

**Faculté de Pharmacie**

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 03 mai 2021

par

**Justine Darthoux**

Né(e) le 26.01.1996 à Limoges

# Cardiotoxicité des médicaments

Thèse dirigée par Franck Saint-Marcoux et Hélène Géniaux

Examineurs :

M. Franck Saint-Marcoux, Praticien Hospitalier Toxicologie, CBRS Limoges

Mme. Hélène Géniaux, Praticien Hospitalier Pharmacovigilance, CBRS Limoges

Mme. Christelle Pouget, Maître de conférences Chimie organique et thérapeutique,  
Faculté de pharmacie Limoges

M. Pierre Pasquet, Pharmacien d'officine, Limoges





**Faculté de Pharmacie**

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 03 mai 2021

par

**Justine Darthoux**

Né(e) le 26.01.1996 à Limoges

# Cardiotoxicité des médicaments

Thèse dirigée par Franck Saint-Marcoux et Hélène Géniaux

Examineurs :

M. Franck Saint-Marcoux, Praticien Hospitalier Toxicologie, CBRS Limoges

Mme. Hélène Géniaux, Praticien Hospitalier Pharmacovigilance, CBRS Limoges

Mme. Christelle Pouget, Maître de conférences Chimie organique et thérapeutique,  
Faculté de pharmacie Limoges

M. Pierre Pasquet, Pharmacien d'officine, Limoges



## Liste des enseignants

---

Le 1<sup>er</sup> octobre 2020

### DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur Bertrand **COURTIOUX**

### VICE-DOYEN :

Monsieur David **LEGER**, Maître de conférences

### ASSESEURS :

Monsieur le Professeur Serge **BATTU**, Monsieur le Professeur Nicolas **PICARD**

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COURTIOUX</b> Bertrand	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MAMBU</b> Lengo	PHARMACOGNOSIE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

<b>PICARD</b> Nicolas	PHARMACOLOGIE
<b>ROGEZ</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRACTICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

**CHAUZEIX** Jasmine

MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE,  
IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE

**JOST** Jérémy

CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET  
PHARMACIE CLINIQUE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES :**

**BASLY** Jean-Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

**BEAUBRUN-GIRY** Karine

PHARMACIE GALENIQUE

**BÉGAUD** Gaëlle

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

**BILLET** Fabrice

PHYSIOLOGIE

**CALLISTE** Claude

BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES

**CHEMIN** Guillaume

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

**CLÉDAT** Dominique

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

**COMBY** Francis

CHIMIE ORGANIQUE, THERAPEUTIQUE ET  
PHARMACIE CLINIQUE

**DELEBASSÉE** Sylvie

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-  
IMMUNOLOGIE ET HEMATOLOGIE

**DEMIOT** Claire-Elise

PHARMACOLOGIE

**FABRE** Gabin

BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES

**FROISSARD** Didier

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

**JAMBUT** Anne-Catherine

CHIMIE ORGANIQUE, THERAPEUTIQUE ET  
PHARMACIE CLINIQUE

**LABROUSSE** Pascal

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

**LAVERDET** Betty

PHARMACIE GALÉNIQUE

**LAWSON** Roland

PHARMACOLOGIE

**LEGER** David

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

**MARRE-FOURNIER** Françoise

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

**MERCIER** Aurélien

MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE,  
IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE

**MILLOT** Marion

PHARMACOGNOSIE

**PASCAUD-MATHIEU** Patricia

PHARMACIE GALENIQUE

**POUGET** Christelle

CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET  
PHARMACIE CLINIQUE

**VIGNOLES** Philippe

BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES

**ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :**

**AUDITEAU** Émilie

ÉPIDÉMIOLOGIE, STATISTIQUE, SANTÉ  
PUBLIQUE

**MARCHAND** Guillaume

CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET  
PHARMACIE CLINIQUE

**ENSEIGNANTS D'ANGLAIS :**

**HEGARTY** Andrew

CHARGÉ DE COURS

**VERCELLIN** Karen

PROFESSEUR CERTIFIÉ

## Remerciements

---

Je souhaite remercier, mon directeur de thèse Monsieur Franck Saint Marcoux pour son aide et soutien qu'il m'a apportés ainsi que pour la confiance qu'il m'a accordée durant la rédaction de ma thèse.

Je souhaite également remercier, ma codirectrice de thèse Madame Hélène Géniaux pour son aide, son investissement, sa gentillesse et son écoute.

Je souhaite remercier mon maître de stage Monsieur Pierre Pasquet et toute son équipe (Sophie, Camille, Karen, Martine, Nathalie, Claire) pour m'avoir accueillie durant tous mes stages et de m'avoir formée au métier de pharmacien d'officine.

Je souhaite également remercier Madame Christelle Pouget de faire partie de mon jury.

Je remercie mes grands parents pour leur soutien et leur amour depuis toujours.

Je remercie ma sœur Estelle avec qui j'ai débuté cette aventure et je lui souhaite toute la réussite qu'elle mérite.

Je remercie Jean Paul pour son soutien et sa bonne humeur.

Je remercie Yeleen pour m'avoir soutenue tout le long de nos études.

Je remercie ma Maman pour avoir toujours cru en moi, pour son aide, sa gentillesse et son soutien qu'elle m'a apportés.

Merci à tous.

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>





## Table des matières

---

Glossaire .....	17
Abréviations .....	19
Introduction .....	24
I. Le cœur.....	25
I.1. Anatomie interne.....	25
I.2. Appareil valvulaire.....	25
I.2.1. Les valves atrioventriculaires.....	25
I.2.2. Les valves sigmoïdes .....	25
I.3. Appareil artériel et veineux.....	26
I.3.1. Les artères coronaires.....	26
I.3.2. Les veines coronaires.....	27
I.4. Structure de la paroi cardiaque .....	27
I.4.1. Endocarde.....	28
I.4.2. Myocarde .....	28
I.4.3. Péricarde.....	28
I.5. Le tissu nodal.....	28
I.6. Les différentes cellules du myocarde .....	29
I.6.1. Les cellules musculaires à contractions lentes .....	29
I.6.1.1. Structure histologique .....	29
I.6.1.2. Phénomènes électriques.....	30
I.6.2. Les cellules musculaires stimulantes .....	31
I.6.2.1. Structure histologique .....	31
I.6.2.2. Phénomènes électriques.....	32
II. Physiologie cardiaque .....	33
II.1. La circulation sanguine .....	33
II.2. Systole et diastole.....	34
II.3. Le cycle cardiaque.....	34
II.3.1. Les différentes étapes .....	34
II.3.2. La courbe pression volume.....	36
II.4. La fonction cardiaque.....	37
II.4.1. Le débit cardiaque.....	37
II.4.2. Le volume d'éjection systolique .....	37
II.4.3. La précharge .....	38
II.4.4. La contractilité intrinsèque .....	39
II.4.5. La postcharge.....	39
II.5. Les mécanismes régulateurs de la fréquence cardiaque.....	39
II.5.1. Les différents récepteurs .....	39
II.5.2. Le système nerveux sympathique .....	40
II.5.3. Le système nerveux parasymphatique .....	41
II.5.4. La régulation chimique .....	41
III. Électrocardiogramme .....	42
III.1. Les électrodes.....	42
III.2. Les différentes ondes et leur signification.....	43
III.2.1. L'onde P .....	44

III.2.2. L'onde QRS.....	44
III.2.3. L'onde T.....	44
III.2.4. Les différents intervalles.....	44
III.3. Calcul de la fréquence cardiaque.....	45
IV. Les anomalies du rythme cardiaque.....	46
IV.1. Troubles supraventriculaires (auriculaires).....	46
IV.1.1. Tachycardie sinusale.....	46
IV.1.2. Tachycardie jonctionnelle.....	46
IV.1.3. Extrasystole auriculaire.....	47
IV.1.4. Fibrillation auriculaire.....	47
IV.2. Troubles ventriculaires.....	47
IV.2.1. Tachycardie ventriculaire.....	47
IV.2.2. Extrasystole ventriculaire.....	48
IV.2.3. Fibrillation ventriculaire.....	48
IV.3. La bradycardie.....	49
V. La cardiotoxicité.....	50
V.1. Les troubles fonctionnels.....	50
V.1.1. Les troubles du rythme.....	50
V.1.1.1. Effet stabilisant de membrane.....	50
V.1.1.2. Allongement de l'intervalle QT.....	52
V.1.1.3. Torsades de pointes.....	52
V.1.2. Les troubles de la contraction.....	53
V.2. Les troubles lésionnels.....	54
V.2.1. Les myocardites.....	54
V.2.2. Les cardiomyopathies hypertrophiques.....	54
VI. Les médicaments cardiotoxiques.....	55
VI.1. Les médicaments induisant des troubles fonctionnels.....	55
VI.1.1. Les troubles du rythme.....	55
VI.1.1.1. Médicaments à effet stabilisant de membrane.....	55
VI.1.1.1.1. Les Antiarythmiques de classe I.....	55
VI.1.1.1.2. Les bêtabloquants.....	55
VI.1.1.1.3. Les Psychotropes : antidépresseurs et antipsychotiques.....	57
VI.1.1.1.4. Prise en charge de l'effet stabilisant de membrane.....	58
VI.1.1.1.5. Les principales interactions des médicaments bradycardisants.....	59
VI.1.1.1.5.1. Les associations déconseillées.....	59
VI.1.1.1.5.2. Les précautions d'emploi.....	60
VI.1.1.1.5.3. Les associations à prendre en compte.....	60
VI.1.1.2. Médicaments à allongement de QT.....	61
VI.1.1.2.1. Les Antiarythmiques.....	61
VI.1.1.2.2. Les antiémétiques.....	61
VI.1.1.2.3. Les antibiotiques.....	62
VI.1.1.2.4. Les antifongiques.....	63
VI.1.1.2.5. La méthadone.....	63
VI.1.1.2.6. Les antiparasitaires.....	63
VI.1.1.2.7. Les antihistaminiques.....	63
VI.1.1.2.8. Les psychotropes.....	64
VI.1.1.2.9. Les anthracyclines.....	64

VI.1.1.2.10. Les inhibiteurs de protéines kinases.....	65
VI.1.1.2.11. L'hormonothérapie .....	66
VI.1.1.2.12. Antiépileptique.....	68
VI.1.1.3. Les principales interactions des médicaments torsadogènes.....	68
VI.1.1.3.1. Les contre-indications .....	68
VI.1.1.3.2. Les associations déconseillées .....	69
VI.1.1.3.3. Les précautions d'emploi.....	69
VI.1.1.4. Médicaments torsadogènes et prise en charge.....	70
VI.1.2. Les troubles de la contraction.....	70
VI.2. Les médicaments induisant des troubles lésionnels .....	71
VI.2.1. Médicaments responsables de myocardites.....	71
VI.2.1.1.1. Les anthracyclines .....	71
VI.2.1.1.2. Les moutardes azotées.....	73
VI.2.1.1.3. La Cisplatine .....	74
VI.2.1.1.4. Anti HER ou Anti EGF (Human epidermal growth factor receptors).....	74
VI.2.1.1.5. Les antimétabolites .....	75
VI.2.1.1.6. Les agents du fuseau.....	76
VI.2.1.1.7. Les inhibiteurs protéines kinases.....	77
VI.2.1.1.7.1. Les inhibiteurs sérine et thréonine kinase .....	78
VI.2.1.1.7.2. Inhibiteurs tyrosines kinases.....	78
VI.2.1.1.7.2.1. Inhibiteurs tyrosine kinase Bcr-Abl .....	79
VI.2.1.1.7.2.2. Inhibiteurs tyrosines kinases VEGF,c-KIT,PDGF et autres.....	81
VI.2.1.1.7.2.3. Inhibiteurs tyrosine kinase EGF .....	83
VI.2.1.1.8. Inhibiteurs du point de contrôle immunitaire .....	83
VI.2.1.1.9. Les principales interactions médicamenteuses avec les anticancéreux.....	85
VI.2.1.1.9.1. Les contre-indications.....	86
VI.2.1.1.9.2. Les associations déconseillées.....	86
VI.2.1.1.9.3. Les précautions d'emploi .....	86
VI.2.1.1.9.4. Les associations à prendre en compte.....	87
VI.2.2. Médicaments responsables de cardiomyopathie hypertrophique .....	87
VII. Application à l'officine.....	88
VII.1. Les sources d'informations à l'officine .....	88
VII.1.1. Les interactions.....	88
VII.1.1.1. Quatre niveaux .....	88
VII.1.1.2. Thesaurus.....	88
VII.1.1.3. Tableaux inducteurs/inhibiteurs enzymatiques du HUG.....	90
VII.1.2. Rohlim : Réseau d'oncologie et d'hématologie du Limousin.....	91
VII.1.3. Crediblemeds.....	92
VII.1.4. Le CRPV : Centre régional de pharmacovigilance.....	93
VII.2. La déclaration de pharmacovigilance.....	94
VII.3. Pharmacovigilance des médicaments cardiotoxiques : Illustration d'actualité avec l'Hydroxychloroquine, l'Azithromycine et la COVID 19. ....	96
VII.3.1. Quelques éléments de chronologie .....	96
VII.3.2. Contexte d'utilisation dans la COVID-19 .....	96
VII.3.3. Des risques cardiaques connus et confirmés .....	97
VII.3.3.1. Mise en garde du réseau des CRPV dès le 22 mars 2020.....	97
VII.3.3.2. Mise en place d'un suivi de pharmacovigilance des médicaments chez les patients atteints du COVID-19 .....	97

VII.3.3.3. Résultats des enquêtes .....	98
VII.3.3.3.1. Données du CRPV de Besançon .....	98
VII.3.3.3.2. Données du CRPV de Nice .....	100
VII.3.3.3.3. Balance bénéfice risque .....	100
Conclusion .....	101
Références bibliographiques .....	102
Annexes .....	108
Serment De Galien .....	109

## Table des illustrations

---

Figure 1: Schéma du cœur.....	26
Figure 2: Les artères coronaires.....	27
Figure 3: Les veines du cœur.....	27
Figure 4: Les différentes couches de la paroi du coeur.....	28
Figure 5: Le tissu nodal.....	29
Figure 6: Le potentiel d'action dans un cardiomyocyte indifférencié.....	30
Figure 7: Le potentiel dans une cellule cardionectrice.....	32
Figure 8: La circulation sanguine.....	33
Figure 9: La révolution cardiaque : le cercle interne représente les ventricules et le cercle externe représente les oreillettes.....	34
Figure 10: Le remplissage ventriculaire.....	35
Figure 11: La systole ventriculaire.....	35
Figure 12: La relaxation isovolumétrique.....	36
Figure 13: Courbe pression volume au cours d'un cycle cardiaque.....	36
Figure 14: Courbe de Starling.....	38
Figure 15: Pente de dépolarisation sous stimulation sympathique et parasympathique.....	40
Figure 16: Le positionnement des électrodes périphériques.....	42
Figure 17: Le positionnement des électrodes thoraciques.....	43
Figure 18: Un ECG normal.....	43
Figure 19: Les différentes ondes.....	43
Figure 20: Les différents intervalles.....	44
Figure 21: Les carrés pour le calcul de la FC et leur temps correspondant.....	45
Figure 22: Exemple d'un calcul de la fréquence cardiaque.....	45
Figure 23: ECG présentant une tachycardie sinusale.....	46
Figure 24: ECG présentant une tachycardie jonctionnelle.....	46
Figure 25: ECG présentant une extrasystole auriculaire.....	47
Figure 26: ECG présentant une fibrillation auriculaire.....	47
Figure 27: ECG présentant une tachycardie ventriculaire monomorphe.....	48
Figure 28: ECG présentant une tachycardie ventriculaire polymorphe.....	48
Figure 29: ECG présentant une extrasystole ventriculaire.....	48
Figure 30: ECG présentant une fibrillation ventriculaire à gros grains.....	49
Figure 31: ECG présentant une fibrillation ventriculaire à petits grains.....	49
Figure 32: Phénomènes électriques normaux dans une cellule cardionectrice.....	50

Figure 33: Conséquences de l'effet stabilisant de membrane .....	51
Figure 34: ECG normal versus ECG avec un effet stabilisant de membrane .....	51
Figure 35: Formule de Bazett pour le calcul du QTc.....	52
Figure 36: ECG présentant un phénomène de torsades de pointes.....	53
Figure 37: Les effets des systèmes nerveux sympathique et parasympathique sur le corps.....	53
Figure 38: Mécanisme d'action des bêtabloquants .....	56
Figure 39: Lieu d'action des antidépresseurs.....	57
Figure 40: Doses suspectées ingérées susceptibles d'entraîner une défaillance cardiaque sévère .....	59
Figure 41: Schéma de synthèse des hormones stéroïdiennes .....	66
Figure 42: Tableau évaluant le nombre de décès pour chaque molécule ainsi que le nombre d'aLQTS, TdP et mort subite .....	67
Figure 43: ECG sous Méthadone et présence d'une hypokaliémie.....	70
Figure 44: Surveillance typique pour un traitement par Anthracyclines.....	73
Figure 45: Mécanisme d'action de la tyrosine kinase et la cible des inhibiteurs des tyrosines kinases .....	77
Figure 46: Translocation entre le chromosome 9 et 22 .....	79
Figure 47: Mécanisme d'action de l'Imatinib .....	80
Figure 48: Site de l'ANSM .....	89
Figure 49: Extrait du Thésaurus .....	89
Figure 50 : Extrait du tableau des substrats des CYP.....	90
Figure 51: Extrait du tableau des inducteurs enzymatiques.....	90
Figure 52: Site Crediblemeds .....	92
Figure 53: Les différents pictogrammes du Crediblemeds .....	92
Figure 54: Extrait de la liste des médicaments allongeant l'intervalle QT présente sur Crediblemeds .....	93
Figure 55: Première partie de la déclaration de pharmacovigilance.....	94
Figure 56: Deuxième partie de la déclaration de pharmacovigilance .....	94
Figure 57: Partie de la déclaration dédiée au médicaments dérivés du sang ou labiles.....	95
Figure 58: Troisième partie de la déclaration de pharmacovigilance concernant l'effet, sa gravité et son évolution.....	95
Figure 59: Quatrième partie de la déclaration de pharmacovigilance dédiée à la description en détail de l'effet indésirable .....	95
Figure 60 : Répartition des principaux médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 responsables d'effets indésirables au cours de la période 1 .....	98

Figure 61 : Répartition des principaux médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 responsables d'effets indésirables au cours de la période 2 .....	99
Figure 62 : Types d'effets indésirables provoqués par l'Hydroxychloroquine .....	99
Figure 63 : Profil de toxicité cardiaque de l'Hydroxychloroquine au 1 <sup>er</sup> décembre 2020.....	100

## Table des tableaux

---

Tableau 1 :Doses cumulatives des anthracyclines .....	72
Tableau 2: Poursuite ou arrêt du traitement en fonction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche .....	75
Tableau 3: Médicaments inhibiteurs du point de contrôle immunitaire .....	84
Tableau 4: Les quatre types d'interactions .....	88



## Glossaire

---

Acidose métabolique: Il s'agit d'une diminution du pH, par diminution des ions bicarbonates et une P<sub>CO2</sub> diminuée.

AMP cyclique : Adénosine monophosphate cyclique, agit comme second messager. Elle peut moduler l'ouverture de certains canaux ioniques.

Barorécepteurs : Ils sont présents dans la couche de tissu élastique des vaisseaux sanguins. Les barorécepteurs se trouvent dans les sinus carotidiens et le sinus de l'aorte. Ces récepteurs sont stimulés lors de changements de pression sanguine. Les barorécepteurs sont sensibles à l'étirement des vaisseaux sanguins.

Bathmotrope : Possède un effet sur l'excitabilité cardiaque.

Cardiomyocyte : Il s'agit d'une cellule contractile qui constitue le myocarde.

Cellule endothéliale : Cellule qui constitue l'endothélium (tissu épithélial), elle est plate et polarisée.

Cellule eucaryote : Cellule qui possède un noyau.

Chimiorécepteurs : Il s'agit d'une cellule nerveuse capable de détecter des substances chimiques et de relayer cette information vers le système nerveux central.

Choc cardiogénique : Il est défini par l'incapacité de la pompe ventriculaire à générer un débit sanguin suffisant. Il associe une baisse du débit cardiaque et des stigmates d'hypoxie tissulaire.

Chronotrope : Possède un effet sur la fréquence cardiaque.

Cytosol : Liquide qui constitue l'intérieur du cytoplasme, dans lequel baignent les organites plasmatiques.

Diastole : Phase durant laquelle, le myocarde est au repos.

Desmosome : Il s'agit d'une région, où la membrane plasmique d'une cellule adhère à une cellule adjacente. Nous parlons de jonctions serrées.

Dromotrope : Possède un effet sur la conduction cardiaque.

Fascia adherens : Zones d'insertions des sarcomères.

Inotrope : Possède un effet sur la contraction cardiaque.

Insuffisance coronarienne : Touche les artères coronaires ayant pour conséquence une ischémie myocardique, c'est-à-dire un apport en sang insuffisant au myocarde. On distingue classiquement l'angine de poitrine et l'infarctus du myocarde.

Mitochondrie : Organite présent chez la plupart des eucaryotes, elle permet la production d'énergie nécessaire aux cellules.

Myoclonies : Contractions musculaires rapides et involontaires.

Myofibrille : Fibrille contractile retrouvée dans le cytoplasme des fibres musculaires.

Nucléotide : Composé de 3 parties : une base purine ou pyrimidine, un sucre à 5 atomes de carbone et d'un phosphate. Il rentre dans la composition d'un acide nucléique de l'ADN ou ARN.

Opiacé : Substance provenant de la culture du Pavot. Ce sont des substances naturelles ou hémisynthèse à partir d'opium. Ils agissent sur les récepteurs aux opiacés (mu, kappa et delta).

Opioïde : Ensemble des molécules ayant un effet morphinique et agissant sur les récepteurs aux opiacés mais non extrait du pavot.

Potentiel d'action : Il s'agit d'un influx nerveux. C'est un événement court durant lequel le potentiel électrique d'une cellule augmente et chute rapidement.

Propriorecepteurs : Ils informent l'organisme de ses positions et mouvements. Ils sont dans les fuseaux neuromusculaires : ils sont sensibles à la longueur du muscle et à ses variations.

Résistance circulatoire périphérique : RPT : Cette résistance vasculaire est l'un des deux facteurs qui influence la pression et le débit du courant sanguin, l'autre étant la compliance des vaisseaux sanguins.

Réticulum sarcoplasmique : Il s'agit d'un réseau complexe de cavités à l'intérieur de la cellule musculaire, constituant un compartiment cellulaire dans lequel le calcium nécessaire à la contraction musculaire est mis en réserve.

Syncytium : Il s'agit d'une cellule qui provient de la fusion de plusieurs cellules. Certains communiquent entre eux via des jonctions communicantes, nous parlons de syncytium fonctionnel.

Syndrome pyramidal : Augmentation du tonus musculaire permanent. Cela est différent du syndrome extrapyramidal qui se caractérise par des tremblements, des mouvements lents et rares.

Systole : Phase durant laquelle, le myocarde se contracte.

Troponine : C'est une substance protéique qui entre dans la constitution des fibres musculaires et régule leur contraction, y compris au niveau du muscle cardiaque.

VTD : Volume télédiastolique : Il s'agit du volume de sang présent dans un ventricule à la fin de la diastole (environ 120-130ml).

VTS : Volume télésystolique : Représente le volume de sang qui reste dans les ventricules à la fin de la systole. Ce volume est de 50-60ml environ.

## Abréviations

---

AD : Atrium droit ou oreillette droite

ADN : Acide désoxyribonucléique.

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité SANitaire des Produits de Santé (remplacée par l'ANSM).

AG : Atrium gauche ou oreillette gauche

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ex AFSSAPS).

APEC : Association à prendre en compte.

ASDEC : Association déconseillée.

ATP : Adénosine triphosphate.

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation.

AVC : Accident vasculaire cérébrale.

AZI : Azithromycine.

aLQTS : Syndrome du QT long acquis.

CADR : Effets indésirables cardiaques.

CBNPC : Cancer broncho pulmonaire à non petites cellules.

CD28 : Cluster of differentiation 28.

CESP : Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations.

CHC : Carcinome hépatocellulaire.

CHU : Centre hospitalo-universitaire.

CI : Contre-indication.

CQ : Chloroquine.

CRPV : Centre régional de pharmacovigilance.

CTLA4 : Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4.

CTX : Chimiothérapie.

CYP : Cytochromes.

DC : Débit Cardiaque.

DCI : Dénomination commune.

DPD : Dihydropyrimidine déshydrogénase.

ECG : Électrocardiogramme.

EGF : Epidermal growth factor.

EI : Effets indésirables.

EIM : Effets indésirables médicamenteux.

EMA : Agence européenne du médicament.

ESM : Effet stabilisant de membrane

FC : Fréquence cardiaque

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche.

FRCRPV : Réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance.

5-FU : 5 fluorouracile.

5-FUMP : 5 Fluorourinidine monophosphate.

HAS : Haute autorité de santé.

HCQ : Hydroxychloroquine.

HES : Hyperéosinophilie.

HNSC : Carcinome épidermoïde de la tête et du cou.

HSCT : Greffe de cellules souches hématopoïétiques.

HTA : Hypertension artérielle

IC : Intervalle de confiance.

ICI : Inhibiteur du point de contrôle immunitaire.

