement d'entretien de ces arythmies consiste en la prise d'1 cp/jour, 5 jours sur 7.

### **II-7-2-Par voie veineuse**

L'amiodarone est administrée de la façon suivante :

- un bolus de 5 mg/kg en 15 à 30 minutes,
- suivi d'une perfusion d'entretien de 10 à 20 mg/kg/jour (soit en moyenne 600 à 800 mg/24 heures voire 1 g/24 heures), pendant 2 à 5 jours (5, 9).

Un relais par voie orale doit être pratiqué dès le premier jour de la perfusion, à raison de 4 ou 5 comprimés/jour (8).

## **II-8-Contre-indications**

### **II-8-1-Contre-indication absolues**

La plupart sont de nature cardiologique :

- bradycardie sinusale extrême et bloc sino-auriculaire permanent,
- bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré,
- association avec les médicaments non anti-arythmiques donnant des torsades de pointes,
- association avec les anti-arythmiques de classe Ia,
- association avec le sotalol (SOTALEX\*),
- hypersensibilité connue à l'iode,
- dysfonctionnement thyroïdien clinique ou tout antécédent de goitre ou de traitement antérieur à l'iode (8, 10).

### **II-8-2-Contre-indications relatives (8, 19, 20)**

- grossesse,
- allaitement.

## **II-9-Interactions médicamenteuses**

La sommation d'effets sur les propriétés électriques du cœur contre-indique ou limite la prescription simultanée de l'amiodarone avec certains médicaments.

## **II-9-1-Associations contre-indiquées (8, 19)**

### **II-9-1-1-Médicaments non anti-arythmiques donnant des torsades de pointes**

- astémizole (HISMANAL\*),
- bépridil (CORDIUM\*),
- érythromycine intra-veineuse,
- halofantrine (HALFAN\*),
- pentamidine (PENTACARINAT\*),
- sparfloxacin (ZAGAM\*),
- sultopride (BARNETIL\*),
- vincamine (VINCAFOR\*..).

### **II-9-1-2-Anti-arythmiques de classe Ia (quinidine, disopyramide) ; sotalol (SOTALEX\*)**

L'administration concomitante d'un anti-arythmique de classe Ia ou du sotalol avec l'amiodarone majore le risque de torsades de pointes potentiellement létales, du fait de leur aptitude à prolonger la période réfractaire.

Il est à noter aussi que l'amiodarone augmente la concentration plasmatique de la quinidine.

## **II-9-2-Associations déconseillées**

### **II-9-2-1-Médicaments hypokaliémisants**

- diurétiques hypokaliémisants seuls ou associés,
- laxatifs stimulants,
- amphotéricine B intra-veineuse,
- gluco et minéralocorticoïdes par voie générale,
- tétracosactide (SYNACTHÈNE\*).

L'association d'un de ces médicaments à l'amiodarone peut générer des torsades de pointes.

### II-9-2-2-Bêta-bloquants, inhibiteurs calciques

La co-prescription de bêta-bloquants ou de certains antagonistes calciques tels que vérapamil ou diltiazem à l'amiodarone risque de déprimer très fortement le sinus et la conduction nodale et entraîner :

- une bradycardie symptomatique,
- un bloc auriculo-ventriculaire,
- un arrêt sinusal.

Ceci concerne en particulier des patients atteints au préalable d'un syndrome sinusal ou d'une bradycardie.

Si cette association se révèle indispensable, il ne faut la réaliser que sous contrôle clinique et électrocardiographique.

### II-9-3-Associations nécessitant des précautions d'emploi (19)

#### II-9-3-1-Autres anti-arythmiques

L'amiodarone augmente les concentrations plasmatiques de l'apirindine et du flécaïnide, anti-arythmiques de classe Ic. Le mécanisme de cette interaction serait lié à une diminution de la clairance rénale ou hépatique et des liaisons tissulaires des anti-arythmiques.

Il est conseillé, en cas d'association, de réduire de 30 à 50 % la posologie de l'anti-arythmique.

#### II-9-3-2-Digitaliques

La prescription simultanée de digitaliques avec l'amiodarone peut conduire à la survenue de trouble de la conduction auriculo-ventriculaire et de bradycardie excessive.

Il est à noter aussi que l'amiodarone entraîne particulièrement une augmentation du taux sérique de la digoxine, par réduction de la clairance rénale du digitalique. La conduite à tenir en cas d'administration simultanée est :

- de surveiller la digoxinémie, surtout dans les premières semaines du traitement,
- de réduire de moitié la dose de digoxine.

#### II-9-3-3-Warfarine

L'amiodarone potentialise l'effet anticoagulant de la warfarine, d'où un risque majoré d'hémorragie. Cette réaction est dose dépendante et peut survenir trois à quatre jours après le début du traitement par l'amiodarone et peut persister pendant plusieurs semaines voire plusieurs mois après l'arrêt du médicament. Le mécanisme responsable n'est pas connu avec précision, mais il semblerait que l'amiodarone interfère avec le métabolisme de la warfarine et déprime le nombre de facteurs vitamine K dépendants.

En cas d'association, la posologie de warfarine doit être diminuée de 30 à 50 % et il est recommandé de contrôler fréquemment le taux de prothrombine et de surveiller l'I.N.R. (Rapport International Normalisé).

Les mêmes effets peuvent être observés avec l'héparine.

#### II-9-3-4-Anesthésiques généraux

La co-prescription d'anesthésiques généraux à l'amiodarone peut entraîner, pendant et après intervention chirurgicale, une bradycardie, résistante à l'atropine et aux catécholamines, ou une hypotension.

#### II-9-3-5-Phénytoïne

L'amiodarone augmente la concentration plasmatique de la phénytoïne, ce qui se traduit par l'apparition de signes de surdosage, en particulier neurologiques, qui se manifestent par :

- des nausées,
- des vertiges,

- des troubles visuels,
- des ataxies,
- des confusions mentales.

Une surveillance et une réduction de la dose de phénytoïne dès l'apparition de signes de surdosage sont conseillées.

## **II-10-Grossesse et allaitement (20)**

### **II-10-1-Grossesse**

L'amiodarone et son métabolite principal, la déséthylamiodarone, traversent le placenta.

Une étude réalisée chez des femmes enceintes, traitées quotidiennement par 200 mg d'amiodarone, a montré que la concentration placentaire de la déséthylamiodarone est six fois plus élevée que celle de la molécule mère, respectivement 75,1 µg/g et 13,3 µg/g. Apparemment, le métabolite diffuse plus facilement du plasma vers les tissus en raison de son faible taux de liaison aux protéines plasmatiques et de son degré d'ionisation différent de celui de l'amiodarone.

Avec une dose d'entretien de 200 mg d'amiodarone par jour chez une femme enceinte, 6 mg d'iode sont produits quotidiennement, ce qui représente 100 fois plus que la quantité journalière d'iode recommandée, estimée à 1 µg/kg. Compte-tenu que l'iode traverse également le placenta, des goitres fœtaux et des hypothyroïdies peuvent apparaître.

Il est à noter aussi que l'amiodarone interfère elle-même avec le métabolisme des hormones thyroïdiennes en inhibant la 5'-désiodase, entraînant un risque d'accident cérébral fœtal.

Enfin, un risque tératogène exceptionnel peut être encouru.

### **II-10-2-Allaitement**

La déséthylamiodarone et surtout l'amiodarone, compte-tenu de son caractère très lipophile, sont présentes dans le lait maternel.

#### **--> Conséquence :**

Bien que la grossesse et l'allaitement ne soient pas une contre-indication absolue à l'utilisation de l'amiodarone, des précautions spéciales sont nécessaires.

L'administration, chez la femme enceinte, doit se faire uniquement dans le cadre du traitement d'arythmies réfractaires sévères et à une posologie d'entretien la plus faible possible. De plus, il faut contrôler la concentration plasmatique de l'amiodarone à des intervalles réguliers ainsi que la fonction thyroïdienne maternelle et néonatale.

### **II-11-Effets indésirables**

Les effets secondaires de l'amiodarone sont bien définis. Leur fréquence est variable et semble dépendre de la dose et de la durée du traitement par l'amiodarone mais aussi de la prédisposition du patient (19). Il est conseillé de ne pas dépasser 400 mg/jour lors d'une administration au long cours (6).

Le mécanisme toxique est multifactoriel et peut résulter :

- de l'accumulation de l'iode ou de l'amiodarone elle-même,
- du développement de phospholipidémie par inhibition des phospholipases,
- de la formation de radicaux libres,
- de l'altération du fonctionnement cellulaire,
- d'un désordre immunologique (9).

Les différents types d'effets secondaires sont énumérés ci-après.

### **II-11-1-Les altérations oculaires**

Elles sont en général sans gravité et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement. L'amiodarone entraîne fréquemment des microdépôts cornéens, appelés encore des thésaurismoses cornéennes. Ces derniers se développent le plus souvent entre le dixième jour et les deux premiers mois de traitement (19). Ils commencent au niveau du bord supérieur des paupières inférieures, lieux d'accumulation habituelle des larmes au contact de l'œil.

En effet, ces dépôts cornéens résulteraient de la modification du métabolisme cellulaire liée à l'accumulation locale de l'amiodarone par les larmes (14).

Ces microdépôts peuvent s'accompagner de perception de halos colorés en bleu-vert en lumière éblouissante, de sensations de brouillard et de photophobies.

### **II-11-2-Les effets dermatologiques**

Un traitement par l'amiodarone provoque chez 57 % des patients une photosensibilisation prédominante au niveau des zones directement exposées au soleil, résultat d'une action phototoxique aux Ultra-Violets A (U.V.A.) et aux Ultra-Violets B (U.V.B) (17).

1 à 2 % des sujets sous amiodarone présentent également une coloration bleue-grise de la peau, qui semble survenir pour des doses quotidiennes élevées prescrites pendant une longue période. La régression de ces pigmentations est très lente et peut prendre plusieurs mois voire plusieurs années après arrêt du médicament (10, 19).

Il est à noter aussi que des réactions allergiques types rash cutané, prurit ou érythème peuvent être exceptionnellement observées dans les premières semaines de traitement (19).

### **II-11-3-Les manifestations thyroïdiennes**

La surcharge iodée et les actions directes de l'amiodarone sur la glande thyroïde entraînent une interférence sur le métabolisme des hormones thyroïdiennes et conduisent à des anomalies des paramètres thyroïdiens, à des hyperthyroïdies ou à des hypothyroïdies (19).

Nous étudierons ces effets plus en détail dans le chapitre suivant.

#### **II-11-4-Les atteintes pulmonaires**

Ce sont les complications les plus graves qui se manifestent essentiellement sous forme de pneumopathie interstitielle diffuse. Cette pathologie semble être dose-dépendante (> à 500 mg/j) (6) et elle peut s'accompagner d'une toux non productive, d'une dyspnée, d'un amaigrissement et occasionnellement de fièvre (19). L'évolution est parfois dramatique mais, en général, elle reste favorable à l'arrêt du traitement par l'amiodarone, si elle est associée à une corticothérapie.

L'amiodarone peut aggraver un asthme, mais cela reste exceptionnel (19).

#### **II-11-5-Les effets secondaires cardiaques**

Ils comprennent (9) :

- une bradycardie sinusale,
- des troubles de la conduction : blocs auriculo-ventriculaires,
- une insuffisance cardiaque congestive consécutive à l'effet inotrope négatif de l'amiodarone, mais elle reste toutefois peu fréquente (2 à 3 %),
- une aggravation exceptionnelle des arythmies (3 à 5 %),
- des torsades de pointes qui surviennent surtout en cas d'administrations concomitantes de médicaments hypokaliémiants ou d'anti-arythmiques de classe Ia avec l'amiodarone.

#### **II-11-6-Les troubles hépatiques**

L'amiodarone entraîne une augmentation transitoire des taux d'aminotransférases et des phosphatases alcalines chez 25 % des patients traités (9). La survenue d'hépatites reste exceptionnelle et elle serait liée à des traitements prolongés à fortes doses.

### **II-11-7-Les atteintes neurologiques**

Durant le traitement d'attaque, peuvent survenir (9) :

- des tremblements,
- une ataxie,
- des neuropathies périphériques qui se traduisent par un engourdissement et des fourmillements des mains et des pieds accompagnés ou non d'une faiblesse symétrique (18),
- des myopathies,
- des maux de tête,
- une fatigue,
- des troubles du sommeil (agitation avec cauchemars),
- une faiblesse.

Ces effets secondaires neurologiques sont habituellement régressifs, soit à l'arrêt du traitement par l'amiodarone, soit lors d'une diminution des doses (19).

### **II-11-8-Les manifestations gastro-intestinales**

Des troubles digestifs bénins de type nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales ou constipation se révèlent généralement pendant le traitement d'attaque et disparaissent avec la réduction de la posologie (9, 19).

### **II-11-9-Les effets divers**

De façon exceptionnelle, ont été observées :

- des atteintes rénales avec élévation de la créatinine,
- des chutes de cheveux,
- des hyperglycémies,
- des hypertriglycémies,
- des épидидymites,
- des thrombocytopénies,
- des vascularites (19).

Bosch a rapporté, en 1996, le premier cas de pancréatite aiguë avec nausées, vomissements, douleurs abdominales et augmentation des taux d'isoamylase et de lipase, survenant rapidement chez une femme traitée quotidiennement par 100 mg d'amiodarone. Ces effets ont régressé très vite à l'arrêt du traitement. Apparemment, il n'existerait pas de relation avec la dose et la durée de la thérapie. Il s'agirait probablement d'une réaction de type « idiosyncratique » (21).

## **II-12-Précautions d'emploi**

Compte-tenu des nombreux points d'impact de l'amiodarone, sa prescription doit s'accompagner de quelques précautions :

- utiliser la posologie minimale d'entretien,
- rechercher un goitre ou un antécédent familial thyroïdien qui prédisposent au dysfonctionnement de la thyroïde,
- éviter toute exposition au soleil et protéger les peaux peu pigmentées pendant toute la durée du traitement,
- surveiller régulièrement les fonctions thyroïdiennes et hépatiques,
- effectuer des examens ophtalmiques (5).

