

Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche
Scientifique

République du Mali

Un Peuple-Un But- Une Foi

Université des Sciences, des Techniques et
des Technologies de Bamako
Faculté de Pharmacie



THESE

**ETUDE DE L'IMPACT DU TRAITEMENT PAR L'AMIODARONE
SUR LES HORMONES THYROIDIENNES AU COURS DES
MALADIES CARDIOVASCULAIRES AU CHU MERE-ENFANT LE
« LUXEMBOURG »**

Présentée et soutenue publiquement le 21/01/2020 Devant la
Faculté de Pharmacie

Par : Mme Salimata DEMBELE

Pour obtenir le grade de
Docteur en Pharmacie (diplôme d'Etat)

JURY

Président du jury : Pr DIARRA MAMADOU .BACARY
Membres du jury: Dr COULIBALY DJIBRIL .MAMADOU
Membres du jury: Dr COULIBALY SEYDOU .SASSOU
Co-directeur: Dr MAIGA ASMAOU KEITA
Directeur de thèse : Pr CISSE BAKARY

DEDICACE
ET
REMERCIEMENTS

Je dédie ce travail :

A ALLAH, le tout puissant, le clément et le miséricordieux ;

Par ta bonté et ta grâce tu m'as assistée et m'as permis de mener à bien ce travail;

Tu as toujours guidé mes pas. «Nous n'avons de savoir que ce que tu nous as appris. Certes c'est Toi l'Omniscient, le Sage» Coran S2 verset 32

Donne-moi la force, la volonté et l'occasion d'élargir de plus en plus mes connaissances.

Au Prophète Mohamed: paix et salut à son âme.

A la mémoire de mon père Dramane Dembélé : arraché tôt à notre affection.

Si je suis réellement fière d'une chose aujourd'hui, c'est sans doute l'éducation de base que tu m'as donnée. Aba tu continues à nous manquer. Que

Dieu t'accueille dans son paradis. Repose en paix.

A ma mère Fatoumata Diarra :

Toi ma mère, Sur ton dos, tu as tout subi pour nous. Ce couronnement n'aurait jamais vu le jour si tu n'avais été aussi présente et déterminée. Ta tolérance, ton sens du respect et du pardon font de toi une mère exceptionnelle, ton affection et ton amour de mère ne nous ont jamais fait défaut. Tout au long de mon parcours, j'ai été couverte par tes bénédictions. Que Dieu te donne une santé de fer tant souhaitée et longévité.

A mon oncle Hamadoun Alatji Sidibé : Vos principaux soucis ont toujours été ma réussite et mon bonheur pour lesquels vous avez consenti des sacrifices énormes.

Par le soutien moral et matériel que vous m'aviez apporté au cours de ces longues années d'études ; vous avez fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Je vous demande pardon pour les soucis et la fatigue que je vous ai causés.

Que Dieu vous garde encore longtemps auprès de moi afin que vous puissiez goûter aux fruits de votre dur labeur

A ma seconde mère Fatoumata Dicko : Infatigable et compréhensive, tu étais

toujours présente lors de mes moments de peine et de joie. Que puis-je faire Maman pour te remercier pour tous les efforts fournis pour notre éducation, pour nous avoir inculqué l'honnêteté ; le courage et le respect de la personne humaine. Je ne peux que prier le bon Dieu pour qu'il t'accorde une santé de fer tant souhaitée et longévité. Ce travail est le tien.

A Dr Sidibé Alatji :

Homme de grande rigueur, tu as été plus qu'un frère pour moi c'est toi qui a compris très tôt que je pourrais faire la faculté de pharmacie et y réussir. Tu as pu me convaincre d'aller dans cette école. Sans toi peut être ce jour n'aurait jamais eu lieu. Ce travail est le fruit de tous les efforts que tu as consenti pour le bon déroulement de mes études. Trouve dans ce travail, l'expression de ma profonde gratitude.

A mon mari M. Ousmane Haidara :

Par ta présence assidue à mes côtés, tu m'as aidé à surmonter de nombreuses difficultés. Tu es mon mari, mon ami, mon confident, mon admirateur, ma joie, ma vie, mon amour, Bref, tu as su combler toutes mes attentes. Merci infiniment.

A mes enfants Fanta et Aïssata Badiallo.

A Mme Diarra Fatoumata Diallo.

A Tiembal Sidibé et Kaou Sidibé : merci pour votre soutien.

A Dramane Koné.

A mes frères et sœurs : gardons l'esprit de la cohésion familiale et le sens du devoir que les parents nous ont appris. Avançons ensemble dans l'union.

Merci pour l'amour, le soutien et la confiance que vous m'avez témoignés.

Que Dieu renforce les liens d'amour et de fraternité qui nous unissent.

Je vous aime.

A toutes mes cousin et cousine.

A toute la famille Sidibé et Haidara : Vous avez toujours accordé un intérêt particulier à ma personne et à tout ce qui me concerne, soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

A feu Aïssata Ba Diallo Tounkara;

A feu Nassou Dembélé ;

Chers regrettés les mots ne sauraient exprimer toute ma gratitude. Que ce travail soit un grand hommage que je rends à votre mémoire.

Au Dr Coulibaly Djibril Mamadou et Dr Maïga Asmao Keita : ce travail est le fruit de votre disponibilité et de votre savoir-faire. Vous êtes un exemple à suivre. Merci infiniment.

Au Dr Coulibaly Seydou S :

Les mots me manquent pour vous remercier, vous êtes quelqu'un d'exceptionnel. Plus qu'un encadreur vous avez été un frère pour moi. Les deux années passées ensemble ont été très riches et très productives. Merci de votre aide, de vos conseils et encouragements. Puisse Dieu vous donner une vie longue et comblée de bonheur.

Au Pr Benoit Y Koumaré et son équipe.

A Dr Bagayoko Daouda.

A M. Kanté Ladj.

A tous les cardiologues, les internes et les infirmiers de la cardiologie de l'hôpital mère enfant

A tout le personnel : de la cardiologie de l'hôpital mère enfant.

Au major Dramane Marigo et au chef de service Mme Touré Adama : du service laboratoire de CHUME « Le Luxembourg » ; votre disponibilité constante, votre courtoisie, votre humanisme et surtout votre désir du travail bien fait font de vous des hommes admirables.

Au chef des paillasses et à tous les personnels : du service laboratoire de CHUME, votre collaboration, votre enthousiasme et la bonne ambiance qui régnait entre nous m'ont profondément marquée.

Je vous remercie infiniment pour tous vos soutiens et que vive l'amitié.

A tous mes maîtres : qui m'ont appris les principes de la vie.

A tous les personnels et stagiaires de la pharmacie Espoir de Sokorodji.

A mes amis et collègues : merci pour votre soutien.

A la 10^{ème} promotion du numerus clausus de la FAPH : Merci pour les bons moments passés ensemble.

A tous ceux qui n'ont pas été cité ici, ce n'est pas un oubli. Sachez que vous êtes dans mon cœur.

A tous ceux qui m'ont aidée dans la conception et la réalisation de ce travail.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et Présidente du jury :

Professeur Diarra Mamadou Bacary.

- **Professeur de Cardiologie et spécialiste de Cardio-pédiatrie.**
- **Enseignant à la faculté de Médecine et d'Odonto- Stomatologie.**
- **Directeur du CHUME « le Luxembourg »**

Cher Maître, permettez-nous de vous remercier pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre thèse. Cher Maître, votre disponibilité, votre modestie, véritable bibliothèque vivante, vous nous avez enseigné l'amour de la médecine, ainsi que vos multiples qualités humaines et sociales font de vous un Maître respecté et admiré de tous. Trouvez ici cher Maître l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre Maître et Directeur de thèse :

Professeur Bakary Cissé

- **Responsable de l'enseignement de la biochimie à la faculté de pharmacie ;**
- **Coordinateur du projet d'Appui pour le Développement de l'Enseignement Supérieur ;**
- **Chevalier des Palmes Académiques de la République Française.**
- **Enseignant chercheur.**

Cher Maître, permettez-nous de vous remercier pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de diriger ce travail. Vous nous avez reçus avec beaucoup d'amabilité. Votre simplicité et votre caractère scientifique élevé font de vous un Maître exemplaire. Veuillez accepter ici, cher Maître l'expression de notre profonde reconnaissance et de nos sincères remerciements.

A notre Maître et Membre du jury :

Docteur Djibril Mamadou Coulibaly

- **Maitre-assistant en biochimie clinique à la FAPH ;**
- **Pharmacien Biologiste ;**
- **Praticien hospitalier ;**
- **Enseignant chercheur.**

Cher Maître, Vous nous avez honorés en acceptant de siéger à ce jury. Cher Maître la simplicité, la disponibilité et l'extrême courtoisie sont autant des qualités que vous incarnez. La clarté de vos explications, la qualité de votre raisonnement ainsi que votre accueil fraternel font de vous un exemple à suivre. Trouvez ici cher Maître, l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre Maître et Membre du jury :

Dr Maïga Asmaou Keita

- **Maître-assistant de Cardiologie;**
- **spécialiste de Cardio-pédiatrie ;**
- **Chef de service de cardiologie du CHU « le Luxembourg »;**
- **Membre de la société Malienne de Cardiologie**

Chère maître,

C'est avec plaisir et spontanéité que vous avez accepté de diriger cette thèse. Votre disponibilité, votre rigueur scientifique, votre souci de bien faire, font de vous un maître de qualité. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de nos sincères remerciements

A notre Maître et Co-directeur de Thèse :

Dr Coulibaly Seydou S

- **Maitre-assistant en biochimie à la FAPH ;**
- **Médecin Biologiste ;**
- **Praticien hospitalier ;**
- **Enseignant chercheur.**

Cher Maître, vous avez accepté de codiriger ce travail malgré vos multiples occupations. Homme de grande simplicité, nous sommes flattés d'avoir appris à vos côtés. Votre courage, votre ponctualité, votre rigueur scientifique, votre disponibilité, votre compréhension, votre sens de l'humour, votre sens élevé pour le respect de la dignité humaine sont entre autres des qualités enviées de

tous. Vous resterez pour nous un exemple à suivre. Les mots nous manquent pour vous remercier. Cher Maître recevez-ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

μUI : Micro Unité internationale.

AIM : Hypothyroïdie induite par l'amiodarone.

AIPT : Toxicité pulmonaire induite par l'amiodarone.

AIT : Thyrotoxicose induite par l'amiodarone.

C ISCH : Cardiopathie Ischémique.

C : Contrôle.

Ca²⁺ : Calcium.

CHU: Centre Hospitalier Universitaire.

CYP3A: Cytochrome P₄₅₀ 3A.

DEA: diéthanolamine.

ECG : Electrocardiogramme.

EDTA : Ethylène-diamine tétra acétique

ELFA: Enzyme Linked Fluorescent Assay.

ESSV: Extrasystole supraventriculaire.

ESV : Extrasystole ventriculaire.

F : Femme.

FA : Fibrillation Auriculaire.

FAPH : Faculté de Pharmacie.

FLUTTER A : Flutter auriculaire.

FT₃ : Triiodothyronine Libre.

FT₄ : Tétraiodothyronine Libre.

FV : Fibrillation Ventriculaire.

G : Gramme.

HTA : Hypertension Artérielle.

I.V : Intraveineuse.

ICGLO : Insuffisance Cardiaque Global

J1 : Premier Jour

JR : Jour.

K⁺ : Potassium.

L : litre.

M : Masculin.

M12 : Douze Mois.

MCV : Maladie Cardio-vasculaire.

MID : Diiodotyrosine.

MIT : Monoiodotyrosine.

N : Effectif.

Na⁺ : Sodium.

NIS : Natrium Iodine Transporter.

OCT₂ : Protéine Transporteur de Cation Organique.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

P : dépolarisation auriculaire, contraction auriculaire.

P₄₅₀ : Cytochrome P₄₅₀.

P-gp : Protéine de Transport.

PMOL : Pico mole

PR : début de la dépolarisation auriculaire jusqu'au début de la dépolarisation ventriculaire.

QRS : dépolarisation ventriculaire.

QT : dépolarisation et repolarisation des ventricules.

R : diluant.

rT3 : Triiodothyronine inverse.

S : calibrateurs.

ST : repolarisation des ventricules.

T : phase rapide de repolarisation ventriculaire.

T₃ : Triiodothyronine.

T₄ : Tétraiodothyronine ou thyroxine.

Tg : Thyroglobuline

TRH : Thyrotropin Releasing Hormone ou thyrolibérine.

TSH : Thyroid Stimulating Hormone ou Thyroïdostimuline.

TSHus : Thyroid Stimulating Hormone ou Thyroïdostimuline Ultrasensible.