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche.

irAE : Effets indésirables liés à l'immunité.

IRSNA : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et noradrénaline.

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

IV : Intra veineux.

LMC : Leucémie myéloïde chronique.

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie.

PDGF : Platelet derived growth factor.

PE : Précaution d'emploi.

PIP3 : Phosphatidylinositol triphosphate.

PRAC : Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance.

PSUSA : Procédure d'évaluation

QTc : Intervalle QT corrigé

RCP : Résumé des caractéristiques du produit.

RFCRPV : Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Rohlim : Réseau d'oncologie et d'hématologie du Limousin.

RPT : Résistance circulatoire périphérique totale

RR : Risque relatif.

SCFR : Mast/ Stem cell growth factor receptor.

SNA : Système nerveux autonome.

TdP : Torsades de pointes.

VD : Ventricule droit

VES : Volume d'éjection systolique

VET : Volume d'éjection télédiastolique

VG : Ventricule gauche

## Introduction

---

La présente thèse traite de la cardiotoxicité des médicaments. Le cœur de par ses fonctions est un organe essentiel à l'organisme. En effet il permet l'oxygénation du sang ainsi que l'ensemble des organes du corps humain. Il permet l'alimentation en nutriments et autres substances essentiels pour tout le corps.

Cependant c'est un organe fragile et il n'est pas rare qu'une malformation ou des dysfonctionnements entraînent des retentissements sur son fonctionnement. De nombreuses anomalies et maladies cardiaques existent.

Le cœur peut être la cible d'effets iatrogènes de nombreux médicaments allant d'une toxicité minime à une toxicité sévère voire létale.

Nous aborderons les diverses pathologies cardiaques induites par les xénobiotiques, ainsi que l'ensemble des classes médicamenteuses pouvant induire ces effets. Ce travail se focalisera sur la sensibilisation des professionnels de santé aux risques cardiotoxiques des médicaments et les moyens à leur disposition pour limiter ce risque et en particulier les interactions médicamenteuses.

En effet, les interactions médicamenteuses, sont une grande source de cardiotoxicité sévère. Nous aborderons donc les principales interactions ainsi que des sites de référence, des documents pouvant aider les professionnels de santé lors de la prescription ou de la délivrance des médicaments.

Enfin, une partie de ce manuscrit sera consacrée au COVID-19 et aux traitements notamment l'hydroxychloroquine et l'azithromycine qui ont parfois été utilisés pour traiter l'infection à SARS-CoV-2. Plusieurs questions seront soulevées et illustrées au travers de différentes études. Nous chercherons à mettre en évidence les risques cardiotoxiques liés à la prise de ces médicaments et également à déterminer si l'hydroxychloroquine et l'azithromycine permettent de diminuer le taux de mortalité du COVID-19.



# I. Le cœur

---

Le cœur est un muscle creux, mesurant 12 cm sur 9cm et pesant entre 250 g et 300 g. Il est logé dans le médiastin antérieur, délimité latéralement par les poumons et reposant sur le diaphragme.

## I.1. Anatomie interne

Le cœur est divisé en quatre cavités. Il présente deux cavités supérieures, les atriums (ou oreillettes) droit et gauche et deux cavités inférieures, les ventricules droit et gauche. Les capacités des quatre cavités sont de 150 ml pour l'AD, de 100 ml pour l'AG, de 200 ml pour le VD et de 175 ml pour le VG. Ces quatre cavités délimitent un cœur droit et un cœur gauche et ne communiquent pas entre elles.(1)

Les deux oreillettes sont séparées par le septum inter auriculaire et les deux ventricules par le septum inter ventriculaire.

## I.2. Appareil valvulaire

Chaque orifice de communication entre les atriums et les ventricules ou entre les ventricules et les artères est équipé d'une valve faite de tissu conjonctif et d'une couche d'endocarde.

### I.2.1. Les valves atrioventriculaires

Celles-ci sont au nombre de deux et sont présentes, comme leur nom l'indique, entre les atriums et les ventricules. Ces valves sont constituées d'un anneau fibreux, de valvules, ainsi que de cordages rattachant les valvules aux piliers musculaires (situés sur la face interne des ventricules) présents sur l'endocarde. À droite, la valve est formée de trois petites valvules, d'où son nom de valve tricuspide. À gauche, la valve n'est formée que de deux valvules, on la nomme valve mitrale. (1,2)

### I.2.2. Les valves sigmoïdes

Ces valves sont présentes entre les ventricules et les artères. Le rôle de celles-ci est d'empêcher tout reflux du sang vers le cœur pendant que le ventricule se trouve en diastole. Les valves sigmoïdes sont au nombre de deux. Nous retrouvons la valve aortique entre l'artère aortique et le ventricule gauche et la valve pulmonaire entre l'artère pulmonaire et le ventricule droit.

Chaque valve est formée de trois lames semi-lunaires, en forme de nid de pigeons (ou godet), dont une partie est attachée à la paroi de l'artère.(1,2)

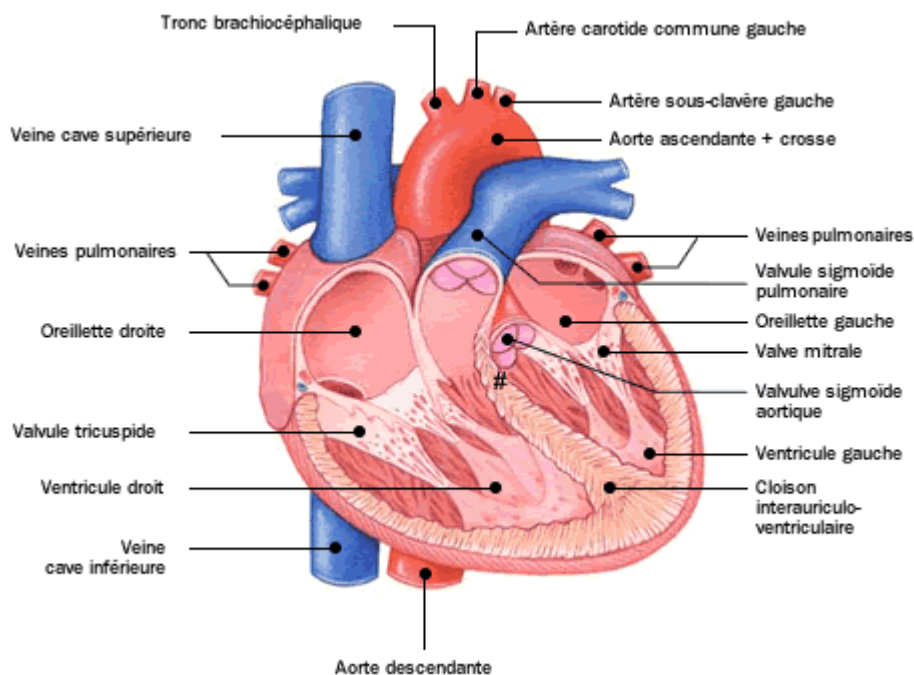


Figure 1: Schéma du cœur

Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques : Elsevier -Masson ;2011

### I.3. Appareil artériel et veineux

#### I.3.1. Les artères coronaires

Le cœur est muni de deux artères coronaires, une droite et une gauche, qui partent toutes les deux de la base de l'aorte, au-dessus des valves sigmoïdes.

L'artère coronaire droite, se divise en petites branches qui permettent d'irriguer l'atrium droit. De plus elle forme l'artère interventriculaire postérieure (se situe dans le sillon interventriculaire postérieur) qui nourrit les deux ventricules du côté postérieur. Elle forme également le rameau marginal qui nourrit le cœur droit (atrium et ventricule).

L'artère coronaire gauche, se divise en deux branches : l'artère interventriculaire antérieure et l'artère circonflexe. L'artère interventriculaire antérieure se situe dans le sillon interventriculaire antérieur, et distribue le sang aux deux ventricules. L'artère circonflexe quant à elle, suit le sillon coronaire et distribue le sang au cœur gauche (atrium et ventricule).(2)

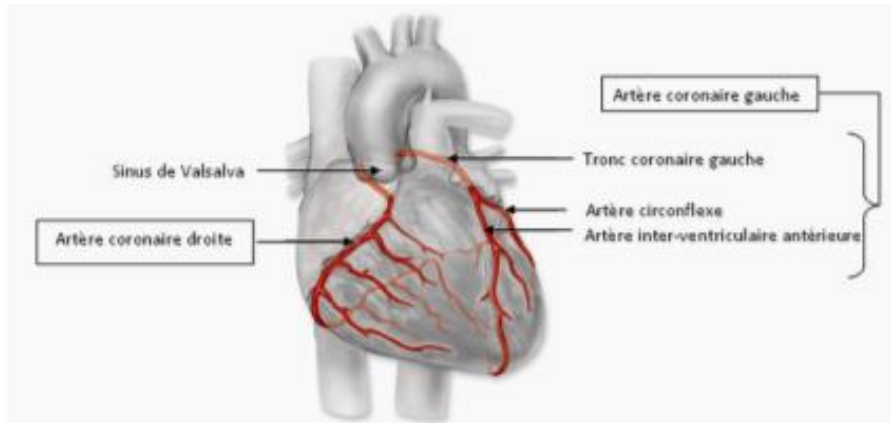


Figure 2: Les artères coronaires

Mervoyer E., Bases de la cardiologie, Université médicale virtuelle francophone

### I.3.2. Les veines coronaires

Deux veines se jettent dans le sinus coronaire, situé sur la face postérieure du cœur et débouche dans l'atrium droit. Il s'agit de la grande veine du cœur (qui récolte le sang de la face antérieure du cœur) et de la veine moyenne du cœur (qui récolte le sang de la face postérieure du cœur).(2)

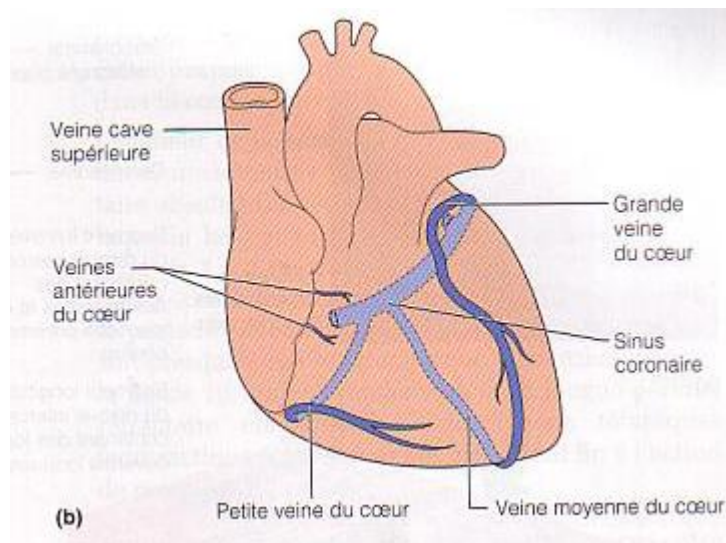


Figure 3: Les veines du cœur

Médical Books, Physiologie du cœur, décembre 2016

### I.4. Structure de la paroi cardiaque

Trois couches constituent la paroi du cœur.

### I.4.1. Endocarde

L'endocarde est la paroi interne, elle est constituée de cellules endothéliales. Cette couche tapisse la face interne du myocarde et se prolonge dans les vaisseaux. Elle joue un rôle fonctionnel très important pour éviter la coagulation du sang.

### I.4.2. Myocarde

Le myocarde (muscle strié) constitue le muscle cardiaque. Il est composé par deux types de cellules musculaires différentes (cf.1.6).

### I.4.3. Péricarde

Le péricarde constitue la paroi externe du cœur. Il est constitué de différentes parties.

Nous retrouvons le péricarde fibreux externe, très résistant, non élastique, qui attache le cœur au diaphragme et aux gros vaisseaux. Ensuite nous trouvons le péricarde séreux, lui-même constitué de deux feuillets. Un feuillet pariétal externe, accolé au péricarde fibreux et un feuillet viscéral interne (ou épicarde). Ces deux feuillets délimitent une cavité virtuelle, la cavité péricardique. Dans celle-ci, se trouve une mince pellicule de liquide séreux, sécrété par les cellules péricardiques et permettant de diminuer les frottements entre les deux membranes lors des mouvements du cœur. (1,2)

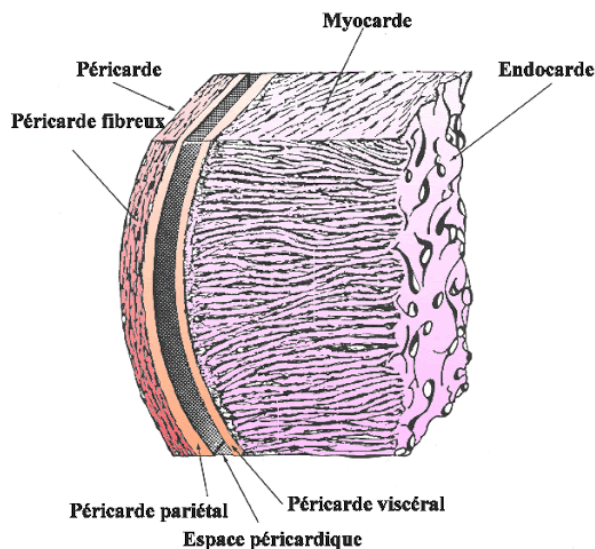


Figure 4: Les différentes couches de la paroi du cœur

## I.5. Le tissu nodal

Ce tissu est constitué du nœud sinusal ou sino auriculaire (dit de Keith et Flack), localisé dans la paroi de l'atrium droit. Ce nœud est relié par trois faisceaux de fibres au nœud auriculo ventriculaire (dit d'Aschoff-Tawara), présent à la jonction de l'atrium et ventricule droits. De ce nœud, naît le faisceau atrioventriculaire de His (qui constitue la seule voie de communication entre les atriums et les ventricules). Le faisceau de His se divise en deux branches droite et

gauche, qui cheminent de part et d'autre du septum interventriculaire. De plus chaque branche, aboutit au réseau terminal des fibres de Purkinje.

Le tissu nodal est un tissu cardiaque, responsable d'impulsions électriques donnant naissance au rythme cardiaque.(1)

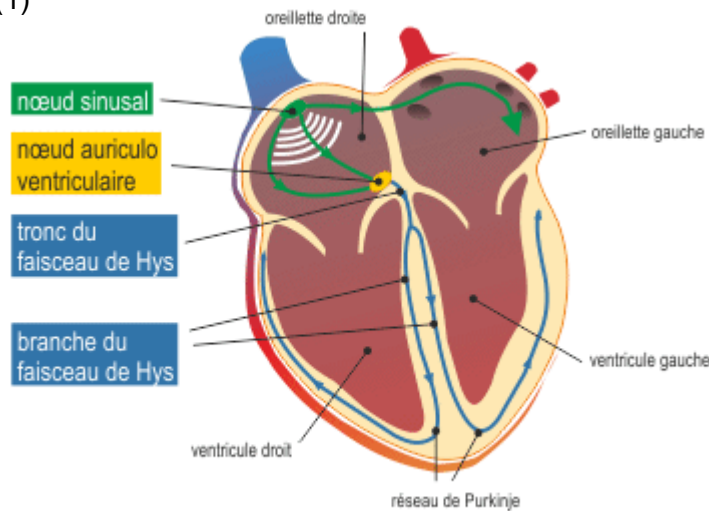


Figure 5: Le tissu nodal

## I.6. Les différentes cellules du myocarde

Le myocarde est le muscle cardiaque. Il est constitué de deux types de cellules musculaires différentes : les cardiomyocytes indifférenciés et les cardiomyocytes nodaux.

### I.6.1. Les cellules musculaires à contractions lentes

#### I.6.1.1. Structure histologique

Ces cellules sont également appelées, les cardiomyocytes indifférenciés ou encore les cellules contractiles. Elles constituent la majorité des cellules du myocarde (99% des cellules). Ce sont des cellules musculaires allongées, cylindriques de 100  $\mu\text{m}$  de longueur sur 20  $\mu\text{m}$  de diamètre, bifurquées ou ramifiées.

Ces cellules sont constituées d'une membrane qui forme des sinuosités sur le petit côté de la cellule, il s'agit de disques intercalaires. Ces disques intercalaires permettent aux cellules d'être très jointives les unes aux autres. Cela forme un syncytium fonctionnel (masse de cytoplasme limitée par une membrane, comportant plusieurs noyaux, et obtenue par fusion de plusieurs cellules).

Au niveau de ces disques, se trouve des nexus. Un nexus est constitué d'un assemblage de connexons (ou gap junctions). Un connexon est une structure biomoléculaire, constitué par l'assemblage de six molécules de connexines qui délimitent un pore de 1.25nm de diamètre. Cette structure permet le passage ultra rapide d'ions d'une cellule à une autre. De plus, nous

trouvons également des desmosomes (des jonctions serrées) et des fascia adherens (les zones d'insertions des sarcomères). Ces structures permettent l'adhésion des cellules entre elles.

Le grand côté de la membrane, forme des invaginations en « doigts de gant », ce sont les tubules T. Ces tubules permettent les échanges entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule.

La cellule contient également un réticulum sarcoplasmique, qui est en contact avec les tubules T. Cette structure, est le lieu de stockage du calcium à l'intérieur de la cellule.

La cellule est constituée, par un cytoplasme, qui contient de nombreuses granulations, de nombreuses mitochondries, sources importantes d'énergie, nécessaires à la contraction des cellules musculaires. Nous retrouvons, des myofibrilles de sarcomères, également nécessaires à la contraction musculaire.(1)

Les cardiomyocytes forment deux réseaux situés aux niveaux des atriums et ventricules. Chaque cellule est liée à la cellule voisine, ce qui permet à l'influx électrique de se propager très rapidement. Par conséquent chaque cellule, induit la contraction de la cellule voisine, on parle d'un syncytium fonctionnel. De ce fait, les deux atriums se contractent en même temps, suivi des deux ventricules qui se contractent également en même temps.(2)

### I.6.1.2. Phénomènes électriques

Ces cellules, sont naturellement polarisées avec l'extérieur de la membrane positif et l'intérieur négatif. De plus, elles se dépolarisent sans intervention du système nerveux. La dépolarisation d'une cellule se transmet aux autres cellules, entraînant la contraction du réseau (atrium et ensuite ventricule).

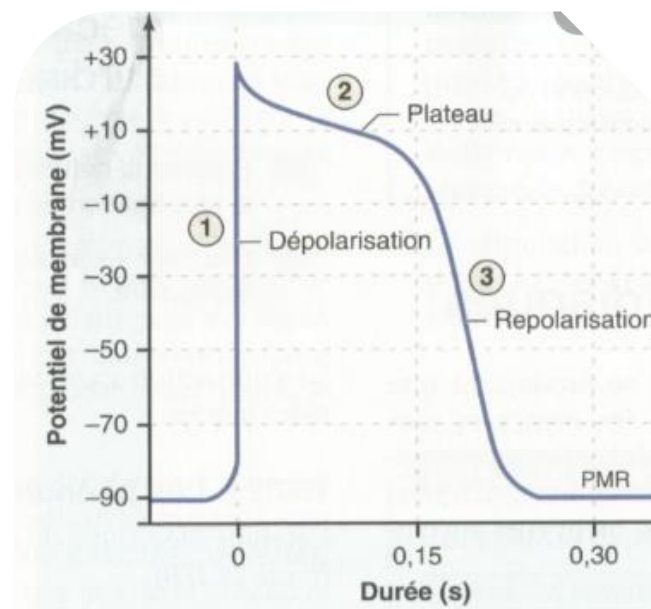


Figure 6: Le potentiel d'action dans un cardiomyocyte indifférencié

Newby D.E., Grubb N.R. *Cardiologie Collection campus ; Elsevier 2006*

Dans ces cellules, le potentiel de repos (potentiel de membrane, de la membrane plasmique d'une cellule excitable lorsqu'elle est au repos) est de  $-90\text{mv}$ .

Au repos notre potentiel se trouve à  $-90\text{mv}$ , pour que la cellule se contracte, le potentiel doit atteindre les  $+30\text{mv}$  qui est le seuil d'excitation.

Pour cela, nous entrons dans la phase numéro 1 qui se nomme la phase de dépolarisation. Durant cette phase, une entrée de sodium sous forme ionique, va engendrer une augmentation du potentiel de membrane permettant d'atteindre le seuil d'excitation de  $+30\text{mv}$ . Il se produit une dépolarisation des cellules.

Ensuite arrive la deuxième phase, il s'agit de la phase de plateau. La dépolarisation est maintenue, grâce à l'ouverture des canaux lents à calcium (sous forme ionique) sensibles au voltage. Une libération de calcium venant du réticulum sarcoplasmique des cellules vers le cytosol. Cette augmentation de calcium induit la contraction de la cellule. De plus durant cette phase, les canaux à potassium (sous forme ionique) s'ouvrent au début de la phase de plateau, permettant ainsi une sortie des ions potassiums des cardiomyocytes. Cela permet de créer un équilibre entre l'entrée de calcium et la sortie de potassium. Cette phase plateau dure  $0.25\text{s}$  et se trouve à un potentiel de  $0\text{mv}$ .

Pour finir, la troisième phase a lieu, il s'agit de la repolarisation. Durant cette phase, les canaux calciques et sodiques se ferment tandis que les canaux potassiques restent ouverts. Les ions potassiques diffusent du sarcoplasme vers le liquide interstitiel. Il se produit une chute du potentiel et le rétablissement du potentiel de repos de  $-90\text{mv}$ .

Il existe également une période réfractaire, pendant laquelle toute stimulation est ignorée, quelle que soit son intensité. Elle correspond à l'inactivation des canaux sodiques et le maintien des canaux potassiques ouverts. Elle débute dès la phase 0 du potentiel d'action et se termine en phase de repolarisation (phase 3 pour une fibre rapide) lorsque le potentiel de membrane est suffisamment électronégatif pour restaurer la réactivation de ces canaux. Cela permet, de ne pas avoir de deuxième contraction, lorsque la relaxation n'est pas terminée. Sur l'ECG cela est visible, il s'agit de l'intervalle qui sépare le début du QRS du sommet de l'onde T.(1,2)

## **I.6.2. Les cellules musculaires stimulantes**

### **I.6.2.1. Structure histologique**

Ces cellules, sont également appelées les cardiomyocytes nodaux ou les cellules cardionectrices. Elles représentent uniquement 1% des cellules du myocarde. Elles ont un caractère musculaire très atténué, elles ne se contractent pratiquement pas. Ces cellules, ont la particularité d'être auto excitable, c'est-à-dire qu'elles se dépolarisent spontanément à un rythme rapide. Lorsqu'une cellule se dépolarise, elle entraîne la dépolarisation des cellules voisines.

Ces cellules cardionectrices sont présentes au niveau du nœud sinusal ou sino auriculaire (paroi de l'atrium droit), également dans le nœud auriculo ou atrioventriculaire (jonction entre l'atrium droit et le ventricule gauche), dans le faisceau de His. Ces cellules imposent le rythme cardiaque, on parle de cellules pacemaker. L'ensemble forme le tissu nodal, il impose un rythme cardiaque rapide de  $100\text{bpm}$ .(1)

### I.6.2.2. Phénomènes électriques

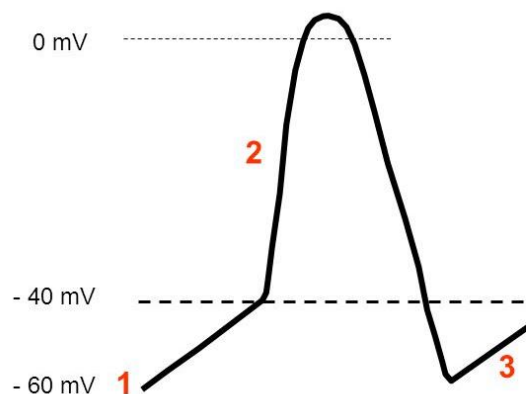


Figure 7: Le potentiel dans une cellule cardionectrice

Le processus de dépolarisation est plus rapide dans le nœud sinusal (il impose le rythme cardiaque) que dans le nœud auriculoventriculaire, et encore plus lent dans le faisceau de His.

Ces cellules possèdent un potentiel de membrane instable, compris entre -70 et -50 mV. Ce potentiel va augmenter spontanément pour atteindre le seuil d'excitation, se trouvant à -40 mV. Ensuite se forme, une dépolarisation rapide qui n'est pas maintenue, suivie d'une repolarisation rapide.

La première étape constitue la phase de pré potentiel (zone 1). Cette phase est essentiellement due aux canaux  $I_h$  (funny) activés par l'hyperpolarisation. Ces canaux funny s'ouvrent pour permettre l'entrée de sodium et la sortie de potassium. Les canaux funny atteignent environ les -38 mV, à eux seuls il sera difficile d'atteindre le seuil d'excitation. Ils seront aidés par les canaux calciques de type T, l'entrée de calcium va permettre d'atteindre le seuil d'excitation de -40 mV.

De plus ces canaux  $I_h$  possèdent un site spécifique de fixation de l'AMP cyclique. Ceux-ci agissent sur la fermeture et l'ouverture de ces canaux. Ces sites seront modulés par l'innervation sympathique et parasympathique.

Cette zone est qualifiée de zone pacemaker (zone 1), car modulable.

Une fois le seuil d'excitation atteint, la phase de dépolarisation (zone 2) se met en place, avec une dépolarisation brutale due à l'entrée de calcium par ouverture des canaux calciques de type L. La dépolarisation ne dépasse que très peu le 0 mV.