L'utilisation de l'amiodarone doit être particulièrement vigilante chez l'enfant, réservée uniquement au traitement des troubles du rythme sévères et résistants aux autres anti-arythmiques, en raison d'un nombre non négligeable de cas de dysthyroïdies (22).

Chez les sujets âgés de plus de 70 ans, sa prescription doit être réduite (5).

## **CHAPITRE III : LES DYSFONCTIONNEMENTS THYROÏDIENS**

### **III-1-Rapport entre amiodarone et thyroïde**

#### **III-1-1-Teneur en iode**

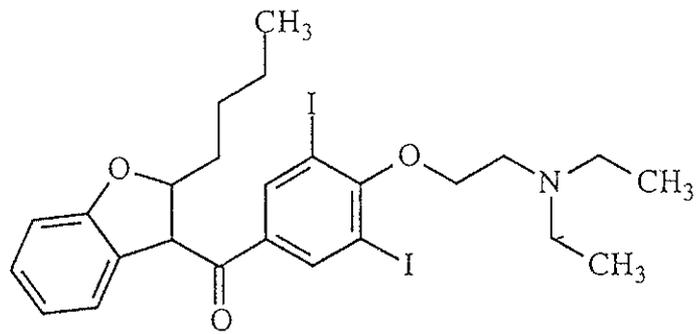
La molécule d'amiodarone renferme deux atomes d'iode qui représentent 37,5 % du poids moléculaire (9). Un comprimé de 200 mg d'amiodarone contient 75 mg d'iode organique dont 10 % sont libérés dans la circulation, représentant 6 mg/j d'iodure éventuellement disponible pour la thyroïde (23, 24). Les besoins quotidiens sont évalués à 150-250 µg. En France, cet apport est moindre, à la limite de la carence : il est de l'ordre de 100 µg/jour (2). Le traitement par l'amiodarone apporte donc 40 fois la ration iodée journalière recommandée.

Les mécanismes d'adaptation de la thyroïde, précédemment décrits dans le premier chapitre, permettent d'éviter que la production d'hormones thyroïdiennes ne soit proportionnelle à cet apport iodé excessif.

#### **III-1-2-Analogie structurale avec les hormones thyroïdiennes**

Les deux atomes d'iode ont, sur le noyau benzénique, les mêmes positions, 3 et 5, dans la molécule de thyroxine (T4), de triiodothyronine (T3) ou d'amiodarone (figure 6) (25).

« Dans l'espace », la molécule d'amiodarone présente une structure similaire à celles de la triiodothyronine et de la thyroxine (25, 26).



Amiodarone

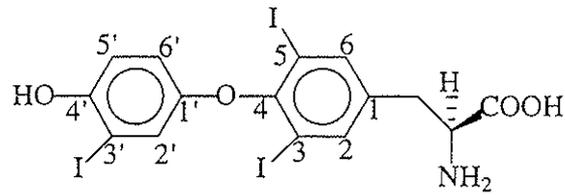
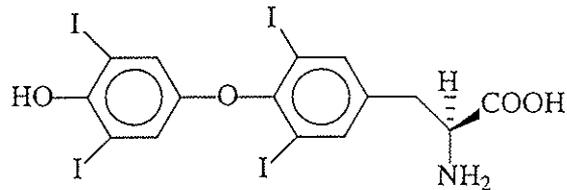
T<sub>3</sub> ou 3,5,3'-triiodothyronine  
(couplage DIT + MIT)T<sub>4</sub> ou 3,5,3',5'-tétraiodothyronine  
(couplage DIT + DIT)

Figure 6 : Comparaison des structures de l'amiodarone,  
de la thyroxine (T<sub>4</sub>), de la 3,5,3-triiodothyronine (T<sub>3</sub>)  
(d'après Figge (25)).

### III-1-3-Conséquences (3, 23, 24, 26)

Par sa richesse en iode et par sa structure proche de celle des hormones thyroïdiennes, l'amiodarone va interférer à chacune des étapes régulant la fonction thyroïdienne. Seule l'affinité des hormones thyroïdiennes pour les protéines de transport (thyroxin binding globulin, préalbumine, albumine) n'est pas modifiée.

### III-1-3-1-Au niveau de l'hypophyse thyroïdienne

L'amiodarone inhibe l'activité de la 5'-monodésiodase hypophysaire de type II. De plus, elle s'oppose à la pénétration intra-cellulaire de T4 et réduit la liaison de T3 aux récepteurs nucléaires des cellules thyroïdiques. De ce fait, l'amiodarone atténue le rétrocontrôle exercé par les hormones thyroïdiennes sur la production de TSH (Cf. figure 7) (23).

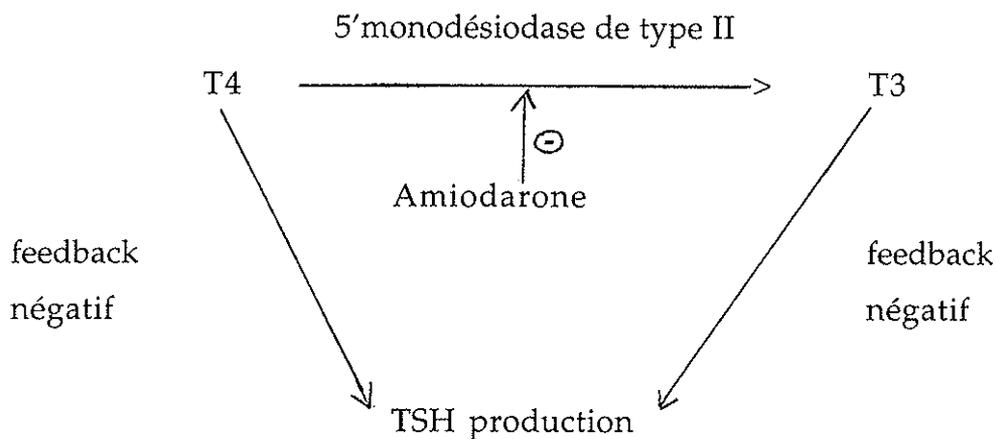


Figure 7 : Action de l'amiodarone au niveau de l'hypophyse thyroïdienne.

### III-1-3-2-Au niveau de la thyroïde

Son action est liée :

- à sa richesse en iode qui entraîne des troubles transitoires ou permanents de la production des hormones thyroïdiennes,
- à un effet cytotoxique thyroïdien qui lui est propre et qui est responsable d'une destruction plus ou moins importante des follicules thyroïdiens.

### III-1-3-3-Sur le métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes

L'amiodarone réduit la conversion périphérique de T4 en T3 en s'opposant à l'effet de la 5'-monodésiodase de type I, ce qui se traduit par :

- une diminution de la désiodation de T4,
- une diminution de la désiodation de reverse T3, dont le catabolisme dépend de la même activité enzymatique (figure 8) (23).

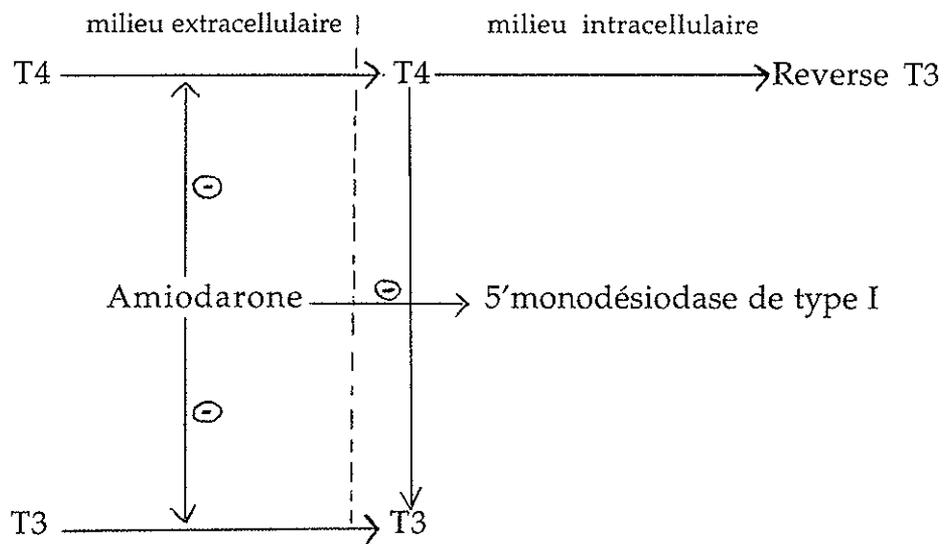


Figure 8 : Action de l'amiodarone au niveau des cellules périphériques.

### III-1-3-4-Sur l'activité des cellules périphériques

En périphérie, tout comme au niveau de l'anté-hypophyse, l'amiodarone inhibe la pénétration cellulaire des hormones thyroïdiennes et la fixation de T3 sur les récepteurs nucléaires spécifiques (figure 8) (23).

Ainsi, au cours d'un traitement par l'amiodarone, peuvent être observés :

- un profil hormonal particulier chez les sujets euthyroïdiens,
- des dysthyroïdies (hypothyroïdie ou hyperthyroïdie).

### III-2-Profil hormonal chez les patients euthyroïdiens sous amiodarone

Il se caractérise par (18, 23, 24, 25, 27) :

- une augmentation constante de la concentration de la thyroxine libre (FT4 ou T4L). Cet effet est lié à une diminution de la clairance métabolique de FT4 qui est secondaire à l'inhibition de la désiodase de type I et de la pénétration intracellulaire de T4 et à l'augmentation de la synthèse de T4,
- une diminution modérée et quasi constante de la concentration de la triiodothyronine libre (T3L ou FT3) (aux alentours de la barre inférieure de la normalité), ce qui s'explique par l'inhibition de la 5'-monodésiodase de type I,
- une augmentation constante de la concentration de rT3, secondaire à l'inhibition de la 5'-monodésiodase de type I,
- un taux normal de TSH, sauf les trois premiers mois où il s'élève modérément en réponse à une diminution de la sécrétion des hormones thyroïdiennes par l'effet Wolff-Chaikoff et à l'action de l'amiodarone sur l'hypophyse thyroïdienne.

#### --> Exemples :

Melmed et ses collaborateurs (1981) (27) ont montré que l'administration au long cours de 400 à 600 mg par jour d'amiodarone, à 10 sujets atteints de troubles du rythme, entraîne dès la première semaine :

- une augmentation du taux de FT4 de 20 % de sa valeur initiale,
- une diminution de la concentration de T3 d'environ 20 %, mais elle reste dans la zone de la normalité,
- une élévation de 30 % de la concentration de TSH qui se normalise au bout de 12 semaines (soit 3 mois).

Ce profil hormonal a été constaté aussi par Iervasi et ses collaborateurs (1997) (29) au cours d'une étude qui a abouti à la constatation d'une :

- augmentation progressive et significative de la concentration de FT4 (dès le quatrième jour de traitement par l'amiodarone),
- réduction discrète du taux de FT3 restant dans la limite de la normale,
- augmentation précoce (dès le deuxième jour) de la concentration de rT3, avec au bout de 10 jours un taux deux fois plus élevé que la valeur de base,
- élévation de TSH qui, le dixième jour, est 2,7 fois plus élevée que la valeur initiale.

Ces anomalies s'observent dès le début du traitement par l'amiodarone chez 30 à 40 % des patients. Elles n'ont aucune conséquence clinique, le sujet restant toujours euthyroïdien. Elles sont considérées comme physiologiques. Il s'agit d'une hyperthyroxinémie-hypotriiodothyroninémie euthyroïdienne, encore appelée syndrome d'hormonémie dissociée ou de basse T3 (18, 23, 24, 25, 27).

Quelques pièges sont ainsi à éviter.

\* Une augmentation discrète et isolée de la TSH circulante ne signifie pas toujours une hypothyroïdie, mais elle peut traduire un défaut de rétrocontrôle. Seul un test de stimulation par la TRH permet de préciser un diagnostic. Dans les deux cas, la réponse de la TSH après stimulation par la TRH est accrue mais la conservation d'une réponse tardive de T3 et de T4 exclut l'hypofonctionnement thyroïdien (figure 9) (3).

	Hypothyroïdie discrète	Défaut de rétrocontrôle
TSH basale	augmentée	augmentée
Test à la TRH :		
Réponse de TSH	intensifiée	intensifiée
Réponse tardive de T3 et T4	abolie	conservée

**Figure 9 : Signification des augmentations discrètes de TSH sous amiodarone.**

(d'après Wémeau (3)).

\* Une élévation isolée de T4 libre ne doit pas faire porter le diagnostic d'hyperthyroïdie.

\* Un taux de T3 bas, isolé, ne traduit pas systématiquement une hypothyroïdie.

### **III-3-Hypothyroïdies sous amiodarone**

#### **III-3-1-Prévalence**

Traditionnellement, l'hypothyroïdie constituée sous traitement par l'amiodarone est rare voire exceptionnelle. En effet, l'enquête du laboratoire Labaz faisait état, en 1972, d'une fréquence de 0,012 % de la population traitée (3).

Cependant, des enquêtes prospectives en ont démontré une plus grande fréquence : entre 3,7 % et 22 % (figure 10) (30, 31, 32, 33).

Pays	Fréquences des hypothyroïdies	Références
Etat-Unis (Worcester)	22 %	(1984) (30)
Italie (à l'ouest de la Toscane)	5 %	(1984) (30)
Italie (Pise)	6 %	(1987) (31)
Hollande (Amsterdam)	6,9 %	(1991) (32)
France (Lille)	3,7 %	(1991) (33)

**Figure 10 : Fréquences des hypothyroïdies liées à l'amiodarone**

(adapté d'après Martino et al. (30, 31), Trip et al. (32), Nêmeau et al. (33)).

