

Cardiotoxicité
– EC : Maladies cardiovasculaires –
Généralités

Semaine : n°7 (du 26/02/18 au 02/03/18) Date : 28/02/2018	Heure : de 9h00 à 10h15	Professeur : Pr. Allorge
Binôme : n°48		Correcteur : n°50
Remarques du professeur (Diapos disponibles, Exercices sur le campus, Conseils, parties importantes à retenir, etc.)		

PLAN DU COURS

I) Introduction

II) Rappels

A) Rappels sur l'électrophysiologie du cœur

B) Rappels sur l'électrocardiogramme

III) Les atteintes fonctionnelles cardiaques des xénobiotiques

A) Les troubles du rythme

- 1) *Les stabilisants de membrane*
- 2) *Les inhibiteurs calciques*
- 3) *Le syndrome QT long*
- 4) *Les torsades de pointe*
- 5) *La sensibilisation aux arythmies*

B) Les troubles de la contraction

- 1) *Les troubles par action sur le système nerveux autonome*
- 2) *Les troubles par modification de la force contractile*

IV) Les atteintes morphologiques cardiaques des xénobiotiques

A) Les myocardites

B) Les cardiomyopathies dilatées

C) Les valvulopathies iatrogéniques

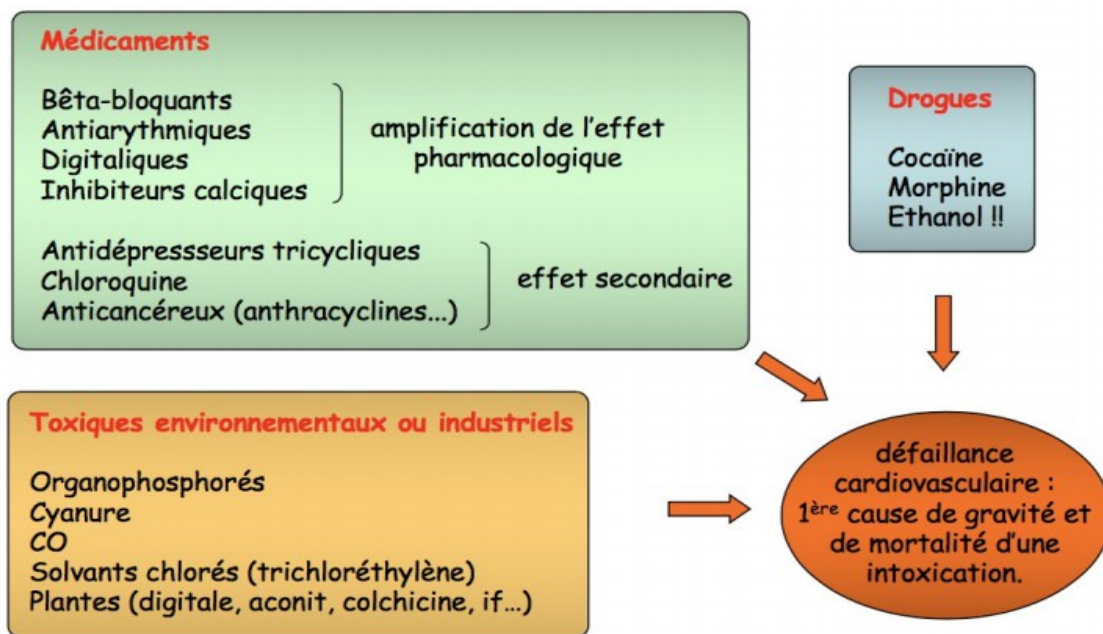
V) Les bases de traitement d'une intoxication aigue

I) Introduction

Les xénobiotiques sont très nombreux soit parce qu'ils ont des effets cardiotoxiques directs ou indirects.

On retrouve beaucoup de médicaments, parmi lesquels on a :

- Les cardiotropes : bêta-bloquants, anti-arythmiques, digitaliques, inhibiteurs calciques qui entraînent une cardiotoxicité en lien avec une amplification des effets pharmacologiques
- Les non cardiotropes : nombreux psychotropes notamment les antidépresseurs tricycliques qui ont une cardiotoxicité, la chloroquine et pratiquement tous les anticancéreux.