Ensuite vient, la phase de repolarisation (zone 3), par ouverture des canaux potassiques et fermeture des canaux calciques.(1,2)



## II. Physiologie cardiaque

Le cœur assure la circulation du sang, pour véhiculer les nutriments et l'oxygène à l'ensemble de l'organisme et rapporter le sang veineux.

### II.1. La circulation sanguine

L'appareil cardio vasculaire se compose d'une pompe (le cœur), d'un réseau de distribution à haute pression (les artères), suivis d'un réseau de petits vaisseaux, où s'effectuent les échanges (les capillaires) et d'un circuit de retour à basse pression (les veines).

Le cœur se compose de deux parties, le cœur droit qui assure la circulation pulmonaire et le cœur gauche qui assure la circulation systémique.

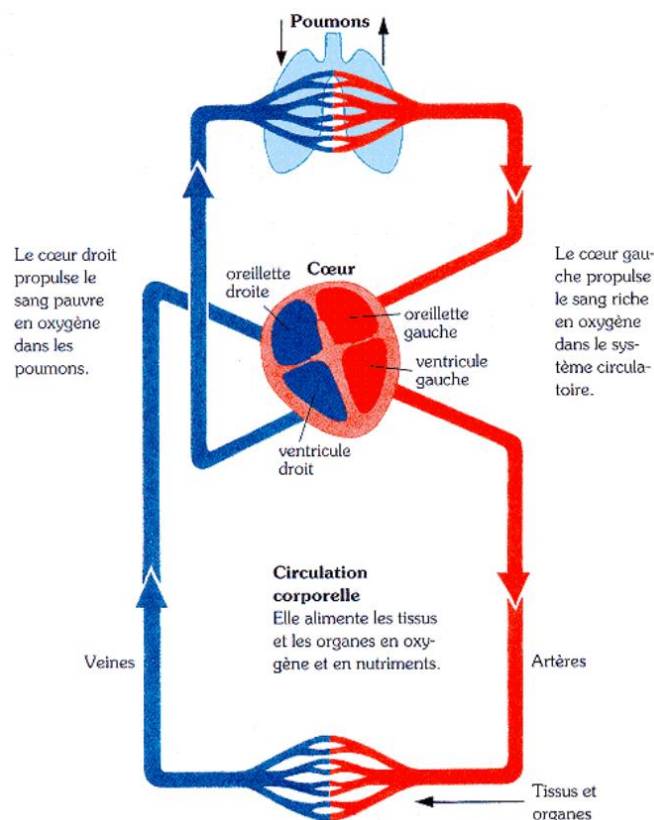


Figure 8: La circulation sanguine

v.l.c. research – OPHYS

Le sang veineux (pauvre en oxygène et riche en déchets) revenant des organes, se jette dans l'atrium droit par l'intermédiaire des veines caves supérieure et inférieure et par le sinus coronaire. Il passe ensuite via la valve tricuspide dans le ventricule droit et par l'intermédiaire de la valve sigmoïde pulmonaire, se jette dans les artères pulmonaires, en direction des poumons.

Le sang oxygéné se jette dans l'atrium gauche via les veines pulmonaires. Ensuite passe dans le ventricule gauche, par l'intermédiaire de la valve mitrale, puis grâce à la valve sigmoïde aortique, est éjecté dans l'aorte, en direction des organes.(1,2)

## II.2. Systole et diastole

La phase durant laquelle le myocarde se contracte, se nomme la systole et celle pendant laquelle le myocarde est relâché ou dit au repos, s'appelle la diastole.

Chaque cycle cardiaque, se compose d'une diastole générale, puis d'une systole auriculaire (les deux atriums se contractent de manière simultanée) suivies d'une systole ventriculaire (les deux ventricules se contractent en même temps), le tout est terminé par une diastole générale.

La systole auriculaire dure 0,1 seconde, la systole ventriculaire dure 0,3 secondes et la diastole 0,4 secondes. La durée du cycle cardiaque totale est de 0,8 secondes. Le cœur se repose donc plus qu'il ne se contracte.(1)

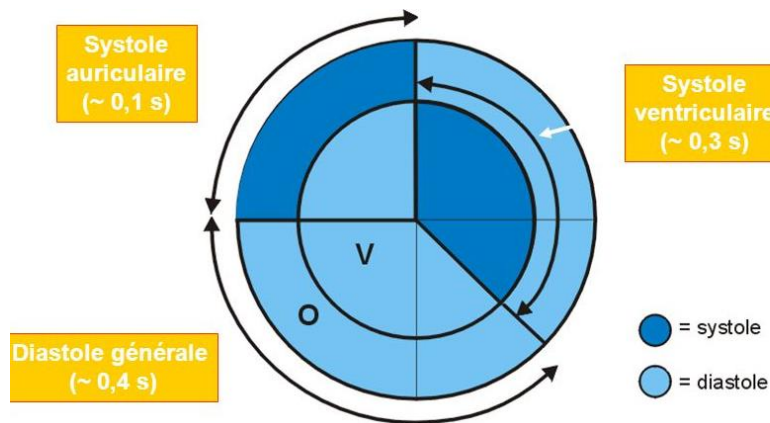


Figure 9: La révolution cardiaque : le cercle interne représente les ventricules et le cercle externe représente les oreillettes

## II.3. Le cycle cardiaque

Le cœur assure un débit pulsatile et répétitif, d'où le nom de cycle cardiaque. Celui-ci est composé de quatre étapes. Pour décrire un cycle cardiaque, aucune étape n'est qualifiée de première, il suffit simplement de commencer à une étape et de revenir à la même, pour former un cycle.

### II.3.1. Les différentes étapes

#### 1. Le remplissage ventriculaire

Durant cette phase, le cœur est en diastole, les valves sigmoïdes sont fermées. Cette phase est divisée en deux parties : une dite de remplissage rapide et l'autre de remplissage lent.

Lorsque la pression intra ventriculaire devient inférieure à la pression intra auriculaire, les valves atrioventriculaires (mitrale et tricuspide) s'ouvrent. Cela permet un remplissage rapide des ventricules à 70% de leur capacité. Ensuite a lieu la contraction auriculaire, par l'intermédiaire de l'excitation du nœud sinusal qui entraîne la dépolarisation des atriums et par conséquent déclenche la systole auriculaire. Celle-ci permet l'apport des 30% de sang manquant dans les ventricules. À la fin du remplissage ventriculaire les ventricules sont totalement remplis.(1,2)

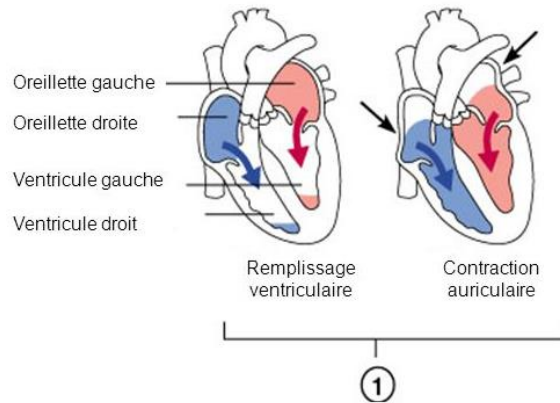


Figure 10: Le remplissage ventriculaire

Hoehn Katja, N.Marieb Elaine, *Anatomie et physiologie humaines, le système cardiovasculaire*, Pearson 2015.

## 2. La systole ventriculaire

Elle se compose de deux étapes. En premier juste après, la systole auriculaire a lieu la phase de contraction isovolumétrique. L'onde de stimulation myocardique, franchit le nœud auriculo ventriculaire et entraîne la dépolarisation de la masse ventriculaire. En réponse, celle-ci se contracte, c'est le début de la systole ventriculaire. Cela engendre la fermeture de toutes les valves (valves atrioventriculaires et sigmoïdes) empêchant tout reflux. Durant cette phase, la pression augmente dans les ventricles, jusqu'à ce que celle-ci soit supérieure à celle de l'aorte et de l'artère pulmonaire. Dès que la pression intraventriculaire est supérieure à la pression aortique et pulmonaire, les valves sigmoïdes s'ouvrent. La phase d'éjection ventriculaire commence, le sang est éjecté vers les poumons et les organes. (1,2)

Durant cette phase les atriums se trouvent en diastole.

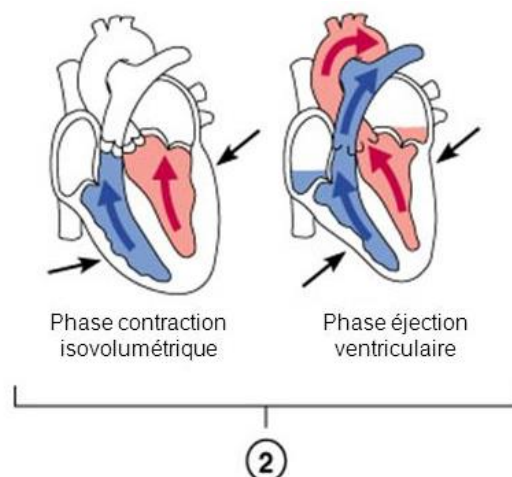


Figure 11: La systole ventriculaire

Hoehn Katja, N.Marieb Elaine, *Anatomie et physiologie humaines, le système cardiovasculaire*, Pearson 2015.

### 3. La relaxation isovolumétrique

Juste après l'éjection ventriculaire, les valves sigmoïdes se ferment et les valves atrioventriculaires sont maintenues fermées. La pression dans les ventricules diminue progressivement. Le cœur est en diastole générale. Lorsque la pression dans les atriums devient supérieure à celle des ventricules, les valves atrioventriculaires s'ouvrent, et le remplissage ventriculaire commence.(1,2)

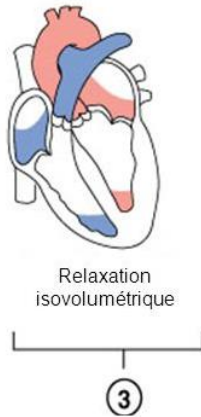
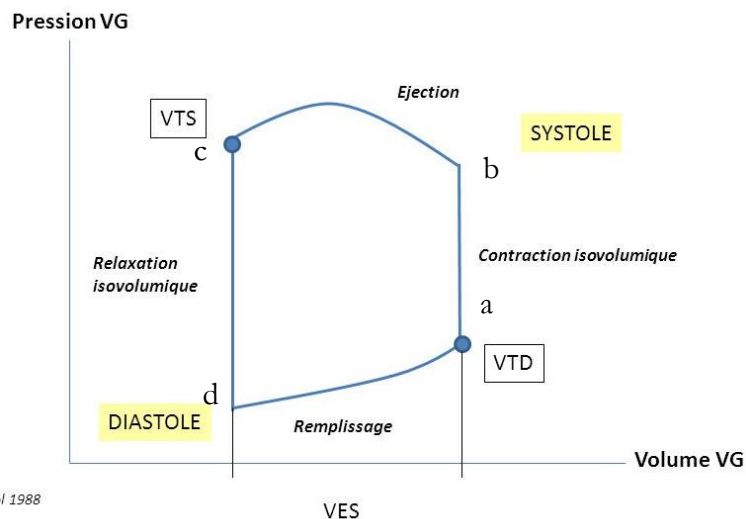


Figure 12: La relaxation isovolumétrique

Hoehn Katja, N.Marieb Elaine, Anatomie et physiologie humaines, le système cardiovasculaire, Pearson 2015.

### II.3.2. La courbe pression volume

Les variations de pression et de volume au cours du cycle cardiaque, sont facilement visualisables grâce à la courbe pression-volume.



Katz, J Am Coll Cardiol 1988

Figure 13: Courbe pression volume au cours d'un cycle cardiaque

Belon Jean-Paul, Lacour Bernard, Physiologie humaine, physiologie du système cardiaque, Elsevier Masson 2016

Nous retrouvons la pression (20 à 100mm Hg) en ordonnée et le volume (de 60 à 130 ml) en abscisse.

Durant la diastole, les ventricules se remplissent et la pression augmente de **d** (elle est basse, environ 20 mm Hg) à **a**. Lorsque les ventricules sont pleins (au point **a**) ils contiennent 130ml de sang. Il s'agit du volume télédiastolique (VTD). En effet, cela correspond au volume de sang présent dans un ventricule à la fin de la diastole (environ 120-130ml).

Du point **a** au point **b**, la pression augmente, nous sommes dans la phase de contraction isovolumétrique, les quatre valves sont fermées. Au point **b**, la pression des ventricules est supérieure à la pression aortique.

De **b** à **c**, les valves sigmoïdes s'ouvrent, c'est l'éjection ventriculaire. Le volume diminue tandis que la pression atteint un maximum d'environ 100 mm Hg. Au point **c**, on obtient le volume télésystolique (VTS) qui représente le volume de sang qui reste dans les ventricules à la fin de la systole (contraction). Ce volume est de 50-60ml environ.

Du point **c** à **d**, nous observons, la relaxation isovolumétrique. La pression chute jusqu'à l'ouverture des valves auriculoventriculaires, le point **d** (avec une pression de 20 mm Hg).(1)

## **II.4. La fonction cardiaque**

Le cœur, permet d'oxygéner l'ensemble du corps et des organes et d'éliminer les déchets du métabolisme. Tout cela, se fait par l'intermédiaire d'un débit sanguin. Ce débit dépend d'une certaine pression, qui permet le réglage de la distribution sanguine dans les organes en fonction des besoins.

Cette pression dépend du débit cardiaque noté  $Q_c$  et de la résistance circulatoire périphérique totale notée RPT.

### **II.4.1. Le débit cardiaque**

Le débit cardiaque, est essentiellement représenté par le volume d'éjection systolique du ventricule gauche. Il varie en fonction des besoins en oxygène des tissus. Le débit cardiaque est le produit de la fréquence cardiaque FC par le volume d'éjection systolique VES. Il est exprimé en ml ou L/min.

$$DC = FC \times VES$$

La fréquence cardiaque chez l'adulte varie entre 65 à 80 bpm. Le volume systolique moyen est de 70ml/battements. Le débit cardiaque pour un individu, dont la fréquence est de 75 bpm et de VES de 70 ml/battements est de 5 L/min.(1,2)

### **II.4.2. Le volume d'éjection systolique**

Le volume d'éjection systolique correspond au volume sanguin éjecté par chaque ventricule par minute. Il dépend de la force de contraction du ventricule et de l'ensemble des forces qui s'y opposent.

Il est modulé par trois facteurs : la précharge, la postcharge et la force de contraction.

### II.4.3. La précharge

La précharge correspond à l'étirement du cœur avant sa contraction. Il s'agit de la tension dans les ventricules lorsqu'ils se remplissent de sang, correspondant au volume télédiastolique. La force dépend directement de la longueur du sarcomère (c'est l'élément constitutif de base des myofibrilles, structure cellulaire responsable de la contraction des fibres musculaires). En effet lorsque la longueur du sarcomère croît, la tension et le volume d'éjection augmentent. La courbe de Starling permet de le visualiser.(1,2)

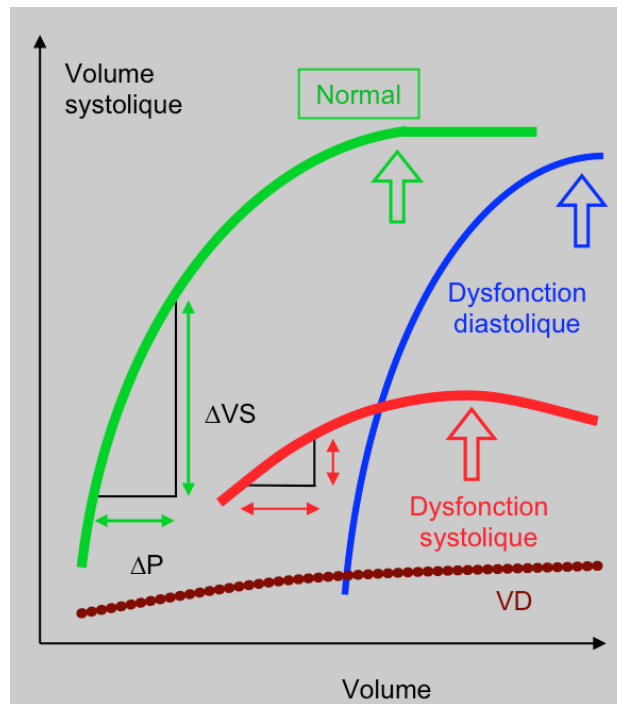


Figure 14: Courbe de Starling

*Back to Physio, le Gazier*

En effet, celle-ci définit en ordonnée le volume d'éjection systolique qui représente la force et en abscisse le volume télédiastolique ventriculaire qui représente l'étirement.

Plus le volume de sang contenu dans le ventricule est grand, plus les fibres sont étirées juste avant la contraction. Cela engendrera une contraction importante, qui entrainera une augmentation du volume de sang éjecté.

On peut comparer cette capacité d'étirement à celle d'un élastique. Malheureusement, celle-ci présente des limites, si la précharge devient trop importante, les fibres myocardiques sont endommagées et on aboutit à une insuffisance cardiaque.

En cas de tachycardie, on observe une diminution de la diastole, donc le temps de remplissage diminue ce qui provoque un abaissement du VES. A l'inverse en cas de diminution de la fréquence cardiaque, le temps de diastole s'allonge entrainant une augmentation du VES.

Nous pouvons également observer ces variations avec l'élévation ou l'abaissement de la pression veineuse. Si la pression veineuse augmente, un volume de sang plus important peut entrer dans le ventricule pendant la diastole, engendrant une augmentation du VES. L'effet inverse sera observé en cas d'abaissement de la pression veineuse. (1)

Il existe trois facteurs qui influencent le retour veineux et la précharge :

- La compression des veines qui amènent le sang au cœur : pompe des muscles squelettiques.
- Les modifications de pression dans l'abdomen et dans le thorax. Ceci est lié à la respiration : pompe respiratoire.
- L'innervation sympathique des veines : pompe des mollets (la marche favorise le retour veineux).

#### **II.4.4. La contractilité intrinsèque**

La contractilité intrinsèque correspond à la force de contraction du cœur intrinsèque modulée par des facteurs autres que la précharge. Celle-ci correspond en premier à la teneur en ions calciums cytosoliques. Elle est modulée ensuite par des agents inotropes positifs ou négatifs.

- Agents inotropes négatifs : ils entraînent une diminution de la teneur en ions calcium, ce sont des bloqueurs des canaux calciques. Par exemple, nous retrouvons le vérapamil, une inhibition du système nerveux sympathique, en cas d'acidose (avec augmentation de la concentration en ions potassium).
- Agents inotropes positifs : ils favorisent une entrée d'ions calcium et ils augmentent donc la contractilité du cœur. Par exemple, la stimulation sympathique, avec une libération de catécholamines (adrénaline, noradrénaline) mais également de la caféine, les digitaliques. (1)

#### **II.4.5. La postcharge**

La postcharge correspond à la charge que le muscle cardiaque doit déplacer avant l'ouverture des valves sigmoïdes. L'éjection du sang pendant la systole, nécessite que la pression dans les ventricules soit supérieure à celle contenue dans l'aorte et l'artère pulmonaire.

La postcharge est liée au volume téléstolique, qui correspond au volume de sang qui reste dans les ventricules à la fin de la systole.

En cas d'hypertension artérielle, la postcharge augmente, et par conséquent un volume plus important va rester dans les ventricules. Le volume téléstolique augmente, tandis que le volume d'éjection systolique diminue.

### **II.5. Les mécanismes régulateurs de la fréquence cardiaque**

Le rythme cardiaque est imposé par le nœud sinusal, il est d'environ 100 bpm. Celui-ci est un peu trop rapide, il est modulé par différents intervenants.

La fréquence cardiaque chez un adulte au repos, varie entre 60 et 100 bpm, selon l'âge, le sexe, l'activité physique, mais en moyenne il est de 70 bpm. Les centres cardiaques régulateurs sont situés dans le bulbe rachidien (partie inférieure du tronc cérébral). Le centre bulbaire est informé d'éventuels changements via des récepteurs.

#### **II.5.1. Les différents récepteurs**

Nous retrouvons essentiellement, des barorécepteurs. Ils sont localisés dans la crosse de l'aorte et le sinus carotidien. Ils surveillent les variations de la pression artérielle.

En moindre quantité, nous retrouvons des chimiorécepteurs, localisés à côté des barorécepteurs. Ils surveillent les modifications chimiques du sang : notamment la pCO<sub>2</sub>, le pH et la pO<sub>2</sub>.

Et des propriocepteurs, ils sont situés au niveau des tendons. Ils surveillent la position des membres ainsi que l'état de contraction des muscles. Tous ces récepteurs, en cas de modifications, envoient des messages au centre bulbaire, qui contient le système nerveux autonome. Celui-ci est constitué de deux systèmes : sympathique et parasympathique.

## II.5.2. Le système nerveux sympathique

Le bulbe rachidien contient le centre cardio accélérateur : le système nerveux sympathique. Le cœur est constitué de fibres sympathiques au niveau du nœud sinusal, du nœud auriculoventriculaire et des ventricules.

Ce centre cardio accélérateur, agit au niveau des canaux funny qui constituent la zone pacemaker des cellules cardionectrices. En effet, le système sympathique va libérer de la noradrénaline, qui agit en augmentant la concentration en AMP cyclique.

Les canaux funny, possèdent un site de fixation à l'AMP cyclique au niveau carboxyterminale cytoplasmique. La concentration en AMP cyclique module la pente de dépolarisation des cellules cardionectrices.

Par stimulation sympathique, il se produit une augmentation de la concentration en AMP cyclique induisant une diminution de la période pacemaker et une augmentation de la pente de dépolarisation. Cette augmentation de pente est visualisable par la ligne en orange (b) sur le schéma ci-dessous.

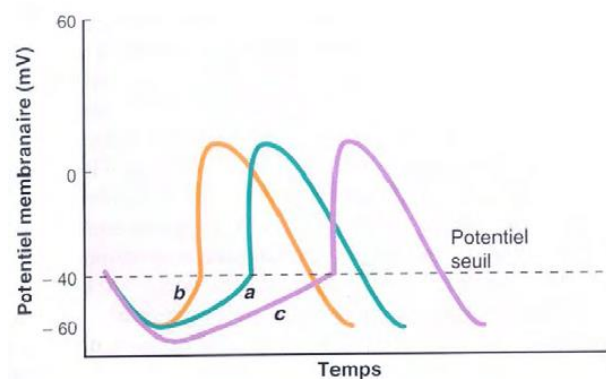


Figure 15: Pente de dépolarisation sous stimulation sympathique et parasympathique

ResearchGate

Le système sympathique a pour effet d'augmenter la force de contraction, il s'agit de l'effet inotrope positif. Il entraîne également une augmentation de la fréquence cardiaque, c'est l'effet chronotrope positif. De plus, il est responsable d'une augmentation de la vitesse de conduction, c'est l'effet dromotrope positif.(1)



### II.5.3. Le système nerveux parasympathique

Le bulbe rachidien, contient également le centre cardio inhibiteur : le système nerveux parasympathique. Le cœur, possède des fibres parasympathiques, au niveau des atriums, du nœud sinusal et du nœud auriculoventriculaire.

Il agit également au niveau sur les canaux funny, au niveau des sites de fixation de l'AMP cyclique. Ce système parasympathique, induit la libération d'acétylcholine entraînant une diminution d'AMP cyclique.

Au niveau, de la zone pacemaker, les canaux  $I_h$ , s'ouvrent moins vite, induisant une diminution de la pente de dépolarisation et une augmentation de la durée de zone pacemaker. Le seuil d'excitation est plus compliqué à atteindre.(1) cet effet est visualisable sur le schéma ci-dessus avec la ligne en violet ( c).

Le système parasympathique est responsable d'un effet inotrope négatif (une diminution de la force de contraction). Mais également d'un effet chronotrope négatif, par diminution de la fréquence cardiaque. Il est aussi responsable d'un effet dromotrope négatif (diminution de la vitesse de conduction).

Les systèmes sympathique et parasympathique, agissent en simultanés. Le système parasympathique est plus présent en situation de repos, c'est pour cela que notre fréquence cardiaque est plus faible. A l'inverse le système sympathique, domine durant les situations de stress, de danger, d'où une augmentation de notre rythme cardiaque.

### II.5.4. La régulation chimique

Le rythme cardiaque est également modulé par des hormones, des ions. En effet, certaines hormones auront un effet sympathique versus parasympathique.

- Les hormones à effet sympathique : l'adrénaline, la noradrénaline, les hormones thyroïdiennes.
- Les ions à effet sympathique : les ions calcium, par augmentation de leur concentration, induisent une augmentation de la contraction.
- Les ions à effet parasympathique : une augmentation en ions potassium et sodium.

D'autres facteurs peuvent intervenir, par exemple la température corporelle mais également une activité physique.

### III. Électrocardiogramme

L'activité du cœur peut être contrôlée par un examen clinique : l'électrocardiogramme (ECG). C'est un examen non invasif. Il permet de contrôler l'activité électrique du cœur. Il peut être utilisé pour surveiller la fréquence cardiaque, les effets d'une pathologie sur le cœur, en cas de douleurs thoraciques, pour détecter des troubles du rythme où mais encore avant, pendant et après une intervention chirurgicale.