Cette différence s'explique :

- essentiellement par la situation géographique, les hypothyroïdies prédominant dans les pays où l'apport en iode est élevé (comme aux Etat-Unis à Worcester), alors qu'elles sont plus rares dans les régions carencées en iode tels que Lille et la Toscane (30, 33),
- par la pré-existence d'une pathologie thyroïdienne auto-immune telle que la maladie d'Hashimoto, dévoilée par un apport d'iode. Dans les séries de Martino en 1987 (31) et en 1994 (34) et de Trip en 1991 (32), environ 70 % des patients (essentiellement des femmes) porteurs d'auto-anticorps anti-thyroïdiens circulants (anticorps anti-thyroglobuline et anti-peroxydase) ont développé une hypothyroïdie à la suite de la prise d'amiodarone,
- par l'hétérogénéité des critères retenus par le diagnostic (3).

La survenue des hypothyroïdies est précoce, se constituant en moyenne dans les six à dix premiers mois du traitement par l'amiodarone. Elles sont, en général, rares après dix-huit mois (3, 26, 32, 33).

Au cours d'une étude prospective, Trip et ses collaborateurs (1991) (32) ont trouvé une probabilité inférieure à 0,085 après 18 mois de traitement.

Martino et ses collaborateurs (1987) (31) ont décelé un cas d'hypothyroïdie après un traitement de 33 mois.

Selon Martino (31, 34) et Trip (33), les facteurs de risque prédisposant seraient :

- les régimes riches en iode,
- le sexe féminin,
- les antécédents familiaux de maladies thyroïdiennes,
- la présence d'anticorps anti-thyroïdiens circulants.

### **III-3-2-Diagnostic**

#### **III-3-2-1-Clinique**

Il s'agit en général d'hypothyroïdies modérées sans caractéristique particulière.

Les signes évocateurs sont souvent vagues, les plus fréquemment rencontrés pouvant être la peau sèche, l'intolérance au froid et une apathie (23).

Pour Wémeau : « le diagnostic clinique est souvent méconnu : l'asthénie, les signes d'hypométabolisme, l'infiltration tégumentaire, l'érythrocyanose des lèvres et des pommettes sont volontiers attribués à l'état cardiaque. L'hypercholestérolémie n'est pas pour surprendre chez des patients âgés athéromateux. La bradycardie comme les altérations de la repolarisation sont souvent rapportées aux effets de l'amiodarone. L'augmentation du taux circulant de la créatine phosphokinase (CPK), qui traduit une rhabdomyolyse constante chez l'hypothyroïdien, risque de faire évoquer à tort un accident coronarien aigu pour qui ne prendrait pas la peine d'analyser les isoenzymes MM et MB » (3).

#### **III-3-2-2-Hormonal**

Il repose sur l'association :

- T4 totale (TT4) et T4 libre (T4L ou FT4) diminuées,
- TSH augmentée de façon franche (23).

En général, ce dosage hormonal représente un élément capital dans le diagnostic de ces hypothyroïdies, en raison du manque de sensibilité de la clinique.

### III-3-2-3-Scintigraphique (3, 24, 26, 35)

La scintigraphie s'effectue à l'aide d'iode radio-actif (iode 123) ou de technétium 99m.

Malgré l'hypofonctionnement thyroïdien et la surcharge iodée, l'étude scintigraphique visualise la thyroïde, avec un taux de fixation variable (3 à 35 % pour l'iode 123).

La conservation du captage des isotopes s'explique par :

- l'action stimulante de la TSH sur les mécanismes de transport actif de l'iode,
- le défaut de production de protéines organifiées qui rétro-contrôlent négativement la pénétration de l'iode.

L'iodure capté n'est pas organifié et ce blocage de l'organification peut être mis en évidence par le test de chasse au perchlorate de potassium. L'anion perchlorate ( $\text{ClO}_4^-$ ) est un puissant inhibiteur de la pénétration intra-thyroïdienne de l'iode. L'analogie de sa configuration moléculaire lui permet en effet de se lier compétitivement aux mécanismes de transport actif de l'iode dans la thyroïde, avec même une affinité supérieure à celle de l'iode. Ainsi, son administration (0,4 g à 1 g per os) entraîne une élimination (« une chasse ») des iodures accumulés dans la thyroïde selon un afflux passif suivant le gradient de concentration, d'où une chute de la fixation des isotopes.

### III-3-3-Physiopathologie

Le mécanisme des hypothyroïdies liées à l'amiodarone reste discuté.

La principale explication avancée, en relation directe avec la teneur en iode de la molécule, est l'absence d'échappement à l'effet Wolff-Chaikoff, entraînant un blocage de l'organification de l'iode et un défaut de synthèse hormonale. Ce mécanisme « fonctionnel » interviendrait chez les sujets prédisposés ayant une thyroïdite auto-immune sous-jacente (3, 24, 26, 36). Selon Wémeau (3, 13), il serait

lié à une altération du fonctionnement de la peroxydase, enzyme clé de la biosynthèse hormonale, en raison de la compétition entre l'iode en excès et le résidu tyrosyl qui ne peut être iodé.

Cependant, l'hypothyroïdie pourrait exceptionnellement résulter, selon Wémeau (3, 26) ; « d'un mécanisme lésionnel lié à une réduction de la masse parenchymateuse fonctionnelle favorisée par des phénomènes auto-immuns préalables ou exacerbés par l'iode ».

Mais, pour certains auteurs (24, 36, 37, 38), ce dernier mécanisme serait en relation directe avec l'effet cytotoxique de l'amiodarone ou de son métabolite principal, la déséthylamiodarone.

### **III-3-4-Evolution et traitements**

#### **III-3-4-1-Evolution**

Les hypothyroïdies sous amiodarone peuvent :

- être spontanément résolutive, notamment chez les sujets non porteurs d'auto-anticorps anti-thyroïdiens, avec une normalisation du bilan thyroïdien en 2 à 6 mois après l'interruption de l'amiodarone,
- persister et s'aggraver, en particulier chez les patients atteints d'une dysthyroïdie préexistante de type maladie d'Hashimoto (24, 26, 31, 36).

Ainsi, Martino et ses collaborateurs (1987) (31) ont mis en évidence qu'après l'arrêt du traitement par l'amiodarone :

- 90 % des sujets, n'ayant pas d'anticorps antithyroïdiens circulants, ont guéri spontanément en 2 à 4 mois,
- 70 % des patients avec une maladie thyroïdienne auto-immune ont présenté une hypothyroïdie persistante.

### III-3-4-2-Traitements

Si le contexte cardiologique le permet, le traitement le plus logique est une interruption de la prise d'amiodarone sous couvert d'une substitution hormonale transitoire. Sinon, la poursuite de l'amiodarone reste possible moyennant une opothérapie substitutive définitive (24, 36).

#### III-3-4-2-1-L'opothérapie substitutive

Son but est de ramener le taux de thyroxine dans les limites de la normalité (23).

Sont disponibles (39) :

- la thyroxine sous forme d'isomère lévogyre ou lévothyroxine ou LT4, principe actif de deux spécialités :

--> L. THYROXINE\* (comprimés à 100 µg, gouttes à 5 µg, ampoules injectables à 200 µg),

--> LEVOTHYROX\* (comprimés à 25 µg, 50 µg, 75 µg, 100 µg et 150 µg),

- la liothyronine ou LT3 : CYNOMEL\* (comprimés de 25 µg),

- la thyroxine LT4 associée à la liothyronine LT3 : EUTHYRAL\*.

La lévothyroxine est préférentiellement utilisée par rapport à la liothyronine, en raison d'une demi-vie plus longue (8 jours pour LT4 et 48 heures pour LT3), ce qui permet une seule prise par jour de préférence le matin à jeun.

La liothyronine est réservée de façon transitoire aux cancers thyroïdiens différenciés devant subir une exploration isotopique et/ou une irathérapie.

L'instauration d'un traitement hormonal substitutif doit être prudente et doit s'effectuer progressivement en augmentant les doses par paliers, du fait des nombreux effets secondaires des hormones thyroïdiennes (tels qu'une aggravation d'un angor, d'un infarctus du myocarde ou des troubles du rythme : tachycardie).

Chez un sujet âgé, il est conseillé de débiter à 12,5 µg par jour de L. THYROXINE\* en augmentant de 12,5 µg/jour toutes les 2 à 6 semaines, sous surveillance clinique et électrocardiographique.

Chez un adulte jeune, la posologie initiale peut être de 25 ou 50 µg/jour, et, tous les 10-15 jours, elle peut augmenter de 25 µg jusqu'à atteindre 1,5 à 2 µg/kg.

#### III-3-4-2-2-Le perchlorate de potassium (KClO<sub>4</sub>)

Bien que son emploi en thérapeutique soit discuté, il peut entraîner une restauration rapide du bilan thyroïdien. Mais, il ne doit être utilisé qu'à des posologies modérées, toujours inférieures ou égales à 1 g par jour, et sur une période courte (40 jours maximum), afin de minimiser le risque de complications hématologiques (anémie aplasique) et rénales (syndrome néphrotique) (3, 24, 35, 36, 40).

Dans une étude de Van Dam (1993) (40), un patient de 63 ans traité depuis 9 mois par l'amiodarone (100 mg/jour) présente depuis 4 mois les signes cliniques (fatigue, frilosité, prise de poids, constipation) et biologiques d'une hypothyroïdie. Il reçoit, après arrêt de l'amiodarone, un traitement par 500 mg deux fois par jour de perchlorate de potassium pendant 3 semaines. Les taux hormonaux thyroïdiens se normalisent et les symptômes disparaissent rapidement. L'arrêt du traitement occasionne une réascension du bilan biologique. La reprise de KClO<sub>4</sub> (250 mg 2 fois par jour pendant 3 semaines) le normalise à nouveau. Un an plus tard, le patient est toujours euthyroïdien.

### III-4-Hyperthyroïdies sous amiodarone

#### III-4-1-Fréquence

La prévalence est également très diversement appréciée : entre 1 et 20 % des patients traités.

Contrairement aux hypothyroïdies, les hyperthyroïdies prédominent dans les régions carencées en iode tels que Lille et la Toscane, et elles sont en revanche plus rares dans les pays où l'air est riche en iode (Worcester) (figure 11) (30, 32, 33).

Pays	fréquences des hyperthyroïdies	fréquences des hypothyroïdies	références
Worcester	2 %	22 %	(1984) (30)
Italie (ouest de la Toscane)	10 %	5 %	(1984) (30)
Hollande (Amsterdam)	12 %	6,9 %	(1991) (32)
France (Lille)	12 %	3,7 %	(1991) (33)

**Figure 11 : Fréquences des hyperthyroïdies et des hypothyroïdies liées à l'amiodarone** (adapté d'après Martino et al. (30), Trip et al. (32), Wémeau et al. (33)).

Elles peuvent survenir tout au long du traitement par l'amiodarone voire même plusieurs mois après l'arrêt, en raison de la lenteur d'élimination de ce médicament (34, 32, 41).

Dans une étude réalisée par Harjai et ses collaborateurs (1996) (41) chez 10 patients traités en moyenne pendant trois ans et demi par l'amiodarone (200 à 600 mg/jour) :

- le premier cas d'hyperthyroïdie est apparu seulement un mois après le début du traitement et le dernier au bout de 73 mois (soit 6 ans),
- les hyperthyroïdies ont été diagnostiquées 3 à 5 ans après l'initiation de la prise d'amiodarone chez 70 % des sujets.

Painvin et ses collaborateurs (1996) (42) rapportent le cas d'une hyperthyroïdie survenue 1 ans après l'arrêt de la prise d'amiodarone chez une dame de 52 ans. En raison d'arythmies supraventriculaires mal tolérées, un traitement par amiodarone est instauré en novembre 1992 mais il est interrompu en juillet 1993 pour une photosensibilité. Le bilan thyroïdien est normal. Mais, en janvier 1994, une hyperthyroïdie (FT4 à 57 pmol/l, FT3 à 15 pmol/l, TSH à 0,22 mU/l) est découverte devant une altération notable de l'état général et l'apparition d'une tachycardie auriculaire. A l'échographie thyroïdienne, un petit goitre homogène est observé.

Selon Malinsky (3), les hyperthyroïdies peuvent apparaître ou s'aggraver après des traitements par l'amiodarone de durée brève, parfois limités, avec quelques ampoules ou quelques comprimés pendant 24 ou 48 heures.

Trip et ses collaborateurs (1991) (32) ont trouvé, au cours d'une étude prospective, que le développement d'une hypothyroïdie est plus probable après 18 mois de traitement (soit un an et demi) ( $p = 0,085$ ) que celui d'une hyperthyroïdie ( $p = 0,025$ ) et inversement après 48 mois (soit quatre ans) ( $p = 0,085$  et  $p = 0,355$ ).

Pour Malinsky et ses collaborateurs (1995) (43), la survenue précoce de ces hyperthyroïdies ne fait souvent que démasquer une dysthyroïdie préalable non détectée :

- maladie de Basedow (maladie auto-immune caractérisée par la présence d'un auto-anticorps qui mime l'action de la TSH au niveau de ses récepteurs),
- goitre multinodulaire toxique,
- adénome toxique.

Il est important de distinguer les cas d'hyperthyroïdies suite à la prise d'amiodarone se manifestant chez un patient porteur d'une pathologie thyroïdienne antérieure, d'un goitre ou ayant des antécédents personnels ou familiaux thyroïdiens de celles survenant chez un patient ne présentant

antérieurement aucune de ces caractéristiques, d'autant plus que si environ 10 % de la population générale est porteuse d'une thyroïdite auto-immune asymptomatique, environ 80 % des sujets de plus de 70 ans sont porteurs de nodules thyroïdiens.

Il n'a pas été prouvé à ce jour que la posologie quotidienne d'amiodarone administrée puisse jouer un rôle quelconque dans la survenue des hyperthyroïdies et des hypothyroïdies.

### **III-4-2-Diagnostic**

#### **III-4-2-1-Clinique** (24, 36, 41)

Il est polymorphe. Il peut rester longtemps muet en raison des propriétés bêta-bloquantes de l'amiodarone qui empêchent ou retardent l'apparition d'une tachycardie.

Toutefois, il est souvent évoqué devant :

- un amaigrissement inexpliqué,
- la survenue ou la réapparition des troubles du rythme cardiaque ou d'une insuffisance coronarienne,
- la présence d'un goitre multinodulaire toxique,
- un tremblement,
- une myasthénie.