La défaillance cardio-vasculaire des médicaments est la **1^{ère} cause de suspension de développement ou de retrait de l'AMM de nombreux médicaments.**

II) Rappels

A) Rappels sur l'électrophysiologie du cœur :

Quand les cellules sont excitées par un **stimulus** électrique ou mécanique ou chimique, elles vont répondre par un **potentiel d'action** qui va traduire des **variations du potentiel de membrane** en fonction du temps dues aux **courants ioniques** de part et d'autre de la membrane.

La cellule cardiaque a un **potentiel de -90mV au repos** fonction des concentration des ions de part et d'autre de la membrane, en particulier le **Na** et le **K**.

	[Na ⁺] en mM	[K ⁺] en mM
Extracellulaire	144	10
Intracellulaire	4	160

Les concentrations de calcium sont très supérieures en extracellulaire qu'en intracellulaire.

Quand la cellule reçoit le stimulus, il y aura des mouvements ioniques à la base de la création du potentiel d'action. On aura tout d'abord un **dépolarisation** qui correspond au passage du Na de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule.

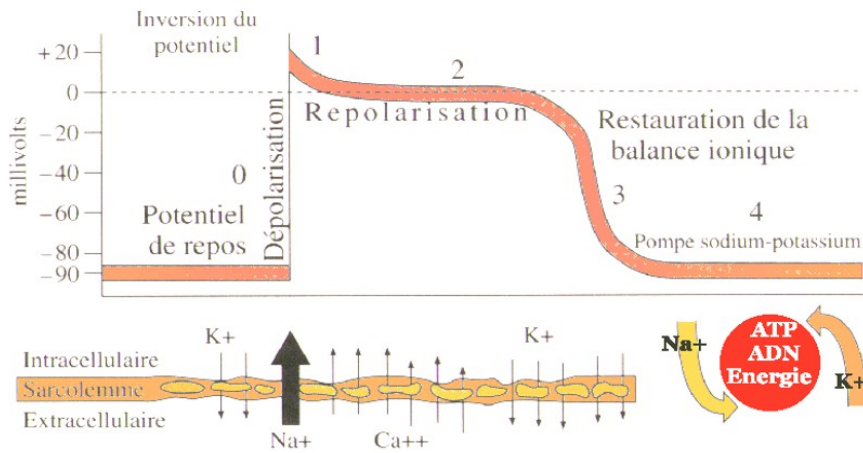
Puis, on aura une **repolarisation** (phase 1,2 et 3) qui correspond au passage au milieu intracellulaire au milieu intracellulaire des ions K⁺.

On a ensuite une **phase de restauration** qui est dû à l'action de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase et de la pompe

Na⁺/Ca²⁺ de manière à retrouver un potentiel de repos.

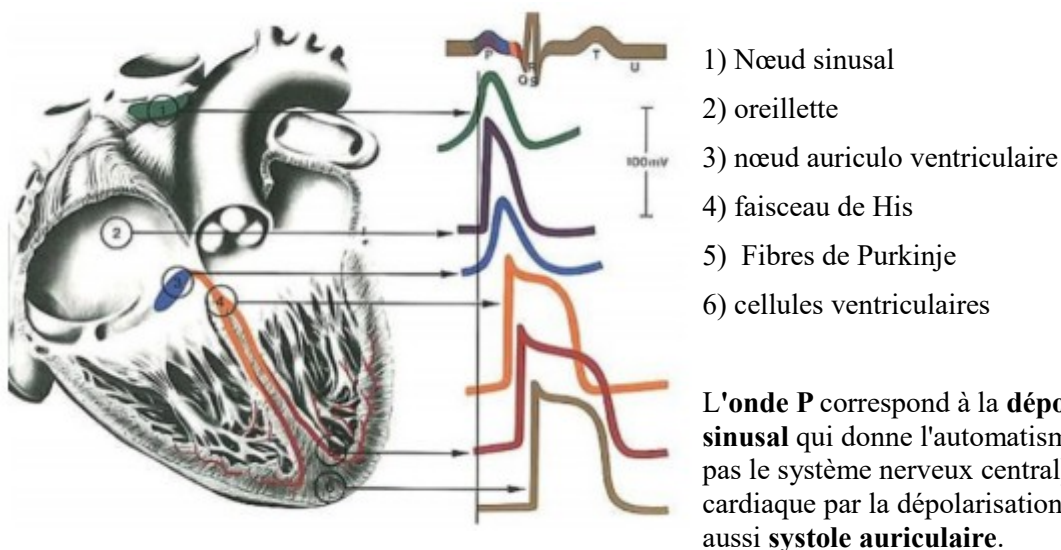
Ce sont ces mouvements ioniques qui sont responsables du **rythme cardiaque**.