En revanche l'ECG, ne fournit aucune information sur les capacités contractiles du cœur : celles-ci sont évaluées par la fréquence cardiaque et la pression artérielle.

#### III.1. Les électrodes

Pour réaliser un ECG, il faut disposer 12 électrodes sur le corps du patient. Cela, est qualifié de dérivations. En effet, une dérivation est une représentation électrique de l'activité cardiaque dans un plan d'observation donné (entre deux électrodes).

L'ECG est constitué de 12 dérivations :

- Six proviennent d'électrodes placées sur les membres (dérivations des membres ou périphériques) : D1, D2, D3, aVR, aVL et aVF.
- Six autres proviennent d'électrodes fixées à la poitrine (dérivations précordiales ou thoraciques) : V1, V2, V3, V4, V5 et V6.(2,3)

Les électrodes des membres se placent sur les quatre membres, habituellement au niveau des poignets et des chevilles. On positionne l'électrode rouge (VR) au poignet droit, la jaune au poignet gauche (VL), la noire à la cheville droite et la verte à la cheville gauche (VF). Un moyen mnémotechnique de droite à gauche : « Rien (rouge) Ne (noir) Va (vert) Jamais (jaune) ». Ces trois électrodes sont amplifiées pour augmenter la lisibilité des tracés, nous obtenons, aVR, aVF et aVL.

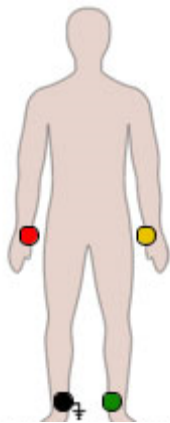


Figure 16: Le positionnement des électrodes périphériques

*Assistant Inhalo*

Les électrodes renvoient les variations électriques du cœur, sauf la noire qui sert de mise à la terre.

Ensuite, nous retrouvons les électrodes thoraciques disposées de droite à gauche sous le cœur.

**V1** : 4e espace intercostal, à droite du sternum

**V2** : 4e espace intercostal, à gauche du sternum

**V3** : à mi-chemin entre V2 et V4

**V4** : 5e espace intercostal, sur la ligne médio-claviculaire (LMC)

**V5** : même hauteur que V4, à mi-chemin entre V4 et V6 ou sur la ligne axillaire antérieure (LAA)

**V6** : même hauteur que V4, sur la ligne médio-axillaire (LMA)(1,3)

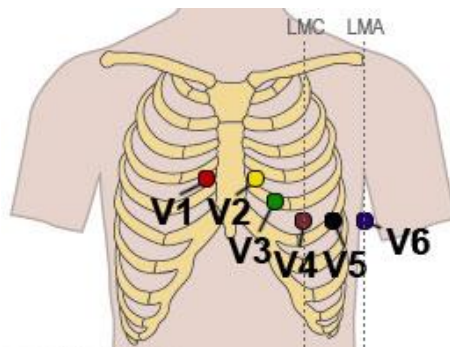


Figure 17: Le positionnement des électrodes thoraciques

*Assistant Inhalo*

### III.2. Les différentes ondes et leur signification

Chacune des dérivations transmet des informations électriques différentes. Sur l'ECG, divers tracés apparaissent, ils correspondent à chaque électrode. Trois ondes sont importantes : P, QRS et T.

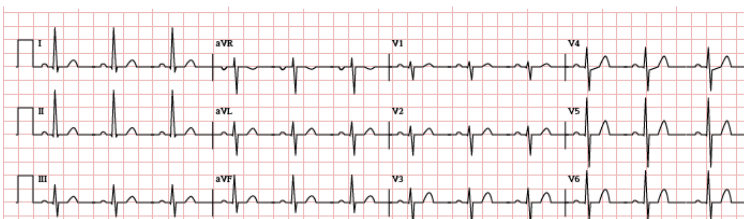


Figure 18: Un ECG normal

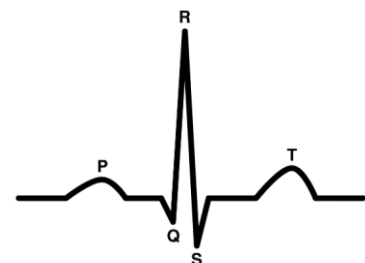


Figure 19: Les différentes ondes

*Hoehn Katja, N.Marieb Elaine, Anatomie et physiologie humaines, le système cardiovasculaire, Pearson 2015.*

### III.2.1. L'onde P

L'onde P est de faible amplitude, symétrique et dure 0,08 s. Elle correspond à la dépolarisation des atriums. (1,2)

### III.2.2. L'onde QRS

L'onde P est suivie, d'un complexe d'ondes : QRS. Il dure environ 0,08 s. Ce complexe correspond à la dépolarisation des ventricules.(1,2)

### III.2.3. L'onde T

Ce complexe est suivi, de l'onde T, de plus grande amplitude que l'onde P, asymétrique et dure 0,16 s. Celle-ci correspond à la repolarisation des ventricules.(1,2)

La repolarisation des atriums est masquée par le complexe QRS, elle ne figure pas sur l'ECG.

### III.2.4. Les différents intervalles

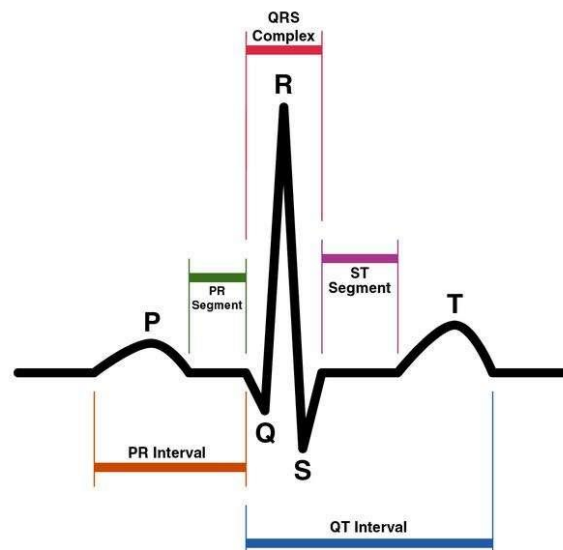


Figure 20: Les différents intervalles

Agateller ,Anthony Atkielski

Différents intervalles existent(2) :

- PR : du début de l'onde P au début du complexe QRS. Cet intervalle correspond, au délai entre le début de la dépolarisation auriculaire et le début de la dépolarisation ventriculaire.
- QT : du début du complexe QRS jusqu'à la fin de l'onde T. Cet intervalle correspond, au temps entre le début de la dépolarisation ventriculaire et la fin de la repolarisation ventriculaire. Il s'agit du temps ventriculaire.
- ST : du début de l'onde S à la fin de l'onde T. Cet intervalle, correspond, au temps où les ventricules sont dépolarisés.(2)

- **RR** : il s'agit du temps qui sépare deux complexes QRS. Il permet de calculer la fréquence cardiaque.

### III.3. Calcul de la fréquence cardiaque

Pour calculer la fréquence cardiaque, il faut se servir du papier millimétré présent sur l'ECG. En effet celui-ci est composé de grands et petits carrés qui correspondent à une durée.

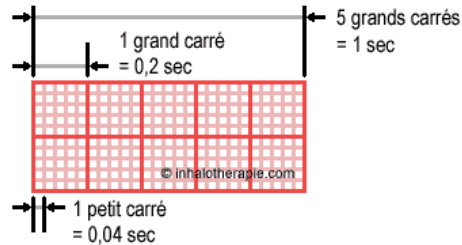


Figure 21: Les carrés pour le calcul de la FC et leur temps correspondant

Elle peut être déterminée par différentes méthodes :

- Le nombre d'intervalles RR sur une durée de 6 secondes (soit 30 grands carrés)  $\times$  10.
- $300 \div$  le nombre de grands carrés entre deux complexes QRS.
- $1500 \div$  le nombre de petits carrés entre deux complexes QRS.



Figure 22: Exemple d'un calcul de la fréquence cardiaque

**Exemple** : Il y a 17 petits carrés entre les deux complexes QRS :

$$1500 \div 17 = 88.23 \text{ soit } 83 \text{ bpm.}$$

À l'aide de cet examen diverses pathologies cardiaques peuvent être détectées, nous allons les aborder dans la partie suivante.

## IV. Les anomalies du rythme cardiaque

Le cœur est soumis à diverses anomalies, plus ou moins malignes. Celles-ci peuvent être visualisées sur l'ECG. Elles sont présentes au niveau atrial ou ventriculaire.

### IV.1. Troubles supraventriculaires (auriculaires)

Ces troubles sont retrouvés au niveau des atriums.

#### IV.1.1. Tachycardie sinusale

La tachycardie se définit par une fréquence cardiaque supérieure à 100 bpm. Sur un ECG nous pouvons calculer la FC, dans notre exemple, elle est supérieure à 110 bpm. Cette élévation de fréquence cardiaque se manifeste par une action sur le nœud sinusal.

De plus lors d'une tachycardie sinusale, les intervalles PP et RR sont réguliers. Dans l'ensemble l'ECG ne possède pas de variations à part une élévation du rythme cardiaque. Cette tachycardie peut être observée en cas d'effort physique, situations de stress, prise de café régulière et importante.

Cette anomalie est bien tolérée et s'accompagne de rares palpitations.



Figure 23: ECG présentant une tachycardie sinusale

#### IV.1.2. Tachycardie jonctionnelle

La fréquence cardiaque est supérieure à 100 bpm car nous sommes face à une tachycardie. Cette accélération touche le nœud auriculoventriculaire, c'est la maladie de Bouveret : celle-ci se manifeste par des crises de Tachycardie.

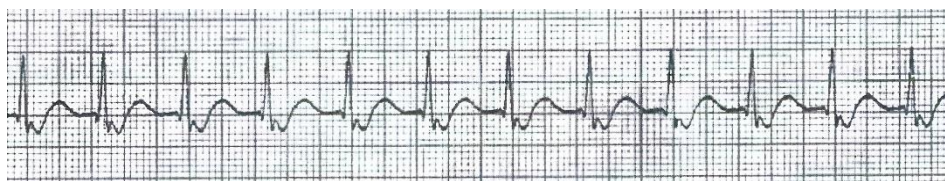


Figure 24: ECG présentant une tachycardie jonctionnelle

Sur l'ECG, l'onde P est plutôt invisible et inversée, elle peut survenir avant, pendant ou après le complexe QRS.

Cette tachycardie touche, plutôt les jeunes adultes et les femmes principalement. Elle se manifeste par des palpitations à début brutal et arrêt brusque. Celle-ci est majoritairement bien tolérée.



### IV.1.3. Extrasystole auriculaire

Une extrasystole se définit par une contraction supplémentaire et prématurée des oreillettes. Cela se visualise sur l'ECG, par une onde P prématurée. En effet, celle-ci n'apparaît jamais de la même forme tout le long de l'ECG. Elle peut être aplatie, pointue, biphasique ou noyée dans l'onde T précédente.

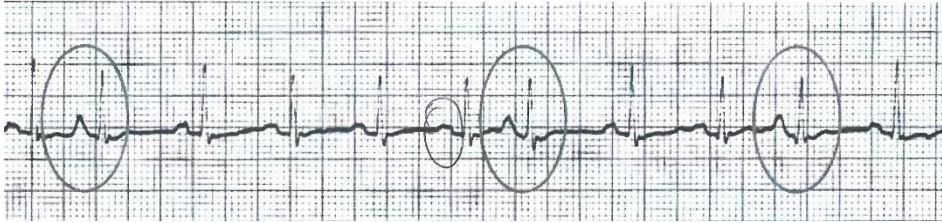


Figure 25: ECG présentant une extrasystole auriculaire

Cette manifestation, peut s'observer chez tous les sujets y compris les sujets sains. Elle est anodine mais peut devenir inquiétante si elle se manifeste plusieurs centaines voire milliers de fois par jour.

### IV.1.4. Fibrillation auriculaire

La fibrillation se définit par une dépolarisation anarchique et désynchronisée. Les oreillettes, dans notre cas se dépolarisent et se contractent trop vite et de façon non structurée. Sur l'ECG, elle est visualisable par des complexes QRS déstructurés, qui n'auront jamais le même écart d'un complexe à l'autre. De plus, l'onde P est non identifiable, elle se confond dans une ligne de vagues.

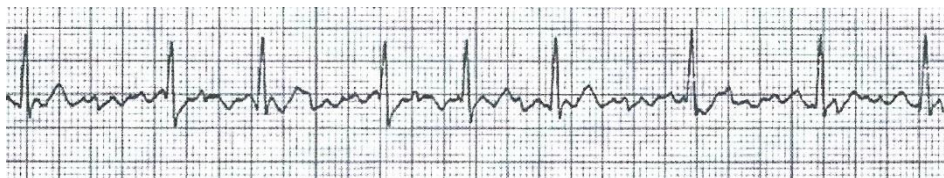


Figure 26: ECG présentant une fibrillation auriculaire

## IV.2. Troubles ventriculaires

Les troubles ventriculaires, se manifestent au niveau des ventricules.

### IV.2.1. Tachycardie ventriculaire

La tachycardie ventriculaire, se manifeste par une fréquence cardiaque supérieure à 100 bpm. Dans ce cas, le ventriculaire se met à fonctionner tout seul sans contrôle du nœud sinusal. Sur l'ECG, ne sera visible uniquement que le complexe QRS. L'onde P est invisible.

Nous observons deux types de tachycardies ventriculaires :

- Monomorphe : les complexes QRS sont réguliers, suivent un axe linéaire et sont dans l'ensemble symétriques.

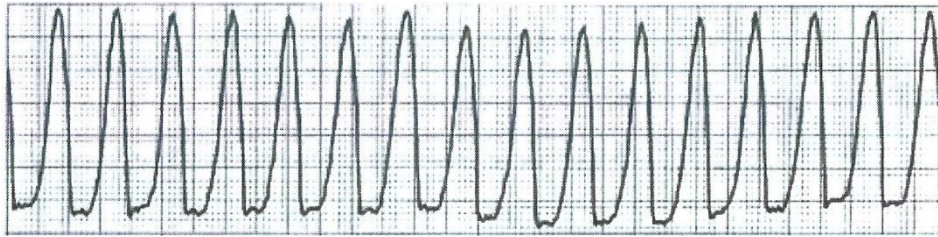


Figure 27: ECG présentant une tachycardie ventriculaire monomorphe

- Polymorphe : les complexes QRS sont irréguliers, ne suivent pas un axe linéaire et ne sont pas symétriques.

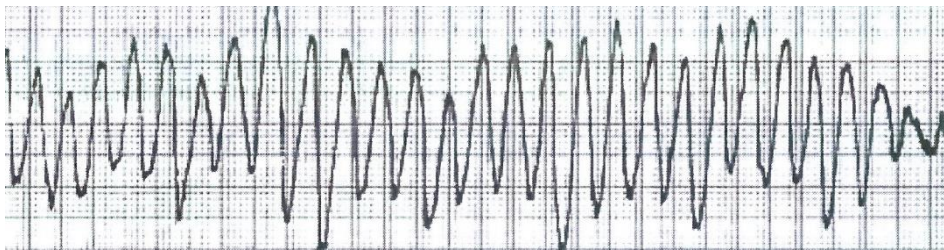


Figure 28: ECG présentant une tachycardie ventriculaire polymorphe

Cela se manifeste par des douleurs thoraciques, dyspnée parfois syncope. Les insuffisances coronariennes peuvent évoluer en tachycardie ventriculaire, le risque est de passer en fibrillation ventriculaire.

#### IV.2.2. Extrasystole ventriculaire

L'extrasystole ventriculaire, est due à une contraction prématurée des ventricules. Sur l'ECG, les complexes QRS sont généralement inversés.

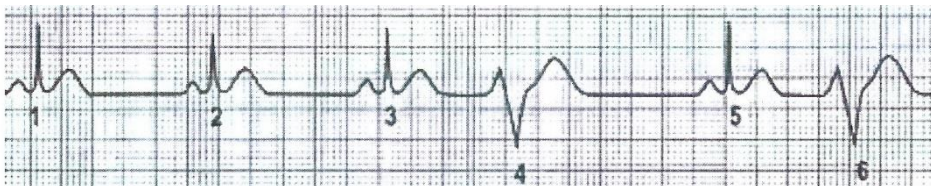


Figure 29: ECG présentant une extrasystole ventriculaire

Celle-ci est bénigne sur un cœur sain, mais peut être grave et entraîner une tachycardie ou fibrillation ventriculaire sur un cœur présentant une cardiopathie existante (insuffisance coronarienne, cardiomyopathie).

#### IV.2.3. Fibrillation ventriculaire

La fibrillation ventriculaire correspond à la perte de toute activité électrique organisée de l'ensemble des ventricules. Les ventricules se contractent trop rapidement, engendrant un arrêt circulatoire (le sang n'est plus chassé dans le circuit artériel). La perte de connaissance est très rapide.

Nous observons deux sortes de fibrillations ventriculaires :

- À gros grains : les complexes QRS sont visibles mais anarchiques.



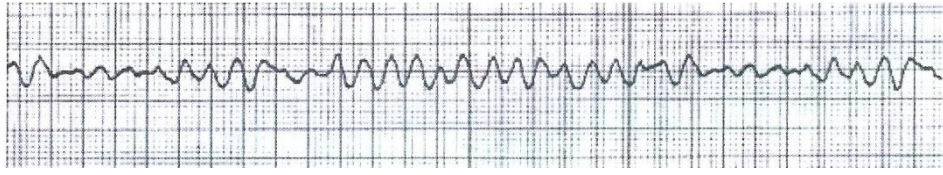


Figure 30: ECG présentant une fibrillation ventriculaire à gros grains

- À petits grains : plus rien n'est visible

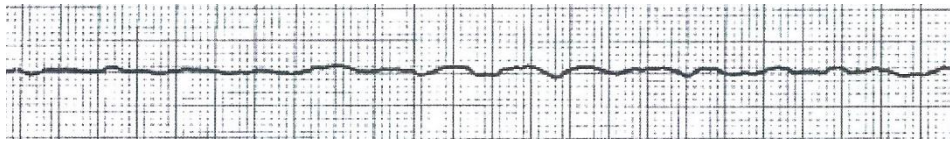


Figure 31: ECG présentant une fibrillation ventriculaire à petits grains

### IV.3. La bradycardie

La bradycardie est un trouble du rythme cardiaque. Le rythme cardiaque est anormalement faible, il est inférieur à 60 bpm. Cela peut être dû, à une anomalie au niveau du nœud sinusal ou lors de la propagation des signaux électriques. Ce trouble peut être bénin mais également dangereux tout dépend de la localisation.

Les sportifs de haut niveau, possèdent un rythme cardiaque au repos faible de l'ordre de 40 à 50 bpm. Cela est dû non pas à un ventricule gauche plus gros mais à une contractilité intrinsèque des muscles cardiaques plus importante.

Comme nous venons de le voir le cœur peut être affecté de diverses manières, congénitales ou acquises mais aussi par cause iatrogène. La partie suivante se concentre sur les troubles cardiaques que peuvent induire certains médicaments.

## V. La cardiotoxicité

Le cœur est soumis à la toxicité de xénobiotiques. De nombreux médicaments, largement employés peuvent être responsables d'une cardiotoxicité plus ou moins grave. Les troubles induits sont de deux natures : les troubles fonctionnels *versus* lésionnels.

### V.1. Les troubles fonctionnels

Ils se caractérisent par des modifications du phénomène électrique du cœur et non par des atteintes morphologiques. Ils se divisent en deux groupes : les troubles du rythme et les troubles de la contraction.

#### V.1.1. Les troubles du rythme

Ces effets sont responsables d'un grand nombre de cas de cardiotoxicité.

##### V.1.1.1. Effet stabilisant de membrane

L'effet stabilisant de membrane, responsable de troubles cardiaques sévères, est à l'origine d'une surmortalité.

Des molécules lipophiles interagissent de manière non spécifique avec les lipoprotéines de la membrane des cellules cardiaques. Ceci est responsable d'une perturbation des propriétés électrophysiologiques des cellules du cœur.

L'effet stabilisant de membrane, touche les cellules contractiles du cœur (cardiomyocytes indifférenciés) qui représentent 99% des cellules cardiaques.

Comme vu précédemment, ces cellules se dépolarisent automatiquement. Lors de la stimulation électrique, en premier à lieu une dépolarisation par ouverture des canaux sodiques. Puis une phase de plateau, par ouverture des canaux calciques et potassiques. Et pour finir, une phase de repolarisation par fermeture des canaux sodiques et maintien de l'ouverture des canaux potassiques.

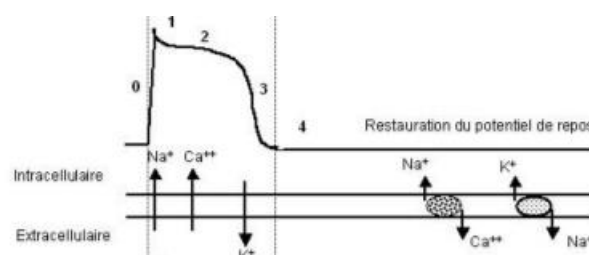


Figure 32: Phénomènes électriques normaux dans une cellule cardionectrice

C. Brasse, P. Letocart, P. Rodriguez, J. Tabarly, S. Ena, A. Delahaye chapitre 43 Urgences 2008

L'effet stabilisant de membrane, s'observe par action sur les canaux sodiques. En effet, en présence d'un toxique à effet stabilisant de membrane, les canaux sodiques sont bloqués inhibant l'entrée de sodium dans la cellule en phase de dépolarisation (phase 0).

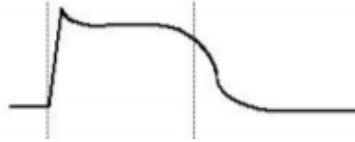


Figure 33: Conséquences de l'effet stabilisant de membrane

*C. Brasse, P. Letocart, P. Rodriguez, J. Tabarly, S. Ena, A. Delahaye chapitre 43 Urgences 2008*

Des conséquences peuvent être observées sur la phase dépolariation :

- Diminution de la vitesse d'ascension
- Un allongement de sa durée
- Un ralentissement de sa vitesse de propagation

Par conséquent une prolongation de la période réfractaire, induisant un ralentissement de la phase de dépolariation et engendrant une seconde stimulation ventriculaire avant même que ne se produise la stimulation auriculaire. Cela peut induire une fibrillation ventriculaire, une bradycardie sévère et potentiellement un choc cardiogénique.(4)

L'effet stabilisant de membrane, s'observe également sur l'ECG.

Il induit un :

- Aplatissement de l'onde T
- Allongement de QT
- Un élargissement de QRS
- Un allongement de l'intervalle PR



Figure 34: ECG normal versus ECG avec un effet stabilisant de membrane

*C. Brasse, P. Letocart, P. Rodriguez, J. Tabarly, S. Ena, A. Delahaye chapitre 43 Urgences 2008*

L'effet stabilisant de membrane induit de nombreux retentissements cliniques.

Au niveau neurologique, le patient peut ne présenter aucun symptôme ou alors des troubles de la vigilance, de la confusion. Dans les formes les plus sévères le patient peut entrer dans un coma convulsif.

Un syndrome de détresse respiratoire aigu peut se mettre en place, dans les heures qui suivent l'effet stabilisant de membrane.

Au niveau cardiaque, le retentissement est important, comme vu précédemment, les ondes P, QRS et T sont impactées. Le ralentissement de la conduction est responsable de la formation de blocs de conduction auriculo ventriculaire, qui peuvent évoluer vers une bradycardie sévère, arrêt cardiaque ou des troubles du rythme type allongement du QT, torsades de pointes, fibrillation ventriculaire.

Une hypokaliémie de transfert et un risque de développer une acidose métabolique (diminution du pH par diminution des ions bicarbonates et baisse de la pCO<sub>2</sub>) peuvent être observées.(4)

### V.1.1.2. Allongement de l'intervalle QT

Cet effet, se manifeste également sur les cellules cardionectrices du cœur. Les médicaments responsables d'un allongement du QT agissent par l'inhibition d'un des canaux potassiques le I<sub>Kr</sub> (rapide) lors de la phase de repolarisation de la cellule. Cela induit une diminution de la sortie de potassium et une prolongation de la phase de repolarisation.

L'allongement du QT est induit par de nombreux médicaments communs. Pour le mettre en évidence, il faut réaliser un ECG et calculer le QT et plus exactement le QTc (corrige).

En effet, la fréquence cardiaque au repos varie avec l'âge induisant une modification du QT. La formule du QTc permet d'évaluer la durée du QT quelle que soit la fréquence cardiaque.

L'intervalle QT est mesuré du début de l'onde Q à la fin de l'onde T (la fin de l'onde T se situe au point où la tangente descendante de l'onde T croise la ligne isoélectrique).(5)

Pour cela nous utilisons la formule de Bazett :

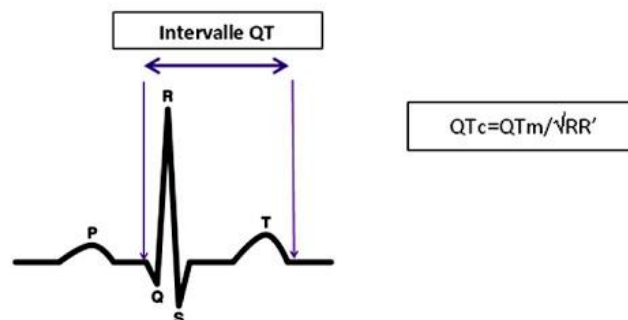


Figure 35: Formule de Bazett pour le calcul du QTc

Cette formule exprime le QTc en ms, le QT doit être en ms et l'intervalle RR en s.

