

Effets secondaires des médicaments cardiologiques au long cours

Dr Pireau Laurent
Cardiologue, CNDG



Plan exposé

➤ Cordarone

➤ Colchicine

➤ Digitaline

➤ NOAC

Cordarone



Cordarone

- ❑ antiarythmique de classe 3
- ❑ possède deux atomes d'iode
- ❑ 1 comprimé = 50 x les besoins journaliers en iode
- ❑ biodisponibilité par voie orale : 20 à 80% selon les individus
- ❑ molécule à forte affinité tissulaire et à transit lent
 - accumulation dans les tissus adipeux

Cordarone

- métabolisé par les cytochromes P450, et plus spécifiquement par le cytochrome CYP3A
 - ✓ le jus de pamplemousse est un puissant inhibiteur du CYP3A

- grande variabilité interindividuelle de la $\frac{1}{2}$ vie: varie de 20 à 100 j
 - ✓ après arrêt du traitement, élimination pendant plusieurs mois!

Toxicité

- oculaire
- affection de la peau et du tissu sous cutané
- thyroïde
- pulmonaire
- neurologique
- hépato biliaire
- cardiaque
- digestif

Toxicité oculaire

□ micro dépôts cornéens

- ✓ quasiment constants , localisés à l'air sous pupillaire
- ✓ exceptionnellement, perception de halos colorés en lumière éblouissante, ou de sensation de brouillard.
- ✓ entièrement réversible à l'arrêt
- ✓ asymptomatique ne nécessitant aucunement l'arrêt du traitement.

Micro dépôts cornéens



Toxicité oculaire

□ névrite optique

- ✓ rare
- ✓ flou visuel et baisse de la vision
- ✓ œdème papillaire au fond d'œil.
- ✓ évolution peut se faire vers une réduction plus ou moins sévère de l'acuité visuelle.
- ✓ difficilement différentiable des autres étiologies de neuropathie optique
 - suivi ophtalmologique régulier

Affection de la peau et du tissu sous cutané

□ photosensibilisation (25%)

- ✓ pas exposition au soleil (UV) en cours de traitement
- ✓ produits de protection solaire externes à indices de protection élevés (SPF 50).

Photosensibilisation



Affection de la peau et du tissu sous cutané

□ pigmentations cutanées

- ✓ pigmentations lilacées ou gris ardoisé,
- ✓ survient après 20 mois de traitement environ
- ✓ doses utilisées généralement élevées (entre 400 et 800 mg/j)
- ✓ après arrêt du traitement, disparition lente des pigmentations

Pigmentations cutanées



Figure 1. Blue-gray amiodarone hyperpigmentation of the face. The eyelids,

Dysthyroïdie (20%)

□ hypothyroïdie

- ✓ retour progressif à l'euthyroïdie dans un délai de 1 à 3 mois après arrêt
- ✓ ne nécessite pas l'arrêt de l'amiodarone
- ✓ se substitue par de la lévothyroxine

Dysthyroïdie (20%)

□ hyperthyroïdie

✓ Arrêt de l'amiodarone impératif

✓ Moins fréquente que l'hypothyroïdie

→ une surveillance semestrielle de la TSH

Cordarone

- hyperthyroïdie de type 1:
 - ✓ chez des patients auparavant euthyroïdiens, mais avec une maladie thyroïdienne sous-jacente
→ l'excès d'iode entraîne une synthèse des hormones thyroïdiennes anormalement élevée
 - ✓ répondent rarement au retrait de l'amiodarone seule
→ nécessité d'antithyroïdiens de synthèse (strumazol,PTU)

Cordarone

- thyrotoxicose de type II
 - ✓ thyroïde apparemment normal
 - ✓ effet toxique direct de l'amiodarone
 - une thyroïdite destructive avec fuite d'hormones thyroïdiennes préformées dans la circulation
 - ✓ arrêt de l'amiodarone peut suffire
 - ✓ traitement par stéroïdes accélère la récupération
 - pour les patients avec symptômes de thyrotoxicose et/ou aggravation de leur arythmie sous-jacente

Toxicité pulmonaire

- pneumopathie interstitielle (60%)

- bronchiolite oblitérante organisée (BOOP), (30%)
 - ✓ peuvent évoluer en fibrose pulmonaire

