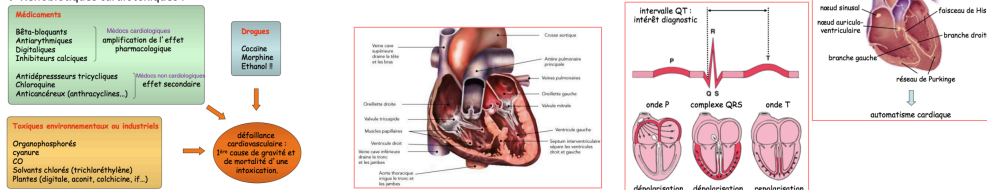


Cardiotoxicité

Cardiotoxicité = 1^{re} cause de mortalité mds. Médocs cardiotoxiques : la dose fait le poison car **marge thérapeutique très étroite**

- **Lésions primitives** (liées au surdosage des médocs) ou secondaires à l'atteinte d'autres organes
- 2 types de **cardiotoxicité** : **constantes** (= statistiqmt, si dose ↑ => tox dans la majorité des cas) et **inconstantes** (= besoin d'un grand nb de sujets pour voir voir toxicité => après AMM)
- **Lésions : fonctionnelles** (touche fctcs cœur, atteintes aiguës avec tbles rythme et contraction) et **morphologiques = lésionnelles** (modif° histo et anatomiq dans **myocardites, cardiopathies** => associés à une toxicité chronique/ Xénobiotiques cardiotoxiques :



Rythme cardiaque et électrophysiologie : Nœud sinusal déclenche PA à transmiss° à l'OD puis OG -> cellules contractiles. Influx freiné au nœud auriculo-ventriculaire => oreillettes ont tps de se contracter et bien éjecter le sang dans les ventricules avant que ceux-ci ne se contractent. Puis fibres de Purkinje à signaux électriques déclenchent contract° du V.

Onde P = dépolérisation auriculaire/ **Complexe QRS** = dépolérisation ventriculaire/ **Intervalle PQ** = temps de conduction auriculo-ventriculaire/ **Segment ST** = plateau de repolarisation

⇨ **Allongement du QT et QRS à incidence sur cardiotoxicité**

Normal : 60-70 batt/min chez adulte ; 110-120 batt/min chez enfant

Troubles du rythme = arythmie => résultat de altérat° automatique conduction et de la dépolérisat° en des sites anormaux/ **Symptomatologie** : tachycardie = ↑° FC ; bradycardie = ↓° FC ; fibrillat° auriculaire = dépol° incoordonnée de l'oreillette et mauvais remplissage des V ; fibrillat° ventriculaire = V inefficaces en tant que pompe ; Bloc Auriculo-Ventriculaire (BAV) : pas coordinat° O/V

Principaux cardiotoxiques provoquant des troubles du rythme :

- **Stimulants adrénergiques directs** (ergotamine, dobutamine, catécholamines) ou indirects (éphédrine, amphétamine, cocaïne)

- **β-bloquants** : bradycardie + BAV

- **Antihypertenseur centraux** : ↓° tonus sympathique par action sur SNC (ex : clonidine)

- **Antiarythmiques** : ↓° courant Na+ rapide (classe I avec quinidine, lidocaïne)

- **Glucosides cardiotoniques** : inhibiteur pompom ATPase

- **Antagonistes calciques** : bloque canaux Ca2+ lents

- **Produits bloquant les canaux K+ (HERG)** : allongement espace QT (Terfenadine °)

- **Psychotropes** : effet quinidine-like (antidépresseurs tricycliques : imipramine...) ; hypertension (IMAO + tyramine)

- **Métaux** : action sur canaux Ca2+ (strontium, barium...)

- **Hydrocarbures halogénés** : sensibilisation aux arythmies (Chloroforme, CCl4, trichloroéthylène)

3 types de troubles du rythme :

- **Anomalie de l'automatisme** : hypokaliémie, ischémie, stimulation nerveuse. Toxiques : terfenadine, strontium, barium, Bloqueur canal HERG à QT Long

- **Troubles de la conduct°** : ralentissement conduct°, phénomène de réentrée. Toxiques : glucosides cardiotoniques.