Liste des Tableaux

Tableaux I: Classification des anti arythmiques selon du mécanisme d'action .	20
Tableaux II : Quelques manifestations cliniques d'hyperthyroïdie et d'hypothyroïdie .	32
Tableaux III : La répartition des sujets en fonction du résultat de l'électrocardiogramme (ECG) par trimestre;	44
Tableaux IV: la répartition des sujets en fonction de la valeur des TSHus, FT ₄ , FT ₃ avant la prise d'amiodarone.	44
Tableaux V: La répartition des sujets en fonction de la valeur des TSHus par trimestre.	45
Tableaux VI: La répartition des sujets en fonction de la valeur des FT ₄ par trimestre.	45
Tableaux VII: La répartition des sujets en fonction du taux de FT ₃ par trimestre..	46
Tableaux VIII: La répartition des sujets en fonction de la valeur de l'observance par trimestre.	46

Liste des Figures

Figure 1: Anatomie interne du cœur .	8
Figure 2: Organisation du système de conduction du cœur .	11
Figure 3: Potentiel d'action d'une cellule myocardique à réponse rapide et d'une cellule à réponse lente .	13
Figure 4: Schéma d'un ECG d'un cœur sain, de ses ondes et de ses différents intervalles entre ses ondes .	15
Figure 5: Structure chimique de l'amiodarone .	22
Figure 6: Structure chimique de l'amiodarone .	30
Figure 7(a+b) : Structures chimiques de T ₄ et T ₃ .	30
Figure 8 : appareil mini vidas.	36
Figure 9: La répartition des sujets selon le sexe. .	42
Figure 10 : La répartition des sujets en fonction de la tranche d'âge de 10 ans durant l'échantillonnage.	43
Figure 11: La répartition des sujets selon l'antécédent médicaux. .	43

Table des matières

INTRODUCTION :	2
OBJECTIFS.....	5
1. Objectif général :	5
2. Objectifs spécifiques :	5
I. GENERALITES:	7
A. Anatomie et physiologie cardiaque :	7
1. Anatomie cardiaque :	7
2. Histologie cardiaque :	8
3. Electrophysiologie cardiaque :	9
4. Cycle cardiaque :	14
5. L'électrocardiogramme :	14
B. Arythmies et anti arythmiques :	16
1. Les arythmies :	16
2. Les anti arythmiques :	18
C. L'amiodarone :	21
1. Histoire de l'amiodarone :	21
3. Principaux usages :	23
4. Posologie et voie d'administration :	23
5. Mécanisme d'action:	23
6. Effets secondaires :	25
7. Autres effets secondaires de l'amiodarone :	29
D. Hormones Thyroïdiennes: Thyroïdostimuline (TSHus), Tétraiodothyronine (FT4), triiodothyronine (FT3).	29
1. Définitions :	29
2. Régulation:	31
II. METHODOLOGIE.....	34
1. Cadre et lieu :	34
2. Type et période:	34
4. Population d'étude :	34

5. Méthode de laboratoire :	35
6. Variables à étudiées :.....	40
7. Techniques et outils de collecte des données :.....	40
8. Traitement et analyse statistique des données :	40
9. Considérations éthiques.....	40
III. RESULTATS:	42
IV. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS:.....	48
V.CONCLUSION :	52
VI. RECOMMANDATIONS :.....	54
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :.....	56
ANNEXES	64
Fiche d'enquête :	64
Formulaire de consentement éclairé du patient.....	68
FICHE DE SIGNALISATION	69
SERMENT DE GALIEN	71

INTRODUCTION

INTRODUCTION :

La pathologie cardiovasculaire est l'ensemble des maladies qui atteignent le Cœur et les vaisseaux. Elles sont devenues une préoccupation de santé publique et sont parmi les maladies pour lesquelles les progrès de ces dernières années ont été spectaculaires [1]. Selon OMS elle est la première cause de mortalité dans le monde. Leur évolution parmi les maladies non transmissibles préoccupe le Mali et surtout l'OMS [2].

L'OMS (organisation mondiale de la santé) estime à 17,7 millions le nombre de décès imputable aux maladies cardio-vasculaires, soit 31% de la mortalité mondiale totale en 2017 [2].

En Afrique selon Bertrand et coll [3], elle constitue 15% des hospitalisations adultes et sont responsables de 10-20% des décès hospitaliers en 1978. Au Benin en 2018, selon Salimanou A elle est responsable de 26,4% de la mortalité dans la population générale rurale [4]. Au Mali une étude menée par Diallo H et al en 2015 ont trouvé 19,82% dans les services de cardiologie du CHU du point G[5].

L'augmentation du nombre des malades cardiaques est liée à plusieurs facteurs parmi lesquels: le tabagisme, le diabète, l'HTA, les dyslipidémies, l'obésité, le sexe, les antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires, les facteurs nutritionnels et la sédentarité [6]. Ces maladies cardiovasculaires évoluent vers les complications telles que : la tachycardie ventriculaire ; la tachycardie supraventriculaire ; la fibrillation ventriculaire ; la flutter auriculaire et la fibrillation auriculaire . La prise en charge de ces complications se fait avec les médicaments arythmiques parmi lesquels l'amiodarone occupe une place de choix. Plusieurs études biologiques ont été menées dans le monde notamment en Europe sur l'impact de l'amiodarone chez les malades cardiaques. Au Mali il y a peu d'études récentes sur le suivi biologique des patients utilisant les médicaments en cardiologie mais surtout l'absence d'étude sur l'effet de

l'amiodarone sur les maladies cardiaques. C'est ce qui nous a poussés à mener cette étude au CHU mère-enfant le « Luxembourg ».

Question de recherche : évaluer les hormones thyroïdiennes chez les patients cardiaques qui sont sous l'amiodarone. D'où l'objet de notre étude.

OBJECTIFS

OBJECTIFS

1. Objectif général :

➤ Evaluer les hormones thyroïdiennes des patients cardiaques sous l'amiodarone.

2. Objectifs spécifiques :

➤ Evaluer biologiquement des patients avant l'introduction de l'amiodarone dans traitement.

➤ Evaluer biologiquement la TSH (Thyroid Stimulating Hormon) ; la FT4 (thyroxine) et la FT3 (Triiodothyronine) chez les patients cardiaques sous l'amiodarone.

➤ Déceler l'hyperthyroïdie biologique apparue au cours de la prise d'amiodarone

GENERALITES

I. GENERALITES:

A. Anatomie et physiologie cardiaque :

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

1. Anatomie cardiaque :

Le cœur est un organe musculaire de forme conique situé dans le médiastin antérieur, pesant en moyenne 300 grammes chez l'adulte. Le cœur est encastré dans la cage thoracique. Les parois gauche et droite sont en rapports avec les poumons, la paroi supérieure par la trachée et les gros vaisseaux, la paroi inférieure par le diaphragme sur lequel le cœur s'appuie, les parois antérieure et postérieure par le sternum et la colonne vertébrale[7].

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

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

Les oreillettes ont un rôle de réception du sang : elles reçoivent le sang en provenance des veines et le stockent avant de l'envoyer aux ventricules. L'oreillette droite reçoit le sang de la veine cave supérieure, de la veine cave inférieure et du sinus coronaire. L'oreillette gauche reçoit le sang des quatre veines pulmonaires. Les ventricules assurent la distribution du sang aux différents organes. Le ventricule gauche et le ventricule droit sont séparés par une cloison musculaire épaisse : le septum interventriculaire. Le ventricule

droit expulse le sang vers les poumons par l'artère pulmonaire. Le ventricule gauche envoie le sang vers les organes et la périphérie via l'aorte[7].

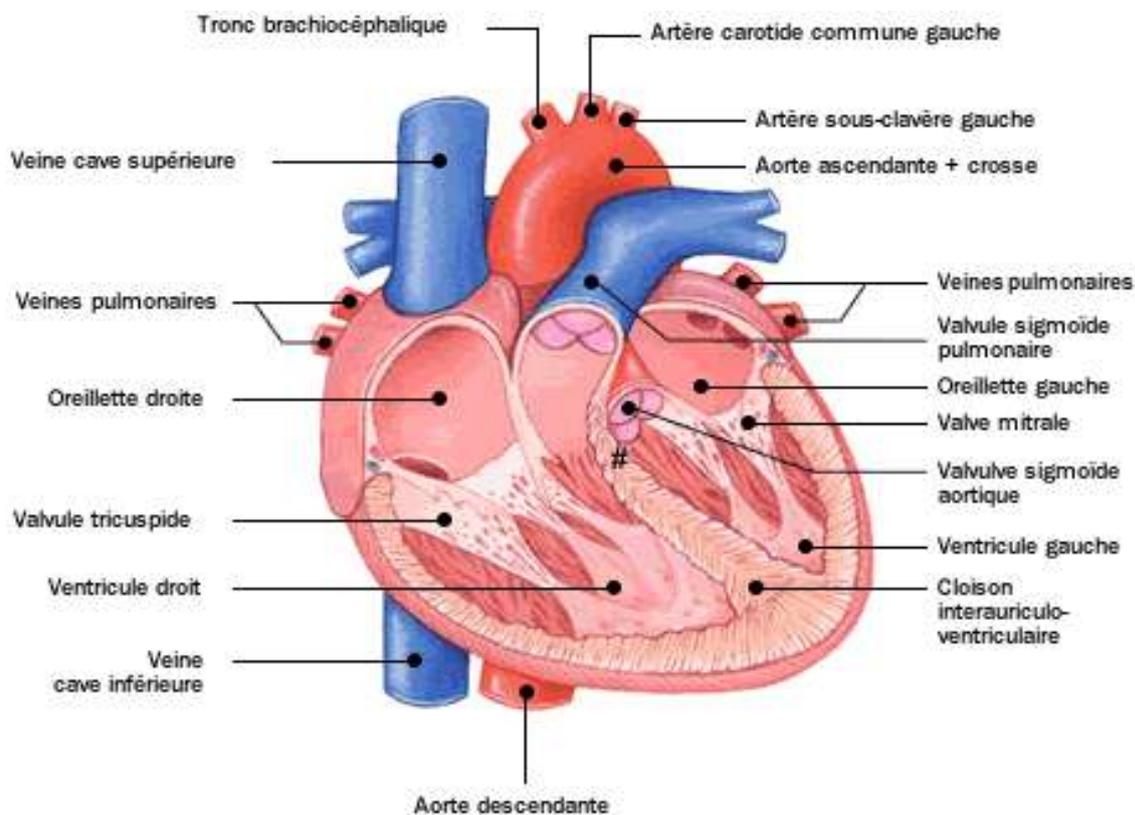


Figure 1: Anatomie interne du cœur [8].

2. Histologie cardiaque :

La structure interne du cœur est composée de trois tuniques :

- **L'endocarde :**

L'endocarde est une fine membrane composée de cellules endothéliales qui tapissent la face interne du myocarde.

- **Le myocarde :**

Le myocarde est un tissu musculaire fait de fibres organisés en réseau.

- **Le péricarde :**

Le péricarde est un sac à double paroi contenant le cœur et les racines des gros vaisseaux sanguins.

- **3. Electrophysiologie cardiaque :**

- **3.1. Les cellules du myocarde :**

Le myocarde possède principalement deux types de cellules :

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

Le tissu nodal possède 3 propriétés (excitabilité, contractilité, conductivité) semblables au myocarde commun et présente une propriété supplémentaire, l'automatisme [7].

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

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

- **La période réfractaire absolue** : pendant laquelle toute stimulation est ignorée, quelle que soit son intensité. Elle correspond à l'inactivation des canaux sodiques rapides (fibres à réponse rapide) ou des canaux calcico-sodiques (fibres à réponses lentes).
- **La période réfractaire relative** : pendant laquelle la cellule est hypo-excitable. Elle correspond au début de la réactivation des canaux ioniques. La

réactivation est incomplète et le potentiel d'action qui résulte d'une stimulation durant cette période a des propriétés inhabituelles qui exposent à des problèmes de conduction et de désynchronisation des cellules myocardiques.

✓ **Contractilité** : Les cellules myocardiques se contractent en réponse à un potentiel d'action.

C'est l'entrée du calcium dans la cellule musculaire qui provoque la contraction de la fibre myocardique en activant les liaisons entre les filaments d'actine et de myosine.

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

✓ **Automatisme** : L'automatisme est la capacité à générer spontanément des potentiels d'action. Ce sont les cellules du nœud sinusal qui commandent le rythme cardiaque. On parle donc de rythme sinusal. Les potentiels d'action sont modulés principalement par le système nerveux sympathique (augmente la fréquence), le système nerveux parasympathique (diminue la fréquence), mais également par la température corporelle, certaines pathologies ou encore certaines substances pharmacologiques.

3.2. Le tissu nodal :

Le tissu nodal est un tissu intra pariétal responsable de l'innervation intrinsèque du cœur.

Il engendre des impulsions électriques entraînant les contractions du myocarde.

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

- Le nœud sinusal situé à la jonction de la veine cave supérieure et de l'oreillette droite ;
- Des fibres électriques reliant le nœud sinusal au nœud auriculo-ventriculaire ;
- Le nœud auriculo-ventriculaire siégeant à la jonction de l'oreillette droite et du ventricule droit ;

- Le faisceau de His partant du nœud auriculo-ventriculaire, et qui se divise en deux branches (gauche et droite) ;
- Le réseau de Purkinje permettant la jonction des branches de His aux cellules myocardiques.

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

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

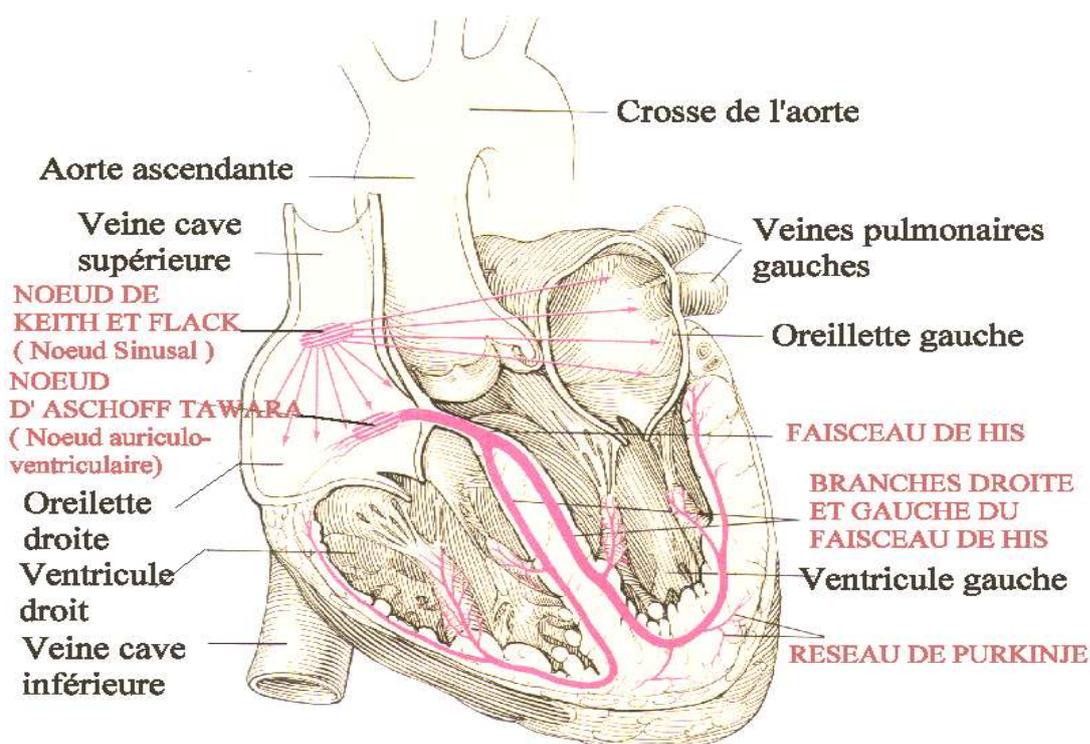


Figure 2: Organisation du système de conduction du cœur [9].