Le potentiel d'action devra se transmettre de manière unidirectionnelle et harmonieuse pour le cycle systole/diastole cardiaque se fasse correctement. Cette **propagation unidirectionnelle** est possible grâce aux **périodes réfractaires** qui sont des périodes durant lesquelles la cellule peut encore se contracter mais n'est plus excitable. On a une transmission du potentiel d'action aux cellules adjacentes sans être elle-même excitable de nouveau.



B) Rappel sur l'électrocardiogramme :

L'électrocardiogramme permet la mesure de l'**activité électrique du cœur**. Le tracé de l'ECG correspond à l'**addition temporelle des potentiels d'action** monphasiques en provenance des **différentes régions du cœur** :



Le segment PQ correspond à la conduction entre les oreillettes et les ventricules

Puis le **complexe QRS** qui correspond à la dépolarisation ventriculaire, c'est la **systole ventriculaire**. AU même moment, il y a aussi une onde de repolarisation auriculaire cachée.

L'**onde T** correspond à la repolarisation ventriculaire, **diastole**.

Le rythme cardiaque au repos est de **60-80 battements par minute** chez l'adulte. Cela correspond au nombre de dépolarisations, de décharges du nœud sinusal (60-80 décharges par min).

On parle de **tachycardie** quand il y a une augmentation de la fréquence cardiaque **au delà de 100 bat/min**. On a un tracé avec un nombre plus important des ondes PQRST.

On parle de **bradycardie** quand elle est **inférieure à 60 bat/min**.

Les arythmies se caractérisent par une modification de l'intensité et de la régularité des différents complexes.

Les xénobiotiques cardiotoxiques ont 2 types d'atteintes directes :

- Les altérations de la fonction (automatisme, excitabilité, contractilité)
- Les altérations de la structure (morphologie, nécrose, inflammation...)

Il peuvent aussi être toxiques par des actions indirectes : actions sur d'autres organes avec des conséquences sur le cœur.

Exemple : Toxicité des alcool et notamment l'éthylène glycol qui donne des métabolites acides (acide oxalique) qui se complexe avec le calcium pour donner des cristaux d'oxalate de calcium qui entraînent des effets hypocalcémiques responsables de troubles de la conduction et de l'excitation du cœur.

Les atteintes fonctionnelles peuvent donner des atteintes morphologiques et inversement.

III) Les atteintes fonctionnelles cardiaques des xénobiotiques

A) Les troubles du rythme

Ce sont des troubles dus à une **perturbation de l'homéostasie ionique**. On a une action :

- soit au niveau de la phase 0 en **bloquant les courant sodiques**, c'est l'**effet stabilisant de membrane** (ex : antiarythmiques de classe 1a, antidépresseurs tricycliques)
- Soit on a un **blocage entrée des ions Ca²⁺** de la phase 1 par les inhibiteurs calciques.
- Soit un **blocage des courants repolarisants** (courant K⁺) qui entraîne le syndrome du QT long
- Soit une **inhibition de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase** par les digitaliques

On a 2 types de troubles du rythme :

- Les troubles de l'automatisme : **effet bathmotrope** qui sont la conséquence de la formation de foyers ectopiques (foyers d'envoi de l'influx en dehors du nœud sinusal) ou par modification du nœud sinusal ou auriculo-ventriculaire.

Ces troubles donnent de la tachycardie, de la bradycardie, des extrasystoles auriculaires ou ventriculaires, des arythmies supraventriculaires ou ventriculaires (les plus graves) et des fibrillations auriculaires

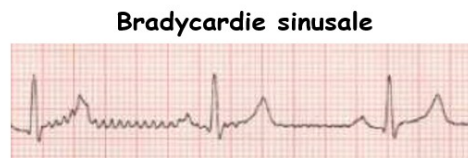
- Les troubles de conduction : **effet dromotrope** : anomalie de la propagation de la dépolarisation qui donne une désynchronisation des contractions des oreillettes et ventricules.

On a des blocs auriculo-ventriculaire (BAV) avec un problème de propagation de l'onde entre les oreillettes et les ventricules (ex : lésion nœud auriculo-ventriculaire). Les ventricules se mettent à battre à leur propre rythme : plus lentement que le rythme donné par le nœud sinusal.