 - ✓ évolution parfois fatale

 - ✓ dyspnée d'effort ou toux sèche, isolée ou associée à une AEG (fatigue, amaigrissement, fébricule)
→ contrôle radiologique et arrêt du traitement

 - ✓ arrêt précoce, associé ou non à une corticothérapie
→ entraîne la régression des troubles

Pneumopathie

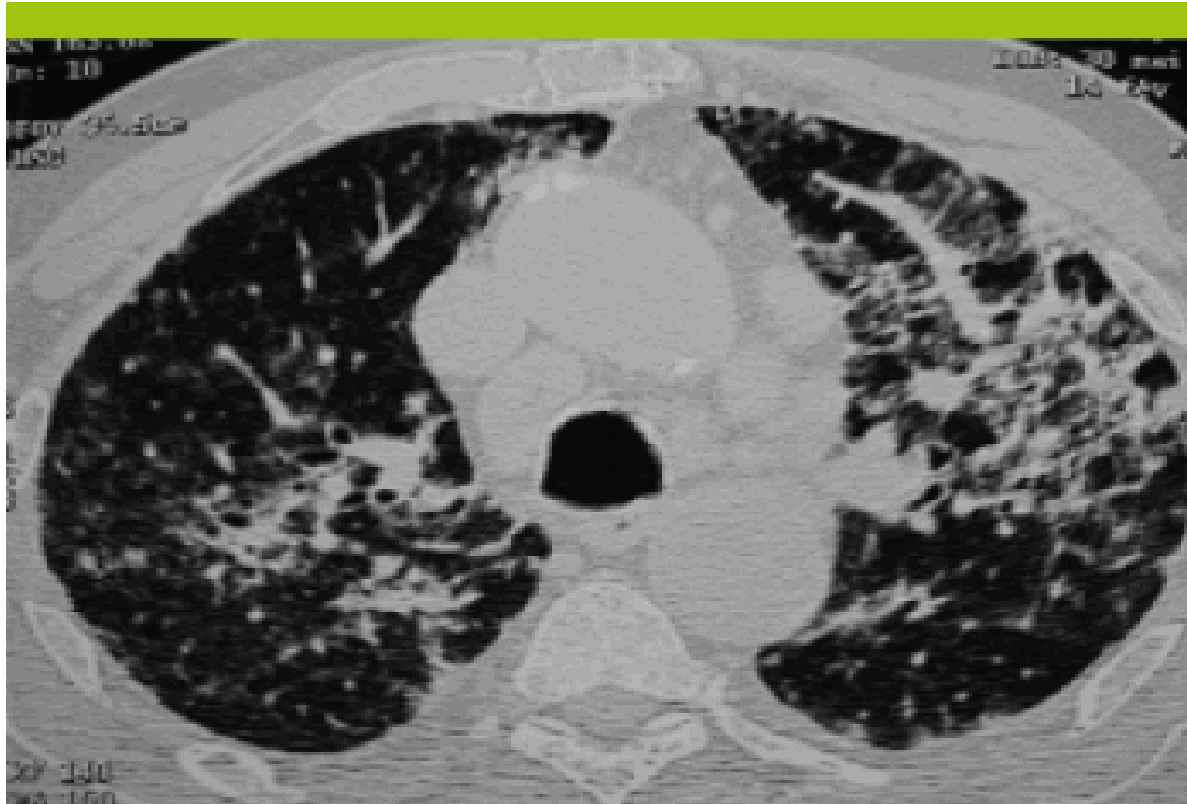


Figure 2. Pneumopathie à l'amiodarone

Infiltrats denses, parfois en verre dépoli, bilatéraux, asymétriques, avec épaissements septaux et atteintes sous-pleurales.

Toxicité pulmonaire

- facteurs de risque :
 - dose quotidienne
 - ❖ < 200 mg/j : < 1% de risque
 - ❖ 200 mg -400mg/j : 5% risque
 - ❖ > 600 mg/j, + 30% de risque d'atteinte pulmonaire
 - durée de traitement
 - ❖ la plupart des cas entre 6 et 12 mois de traitement
 - sexe masculin, antécédents de maladie pulmonaire, antécédents de chirurgie cardiothoracique.