3.3. Potentiel d'action et potentiel de repos:

Les impulsions électriques produites par le tissu nodal correspondent à des potentiels d'action générés par les cellules automatiques et conduits à grande vitesse vers les myocytes contractiles. L'excitation électrique des myocytes contractiles entraîne l'ouverture des canaux membranaires, générant un courant ionique calcique et sodique [10].

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

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

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

Les cellules myocardiques à réponse lente ont une polarisation membranaire plus faible et la phase 0 du potentiel d'action dépend d'un courant entrant lent

calcique ; le potentiel d'action est de type calcique, de plus faible amplitude, de montée lente et n'a pas de phase 1 et peu de phase 2.

Les cellules myocardiques à réponse rapide se situent préférentiellement dans le faisceau de His et ses branches, et dans le réseau de Purkinje tandis que les cellules myocardiques à réponse lente se situent préférentiellement dans le nœud sinusal et le nœud auriculoventriculaire. Chez ces deux types de cellules, les phases 1 et 2 correspondent à la période réfractaire absolue pendant laquelle la cellule ne peut être à nouveau dépolarisée. La période réfractaire absolue est donc proportionnelle à la durée du plateau [11].

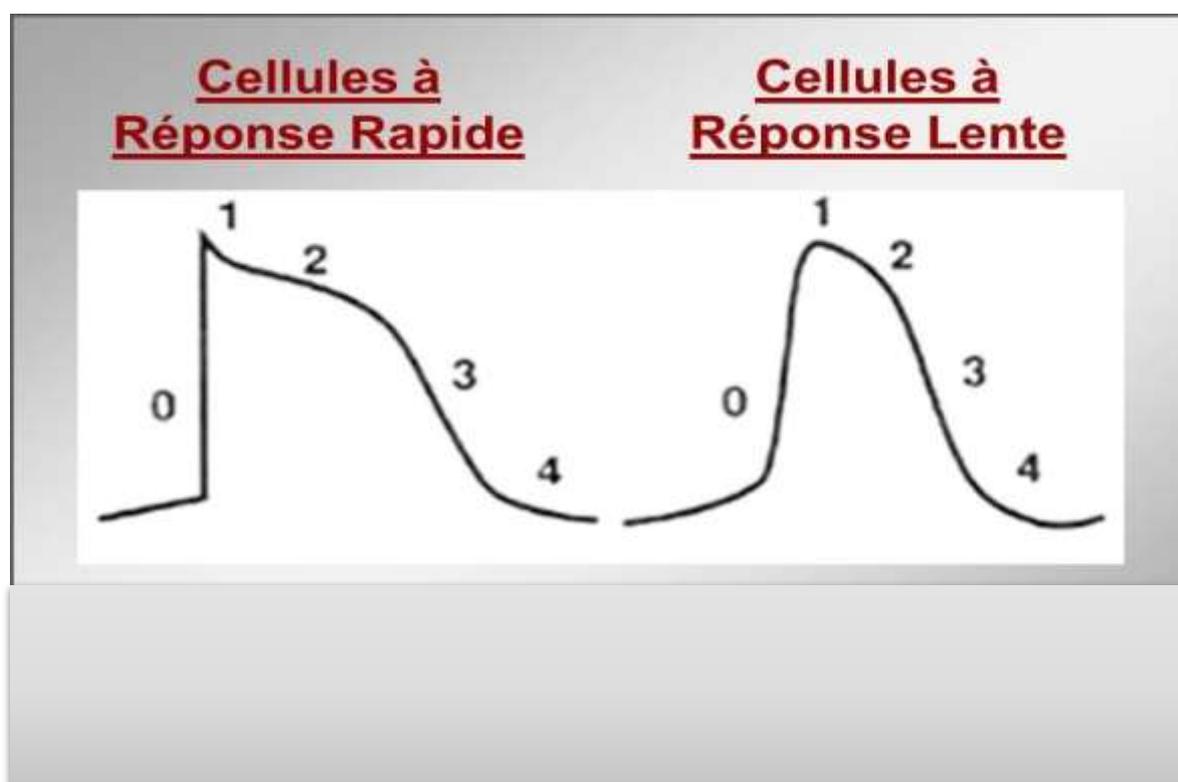


Figure 3: Potentiel d'action d'une cellule myocardique à réponse rapide et d'une cellule à réponse lente [11].

4. Cycle cardiaque :

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

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

Le cycle cardiaque s'amorce par l'activation auriculaire dans le nœud sinusal.

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

5. L'électrocardiogramme :

L'électrocardiogramme (ECG) est un enregistrement graphique sur papier millimétré de l'activité électrique du cœur. Il est recueilli par des électrodes à la surface de la peau et permet de mettre en évidence diverses anomalies cardiaques[12]. Le tracé électrique comporte plusieurs ondes et différents intervalles entre ces ondes (figure 4).

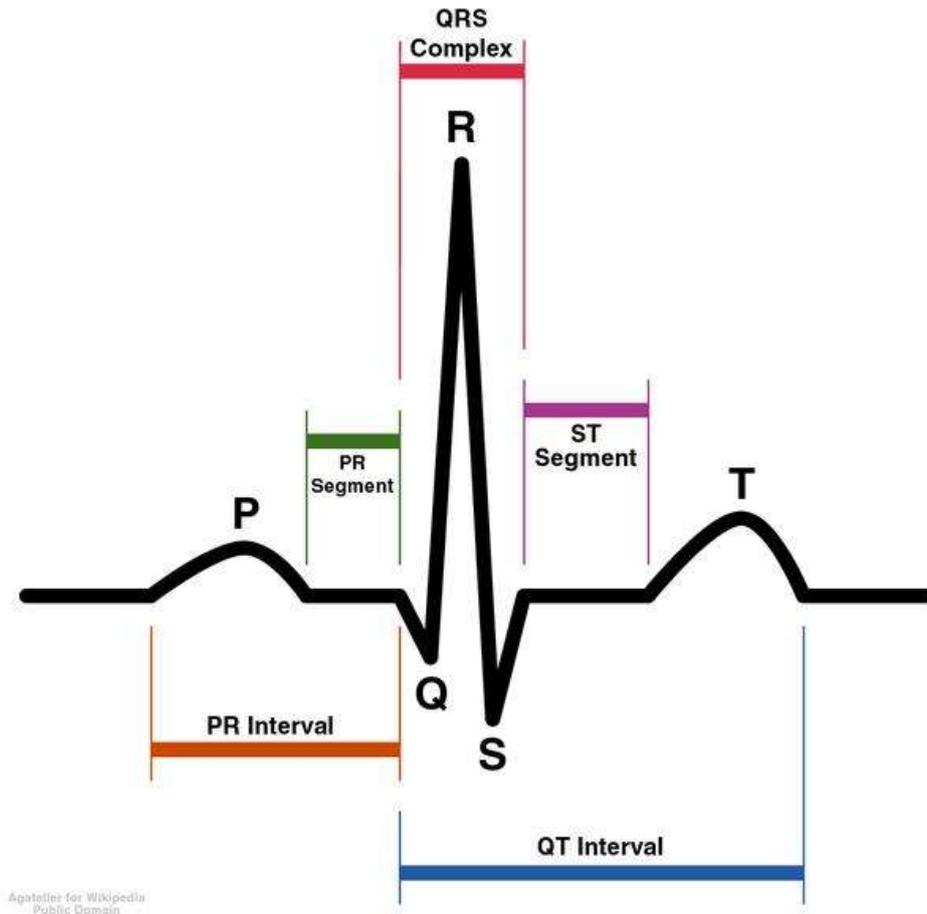


Figure 4: Schéma d'un ECG d'un cœur sain, de ses ondes et de ses différents intervalles entre ses ondes [13].

Onde P : dépolarisation auriculaire, contraction auriculaire

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

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

Complexe QRS : dépolarisation ventriculaire

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

Onde T : phase rapide de repolarisation ventriculaire

Segment ST : repolarisation des ventricules

La lecture de l'électrocardiogramme se fait par un médecin expérimenté. Elle consiste à

rechercher des variations anormales sur l'ECG (forme, durée d'une onde ou d'un intervalle).

B. Arythmies et anti arythmiques :

1. Les arythmies :

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

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

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

Une classification récente des arythmies repose sur leur localisation et leur fréquence [10] :

- Au niveau Sinusal :
 - ✓ Arythmie sinusale
 - ✓ Tachycardie
 - ✓ Bradycardie
 - ✓ Pause sinusale
 - ✓ Bloc sino-atrial
- Au niveau auriculaire :
 - ✓ Rythme auriculaire ectopique
 - ✓ Extrasystole supraventriculaire auriculaire
 - ✓ Tachycardie auriculaire multifocale
 - ✓ Flutter auriculaire

- ✓ Fibrillation auriculaire
- Jonctionnelle (nodale) :
 - ✓ Extrasystole supraventriculaire (ESSV) nodale
 - ✓ Echappement
 - ✓ Rythme jonctionnel
 - ✓ Tachycardie Jonctionnelle
 - ✓ Bloc auriculo-ventriculaire
- Ventriculaire :
 - ✓ Extrasystole ventriculaire (ESV)
 - ✓ Echappement ventriculaire
 - ✓ Rythme d'échappement ventriculaire accéléré
 - ✓ Tachycardie ventriculaire
 - ✓ Torsade de pointes
 - ✓ Flutter ventriculaire
 - ✓ Fibrillation ventriculaire
 - ✓ Bloc de branche
 - ✓ Parasystolie
 - ✓ Asystolie

Les arythmies cardiaques peuvent avoir de nombreuses origines [14]. modifications des propriétés électrochimiques de la membrane des cellules cardiaques, modifications du seuil des potentiels d'action, altérations des cellules cardiaques, anomalies de la conduction de l'influx par des phénomènes de réentrées.

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

- L'âge
- Des séquelles d'un infarctus du myocarde
- Une valvulopathie

- Une consommation excessive de substances excitantes
- Un trouble thyroïdien
- La prise de certains médicaments
- Des troubles congénitaux ou génétiques ...

Les arythmies cardiaques sont l'une des principales causes de mortalité dans les pays industrialisés [15]. Elles ne nécessitent pas obligatoirement un traitement médicamenteux, à moins qu'elles ne soient associées à une détérioration importante de la fonction circulatoire et/ou qu'elles soient symptomatiques. Le traitement peut aider au retour d'un rythme normal et empêcher la récurrence d'épisodes d'arythmie. Cependant, le but essentiel n'est pas de faire disparaître l'arythmie mais d'empêcher l'apparition de complications graves.

2. Les anti arythmiques :

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

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

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

- Ia : réducteur de la vitesse maximale de dépolarisation, prolongateurs de la durée du potentiel d'action : quinidine, procaïne, disopyramide
- Ib : non réducteur de la vitesse maximale de dépolarisation, mais réducteur du potentiel d'action : mexilétine, phénytoïne, lidocaine
- Ic : réducteur de la vitesse maximale de dépolarisation, et stabilisateur du

potentiel d'action : flécaïne, encainide, propafénone

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

Esmolol, propranolol, metoprolol, aténolol, bisoprolol

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

Sotalol, amiodarone

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

Diltiazem, verapamil

Adénosine et digitaliques sont des anti arythmiques non classés [16].

Tableaux I: Classification des anti arythmiques selon du mécanisme d'action [16].

Classe	Exemples	Mécanisme
Ia	Quinidine, procainamide, disopyramide	Bloquent les canaux sodiques cardiaques et dépriment la phase 0 du potentiel d'action. Les médicaments de classe Ia traitent la fibrillation auriculaire et l'arythmie ventriculaire
Ib	Lidocaïne, phénytoïne, mexilétine et Tocainide	Ce sont des inhibiteurs cardiaques du sodium et raccourcissent le potentiel d'action. Ils sont utilisés pour la tachycardie ventriculaire
Ic	Flécaïnide, encainide, propafénone et Moricizine	Ces médicaments sont des inhibiteurs cardiaques du sodium. Les médicaments de classe Ic sont couramment utilisés pour traiter la tachyarythmie ventriculaire et supraventriculaire
II	Metoprolol, Carvedilol, Aténolol, propranolol, Bisoprolol	Ces médicaments sont connus sous le nom de bêta-bloquants et diminuent la fréquence cardiaque, la contractilité et la conductivité
III	Amiodarone, Sotalol, Dofétilide, Ibutilide	Ces médicaments agissent en bloquant les canaux potassiques cardiaques. Ils sont efficaces pour traiter la fibrillation auriculaire et la tachycardie ventriculaire
IV	Verapamil, Diltiazem	Ce sont des bloqueurs des canaux calciques cardiaques. Ils sont utilisés pour ralentir la conduction nodale AV en diminuant la fréquence cardiaque
V	Adénosine, Digoxine, magnésium et sulfate	Mécanismes inconnus

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

Avant toute instauration de traitement, le trouble du rythme doit être prouvé. De plus, le risque lié à ce trouble du rythme doit être supérieur au risque du traitement. En effet, toutes ces molécules entraînent un effet pro arythmique qui est susceptible d'aggraver dans 5 à 10% des cas l'arythmie existante [12]. La prévention de ce risque consiste en règle générale à utiliser des doses progressives, d'éviter les associations thérapeutiques dangereuses, d'éliminer les facteurs d'aggravation et de surveiller régulièrement les patients exposés.