Les autres signes classiques (thermophobie, insomnie, agitation, diarrhée) sont rarement cités.

Il n'y a pas d'exophtalmie ou de myxœdème pré tibial associés.

Ce diagnostic est d'autant plus difficile et plus urgent qu'il s'agit de patients âgés. La moindre agression peut entraîner une complication fulgurante de l'hyperthyroïdie et mettre en jeu le pronostic vital du sujet par décompensation de troubles cardiaques.

### III-4-2-2-Hormonal

Il se caractérise par l'association :

- d'une augmentation franche de T4 ou de FT4,
- et d'un effondrement de TSH.

Le taux de T3 libre peut être :

- normal du fait des effets métaboliques périphériques de l'amiodarone,
- élevé, mais il s'agit là d'un élément de reconnaissance tardif (26).

### III-4-2-3-Morphologique

L'échographie thyroïdienne peut trouver :

- une morphologie homogène, normale, en particulier au cours des hyperthyroïdies induites par l'amiodarone,
- un goitre hétéronodulaire (3, 24).

La scintigraphie est le plus souvent blanche. En effet, la fixation de l'iode radioactif ou du technétium est nulle ou extrêmement faible, ne permettant pas ainsi la visualisation du corps thyroïdien (3, 24, 26).

Cependant, Malinsky et ses collaborateurs (1993) (3) montrent qu'en dépit de la surcharge iodée, la fixation demeure et permet ainsi de voir une image homogène ou hétérogène du parenchyme thyroïdien. Cette situation survient surtout en cas de pathologies thyroïdiennes préexistantes à la prise d'amiodarone.

### III-4-3-Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques, actuellement mieux élucidés, diffèrent selon qu'il existait ou non une pathologie thyroïdienne antérieure au traitement.

#### III-4-3-1-Mécanisme fonctionnel ou métabolique

Il est lié à la surcharge iodée et survient en cas de dysthyroïdies préexistantes.

Il correspond à une réduction de l'activité de la pompe à iodure, ce qui entraîne une diminution de la concentration intrathyroïdienne en iodure. Ainsi, le seuil nécessaire au déclenchement de l'effet Wolff-Chaikoff n'a pas été atteint. Alors, la surcharge iodée amplifie l'organification de l'iode et contribue ainsi à augmenter la synthèse des hormones thyroïdiennes avec un accroissement du rapport T4/T3 (24, 36, 42).

#### III-4-3-2-Mécanisme lésionnel ou toxique

Il est impliqué dans les hyperthyroïdies survenant sur une glande thyroïde apparemment normale.

Il fait appel principalement à l'effet cytotoxique direct de l'amiodarone ou de son métabolite, la déséthylamiodarone, sur les cellules thyroïdiennes entraînant :

- une destruction partielle des follicules thyroïdiens associée à une dégénérescence parenchymateuse et à une fibrose réactionnelle,
- une libération massive des hormones thyroïdiennes (24, 36, 37, 38).

Selon Chiovato et ses collaborateurs (37), l'excès d'iode ne participe que partiellement à cet effet toxique.

Ce processus cytotoxique est proche de celui des thyroïdites subaiguës (thyroïdites de De Quervain) :

- du point de vue histologique, les mêmes lésions thyroïdiennes sont observées,
- du point de vue scintigraphique, une absence de fixation est à déplorer,

- du point de vue thérapeutique, une réponse favorable au traitement par corticoïdes et un passage transitoire en hypothyroïdie sont observés.
- du point de vue biologique, le taux d'interleukine 6 (IL6) est très important.

Selon Bartalena et ses collaborateurs (44), la détermination de la concentration sérique d'interleukine 6 aide à différencier les deux types d'hyperthyroïdies. En effet, le taux d'IL6 est beaucoup plus élevé dans les hyperthyroïdies survenant sur une thyroïde apparemment normale qu'en présence d'une pathologie thyroïdienne sous-jacente.

#### III-4-3-3-Mécanisme immunologique

Il est très discuté. Il s'appuierait sur une étude réalisée par Rabinowe et ses collaborateurs (26) qui ont montré que l'amiodarone est susceptible, chez des sujets génétiquement prédisposés, de susciter l'apparition de sous-classes de lymphocytes T exprimant l'antigène Ia, suggérant ainsi l'induction d'une hyperthyroïdie auto-immune de type maladie de Basedow.

Cependant, aucune augmentation significative des anticorps antirécepteurs de la TSH, des anticorps anti-thyroglobuline et des anticorps anti-péroxydase n'a été retrouvée au cours des traitements par l'amiodarone (24, 45).

#### III-4-4-Evolution et traitements

Face au tableau d'hyperthyroïdie à l'amiodarone, la première chose à faire est de stopper le traitement par l'amiodarone, à condition que le pronostic vital du patient ne soit pas mis en danger du fait de la cardiopathie qui avait motivé la prescription de ce médicament (23, 24, 36, 42, 46). Là, deux cas sont envisageables :

- soit un arrêt entraîne, notamment dans les formes peu sévères (sans goitre ou avec goitre modéré), une régression spontanée en un temps variable mais assez long, 2 à 8 mois (46) ou 1 à 12 mois (26), ce délai étant imputable à la longue demi-vie de l'amiodarone,

- soit l'hyperthyroïdie ne régresse pas ou s'aggrave après quelques semaines (10 à 15 jours selon Delepine (46)), en particulier dans les formes sévères, ce qui implique la mise en place d'un traitement médicamenteux.

Mais, il arrive fréquemment que l'arrêt de la prise d'amiodarone soit impossible parce qu'il peut :

- entraîner une exacerbation paradoxale de l'hyperthyroïdie, à la fois par perte du blocage adrénergique et par augmentation de la production de T3 (levée de l'inhibition de la déiodination périphérique de T4 en T3),
- favoriser la réapparition des troubles du rythme,
- être responsable de décès si l'arythmie, pour laquelle l'amiodarone était prescrite, s'avère réfractaire aux autres antiarythmiques ou si ceux-ci se trouvent mal tolérés (42).

Alors, une solution thérapeutique, tout en maintenant le traitement par l'amiodarone, est proposée au cardiologue par l'endocrinologue.

III-4-4-1-Thérapeutiques disponibles dans le traitement des  
hyperthyroïdies secondaires à la prise d'amiodarone

	Néo-mercazole® (carbimazole *)	Propylthiouracile (PTU)	Basdène® (benzylthiouracile)	Perchlorate de Potassium	Corticoïdes
½ vie sérique (h)	4 à 8	1 à 2	*	*	En fonction de la molécule
Séjour dans la thyroïde (h)	20	*	*	*	*
Temps d'action (h)	40	*	*	6 (mais interfère pendant au moins 3 jours avec le captage de l'iode)	*
Effets indésirables	Agranulocytose (0,5 %) Leucopénie Ictère cholestatique Rash, fièvre, arthralgie	Agranulocytose (0,5 %) Leucopénie Lésions hépatocellulaires Rash, fièvre, arthralgie	Agranulocytose Leucopénie Rash, fièvre, arthralgie	Plus fréquents pour des posologies > 1 g/j Syndrome néphrotique Agranulocytose Leucopénie Troubles digestifs Rash, fièvre, arthralgie	Métaboliques, endocriniens, psychiques, digestifs
Posologies d'attaque	20 à 60 mg/j	600 à 1200 mg/j	150 à 200 mg/j	800 à 1000 mg/j	En fonction de la molécule Ex :prednisone : 1 mg/kg/j
Posologies d'entretien	5 à 20 mg/j	50 à 200 mg/j	100 mg/j	*	Diminution progressive 2 à 3 mois maximum
Durée moyenne du traitement	12 à 18 mois	12 à 18 mois	12 à 18 mois	40 j maximum	
Nombre de prises/jour	1 à 3	3 ou 4	3 ou 4	3 à 4	1 ou 2
Disponibilité	En ville	PCH (via Pharmacie Hospitalière)	En ville	En pharmacie Hospitalière	En ville
Coût en entretien	≤ 1 F/j	4 à 16 F/j	2 F/j	1 à 3 F/j (α)	3 et 7 F/j (α) (β)

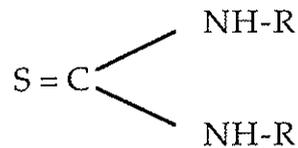
F = francs, j = jours, h = heure, PCH = pharmacie centrale des hôpitaux de Paris. \* = métabolisé en méthimazole.

(α) = coût en traitement d'attaque. (β) = coût respectif pour la dexaméthasone et pour la prednisone chez une personne de 70 kg.

Figure 12 : Caractéristiques des différents antithyroïdiens.

### III-4-4-1-1-Les anti-thyroïdiens de synthèse (46, 47)

Ils appartiennent tous à la famille des thionamides, dérivant de la formule de la thiourée.



Ils se divisent en deux groupes :

- Les dérivés du thiouracile :

- . benzylthiouracile : BASDENE\* (comprimé 25 mg),
- . propylthiouracile ou PTU (comprimé 50 mg, réservé au secteur hospitalier).

- Les dérivés du mercapto-imidazole :

- . carbimazole : NEO-MERCAZOLE\* (comprimé 5 mg, 20 mg),  
prodrogue totalement métabolisée dans l'organisme en méthimazole, produit actif,
- . méthimazole : TAPAZOL\* (non commercialisé en France).

Leur demi-vie courte varie entre 1 et 8 heures, selon la molécule (figure 12).

Ces thionamides inhibent l'organification de l'iode en s'opposant à l'action de la peroxydase thyroïdienne. Leur mode d'action sur cette enzyme est imparfaitement élucidé, mais il semble faire appel à deux mécanismes :

- à faible concentration, ils entrent en compétition avec la tyrosine vis-à-vis de la peroxydase. Ils sont donc oxydés aux dépens de l'iodation de la thyroglobuline ;
- à forte concentration, ils s'opposent à l'oxydation et à l'activation de l'iode en inhibant la formation du complexe peroxydase-iode.

Mais, cette action est diminuée en cas de surcharge iodée, d'où une efficacité moindre des antithyroïdiens de synthèse.

Le carbimazole et le méthimazole inhibent en plus la désiodase intrathyroïdienne, ainsi ils concourent à l'appauvrissement en iode.

De plus, le PTU inhibe la transformation périphérique de T4 en T3 et il augmente la formation de rT3 (isomère biologique inactif). C'est pourquoi, il serait préféré aux autres antithyroïdiens dans les formes sévères.

Mais, les thionamides ne présentent pas d'action sur le stock hormonal déjà constitué et emmagasiné dans la colloïde, ce qui explique le délai d'action du traitement et la résistance apparente.

Il est recommandé de débiter la thérapeutique par des doses d'attaque élevées (figure 12). Puis, dès la normalisation des paramètres biologiques et cliniques, survenant 2 à 6 semaines voire 14 semaines après l'instauration du traitement selon certains auteurs, les doses d'entretien sont progressivement mises en place et poursuivies pendant 12 à 18 mois (46, 48). Le nombre de prises par jour varie entre 1 et 4 selon la molécule (figure 12).

Pour une bonne utilisation de ces antithyroïdiens de synthèse, il faut en rappeler leurs contre-indications et leurs effets secondaires.

- Contre-indications :

- . grossesse, car ils traversent le placenta, d'où un risque d'hypothyroïdie fœtale et de goitre,
- . allaitement,
- . insuffisance hépatique.

- Effets secondaires :

- . agranulocytose : c'est la complication la plus grave et la plus précoce, d'où la nécessité de contrôler la numération et la formule sanguines toutes les 3 semaines durant 3 mois, puis 1 fois par mois et d'arrêter les thionamides dès que le nombre de neutrophiles atteint 1500 par millimètre cube. Il faut surveiller l'éventuelle survenue de signes évocateurs de neutropénie (fièvre, angine...) et éviter d'associer d'autres médicaments toxiques pour la lignée blanche comme le chloramphénicol, les anticancéreux, les sulfamides...,

- . anémie hémolytique, thrombopénie, pancytopenie,
- . intolérances cutanées : prurit, érythème, éruptions diverses associées à des manifestations générales allergiques : poussé fébrile, arthralgies, myalgies,
- . incidents digestifs à type d'épigastalgies, de nausées ou de vomissements qui peuvent annoncer une hépatite cholestatique ou cytolytique.

#### III-4-4-1-2-Le perchlorate de potassium (KClO<sub>4</sub>)

Il est le plus souvent utilisé en association avec les antithyroïdiens de synthèse mais il peut s'avérer efficace en monothérapie.

Par son action (inhibition du captage de l'iode par la thyroïde), il réduit la synthèse excessive d'hormones thyroïdiennes.

Naves et ses collaborateurs (1995) (49) ont recouru à cet effet thérapeutique chez deux jeunes patients affectés d'une hyperthyroïdie majeure survenue au cours ou peu de temps après l'arrêt du traitement par CORDARONE\* (3 et 5 ans respectivement). Dans le premier cas, KClO<sub>4</sub>, administré seul à la dose de 400 mg puis 200 mg/jour, pendant 50 jours, a entraîné une normalisation du taux de T4L et une disparition des signes d'hyperthyroïdie. Dans le deuxième cas, une dose de 800 mg puis 400 mg/jour de KClO<sub>4</sub> a été associée à 500 mg de PTU et, au bout de 2 mois, la personne était normale sur le plan biologique et clinique mais KClO<sub>4</sub> a dû être arrêté en raison de l'apparition d'une gastrite modérée.

Reichert (50) en 1989, sur 3 patients atteints d'une hyperthyroïdie à l'amiodarone et traités par l'administration simultanée d'1 g de perchlorate de potassium et de 40 mg de méthimazole par jour et d'amiodarone, a montré une réponse positive en 2 à 5 semaines.

Comme dans le traitement des hypothyroïdies, la posologie maximale quotidienne du KClO<sub>4</sub> ne doit pas dépasser 1 g/jour et la durée moyenne du traitement ne doit pas aller au delà de 40 jours, afin de minimiser le risque d'accident hématologique et rénal (figure 12).