Affections du système nerveux

- ❑ tremblements ou autres symptômes extrapyramidaux

- ❑ troubles du sommeil dont cauchemars

- ❑ neuropathies périphériques sensibles, motrices ou mixtes.
 - ✓ délais de survenue : après plusieurs mois voir années de traitement

 - ✓ généralement réversibles à l'arrêt du traitement

Affections hépatobiliaires

- élévation des transaminases, isolée et généralement modérée (1,5 à 3 fois la normale)
 - ✓ régressant après réduction posologique, voire spontanément.
 - ✓ très fréquent

- dysfonctions hépatiques
 - ✓ suivi rigoureux des enzymes hépatiques
 - ✓ ↓dose ou arrêt si transaminases > 3x les valeurs normales

Affections digestive

□ troubles digestifs : nausées, vomissements, dysgueusie

✓ habituellement contemporains du traitement d'attaque

✓ disparaissant avec la réduction de posologie

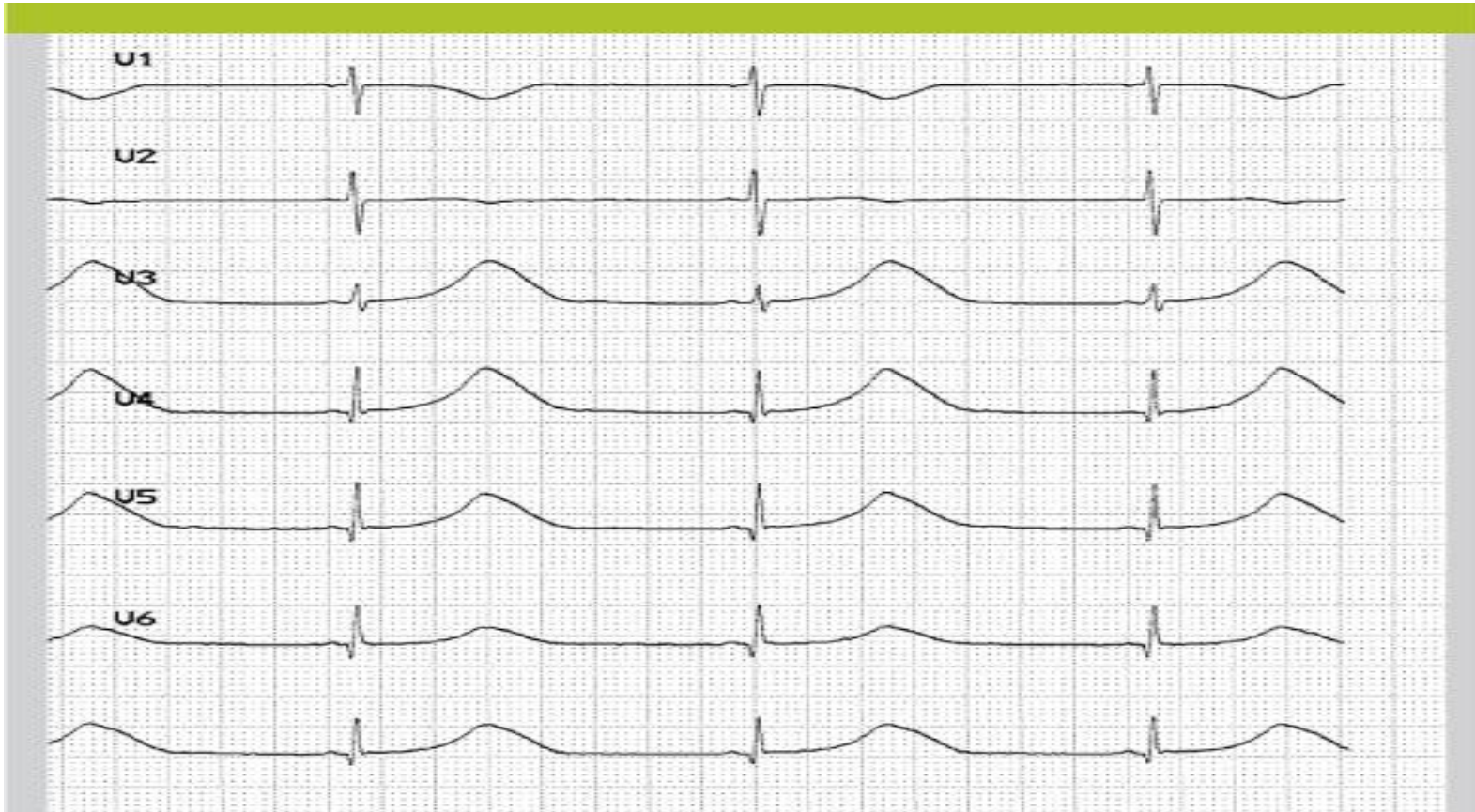
Affections Cardiaque

- bradycardie

 - ✓ effet dose dépendant

- torsades de pointes via allongement du QT

QT long



Cordarone contre-indications

- bradycardie sinusale et blocs sino-auriculaires
- troubles conductifs de haut degré
- hyperthyroïdie
- hypersensibilité connue à l'iode ou à l'amiodarone
- grossesse (2ème et 3ème trimestres)
- allaitement
- associations avec les médicaments donnant des torsades de pointes

A faire

- ❑ ECG avant et pendant le traitement
- ❑ dosage K⁺ sanguin
- ❑ dosage de la TSH recommandé avant le début du traitement puis 1x/ 6mois
- ❑ surveiller fonction hépatique (dosage GOT, GPT) avant le début du traitement puis 1x/ 6mois
- ❑ aucune recommandation pour le suivi biologique des concentrations plasmatique de l'amiodarone ou de ses métabolites

Colchicine



Colchicine

- antimitotique par action sur la division cellulaire
- métabolisée par le Cytochrome P450 3A4
 - ✓!!!! interactions médicamenteuses
- élimination essentiellement hépatique
- **NE JAMAIS DEPASSER LA DOSE DE 4 mg/j**

Colchicine contre-indications

- ❑ insuffisance rénale sévère (GFR < 30 ml/min)