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

C.L'amiodarone :

1. Histoire de l'amiodarone :

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

Le docteur Glene Anrep commença par remarquer qu'un membre de son personnel était soulagé de son angine de poitrine alors qu'il était traité par un extrait alcoolique d'Amni visnaga, prescrit initialement pour ses coliques néphrétiques [17]. Suite à de nombreux travaux, il a mis en évidence que la khelline, molécule active contenue dans la Khella, avait des propriétés vasodilatatrices coronariennes [7]. Ses recherches furent alors reprises par

des laboratoires pharmaceutiques et la khelline fut commercialisée comme vasodilatateur dans la prise en charge de l'angor de poitrine. Cependant sa commercialisation fut rapidement remise en question à cause de ses nombreux effets indésirables [18]. De nombreux analogues tels que la benzarone et la benzodiarone furent alors synthétisés dans l'espoir de diminuer ses effets indésirables. C'est ainsi que fut créé l'amiodarone. Sa commercialisation débuta pour en 1962.

2. Structure chimique :

L'amiodarone, de formule, $C_{25}H_{29}I_2NO_3$ est un dérivé du benzofurane, composé organique aromatique hétérocyclique, de formule C_8H_6O . Son nom chimique est le 2-butyl-1-benzofuran-3-yl)-[4-[2-(diéthylamino) ethoxy]-3,5-diiodophenyl] methanone [7].

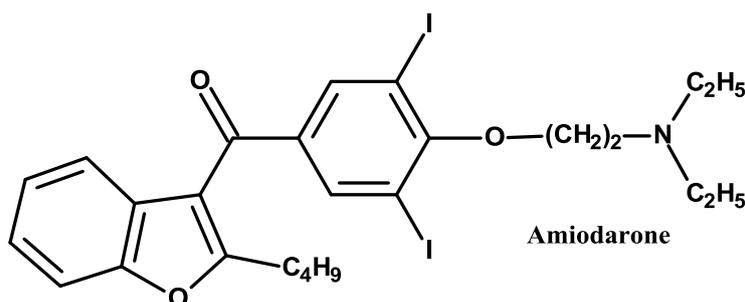


Figure 5: Structure chimique de l'amiodarone [7].

Très efficace dans le traitement des arythmies cardiaques, en particulier la fibrillation auriculaire, et est également impliquée dans le maintien d'un rythme sinusal après cardioversion. On utilise dans le traitement de nombreux troubles du rythme cardiaque, notamment supra ventriculaires, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, fibrillation auriculaire, et flutter auriculaire.

Par ailleurs, l'amiodarone étant une molécule lipophile qui tend à s'accumuler dans le sang en plus de sa demi-vie élevée environ 50 jours (20-100 jours en fonction de la variabilité interindividuelle) pourrait expliquer son effet sur les hormones notamment sur la thyroïde [19 ; 20 ;21 ; 23 ;24].

3. Principaux usages :

L'amiodarone orale qui supprime les arythmies ventriculaires potentiellement mortelles ainsi que la fibrillation auriculaire chronique est disponible en comprimés de 200 mg et 400 mg sous des formes génériques comme Cardarone® et Pacerone®, respectivement. En plus des formes de comprimés, il est également disponible en solution pour administration intraveineuse. L'administration intraveineuse d'amiodarone est efficace pour supprimer les arythmies graves, ce qui réduit le besoin de chirurgies cardiaques de fibrillation auriculaire. L'administration intraveineuse d'amiodarone nécessite de suivre un schéma posologique restreint [16].

4. Posologie et voie d'administration :

L'amiodarone est généralement administrée à des doses élevées de 800 à 1600 mg par jour, par voie intraveineuse ou orale jusqu'à ce que l'arythmie soit maîtrisée, bien que pour une administration orale à long terme du médicament, 200 à 600 mg par jour soient recommandés [16].

5. Mécanisme d'action [7 ; 25 ; 26]:

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

L'amiodarone agit en inhibant la sortie du potassium de la cellule. Elle prolonge ainsi la durée de la repolarisation et, par là même, la durée du potentiel d'action [25]. En inhibant l'entrée du sodium et du calcium, elle diminue l'amplitude du potentiel d'action du nœud sinusal. Enfin, elle possède des effets alpha et beta anti-adrénergiques en agissant comme un antagoniste non compétitif sur les récepteurs alpha et beta. Augmentant la charge intra thyroïdienne en iode, l'amiodarone interfère avec le métabolisme des hormones thyroïdiennes à différents niveaux:

- inhibition de la transformation périphérique de la thyroxine(T4) en Triiodothyronine(T3) par blocage de la thyroxine5'-monodésiodase;

- diminution de la fixation de la T3 sur les récepteurs nucléaires.

5.1. Métabolisme [27;28]:

L'amiodarone est absorbée de manière incomplète et erratique après administration orale. La biodisponibilité absolue varie de 22 à 86% mais il existe de grandes variations inter-sujets. Son métabolisme se produit dans la paroi intestinale et dans le foie, ce qui pourrait déterminer la disponibilité du médicament. La demi-vie de l'amiodarone est longue et, avec une administration orale chronique, elle peut aller de 14 à 110 jours, mais se situe généralement entre 14 et 59 jours. Le principal métabolite de l'amiodarone, qui a été détecté dans le plasma et d'autres tissus, est la deséthylamiodarone. Il a été rapporté que ce métabolite a une demi-vie plus longue que l'amiodarone, c'est-à-dire 10 heures après une dose unique d'amiodarone et 60 à 90 jours après une administration chronique d'amiodarone. Le mécanisme d'action de ce métabolite n'est pas encore connu. L'amiodarone est fortement liée aux protéines et on pense qu'elle se lie fortement aux protéines à des concentrations de 10 µg/mL. On pense que la majeure partie du médicament est excrétée par le foie et le tractus gastro-intestinal par excrétion biliaire. Il peut également y avoir une recirculation hépatique. Le volume de distribution apparent après administration orale (200 à 400 mg) d'amiodarone est de $6,31 \pm 4,93$ L / kg. L'amiodarone est hautement soluble dans les lipides et a tendance à s'accumuler dans les tissus adipeux ainsi que dans les organes hautement perfusés, par ex. poumon, moelle osseuse, surrénales, foie, pancréas, cœur, rate et rein. La concentration d'amiodarone dans les globules rouges emballés est d'environ 60% de celle dans le plasma. L'amiodarone et son métabolite, la deséthylamiodarone, peuvent traverser le placenta et peuvent donc être toxiques pour l'embryon. L'amiodarone est métabolisée dans le foie par le système enzymatique du cytochrome P450 et excrétée par voie biliaire avec pratiquement aucune élimination par voie rénale. L'amiodarone est métabolisé par les cytochromes P450, et plus spécifiquement par le cytochrome CYP3A, en N-deséthylamiodarone [29 ; 30

;31 ;32 ;33 ;34]. Chez l'homme, l'amiodarone est majoritairement métabolisé en deséthylamiodarone. Ce métabolite s'accumule dans de nombreux tissus, notamment le foie. En effet, chez les humains la concentration de deséthylamiodarone dans le foie est plus élevée que celle de l'amiodarone .

La deséthylamiodarone semblerait être un inhibiteur des cytochromes P450, ce qui entrainerait diverses interactions médicamenteuses avec les médicaments métabolisés par ces cytochromes . L'amiodarone et la deséthylamiodarone peuvent aussi inhiber les protéines de transport telles que la P-gp et l'OCT2 (protéine de transporteur de cation organique).

5.2. Interactions médicamenteuses :

L'amiodarone est sujette à de multiples interactions avec les anticoagulants oraux (par exemple la warfarine) et tous les médicaments qui provoquent la bradycardie, par exemple les bêtabloquants et inhibiteurs calciques. L'amiodarone augmente le niveau de digoxine. Les médicaments qui épuisent le potassium de l'organisme (par exemple les diurétiques) doivent être évités pendant le traitement avec ce médicament. L'amiodarone peut augmenter les niveaux de phénytoïne.

6. Effets secondaires [7 ; 21 ; 22 ; 23]:

Il a été rapporté que l'amiodarone provoque une toxicité fréquente et potentiellement grave. La plupart des effets indésirables du médicament sont liés à sa posologie et à la durée d'administration, par ex. l'utilisation concomitante d'autres agents anti arythmiques, la gravité des états pathologiques et la variation individuelle du profil pharmacocinétique du médicament chez chaque individu. Chez la plupart des patients auxquels l'amiodarone a été administré pendant une longue période, l'un des effets secondaires suivants a été observé. Même de faibles doses du médicament sont associées à des effets indésirables importants. On a estimé que la prévalence des effets secondaires était de 15% la première année et augmentait à 50% avec un traitement à long terme.

La thyroïde, les poumons, les organes gastro-intestinaux, les systèmes ophtalmologiques et neurologiques peuvent être affectés par l'amiodarone.

6.1. Dysfonction thyroïdienne :

Comme l'amiodarone peut induire des troubles thyroïdiens, en particulier chez les patients ayant des antécédents personnels de troubles thyroïdiens, une surveillance clinique et biologique est recommandée avant de commencer le traitement, pendant le traitement et pendant plusieurs mois après la fin du traitement.

Les taux sériques de TSH doivent être mesurés en cas de suspicion de dysfonctionnement thyroïdien. L'amiodarone contient deux atomes d'iode par molécule. Cela représente 37,5% d'iode organique en poids moléculaire, dont 10% est dés iodé pour donner de l'iode libre. Il a le potentiel de provoquer un dysfonctionnement thyroïdien à cause des deux atomes d'iode et de deux atomes d'iode. Elle provoque souvent une augmentation de T4 et rT3 et une diminution de T3 dans le sérum qui sont principalement liées à l'inhibition de l'activité de la 5'-déiodinase, entraînant une diminution de la production de T3 à partir de T4 et une diminution de la clairance de rT3.

L'amiodarone inhibe également la conversion périphérique de la thyroxine (T4) en Triiodothyronine (T3). Au niveau extra thyroïdien, l'amiodarone a la capacité spécifique d'inhiber la 5'-monodéiodination de T4. L'amiodarone provoque des changements dans les concentrations sériques de thyroxine (T4), de Triiodothyronine (T3), de Triiodothyronine inverse (rT3) et d'hormone stimulant la thyroïde (TSH). Ces changements sont similaires à ceux produits par les agents de contraste radiographiques iodés. L'ampleur de ces changements dépend de la dose. L'amiodarone inhibe fortement l'activité enzymatique de type I, 5'-monodéiodinase qui entraîne des changements dans le taux de conversion de T4 en T3. Une diminution de la déiodination en 5' de T4 en T3 est observée dans de nombreux tissus mais est plus prononcée dans la thyroïde et le foie, ce dernier étant le principal site de production extra thyroïdien T3. Cette action

inhibitrice persiste pendant et pendant plusieurs mois après le traitement par Amiodarone, expliquant la diminution des concentrations plasmatiques et tissulaires de T3. Une diminution de la concentration de T3 affecte l'activité biologique suivie par l'hormone T3 lorsque le T3 se lie à son récepteur nucléaire qui régule de nombreuses autres activités biologiques cellulaires. L'inhibition de l'activité de la 5'-désiodinase de type I entraîne également une clairance réduite et une augmentation consécutive des concentrations sériques de rT3.

6.2. Toxicité pulmonaire [35 ; 36] :

La toxicité pulmonaire induite par l'amiodarone (AIPT) survient chez 1 à 17% des patients. La pneumonie aiguë et la fibrose chronique peuvent augmenter avec une concentration circulante plus élevée du médicament. L'AIPT est plus fréquent chez l'homme et augmente avec l'âge. Les personnes atteintes d'une maladie pulmonaire préexistante semblent être plus sensibles au médicament. Une toxicité pulmonaire peut être observée dès le début du traitement ou après plusieurs années de traitement. Il est recommandé d'effectuer régulièrement des radiographies thoraciques chez les patients qui suivent un traitement à long terme ou lorsqu'un diagnostic est suspecté. Une fois l'AIPT diagnostiqué, un traitement par corticoïdes et une réduction ou un arrêt du traitement par l'amiodarone doivent être effectués. L'apparition d'une dyspnée ou d'une toux non productive peut être liée à une toxicité pulmonaire telle qu'une pneumonie interstitielle. Dans de très rares cas d'administration intraveineuse d'Amiodarone, une pneumonie interstitielle a été rapportée. Certains des symptômes de la dyspnée sont la fatigue, la perte de poids et la fièvre. Que ces symptômes soient présents ou non chez les patients, une radiographie pulmonaire doit être réalisée. En cas de développement d'une pneumonie interstitielle chez les patients qui est causée par un traitement par l'amiodarone, un retrait précoce du médicament est recommandé. Les symptômes disparaissent généralement en 3 à 4 semaines, suivis d'une lente amélioration de la fonction pulmonaire dans plusieurs mois après le retrait. La corticothérapie accélère la

récupération dans ces cas. Dans de très rares cas, des complications respiratoires sévères, parfois fatales, ont été observées généralement après la chirurgie (détresse respiratoire aiguë adulte). L'amiodarone et son métabolite peuvent endommager les poumons en produisant des radicaux oxygénés et en accumulant des phospholipides dans les cellules ou en provoquant une réaction immunologique.

6.3. Toxicité cardiaque :

L'amiodarone en bloquant l'activité des canaux calciques peut provoquer une bradycardie sinusale et un bloc nodal AV chez 5% des patients. Une hypotension peut survenir lorsqu'une injection concentrée de chlorhydrate d'amiodarone est administrée par voie intraveineuse. Dans certains cas, l'hypotension peut être réfractaire, entraînant des issues fatales.