### III-4-4-1-3-Les glucocorticoïdes

Les plus fréquemment utilisés sont :

- la prednisone,
- la dexaméthasone.

Bien que leur mécanisme d'action ne soit pas encore complètement élucidé, ils inhibent la conversion périphérique de T4 en T3 (surtout à forte dose), diminuent les sécrétions thyroïdiennes de façon variable (en particulier dans la maladie de Basedow) et réduisent la protéolyse de la thyroglobuline en s'opposant à la libération des enzymes lysosomiales (46).

Chez le rat, il a été montré que la dexaméthasone pourrait en plus agir en augmentant la clairance de T4 (Cavalieri et ses collaborateurs (51)).

Ils peuvent être employés seuls ou en association avec les antithyroïdiens de synthèse et à des posologies variables réparties en une ou deux prises par jour :

- prednisone : 0,5 à 1,25 mg/kg/j,
- dexaméthasone : 3 mg/j.

Simon et ses collaborateurs (1984) (51) ont rapporté l'observation d'un patient de 30 ans traité pour maladie mitrale par l'amiodarone depuis 2 ans. Après interruption de la prise d'amiodarone, le carbimazole est administré seul durant 4 semaines (100 mg/j) sans entraîner aucune amélioration. Alors, 3 mg de dexaméthasone par jour lui sont associés. L'amélioration tant clinique que biologique est spectaculaire. En 15 jours, il y a une normalisation. L'arrêt de la dexaméthasone avec le maintien du carbimazole conduit à une rechute. Alors, l'antithyroïdien de synthèse est arrêté tout en réintroduisant la dexaméthasone. Au bout de 3 semaines de traitement à doses décroissantes, une fenêtre thérapeutique est réalisée et montre un rebond clinique et biologique, lequel est contrôlé par la reprise d'1 mg de dexaméthasone. Ce traitement est poursuivi pendant 13 semaines.

Dans les travaux de Broussolle (52) durant 40 jours, 6 patients (Groupe A) sont traités uniquement par des antithyroïdiens de synthèse (carbimazole, 60 mg/jour, ou benzylthiouracile, 1,5 g/jour) et 6 autres (Groupe B) sont traités par les mêmes

antithyroïdiens de synthèse associés à une dose variable de prednisone (0,5 à 1,25 mg/kg/jour).

Ils avaient arrêté la prise d'amiodarone une fois l'hyperthyroïdie confirmée.

Au bout de 40 jours, les patients du groupe A ne présentent aucune amélioration clinique, bien qu'au bout de 20 jours le taux de T3 ait diminué de moitié ce qui suggère une efficacité des antithyroïdiens de synthèse au long cours.

En revanche, chez les patients du groupe B, les taux de T4 et de T3 ont déjà diminué au bout de 10 jours. De plus, 2 de ces patients, traités par une forte dose de corticoïde (1,25 mg/kg/jour), sont devenus euthyroïdiens en 10 jours.

Broussolle conclut que l'administration à court terme de fortes doses de corticoïdes, environ 1 mg/kg/jour, associés aux thionamides entraîne rapidement une amélioration tant clinique que biologique.

Il est conseillé de poursuivre la corticothérapie au moins un mois à pleine dose, puis de réduire progressivement les posologies afin d'éviter une rechute et une insuffisance surrénalienne ou un « syndrome de sevrage ». De plus, le traitement doit se limiter à 2 ou 3 mois maximum pour éviter la survenue d'effets secondaires propres aux corticoïdes (troubles hydro-électriques, digestifs, métaboliques, osseux, musculaires, cutanés, oculaires) d'autant plus que les doses employées sont fortes (16).

#### III-4-4-1-4-Le lithium

Sous forme de carbonate, c'est un médicament très utilisé dans le traitement des psychoses maniaco-dépressives et dans la prophylaxie des désordres affectifs.

Récemment, Dickstein et ses collaborateurs (1997) (53) ont montré qu'il peut être aussi utilisé dans les formes graves d'hyperthyroïdies liées à la prise d'amiodarone ou chez les gens dont le pronostic vital est menacé. Ainsi, 9 patients, caractérisés par une concentration élevée de T4 (50 % au dessus de la normale) et un taux de TSH très faible (< 0,15 mUI/l) et par la réapparition de tachycardie, reçoivent 900 à 1350 mg de lithium par jour en association avec 300 mg de PTU par jour, après avoir arrêté la prise d'amiodarone. Au bout d'un mois de traitement, le bilan biologique est normalisé alors que chez 7 sujets traités quotidiennement par 300 à 600 mg de PTU, la normalisation est apparue au bout de 3 mois.

L'action principale du lithium sur la thyroïde est de s'opposer à la libération des hormones thyroïdiennes en inhibant la protéolyse de la thyroglobuline.

Son activité est immédiate. Il agit dès la 24ème heure. Sa résorption se fait par voie digestive et il diffuse dans tous les tissus. Sa demi-vie est de 18 à 36 heures et son élimination principalement rénale. La réabsorption tubulaire du lithium est influencée par des facteurs qui règlent la réabsorption proximale du sodium. Ses effets secondaires bénins et réversibles sont :

- des troubles digestifs,
- un discret syndrome polyuro-polydipsique,
- de fins tremblements des extrémités,
- une hyperleucocytose.

Mais, une insuffisance rénale, un régime désodé ou la prise de salidiurétiques peuvent entraîner une intoxication mortelle par le lithium qui se manifeste par des symptômes nerveux, cardiaques et rénaux (54).

#### III-4-4-1-5-L'iode ( $I_{131}$ )

Il est utilisé en seconde intention après un échec des autres thérapeutiques ou en cas de contre-indication de la chirurgie. Il pourrait aussi être proposé pour éviter des rechutes chez des patients ayant été efficacement soignés par corticothérapie, en cas de nécessité d'un nouveau traitement par l'amiodarone (46).

Le but de cette thérapie est de détruire le parenchyme thyroïdien par irradiation locale afin de rendre le patient euthyroïdien ou hypothyroïdien (55).

Il est recommandé, avant de réaliser cette irathérapie, d'administrer un anti-thyroïdien de synthèse que l'on arrête 3 ou 4 jours avant l'intervention et que l'on reprend 3 ou 4 jours après. Ceci permet de limiter le risque d'exacerbation transitoire de l'hyperthyroïdie (55).

### III-4-4-1-6-La thyroïdectomie totale

C'est une solution envisageable en dernier recours, en cas d'inefficacité des autres traitements médicaux ou en cas de résurgence d'arythmies menaçant le pronostic vital à court terme et rendant la poursuite de l'amiodarone indispensable (42).

En effet, cet acte chirurgical est peu souhaitable chez les personnes souffrant d'hyperthyroïdie sévère ou non contrôlée, d'autant plus s'il existe un problème cardiaque sous-jacent.

Malgré tout, cette technique est efficace car elle évite les récurrences qui pourraient être dues à la reprise d'amiodarone ou au fonctionnement autonome de la thyroïde.

#### Ses avantages :

- reprise rapide du traitement par l'amiodarone ;

Painvin et ses collaborateurs (42) ont rapporté trois cas d'hyperthyroïdies sévères induites par l'amiodarone, survenant chez des patients traités au long cours pour des troubles du rythme supraventriculaire et/ou ventriculaire graves réfractaires aux autres antiarythmiques, définitivement résolues par une thyroïdectomie totale. Dans deux cas, le traitement par l'amiodarone a été réinstauré le jour même de l'intervention et dans l'autre cas, le surlendemain ;

- régression rapide des signes cliniques ;
- abaissement rapide des taux sériques de T4 libre et de T3 libre, par exemple en 1 à 4 jours comme observé dans les 3 cas de Painvin.

#### Ses inconvénients :

- elle est systématiquement suivie d'une hypothyroïdie, d'où la nécessité d'instaurer une opothérapie substitutive par la lévothyroxine,
- elle peut entraîner de rares complications potentielles : hypoparathyroïdie, atteinte récurrentielle, hématome compressif... (42).

### III-4-4-2-Proposition de la prise en charge des hyperthyroïdies induites par l'amiodarone

De nouvelles attitudes thérapeutiques sont proposées en fonction des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la survenue des hyperthyroïdies sous amiodarone.

Ainsi, Bartalena et ses collaborateurs (56) suggèrent, face à une hyperthyroïdie induite par l'amiodarone, l'approche thérapeutique suivante :

- tout d'abord, identifier le type d'hyperthyroïdie par la fixation du traceur, le dosage du taux d'interleukine 6 (IL6), l'échographie thyroïdienne et la recherche d'auto-anticorps antithyroïdiens synonymes d'un phénomène auto-immun,
- ensuite, en fonction du résultat, deux solutions sont possibles :
  - . soit traiter les hyperthyroïdies dues à une pathologie thyroïdienne sous-jacente par l'association méthimazole (dose initiale 30 mg/j) - perchlorate de potassium (0,5 g deux fois par jour durant 40 jours),
  - . soit traiter les hyperthyroïdies survenant sur une glande normale par un glucocorticoïde (prednisone) pendant 3 mois avec une réduction progressive des doses ;
- enfin, en cas d'échec thérapeutique, combiner le glucocorticoïde avec le méthimazole et le perchlorate de potassium.

Delepine propose la prise en charge suivante (figure 13) (47).

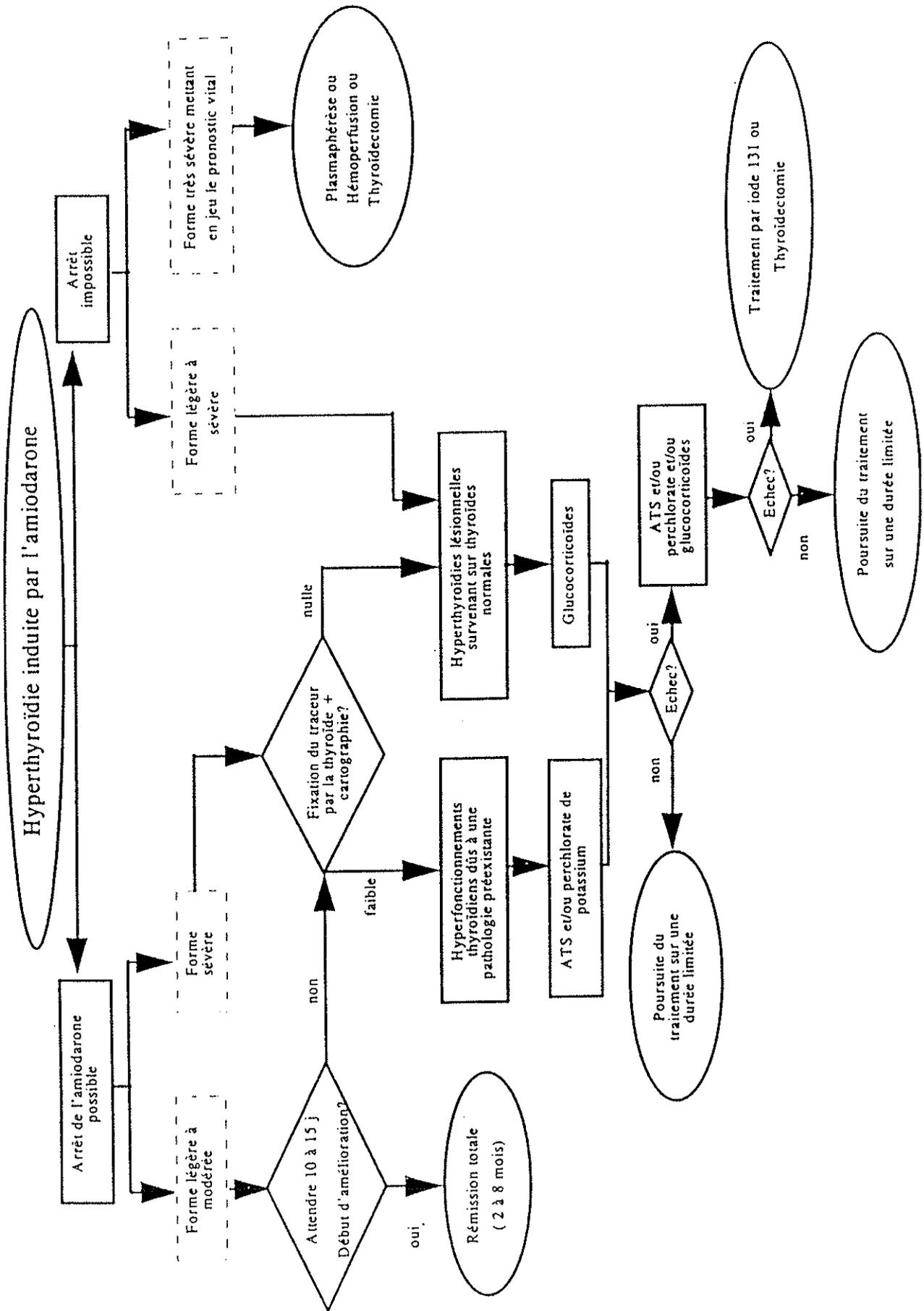


Figure 13 : Proposition de prise en charge des hyperthyroïdies induites par l'amiodarone (d'après Delepine) (47).

### **III-5-Conduite à tenir en cas d'instauration d'un traitement par l'amiodarone (23, 24, 36)**

En raison du haut risque de dysthyroïdie sous amiodarone, son utilisation implique à une attitude pratique bien codifiée.

#### **III-5-1-Avant la mise en route du traitement**

Il est conseillé de réaliser :

- un bilan biologique par dosage de TSH, de T4L et de T3L,
- un bilan clinique, d'une part en interrogeant le patient sur ses antécédents personnels ou familiaux de pathologies thyroïdiennes et d'autre part, par une palpation de la thyroïde qui est souvent difficile à réaliser chez des sujets âgés car ils ont un cou court et une thyroïde basse,
- une exploration morphologique par une échographie thyroïdienne et surtout par une scintigraphie.

Ces examens permettront ainsi d'éliminer un dysfonctionnement thyroïdien latent.

#### **III-5-2-Pendant toute la durée du traitement**

Il faut effectuer :

- une surveillance biologique en mesurant les taux de TSH, de T4L et de T3L trois mois après le début de la prise d'amiodarone puis, après cette période, seul le dosage de TSH tous les six mois suffit,
- un contrôle clinique.