Les valeurs normales sont pour l'homme de 430-450ms et pour la femme de 450-470ms.

Lorsque la valeur du QTc est > 450 ms (homme) ou > 470 ms (femme) cela est qualifié d'un Intervalle QT long. Un QTc > 500 ms nécessite l'arrêt du traitement si traitement il y a.

### V.1.1.3. Torsades de pointes

Le trouble torsades de pointes est un trouble du rythme ventriculaire. Celui-ci peut être occasionné par un allongement du QT mais également par une fréquence cardiaque lente. Les causes d'allongement du QT sont multiples : notamment l'hypokaliémie, hypomagnésémie, les médicaments psychotropes et d'autres, ou une anomalie congénitale.

La plupart des torsades de pointes se manifeste cliniquement par une syncope, des malaises ou dans certains cas asymptomatiques. Le principal risque est le passage en fibrillation ventriculaire et arrêt cardiaque.

La torsade de pointes typique, commence par une extrasystole ventriculaire (2) suivie par un repos compensateur, qui prolonge encore davantage l'intervalle QT (qui était déjà augmenté)

(3). Celui-ci est suivi d'une deuxième extrasystole ventriculaire (4) qui tombe au sommet de l'onde T et qui déclenche un phénomène de torsades. Ces phénomènes ne sont visibles que sur un ECG.(6)

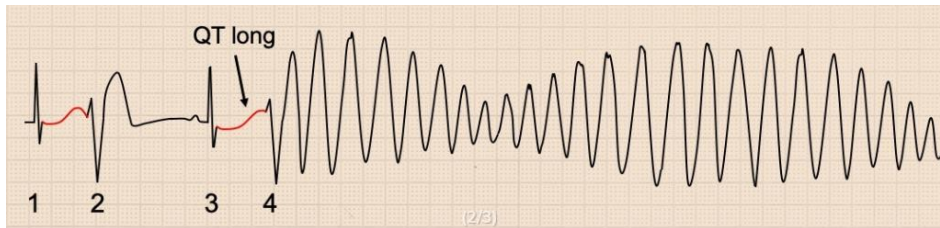


Figure 36: ECG présentant un phénomène de torsades de pointes

Lors de ce phénomène une élévation de la fréquence cardiaque est observable, d'environ 200 à 250 bpm, pendant moins de 30 secondes. Les complexes QRS sont peu visibles, leur amplitude varie, le sommet de l'onde R semble tourner autour de la ligne isoélectrique.

Les torsades peuvent s'arrêter seules mais le risque de récurrences est élevé. Les torsades de pointes peuvent être en continu, intermittentes, ou avec des accalmies trompeuses.

### V.1.2. Les troubles de la contraction

Les troubles de la contraction sont créés par action du système nerveux autonome (SNA). Il s'agit de la partie du cerveau qui est soumise au contrôle involontaire. Il est composé de deux systèmes : le système nerveux sympathique et le système nerveux parasympathique. Ces deux systèmes entraînent des effets opposés sur les différents organes et parties du corps.

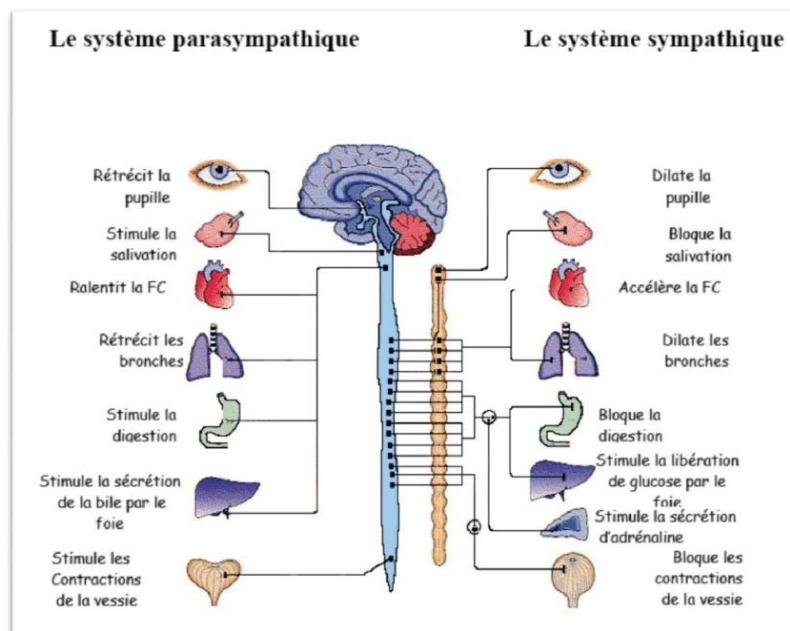


Figure 37: Les effets des systèmes nerveux sympathique et parasympathique sur le corps

La stimulation sympathique (avec une libération de noradrénaline) provoque une tachycardie : c'est la tachycardie sinusale.

À l'effet inverse, une stimulation parasympathique (avec une libération d'acétylcholine) provoque une bradycardie : responsable du malaise vagal.

De plus une modification de la concentration d'ATP, induit des modifications sur le taux d'AMP cyclique, qui possède un site de fixation au niveau des canaux funny du courant pacemaker des cellules cardionectrices. Les catécholamines induisent une augmentation de l'AMP cyclique et donc une tachycardie sinusale.

## **V.2. Les troubles lésionnels**

Le cœur peut être soumis à d'autres effets dus aux xénobiotiques. Il s'agit d'effets lésionnels. Ces effets à l'inverse des troubles fonctionnels, induisent des lésions cardiaques plus ou moins graves.

### **V.2.1. Les myocardites**

La myocardite désigne une inflammation du myocarde et du sac péricardique (myopéricardite). Cette inflammation impacte le fonctionnement du cœur notamment les propriétés contractiles et peut engendrer des troubles du rythme. La principale cause de myocardite est la cause infectieuse mais certains médicaments peuvent être responsables de ce trouble soit de façon directe soit indirecte.

Les médicaments incriminés se manifestent selon deux procédés de toxicité différents :

- Toxicité directe : celle-ci est dose dépendante. Cette toxicité va induire au long cours des foyers multiples de nécrose, de fibrose ou d'infiltrats (lymphocytes...).
- Toxicité indirecte : de type immunoallergique et non dose dépendante. Le plus souvent, cette toxicité s'inscrit alors d'un tableau d'hypersensibilité générale retardée ou phénomène DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms).(7)

### **V.2.2. Les myocardiopathies hypertrophiques**

La myocardiopathie hypertrophique se définit par un épaississement excessif du ventricule gauche et du septum, ce qui rend difficile l'éjection du sang vers l'aorte. C'est une des principales maladies cardiaques d'origine génétique. Celle-ci peut également être induite par certains médicaments, notamment les hormones thyroïdiennes et de croissance. La majorité des personnes sont asymptomatiques et la découverte se fait de manière fortuite. La dyspnée d'effort, la fatigue, le pré syncope ou syncope sont les signes cliniques les plus réguliers. Sur l'ECG, un sous décalage du ST et onde T inversée sont observables.

Nous venons de voir différents troubles cardiaques, dans la partie suivante nous allons les illustrer avec des médicaments présents sur le marché qui peuvent engendrer un ou plusieurs de ces troubles.

## VI. Les médicaments cardiotoxiques

---

### VI.1. Les médicaments induisant des troubles fonctionnels

#### VI.1.1. Les troubles du rythme

De nombreux médicaments communs sont responsables de troubles fonctionnels cardiaques et donc de troubles du rythme. Parmi les classes thérapeutiques les plus incriminées nous retrouvons les antiarythmiques, les psychotropes, les bêtabloquants, les antipaludéens, certains antibiotiques, les antihistaminiques notamment de 1<sup>ère</sup> génération, certains antiépileptiques, des antifongiques et bien d'autres. La majorité des médicaments cardiotoxiques ne sont pas des médicaments de la sphère cardiaque.

##### VI.1.1.1. Médicaments à effet stabilisant de membrane

###### VI.1.1.1.1. Les Antiarythmiques de classe I

Cette classe de médicaments fonctionne par blocage des canaux sodiques voltages dépendants. Ils ralentissent la vitesse de dépolarisation rapide (phase 0) induisant une diminution de la vitesse de conduction.

Les antiarythmiques de classe I sont séparés en trois sous classes : a, b et c en fonction de leurs effets sur la vitesse de repolarisation.

Ceux appartenant à la classe Ia vont augmenter la durée du potentiel d'action, induisant une augmentation de la période réfractaire. Ces médicaments agissent également sur les canaux potassiques en favorisant l'inhibition de la sortie de potassium, induisant un ralentissement de la phase de repolarisation. Ils sont chronotropes positifs et inotropes négatifs. Cette classe contient la Quinidine, la Procainamide et la Disopyramide.

La classe Ib contient la Lidocaïne et la Phénytoïne. Cette classe, en plus de bloquer les canaux sodiques va favoriser la sortie de potassium et donc accélérer la phase de repolarisation. Ceci induit une diminution du potentiel d'action et de la période réfractaire. Ils sont chronotropes positifs.

La classe Ic est composée de la Flécainide, du Propafénone et de la Cibenzoline. Cette classe possède peu d'effet contrairement aux deux autres, car elle n'agit que très faiblement sur les canaux sodiques. Elle n'induit pas de modification du potentiel d'action ni de sa durée. Ils sont tout de même très inotropes négatifs.

Les trois classes induisent un ralentissement de la conduction ventriculaire : Ia < Ib < Ic.

###### VI.1.1.1.2. Les bêtabloquants

Les bêtabloquants sont des antiarythmiques de classe II de la classification de Vaughan-Williams.

Ce sont des antagonistes compétitifs des récepteurs  $\beta$  adrénergiques. En effet ils inhibent les effets d'un neurotransmetteur : l'adrénaline. L'adrénaline est une catécholamine, elle est principalement synthétisée dans la médullo surrénale.

L'adrénaline possède plusieurs récepteurs notamment :

- $\beta_1$ : situés dans le cœur, le système juxta glomérulaire (au niveau des artérioles afférentes des glomérules du rein) et dans le tissu adipeux. Les  $\beta_1$  entraînent au niveau cardiaque un effet chronotrope, inotrope, dromotrope positif. Au niveau juxta glomérulaire, cela entraîne une stimulation de la sécrétion de rénine et activation du système rénine angiotensine (aldostérone et régulation de la tension artérielle).
- $\beta_2$ : au niveau des artères musculaires, des bronches, de l'utérus et du foie. Ils favorisent une dilatation de tous ces organes.

La stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques active une adénylate cyclase, qui augmente l'AMP cyclique et qui à son tour active des protéines kinases responsables de la phosphorylation de protéines cellulaires. Les protéines cellulaires vont jouer sur la phosphorylation des canaux calciques voltage-dépendants indispensable à l'entrée de calcium dans la cellule (notamment dans le myocyte).

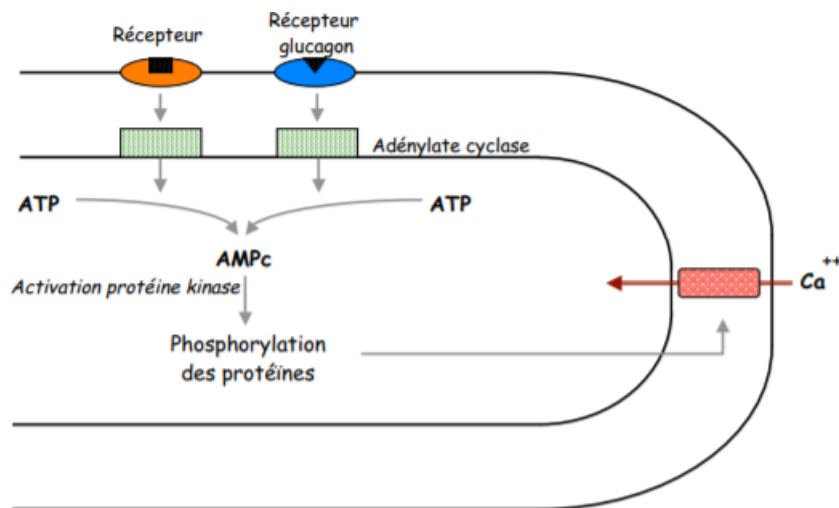


Figure 38: Mécanisme d'action des bêtabloquants

Les bêtabloquants inhibent l'entrée d'ions sodium et d'ions calcium durant la phase de dépolarisation (phase 0) induisant une diminution de l'AMP cyclique.

Les bêtabloquants, inhibent les effets des récepteurs  $\beta_1$ . Ils sont responsables au niveau du nœud sinusal, d'une diminution de l'AMP cyclique induisant une diminution de la pente de dépolarisation et par conséquent un effet chronotrope négatif.

Au niveau des cardiomyocytes une diminution du calcium entraîne une diminution de la contractilité myocardique qui est responsable d'un effet inotrope négatif.

Au niveau du nœud auriculoventriculaire, une diminution de calcium provoque un effet dromotrope négatif (ralentissement de la conduction). Ils induisent également une inhibition de la libération de rénine (anti hypertenseur).

Les bêtabloquants sont très inotropes négatifs.



La majorité des effets indésirables des bêtabloquants est due à un manque de spécificité pour les récepteurs  $\beta_1$ , par conséquent ils vont provoquer un blocage des récepteurs  $\beta_2$ .

Les bêtabloquants ne sont pas tous responsables d'un effet stabilisant de membrane, il s'agit particulièrement du Propranolol (Avlocardyl®), l'Acébutolol (Sectral®), l'Alprénolol, le Pindolol, le Nadoxolol et autres. Leur effet stabilisant de membrane est indépendant des récepteurs  $\beta$ . Il est dû à un effet quinidine like, par inhibition de canaux sodiques et calciques.

« *Le Propranolol et l'Acébutolol, sont responsables de plus de 80 % des morts par bêtabloquants, en raison de leur fréquence de prescription et de leurs propriétés d'effet stabilisant de membrane* ». (8)

Les bêtabloquants sont à l'origine de 3 tableaux cliniques. Le plus fréquent est celui d'une intoxication apparemment asymptomatique et qui va le rester. Dans ces conditions, lorsque l'ECG reste normal dans les 6 heures qui suivent l'intoxication, le patient peut rentrer chez lui.

Le deuxième tableau est celui d'une bradycardie sans chute tensionnelle qui ne nécessite pas d'intervention thérapeutique.

Le troisième est celui d'un état grave soit d'arrêt cardiaque à la découverte soit d'un choc cardiogénique qui va s'installer progressivement. 70 % des arrêts cardiaques induits par les bêtabloquants surviennent dans les 24 h qui suivent l'hospitalisation.

### VI.1.1.1.3. Les Psychotropes : antidépresseurs et antipsychotiques

Les antidépresseurs constituent une classe thérapeutique largement utilisée aujourd'hui. Malheureusement, ils représentent un grand nombre de cas d'intoxications Parmi eux les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques représentent la plus ancienne classe d'antidépresseurs, les IMAO (inhibiteurs de la monoamine oxydase), les ISRS (inhibiteurs de la recapture de sérotonine), les IRSNA (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) et les autres.

Les antidépresseurs agissent en modifiant la concentration des neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Selon leur lieu d'inhibition, ils augmentent la concentration en sérotonine et/ou noradrénaline et/ou dopamine. Ils agissent également sur le taux d'acétylcholine, ils sont anticholinergiques.

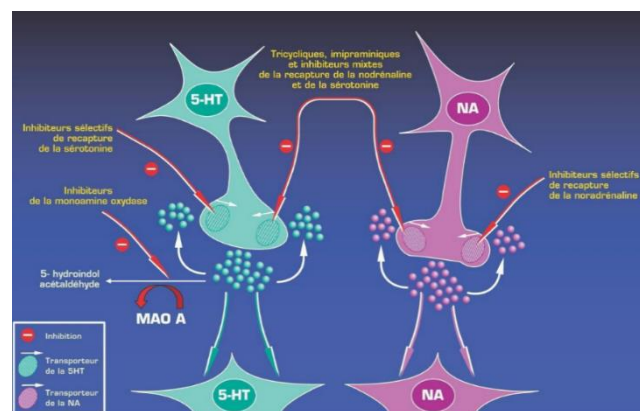


Figure 39: Lieu d'action des antidépresseurs  
*Pharmacomédicale, site du Collège National de Pharmacologie médicale*

L'impact des antidépresseurs est élevé au niveau du système nerveux et du système cardiovasculaire. Lors d'intoxications, la majorité des troubles observés se manifestent sur ses deux systèmes. Cela est dû aux modifications de la transmission synaptique. Les antidépresseurs tricycliques (Clomipramine, Amitriptyline, Imipramine, Dosulépine, Maprotiline...) sont responsables d'effet stabilisant de membrane mais ils sont largement moins utilisés de nos jours. Une intoxication par ces molécules va avoir plusieurs lieux d'expressions.

Des signes anticholinergiques peuvent apparaître (mydriase, tachycardie sinusale, sécheresse buccale et des muqueuses, rétention urinaire, constipation...). Ces signes sont inconstants et sans corrélation avec la gravité de l'intoxication.

Lors de l'intoxication aux imipraminiques, il y a également une atteinte neurologique. Celui se manifeste par des convulsions, des myoclonies (contractions musculaires rapides et involontaires), un syndrome pyramidal (augmentation du tonus musculaire permanent), et dans les cas les plus sévères un coma hypertonique.

Le dernier lieu d'expression de l'intoxication est le système cardiaque. Les troubles cardiovasculaires font toute la gravité de cette intoxication, ils apparaissent précocement. Les effets sont généralement dose dépendante. Ils se manifestent par un mécanisme de toxicité cardiaque directe.

La mise en place d'un effet stabilisant de membrane se manifeste par blocage de l'entrée des ions sodiums, freinant la dépolarisation des cellules cardiaques, provoquant un ralentissement de la propagation du potentiel d'action et une augmentation de la période réfractaire. Le patient peut développer une fibrillation ventriculaire, un choc cardiogénique.

L'atteinte cardiaque est présente dans les  $\frac{3}{4}$  des intoxications. Le pronostic dépend de la survenue de ces troubles cardiovasculaires.

Parmi les antipsychotiques, la classe des Phénothiazines est responsable d'un effet stabilisant de membrane.

#### **VI.1.1.1.4. Prise en charge de l'effet stabilisant de membrane**

Les délais d'apparition d'un effet stabilisant de membrane varient en fonction du toxique utilisé, de la forme galénique, de la dose ingérée et d'associations. Lors d'intoxications à ESM, il faut agir vite car l'état du patient se dégrade rapidement. Le diagnostic repose sur un ECG, la mesure de l'élargissement du complexe QRS ou bien encore des anomalies présentes sur l'ECG.

Acébutolol	> 1,5 g	Imipramine	≥ 2 g
Aïmaline	> 2 g	Lidocaïne	> 1 g
Amitriptyline	> 2 g	Maprotiline	≥ 3 g
Aprindine	> 1 g	Mexilétine	> 4 g
Carbamazépine	> 10 g	Prajmaline	> 0,5 g
Chloroquine	≥ 4 g	Procaïnamide	> 5 g
Cibenzoline	> 2 g	Propafénone	> 2 g
Clomipramine	≥ 2 g	Propranolol	> 2 g
Dextropropoxyphène	> 0,5 g	Quinidine	> 2,5 g
Disopyramide	> 2,5 g	Quinine	> 1,5 g
Dosulépine	> 1,25 g	Thioridazine	> 1,5 g
Encainide	> 3 g	Tocainide	inconnu
Flécaïnide	> 1,5 g		

Figure 40: Doses suspectées ingérées susceptibles d'entraîner une défaillance cardiaque sévère

C. Brasse, P. Letocart, P. Rodriguez, J. Tabarly, S. Ena, A. Delahaye chapitre 43 Urgences 2008

La prise en charge de l'intoxication repose sur un traitement symptomatique. Avec mise en place d'une oxygénothérapie même en l'absence de troubles respiratoires. En effet une défaillance respiratoire entraîne une hypoxémie, responsable à son tour d'une acidose métabolique puis respiratoire. L'oxygénothérapie débutée précocement permet d'éviter l'installation de ces facteurs aggravants.

De plus, il faut contrôler les crises convulsives si elles sont présentes par l'administration d'un sédatif anticonvulsivant (Benzodiazépines). Pour lutter contre les troubles de la conduction, notamment de l'effet stabilisant de membrane (dû à une inhibition des canaux sodiques), il faut administrer des bicarbonates de sodium. En effet l'apport massif de sodium favorise le passage transmembranaire du sodium et présente une action directe sur le courant sodique des cellules myocardiques en phase de dépolarisation. De plus par administration massive de sodium, cela crée une hypokaliémie de transfert. Celle-ci doit être corrigée pour éviter l'aggravation des troubles cardiaques.

Un traitement évacuateur peut être effectué en cas d'intoxication très sévère et de syndrome anticholinergique (car celui-ci ralentit l'évacuation gastrique).(4)

#### VI.1.1.1.5. Les principales interactions des médicaments bradycardisants

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. Les principales classes thérapeutiques incriminées sont les antiarythmiques de classe I, II (les bêta bloquants), certains de classe III et ceux de classe IV, la Digoxine, les dihydropyridines, Fingolimod, les anticholinestérasiques....

Il est recommandé d'être vigilant lors de l'association de plusieurs molécules bradycardisantes entre elles. Il est nécessaire de faire une surveillance plus régulière ainsi que des ECG plus rapprochés(9,10).

##### VI.1.1.1.5.1. Les associations déconseillées

###### • Tous les bêtabloquants (sauf Esmolol):

+ Vérapamil et Diltiazem : trouble de l'automatisme, bradycardie sévère, arrêt sinusal, trouble de la conduction.

+ Fingolimod

• **Les bêtabloquants de l'insuffisance cardiaque : Métoprolol, Nébivolol, Bisoprolol et Carvédilol:**

+ Vérapamil et Diltiazem : Décompensation sévère de l'insuffisance cardiaque.

• **Les Antiarythmiques :**

+ Antiarythmiques de même classe : cela entraîne un effet dépresseur de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaque.

**VI.1.1.1.5.2. Les précautions d'emploi**

• **Tous les bêtabloquants (sauf Esmolol):**

+ Lidocaïne IV : augmente la concentration en Lidocaïne, nécessitant un suivi régulier et ECG.

+ Propafénone : troubles de la contractilité, automatisme et de la conduction.

+ Abiratérone : majoration de la concentration du bêta bloquant, induisant une augmentation des effets indésirables du bêta bloquant.

• **Les bêtabloquants de l'insuffisance cardiaque : Métoprolol, Nébivolol, Bisoprolol et Carvédilol:**

+ Amiodarone : troubles de l'automatisme, de la conduction et bradycardie sévère.

+ Anticholinestérasiques : Bradycardie sévère.

+ Autres médicaments torsadogènes : surveillance accrue.

• **Les Antiarythmiques :**

+ Abiratérone : majoration des effets indésirables des antiarythmiques par diminution de leur métabolisme.

**VI.1.1.1.5.3. Les associations à prendre en compte**

**Tous les bêtabloquants : (sauf Esmolol) :**

+ Dihydropyridines : hypotension et défaillance cardiaque chez des patients présentant une insuffisance cardiaque non contrôlée.

**Les bêtabloquants de l'insuffisance cardiaque : Métoprolol, Nébivolol, Bisoprolol et Carvédilol:**

+ Antidépresseurs imipraminiques et certains Neuroleptiques : Hypotension orthostatique.

+ Digoxine : troubles de l'automatisme, de la conduction et bradycardie sévère.

+ Dihydropyridines : Hypotension, défaillance cardiaque en cas d'insuffisance cardiaque non contrôlée.

+ Lidocaïne : décompensation cardiaque.

• **Les Antiarythmiques :**

+ Antiarythmiques d'une autre classe : majoration des effets bradycardisants. La surveillance cardiaque doit être renforcée.

### **VI.1.1.2. Médicaments à allongement de QT**

L'allongement de l'intervalle QT se produit par l'inhibition du courant potassique durant la phase de repolarisation des cellules cardiaques. De nombreux médicaments largement employés engendrent cet effet. Lors de la prescription et dispensation de ces médicaments, il faut être très vigilant aux associations médicamenteuses et aux antécédents ou maladie en cours du patient.

#### **VI.1.1.2.1. Les Antiarythmiques**

Parmi les classes les plus incriminées, nous retrouvons les classes Ia et III. La classe Ia est représentée par l'Hydroquinidine et la Disopyramide. La classe III quant à elle contient le Sotalol (Sotalex®) et l'Amiodarone (Cordarone®).

Pour rappel la classe Ia, inhibe les canaux sodiques, augmente la durée du potentiel d'action et de la période réfractaire. Cette classe est déjà responsable d'effet stabilisant de membrane.

La classe III est la classe d'antiarythmique la plus prescrite. Elle inhibe les canaux potassiques, ce qui prolonge le potentiel d'action et entraîne un ralentissement de la phase de repolarisation. De plus, nous observons une augmentation de la période réfractaire.