- ❑ insuffisance hépatique sévère
- ❑ association avec un macrolide (sauf spiramycine)
- ❑ utilisation concomitante de colchicine et d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 ou d'un inhibiteur de la glycoprotéine P chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques
- ❑ femme enceinte, allaitement

Tableau II. Inhibiteurs de la P-glycoprotéine.

Antiarythmiques amiodarone quinidine vérapamil	Inhibiteurs de la pompe à proton esoméprazole, lansoprazole oméprazole, pantoprazole
Anticancéreux actinomycine D doxorubicine vinblastine	Divers ciclosporine A colchicine fénofibrate propafénone résérpine
Antibiotiques clarithromycine, érythromycine	trifluopérazine
Antidépresseurs paroxétine, sertraline, desméthylsertraline	progestérone

Inhibiteurs CYP3A4

Amiodarone, vérapamil...

Macrolides (sauf spiramycine)

Antifongiques azolés

Antirétroviraux

Cimétidine...

Précautions

- ❑ inhibiteur puissant du CYP3A4 ou inhibiteur de la glycoprotéine P
 - ✓ diminuer la dose de colchicine ou stop le traitement

- ❑ éviter jus de pamplemousse

- ❑ ciclosporine
 - ✓ ↑ effets indésirables neuromusculaires de la colchicine
 - ✓ surveillance clinique et biologique (dosage des CPK)

Précautions

- ❑ statines, fenofibrate, digoxine : cas de myopathie et de rhabdomyolyse rapportés
- ❑ AVK : ↑ effet AVK et du risque hémorragique
 - ✓ Contrôle plus fréquent de l'INR
- ❑ ↓ absorption de la vitamine B12 par les intestins

Précautions

- avant l'instauration d'un traitement au long cours, il est recommandé :
 - ✓ évaluer la clairance de la créatinine
 - ✓ vérifier les interactions
 - ✓ effectuer une NFS et une numération des plaquettes

Effets indésirables

- dose-dépendants, parfois graves

- le plus courant : diarrhée

- effets indésirables réversibles
 - ✓ azoospermie,
 - ✓ myélosuppression, leucopénie, granulocytopénie, thrombocytopénie, pancytopénie et anémie aplasique
 - ✓ urticaire
 - ✓ éruptions morbilliformes