6.4. Hépatotoxicité :

L'Hépatotoxicité est courante avec des doses plus élevées d'amiodarone. Une élévation des enzymes sériques est rapportée chez 15 à 50% des patients sous traitement à long terme. Une surveillance régulière des tests de la fonction hépatique (mesure des taux sériques d'aspartate aminotransaminases, taux d'alanine aminotransférase glutamyl transepeptidase sérique) est recommandée dès le début du traitement par l'amiodarone et pendant le traitement. L'élévation de ces enzymes est généralement asymptotique. Ces changements dépendent de la dose du médicament.

Les troubles hépatiques aigus y compris une insuffisance hépatocellulaire sévère ou une insuffisance hépatique, des troubles hépatiques parfois mortels et chroniques peuvent survenir avec des formes orales et intraveineuses dans les 24 premières heures de l'administration I.V. d'amiodarone. Par conséquent, la dose d'amiodarone doit être réduite ou le traitement interrompu si l'augmentation des transaminases dépasse le triple de la plage normale.

En raison du risque potentiel d'Hépatotoxicité et / ou d'accumulation,

l'amiodarone doit être utilisée avec une extrême prudence chez les patients atteints d'une maladie hépatique.

6.5. Les effets de l'amiodarone sur le tissu oculaire :

Des dépôts cornéens se développent chez presque tous les patients et une surveillance ophtalmologique régulière (par exemple, biomicroscopie à lampe à fente, acuité visuelle, ophtalmoscopie, etc.) est recommandée. En cas de vision trouble ou diminuée, un examen ophtalmologique, y compris une fondoscopie, doit être effectué rapidement. L'apparition d'une neuropathie optique et / ou d'une névrite optique nécessite le retrait de l'amiodarone en raison de la progression potentielle vers la cécité.

7. Autres effets secondaires de l'amiodarone :

Les changements dermatologiques, gastro-intestinaux, neurologiques et génito-urinaires sont les autres effets secondaires de l'utilisation chronique de l'amiodarone. La photosensibilité et moins fréquemment la phototoxicité sont des effets secondaires dermatologiques importants. Une neuropathie périphérique a été observée chez 3 à 30% des patients suivant un régime à long terme à forte dose (généralement supérieur à 400 mg / jour), qui comprend des tremblements, de l'ataxie et des troubles du sommeil [37].

D. Hormones Thyroïdiennes: Thyréostimuline (TSHus), Tétraïodothyronine (FT4), triiodothyronine (FT3).

1. Définitions :

Ce sont les hormones fabriquées par la thyroïde et qui jouent un rôle d'activateur des principaux métabolismes du corps. On les appelle la T3 (Triiodothyronine) et la T4 (tétraïodothyronine). Elles résultent de la fixation d'iode sur un précurseur de ces hormones qu'on appelle la thyroglobuline. Cette molécule est fabriquée par la thyroïde et transformée en T3 et en T4 grâce à une enzyme qu'on appelle la peroxydase. T3 et T4 sont alors stockées dans la thyroïde et libérées à la demande. La fabrication est sous le contrôle de la TSH (thyroïd Stimulating Hormon) fabriquée par l'hypophyse [38].

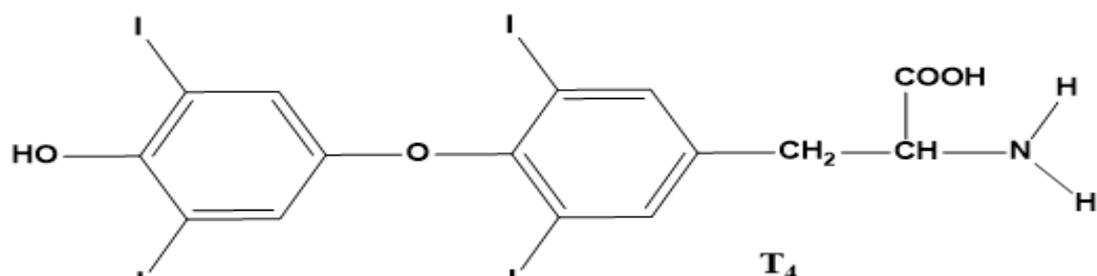


Figure a : Tetraiodothyronine T₄

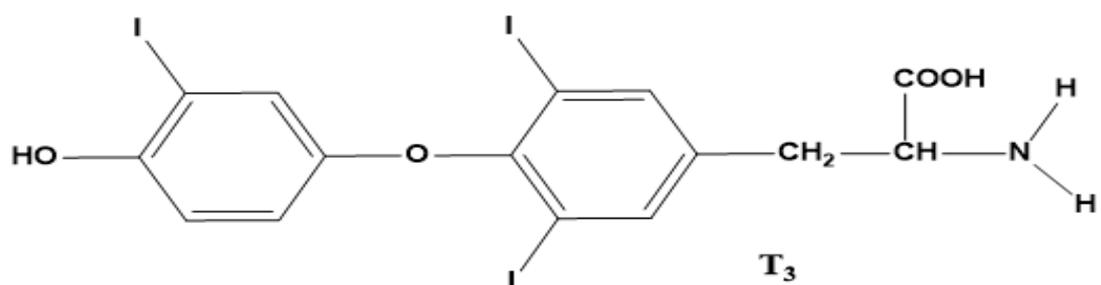


Figure b : triiodothyronine T₃

Figure 7(a+b) : Structures chimiques de T₄ et T₃

➤ Synthèse des hormones thyroïdiennes : [39 ; 40 ; 41 ; 42 ; 43 ; 44]

La synthèse des hormones thyroïdiennes repose sur 6 processus interdépendants qui débutent lorsque la TSH se lie aux récepteurs des cellules folliculaires :

➤ Formation et stockage de la thyroglobuline (Tg) :

➤ La Tg est synthétisée dans les ribosomes, puis transportée dans les complexes golgiens, où elle se lie à des résidus de sucre et s'entasse dans des vésicules de sécrétion. Celles-ci se déplacent vers le sommet des cellules folliculaires et déchargent leur contenu dans la lumière du follicule, puis la Tg s'intègre au colloïde.

➤ Captation et oxydation de l'iode (I⁻) et transformation en iode (I₂):

Les cellules folliculaires prélèvent des iodures du sang. Le captage des iodures se fait par transport actif, car leur concentration intracellulaire est plus de 30 fois supérieure à celle du sang. Une fois à l'intérieur des cellules, les iodures sont

oxydés et convertis en iode. Ceci repose sur l'action de peroxydases (protéines de membrane).

➤ Synthèse des tyrosines :

Une fois formée, l'iode se lie à la tyrosine de la Tg. Cette réaction d'iodation se produit à la jonction de la cellule folliculaire apicale et du colloïde. La liaison d'un iode à une tyrosine produit la monoiodotyrosine (MIT ou T1), tandis que la liaison de deux iodés produit la diiodotyrosine (DIT ou T2).

➤ Couplage des tyrosines et formation des thyronines :

Des enzymes du colloïde unissent les molécules de tyrosines.

$DIT + DIT = \text{Tétraïodothyronine (T4)}$

$MIT + DIT = \text{Triiodothyronine (T3)}$

➤ Endocytose du colloïde : Pour que les hormones soient sécrétées, il faut que les cellules folliculaires absorbent la Tg iodée par endocytose (phagocytose et pinocytose) et que les vésicules qui en résultent s'associent à des lysosomes.

➤ Séparation des hormones :

A l'intérieur des lysosomes, des enzymes lysosomiales séparent les hormones du colloïde. Les hormones diffusent ensuite des cellules folliculaires jusque dans la circulation sanguine.

2. Régulation:

La sécrétion de ces hormones est régulée par un mécanisme de rétrocontrôle.

La diminution du taux sanguin de T4 provoque la libération de TSH. En revanche, l'augmentation du taux sanguin de T4 exerce une rétro-inhibition sur l'axe hypothalamus-adénohypophyse, interrompant le stimulus déclencheur de la libération de TSH. L'accroissement des besoins énergétiques (grossesse, froid prolongé...) stimule la sécrétion de TRH par l'hypothalamus, laquelle entraîne la libération de TSH. Dans de telles conditions la TRH surmonte la rétro-inhibition ce qui provoque la libération d'une quantité accrue d'hormone thyroïdienne. Certains facteurs inhibent la libération de TSH. On trouve parmi eux la somatostatine, des taux élevés de glucocorticoïdes et d'hormones

sexuelles (œstrogène ou progestérone) ainsi qu'un taux sanguin d'iode excessivement élevé [42]. En cas de trouble de la régulation des hormones thyroïdiennes le patient peut se trouver dans un tableau d'hyperthyroïdie ou hypothyroïdie.

- L'hyperthyroïdie : c'est l'ensemble des manifestations liées à une diminution du taux de TSH associée à une augmentation des hormones thyroïdiennes FT4 et FT3.

- l'hypothyroïdie : c'est l'ensemble des manifestations liées à une élévation de la production de TSH associée à une diminution des hormones thyroïdiennes FT4 et FT3 [45].

Les manifestations cliniques sont :

Tableaux II : Quelques manifestations cliniques d'hyperthyroïdie et d'hypothyroïdie [45].

Hyperthyroïdie	Hypothyroïdie
<ul style="list-style-type: none"> - palpitations - tachycardie (accélération du rythme cardiaque) - trouble nerveux - transpiration abondante - diarrhée 	<ul style="list-style-type: none"> - Bradycardie (ralentissement du rythme cardiaque) - trouble de mémoire - humeur dépressive - fatigue - frilosité - constipation

METHODOLOGIE

II. METHODOLOGIE

1. Cadre et lieu :

L'étude a été effectuée au centre hospitalo-universitaire mère-enfant le « Luxembourg » de Bamako/Mali lors du suivis biologique des malades cardiaques sous traitement par la molécule d'amiodarone.

2. Type et période:

Il s'agissait d'une étude prospective, transversale et descriptive de suivi qui a consisté à faire des prélèvements chez les patients inclus dans l'étude de mars 2018 en avril 2019.

3. Echantillonnage :

L'échantillonnage a porté sur 65 malades admis dans le service de cardiologie à l'hôpital mère enfant, et la sélection des sujets a été faite selon les critères d'inclusion précis.

4. Population d'étude :

Notre population d'étude était constituée des malades cardiaques qui étaient sous l'amiodarone au CHU mère enfant.

4.1.Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans l'étude :

- Tout sujet suivi pour maladie cardiovasculaire au CHU le « Luxembourg » et sous traitement par l'amiodarone.
- Les sujets ayant donné leur consentement libre, éclairé, et écrit ; Ou pour qui l'assentiment écrit des parents a été obtenu.

4.2.Critère de non inclusion :

N'étaient pas inclus dans l'étude :

- Les patients suivi pour maladie cardiovasculaire au CHU de Bamako et au service de Cardiologie du CHU le « Luxembourg » et qui ne sont pas sous traitement par l'amiodarone.
- Les patients qui n'ont pas donné leur consentement libre et éclairé de participer à cette étude.

5. Méthode de laboratoire :

5.1. Pré analyse de laboratoire :

5.1.1. Matériels :

Les seringues ; les tubes sec ; les tubes EDTA ; les réactifs ; le coton ; les gants ; le garrot et l'alcool.

5.1.2. Prélèvement :

Le prélèvement des échantillons a été effectué entre 7 heures et 10 heures du matin chez les patients à jeun.

Des ponctions veineuses ont été faites à l'aide d'un garrot et de seringue pour recueillir du sang total dans des tubes secs; tubes sans anticoagulant conformément aux normes et aux procédures en vigueur au laboratoire.

5.2. Appareillages :

5.2.1. Vidas:

Le vidas est un automate multiparamétrique d'immunoanalyse ; il permet le traitement en série ou au coup par coup de toutes les analyses : la sérologie, l'immunochimie, la détection des antigènes, la microbiologie industrielle, utilisant la technologie ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay). Les réactifs sont conditionnés par coffret de 30 ou 60 tests selon les paramètres. Chaque coffret contient tous les réactifs nécessaires pour analyse :

- Les cônes (phase solide) tapissés d'anticorps ou d'antigènes ;
- Les cartouches contenant tous les réactifs prêts à l'emploi ;
- Les consommables annexes : calibrateur, contrôles, diluant ;

La calibration usine fournie sous forme de code-barres (carte MLE).

5.2.1.1. Technique d'analyse :

Toutes les étapes d'immunologie sont exécutées par l'instrument jusqu'à la lecture finale.

- Pipetage,
- Incubation,

- Lavage,

- Lecture.

Paramètres mesurés : TSH_s, FT₄, FT₃.



Figure 8 : appareil mini vidas[46].

5.2.1.2. Principe de la méthode de dosage de TSH, FT₄, FT₃ :

➤ Principe de TSH :

Milieu biologique est constitué de 200µL de sérum ou plasma.

C'est un test quantitatif ultrasensible basé sur la technique ELFA (Enzyme linked fluorescent assay). Le principe du dosage associe la méthode immunoenzymatique sandwich en une étape à une détection finale en fluorescence (ELFA). Le cône à usage unique sert à la fois de phase solide et de système de pipetage. Les autres réactifs de la réaction immunologique sont prêts à l'emploi et pré-repartis dans la cartouche [47].

➤ La technique [48]. :

Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par instrument. Elles sont constituées d'une succession de cycle d'aspiration et refoulement du milieu réactionnel. L'échantillon est prélevé puis transféré dans le puits-cartouche

contenant l'anticorps anti-TSH marqué à la phosphatase alcaline (conjugué). Le mélange échantillon conjugué est aspiré puis refoulé plusieurs fois par le cône. Cette opération permet à l'antigène de se lier d'une part aux immunoglobulines fixées sur le cône et d'autre part, au conjugué formant ainsi un sandwich. Des étapes de lavage éliminent les composés non fixés. Deux étapes de révélation sont ensuite effectuées successivement. A chaque étape, le substrat (4-Méthyl-ombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône ; l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit (4-Méthyl-ombelliférol) dont la fluorescence émise est mesurée à 450 nm.