Avec l'Amiodarone, l'ECG peut apparaître modifié. Nous parlons alors de modification « cordaronique », il s'agit d'un allongement du QT avec dans certains cas apparition d'une onde U. Cela n'est pas un signe de toxicité mais d'imprégnation thérapeutique. Il ne faut pas le confondre avec un allongement indésirable. (11,12)

Cependant l'Amiodarone et le Sotalol sont responsables d'allongement de l'intervalle QT de façon indésirable. Il faut faire attention de ne pas les associer avec d'autres médicaments torsadogènes ou chez un patient présentant une hypokaliémie.

#### **VI.1.1.2.2. Les antiémétiques**

La Dompéridone (Motilium®), est un antiémétique qui agit en inhibant la dopamine (antagoniste dopaminergique). Il s'agit d'un neuroleptique caché. En raison de nombreux effets indésirables et notamment cardiaques des remaniements de l'AMM (autorisation de mise sur le marché) ont eu lieu. En 2014 une réévaluation du rapport bénéfice/ risque a été réalisé par l'EMA (agence européenne du médicament) chez les enfants de moins de 12 ans. L'étude conclut que l'efficacité de la Dompéridone chez l'enfant de moins de 12 ans n'est pas supérieure à celle du placebo.

À l'issue de cette étude l'ANSM a publié en juin 2019 de nouvelles recommandations :

- Médicament à partir de 12 ans et de 35kg
- AMM uniquement pour nausées et vomissements
- Maximum 10 mg trois fois par jour soit la posologie maximale journalière de 30mg.
- Utiliser à la posologie la plus faible possible et sur une durée la plus courte possible, soit maximum une semaine de traitement.(13)

Le Métoprolol (Priméran®), est également un neuroleptique caché. C'est un antagoniste de la dopamine. Il est responsable d'effets indésirables cardiaques tels que des arythmies ventriculaires graves, des arrêts cardiaques, un allongement de l'intervalle QT.

Il est indiqué chez l'adulte dans la prise en charge des nausées et vomissements et contre indiqué dans cette indication chez l'enfant de moins de 18 ans. Il est recommandé de l'utiliser à une posologie maximale de 30 mg par jour.

Il possède une AMM chez l'enfant de 1 à 18 ans uniquement dans la prise en charge des nausées et vomissements en seconde intention induits par chimiothérapie.(14)

L'Ondansétron (Zophren®), antiémétique de la famille des sétrons utilisé dans les nausées et vomissements induits par une chimiothérapie agit par inhibition (antagoniste) de la sérotonine via ses récepteurs 5-HT<sub>3</sub>.

Une étude (15) a été réalisée en août 2012, pour déterminer l'effet de l'Ondansétron par voie IV sur l'intervalle QT. Celle-ci se déroula en croisée randomisée en double aveugle versus placebo contrôle positif (par Moxifloxacine). Elle a été menée chez 58 patients sains (hommes et femmes). Différentes doses d'Ondansétron ont été perfusées pendant 15 minutes.

Les résultats obtenus sont :

- Administration de 32 mg par voie IV pendant 15 minutes : la moyenne maximale d'élévation de l'intervalle QT se situe à environ 20 millisecondes.
- Administration de 8 mg par voie IV pendant 15 minutes : la moyenne maximale d'élévation de l'intervalle QT se situe à environ 6 millisecondes.
- Par extrapolation des résultats, une dose de 16 mg par voie IV durant 15 minutes, allongerait l'intervalle de 9,1 millisecondes.
- Pour les formes orales et rectales aux différentes posologies, l'allongement devrait être inférieur à 10 millisecondes.

Cette étude permet de mettre en évidence que l'Ondansétron est responsable d'un allongement dose dépendant de l'intervalle QT. Lors de l'étude, la valeur la plus haute de l'allongement du QT était de 60 millisecondes et aucun QTc n'a dépassé les 480 millisecondes.

De nouvelles recommandations en ont découlé concernant l'Ondansétron administré par voie IV. Dans la prise en charge ou prévention des nausées et vomissements induits par chimiothérapie ou radiothérapie chez l'adulte, la dose IV unique ne doit pas dépasser les 16 mg (en perfusion d'au moins 15 minutes).

En revanche, il n'y a aucune modification concernant les formes orales et rectales chez l'adulte dans la prise en charge des nausées et vomissements induits par chimiothérapie et radiothérapie. Aucune modification non plus concernant, l'Ondansétron par voie IV pour la prévention et traitement des nausées et vomissements post opératoires chez l'adulte.

Chez l'enfant aucune modification des posologies n'est apportée pour les formes IV et orales dans toutes les indications.(15)

### **VI.1.1.2.3. Les antibiotiques**

La famille des macrolides est largement représentée avec l'Erythromycine (Erythrocin®), la Clarithromycine (Zelmac®), la Roxithromycine (Rulid®), l'Azithromycine (Zithromax®) et la Spiramycine (Birodogyl®). L'Erythromycine est le macrolide qui augmente le plus l'intervalle QT. Les macrolides sont utilisés dans l'infection des voies aériennes inférieures et ORL, dans les infections à *Mycobactérium avium*, dans la toxoplasmose chez la femme enceinte, dans les ulcères d'*Helicobacter pylori*.

Parmi les antibiotiques, la classe des fluoroquinolones avec la Moxifloxacine (Izilox®) et la Lévofloxacine (Tavanic®) peuvent allonger l'intervalle QT. Ces molécules font partie des fluoroquinolones de seconde génération ou dite fluoroquinolones antipneumococques. Elles sont indiquées plus spécifiquement dans les sinusites aiguës bactériennes, exacerbations aiguës sur bronchites chroniques, dans les pneumopathies communautaires et dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous.

Le Bactrim (Sulfaméthoxazole et Triméthoprime) antibiotique de la famille des Sulfamides peut allonger l'intervalle QT. Il est utilisé dans le traitement des pneumocystoses, infections urinaires chez l'enfant, les prostatites chez l'homme et les infections urinaires basses et hautes de la femme.

#### **VI.1.1.2.4. Les antifongiques**

Les antifongiques les plus incriminés sont les antifongiques imidazolés par voie orale. Il s'agit principalement du Fluconazole (Triflucan®), du Kétoconazole, Voriconazole (Vfend®), Posaconazole et de l'Itraconazole (Sporanox®). Ils sont utilisés dans les infections mycologiques systémiques. De plus ce sont de puissants inhibiteurs enzymatiques des CYP 450, il faut être vigilant aux interactions (*cf VI.1.1.3*).

#### **VI.1.1.2.5. La méthadone**

La méthadone est un opioïde de synthèse (elle agit sur les récepteurs des opiacés mais n'est pas isolée directement du pavot). Elle est utilisée comme traitement de substitution aux opiacés.

#### **VI.1.1.2.6. Les antiparasitaires**

Il s'agit des médicaments utilisés dans le traitement du paludisme et certains dans des maladies auto immunes (lupus, polyarthrite rhumatoïde). La Chloroquine (Nivaquine®), l'Hydroxychloroquine (Plaquenil®) bloquent les canaux potassiques. La toxicité cardiaque de ces molécules est dose dépendante.

La Chloroquine se comporte comme les antiarythmiques de la classe Ia, elle inhibe également les canaux sodiques. Elle est aussi responsable d'un effet stabilisant de membrane.

Parmi les antiparasitaires torsadogènes nous pouvons également citer l'Halofantrine (Halfan®), la Luméfántrine (Riamet®), la Pentamidine (Pentacarinat®) et la Pipéraquline (Eurartesim®).

#### **VI.1.1.2.7. Les antihistaminiques**

Cette classe thérapeutique est divisée en deux générations. La 1<sup>ère</sup> génération est représentée par l'Hydroxyzine (Atarax®), Alimémazine (Théralène®), Méquitazine (Primalan®) qui sont responsables d'un allongement du QT.

Depuis 2011, toutes spécialités contenant de la Méquitazine sont inscrites sur la liste 1 des substances vénéneuses et sont soumises à une prescription médicale.

L'Hydroxyzine (Atarax®) est connue pour son effet sur l'intervalle QT. Pour cette raison de nouvelles recommandations sont parues en 2015(16). Toutes les spécialités à base d'Hydroxyzine sont contre indiquées chez des patients présentant des facteurs de risques d'allongement du QT. Il n'est pas recommandé de l'utiliser chez des personnes âgées ; si cela s'avère indispensable la posologie maximale ne devra pas dépasser 50 mg/jour. Chez l'enfant

et jusqu'à 40 kg la dose maximale est de 2 mg/ kg/jour. Chez l'adulte et l'enfant de plus de 40 kg la posologie maximale est de 100 mg/ jour.

La seconde génération présente moins d'effets indésirables que la 1<sup>ère</sup> mais la Mizolastine (Mizolen®) peut entraîner un QT long. Il convient de rester vigilant avec les autres antihistaminiques qui peuvent allonger le QT à moindre effet.

#### **VI.1.1.2.8. Les psychotropes**

Cette grande classe thérapeutique possède de nombreux médicaments responsables d'un allongement du QT. Les principales classes incriminées sont les antidépresseurs et les neuroleptiques.

Les antidépresseurs impliqués sont les imipraminiques, les ISRS et les IRSNa. Les imipraminiques tels que l'Amitryptiline (Laroxyl®), la Clomipramine (Anafranil®), l'Imipramine (Tofranil®) sont responsables d'un risque modéré d'un QT long. Les ISRS tels que l'Escitalopram (Seroplex®), le Citalopram (Seropram®), la Fluoxétine (Prozac®) etc entraînent un allongement de l'intervalle QT.

L'EMA et l'AFSSAPS (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé), en raison des effets indésirables recensés avec le Citalopram et l'Escitalopram, publient en 2011 de nouvelles recommandations(17). L'utilisation du Citalopram chez les patients de moins de 65 ans se fera à une dose maximale de 40 mg/jour et chez les plus de 65 ans à une dose maximale de 20 mg/jour. Concernant l'Escitalopram, chez les moins de 65 ans elle reste inchangée à 20 mg/jour tandis que chez les patients de plus de 65 ans elle s'abaisse à une dose maximale de 10 mg/jour.

La Venlafaxine (Effexor®) (un IRSNa) est également responsable d'un allongement du QT.

Les antipsychotiques sont classés en deux grands types les classiques et les atypiques. Cette classe thérapeutique contient de nombreuses molécules allongeant l'intervalle QT. Il faut être vigilant lors de la délivrance de ces médicaments, pour éviter des associations dangereuses.

Les neuroleptiques classiques, sont divisés en plusieurs familles :

-Les phénothiazines avec la Chlorpromazine (Largactil®), Cyamémazine (Tercian®), Pipotiazine (Piportil®), Lévomépromazine (Nozinan®).

- Les thioxanthènes avec le Flupentixol (Fluanxol®) et Zuclopenthixol (Clopixol®).

- Les butyrophénones avec l'Halopéridol (Haldol®) Droperidol (Droleptan®), Pimozide (Orap®).

Parmi les atypiques :

-Les benzamides avec l'Amisulpride (Solian®), Sulpiride (Dogmatil®), Tiapride (Tiapridal®).

-La nouvelle famille de neuroleptiques avec la Clozapine (Leponex®), l'Olanzapine (Zyprexa®), la Quétiapine (Xeroquel®) et la Loxapine (Loxapac®) sont responsables d'un allongement du QT modéré.

Il y a également l'Aripiprazole (Abilify®) et la Rispéridone (Risperdal®).

#### **VI.1.1.2.9. Les anthracyclines**

Elles sont responsables d'une toxicité cardiaque immédiate. Cela se manifeste par une tachycardie sinusale, des anomalies de l'ECG tels qu'un allongement du QT, des troubles de



la conduction auriculoventriculaire et une bradycardie. La Doxorubicine, Daunorubicine, Epirubicine sont les principales incriminées. Cette toxicité est non dose dépendante et réversible. Il est recommandé de ne pas les donner chez un patient présentant une toxicité cardiaque déjà induite par une Anthracycline. C'est également contre indiqué chez un patient ayant une cardiopathie avec insuffisance myocardique.

#### **VI.1.1.2.10. Les inhibiteurs de protéines kinases**

Cette grande classe d'anticancéreux regroupés sous le nom de thérapie ciblée, est divisée en deux classes les inhibiteurs de tyrosines kinases et de sérine/thréonine kinases.

Parmi les inhibiteurs de tyrosines kinases, certaines molécules sont responsables d'une augmentation de l'intervalle QT.

Nous retrouvons le Lapatinib (Tyverb®) (18)indiqué dans le cancer du sein HER2+, le Ceritinib (Zykadia®)(19) et le Crizotinib (Xalkori®)(20) indiqués dans le cancer broncho pulmonaire à non petites cellules.

Le Nilotinib (Tasigna®)(21) indiqué dans la leucémie myéloïde chronique ph+, le Dasatinib (Sprycel®)(22) indiqué dans la leucémie myéloïde chronique ph+ et dans la leucémie aigüe lymphoïde, le Bosutinib (Bosulif®)(23) indiqué dans la LMC ph+.

Le Sunitinib (Sutent®)(24) qui est un inhibiteur de la phosphorylation des récepteurs VEGF, FLT3, c KIT et PDGF, il est indiqué dans les tumeurs stromales gastro intestinales. Il est également responsable de torsades de pointes.

Le Sorafénib (Nexavar®)(25) est indiqué dans le carcinome hépatocellulaire, le cancer rénal avancé et le carcinome thyroïdien avancé/métastatique. Il allonge également le QT.

Le Pazopanib (Votrient®)(26) est indiqué dans le cancer du rein avancé et dans le sarcome des tissus mous. Il entraîne un allongement du QT.

Le Vandétanib (Caprelsa®) est indiqué dans le cancer médullaire de la thyroïde avancé non opérable ou métastatique. Le Vandétanib à la dose de 300 mg est associé à un allongement du QT dépendant de la concentration. Cet effet apparaît le plus souvent au cours des trois premiers mois de traitement. La demi-vie du Vandétanib est de 19 jours ce qui rend cet allongement de l'intervalle QT problématique. (27)Ce traitement est contre indiqué en cas de QTc long congénital, chez des patients avec un QTc> 480ms, en utilisation concomitante avec des médicaments allongeant le QT et/ou torsadogènes. Avant l'instauration de ce traitement il faudra effectuer les mesures de la kaliémie, de la calcémie, de la magnésémie.

Dans la classe des sérine/thréonine kinases, le Vémurafénib (Zelboraf®)(28) inhibiteur des protéines kinases BRAF est également responsable d'allongement du QT. En effet une mutation dans le gène BRAF peut avoir lieu par substitution de la valine par un autre acide aminé en position 600. Cet anticancéreux est indiqué dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique avec mutation BRAF 600 +. Cet allongement du QT exposition dépendante a été observée lors d'une étude de phase II non contrôlée et menée en ouvert chez des patients atteints d'un mélanome métastatique préalablement traité.

Le traitement par Vémurafénib doit être évité chez des patients présentant une anomalie du ionogramme n'ayant pu être corrigée, et ne doit pas être associé avec d'autres médicaments allongeant le QT.

### VI.1.1.2.11. L'hormonothérapie

L'hormonothérapie consiste à traiter les cancers hormonodépendants tels que les cancers du sein, des ovaires, de l'endomètre chez la femme et de la prostate et des testicules chez l'homme.

Les anti-androgènes sont utilisés chez l'homme dans le cancer de la prostate.

Selon des études, les hommes semblent moins exposés au risque d'allongement de l'intervalle QT. En effet ils synthétisent une hormone la testostérone. Celle-ci confère un caractère de protection car elle diminue la repolarisation ventriculaire et donc diminue l'intervalle QT. La testostérone est un facteur de croissance de la prostate. Lors d'un traitement par anti androgènes, ceux-ci bloquent l'activité de la testostérone pour inhiber la prolifération des cellules prostatiques. En bloquant l'effet de la testostérone, l'homme est davantage exposé au risque d'allongement du QT.

Les anti androgènes sont divisés en deux familles, les stéroïdiens et les non stéroïdiens (« lutamide »). Parmi les stéroïdiens, nous retrouvons l'Acétate d'Abiratérone (Zytiga®). Il agit par inhibition de la 17 $\alpha$ -hydroxylase (CYP17) enzyme nécessaire à la biosynthèse des androgènes.

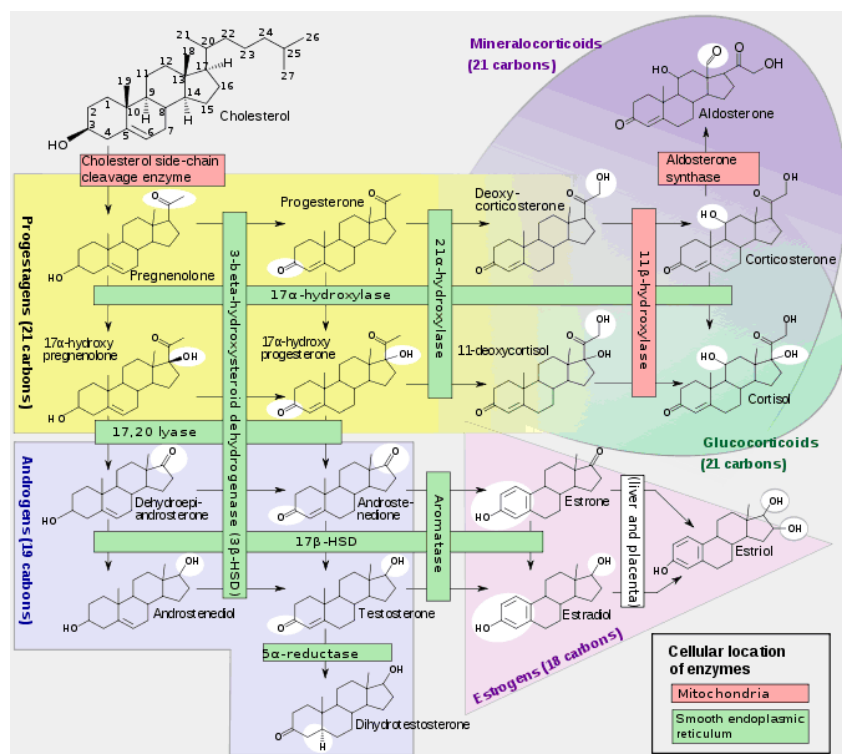


Figure 41: Schéma de synthèse des hormones stéroïdiennes

L'inhibition de l'enzyme 17 $\alpha$ -hydroxylase bloque la synthèse de la testostérone mais à l'inverse, induit une augmentation de production des minéralocorticoïdes et notamment de l'aldostérone. L'aldostérone est responsable à fortes doses d'une hypertension artérielle, de rétention hydrique et d'une hypokaliémie. À cause de cet effet, le Zytiga® doit être utilisé avec précaution chez des patients présentant des antécédents de maladies cardiovasculaires ainsi qu'en association avec des médicaments torsadogènes.

Parmi les non stéroïdiens également nommés « les lutamides », le Bicalutamide (Casodex®) et Enzalutamide (Xtandi®) sont responsables d'un allongement du QT.

Dans le traitement du cancer de la prostate, nous retrouvons également d'autres classes d'hormonothérapie. Les analogues de LH-RH, nommés « les Rélines », agissent au niveau de l'axe hypothalamo- hypophysaire. Les principales molécules incriminées sont la Triptoréline (Décapeptyl®), la Leuproréline (Enantone®) et la Goséréline (Zoladex®).

Notons également la classe de l'antagoniste LH-RH, nommé « Rélix ». La molécule thérapeutique responsable est le Dégarélix (Firmagon®).

Nous retrouvons d'autres molécules telles que la Finastéride (Proscar®) et Dutastéride utilisées dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Une étude(29) a été réalisée avec ces médicaments pour déterminer ou non leur impact sur l'intervalle QT. Celle-ci a été réalisée à partir des données mondiales de pharmacovigilance de l'OMS (VigiBase). Une analyse cas/ non cas de disproportionnalité a pris en compte les rapports d'effets indésirables médicamenteux (EIM) chez les hommes contenus dans la VigiBase depuis sa création (1967) jusqu'en 2018. Cette méthode compare les proportions d'EIM spécifiques signalées pour le groupe des cas par rapport aux groupes des non cas.

Les EIM sont notés aLQTS (syndrome du QT long acquis), TdP (torsades de pointes) et mort subite pour chaque médicament, le nombre d'effets indésirables à l'étude (c.-à-d. ALQTS, TdP, mort subite) divisé par le nombre total de tous les effets indésirables pour ce médicament (dans ce cas, chaque ADT) est comparé à la proportion du même EI spécifique (aLQTS, TdP, mort subite) sur le nombre total d'effets indésirables pour un groupe de comparaison. Le groupe de comparaison utilisé ici était l'ensemble des cas de la base de données avec tous les autres médicaments disponibles, mais limité aux hommes.

	n <sub>death</sub> /n <sub>total</sub> . (%)	aLQTS, n°	TdP, n°	Sudden Death, n°	n/n <sub>aLQTS+TdP+Sudden-death</sub> (%) With ADT Considered Suspect by Reporter**
Enzalutamide	5430/31 896 (17%)	19	4	13	30/32 (93.8%)
Abiraterone	1240/14 261 (8.7%)	19	7	10	29/31 (92.5%)
Bicalutamide	724/10 144 (7.1%)	23	16	11	28/41 (68.3%)
Leuprorelin	1871/22 113 (8.5%)	33	16	18	28/55 (50.9%)
Finasteride	1062/33 877 (3.1%)	52	20	32	20/87 (23%)
Goserelin	471/5821 (8.1%)	8	2	15	17/22 (77.3%)
Degarelix	82/2787 (2.9%)	7	4	3	10/11 (90.9%)
Triptorelin	52/1517 (3.4%)	6	3	2	5/8 (62.5%)
Dutasteride	248/15 177 (1.6%)	26	7	11	5/38 (13.2%)
Flutamide	163/4075 (4.0%)	4	2	3	3/7 (42.9%)
Sotalol	210/9541 (2.2%)	134	152	29	NA
Entire database	161 130/6 560 565 (2.5%)	7288	2769	4880	NA

Figure 42: Tableau évaluant le nombre de décès pour chaque molécule ainsi que le nombre d'aLQTS, TdP et mort subite

Ainsi, l'Enzalutamide est responsable du plus grand nombre de décès soit 17%. L'Abiratérone quant à elle provoque 8,7% de décès, la Leuproréline entraîne 8,5% de décès. La Dutastéride est responsable du plus faible pourcentage de décès soit 1,6%.

Des cas d'allongement du Qt, des torsades de pointes et des morts subites se sont produites pour l'ensemble de ces molécules.

Il est recommandé de faire une surveillance régulière cardiologique pour les hommes sous anti androgènes et de faire attention aux associations à risque avec ces molécules.

#### **VI.1.1.2.12. Antiépileptique**

À la suite d'une évaluation des rapports périodiques de sécurité (PSUSA) du Lévétiracétam (Keppra®), des modifications de ses RCP (résumé des caractéristiques du produit) ont eu lieu. En effet le PRAC (comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance) en juillet 2020(30) a conclu que le Lévétiracétam pouvait entraîner un allongement de l'intervalle QT. Il recommande aux professionnels de santé d'être prudents lors de la prescription de Lévétiracétam chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QT, en cas de prise concomitante de médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT et de pathologies cardiaques à risque ou de perturbations électrolytiques. Les RCP et les notices seront mis à jour.

#### **VI.1.1.3. Les principales interactions des médicaments torsadogènes**

##### **VI.1.1.3.1. Les contre-indications**

La majorité des médicaments qui allongent l'intervalle QT ne doivent pas être associés entre eux. Ils ne doivent également pas être donnés chez un patient souffrant d'un syndrome de QT long congénital(9)(10)

- **Antidépresseurs : Escitalopram, Citalopram :**

+Hydroxyzine, Dompéridone, Pimozide, Chlorpromazine, Sulpiride, Tiapride, Amisulpride, Haldol, Moxifloxacine, Méthadone, Sotalol, Amiodarone, Plaquenil, Chloroquine, Hydroxychloroquine, Halofantrine, Pipéraquline Erythromycine, Délamanid, Vandétanib...

- **Antidépresseur : Fluoxétine :**

+ Pimozide

- **Antifongiques : Fluconazole :**

+Dompéridone, Pimozide.

- **Antihistaminique : Hydroxyzine :**

+Escitalopram, Citalopram, Délamanid, Dompéridone, Pipéraquline, méthadone, neuroleptiques, certains antibiotiques.

- **Antibiotiques : Erythromycine et Vincamine par voie intra veineuse et Spiramycine par IV et per os :**

+Amiodarone, Escitalopram, Citalopram, Dompéridone, Dronédarone, Hydroquinidine, Hydroxyzine, Méquitazine, Moxifloxacine, Pipéraquline, Sotalol, Spiramycine.

- **Antiparasitaires : Chloroquine, Halofantrine, Luméfantrine, Pentamidine, Pipéraquline :**

+ Citalopram, Escitalopram, Dompéridone, Hydroxyzine, Pipéraquline : majoration des troubles du rythme notamment des torsades de pointes.

- **Neuroleptiques : Phénothiazines, Thioxanthènes, Pimozide, Butyrophénones, Benzamides:**

+ Citalopram, Escitalopram, Hydroxyzine, Dompéridone, Pipéraquline, Méquitazine.

- **Méthadone** :

+ Citalopram, Escitalopram, Dompéridone, Hydroxyzine, Pipéraquline.