Effets indésirables

□ toxicité (accidents de surdosage) :

- ✓ diarrhées, nausées, vomissements = 1er signes du surdosage
- ✓ douleurs abdominales
- ✓ paralysie neuro-musculaire progressive
- ✓ leucopénie, thrombopénie, agranulocytose, aplasie médullaire
- ✓ alopecie au 10^e jour
- ✓ convulsions
- ✓ atteinte rénale
- ✓ choc septique
- ✓ détresse respiratoire

□ toxique à partir de 10 mg et mortelle au-delà de 40 mg/j

Précautions

- si douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements (premiers signes d'un surdosage)
 - ✓ la dose doit être diminuée ou le traitement arrêté.

Digitaline



Digitaline

- inhibe la Na/K-ATPase membranaire
 - ↑ calcium intracellulaire → effet inotrope positif

- effet anti arythmique de la digoxine
 - ✓ action indirecte via le système nerveux autonome par une inhibition du tonus sympathique et une augmentation du tonus vagal.
 - *un ralentissement de la conduction atrioventriculaire et de la fréquence cardiaque.*

Digitaline

- ❑ absorption digestive de la digoxine est de l'ordre de 80 % et se situe majoritairement au niveau de l'intestin grêle
- ❑ élimination principalement urinaire
- ❑ faible marge de sécurité
- ❑ variation interindividuelle dans le seuil de toxicité
- ❑ nombreuses interactions médicamenteuses
- ❑ taux thérapeutique entre 0,5 et 0,9 ng/ml

Digitaline

- schéma de digitalisation:

- ✓ commencer entre 0,125 et 0,375 mg/j et contrôle du taux après 1 semaine (12h après dernière dose)