Il y a aussi des phénomènes de ré-entrée : zone lésée en période réfractaire où l'onde ne peut pas traverser, elle arrive donc dans le sens rétrograde et rencontre éventuellement une onde antérograde : l'onde tourne dans un circuit fermé, battements indépendants dans la zone ; syndrome QT long et les torsades de pointe.

Exemples d'ECG en fonction des différents troubles :

Bradycardie sinusale : on a un tracé normal avec une onde P, QRS et T mais on a un espace entre chaque contraction allongé.



Bloc auriculo-ventriculaire : tracé normal puis une onde P (contraction auriculaire), puis une absence du complexe QRS. Nombre d'onde P > nombre de QRS



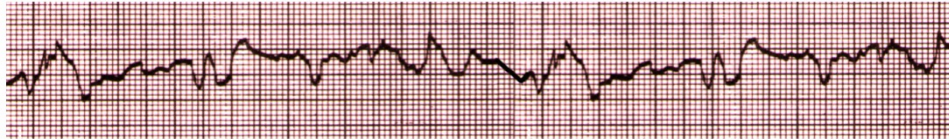
Torsade de pointe : les complexes QRS donnent l'aspect de torsion par rapport à la ligne isoélectrique.

torsades de pointe



Fibrillation ventriculaire : désynchronisation totale des ventricules

fibrillation ventriculaire



➔ désynchronisation totale des ventricules
la + grave des arythmies

1) Les stabilisants de membrane

C'est la 2ème cause d'intoxication des cardiotropes après les Béta-bloquants. Ils entraînent une forte mortalité car il y a un risque de survenue **brutale d'arrêt cardiaque ou un état de choc réfractaire aux thérapeutiques**.

Un état de choc est précédé par un collapsus (quand le cœur ne bat plus on a une chute de la pression artérielle en dessous de 80 mmHg) cela entraîne une hypoxie voire une anoxie tissulaire.

C'est une urgence vitale, prise en charge en réanimation nécessaire.

On a de nombreux médicaments responsable et surtout à dose élevée :

- tous les **antiarythmiques de la classe I** de Vaughen Williams (quinidine, lidocaine, phénytoïne, méxilétine, cibenzoline, tocainide, procainamide, disopyramide, ropafénone ...)
- les **antidépresseurs tricyclique** (amitriptiline, clomipramine...)
- anti-paludéen : **chloroquine**, quinine
- **Béta-bloquants**
- antalgique morphinomimétique : dextropropoxyphène (Di antalvic*) retiré du marché du fait de sa cardiotoxicité importante
- stupéfiant : cocaïne
- anti-épileptique : carbamazépine
- antipsychotique du type neuroleptique : famille des phénothiazines

Les stabilisants de membrane **bloquent l'entrée de Na pendant la phase de dépolarisation**. On a une modification de l'allure du tracé de l'ECG avec une diminution de la vitesse d'ascension du potentiel d'action, un allongement de sa durée, un ralentissement de sa vitesse de propagation et un allongement de la période réfractaire.

ECG : L'onde T est aplatie, QT allongé, **QRS élargi**.

Propriétés : On a un effet **chronotrope négatif, dromotrope négatif, inotrope négatif et bathmotrope négatif** (augmentation du seuil d'excitabilité) .

Tableaux cliniques :

- ECG caractéristique,

- bloc intra-ventriculaire ou auriculo-ventriculaire,
- risque de collapsus mixte cardiogénique et vasoplégique car effet inotrope – et vasodilatation.
- retentissements aussi respiratoires et au niveau du système nerveux central : syndrome neurologiques (coma convulsif), syndrome respiratoire (syndrome de détresse respiratoire aiguë), syndrome métabolique (hypokaliémie, acidose métabolique), cardiovasculaire (choc cardiogénique et fibrillation ventriculaire réfractaire)

Diagnostic : repose sur l'anamnèse, l'examen clinique et l'ECG

On va rechercher le toxidrome pour l'orientation vers le toxique en cause :

- Troubles neurosensoriels → Chloroquine
- Syndrome anticholinergiques → Anti- dépresseurs tricycliques
- Bradycardie très marquée → bêta-bloquants
- Syndrome adrénérgique → cocaïne

2) *Les inhibiteurs calciques*

Ce sont des **anti-arythmiques de classe IV** dont ils sont très largement prescrits pour le traitement de HTA et insuffisance coronariennes. Les complications sont très rapides (< 2h) car l'ingestion digestive est très rapide avec des complications moins rapides pour les formes à libération prolongée.