#### **III-5-3-Après l'arrêt du traitement**

Il est recommandé de doser le taux de la TSH 6 mois et 12 mois après l'arrêt de l'administration de l'amiodarone.

## CHAPITRE IV : CAS CLINIQUES

### IV-1-Hypothyroïdies

#### IV-1-1-Observation n° 1

Monsieur Paul F..., 66 ans, est adressé en janvier 1997, par son médecin traitant, dans le service de médecine interne B, pour la prise en charge d'une constipation opiniâtre.

Ce patient est traité depuis janvier 1996 par CORDARONE\*, à raison d'un demi comprimé par jour, cinq jours sur sept, pour une arythmie complète par fibrillation auriculaire.

A son entrée, l'examen abdominal montre une constipation sans rectorragie ni méléna. Compte tenu de la prise de CORDARONE\*, un bilan thyroïdien biologique est effectué et retrouve :

- une TSH augmentée à 34  $\mu$ U/ml (normale = 0,2 à 4  $\mu$ U/ml),
- une T4 basse à 6,3 pg/ml (normale = 8,5 à 18,7 pg/ml).

L'existence d'une hypothyroïdie est donc établie.

Le taux d'anticorps anti-thyroperoxydase est inférieur à 100.

L'échographie thyroïdienne est normale.

Face à cet état de constipation, une consultation gastro-entérologique est demandée. L'examen ne révèle aucune anormalité et un simple traitement symptomatique par IMPORTAL\*, deux sachets par jour, associé ou non à LANSOYL\*, est instauré.

En somme, ce sujet présente une hypothyroïdie périphérique sous CORDARONE\* découverte devant une constipation. Un traitement par L. THYROXINE\* est donc débuté à I goutte par jour, augmenté très progressivement à raison d'une goutte tous les 15 jours jusqu'à X gouttes. Ensuite, un relais par

LEVOTHYROX\*, 50 µg par jour, est pris. Cette opothérapie substitutive a été réalisée sans avoir arrêté le traitement par l'amiodarone et n'a entraîné aucune complication cardiovasculaire malgré la fragilité et la tendance à la tachycardie du patient.

#### **IV-1-2-Observation n° 2**

Madame Louise H..., 86 ans, est hospitalisée, dans le service de médecine interne B le 22 janvier 1998, pour altération de l'état général associée à une dyspnée et à des douleurs abdominales.

Au début du mois de janvier 1998, cette patiente a présenté un épisode d'arythmie complète par fibrillation auriculaire rapide mal supportée, avec chute tensionnelle. Après avis cardiologique, un traitement par CORDARONE\* a été instauré à raison d'un comprimé cinq jours sur sept.

Le jour de son hospitalisation, les examens effectués retrouvent :

- une altération de l'état général associant une anorexie, une asthénie, une pâleur conjonctivale avec infiltration des téguments et une hypersomnie,
- des œdèmes des membres inférieurs, sans reflux hépatojugulaire ni hépatomégalie et des bruits du cœur irréguliers,
- une anémie avec un bilan ferrique qui mettait en évidence une carence martiale,
- un ulcère hémorragique du pylore expliquant les douleurs abdominales et l'anémie,
- un goitre hétéronodulaire.

Le bilan biologique thyroïdien met en évidence une hypothyroïdie sévère caractérisée par :

- une TSH augmentée à 13,2 µU/ml (normale = 0,2 à 4 µU/ml),
- une T4 basse à 6,9 pg/ml (normale = 8,5 à 18,7 pg/ml),
- une T3 libre basse à 1,4 pg/ml (normale = 2 à 4 pg/ml).

L'échographie thyroïdienne révèle un petit nodule hypoéchogène de la portion inférieure mesurant 13 mm de diamètre.

Le dosage des anticorps antiperoxydase est inférieur à 30.

Au cours de l'hospitalisation, Madame Louise présente :

- une aggravation de son anémie nécessitant des transfusions sanguines, elles-mêmes compliquées par un épisode de décompensation cardiaque imposant un séjour dans le service de cardiologie et où il a été décidé, en accord avec les endocrinologues, de maintenir CORDARONE\* en débutant une substitution thyroïdienne et d'introduire DIGOXINE\* (1/2 comprimé par jour),
- une grande asthénie, associée à une dépression,
- des épisodes de constipation liés vraisemblablement à l'hypothyroïdie et contrôlés par l'association NORMACOL\* - DUPHALAC\*.

L'opothérapie substitutive est entreprise par L. THYROXINE\* :

- IV gouttes (20 µg) par jour durant 8 jours,
- puis V gouttes par jour durant 8 jours,
- puis augmentation d'une goutte par semaine jusqu'à XV gouttes remplacées ensuite par un comprimé de LEVOTHYROX \* 75 µg.

## **IV-2-Hyperthyroïdies**

### **IV-2-1-Observation n° 1**

Madame Marguerite C..., 91 ans, traitée pour des troubles du rythme par CORDARONE\* (1/2 comprimé par jour) et DIGOXINE\* (1/2 comprimé par jour) est hospitalisée en janvier 1997 dans le service de médecine interne B, suite à l'apparition brutale d'agitation, de troubles du comportement, de confusions et d'euphorie associés à une poussée hypertensive.

Sur le plan cardiovasculaire, les bruits de son cœur sont irréguliers, accompagnés de nombreuses extrasystoles.

L'examen endocrinien montre quelques signes d'hyperthyroïdie :

- agitation,
- thermophobie modérée,
- poids stable malgré un bon appétit.

Le bilan biologique fait dans le service met en évidence une hyperthyroïdie avec T4 à 25 pg/ml, pour une normale entre 8,5 et 18,7 pg/ml, et TSH à 0,1  $\mu$ U/ml (normale = 0,2-4).

L'échographie cervicale révèle une thyroïde normale.

Après avis cardiologique, CORDARONE\* est arrêté en raison de la découverte de cette hyperthyroïdie et un traitement par propylthiouracile (PTU) est instauré (12 comprimés par jour), avec une bonne tolérance hématologique et hépatique.

En avril 1997, cette patiente revient dans le service en consultation pour le suivi de son hyperthyroïdie à la CORDARONE\* avec thyroïde normale. Cliniquement, son état général est bon, sa nervosité a diminué et ni thermophobie, ni tremblement, ni moiteur des mains ne sont retrouvés. Le bilan biologique thyroïdien montre une persistance de l'hyperthyroïdie avec :

- une T4 augmentée à 24,83 pg/ml,
- une TSH freinée : < 0,05  $\mu$ U/ml (N = 0,2 à 4).

De plus, il s'avère que la prise de PTU (2 comprimés par jour) entraîne chez cette dame des vomissements. Par conséquent, NEO-MERCAZOLE\* est introduit à 60 mg par jour.

En Mai 1997, au cours d'une nouvelle consultation, son bilan thyroïdien révèle une amélioration avec :

- une T4 à 14 (pg/ml),
- une TSH dans la limite basse, mais dans la zone de la normale à 0,24  $\mu$ U/ml, pour une normale entre 0,2 et 4.

Son traitement par NEO-MERCAZOLE\* est donc diminué à 40 mg/jour.

En juin 1997, les taux de T4 et de TSH sont strictement normaux, avec respectivement 13,31 pg/ml et 2,72  $\mu$ U/ml.

Mais, en juillet 1997, le nouveau bilan biologique met en évidence :

- une TSH augmentée à 7,51  $\mu$ U/ml, pour une normale entre 0,2 et 4  $\mu$ U/ml.
- une T4 dans la limite de la normale à 10,75 pg/ml.

L'examen clinique ne montre pas de signe d'hypothyroïdie. Il est alors décidé de diminuer la posologie de NEO-MERCAZOLE\* à 20 mg par jour.

En septembre 1997, cette patiente revient en consultation dans le service de médecine interne B et la dose de NEO-MERCAZOLE\* est réduite à 10 mg par jour, compte tenu de l'état euthyroïdien atteint par Madame Marguerite.

#### **IV-2-2-Observation n° 2**

Monsieur Henri R..., 76 ans, est adressé en septembre 1996, par les cardiologues, dans le service de médecine interne B, pour la prise en charge d'une hyperthyroïdie à la CORDARONE\* qui était administrée depuis trois ans dans le cadre du traitement de troubles du rythme cardiaque et de cardiopathie ischémique.

A l'examen clinique, des signes d'hyperthyroïdie sont retrouvés, tels que :

- perte de poids,
- trouble du transit,
- polydipsie,
- tremblement fin des extrémités,
- tachycardie,
- amyotrophie importante,
- mains chaudes et moites.

La scintigraphie et l'échographie thyroïdiennes révèlent une thyroïde basse, avec un lobe droit mesurant 49/26 mm et un lobe gauche mesurant 51/25 mm, dont l'aspect global est hétérogène, sans lésion nodulaire individualisée.

Le dosage des hormones thyroïdiennes confirme l'hyperthyroïdie :

- une T4 > à 95 pg/ml (normale = 8,5 à 18,5 pg/ml),
- une T3 libre très augmentée à 23 pg/ml (normale = 2 à 4 pg/ml)
- une TSH hypersensible à 0,03 µU/ml (normale = 0,2 à 4 µU/ml).

Le taux d'anticorps anti-récepteurs à la TSH est dans la zone de la normale à 5,2 µU/ml (N = 0-15).

Le taux d'anticorps anti-thyroperoxydase est inférieur à 100.

Sur l'électrocardiogramme, apparaît une arythmie complète par fibrillation auriculaire.

Face à cette situation, un traitement par propylthiouracile (PTU) est entrepris à raison de 4 comprimés matin, midi et soir sous surveillance hématologique. CORDARONE\* a été arrêté.

En novembre 1996, ce patient revient dans le service en consultation pour le suivi de son hyperthyroïdie grave à la CORDARONE\*. Il est constaté :

- une perte de poids de 3 kg par rapport à la précédente hospitalisation, avec une amélioration de l'appétit,
- une perturbation du sommeil,
- des troubles de la mémoire et du comportement,
- des tremblements fins des extrémités,
- une reprise de la marche avec reprise de la force musculaire.

Le rythme reste toujours en fibrillation auriculaire. Dans ce contexte d'hyperthyroïdie résistante au traitement classique par antithyroïdiens de synthèse à la posologie maximale, une corticothérapie est donc associée transitoirement à forte dose, entre 1,2 et 1,5 mg/kg. Ainsi, CORTANCYL\* est instauré à raison de 70 mg par jour pendant un mois, réparti en trois prises, 30 mg le matin et 20 mg à midi et le soir, puis la posologie est diminuée à 60 mg par jour pendant 15 jours et à 50 mg les 15 jours suivants. La posologie de propylthiouracile est réduite à 9 comprimés par jour.

Au bout d'un mois de traitement, une amélioration clinique apparaît avec une restauration du sommeil, une normalisation de la soif et du transit, une prise de poids de 3 kg, une reprise nette de l'activité physique et des tremblements atténués. Cependant, le bilan biologique retrouve toujours une hyperthyroïdie marquée avec T4 libre à 2 fois et demi la normale et TSH toujours freinée. Mais, T3 libre semble se normaliser, ce qui laisse penser que cette hyperthyroïdie est en bonne voie de contrôle.

L'association anti-thyroïdiens de synthèse et CORTANCYL\* est continuée, à raison de :

- 9 comprimés de PTU par jour,
- 40 mg de corticoïde pendant 15 jours suivis de 30 mg durant 1 semaine et de 20 mg les 7 jours suivants.

A cette dernière posologie, un comprimé d'hydrocortisone 10 mg est introduit systématiquement le matin afin de ne pas risquer une décompensation surrénalienne en parallèle à la diminution des corticoïdes de synthèse.

A l'issue de la consultation du mois de janvier 1997, les examens montrent un patient euthyroïdien sur le plan clinique et quasiment sur le plan biologique puisque T4 libre s'est normalisée. Seule, TSH reste freinée, indiquant la persistance de l'hyperthyroïdie par saturation iodée. La corticothérapie terminée, le propylthiouracile est prolongé à la dose de 6 comprimés par jour pendant 2 mois suivi de 4 comprimés par jour par la suite.

Un bilan thyroïdien, réalisé en mars 1997, révèle une T4 augmentée à 22 pg/ml (normale = 5,7 à 18,7) et une TSH freinée (< à 0,03). Ainsi, le PTU est réaugmenté à 6 comprimés par jour.

Mais, au bout de deux mois de traitement, l'hormonosynthèse thyroïdienne est totalement bloquée sous anti-thyroïdien de synthèse (T4 basse à 3,1 pmol/l et TSH très augmentée à 75  $\mu$ U/ml) ce qui impose son arrêt. Alors, Monsieur Henri est réhospitalisé dans le service de médecine interne B pour la prise en charge de son hypothyroïdie.

A l'examen, quelques signes évocateurs sont retrouvés :

- asthénie,
- prise de poids,
- frilosité,
- troubles de la concentration,
- petite dépilation des sourcils et au niveau des membres inférieurs,
- crampes,
- dyslipidémie avec triglycérides augmentés à 3,15 g et cholestérol total à 3,30 g,
- bradycardie.

Un traitement par L. THYROXINE\* est donc débuté à la posologie de IV gouttes (soit 20 µg), augmentée progressivement jusqu'à 50 µg par jour, soit un comprimé de LEVOTHYROX\* par jour.

En septembre 1997, l'état de ce patient est bien stabilisé puisqu'il est en euthyroïdie clinique et biologique.

#### **IV-2-3-Observation n° 3**

Madame Adrienne B..., 92 ans, est hospitalisée en août 1996, dans le service de médecine interne B, pour prise en charge d'une hyperthyroïdie, en rapport avec un goitre multi-hétéro-nodulaire, déstabilisée par l'administration de 6 comprimés de CORDARONE\* dans le cadre d'une décompensation cardiaque globale sur arythmie complète par fibrillation auriculaire survenue en mai 1996 et traitée par la suite par la digitaline.

La palpation cervicale révèle une thyroïde plongeante augmentée de volume.