- dose en fonction du poids et de la GFR

- !!!patient âgés, insuffisance rénale

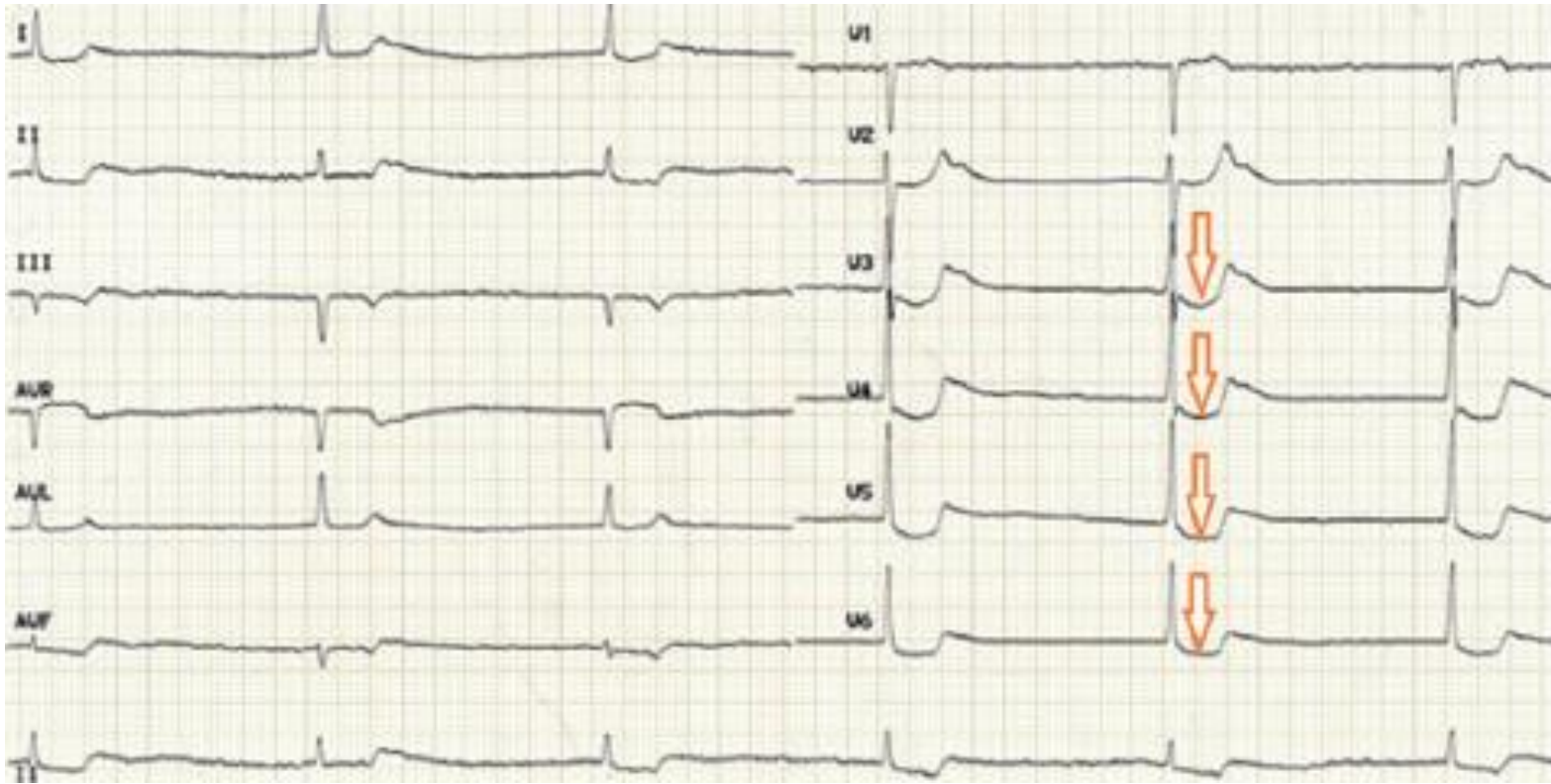
- ✓ réduire les doses

- interactions médicamenteuses importantes:

- ✓ verapamil, quinidine, amiodarone
→ 50% doses de digoxine

Toxicité

- ❑ intoxication : environ 20 % des patients
- ❑ premiers signes: le plus souvent gastro-intestinaux :
 - ✓ anorexie, nausées, vomissements.
- ❑ symptômes neurologiques les plus fréquents :
 - ✓ céphalées, vertiges, agitation, désorientation, hallucination ou plus rarement une modification de la vision colorée.
- ❑ arythmies les plus fréquentes:
 - ✓ extrasystoles auriculaires ou ventriculaires, la bradycardie sinusale, les blocs atrioventriculaires, les tachycardies atriale focale ou ventriculaire, ainsi que la fibrillation ventriculaire
- ❑ gynécomastie



La « cupule digitalique » à l'ECG : signe d'imprégnation aux digitaliques et non d'intoxication

Digitaline

- digitalis antidot : anticorps antidigoxine
 - ✓ si intoxication digitalique massive.

Précaution

- introduction de digoxine chez une personne âgée
 - ✓ contrôle de la digoxinémie afin d'éviter tout risque de surdosage.

NOAC



Effets indésirables

□ saignements

- ✓ épistaxis, hématomes, saignements conjonctivaux
- ✓ hémorragies digestives, uro-génitales, cérébrale

□ troubles digestifs

- ✓ nausées, vomissements, constipation
- ✓ perturbations de tests hépatiques
 - fréquemment observés, mais pas + qu'avec HBPM/AVK

□ dyspepsie

- ✓ effet indésirable classique et très fréquent du dabigatran

□ plus rare : prurit, thrombopénie.

Effets indésirables

- si plaintes digestives :
 - ✓ éviter le rivaroxaban (saignements) ou le dabigatran (dyspepsie)

AVK versus NOAC

□ saignements:

- ✓ Moins d'hémorragies majeures, surtout intracérébrales
- ✓ Les saignements digestifs sont par contre ↑

□ diminution des AVC ischémiques (dabigatran)

	Dabigatran Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban Eliquis®	Edoxaban Lixiana®
Firmes	Boehringer	Bayet/Janssen	BMS/Pfizer	Daiichi-Sankyo
Action	Anti IIa	Anti-Xa	Anti-Xa	Anti-Xa
Dose requise	150 mg 2x/j 110 mg 2x/j	20 mg 1x/j 15 mg 1x/j	5 mg 2x/j 2.5 mg 2x/j	60 mg 1x/j 30 mg 1x/j
Etude clinique (patients inclus)	RE-LY 18.113 pts	ROCKET-AF 14.264 pts	ARISTOTLE 18.201 pts	ENGAGE-AF 21.105 pts
Design d'étude	ouvert	double-aveugle	double-aveugle	double-aveugle
Pic du Taux plasmatique (T _{max})	2h après ingestion	2-4h après ingestion	1-4h après ingestion	1-2h après ingestion
Pro-drogue	oui	non	non	non
Demi-vie	14-17h	7-11h	8-15h	8-10h
Élimination rénale	80%	35%	27%	50%