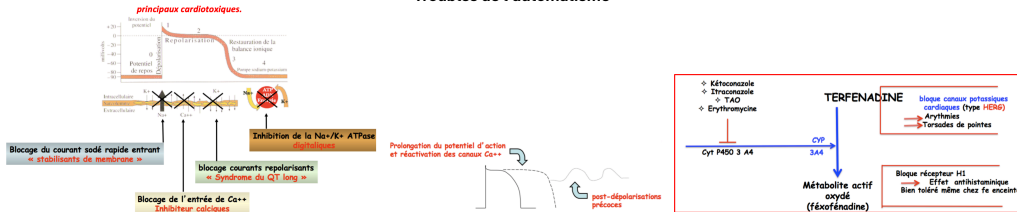
- **Sensibilisation aux arythmies**, troubles de la conduction. Toxiques : Chloroforme / amines vasopressives

Troubles cardiaques d'origine toxique

1) Troubles fonctionnels

Sur le rythme

Troubles de l'automatisme



Troubles de l'automatisme reposent sur les **perturbations des canaux ioniques**.

- o **Canaux Na+ : Stabilisants de membrane** : Blocage du courant sodique entrant => altération de tt les mvt ioniques en général => **stabilisation de la mb**

Blocage canaux Na+ => **blocage courant sodé rapide entrant** ; ↓° de la vitesse maxima d'ascension ; ↓° de l'amplitude du PA ; ↓° vitesse de dépolérisat° lente ; ↑° du seuil

de dépolérisation rapide ; ↓° entrée Ca2+ en phase 2 et ↑° sortie par pompe Na+/Ca2+

⇨ **Effet chronotrope négatif** (bradycardie par ↓° de l'automatisme), **dromotrope négatif** (à tt les étages), **inotrope négatif, pro-arythmogène** (allongmt QT, phénomènes de

réentrée), **vasodilatation** (par blocage flux calcique de la cellule musculaire lisse). Cas très difficile à gérer pour les réanimateurs car effet pro-arythmogène entraine arrêt total du cœur ainsi que des cst cardiaques, vasodilatation trop importante pour administrer des molécules antidotes => **AD polycycliques** (imipramine, clomipramine, maprotiline), **antipaludéens** (chloroquine, quinine), **β-bloquants** (propranolol, acébutolol...), **anti-arythmiques classe I** (quinidine, lidocaïne...), **antalgique** (dextropropoxyphène), **carbamazépine**.

⇨ **Clinique** : ECG : élargissement du QRS (signature de l'effet stabilisant de mb) + allongmt QT (moins spécifique) + BAV + collapsus mixte cardiogénique et vasoplégique et dans les formes graves : syndromes neuro (coma convulsif), pulmo naires (SDRA retardé à hémorragie alvéolaire), métabolique (hypokaliémie, acidose lactique), CV (choc cardiogénique, FV)

- o **Blocage canaux Ca2+** : Blocage canaux calciques à impact sur la repolarisation. Inhibiteurs calciques : dihydropyridines (nifédipine, amlodipine), vérapamil, diltiazem. Le vérapamil est le + cardiotoxique à hypotension, bradycardie, BAV jusqu'à l'arrêt cardiaque

- o **Perturbations des canaux K+ (HERG)** : Canaux K+ HERG (gène HERG) altérés à prolongat° QT sur ECG = **syndrome du QT** long => potentiellement mortel (si suivi de torsades de pointe) => il faut prouver pdt test de pharmacoc que cet allongmt n'est pas toxique. Un élargissement du QT ne veut pas dire toxicité, c'est un biomarqueur des risques de cardiotoxicité. /!\ ++ avec médoc qui n'ont pas l'indicat° CV. **Facteurs favorisants** : femme, hypokaliémie, bradycardie à risque de torsade de pointe (TDP) ↑.

Terfenadine (anti-histaminique) : retiré du marché car effets toxiques liés au blocage des canaux HERG (TDP + arythmie). Molécule toxique oxydée par CYP3A4 en un métabolite actif non cardiotoxique = féoxénadine (cardiotox non identifiée chez animaux car ne survient que si modif° du métabolisme). Modif° par :

- Interaction médicamenteuses : souvt prise en assoc° avec kétoconazole qui inhibe les CYP à ↑° molécule toxique

- Jus de pamplemousse = inhibiteur enzymatique puissant (/!\ 1 verre + médoc = inhibi° CYP3A4 à C°x5 terfenadine)

Certaines molécules peuvent induire des TDP avec tachycardies ventriculaires à peut devenir fibrillat° V à mort subite.