La valeur du signal de fluorescence est proportionnelle à la concentration de l'antigène présent dans l'échantillon. A la fin du test, les résultats sont calculés automatiquement par l'instrument par rapport à deux courbes de calibration mémorisées correspondant aux deux étapes de révélation. Un signal seuil gère le choix de la courbe de calibration à utiliser pour chaque échantillon. Puis les résultats sont imprimés.

Réactifs :

- 60 cartouches prêtes à l'emploi.
- 60 cônes prêts à l'emploi sensibilisé par des immunoglobulines monoclonales de souris anti-TSH.
- Contrôles C1 et C2 2ml (lyophilisé) ; reprendre par 2ml d'eau distillée. Attendre 5 à 10 minutes puis homogénéiser. Ils sont stable 14 jours à 2-8°C. Sérum humain+TSH humaine+conservateurs. L'intervalle de confiance micro-unité internationale par millilitre.
- Les calibrateurs S1 et S2 3mL (lyophilisé) ; reprendre par 3ml d'eau distillée. Attendre 5 à 10 minutes puis homogénéiser. Ils sont stable 14 jours à 2-8°C. Sérum de veau traité+TSH humaine+conservateurs. L'intervalle de confiance micro-unité internationale par millilitre.
- Diluant R 2 mL (liquide), prêt à l'emploi. Sérum de veau traité+azoture de sodium 0,9g/L.

La cartouche est composée de 10 puits recouverts d'une feuille d'aluminium scellée et étiquetée.

- 1 puits d'échantillon,
- 2-3-4 puits vides,
- 5 conjugué : immunoglobulines monoclonales de souris anti-TSH marquées à la phosphatase. Alcaline+azoture de sodium 0,9g/L (400 µL).
- 6-7-8-9 tampon de lavage : tris (0,01 mol/L, pH7,6)+NaCl (0,15mol/l)+Tween1%+azoture de sodium 0,9g/L (600 micro litre)
- 10 cuvette de lecture avec substrat :4-Méthyl-ombelliferyl phosphate (0,6 mmol/l)+diéthanolamine (DEA) (0,62 mol/L soit 6,6% ,pH9,2)+azoture de sodium 1g/l(300 µL) [40].

➤ **Principe de FT4 et de FT3** [49; 50; 51]:

Le milieu biologique est constitué de 100 µL de sérum ou plasma.

Le principe de dosage associe la méthode immunoenzymatique par compétition à une détection finale en fluorescence (ELFA).

Le cône à usage unique sert à la fois de phase solide et de système de pipetage.

Les autres réactifs de la réaction immunologique sont prêts à l'emploi et pré repartis dans la cartouche.

➤ **Technique :**

Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par instrument. Elles sont constituées d'une succession de cycle d'aspiration et refoulement du milieu réactionnel. L'échantillon est prélevé puis transféré dans le puits contenant l'anticorps anti-T4 ou T3 marqué à la phosphatase alcaline (conjugué). Il s'effectue une compétition entre l'antigène présent dans l'échantillon et l'anticorps T4 ou T3 fixé sur le cône vis-à-vis des sites de l'anticorps spécifique anti -T4 ou T3 conjugué. Lors de l'étape finale de révélation, le substrat (4-Méthyl-ombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône ; l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit (4-Méthyl-ombelliferone) dont la fluorescence émise est mesurée à 450 nm. La

valeur du signal de fluorescence est inversement proportionnelle à la concentration de l'antigène présent dans l'échantillon. A la fin du test, les résultats sont calculés automatiquement par instrument par rapport à une courbe de calibration minorisée, puis imprimée.

Réactifs :

- 60 cartouches prêtes à l'emploi ;
- 60 cônes prêts à l'emploi sensibilisés par de la thyroxine.
- Contrôle C1 2 moL (liquide) prêt à l'emploi. Sérum humain +L-thyroxine+azoture de sodium (1g/L).L'intervalle de confiance en pmol/L.
- Calibrateur S1 2 ml (liquide) prêt à l'emploi. Sérum humain+azoture de sodium (1g/L).La concentration en pmol/L.

La cartouche est composée de 10puits recouverts d'une feuille d'aluminium scellée et étiquetée.

- 1 puits échantillon.
- 2-3-4 puits vide.
- 5 conjugué : anticorps anti-T4 marqué à la phosphatase alcaline+Méthyliothiazolone (MIT) 1g/L (400 µL).
- 6 tampon de lavage : tris, NaCl (0,05 mol/L) pH 7,4+Méthyliothiazolone(MIT) 1g/L (600micro litre).
- 7 tampon de lavage : tris-tween, NaCl (0,05 mol/L) pH 7,4+Méthyliothiazolone (MIT) 1g/L (600 µL).
- 8 tampon de lavage : diéthanolamine (1,1 mol/L soit 11,5%) pH9,8+azoture de sodium 1g/L (600 µL).
- 9 puits vide.
- 10 cuvette de lecture avec substrat : 4-Méthyl-ombelliferyl phosphate (0,6 mmol/L) +diéthanolamine (0,62 mol/L soit 6,6%, pH9,2)+azoture de sodium 1g/L (300 µL).

5.3. Les examens biochimiques :

Ces examens ont concerné le dosage de TSH, FT3 et FT4 sur les malades. Ces examens sont effectués dans les laboratoires.

6. Variables à étudiées :

Le centre d'étude, l'âge ; le sexe, sont enregistrés pour la constitution des données sociodémographiques.

Les paramètres biologiques étaient : TSH, FT3, FT4.

7. Techniques et outils de collecte des données :

Tous les sujets faisant partie de l'étude ont été affiliés à une fiche individuelle d'enquête sur laquelle son numéro unique de l'étude a été porté, mais également ses renseignements et ses paramètres biologiques d'inclusion et de suivi.

Les données sociodémographiques ont été collectées sur le registre et par l'interrogatoire et sur le registre.

8. Traitement et analyse statistique des données :

Les données ont été saisies sur Microsoft World office 2010, Microsoft Excel 2010 et analysées avec le logiciel SPSS.21. Le test khi-deux a été utilisé pour la recherche de lien entre les variables. Le seuil de signification était fixé aux valeurs de $P < 0,05$.

9. Considérations éthiques

- Le consentement éclairé de tous les patients a été obtenu par écrit.

RESULTATS

III. RESULTATS:

1. Les données sociodémographiques :

Dans notre étude, nous avons observé 65 cas dont 28 hommes 37 femmes comme limites d'âges de 16 à 85 ans avec un sex ratio de 1,32 en faveur des femmes. Il s'agit d'un échantillonnage fait sur les patients cardiaques sous amiodarone entre Mars 2018 en Avril 2019.

1.1. Le sexe : (N=65)

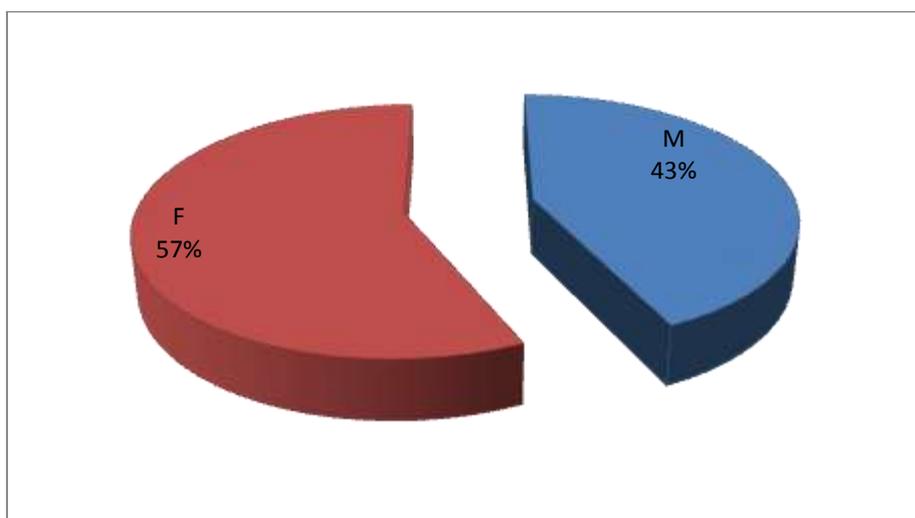


Figure 9: La répartition des sujets selon le sexe.

Dans notre échantillonnage 57% sont de sexe féminin 43% sexe masculin.

1.2. L'âge

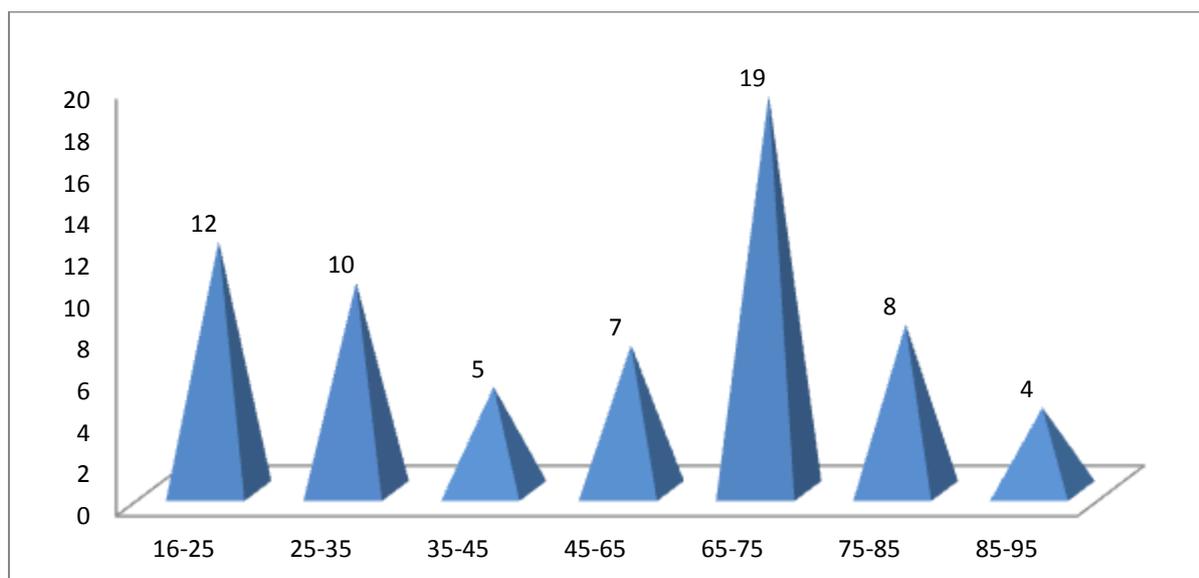


Figure 10 : La répartition des sujets en fonction de la tranche d'âge de 10 ans durant l'échantillonnage.

La classe d'âge la plus touchée est celle de 65-75 avec 29,23%.

2. Observation Cliniques :

2.1. Antécédents médicaux :

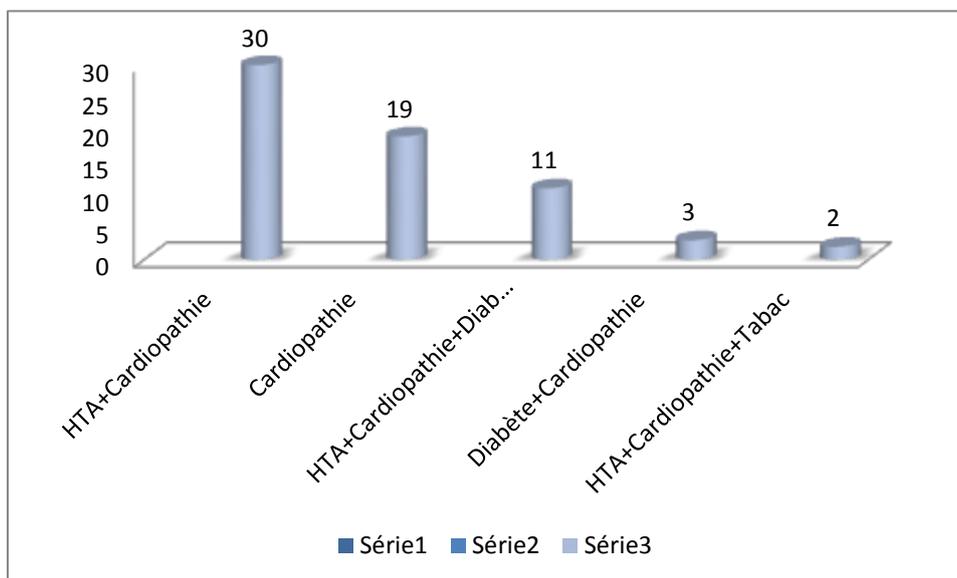


Figure 11: La répartition des sujets selon l'antécédent médicaux.

La cardiopathie Hypertensive (HTA) est l'antécédent le plus trouvé.

Ce diagramme nous illustre que aucun de nos patients n'avaient aucun problème de trouble thyroïdienne avant l'introduction de l'amiodarone.

2.2. Electrocardiogramme :

Tableaux III : La répartition des sujets en fonction du résultat de l'électrocardiogramme (ECG) par trimestre (N₁=50) ;(N₂=57) ; (N₃=61) ;(N₄=62)

ECG	1 ^{er} trimestre	2 ^{eme} trimestre	3 ^{eme} trimestre	4 ^{eme} trimestre
	Effectif(%)	Effectif(%)	Effectif(%)	Effectif(%)
F.V	2(4)	2(3,50)	2(3,27)	2(3,22)
F.A	47(94)	54(94,73)	58(95,08)	59(95,16)
Flutte.A	1(2)	1(1,75)	1(1,63)	1(1,61)
Total	50(100)	57(100)	61(100)	62(100)

La fibrillation auriculaire (FA) a été le diagnostic le plus retrouvé au fils du temps.

3. Paramètres biologiques :

Tableaux IV: la répartition des sujets en fonction de la valeur des TSHus, FT4, FT3 avant la prise d'amiodarone.(N=65).

	TSHus	FT4	FT3
	Effectif(%)	Effectif(%)	Effectif(%)
Basse	2(3,07)	0(100)	0(00)
Normale	63(96,92)	63(96,92)	65(100)
Elevé	0(00)	2(3,07)	0(100)
Total	65(100)	65(100)	65(100)

Nous avons noté 2 cas de trouble hormonale avant l'introduction de l'amiodarone.