On a une mortalité très élevée (20 % des intoxications)

Les molécules ont des index thérapeutiques à plus large spectre avec une **dose toxique estimée à 10 fois la dose thérapeutique** et une toxicité dose dépendante.

Ils vont **inhiber les canaux calciques lents au niveau des cellules contractiles du myocarde et des cellules des fibres musculaires lisses vasculaires.**

On a 3 grandes familles des inhibiteurs calciques : les dihydropirimidines (nifédine), les phenylalkylamines (vérapamil = le plus toxique), benzodiazépines (diltiazem).

Les manifestations cliniques sont : une hypotension artérielle dans les cas les moins sévères, puis de la bradycardie qui devient sévère, des BAV (de degré I puis II puis III) et l'arrêt cardiaque.

3) *Le syndrome QT long*

C'est un trouble de la **repolarisation par blocage des courants K⁺ sortants en phase 2 et 3**. Il est mesuré du début à la fin de contraction des ventricules.

Remarque : Les femmes ont un QT en moyenne plus long et certaines personnes ont des anomalies congénitales qui donnent un QT long sans symptômes (révélation par ECG) ou avec des manifestations mineurs (« palpitations », vertige, syncope). On peut avoir des complications en torsade de pointe (risque important de mort subite)

Les médicaments responsables sont très nombreux :

- anti-arythmiques : quinidine, amiodarone ...
- antipsychotiques neuroleptiques : phénothiazines, butyrophénones (halopéridol, tiapride)
- d'autres : anti-histaminiques, méthadone

Les facteurs favorisants sont :

- Être une femme
- Avoir une hypokaliémie (interaction médicamenteuse avec des médicaments hypokaliémifiants)
- Bradycardie
- Anomalies congénitales d'origine génétique (médicaments déconseillés ou contre-indiqués surtout les psychotropes).

4) *Les torsades de pointe*

Elles font suite à un syndrome QT long et peut se transformer en fibrillation ventriculaire.

Elle a une durée brève (elle peut rester asymptomatique), peut entraîner des malaises lipothymiques (sensation d'un évanouissement imminent sans évanouissement, sueé, angoisse, palpitation), peut aller jusqu'au malaise syncopal (perte de conscience) et mort subite.

Les facteurs favorisants sont une hypokaliémie, une bradycardie et un QT long

Les médicaments retrouvés sont

- les anti-arythmiques : classe Ia (quinidine), Ic (flécaïnide), III (amiodarone),
- les psychotropes (neuroleptiques, anti-dépresseur tricyclique),
- anti-histaminiques.
- Anti-épileptiques
- tous les médicaments hypokaliémiant

5) *Les substances entraînant des sensibilisations aux arythmies*

EXEMPLE 1 : HYDROCARBURES ALIPAHIQUES HALOGÉNÉS (CHLOROFORME, DICHLOROMATHANE ...)

Elles provoquent une sensibilisation aux amines pressives (adrénaline, noradrénaline, dopamine).

Elles sont responsables d'une migration du pacemaker du nœud sinusal au nœud auriculo-ventriculaire, avec une diminution des périodes réfractaires, des phénomènes de ré-entrée qui entraînent des tachycardies sinusales et ventriculaires voir des fibrillations ventriculaires.

EXEMPLE 2 : LES HÉTÉROSIDE CARDIOTONIQUES : LES DIGITALIQUES

Si on a une hypokaliémie (< 3mM), on aura une augmentation de la liaison des digitaliques à sa cible (pompe Na⁺/K⁺ ATPase) qui entraîne un surdosage en digitalique et donne des arythmies et des fibrillations ventriculaires.

B) Les troubles de la contraction

1) *Les troubles par action sur le système nerveux autonome*

La stimulation du système parasympathique, qu'on appelle le nerf vague, va innover les tissus conducteurs (nœud sinusal et auriculo-ventriculaire) avec comme neuromédiateur l'acétylcholine. La stimulation du nerf vague entraîne de la bradycardie, une diminution de la contraction auriculaire, une diminution de la vitesse de conduction. C'est ce qu'on appelle le malaise vagal.

Les substances para-sympatholytique = anti-cholinergique entraîne un syndrome atropiniques (décrits pour les antidépresseurs tricycliques)

Le système sympathique innerve tout le myocarde (le tissu conducteur et le tissu contractile) avec comme neuromédiateur la noradrénaline. Une stimulation va entraîner de la tachycardie et une augmentation de la vitesse de conduction.