Troubles de la conduction

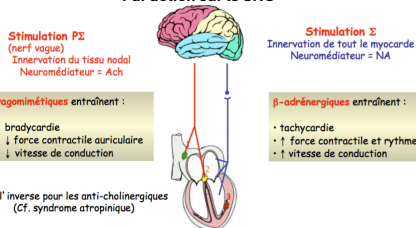
= anomalies de propagation de la dépolérisation à BAV, blocs de branches par arrêt de conduct° et phénomènes de réentrée (onde plus monodirectionnelle et une même zone peut recevoir 2 ondes. Digitaux à forte dose à peuvent induire ces phénomènes à potentiellement mortels par arrêt cardiaque.

Sensibilisation aux arythmies

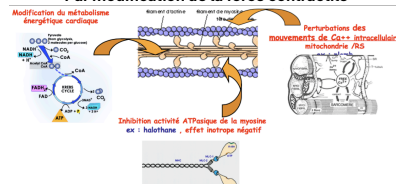
Dichlorométhane, chloroforme même à faible dose à sensibilisation à d'autres molécules : amines (Ad, Nad => utilisé théoriquement pour sauver la personne donc intox° difficile à gérer) + favorisation des phénomènes de réentrée et trouble de la conduction

Sur la contraction cardiaque

Par action sur le SNC



Par modification de la force contractile



Toute molécule qui modifie le métabolisme énergétique (action sur les ATPases) mais surtt sur Ca2+ intracellulaire et mitochondriale/RS à conséquences cardiaques. Halothane = anesthésique à nbx morts suite à la cardiotoxicité.

2) Troubles Morphologiques ou lésionnelles

Altération du muscle cardiaque par ischémie, nécrose, cardiomyopathie.

- **Myocardite** = inflammation aiguë du muscle cardiaque :

	Myocardite immuno-allergique	Myocardite toxique
Généralité	= réact° d'hypersensibilité (xénobiotique haptène). Non dose-dpt. Infiltrat° de lymphocytes, éosinophiles etc, cytolyses localisées	Toxicité directe du chimique (EROs, apoptose, nécrose) Dose dpt, infiltrat° de lymphocytes, neutrophiles etc, foyers multiples de nécrose + fibrose (cicatrisat°)
Toxiques	Pénicilline, phénybutazone, MeDOPA	Doxorubicine (anthracycline), 5-FU

- **Cardiomyopathie dilatée** : atteinte chronique de la fct° contractile ventriculaire (cardiomyopathie hypertrophique globale) à anthracyclines (anticancéreux) où 20% de mort dus au ttt et non du cancer, éthanol en chronique, cocaïne, ATD, médiateur. Les produits doivent être utilisés régulièrement (dose cumulée toxique)