L'échographie et la scintigraphie thyroïdiennes montrent un goitre multi-hétéro-nodulaire bilatéral, plongeant.

Le bilan thyroïdien confirme l'existence d'une hyperthyroïdie biologique :

- T4 à 31 pg/ml (normale = 8,5 à 18,7 pg/ml),
- TSH < 0,03 µU/ml (normale = 0,2 à 4).

Durant l'hospitalisation, un traitement par propylthiouracile est mis en route à la dose de 9 comprimés par jour, sous surveillance hématologique.

A sa sortie, le contrôle thyroïdien retrouve une T4 à 23 pg/ml et toujours une TSH < 0,03 µU/ml et l'anti-thyroïdien de synthèse utilisé est remplacé par un autre, NEO-MERCAZOLE\* 20 mg, 2 comprimés le matin.

En décembre 1996, cette patiente, mise sous 6 comprimés par jour de BASDÈNE\* par son médecin traitant, vient dans le service en consultation pour le suivi de son hyperthyroïdie sur goitre multinodulaire.

A l'examen clinique, seuls de discrets tremblements des extrémités sont retrouvés.

Le bilan biologique thyroïdien révèle une légère amélioration :

- TSH à 0,26 µU/ml,
- FT4 normale à 17 pg/ml.

L'antithyroïdien de synthèse est poursuivi à la même dose. Un traitement par l'iode radio-actif est programmé ultérieurement mais il nécessitera l'arrêt du BASDENE\* une semaine avant.

Ainsi, en janvier 1997, Madame Adrienne est hospitalisée pour subir une irathérapie avec 20 mCi d'iode 131.

Une FT4 normalisée à 18,6 pg/ml et une TSH à 0,10 µU/ml sont retrouvées.

La scintigraphie met en évidence une formation nodulaire chaude, d'une part à la partie moyenne du lobe thyroïdien gauche et, d'autre, part au niveau supérieur droit.

Cette patiente bénéficie d'une courbe de fixation de l'iode 123, ce qui permet d'évaluer une faible fixation :

- à 3 h : 10 %,
- à 6 h : 13 %,
- à 24 h : 22 %,
- à 48 h : 22 %.

Après cette prise d'iode 131, le traitement par BASDÈNE\* est repris à 3 comprimés par jour, pendant un mois.

En avril 1997, survient un nouvel épisode de décompensation cardiaque accompagné d'une dyspnée de repos, d'une gêne cervicale avec une notion de dysphagie, d'un syndrome anxio-dépressif, d'une tendance anorexique et de plusieurs épisodes diarrhéiques. A l'électrocardiogramme, une tendance à la tachyarythmie est toujours présente.

Sur le plan biologique, un taux de TSH effondré à 0,05  $\mu$ U/ml avec une T4 limite haute est retrouvé.

Les décisions qui en découlent sont :

- un traitement par NEO-MERCAZOLE\* 20 mg : 2 comprimés par jour,
- un renforcement du traitement digitalo-diurétique,
- une future irathérapie avec une prise de 20 mCi d'iode 131, vu car une intervention chirurgicale pour ce volumineux goitre ne peut malheureusement pas être envisagée.

Mais en juin 1997, un mois avant l'administration d'iode radio-actif, cette patiente est à nouveau hospitalisée. Cliniquement, elle présente une asthénie persistante avec des troubles du sommeil, une polypnée de repos superficielle, une dyspnée d'effort, une constipation, une frilosité modérée et quelques crampes.

Le bilan retrouve :

- une numération et formule sanguine et un taux de plaquettes normaux,
- une T4 limite basse à 8,8 pg/ml (normale = 8,5 à 18,7 pg/ml),
- une TSH normale,
- une digitoxinémie dans les zones thérapeutiques, à 19 nmol/l.

Il est décidé d'arrêter le traitement par NEO-MERCAZOLE\*.

En août 1997, elle revient en consultation et il est constaté qu'après toutes ces complications, son état s'est légèrement amélioré. Elle a meilleur appétit.

Le taux de T4 est égal à 9,93 pg/ml.

Aucun autre traitement n'est envisagé en ce qui concerne la thyroïde.

#### **IV-3-Discussion**

De cette étude sur cinq cas de dysthyroïdies sous CORDARONE\*, nous pouvons mettre en évidence certaines caractéristiques rejoignant les données de la littérature.

\* La survenue d'hypothyroïdie est plus précoce que celle d'hyperthyroïdie : respectivement 1 an et 3 ans.

\* Chez les malades qui ont un antécédent thyroïdien (goitre), le délai d'aggravation de la dysthyroïdie après la prise d'amiodarone est bref (15 jours dans le cas de l'hypothyroïdie de Louise H... et 3 mois dans le cas de l'hyperthyroïdie de Adrienne B...). Cet élément nous montre que si les examens préliminaires avaient été réalisés avant la prescription d'amiodarone, la survenue de dysthyroïdies aurait pu être ainsi évitée.

\* La prise unique de 6 comprimés de CORDARONE\* peut suffire à déstabiliser une hyperthyroïdie (cas d'Adrienne B...).

\* Lorsque l'hyperthyroïdie apparaît longtemps après le début du traitement, il s'agit d'une hyperthyroïdie survenant sur une glande normale.

\* Le dosage hormonal représente toujours un élément capital dans le diagnostic de ces dysthyroïdies, en particulier dans les deux cas d'hypothyroïdies où les signes cliniques sont peu évocateurs.

\* En ce qui concerne les posologies, même avec des doses d'entretien accompagnées de fenêtres thérapeutiques (de deux jours), les dysthyroïdies peuvent survenir.

## CONCLUSION

L'amiodarone, molécule riche en iode, peut donc être responsable de dysthyroïdies (hypothyroïdie et hyperthyroïdie), non seulement par l'effet de la surcharge iodée mais aussi par un effet cytotoxique thyroïdien qui lui est propre.

Malheureusement, il s'avère bien difficile de prévoir un délai de survenue d'une dysthyroïdie chez un patient traité par l'amiodarone. Elle peut en effet être dévoilée dès le début du traitement, en cas de pathologie sous-jacente, ou apparaître après plusieurs mois ou plusieurs années. De plus, l'absence de corrélation dose/effet rend compte que cette complication n'est pas du tout prévisible.

Le prescripteur et le pharmacien doivent toujours être attentifs à la survenue du moindre signe, d'autant plus que cette molécule n'est point dénuée d'autres effets secondaires.

En particulier, il est recommandé de conseiller aux patients de ne pas s'exposer au soleil ou de s'en protéger durant toute la période de prise de l'amiodarone.

L'amiodarone doit être utilisée de façon judicieuse en respectant le mode d'emploi et les précautions recommandées. Mais il arrive parfois que cette molécule soit prescrite dans des situations d'urgence, ainsi les examens préliminaires ne sont pas effectués. Le problème, c'est d'éviter les dysthyroïdies là où on sait qu'elles sont prévisibles.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- LEGER J.F.  
Structure et physiologie thyroïdiennes.  
Encyclopédie Médicale Chirurgicale ; 1991 : 10002 B<sup>10</sup>.
- 2- HEITZ C., LUSTIG C., PETER P., BERETZ L.  
Dysthyroïdies par surcharge iodée d'origine médicamenteuse.  
J. Pharm. Clin. ; 1990 : 213-220.
- 3- SCHLIENGER J.L., WÉMEAU J.L et MALINSKY M.  
Exploration des dysfonctions thyroïdiennes liées à l'iode.  
Médecine Nucléaire ; 1993, 106 : 788-797.
- 4- SINGH B.N., PHILL B.,  
Historical development and pharmacologic profile.  
An. Heart. Journal ; 1983, 106 : 788-797.
- 5- PUECH P.  
Amiodarone : un antiarythmique ubiquiste.  
Revue du Praticien ; 1990, 40 (24) : 2240-2246.
- 6- FREEDMAN M., SOMBERG J.C.  
Pharmacology and pharmacokinetics of amiodarone.  
J. Clin. Pharmacology ; 1991, 31 : 1061-1069.
- 7- DOLLERY and al.  
Chlorhydrate d'amiodarone.  
Drugs therapeutic ; 1991, Volume I : A90.
- 8- Dictionnaire VIDAL, Editions du VIDAL, 1999.

- 9- PODRID P.J.  
Amiodarone : Reevaluation of an old drug.  
Ann. Intern. Med.; 1995, 122 : 689-700.
  
- 10- GRAND A., FERRY M.  
Le chlorhydrate d'amiodarone.  
Les médicaments cardiologiques et les sujets âgés, Medsi/Mc Graw-Hill ;  
1989 : 140-151.
  
- 11- HOLT D.W., TUCKER G.T., JACKSON P.A., STOREY G.  
Amiodarone pharmacokinetics.  
Am. Heart. Journal ; 1983, 106 : 840-845.
  
- 12- ESCOURBET B. et ses collaborateurs.  
Effet anti-arythmique de l'amiodarone dans les 24 heures suivant une dose de  
charge orale unique.  
Arch. Mal. Coeur ; 78ème année 1985, n° 7 : 1046-1052.
  
- 13- PERRET G., YIN Y.L., NICOLAS R., PUSSARD E., VASSY R., UZZAN B. and al.  
Amiodarone decreases cardiac beta-adrenoceptors through an antagonistic  
effect on 3,5,3',triiodothyronine.  
J. Cardiovasc. Pharmacol.; 1992, 19 : 473-478.
  
- 14- LIBERSA C., CARNON J.  
Médicaments anti-arythmiques.  
Médicaments en pathologie cardiovasculaire, 2ème édition ; 1991 : 114-160.
  
- 15- VARIN J., PELISSIER C., LEGENDRE M., DELORME G., DUBOURG O.,  
WEISS P. et BOURDARIAS J.P.  
Effet anti-angineux de l'amiodarone.  
Arch. Mal. Coeur ; 1990, 83 : 1467-1473.

- 16- DOVAL H.C., NUL D.R., GRANCELLI H.O. et al.  
Etude randomisée de l'amiodarone à faible dose dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive sévère.  
Lancet ; 1994, 344 : 493-498.
- 17- JULIAN D.G., CAMM A.J., FRANGIN G., JANSE M.J., MUNOZ A., SCHWARTZ P.J., SIMON P.  
Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infraction : EMIAT.  
The Lancet ; saturday 8 March 1997, Vol. 39, n° 9053 : 667-674.
- 18- Documentation Laboratoire SANOFI, 1997.
- 19- WILSON J.S. and PODRID P.J.  
Side effects from amiodarone.  
Am. Heart. J. ; 1991, (1 pt 1) : 158-171.
- 20- PLOMP T.A., VULSMAT T., De VIJLDER J.J.  
Use of amiodarone during pregnancy.  
Eur. J. Obstet. Gyn. R. B. ; 1992, 43 : 201-207.
- 21- BOSCH X., BERNADICH O.  
Acute pancreatitis during treatment with amiodarone.  
Lancet ; 1997, Vol. 350 : 1300.
- 22- BOSSER G., MARCON F., LETHOR J.P., WORMS A.M.  
Efficacité et tolérance au long cours de l'amiodarone chez l'enfant.  
Arch. Mal. Cœur ; 1995, 88 : 731-736.
- 23- KISHORE J., HARJ A.I., Angelo A. LICATA  
Effects of amiodarone on thyroid function.  
Ann. Intern. Med. ; 1997, 126 : 63-73.

- 24- CARON P.  
Effets de l'amiodarone sur la fonction thyroïdienne.  
Presse Médicale ; 1995 ; 24, n° 37 : 1747-1751.
- 25- FIGGE H., FIGGE J.  
The effect of amiodarone on thyroid hormone function : a review of the  
physiology and clinical manifestations.  
J. Clin. Pharmacol. ; 1990, 30 : 588-595.
- 26- WEMEAU J.L. et ses collaborateurs  
Mécanismes des dysfonctions thyroïdiennes liées à l'amidoarone.  
Implications sur leur pronostic et les choix thérapeutiques.  
Rev. Franç. Endocrinol. Clin. ; 1995, 36, 4-5 : 121-133.
- 27- SCHLIENGER J.L., KALTENBACH G., SAPIN R., GASSER F., ROUL G.,  
OFFNER M.  
Effets de l'amiodarone sur le profil hormonal thyroïdien.  
Actualisation à propos de nouvelles méthodes de dosage.  
Ann. Endocrin. ; 1994, 55 : 33-38.
- 28- HOLT D.W. and al.  
Amiodarone and thyroid function : clinical implications during antiarhythmic  
therapy.  
Am. Heart. Journal ; 1983, 106 : 857-869.
- 29- IERVASI G. and al.  
Acute effects of amiodarone administration on thyroid function in patients  
with cardiac arrhythmia.  
Journal of Clinical Endocrinology an Metabolism ; 1997, vol. 82, n° 1 : 275-280.
- 30- MARTINO E., SAFRAN M., AGHINI-LOMBARDI F. and al.  
Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic  
amiodarone therapy.  
Ann. Intern. Med. ; 1984, 101 : 28-34.

- 31- MARTINO E. and al.  
Amiodarone iodine induced hypothyroidism : risk factor and follow up in 28 cases.  
Clin. Endocrinol. Oxf. ; 1987, 26 (2), : 227-237.
- 32- TRIP D. and al.  
Incidence, predictability and pathogenesis of amiodarone induced thyrotoxicosis and hypothyroidism.  
Am. J. Med. ; 1991, 91 : 507-511.
- 33- WEMEAU J.L. et ses collaborateurs  
Dysfonctions thyroïdiennes et amiodarone : étude prospective chez 116 sujets.  
Ann. Endocrinol. ; 1991, 52 : 217.
- 34- MARTINO E. and al.  
Enhanced susceptibility to amiodarone induced hypothyroidism in patients with thyroïd autoimmune disease.  
Arch. Inter. Med. ; 1994, 154 : 2722-2726.
- 35- WEMEAU J.L. et ses collaborateurs  
Le perchlorate de potassium dans l'exploration et le traitement des maladies thyroïdiennes.  
Rev. Franç. Endocrinol. Clin. ; 1991, 32, 4-5 : 165-174.
- 36- SCHLIENGER J.L., GRUNENBERGER F., PARDIGNAC A., GOICHOT B.,  
SAPIN R.  
Amiodarone et fonction thyroïdienne.  
J. Med. Strasbourg ; 1995, 26 (10-11) : 232-235.
- 37- CHIOVATO L. and al.  
Studies on the in vitro cytotoxic effect of amiodarone .  
Endocrinology ; 1994, 134, n° 5 : 2277-2282.