- **Antiémétique : Dompéridone**

+ Citalopram, Escitalopram, Hydroxyzine, Pipéraquline, Fluconazole, inhibiteurs du CYP 3A4, antiparasitaires torsadogènes, Méthadone, neuroleptiques, Délamanid, antibiotiques (Erythromycine, Spiramycine, Moxifloxacine), Vincamine, Amiodarone, Sotalol, Méquitazine...

### **VI.1.1.3.2. Les associations déconseillées**

- **Antiparasitaires : Chloroquine, Halofantrine, Luméfantrine, Pentamidine, Pipéraquline** :

+ Autres médicaments torsadogènes : si possible interrompre l'un des deux traitements. Si ce n'est pas possible, effectuer un contrôle préalable de l'intervalle QT et surveillance par ECG.

- **Méthadone** :

+ Neuroleptiques : augmente le risque de torsades de pointes.

+ Autres médicaments torsadogènes : augmente le risque de torsades de pointes.

- **Fluconazole** :

+ Antiparasitaires torsadogènes : augmentation majorée de l'intervalle QT.

### **VI.1.1.3.3. Les précautions d'emploi**

Les médicaments torsadogènes doivent être utilisés avec attention dans certaines situations. Notamment en cas d'hypokaliémie, d'hypomagnésémie qui sont des facteurs aggravant des torsades de pointes.

Les médicaments hypokaliémisants tels que les glucocorticoïdes, les laxatifs stimulants (Dulcolax, Bisacodyl), les diurétiques de l'Anse (Furosémide, Bumétanide, Pirétanide), les diurétiques thiazidiques (Hydrochlorothiazide, Indapamide...) et la Digoxine peuvent favoriser l'apparition d'un effet torsadogène.

Il est recommandé de ne pas les associer avec des médicaments torsadogènes. Cela relève d'une précaution d'emploi. Il est recommandé de corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le médicament et de réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique au cours du traitement.

De plus il faut faire attention aux associations avec des inhibiteurs/ inducteurs enzymatiques.

#### VI.1.1.4. Médicaments torsadogènes et prise en charge

Les médicaments allongeant l'intervalle QT sont directement responsables d'un effet torsadogène. Les facteurs favorisant une torsade de pointes sont notamment l'hypokaliémie, la bradycardie, l'hypomagnésémie.

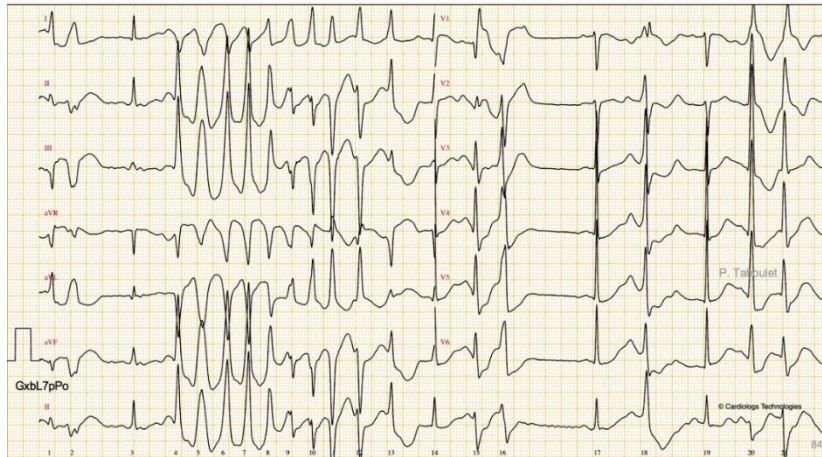


Figure 43: ECG sous Méthadone et présence d'une hypokaliémie

Les médicaments hypokaliémisants tels que les glucocorticoïdes, les laxatifs stimulants (Dulcolax, Bisacodyl), les diurétiques de l'Anse (Furosémide, Bumétanide, Pirétanide), les diurétiques thiazidiques (Hydrochlorothiazide, Indapamide etc) peuvent favoriser l'apparition d'un effet torsadogène. Il est recommandé de ne pas les associer avec des médicaments torsadogènes.

Les médicaments bradycardisants sont principalement les bêtabloquants, les antihypertenseurs centraux, l'Ivradine, la Digoxine.

L'hypomagnésémie peut également être un facteur aggravant d'une torsade de pointe. La plupart de la population est carencée en magnésium sans le savoir.

La prise en charge de ce trouble repose sur :

- L'arrêt de tous les médicaments imputables ayant entraînés un QT long.
- Identifier et corriger les facteurs aggravants : bradycardie, hypokaliémie, hypomagnésémie.
- L'administration de magnésium (Sulfate de Mg IV : 3g IVD puis 6-12 g/24h).
- L'administration de potassium (KcL 3-6 g/j).
- L'administration d'Isoprénaline un bêtabloquant stimulant (5 ampoules dans 250 CC de G5).

#### VI.1.2. Les troubles de la contraction

Par action sur le SNA, la plupart des drogues toxicomanogènes agissent en inhibant la dégradation et/ou recapture des neurotransmetteurs et peuvent stimuler le système nerveux sympathique induisant une augmentation de la force de contraction et de conduction du cœur.

Certains médicaments jouent sur le taux d'ATP, en effet les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques et les antiarythmiques Ic vont induire une diminution de la production d'ATP et entraînent un effet inotrope négatif très important.

À l'inverse les catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine), par exemple les agonistes dopaminergiques peuvent entraîner une augmentation de la production d'ATP et un effet inotrope positif.

## **VI.2. Les médicaments induisant des troubles lésionnels**

Les troubles lésionnels induisent des lésions au niveau du cœur. De nombreux anti-cancéreux sont incriminés dans ces effets, mais également certaines drogues (amphétamines, cocaïne) et certains métaux (cuivre, plomb...) et d'autres plus communs tels que les bêta-lactamines, les diurétiques et antiépileptiques.

### **VI.2.1. Médicaments responsables de myocardites**

Les myocardites sont principalement induites par les anticancéreux.

#### **VI.2.1.1.1. Les anthracyclines**

Les anthracyclines sont des anticancéreux, inhibiteurs de la topoisomérase II et sont également des agents intercalants. La topoisomérase II est une enzyme impliquée dans la transcription de l'ADN. Ces anticancéreux viennent former un complexe avec l'ADN (en s'intercalant entre les deux brins de l'ADN) et la topoisomérase II. Ce complexe provoque le blocage de la transcription de l'ADN favorisant la diminution de la division des cellules cancéreuses et de leur extension dans l'organisme. Ils forment également des radicaux libres qui vont attaquer les cellules cancéreuses par effet oxydatif.

Ces molécules sont classées en deux générations. La 1<sup>ère</sup> est composée de la Daunorubicine(31) et de la Doxorubicine(32). Elles sont indiquées dans les leucémies aiguës, les leucémies myéloïdes chroniques et dans les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens. La Doxorubicine quant à elle, est indiquée en plus dans le cancer du sein, des ovaires, de l'estomac, de la vessie, des poumons...

La 2<sup>ème</sup> génération est constituée de l'Epirubicine, la Pirarubicine, l'Idarubicine, la Zorubicine, l'Aclarubicine.

Les anthracyclines sont responsables de trois types de toxicité :

- La toxicité aiguë qui est assez rare, non dose dépendante et le plus souvent réversible. Elle apparaît pendant ou peu de temps après l'administration du traitement. Dans la plupart des cas, elle ne contre-indique pas la poursuite du traitement.

-La toxicité subaiguë qui se manifeste quelques semaines à quelques mois après et qui entraîne la formation de péricardite, myocardite aiguë (insuffisance cardiaque gauche) et de myopéricardite. Elle est rare mais responsable de 60% de mortalité.

-Et une toxicité chronique qui se manifeste généralement au bout d'un an de traitement voire des années après. Elle est dite cumulative et irréversible. Elle conduit à une dysfonction ventriculaire gauche et l'apparition d'une insuffisance cardiaque congestive. Chez l'adulte, elle prend la forme d'une cardiomyopathie dilatée alors que chez l'enfant, elle conduit plutôt à une cardiomyopathie restrictive.

En effet les anthracyclines sont toxiques par l'intermédiaire des radicaux libres qu'elles produisent. Ceux-ci vont s'attaquer aux cellules cancéreuses mais également aux cardiomyocytes, engendrant un déficit quantitatif en cardiomyocytes, une hypertrophie

myocardique avec dilatation des cavités cardiaques. Nous observons également une diminution de la compliande et du volume ventriculaire gauche.

La toxicité étant dépendante de la dose, il convient de connaître les doses cumulatives maximales(33) pour chaque molécule afin d'éviter une trop forte toxicité.

Tableau 1 :Doses cumulatives des anthracyclines

	Doses cumulatives à ne pas dépasser
Doxorubicine	550mg/m <sup>2</sup>
Daunorubicine	600mg/m <sup>2</sup>
Epirubicine	900mg/m <sup>2</sup>
Idarubicine	93mg/m <sup>2</sup>
Mitoxantrone	160mg/m <sup>2</sup>

Les facteurs de risque(33) de toxicité cardiaque sont :

- Dose cumulative, administration en continue
- Âge > 70 ans
- Facteurs cardio-vasculaires associés : HTA, pathologies cardiaques préexistantes
- Sexe féminin
- Association avec d'autres anticancéreux : Vincristine, Cyclophosphamide, Mitomycine, Mithramycine, Trastuzumab
- Utilisation antérieure d'Anthracyclines ou autres médicaments cardiotoxiques
- Ictère, cela majore la toxicité

Les signes cliniques se manifestent généralement au bout d'un an de traitement avec une cardiomyopathie qui se manifeste par une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et/ou des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive tels que dyspnée, œdème pulmonaire, œdème, cardiomégalie et hépatomégalie...

Des effets subaigus tels que péricardites / myocardites ont aussi été rapportés. Une insuffisance cardiaque congestive menaçant le pronostic vital est la forme la plus sévère induite par les anthracyclines.

Pour la surveillance clinique, les cardiologues se basent sur la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire pour apprécier la toxicité myocardique. Elle sera détectable au bout de quelques mois. Si la fraction d'éjection ventriculaire chute il est nécessaire d'arrêter le traitement, de réévaluer le traitement voir d'introduire un traitement cardiaque.

Les cardiologues peuvent également surveiller des marqueurs plus spécifiques tels que le taux de troponine ou la mesure des segments myocardiques pour détecter plus précocement la toxicité.

Une surveillance chez un patient jeune, ne présentant aucun facteur de risque, se fera uniquement si les doses cumulées sont élevées.



En revanche chez le sujet âgé, ou présentant des facteurs de risques le suivi sera nécessaire. Il y aura un contrôle de la pression artérielle, une échocardiographie permettant de déterminer la fraction d'éjection ventriculaire gauche avant l'initiation du traitement et pendant le traitement. De plus des dosages de troponine peuvent être pratiqués.(33)

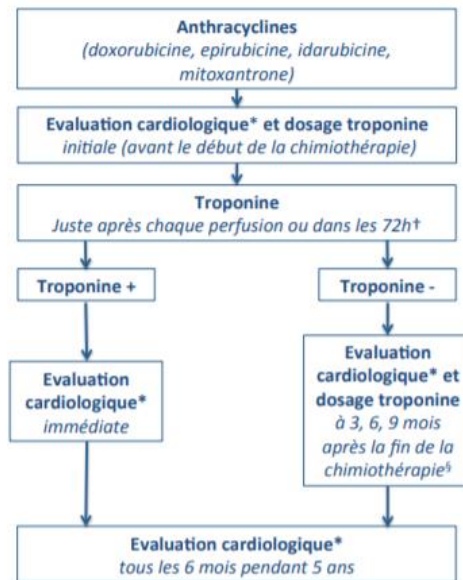


Figure 44: Surveillance typique pour un traitement par Anthracyclines

Groupe Méditerranéen de Cardio-Oncologie

Les Anthracyclines sont utilisées par voie injectable mais leur cardiotoxicité est importante. Il est préférable d'utiliser les Anthracyclines de seconde génération car légèrement moins toxiques.

La Doxorubicine existe sous une forme liposomale pégylée, il s'agit de la spécialité Caelyx®(34). Cette pégylation protège les liposomes d'une détection par le système phagocytaire, ce qui engendre une augmentation de leur temps de présence dans le sang. De plus, cette molécule du fait de sa pégylation semble moins cardiotoxique. Elle est utilisée dans les situations où la fonction cardiaque est déjà altérée ou chez le sujet âgé. Elle est indiquée en monothérapie dans le cancer du sein métastatique avec un risque cardiaque augmenté et dans le cancer ovarien à un stade avancé après échec d'un traitement par platine.

#### VI.2.1.1.2. Les moutardes azotées

Le Cyclophosphamide (Endoxan®) et l'Ifosfamide (Holoxan®) sont des anticancéreux de la famille des agents alkylants bifonctionnels et plus précisément des moutardes azotées.

Le cyclophosphamide agit par interaction directe sur l'ADN (acide désoxyribonucléique) en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses groupements alkyles chlorés. Cette action entraîne des modifications profondes chimiques ou enzymatiques de l'ADN, ainsi que la formation de ponts intra brins ou inter brins, avec pour conséquence une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire.

Les moutardes azotées sont chimiquement liées au gaz moutarde utilisé durant la première guerre mondiale. Leur formule est R-N-bis-(2chloroethyl) (*cf annexe 1*).

Dans l'organisme, chacune des chaînes latérales 2-chloroethyl est cyclisée avec libération d'ion chlore. Le dérivé éthylène - ammonium ainsi formé est très hautement réactif et peut réagir avec l'ADN.

Le Cyclophosphamide et l'Ifosfamide sont les deux molécules incriminées dans cet effet cardiotoxique. Le Cyclophosphamide est une pro drogue il doit être métabolisé par les enzymes hépatiques, permettant la libération de deux molécules, la moutarde phosphoramidée qui est l'agent alkylant et l'acroléine qui est inactif mais responsable d'effets indésirables.(35)

Le Cyclophosphamide(36) et l'Ifosfamide(37) sont indiqués dans les adénocarcinomes mammaires, les cancers ovariens, cancers bronchiques, carcinomes embryonnaires testiculaires, cancers de la vessie, sarcomes, neuroblastomes, lymphomes, leucémies.

La toxicité cardiaque est corrélée à la dose. Plus celle-ci sera élevée plus le risque de développer des problèmes cardiaques est important(38). Les facteurs de risque sont également une exposition préalable à d'autres cardiotoxiques, l'irradiation antérieure de l'air cardiaque. Le risque cardiaque est incriminé à des doses élevées soit supérieure à 1600mg/m<sup>2</sup>. Le tableau d'intoxication survient le plus fréquemment un à dix jours après la perfusion. Il se manifeste généralement sous forme de myopéricardite et/ou d'un tableau d'une insuffisance cardiaque.

Pour la surveillance, un électrocardiogramme est recommandé avant le début de la thérapie. Vue la faible fréquence de ces complications, les investigations cardiologiques ne sont généralement entreprises que chez les patients symptomatiques(39).

### **VI.2.1.1.3. La Cisplatine**

La cardiotoxicité d'un autre agent alkylant, le Cisplatine(40) peut être mentionnée. Il s'agit d'un agent alkylant double brin. Le médicament se fixe au niveau de l'atome 7 des bases guanines de l'ADN et forme des ponts entre les deux brins de l'ADN.

En plus d'une toxicité aiguë, le Cisplatine possède une cardiotoxicité chronique qui se manifeste sous la forme d'une cardiomyopathie hypertrophique ou d'une cardiomyopathie ischémique. Cette toxicité apparaît 10 à 20 ans après l'administration du traitement.

Un électrocardiogramme est recommandé avant le début de la thérapie. Vu la faible fréquence de ces complications, la surveillance se fera uniquement chez les patients symptomatiques(39).

### **VI.2.1.1.4. Anti HER ou Anti EGF (Human epidermal growth factor receptors)**

Cette famille de récepteurs à l'EGF également appelée HER comporte quatre membres : HER1 à HER4. Ces récepteurs activent plusieurs voies de signalisation intracellulaire et notamment la voie Raf/Ras/MAP kinase et PI3 kinase/AKT. Ils interviennent dans la progression du cycle cellulaire, l'inhibition de l'apoptose, l'invasion cellulaire... Ces voies activent également la production de VEGF (facteur de l'angiogenèse).

Le Trastuzumab (Herceptin®)(41) est un anticancéreux de la famille des anti HER2.

Lorsqu'une cellule devient cancéreuse, le nombre de récepteurs HER2 présents à sa surface augmente, favorisant la croissance des cellules cancéreuses. Le Trastuzumab est indiqué

dans les cancers du sein précoces HER2+ et dans le cancer gastrique métastatique. C'est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre HER2. Une surexpression de HER2 s'observe dans 20 à 30 % des cancers primitifs du sein. Il va inhiber la prolifération des cellules tumorales qui expriment HER2.

Du fait de sa toxicité cardiaque importante, toutes les personnes présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 55% ne peuvent prendre ce traitement. De plus les patientes à risque de développer une insuffisance cardiaque doivent être identifiées, ainsi que celles présentant des antécédents de maladie cardiaque, d'exposition préalable aux Anthracyclines.

La surveillance cardiaque est nécessaire sous Trastuzumab, un examen clinique, un ECG, une scintigraphie des cavités cardiaques doivent être réalisés avant l'initiation du traitement(39).

Durant le traitement, le recueil de la fraction d'éjection ventriculaire gauche est nécessaire. Il s'effectue au bout de 3 mois, 6 mois, 12 mois. Et jusqu'à 5 ans après l'arrêt du traitement.

Le traitement sera arrêté lors de l'apparition d'une pathologie cardiaque, et en fonction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche(42).

Tableau 2: Poursuite ou arrêt du traitement en fonction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche

FEVG	Diminution absolue < 10%	Diminution absolue 10-15%	Diminution absolue ≥ 16%
FEVG ≥ 50%	Poursuite	Poursuite	Arrêt
45% ≤ FEVG < 50%	Poursuite	Arrêt	Arrêt
FEVG ≤ 44%	Arrêt	Arrêt	Arrêt

Il ne doit pas être administré de manière concomitante avec des Anthracyclines car cela augmente considérablement la toxicité cardiaque.

#### VI.2.1.1.5. Les antimétabolites

Ces anticancéreux agissent en inhibant la synthèse de l'ADN. Ce sont des analogues structuraux de composés indispensables à la synthèse des acides nucléiques. Ils sont classés en trois classes. La classe qui nous intéresse est celle des antagonistes pyrimidiques. Il s'agit du 5 fluoro-uracile (5-FU) et de la Capécitabine (Xeloda®).

Ils agissent en se substituant aux bases pyrimidines (notamment à la thymidine) de l'ADN, entraînant l'arrêt de la division de la cellule cancéreuse.

Le 5FU(43) est indiqué dans les cancers colorectaux, seins et ovaires. Il est administré par voie injectable. Une fois dans l'organisme, il est transformé en 5-FU-MP puis en 5-FU-DP puis en 5-FdUMP, venant bloquer la méthylation de l'uracile (base pyrimidique de l'ARN) et par conséquent blocage de la synthèse de l'ADN.

La Capécitabine(44), est une prodrogue du 5FU. Elle est indiquée dans le cancer colorectal métastatique et du sein localement avancé ou métastatique. Elle est administrée par voie orale. Une fois dans l'organisme, elle va subir plusieurs dégradations au niveau du foie pour

être transformée en 5FU au niveau tumoral. Cela permet d'avoir une vectorisation et une concentration augmentée de 5FU au niveau de la tumeur.

Les fluoropyrimidines peuvent se révéler toxiques par un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). En effet cette enzyme intervient au niveau de la clairance d'élimination du 5FU. La DPD transforme le 5FU en dihydro 5FU inactif.

Près de 100 000 patients par an en France reçoivent ces traitements. La présence de l'enzyme DPD est variable en fonction des patients. Elle peut être exprimée normalement, ou partiellement (chez 3 à 8% des patients) voir totalement absente (chez 0.01 à 0.5% des patients). Un déficit en cette enzyme va être responsable d'un surdosage par non dégradation du 5FU en métabolite inactif.

Ce déficit peut entraîner des toxicités très sévères voire mortelles.

Pour limiter cela l'ANSM (Agence Nationale de Santé du Médicament et des produits de santé) recommande la recherche systématique d'un déficit en DPD(45) avant toute initiation de traitement sous 5FU et Capécitabine (prodrogue du 5FU). Pour guider les prescripteurs l'HAS (Haute Autorité de Santé) et l'INCa (Institut National du Cancer) ont publié des recommandations sur l'examen à réaliser et la conduite thérapeutique à tenir en fonction des résultats.

Une toxicité avec ces molécules n'est pas toujours due à un déficit en DPD et peut apparaître même si le patient présente une enzyme DPD totalement active.

Ces molécules sont toxiques à des doses conventionnelles. Leur mécanisme de toxicité semble mal compris à l'heure actuelle, il semblerait que ce soit via un vasospasme coronarien. Ces spasmes trouveraient leur origine dans la libération de substances vasoconstrictrices comme l'endothéline.

Les manifestations cliniques apparaissent en général quelques heures à quelques jours après l'administration. « *Dans la plupart des cas, il s'agit de douleurs thoraciques et plus rarement, d'une arythmie cardiaque ou encore d'un infarctus du myocarde, de myocardites ou de mort subite* »(39). La toxicité cardiaque des antimétabolites n'est pas dose-dépendante et est réversible dès l'arrêt du traitement.

Si un patient présente des symptômes suspects il doit bénéficier d'un ECG, ainsi que d'une évaluation cardiologique pour préciser le risque d'une maladie coronarienne sous-jacente et décider de la suite de la prise en charge cardiologique.

Bien que cette cardiotoxicité apparaisse réversible après arrêt du traitement, la reprise du 5-FU conduit dans 82% des cas à une récurrence plus précoce et plus importante. Ces manifestations cardiaques conduisent donc à l'arrêt définitif de cette thérapeutique.

#### **VI.2.1.1.6. Les agents du fuseau**

Cette famille thérapeutique est divisée en deux classes, les inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline et les inhibiteurs de la dépolarisation de la tubuline. Ces anticancéreux agissent au niveau du fuseau mitotique de la cellule. Ils empêchent la polymérisation de la tubuline en microtubule, bloquant la division et la suite de la mitose de la cellule.

Ce sont plus particulièrement les inhibiteurs de la dépolarisation (en anaphase) qui nous intéressent. Il s'agit du Paclitaxel (Abraxane®) et du Docétaxel (Taxotere®). Ils sont également nommés « taxanes » et sont isolés à partir de l'If du Pacifique, *Taxus brevifolia*.

Ils sont indiqués(46,47) dans les cancers du sein, des poumons, de la prostate, de la sphère ORL et gynécologiques.

Ils conduisent essentiellement à l'apparition de bradycardie asymptomatique qui apparaît dans les heures suivant leur administration et qui est spontanément résolutive. Il existe également des troubles variés de la conduction.

Le principal risque survient lorsqu'ils sont utilisés avec les Anthracyclines. « *Lorsqu'ils sont utilisés en combinaison avec ces molécules, le risque d'une baisse de la FEVG augmente à plus de 20%* »(39). Leur utilisation en association avec les anthracyclines potentialise l'effet de ces dernières et le risque de complications cardiovasculaires devient significatif.

L'incidence d'un événement cardiaque étant faible, les examens cardiologiques ne sont généralement entrepris que chez les patients symptomatiques(39).

En revanche, les patients traités par taxanes et anthracyclines, doivent bénéficier des mêmes recommandations que pour les anthracyclines seules.

#### VI.2.1.1.7. Les inhibiteurs protéines kinases

Les protéines kinases sont un ensemble de protéines qui catalysent le transfert d'un groupement phosphate à partir de l'ATP à un hydroxyle présent sur la chaîne latérale des acides aminés possédant une fonction alcool. On les divise en deux classes :

- Sérine/Thréonine kinases : phosphorylation sur les résidus d'acides aminés de types sérine ou thréonine.
- Tyrosine kinase : phosphorylation sur les résidus d'acides aminés de type tyrosine. Cette classe est divisée en deux sous-groupes, avec les récepteurs transmembranaires (ex : les récepteurs des facteurs de croissance) et les enzymes cytosoliques.

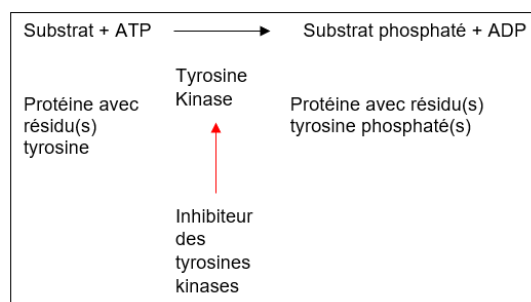


Figure 45: Mécanisme d'action de la tyrosine kinase et la cible des inhibiteurs des tyrosines kinases

Parmi les sérine/thréonine kinases, nous retrouvons la protéine kinase A notée PKA et activée par l'AMP cyclique, la protéine kinase B notée PKB et activée par le PIP3 (phosphatidylinositol triphosphate) et la protéine kinase C notée PKC et activée par le diacylglycérol.(48)

Les tyrosines kinases jouent un rôle dans la transduction du signal par l'intermédiaire des facteurs de croissances (VEGF, EGF) conduisant à une croissance et multiplication cellulaire.

Cette classe thérapeutique est également connue sous le nom de thérapie ciblée, en effet ces anticancéreux vont venir cibler les mécanismes de développement des cellules cancéreuses et non les cellules cancéreuses elles-mêmes en particulier une protéine kinase spécifique. Si ces thérapies représentent une avancée thérapeutique majeure, elles sont loin d'être dénuées d'effets indésirables, parfois graves.