1) Mécanismes pharmacologiques : toxicité fonctionnelle			
	Mécanisme d'action	Symptomatologie	Traitements
Digitalique	Intox^o grave à 20% mortalité => intox^o dangereuses car faible index thérapeutique (dose toxique 2-3mg adulte = 10 cpé digoxine à 0,25 mg) et variabilité interindividuelle avec intox^o accidentelle (enfant : erreur, IR : surdosage) à /\ suivi thérapeutique. 1. Inhibition pompe Na/K ATPase à $\uparrow$ Na⁺ intracellulaire à inversion échangeur à côté. 2. Inversion échangeur à $\uparrow$ Ca²⁺ ICr => $\uparrow$ Ca²⁺ + Na⁺ ICr et K⁺ ECr : caractéristique phase d'intox^o 1)-inhibition pompe Na⁺/K⁺ : ATPase 2)-Inversion de l'échangeur → Augmentation Ca²⁺ Intracellulaire => Renforcement effets <3 des digit. avec inotrope +, chronotrope +, dromotrope -, bathmotrope +	→ Effets extracardiaques précoces (<6h) Troubles digestifs - Anorexie - Nausées - Vomissements - Douleurs abdominales - Diarrhées Troubles neuro-sensoriels (action directe sur le SNC) - Vertiges - Céphalées - Vision colorée en jaune Signe biologique : Hyperkaliémie (non constante) Complications neuro-psychiatriques - Myalgie - Agitation avec angoisse - Confusion mentale - Hallucinations - Délire aigu Selon : - Le niveau d'intoxication - Des variabilités interindividuelles Vision jaune => surdosage. Gravité peut être amplifiée en cas d'hyperkaliémie. → Effets cardiaques retardés (>6h) : Act^o sur le PA + post-dép^o : action sur SNA ($\downarrow$ tonus Σ, $\uparrow$ tonus vagal) => Induct^o de troubles de l'automatisme (format^o foyers ectopiques) + de la conduct^o (phénomènes de réentrée) à bradycardie sinusale, BAV, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire. → Sur ECG : sous-décalage de ST = cupule digitalique (signe le surdosage) Facteurs de gravité (FG) : C^o en digitaliques à pas FG en elle-même car tjs variabilité inter-indiv. Mais cupule digitalique (ECG) + vision jaune => signe intox^o. FG : âge (>60 ans), sexe (++H), hyperkaliémie signe forte intox^o, hypokaliémie = FG, IR ($\uparrow$ 1/2 vie), BAV associé au décès.	Ttt spécifique = immunothérapie anti-digitalique : DIGIBIND[®] : ⇒ Fragments Fab bloquent digitalique en excès => lib^o sur Na⁺/K⁺ ATPase + dissoc^o de la liais^o aux prot plasmatiques à Élim^o urinaire du complexe immun. Calcul de la dose à partir de la kaliémie, ECG, signes cliniques. - Évacuateur : seult dans phases précoces : lavage gastrique, charbon activé (car cycle entéro- hépatique) Épuration : épuration extrarénale (EER) inefficace (sauf si hyperkaliémie) - Symptomatique : Correct^o troubles hydro-électrolytiques (dyskaliémies : KCl ou EER) « correction des tbles électrolytiques en corrigeant notamment le K⁺ dont les variat^o importantes sont toxiques pour le <3 » Anti-arythmiques : atropine si bradycardie, lidocaïne si troubles ventriculaires Entraînement électrosystolique (EES) - Antidote spécifique : digibind[®] (si antidote non dispo : EES + anti-arythmiques)
Anti-arythmique	20-30% de mortalité, toxicité ≠ selon surdosage ou dose pharmaco (pas mêmes cibles pour ATD (K⁺ en thérapeutique / Na⁺ en surdosage). Stabilisant de mb = quinidine-like = anesthésique local. Blocage du courant Na⁺ à perturb^o Na-K-ATPase à $\downarrow$ Ca avec vasodilatat^o + arrêt cardiaque à $\neq$ niveaux + effets arythmogènes.	Effets toxiques cardiaques rapides : 4-5h après ingestion. -Etat de choc cardiogénique : arrêt cardiaque à tt les nivx -Troubles conductifs : allongement du QT + élargissement QRS (spécifique des stabilisants de mb) -Troubles du rythme : torsades de points + FV à mort rapide (28% de décès) -Troubles respiratoires, neurologiques, métaboliques	Correction tbles électrolytiques en corrigeant notamment le K⁺ dont les variat^o importantes sont toxiques pour le <3 - /\ Ttt évacuateur/épuration avec lavage gastrique +/- charbon activé si patient arrive suffisamment tôt - Bicarbonate ou lactate de sodium molaire => réactivat^o canaux sodiques => amélioration QRS visible à l'ECG - Catécholamines - Glucagon pour les béta-bloquants - EER selon le toxique - Assistance circulatoire : ECMO = circulation extracorporelle -> contrôle pression dans circulation périphérique -> contrer vasoplégie empêchant administration du ttt - Conclusion : sauver patient en donnant catécholamines grâce à circulation extracorporelle, dans centres spécialisés + sels de sodium MOLAIRE (concentrat^o importante).