- 38- BEDDOWS S.A., PAGE S.R., TAYLOR A.H., Mc NERNEY R., WHITLE Y., JOHNSTONE A.P., NUSSEY S.S.  
Cytotoxic effects of amiodarone and desethylamiodarone on human thyrocytes.  
Biochem. Pharmacol. ; 1989, 38 : 4397-4403.
- 39- ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX F., TEISSIER M.P., HUC M.C.  
Hypothyroïdies acquises de l'adulte.  
Encycl. Med. Chir. ; 1991, 10005 B<sup>10</sup>.
- 40- Van DAM E.W., PRUMMEL M.F., WIERSINGA W.M., NIKKEL S.  
Treatment of amiodarone induced hypothyroidism with potassium perchlorate.  
Neth. J. Med. ; 1993, 42 : 21-4.
- 41- HARJAI K.J., LICATA A.A.  
Amiodarone induced hyperthyroidism : a case series and brief review of litterature.  
Pacing. Clin. Electrophysiol. ; 1996, 19 : 1548-1554.
- 42- PAINVIN I., DUPUIS J.M., VICTOR J., ROHMER V., RONCERAY J., TADEI A.  
Intérêt de la thyroïdectomie dans les hyperthyroïdies induites par l'amiodarone.  
Arch. Mal. Cœur Vais., 1996, 89, n° 4 : 445-449.
- 43- MALINSKY M. et ses collaborateurs  
Eléments prédictifs de la survenue ou de l'aggravation d'une thyroxicose sous traitement par amiodarone : étude de 115 cas.  
Ann. Endocrinol., 1995, 56 : 277 A.
- 44- BARTALENA L. and al.  
Serum interleukin-6 in amiodarone-induced thyrotoxicosis.  
J. Clin. Endoc. Metab. ; 1994, 78, n° 2 : 423-427.

- 45- BASTOS H. and al.  
Long term amiodarone therapy and antithyroid antibodies.  
Am. J. Cardiol. ; 1992 April, Vol. 69, n° 9 : 871-872.
- 46- DELEPINE P.  
Traitement des hyperthyroïdies induites par l'amiodarone.  
Bulletin d'information du Médicament et de Pharmacovigilance, 1997, n° 74.
- 47- THOMAS S.L., LECLERE J., GENTON P., HARTEMAN N.  
Les antithyroïdiens de synthèse.  
Concours Médical ; 1985, 107 (7) : 627-636.
- 48- DAVIES P.H., FRANKLYN J.A., SHEPPARD M.C.  
Treatment of amiodarone induced thyrotoxicosis with carbimazole alone and continuation of amiodarone.  
Brit. Med. J., 1992, 305 : 224-225.
- 49- NAVES L. et ses collaborateurs.  
Perchlorate de potassium dans le traitement de l'hyperthyroïdie avec surcharge iodée.  
Ann. Endocrinol. ; 1995, 56, 277 A.
- 50- REICHERT L.J.M., DE ROOY H.A.  
Treatment of amiodarone induced hyperthyroidism with potassium perchlorate and methimazole during amiodarone treatment.  
Brit. Med. J., 1989 : 10 June, 298 : 1547-8.
- 51- SIMON C. et ses collaborateurs.  
Efficacité de la dexaméthasone dans le traitement de l'hyperthyroïdie à l'amiodarone.  
Presse Médicale, 1984, 13, n° 45 : 2767.

- 52- BROUSOLE C. and al.  
Rapid effectiveness of prednisone and thionamides combined and therapy in severe amiodarone iodine induced thyrotoxicosis : comparison of two group of patient with apparently normal thyroid gland.  
J. Endocrinol. Invest., 1989, 12 : 37-42.
- 53- DICKSTEIN G. and al.  
Lithium treatment in amiodarone-induced thyrotoxicosis.  
Am. J. Med. ; 1997, 102 : 454-458.
- 54- LUTON P. et ses collaborateurs  
Traitement médical des hyperthyroïdies.  
Encyclopédie Médicale Chirurgicale, 1984n 10003 A<sup>40</sup>.
- 55- FRANKLYN J.A.  
The management of hyperthyroidism.  
New Engl. J.Med., 1994, 330 : 1731-1738.
- 56- BARTELENA L. and al.  
Treatment of amiodarone induced thyrotoxicosis, a difficult challenges : results of a prospective study.  
J. Clin. Endocrinol. Metab. ; 1996, 81, n° 8 : 2930-2933.

## TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION .....	p 9
CHAPITRE I : LA THYROÏDE .....	p 10
I-1-Rappels de physiologie	
I-1-1-Métabolisme de l'iode et biosynthèse des hormones thyroïdiennes .....	p 10
I-1-2-Sécrétion des hormones thyroïdiennes .....	p 11
I-1-3-Transport des hormones thyroïdiennes .....	p 12
I-1-4-Catabolisme des hormones thyroïdiennes .....	p 12
I-1-5-Régulation de la fonction thyroïdienne .....	p 12
I-2-Mécanismes permettant l'adaptation de la thyroïde à une surcharge en iode .....	p 14
I-2-1-Au niveau de la synthèse hormonale thyroïdienne .....	p 14
I-2-2-Au niveau de la sécrétion hormonale thyroïdienne .....	p 15
I-3-Les facteurs de surcharge iodée .....	p 15
I-3-1-D'origine alimentaire .....	p 15
I-3-2-D'origine diverse .....	p 15
I-3-3-D'origine médicamenteuse .....	p 16
I-3-3-1-Médicaments dont le produit actif contient de l'iode .....	p 16
I-3-3-2-Médicaments où l'iode ne se trouve pas dans le principe actif .....	p 19

<b>CHAPITRE II : LE CHLORHYDRATE D'AMIODARONE</b> .....	p 20
II-1-Historique .....	p 20
II-2-Structure chimique .....	p 21
II-3-Propriétés physicochimiques .....	p 22
II-4-Pharmacocinétique .....	p 23
II-4-1-Absorption .....	p 23
II-4-2-Liaisons protéiques.....	p 23
II-4-3-Distribution .....	p 23
II-4-4-Métabolisation .....	p 24
II-4-5-Elimination .....	p 26
II-5-Mécanismes d'action .....	p 27
II-5-1-Propriétés électrophysiologiques .....	p 27
II-5-2-Répercussions electrocardiographiques .....	p 28
II-5-3-Effets hémodynamiques .....	p 29
II-6-Indications .....	p 29
II-6-1-Troubles du rythme .....	p 29
II-6-1-1-Par voie orale .....	p 29
II-6-1-2-Par voie veineuse .....	p 30
II-6-2-Maladie coronarienne .....	p 30
II-6-3-Cas particulier : la mort subite .....	p 30
II-7-Posologies .....	p 31
II-7-1-Par voie orale .....	p 31
II-7-2-Par voie veineuse .....	p 32
II-8-Contre-indications .....	p 33
II-8-1-Contre-indication absolues .....	p 33
II-8-2-Contre-indications relatives .....	p 33

II-9-Interactions médicamenteuses .....	p 33
II-9-1-Associations contre-indiquées .....	p 34
II-9-1-1-Médicaments non anti-arythmiques donnant des torsades de pointes .....	p 34
II-9-1-2-Anti-arythmiques de classe Ia (quinidine, disopyramide) ; sotalol (SOTALEX*) .....	p 34
II-9-2-Associations déconseillées .....	p 34
II-9-2-1-Médicaments hypokaliémiants .....	p 34
II-9-2-2-Bêta-bloquants, inhibiteurs calciques.....	p 35
II-9-3-Associations nécessitant des précautions d'emploi .....	p 35
II-9-3-1-Autres anti-arythmiques .....	p 35
II-9-3-2-Digitaliques .....	p 35
II-9-3-3-Warfarine .....	p 36
II-9-3-4-Anesthésiques généraux .....	p 36
II-9-3-5-Phénytoïne .....	p 36
 II-10-Grossesse et allaitement .....	 p 37
II-10-1-Grossesse .....	p 37
II-10-2-Allaitement .....	p 38
 II-11-Effets indésirables .....	 p 38
II-11-1-Les altérations oculaires .....	p 39
II-11-2-Les effets dermatologiques .....	p 39
II-11-3-Les manifestations thyroïdiennes .....	p 39
II-11-4-Les atteintes pulmonaires .....	p 40
II-11-5-Les effets secondaires cardiaques .....	p 40
II-11-6-Les troubles hépatiques .....	p 40
II-11-7-Les atteintes neurologiques .....	p 41
II-11-8-Les manifestations gastro-intestinales .....	p 41
II-11-9-Les effets divers .....	p 41
 II-12-Précautions d'emploi .....	 p 42

<b>CHAPITRE III : LES DYSFONCTIONNEMENTS THYROÏDIENS</b> .....	p 43
III-1-Rapport entre amiodarone et thyroïde .....	p 43
III-1-1-Teneur en iode .....	p 43
III-1-2-Analogie structurale avec les hormones thyroïdiennes ...	p 43
III-1-3-Conséquences .....	p 44
III-1-3-1-Au niveau de l'hypophyse thyrotrope .....	p 45
III-1-3-2-Au niveau de la thyroïde .....	p 45
III-1-3-3-Sur le métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes .....	p 46
III-1-3-4-Sur l'activité des cellules périphériques .....	p 46
III-2-Profil hormonal chez les patients euthyroïdiens sous amiodarone .....	p 47
III-3-Hypothyroïdie sous amiodarone .....	p 49
III-3-1-Prévalence .....	p 49
III-3-2-Diagnostic .....	p 51
III-3-2-1-Clinique .....	p 51
III-3-2-2-Hormonal .....	p 51
III-3-2-3-Scintigraphie .....	p 52
III-3-3-Physiopathologie .....	p 52
III-3-4-Evolution et traitements .....	p 53
III-3-4-1-Evolution .....	p 53
III-3-4-2-Traitements .....	p 54
III-3-4-2-1-L'opothérapie substitutive .....	p 54
III-3-4-2-2-Le perchlorate de potassium (KClO <sub>4</sub> ) .....	p 55
III-4-Hyperthyroïdies sous amiodarone .....	p 56
III-4-1-Fréquence .....	p 56
III-4-2-Diagnostic .....	p 58
III-4-2-1-Clinique .....	p 58

III-4-2-2-Hormonal .....	p 59
III-4-2-3-Morphologique .....	p 59
III-4-3-Physiopathologie .....	p 60
III-4-3-1-Mécanisme fonctionnel ou métabolique .....	p 60
III-4-3-2-Mécanisme lésionnel ou toxique .....	p 60
III-4-3-3-Mécanisme immunologique .....	p 61
III-4-4-Evolution et traitements .....	p 61
III-4-4-1-Thérapeutiques disponibles dans le traitement des hyperthyroïdies secondaires à la prise d'amiodarone .....	p 63
III-4-4-1-1-Les anti-thyroïdiens de synthèse .....	p 64
III-4-4-1-2-Le perchlorate de potassium (KClO <sub>4</sub> ) .....	p 66
III-4-4-1-3-Les glucocorticoïdes .....	p 67
III-4-4-1-4-Le lithium .....	p 68
III-4-4-1-5-L'iode .....	p 69
III-4-4-1-6-La thyroïdectomie totale .....	p 70
III-4-4-2-Proposition de la prise en charge des hyperthyroïdies induites par l'amiodarone .....	p 71
III-5-Conduite à tenir en cas d'instauration d'un traitement par l'amiodarone .....	p 73
III-5-1-Avant la mise en route du traitement .....	p 73
III-5-2-Pendant toute la durée du traitement .....	p 73
III-5-3-Après l'arrêt du traitement .....	p 73

<b>CHAPITRE IV : CAS CLINIQUES</b> .....	p 74
IV-1-Hypothyroïdies .....	p 74
IV-1-1-Observation n° 1 .....	p 74
IV-1-2-Observation n° 2 .....	p 75
IV-2-Hyperthyroïdies .....	p 76
IV-2-1-Observation n° 1 .....	p 76
IV-2-2-Observation n° 2 .....	p 78
IV-2-3-Observation n° 3 .....	p 81
IV-3-Discussion .....	p 84
<b>CONCLUSION</b> .....	p 86
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	p 87

BON A IMPRIMER N° 320

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

---

NARDOUX (Fabienne). — Les dysfonctionnements thyroïdiens induits par l'amiodarone. — 100 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 1999).

---

**RESUME :**

L'amiodarone, initialement utilisée comme vasodilatateur dans le traitement de la maladie coronaire, est très vite apparue comme un anti-arythmique efficace mais non dénué d'effets secondaires, en particulier sur la fonction thyroïdienne. Nous avons effectué une revue de la littérature et nous avons étudié cinq cas de dysthyroïdies.

Cette thèse montre que ces dysfonctionnements thyroïdiens liés à la prise d'amiodarone sont explicables par les caractéristiques pharmacologiques et pharmacocinétiques de la molécule et par l'état thyroïdien préalable à la prescription. Mais la fréquence de ces complications thyroïdiennes justifie une évaluation préthérapeutique de la fonction thyroïdienne ainsi qu'une surveillance systématique pendant et après le traitement. De plus, ce travail expose de nouvelles attitudes thérapeutiques proposées en réponse à une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques responsables de ces dysthyroïdies.

---

**MOTS CLES :**

- Amiodarone.
- Dysthyroïdies.

---

**JURY :** Président : Monsieur BUXERAUD Jacques, Professeur.  
Juges : Monsieur COMBY Francis, Maître de Conférences.  
Madame BOYER-GOURINAT Martine, Docteur en Pharmacie.  
Monsieur ROGER Georges, Docteur en Pharmacie.

---