Au repos c'est le système parasympathique qui domine.

2) *Les troubles par modification de la force contractile*

On va avoir une modification du métabolisme cardiaque en agissant sur la synthèse de l'ATP au niveau du cycle de Krebs. On a alors une chute de l'ATP provoquée par le CO ou le plomb par exemple.

On peut avoir aussi une inhibition de l'activité ATPase de la myosine qui entraîne un effet inotrope négatif (halothane)

On peut aussi avoir des perturbations du mouvement du Ca²⁺ intracellulaire (plomb)

IV) Les atteintes morphologiques

A) Les myocardites

Ce sont des toxicités aiguës de type inflammatoire avec 2 grands types :

- **les myocardites immunoallergiques** : réactions d'hypersensibilité où le xénobiotique joue le rôle d'haptène, il se lie à des macromolécules et entraîne une réaction immunogène. Ces myocardites sont non doses dépendantes, vont entraîner des zones de nécrose localisées et des intrafiltrats leucocytaires. Elles sont imprévisibles et surviennent avec la pénicilline, la phénylbutazone ou la MeDOPA par exemple.
- **Les myocardites par toxicité directe** qui sont doses dépendantes et qui donnent des nécroses ou des fibroses avec des foyers multiples avec la présence d'intrafiltrats leucocytaires. Elles surviennent avec les anticancéreux.

B) Les cardiomyopathies dilatées

C'est une **toxicité chronique** de la fonction contractile avec une **diminution de la force contractile** par une perte de l'élasticité des fibres contractiles donc une diminution du débit cardiaque.

La **perte d'élasticité** entraîne une dilatation anormale des ventricules, c'est la cardiomégalie (volume du cœur supérieur au volume normal) qui entraîne de la fatigue, des essoufflements, des douleurs thoraciques et un mauvais retour veineux qui peut générer des œdèmes au niveau des membres inférieurs des chevilles.

On a une évolution possible en insuffisance cardiaque qui est d'abord sans arythmies puis on aura des troubles du rythme (extrasystole, tachycardie) qui peuvent être responsables d'une mort subite.

Les substances responsables sont l'éthanol, la cocaïne, les anti-dépresseur tricycliques, la clozapine, anthracyclines, cyclophosphamides ... dans le cadre d'une utilisation chronique.

C) Les valvulopathies iatrogènes

Rappel : On a les valves tricuspides et mitrales entre les oreillettes et les ventricules qui sont ouvertes pendant la systole auriculaire. Les valves sigmoïdes = aortiques et pulmonaires sont ouvertes pendant la systole ventriculaire.

Exemple : Le médiateur : c'est un amphétaminique anorexigène prescrit comme adjuvant chez les diabétiques qui présentaient une surcharge pondérale. Il appartient à une famille de molécules qui ont toutes été retirées du marché à cause de leur toxicité. Ces molécules sont métabolisées en norfenfluramine qui se fixe sur le récepteur sérotoninergique 5HT2B exprimé au niveau des valves aortiques mitrales. L'activation de ces récepteurs entraîne une infiltration fibreuse dans les valves avec un épaississement, une rétraction et une rigidité de ces valves. À terme, on a une insuffisance mitrale et/ou aortique. On peut la mettre en évidence par une échocardiographie Doppler sur laquelle on aperçoit les fuites au niveau de la valve. Le scandale est dû au fait qu'il y a eu de nombreux décès et on a dû replacer les valves cardiaques chez 50% des patients.

V) Les bases du traitement des intoxications aiguës

Le lavage gastrique est à discuter, il est peu utilisé.

Le charbon activé peut être utilisé dans les 2h suivant l'ingestion avec des doses répétées pour les formes à libération prolongée.

L'épuration extrarénale a un intérêt limité car les substances sont souvent liposolubles.

On peut faire un traitement symptomatique:

- intubation et ventilation assistée (si coma, convulsions, ou détresse respiratoires)
- remplissage vasculaire pour restaurer la volémie
- alcalinisation si acidose métabolique
- catécholamines (adrénaline, dobutamine, isoprénaline ...)
- arythmies : efficacité des sels molaires de sodium (effet stabilisant de membrane +++)

Il n'y a pas de traitement spécifique, pas d'antidote sauf les anticorps anti-digitaliques.