Anti-paludéens	Nbx suicides : BZD + nivaquine Dosage nivaquine : test de molécules autofluorescentes dans les urines à métabolite de la nivaquine est autofluo (non spécifique car certains ATB ou anticancéreux +). À partir de 2g : dangereux (20 cpés) or 100 cpés de nivaquine par boîte. Autres cas : patients pensent que c'est un ATB à avalent une bonne dose car flème de continuer sur pls jours, même cas avant de prendre l'avion	PK : A rapide, E rénale lente (détectable jusqu'à 100j après ingestion) Apparition très brutale => Flou visuel avec petites étoiles qui apparaissent : svt 1h après à très précoce par rapport aux signes cardiaques (4-6h après) + le temps passe, + on s'approche des troubles cardiaques + la dose est élevée, + on s'en approche rapidement [] song Signes neurosensoriels : précoces (dès la 1ère heure) - céphalées/vertiges : occipitales, vertiges, hypacousie - oculaires : $\downarrow$ acuité visuelle, vision floue, scotomes, cécité transitoire - diplopie, ophtalmie, strabisme - évolution vers coma rare (10%) Troubles digestifs : transitoires - Nausées - Vomissements Troubles cardiovasculaires : - chute de la pression artérielle - ECG : ondes T plates, allongement du QT et du QRS - Blocs de branche, blocs AV - Torsades de points (risque d'arrêt cardiaque) Troubles respiratoires : - Hypoxie - SDR Signe biologique : Hyperkaliémie parfois sévère (0,8 mM)	Urgence toxico : pronostic dpt délai de prise en charge - Évacuateur : (si précoce) : lavage gastrique, charbon actif - Épuration : inefficace - Symptomatique : adrénaline (cardiotonique de choix), sels molaires de Na si troubles de la conduct^o, KCl si hypokaliémie, ventilation mécanique + oxygénothérapie - Spécifique : « antidote » = diazépam + toxicité CV à Mortalité est passée de 90 à 20%
Anti-Hist	Terfénadine : bloque les canaux K ⁺ (voir cours au dessus) à jus de pamplemousse augmente sa toxicité en empêchant sa métabolisation		
2) Mécanismes par interaction non spécifique avec un composant endogène : toxicité lésionnelle (morphologique)			
Anthracyclines	- Anticancéreux, toxicité directe (aussi avec EtOH, doxorubicine) à nécrose cardiaque par un stress oxydant : toxicité chronique (au long terme). - Prod^o d'une semi-quinone à ion superoxyde. - Toxicité vient du système en boucle -> qd dose cumulée au-delà d'une certaine dose-> système incontrôlable à cardiotoxicité via destruction du <3 cellule par cellule - Toxicité : - Aiguë : Trouble de la repolarisation, Allongement QT - Subaiguë : Péricardite - Chronique : Insuffisance cardiaque congestive, apparition jusqu'à plusieurs années après ! Ttt associés possibles : comme les chélateurs de fer à augmentent la marque de sécurité du médoc.		
Dérivés amphétamines	Métiator[®] = benfluorex à indication adjuvant ttt diabète et anorexigène amphétaminique Métabolite toxique : norfenfluramine à altèrent les valves cardiaques		
Ethanol EtOH	Consommation d'éthanol > 90mg pendant 5 ans -> apoptose induite par l'EtOH et ses métabolites (acétaldéhyde) avec $\downarrow$ capacité de contraction des myocytes-> hypertrophie des myocytes (réactionnelles)-> cardiomyopathie, IC (si consommation d'EtOH pendant 15 ans encore)		
Allylamine	Métabolite toxique = acroléine à stress oxydant		
Exploration de la cardiotoxicité			
Exploration fonctionnelle : ECG, échographie cardiaque, mesure de la FEV (fraction d'éjection ventriculaire), biopsie endomyocardiaque pour évaluer la fibrose			
Biomarqueurs de l'ischémie et de la nécrose myocardique : LDH, ADAT, CPK (protéine du métabolisme énergétique), troponines (cplx protéiques des fibres <3, troponine I et T spécifiques du myocarde, nécrose +++, très précoce), BNP ou NT-proBNP (N-ter BNP) (témoin d'une atteinte ventriculaire, stress myocardique sans nécrose)			
Traitement (+++++)			
Épuration/évacuateur	Symptomatique	Spécifique	
Charbon activé : ds les 2h suivant l'ingestion, doses répétées pour les formes LP	Intubation/ ventilation assistée (si coma, convuls ^o ou détresse respi)	Pas d'antidotes spécifiques pour la plupart des cardiotoxiques (Sauf Ac anti-digitaliques)	
EER : intérêt limité car PA souvent liposoluble	Remplissage vasculaire		
	Alcalinisation si acidose métabolique		
	Catécholamines (adrénaline, isoprénaline, dobutamine...)		
	Sels molaires de sodium : Arythmies		
Conclusion			
• De nb classes de cardiotoxiques : En cardiologie : antiarythmiques, digitaliques/ Hors cardiologie : antidépresseurs tricycliques, antipaludéens (chloroquine/ quinine) → Toxicité constante (le + courant) et inconstante/ Toxicité aiguë (fonctionnelle) ou chronique (lésionnelle/morphologique) TRAITEMENTS : peu de traitements spécifiques sauf : Diazepam / Chloroquine († 90% -> 20%) / Sels de Na MOLAIRE (si arythmie et perturbations canaux Na – ex stabilisant de Mb)/ Glucagon / β-bloquants / Ac Digibind / digitaliques => Importance du ttt symptomatique (rééquilibrer ions exCa²⁺ / K⁺ / Entraînement => Sonde endocavitaire /ou assistance circulatoire (ECMO)=> DONC SUIVI et dosage molé (digitaliques)			