	Dabigatran Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban Eliquis®	Edoxaban Lixiana®
Firmes	Boehringer	Bayet/Janssen	BMS/Pfizer	Daiichi-Sankyo
Utilisation si Cl-Cr	≥ 30 ml/min	≥ 15 ml/min	≥ 15 ml/min	≥ 15 ml/min
Métabolisme CYP3A4	non	oui, 32%	minimale	minimale (<4%)
Transport	Gp-P	Gp-P/BCRP	Gp-P/BCRP	Gp-P
Biodisponibilité	3-7%	80% (+ repas)	50%	62%
Fixation protéique	± 35%	± 95%	± 90%	± 40-60%
Absorption avec repas	pas d'effet	obligatoire	pas d'effet	+6-22%
Tolérance digestive	dyspepsie 10%	pas de problème	pas de problème	pas de problème
Absorption + antiacide	-12 à -30%	pas d'effet	pas de données	pas d'effet
Réduction de dose (proposée) si	âge ≥ 80 ans, avec vérapamil	insuffisance rénale modérée à sévère (Cl-Cr 15-50)	2/3 items: âge ≥ 80 ans, poids ≤ 60 kg, créatinine > 1.5	Cl-Cr 15-50, ou poids ≤ 60 kg, ou usage concomitant de dronédarone, érythromycine, kétoconazole ou cyclosporine

Interactions

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Atorvastatine	+18%	Pas d'effet	Pas d'effet	???
Vérapamil	+12-180%	Attention IRC	???	+53%
Diltiazem	Pas d'effet	Attention IRC	+40%	???
Quinidine	+50%	+50%	???	+80%
Digoxine	Pas d'effet	Pas d'effet	???	Pas d'effet
Amiodarone	+12-60%	Attention si IR	???	Pas d'effet
Antifongiques (kétoconazole)	+140-150%	+160%	+100%	???
Cyclosporine	? mais risque	+42%	???	Réduire dose à 30 mg/j
Macrolides (érythromycine, ...)	+15-20%	+30-54%	???	Réduire dose à 30 mg/j
Anti-HIV (pex. ritonavir)	???	+153%	↑↑↑	???
Rifampicine, phénytoïne, ...	-66%	Jusqu'à -50%	-54%	-35%
Antiacides	-12-30%	Pas d'effet	Pas d'effet	Pas d'effet
... Autres facteurs				
Age > 80 ans (75 ans)	X	X	X	X
Poids ≤ 60 kg	X	X	X	X
Insuffisance rénale	Voir plus loin			
Autres risque de saignements	Interactions: AINS / antiplaquettaires, saignement digestif actif, chirurgie récente, thrombopénie, HAS-BLED ≥ 3			

Contre indications

- grossesse
- <18 ans
- allaitement
- FA valvulaire significative (sténose mitrale, prothèse mécanique)
- IR sévère ou dialyse
- maladie hépatique avancée (Child-Pugh stade C)
- maladie digestive active et saignements

A faire

□ prise de sang:

- ✓ pas de suivi en routine du niveau d'anticoagulation
- ✓ annuellement: Hb, fonction rénale et hépatique
 - si âge ≥ 75 ans (surtout avec dabigatran et edoxaban), ou patient fragile: fonction rénale tous les **6 mois**
 - si clairance de créatinine ≤ 60 ml/min:
 - fonction rénale à intervalles de ClCr :10 (p. ex., tous les 4 mois si ClCr = 40)
 - si circonstance intercurrente pouvant influencer la fonction rénale ou hépatique

ATTENTION, CE MÉDICAMENT NE CONVIENT
PAS AUX CARDIAQUES, ILS RISQUENT L'INFARCTUS
QUAND ON LES INFORME DE TOUS SES
EFFETS SECONDAIRES...