3.1. Thyroïdostimuline (TSH):

Tableaux V: La répartition des sujets en fonction de la valeur des TSHus par trimestre. (N1=50), (N2=57), (N3=61) ; (N4=62)

TSH	1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre	4 ^{ème} trimestre
	Effectif(%)	Effectif(%)	Effectif(%)	Effectif(%)
Basse	2(4)	7(12,28)	8(13,11)	8(12,90)
Normale	48(96)	47(82,45)	50(81,96)	50(80,64)
Elevé	0(00)	3(5,26)	3(4,91)	4(6,45)
Total	50(100)	57(100)	61(100)	62(100)

P=0.03 et khi carre 10,6 ; ddl=4

Nous avons constaté une proportionnalité entre le taux de TSH et l'effectif de l'échantillon.

3.2. Tétraiodothyronine (FT4) :

Tableaux VI: La répartition des sujets en fonction de la valeur des FT₄ par trimestre. (N1=50) ; (N2=57) ; (N3=61) ; (N4=62)

FT4	1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre	4 ^{ème} trimestre
	Effectif(%)	Effectif(%)	Effectif(%)	Effectif(%)
Normale	47(94)	39(68,42)	41(67,21)	42(67,74)
Elevée	3(6)	18(31,57)	20(32,78)	20(32,25)
Total	50(100)	57(100)	61(100)	62(100)

khi carre 23,22 et p=0.001 ; ddl=2

L'élévation du taux de FT4 a été observée en fonction des trimestres avec une différence significative.

3.3. Triiodothyronine (FT3) :

Tableaux VII: La répartition des sujets en fonction du taux de FT₃ par trimestre.(N1=50) ;(N2=57) ;(N3=61) ;(N4=62).

FT ₃	1 ^{er} trimestre	2 ^{eme} trimestre	3 ^{eme} trimestre	4 ^{eme} trimestre
	Effectif(%)	Effectif(%)	Effectif(%)	Effectif(%)
Basse	0(00)	22(38,59)	25(40,98)	25(40,32)
Normale	50(100)	35(61,40)	36(59,01)	37(59,67)
Total	50(100)	57(100)	61(100)	62(100)

Khi carre=42,66 ; p=0,001 et ddl=2

Le nombre de cas de FT3 basse a été constaté à partir du deuxième.

3.4. Suivi des patients :

Tableaux VIII: La répartition des sujets en fonction de la valeur de l'observance par trimestre

OBSV	1 ^{er} trimestre	2 ^{eme} trimestre	3 ^{eme} trimestre	4 ^{eme} trimestre
	Effectifs(%)	Effectifs(%)	Effectifs(%)	Effectif(%)
Arrêt traitement	0(00)	3(4,83)	3(4,61)	0(00)
Décès	0(00)	2(3,22)	1(1,53)	0(00)
Obsv traitement	50(100)	57(91,93)	61(93,93)	62(100)
Total	50(100)	62(100)	65(100)	62(100)

Khi carre 35,1 et p=0.001. Tous les patients étaient observant soit les cas de décès et d'arrêt de traitement.

COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

IV. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS:

Il s'agissait d'une étude prospective transversale et descriptive, qui a été réalisée dans les services de Cardiologie et du laboratoire d'analyse médicale du centre hospitalier mère-enfant « le Luxembourg » sur une période de 12 mois allant de mars 2018 en avril 2019. Au cours de cette période nous avons suivi 65 patients qui ont été mis sous l'amiodarone.

Notre étude révèle une tendance majoritaire vers le sexe féminin

57 % avec un sex-ratio 1,32 en faveur de femme.

Contrairement aux résultats trouvés par C. NOUEDOUI et coll à Yaoundé, qui ont trouvé dans leur étude une prédominance masculine [52]. Cela pourrait s'expliquer par la taille de notre échantillon qui est supérieure à celle de Yaoundé 65 contre 6 et la durée de l'étude.

La classe d'âge moyenne la plus touchée est au tour de 70 ans. Nos résultats sont concordants avec ceux trouvés par VENESSA et coll en 2012, qui ont trouvé une prédominance chez les personnes âgées [19].

Nous avons noté un dysfonctionnement de TSH en fonction du temps 19,35%. Ce dysfonctionnement peut être l'hyperthyroïdie ou l'hypothyroïdie. Plusieurs mécanismes expliquent les effets indésirables de l'amiodarone sur la thyroïde :

- L'amiodarone possède une structure chimique proche de celle des hormones.
- 200 mg d'amiodarone apporte en moyenne 75 mg d'iode.
- L'amiodarone est une molécule lipophile à demi-vie longue. Elle s'accumule ainsi dans les tissus adipeux dont la thyroïde.

Les effets de l'amiodarone sur la glande thyroïde et sur son métabolisme se produisent par un certain nombre de mécanismes différents ; ceux induits par l'iode et ceux dus aux propriétés intrinsèques de l'amiodarone [53] :

La prise d'amiodarone entraîne systématiquement une surcharge iodée qui déclenche deux mécanismes de défense des cellules thyroïdiennes. Après l'introduction d'amiodarone, l'augmentation de la concentration d'iode

plasmatique entraîne un afflux d'iode dans la cellule thyroïdienne, à l'origine de l'effet Wolff-Chaikoff, visant à diminuer la concentration d'iode inorganique intracellulaire par [54] :

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

Durant cette phase, on peut observer une élévation de la TSH. Une fois que la concentration d'iode intracellulaire a diminué, l'effet Wolff-Chaikoff est levé.

Nos résultats sont concordants avec ceux retrouvés par VANESSA et coll. qui ont trouvé 20% dans une étude menée en Genève en 2012[18].

Nous avons constaté une augmentation des FT4 chez (32 %) de nos patients au fil du temps et une baisse de la concentration plasmatique des FT3 cette tendance a été constatée entre les trimestres (40%) (P= 0.001), occasionnant ainsi une hyperthyroïdie. Ces phénomènes pourraient s'expliquer par les propriétés intrinsèques de l'amiodarone parallèlement à l'effet Wolff-Chaikoff.

Ces propriétés sont :

- Inhibition des déionidases responsables de la conversion de T4 en T3.
- Inhibition du transport de T4 dans le foie où elle est métabolisée et dégradée.
- Blocage de la liaison de T3 à son récepteur au niveau hypophysaire par compétition.
- Effets cytotoxiques directs sur les cellules folliculaires thyroïdiennes, conduisant à une thyroïdite destructrice.

L'ensemble de ces mécanismes entraîne ainsi une diminution de T3 et une élévation de T4 [55 ; 56].

Nos résultats sont inférieures à ceux d'Eskes et collaborateur en Europe, qui ont trouvé une hyperthyroïdie chez 75% des patients [57].

Ce constat, pourrait s'expliquer d'une part par la différence de méthodologie utilisée dans les deux études et d'autre part la taille de notre échantillon qui était largement supérieure à celle d'Eskes et la durée de l'étude.

A la fin de notre étude tous les patients étaient observants sauf les cas d'arrêt de traitement et de décès.

CONCLUSION

V. CONCLUSION :

Cette étude réalisée au centre hospitalier mère-enfant le « Luxembourg » de mars 2018 en avril 2019 nous a permis d'évaluer les effets de l'amiodarone sur les hormones thyroïdiennes. Nous avons observé un dysfonctionnement thyroïdien au cours du traitement par la molécule d'amiodarone. Elle a nécessité un dosage régulier des hormones thyroïdiennes avant l'instauration et pendant le suivi du traitement. Au cours de notre étude, nous avons observé une perturbation du taux de TSH chez 19,35% de patients. Nous avons ainsi trouvé que le FT4 était élevé chez 32% de patients.

Lors du bilan thyroïdien initial, il convient de relever l'origine du patient ainsi que ses éventuels antécédents de pathologie thyroïdienne et de bien examiner la thyroïde.

RECOMMANDATIONS

VI. RECOMMANDATIONS :

Au terme de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes :

Au ministère de la santé

- ✓ Renforcer les capacités de surveillance des patients qui sont sous l'amiodarone ;
- ✓ D'améliorer le plateau technique des services de cardiologie, pour la prise en charge adéquate des maladies cardiovasculaires ;
- ✓ D'améliorer le plateau technique des services de laboratoire, pour faciliter l'accès aux analyses médicales pour toute la population malienne ;
- ✓ Financer d'autres études similaires avec plus de paramètres biologiques à évaluer.

Aux agents de santé :

- ✓ Avoir plus de vigilance dans la prescrire de la molécule d'amiodarone et la durée de traitement ;
- ✓ Surveiller périodiquement les hormones thyroïdiennes chez les patients qui sont sous l'amiodarone ;

A la population

Respecter la prescription médicale de la prise d'amiodarone.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. YOUZAN B K J.

Aspects sociodémographiques et cliniques des pathologies cardiovasculaires dans le service de médecine de l'hôpital du Mali Thèse. Médecine : Bamako ; 2019. 76 p

2. Maladie cardiovasculaires :

[https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) consulté le 12/02/2018 à 20 h 52.

3. Bertrand (Ed) et al.

Morbidité et mortalité cardiovasculaires d'un service de Médecine interne à Abidjan en 1974. Médecine d'Afrique Noire. 1978 ; 25 (5).

4. Salimanou A.

Epidémiologie des maladies cardiovasculaires en population générale rurale au Bénin : Cohorte Tanvè Health Study (TAHES) thèse. Médecine : bénin ; 2018. 262 p

5. Diallo H.

Morbidité et mortalité Cardiovasculaires dans l'unité de Soins intensifs de cardiologie chu Point-g thèse. Médecine : Bamako ; 2015. 78p

6. SONOU, Houehanou et NADÈGE, Yessito Corine.

Épidémiologie des facteurs de risque cardiovasculaire en population tropicale-cas du Bénin Thèse de doctorat. Médecine : Limoges ; 2015. 236 p

7. GIGLEUX, Mathieu. Principaux effets indésirables de l'amiodarone: adaptation de ces -connaissances à la pratique officinale Thèse. Médecine : Lorraine ; 2016. 92 p

8. Structure interne du cœur :

<https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/cardiologie/generalites-coeur/> consulté le 14/10/2019 à 19 h 30.

9. Organisation du système de conduction du cœur :

<http://foulon.chezalice.fr/Alie%202.000/DATAS/MODULE1/SysConEl.htm>
consulté le 14/10/2019 à 19 h 35.

10. FAUCHIER, L. et FAUCHIER, J.-P. Antiarythmiques. EMC-Cardiologie-Angéologie, 2005, vol. 2, no 2, p. 177-190.

11. Antiarythmiques (médicaments des troubles du rythme cardiaque) :

<https://pharmacomedicale.org/medicaments/parspecialites/item/antiarythmiques-medicaments-des-troubles-du-rythme-cardiaque> consulté le
14/10/2019 à 19 h 45.

12. MAROUF, Nour El Houda et MAHAMDAOUI, Djamilia. Étude et réalisation d'un système pour la détection des signaux ECG et PCG Thèse. Médecine : Tlemcen ; 2018. 87 p.

13. Électrocardiogramme (ECG) - fondation des maladies du cœur :

<https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-electrocardiogramme-3353> consulté le **14/10/2019 à 19 h 50**

14. KEATING, Mark T. et SANGUINETTI, Michael C. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. Cell, 2001, vol. 104, no 4, p. 569-580.

15. SCORZA, Fulvio A., CAVALHEIRO, Esper A, et COSTA, Jaderson Costa da. Sudden cardiac death in epilepsy disappoints, bu epileptologists keep faith. Arquivos de neuro-psiquiatria, 2016, vol. 74, no 7, p. 570-573

16. SCHEINMAN, Melvin M., LEVINE, Joseph H., CANNOM, David S., et al. Dose-ranging Study of intravenous amiodarone in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. Circulation, 1995, vol. 92, no 11, p. 3264-3272.

17. BOHUON, Claude et MONNERET, Claude. Fabuleux hasards: histoire de la découverte de médicaments. EDP sciences, 2012.

18. SNEADER, Walter. Drug discovery: a history. John Wiley & Sons, 2005.

- 19. MABY-MOTTET, Vanessa, OLLO, Diana, et MEYER, Patrick.** Amiodarone et thyroïde. *Revue médicale suisse*, 2012, no 362, p. 2175
- 20. EGLOFF, Michaël et PHILIPPE, Jacques.** Dysthyroïdies liées à une surcharge iodée. *Revue médicale suisse*, 2016, vol. 12, no 515, p. 804-9.
- 21. CORDARONE MD, Pr et DE SANOFI-SYNTHELABO, M. D.** MONOGRAPHIE DE PRODUIT.
- 22. SANCHEZ, Nadine.** Contribution à l'étude de la désorption laser in situ de médicaments: cas de l'amiodarone Thèse de doctorat. Médecine : Lorraine ; 1990. 231 p
- 23. Monographique du produit**
https://www.sandoz.ca/sites/www.sandoz.ca/files/Amiodarone_TAB_Monographie.pdf consulté le 10/04/2019 à 20 h 58.
- 24. BRESCIA, Lionel, BENOIT, Arnaud, BETEA, Daniela, et al.** L'amiodarone et la thyroïde. *Revue médicale de Liège*, 2014, vol. 69, no 10, p. 549-554.
- 25. ZIPES, Douglas P., PRYSTOWSKY, Eric N., et HEGER, James J.** Amiodarone: électrophysiologie actions, pharmacokinetics and clinical effets. *Journal of the American Collège of Cardiology*, 1984, vol. 3, no 4, p. 1059-1071.
- 26. CORDARONE - Amiodarone - Posologie, Effets secondaires ...**
<https://www.doctissimo.fr/medicament-CORDARONE.htm> consulté le 12/06/2019.
- 27. GOLDSCHLAGER, Nora, EPSTEIN, Andrew E., NACCARELLI, Gerald, et al.** Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. *Archives of internal medicine*, 2000, vol. 160, no 12, p. 1741-1748.
- 28. VASSALLO, Patricia et TROHMAN, Richard G.** Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *Jama*, 2007, vol. 298, no 11, p. 1312-1322.

- 29. MARQUET, Pierre.** Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments. Collection option/bio, 2004.
- 30. POURBAIX, Suzanne, BERGER, Yves, DESAGER, Jean-Pierre, et al.** Absolute bioavailability of amiodarone in normal subjects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1985, vol. 37, no 2, p. 118-123.
- 31. VAN HERENDAEL, Hugo et DORIAN, Paul.** Amiodarone for the treatment and prevention of ventricular fibrillation and ventricular tachycardia. *Vascular health and risk management*, 2010, vol. 6, p. 465.
- 32. LIBERSA, Christian C., BRIQUE, Serge A., MOTTE, Kokou B., et al.** Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice. *British journal of clinical pharmacology*, 2000, vol. 49, no 4, p. 373-378.
- 33. LIBERSA, C. BRIQUE, S. CARON. J et al.** Inhibition of Amiodarone metabolism induced by grapefruit juice: first report. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 1998, vol. 3, no 12, p. 343.
- 34. OHYAMA. K, NAKAJIMA. M, SUZUKI. M, et al.** Inhibitory effects of amiodarone and its N-deethylated metabolite on human cytochrome P450 activities: prediction of in vivo drug interactions. *British journal of clinical pharmacology*, 2000, vol. 49, no 3, p. 244-253.
- 35. KUDENCHUK, Peter J., PIERSON, David J., GREENE, H. Leon, et al.** Prospective evaluation of amiodarone pulmonary toxicity. *Chest*, 1984, vol. 86, no 4, p. 541-548.
- 36. CAMUS, Philippe, COLBY, THOMAS V., et ROSENOW III, EDWARD C.** Amiodarone pulmonary toxicity. *Drug-induced and Iatrogenic Respiratory Disease*, 2010, p. 240.
- 37. <https://www.intechopen.com/books/abnormal-heart-rhythms/a-review-on-amiodarone-as-an-antiarrhythmic-drug>. Consulté le 26/12/2019 à 11h 05.**

- 38. COKKINOS, Dennis. V, et PANTOS, Constantinos.** Les hormones thyroïdiennes, action sur le myocarde. Bulletin de l'Académie nationale de médecine, 2009, vol. 193, no 2, p. 327-338.
- 39. LIBERSA, Christian.C, BRIQUE, Serge. A, MOTTE, Kokou B, et al.** Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice. British journal of clinical pharmacology, 2000, vol. 49, no 4, p. 373-378.
- 40. BOCOUM A.** Contribution à l'étude de la pathologie de la thyroïde en milieu hospitalier à Bamako Thèse. Médecine : Bamako, 1979. 87 p
- 41. MARIKO Chiaka.**
Chirurgie thyroïdienne : Evaluation de la prise en charge Anesthesiologique au centre hospitalier Thèse. Médecine : Bamako ; 2013.73 p.
- 42. Yamoussa Karabinta.**
Les pathologies thyroïdiennes au Mali. Aspects épidémiologiques et histologiques. Thèse, Med. Faculté de médecine et d'Odonto-Stomatologie Bamako, 2010.89 p.
- 43. Moussa KONATE.**
Etude des goitres bénins dans le service de chirurgie générale et pédiatrique du CHU Gabriel Touré de Bamako à propos de 112 cas Thèse. Médecine : Bamako ; 2007.109 p.
- 44. MARIEB. E. N.** Anatomie et physiologie humaine, 4 e Ed, Edition du renouveau pédagogique Ins. Departement De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 1999, p. 604-608.
- 45. CANCER DE THYROID :**
<https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/cancer-thyroide-2017-01-.pdf>. Consulté le 5/12/2019 à 18 h 50.
- 46. Automate d'immunologie Mini VIDAS.**
<https://www.socimed.com/mini-vidas-biomerieux.html>. Consulté le 22/12/2019 à 10H30.

- 47. GREEN E. D. et BAENZIGER. J. U.** Asparagine-linked oligosaccharides on lutropin, follitropin, and thyrotropin. I. Structural elucidation of the sulfated and sialylated oligosaccharides on bovine, ovine, and human pituitary glycoprotein hormones. *Journal of Biological Chemistry*, 1988, vol. 263, no 1, p. 25-35.
- 48. GREEN, Eric. D et BAENZIGER, Jacques U.** Asparagine-linked oligosaccharides on lutropin, follitropin, and thyrotropin. II. Distributions of sulfated and sialylated oligosaccharides on bovine, ovine, and human pituitary glycoprotein hormones. *Journal of Biological Chemistry*, 1988, vol. 263, no 1, p. 36-44.
- 49. SCANLON. M et TOFT. A.** Regulation of thyrotropin secretion In: Braverman L, Utiger R, eds. *Werner & Ingbars The Thyroid: A Fundamentals and clinical text*, 1996, p. 234-253.
- 50. SAPIN. R et D'HERBOMEZ. M.** Dosage des hormones thyroïdiennes: thyroxine (T4) et Triiodothyronine (T3). *La thyroïde*, LECLERE J., ORGIAZZI J., ROUSSET B., SCHLIENGER Elsevier, ed, 2001, p. 268-274.
- 51. PEARCE. C. J et BYFIELD. P. G. H.** Free thyroid hormone assays and thyroid function. *Annals of clinical biochemistry*, 1986, vol. 23, no 3, p. 230-237.
- 52. NOUEDOUI. C, MOUKOURI. E, JUIMO. A. G., et al.** Les hyperthyroïdies à Yaoundé-Cameroun: Quelques aspects épidémiologiques, étiologiques et thérapeutiques: Bilan de notre expérience. *Médecine d'Afrique noire*, 1999, vol. 46, no 4, p. 193-198.
- 53. Narayanan. SK, Woods. D, Boos. J.** Management of Amiodarone-Related Thyroid Problems”. *Ther Adv. Endocrinol Metab.* 2011 Jun; 2(3): 115–126.
- 54. MARTINO, Enio, BARTALENA, Luigi, BOGAZZI, Fausto, et al.** The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocrine reviews*, 2001, vol. 22, no 2, p. 240-254.

- 55. KURNIK, Daniel, LOEBSTEIN, Ronen, FARFEL, Zvi, et al.** Complex drug-drug-disease interactions between amiodarone, warfarin, and the thyroid gland. *Médecine*, 2004, vol. 83, no 2, p. 107-113.
- 56. THOMAS, Zachariah, BANDALI, Farooq, MCCOWEN, Karen, et al.** Drug-induced endocrine disorders in the intensive care unit. *Critical care médecine*, 2010, vol. 38, p. S219-S230.
- 57. Eskes .S.A, Wiersinga .W.M.** Amiodarone and thyroid. *Bailleres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:735-51

ANNEXES

ANNEXES

Fiche d'enquête :

Etude de l'impact du traitement par l'amiodarone sur les paramètres biologiques au cours des maladies cardiovasculaires au chu mère-enfant le « Luxembourg »

Numéro du patient : /

I. Identification du patient

Nom :..... /

Contact :..... /

Prénom :..... /

Résidence :..... /

Sexe : M .../; F.../

Diagnostic de la maladie :... .../

Age :..... /

Profession :..... /

II. Histoire médico-chirurgicale

a. Antécédents médicaux

Antécédents chirurgicaux

1. Diabète : Oui .../ ; Non .../

1. Thyroïdectomie : Oui.../

2. HTA : Oui .../ ; Non .../

Non :.../

3. Hyperthyroïdie : Oui ../ ; Non ../

2. Cardiectomie : Oui.../ ; Non.../

4. Autres : /

3. Autres :/

III. Electrocardiogramme :

1. Tachycardie ventriculaire :.../

4. Fibrillation auriculaire :.../

2. Tachycardie

5. Flutter auriculaire :.../

supraventriculaire:.../

3. Fibrillation ventriculaire :.../

Autres :...../

IV. Les évaluations biologiques et cliniques avant l'introduction de

l'amiodarone:

A. Evaluations biologiques:

Date.....

a. Evaluation des hormones :

1. THSus:.....uui/ml

2. FT3:.....pmol/l

3. FT4:.....pmol/l

B. Evaluations cliniques :

Traitement

1. Amiodarone :

a. Date :...../

c. Effets indésirables :../

b. Posologie :...../

d. Durée :.....

C. Les observations cliniques avant la prise d'amiodarone :

1. Types de complication

cardiaque :.....

V. Evaluations biocliniques au 1^{er} trimestre :

A. Electrocardiogramme :

1. Tachycardie ventriculaire :.../

3. Fibrillation ventriculaire :.../

2. Tachycardie

4. Fibrillation auriculaire :.../

supraventriculaire:.../

5. Flutter auriculaire :.../

6. Autres :...../

B. Evaluations biologiques

Date:...../

a. Evaluation des hormones:

1. THS_{us}:..... µui/ml

3. FT4:.....pmol/l

2. FT3:.....pmol/l

b. Traitement

1. Amiodarone :

1.1. Date :.../

1.3. Effets indésirables :../

1.2. Posologie :.../

1.4. Durée :...../

c. Les observations biocliniques au 1^{er} trimestre

Types de complication

cardiaque :.....

V. Evaluations biocliniques au 2^{ème} trimestre.

A. Evaluations biologiques :

Date:...../

a. Evaluation des hormones:

1. THS_{us}:..... µui/ml

3. FT4:.....pmol/l

2. FT3:.....pmol/l

d. Traitement

1. Amiodarone :

1.1. Date :.../

1.3. Effets indésirables :../

1.2. Posologie :.../

1.4. Durée :...../

e. Les observations cliniques du 2^{ème} trimestre

1. Types de complication

cardiaque :.....

VI. Evaluations biologique et cliniques du 3^{ème} trimestre.

A. Evaluations biologiques :

Date:...../

Evaluation des hormones:

4. THS_{us}:.....µui/ml

6. FT4:.....pmol/l

5. FT3:.....pmol/l

e. Traitement

1. Amiodarone :

1.5. Date :.../

1.7. Effets indésirables :../

1.6. Posologie :.../

1.8. Durée :...../

f. Les observations biocliniques du 3^{ème} trimestre

. Types de complication cardiaque :.....

VII. Evaluations biocliniques du 4^{ème} trimestre.

B. Evaluations biologiques :

Date:...../

Evaluation des hormones:

7. THSus:..... μ ui/ml

9. FT4:.....pmol/l

8. FT3:.....pmol/l

f. Traitement

1. Amiodarone :

1.9. Date :.../

1.11.Effets indésirables :../

1.10.Posologie :.../

1.12.Durée :...../

g. Les observations biocliniques du 4^{ème} trimestre

. Types de complication cardiaque :.....

Formulaire de consentement éclairé du patient

Contact :

Je soussigné Mr /Mme.....

Atteste que l'interne désigné ci-dessous m'a proposé de participer à l'étude « la surveillance des malades cardiaque sous traitement par amiodarone à l'hôpital mère-enfant le « Luxembourg » à Bamako.

J'ai discuté avec le dite internet qui m'a expliqué les avantages de cette étude.

Je suis conscient que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à la dite enquête sans être inquiéter et que je continuerai à bénéficier des mêmes traitements et de suivis.

J'accepte donc librement de participer à cette étude.

J'autorise que mes données confidentielles soient consultées et analysées par ses collaborateurs et chercheurs et qui sont tenus au secret médical.

J'accepte qu'une partie de mes prélèvements soient conservés pour les recherches ultérieures en vue du bien-être de la population.

Fait à Bamako le/...../2018

Signature :

Je soussigné l'interne Salimata Dembélé certifie avoir expliqué à la personne susnommée l'intérêt et les modalités de participation à notre étude. Je m'engage à faire respecter les termes de ce formulaire de consentement, les droits et libertés individuels ainsi que les exigences d'un travail scientifique.

Fait à..... Le...../...../2018

Signature :

FICHE DE SIGNALISATION

Nom : DEMBELE

Prénom : Salimata

Tel : 66 64 18 40 – 77 45 56 15

Date et lieu de naissance : 12 Décembre 1993 à Bamako

Titre de la thèse : ETUDE DE L'IMPACT DU TRAITEMENT PAR
L'AMIODARONE SUR LES HORMONES THYROIDIENNES AU COURS
DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES AU CHU MERE-ENFANT LE «
Luxembourg » Année universitaire : 2018-2019.

Ville de Soutenance : Bamako.

Pays d'origine : Mali.

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la FAPH, FMOS.

Secteur d'intérêt : Bio Chimie

Résumé : Introduction : Le but de notre travail a été d'étudier l'impact du traitement par l'amiodarone sur les hormones thyroïdiennes au cours des maladies cardiovasculaire au CHU Mère Enfant le « Luxembourg ».

Méthodes : Il s'agissait d'une étude prospective, transversale et descriptive de suivi qui a consisté à faire des prélèvements chez les patients inclus dans l'étude de mars 2018 en avril 2019.

Les dosages ont été effectués à l'aide de mini vidas (Bio Mérieux), un automate multiparamétrique d'immunoanalyse qui utilise la technologie ELFA (Enzyme linked fluorescent assay).

Résultats : Notre étude révèle une tendance majoritaire vers le sexe féminin 57 % .La classe d'âge moyenne la plus touchée est au tour de 70 ans. Nous avons noté un dysfonctionnement de TSH en fonction du temps 19,35%.Une augmentation du taux de FT4 chez 32% de nos patients au fil du temps.

Conclusion : Nous avons observé un dysfonctionnement de l'hormone thyroïdienne au cours de traitement par la molécule d'amiodarone chez nos patients.

Mots clés : Maladies cardiovasculaires-Traitement à amiodarone-
Dysthyroïdies.



SERMENT DE GALIEN

- Je jure, en présence des maitres de la faculté, des conseils de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples ;
- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels ;
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ;
Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Je le jure