#### **VI.2.1.1.7.1. Les inhibiteurs sérine et thréonine kinase**

Le Vémurafénib (Zelboraf®)(28) est un inhibiteur de la sérine/thréonine kinase BRAF.

Le gène BRAF est présent sur le chromosome 7, il code pour une protéine notée protéine B-Raf. Celle-ci est impliquée dans l'envoi des signaux déterminant la croissance des cellules.

Des mutations dans le gène BRAF peuvent être observées, notamment en position 600. Cela est responsable d'une activation constitutive des protéines BRAF et induisant une prolifération cellulaire en l'absence de facteurs de croissance.

Le Vémurafénib peut être indiqué en association avec le Cobimétinib (Cotellic®)(49) dans le traitement du mélanome métastatique muté BRAF600. Leur association est performante d'un point de vu thérapeutique mais responsable d'une grande cardiotoxicité.

En effet le Vémurafénib allonge l'intervalle QT, ce qui peut induire une fibrillation ventriculaire et une mort subite. Quant au Cobimétinib il est responsable de lésions myocardiques induisant une diminution importante de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et une insuffisance cardiaque mortelle.

Concernant l'allongement de l'intervalle QT sous Vémurafénib, si le QTc > 500 ms deux fois le traitement par Vémurafénib doit être interrompu jusqu'à normalisation de la valeur. En revanche si le QTc > 500 ms et allongement > 60 ms sur l'ECG, présence de torsades de pointes ou tachycardie ventriculaire ou arythmie sévère le traitement par Vémurafénib sera arrêté définitivement.

Une étude rétrospective monocentrique(50) a été réalisée, elle incluait 26 patients atteints de mélanomes mutés pour le gène BRAF. Ils étaient traités par l'association Vémurafénib et Cobimétinib. Celle-ci a été menée durant l'ATU (avril à décembre 2015) et après l'obtention de l'AMM (janvier à mai 2016). 42% (11/26) des patients ont développé un effet indésirable cardiaque. Quatre (15%) d'entre eux ont une baisse asymptomatique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Cela a nécessité l'arrêt du traitement avec résolution partielle ou complète. Un des patients a présenté une syncope secondaire à un trouble de la conduction qui a nécessité la pose d'un pacemaker. Un autre patient a développé un infarctus du myocarde.

#### **VI.2.1.1.7.2. Inhibiteurs tyrosines kinases**

Ce groupe de protéines kinases est le plus « peuplé ». Il existe deux stratégies pour inhiber les récepteurs tyrosines kinases :

- Par action au niveau extracellulaire : blocage du ligand ou du domaine extracellulaire par un anticorps monoclonal (médicaments pris par voie intraveineuse).
- Par action au niveau intracellulaire : blocage compétitif du site kinase ATP dépendant (médicaments pris par voie orale).

Les indications thérapeutiques sont très ciblées. Ces anticancéreux sont indiqués dans les cancers hématologiques notamment la leucémie myéloïde chronique Philadelphie + (Bcr-Abl), la leucémie aigüe lymphoïde Philadelphie +.

Ils sont indiqués dans des tumeurs solides comme les tumeurs stromales gastro intestinales, le cancer broncho pulmonaire à non petites cellules (CBNPC) après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie, dans le cancer du pancréas métastatique, dans le cancer du sein HER2+, dans le carcinome hépatocellulaire et rénal avancé.

#### VI.2.1.1.7.2.1. Inhibiteurs tyrosine kinase Bcr-Abl

L'Imatinib (Glivec®)(51) est un inhibiteur de la tyrosine kinase Bcr-Abl. Il est indiqué dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique Philadelphie+. En effet la LMC est liée à une anomalie chromosomique entre le chromosome 9 et 22.

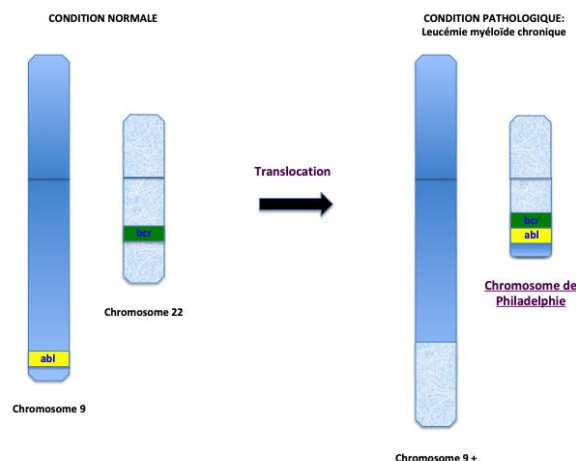


Figure 46: Translocation entre le chromosome 9 et 22

En effet une translocation réciproque et équilibrée s'effectue entre les chromosomes 9 et 22, ce qui aboutit à la t(9;22).(52) Le chromosome 22 est réduit par l'échange de matériel et est appelé le chromosome de Philadelphie (découvert en 1960 par des chercheurs de Philadelphie).

Les conséquences de cette translocation est la formation d'un gène et de la fusion du segment ABL porté par le chromosome 9 et le segment BCR porté par le chromosome 22.

Le gène ABL code une protéine à activité tyrosine kinase qui s'autorégule de manière physique. Sa fusion avec BCR modifie cette auto inhibition et induit son activation en permanence. Les conséquences de cette activation sont une prolifération excessive des

cellules de la lignée granuleuse, une diminution de l'apoptose et une perte de l'adhérence cellulaire.

Le traitement de la LMC repose sur les inhibiteurs de tyrosines kinases capables de bloquer l'activité kinase ABL.

Le premier à obtenir l'autorisation de mise sur le marché est l'Imatinib (Glivec®), également nommé STI571. Il agit en se fixant à la place de l'ATP, ce qui bloque la phosphorylation des effecteurs et empêche la cascade de signalisation.

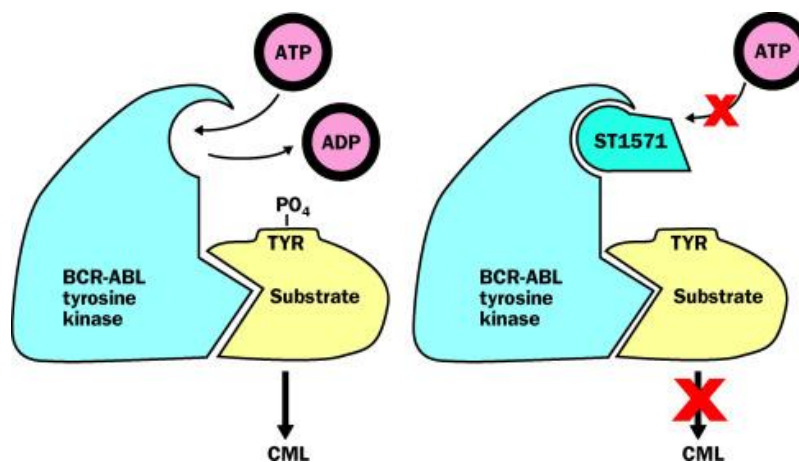


Figure 47: Mécanisme d'action de l'Imatinib

Il faut faire attention à son utilisation chez des patients qui présentent des pathologies cardiaques existantes car il existe un risque de développer une insuffisance cardiaque.

Il faut également être vigilant en cas de syndrome hyperéosinophilique (HES)(51) car il existe un risque d'infiltration de cellules hyperéosinophiliques dans le myocarde. En effet des cas de choc cardiogénique et d'altération de la fonction ventriculaire gauche ont été rapportés par dégranulation des cellules HES lors de l'instauration du traitement par Imatinib.

Les autres inhibiteurs de la tyrosine kinases Bcr-Abl sont également responsables d'effets indésirables cardiaques. Notamment le Nilotinib (Tasigna®)(21) qui allonge l'intervalle QT, qui peut entraîner des cardiopathies ischémiques et des AVC ischémiques. Mais également le Dasatinib (Sprycel®)(22) responsable d'insuffisance cardiaque, d'épanchement péricardique, d'arythmie, de palpitations, d'infarctus du myocarde et le Ponatinib (Iglusig®)(53) qui peut entraîner une insuffisance cardiaque grave et mortelle par dysfonctionnement de la fonction ventriculaire gauche.

Ces médicaments doivent également être utilisés avec précaution chez des patients présentant des troubles cardiaques existants et en cas de présence de facteurs de risque tel que l'hypertension artérielle, le diabète ou encore l'hyperlipidémie.



#### **VI.2.1.1.7.2.2. Inhibiteurs tyrosines kinases VEGF,c-KIT,PDGF et autres**

Le VEGF est le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire. C'est une protéine responsable de l'angiogenèse c'est-à-dire de la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Ceci est nécessaire pour la croissance des cellules. Cinq molécules existent de VEGF-A (ou 1 à 4) à VEGF-D ainsi que le PlGF (placenta growth factor).

Deux récepteurs à activité tyrosine kinase ont pu être identifiés : le VEGFR1 et le VEGFR2. Ils sont impliqués réciproquement dans la migration des cellules endothéliales et dans la prolifération des cellules endothéliales.

Le VEGF est largement retrouvé au niveau des cellules cancéreuses et y joue un rôle majeur. Il intervient dans la croissance des cellules tumorales, car celles-ci ont besoin d'oxygène et de nutriments pour grandir, elles induisent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (néoangiogenèse) par l'intermédiaire du VEGF (synthétisé par les cellules cancéreuses). Ce mécanisme permet également la migration des cellules cancéreuses dans l'ensemble de l'organisme via ces nouveaux vaisseaux sanguins.

La recherche a mis au point des inhibiteurs de tyrosine kinase VEGF permettant ainsi de bloquer le développement de la cellule cancéreuse.

Le PDGF « Platelet Derived Growth Factor », est également nommé le facteur plaquette dérivé PDGF. Il s'agit d'une protéine qui est synthétisée par les plaquettes. Nous distinguons 3 types de PDGF, le PDGF-AA, le PDGF-BB et le PDGF-AB. Le PDGF joue un rôle notamment dans le processus de réparation tissulaire...

Le PDGFR est un récepteur à activité tyrosine kinase, une fois activé l'activité tyrosine kinase est inhibée par rétrocontrôle négatif par l'intermédiaire d'une phosphorylation active sur le résidu tyrosine.

Les PDGFR, augmentent la synthèse de certaines protéines, notamment la synthèse d'un inhibiteur de métalloprotéinases qui augmente la prolifération cellulaire.

Des variations minimales, telle qu'une mutation de la tyrosine en phénylalanine peut entraîner la formation d'une protéine oncogène et induire une prolifération cellulaire.

Le SCFR (mast/stem cell growth factor receptor) est également nommé proto oncogène c-Kit ou bien encore protéine tyrosine kinase Kit ou CD117. Il s'agit d'une protéine codée par le gène KIT1 présent sur le chromosome 4.

CD117 est un marqueur des surfaces cellulaires, il est utilisé pour identifier certains types de cellules souches hématopoïétiques dans la moelle osseuse. Nous le retrouvons également dans les mastocytes, les mélanocytes et dans l'appareil digestif. CD117 est un récepteur à activité tyrosine kinase, une fois activé, il intervient dans la survie, la prolifération et la différenciation cellulaire.

De nombreux anticancéreux vont inhiber ces différentes tyrosines kinases. Ils sont pour la plupart responsables d'effets cardiotoxiques.

Le Sunitinib (Sutent®)(24) est indiqué dans les tumeurs stromales gastro intestinales, le cancer rénal avancé/métastatique et dans les tumeurs neuroendocrines du pancréas. C'est un inhibiteur des récepteurs à tyrosine kinase du VEGF (1,2 et 3) et du PDGF (AA et BB).

Il peut entraîner des insuffisances cardiaques, des cardiomyopathies, une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, des myocardites, des ischémies myocardiques et des infarctus du myocarde. De plus il allonge l'intervalle QT et entraîne des torsades de pointes.

Le Sorafénib (Nexavar®)(25) est indiqué dans le carcinome hépatocellulaire, le cancer rénal avancé et le carcinome thyroïdien avancé/métastatique. Il inhibe l'activité de diverses protéines kinases dans les cellules tumorales, liées au VEGF, au PDGF et autres CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT...

Il peut engendrer des ischémies cardiaques et des infarctus du myocarde. Il allonge également le QT et peut entraîner une hypokaliémie.

Le Pazopanib (Votrient®)(26) est indiqué dans le cancer du rein avancé et dans le sarcome des tissus mous. Il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine kinases touchant VEGF, PDGF, c-KIT et autres. Il peut être responsable d'une insuffisance cardiaque, d'une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, de dysfonctionnement myocardique, d'une bradycardie.

Le Vandétanib (Caprelsa®)(27) est indiqué dans le cancer médullaire de la thyroïde avancé non opérable ou métastatique. C'est un inhibiteur du récepteur VEGFR2 et d'autres tyrosines kinases. Il peut engendrer la formation d'une insuffisance cardiaque mais il est surtout responsable d'un allongement important de l'intervalle QT.

L'Axitinib (Inlyta®)(54) est indiqué dans le cancer du rein avancé. C'est un inhibiteur des récepteurs tyrosines kinases VEGFR1,2 et 3. Il peut être responsable d'une insuffisance cardiaque et d'une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.

Le Régorafénib (Stivarga®)(55) est indiqué dans le cancer colorectal métastatique. Il inhibe diverses tyrosines kinases VEGF, PDGF, KIT, RAF-1, BRAF, BRAFV600E et autres. Il peut entraîner une ischémie myocardique sévère, infarctus du myocarde et angor.

Tous ces médicaments sont à utiliser avec précaution chez des patients présentant des pathologies cardiaques préexistantes, des facteurs de risques. Le maintien des électrolytes dans les valeurs normales est recommandé. Une consultation de cardiologie (pression artérielle, ECG, échographie cardiaque, bilan lipidique, glycémie, bilan électrolytique, recherche de protéinurie, calcul du débit de filtration glomérulaire) est réalisée au moins tous les 3 mois la première année de traitement puis au moins une fois par an les années suivantes.

Si au cours du traitement il y a des symptômes évocateurs ou apparitions de pathologies cardiaques, il est recommandé d'arrêter le traitement.

### **VI.2.1.1.7.2.3. Inhibiteurs tyrosine kinase EGF**

Le récepteur de l'EGF (Epidermal Growth Factor) ou EGFR est une protéine monomérique transmembranaire qui se lie au facteur de croissance épidermique. C'est une protéine à activité tyrosine kinase intrinsèque. Son gène est le EGFR porté par le chromosome 4.

En cas de mutation du récepteur à l'EGF, il va être surexprimé et conduire à une forte prolifération cellulaire.

Certains anticancéreux inhibiteurs de l'EGF ont été mis en place, certains sont dotés d'une cardiotoxicité tel que le Lapatinib (Tyverb®)(18). Il s'agit d'un inhibiteur des domaines intracellulaires de la tyrosine kinase des récepteurs EGFR et HER2. Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) en association avec Capécitabine, Trastuzumab ou inhibiteur de l'aromatase. Il peut entraîner une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche(18). Avant l'initiation du traitement, la fraction d'éjection ventriculaire gauche doit être mesurée pour s'assurer que celle-ci est dans les valeurs normales. De plus elle sera contrôlée régulièrement au cours du traitement. « *Une augmentation de l'intervalle QT à concentration dépendante a été démontré dans une étude en crossover, contrôlée versus placebo chez des patients ayant des tumeurs solides avancées.* »(18)

### **VI.2.1.1.8. Inhibiteurs du point de contrôle immunitaire**

Les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (ICI) sont également nommés inhibiteurs de check point. Cette classe thérapeutique est utilisée dans le traitement de divers cancers avancés.

Les points de contrôles immunitaires sont des régulateurs inhibiteurs de l'activation des lymphocytes T. La thérapie ICI favorise l'activité immunitaire contre les tumeurs.

Lors de la réponse immune adaptative, les lymphocytes T sont activés par la reconnaissance de l'antigène du récepteur des lymphocytes T, le TCR. Cette activation est inhibée par des points de contrôle immunitaires, les principaux sont : la protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques CTLA4 et la mort programmée 1 PD1.

CTLA4 est présent dans les cellules T, il antagonise le groupement CD28. Il inhibe en outre l'activité du TCR pour diminuer la sensibilité des lymphocytes T à la présentation de l'antigène.

PD1 quant à lui s'exprime lors de l'activation des cellules T par l'antigène, en effet il est activé par liaison avec ses ligands PDL1 et PDL2 qui sont présents à la surface des cellules présentatrices d'antigènes. PD1 inhibe l'activité des lymphocytes T uniquement en aval de la chaîne. Une fois PD1 activé par liaison avec ses ligands il induit l'inhibition TCR et CD28.

Les cellules cancéreuses, favorisent une évasion de la réponse immunitaire, la ICI vise à déclencher une activité immunitaire renforcée pour induire une réponse immunitaire anti tumorale. La ICI induit une activité accrue des cellules T dans tout l'organisme et favorise les réactions auto immunes, entraînant une exacerbation des processus auto immuns déjà présents chez certains patients ou facilite l'apparition de nouvelles maladies auto immunes dans les organes affectés. Nous qualifions cela d'effets indésirables liés à l'immunité irAE. Les irAE se manifestent généralement au cours de la phase précoce du traitement, c'est-à-dire entre les 12 premières semaines de traitement. Les irAE létaux varient de 0% à 3,2%. Les complications cardiaques sont rares mais présentent le taux de létalité le plus haut. (56)

Cette famille contient 7 molécules mises sur le marché de 2011 à 2018. Elles sont présentées dans le tableau ci-dessous(56).

Tableau 3: Médicaments inhibiteurs du point de contrôle immunitaire

Médicaments	Cible thérapeutique	Indications thérapeutiques
Ipilimumab Yervoy®	CTLA4	Mélanome non résecable ou métastatique chez les patients adultes et juvéniles (≥ 12 ans).
Nivolumab Opdivo®	PD1	Mélanome non résecable ou métastatique en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab.  Mélanome stade III-IV après résection complète comme traitement adjuvant.  NSCLC métastatique réfractaire au CTX à base de platine.  Carcinome à cellules rénales en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab.  Lymphome hodgkinien classique en rechute après HSCT et ≥ 3 lignes de traitement.  HNSCC récidivant ou métastatique avec progression après CTX
Pembrolizumab Keytruda®	PD1	Mélanome non résecable ou métastatique.  CBNPC métastatique avec une expression ou une progression PDL1 élevée après CTX.  HNSCC récidivant ou métastatique avec progression après CTX.  Lymphome hodgkinien classique en rechute.  Carcinome urothélial avancé ou métastatique.  Cancer gastrique local ou métastatique récurrent avec expression de PDL1.  Cancer du col utérin récurrent ou métastatique avec expression et progression de PDL1 après CTX.
Atezolizumab Tecentriq®	PDL1	Carcinome urothélial avancé ou métastatique non adapté à l'expression de CTX et / ou PDL1 et NSCLC métastatique réfractaire au CTX à base de platine.
Avelumab Bavencio®	PDL1	Carcinome métastatique à cellules de Merkel., Carcinome urothélial avancé ou métastatique avec progression après CTX.
Durvalumab Imfinzi®	PDL1	Carcinome urothélial avancé ou métastatique avec progression après CTX. Et NSCLC stade III avec maladie stable ou rémission après CTX et radiothérapie.

*CTX : chimiothérapie, CHC : carcinome hépatocellulaire, HSCT : greffe de cellules souches hématopoïétiques, HNSC : carcinome épidermoïde de la tête et du cou, NSCLC : cancer du poumon non à petites cellules.*

Ces molécules font l'objet d'une utilisation intensive ces dernières années, favorisant l'apparition d'effets indésirables, notamment cardiovasculaires. Parmi les effets indésirables cardiaques recensés nous trouvons la myocardite.

La myocardite représente la forme la plus mortelle d'irAE. Elle se développe au cours de la phase précoce et peut se montrer sous une forme fulminante avec une fonction ventriculaire gauche très diminuée et une instabilité hémodynamique. Elle possède un taux de mortalité de 27% à 46%.<sup>(56)</sup>

Les causes responsables de cette pathologie sont peu claires pour les chercheurs. La myocardite est plus probable chez les patients recevant une bithérapie associant l'Ipilimumab et le Nivolumab. D'autres facteurs prédisposants peuvent être mentionnés tels que le diabète sucré (diabète de type 1 et 2), l'hépatite...

Le principal symptôme est l'essoufflement, avec 50% des patients qui présentent une FEVG < à 50%.<sup>(56)</sup> La troponine est un marqueur valide avec une sensibilité de 94 à 100%.

Un bilan cardiaque est nécessaire pour les patients sous bithérapie au cours de la phase précoce du traitement. « *A tout signe de cardiotoxicité il est recommandé d'arrêter le traitement* »<sup>(56)</sup>. Si la myocardite est avérée, l'arrêt du traitement est obligatoire, avec prise d'immunosuppresseur et de corticoïdes (Prednisone).

Plusieurs rapports ont identifié des événements cardiaques semblables au syndrome de Takotsubo<sup>(56)</sup>, également appelé cardiomyopathie liée au stress, syndrome du ballonnement apical ou syndrome du cœur brisé.

Les études mettent en avant un rôle central d'une forte stimulation sympathique avec des taux sanguins élevés de catécholamines. Les signes cliniques sont proches de ceux d'un infarctus du myocarde : douleur thoracique, allongement du segment ST, taux sanguins élevés de troponine et créatine kinase. L'interruption du traitement est recommandée en cas de syndrome de Takotsubo lié à l'ICI. La prise de corticoïdes à haute dose est privilégiée. Les médicaments allongeant le QT sont à éviter.

Un autre irAE cardiaque peut se produire si s'agit du syndrome coronarien aigu (infarctus du myocarde). Il semblerait que la ICI augmenterait l'inflammation des plaques d'athérosclérose en les déstabilisant et en favorisant leur rupture. Si cela est avéré le traitement doit être interrompu.

Le dernier irAE cardiaque retrouvé est la péricardite. Elle peut apparaître isolée ou liée à une myocardite. Elle possède un taux de mortalité de 21%<sup>(56)</sup>. L'essoufflement et des douleurs péricardiques peuvent être présents. L'interruption du traitement est recommandée, avec prise de corticoïdes et immunosuppresseurs.

#### **VI.2.1.1.9. Les principales interactions médicamenteuses avec les anticancéreux**

Ils sont responsables d'une grande partie de la toxicité cardiaque induite par des médicaments.

Notamment les Anthracyclines, il faut éviter de les associer avec d'autres anticancéreux tels que la Vincristine, la Cyclophosphamide, le Trastuzumab, les Taxanes, d'autres Anthracyclines... car cela majore leurs effets cardiologiques néfastes.

Le Vémurafénib et le Cobimétinib sont utilisés en association dans le traitement du mélanome métastatique muté BRAF600. Cette association est performante d'un point de vue thérapeutique mais engendre plus d'effets indésirables cardiaques. Il est recommandé de les

utiliser avec précaution lors de leur association et de bien suivre le patient par des examens cardiologiques réguliers(9,10).

#### **VI.2.1.1.9.1. Les contre-indications**

- **Les cytotoxiques : Les Anthracyclines, les Taxanes, les Vinca alcaloïdes, les agents alkylants...**

+ Vaccins vivants atténués : contre indiqués jusqu'à 6 mois après arrêt de la chimiothérapie.

+ Millepertuis : il est inducteur enzymatique, il provoque une diminution de la concentration en cytotoxiques et favorise la moindre efficacité du cytotoxique.

- **Les inhibiteurs tyrosines kinases :**

+ Millepertuis : il est inducteur enzymatique, il provoque une diminution de la concentration en cytotoxiques et entraîne une moindre efficacité du cytotoxique.

#### **VI.2.1.1.9.2. Les associations déconseillées**

- **Les cytotoxiques :**

+ Inducteurs enzymatiques : cette association provoque une diminution de la concentration en cytotoxique et expose à un risque de diminution de l'effet thérapeutique du cytotoxique.

+ Inhibiteurs enzymatiques : cette association provoque une augmentation de la concentration en cytotoxique et expose à un risque de surdosage et d'une hausse d'effets indésirables.

- **Trastuzumab :**

+ Inhibiteurs enzymatiques du CYP 3A4 : expose à un risque de surdosage en Trastuzumab et une augmentation des effets indésirables.

- **Les inhibiteurs tyrosines kinases :**

+ Médicaments torsadogènes : éviter l'association.

#### **VI.2.1.1.9.3. Les précautions d'emploi**

- **Les cytotoxiques :**

+ AVK : augmente le risque de thrombose ou d'hémorragie. Contrôler fréquemment l'INR.

- **Les inhibiteurs tyrosines kinases :**

Ponatinib + Digoxine : augmentation de la concentration en Digoxine et majore les troubles cardiaques.

- **Abiratérone :**

+ Bêtabloquants : augmentation de la concentration et des effets indésirables du bêta bloquant.

+ Propafénone : augmentation de la concentration et des effets indésirables de la Propafénone.

+ Flécainide : augmentation de la concentration et des effets indésirables de la Flécainide.

#### **VI.2.1.1.9.4. Les associations à prendre en compte**

- **Les cytotoxiques :**

Doxorubicine + Vérapamil : augmentation de la concentration et toxicité de la Doxorubicine.

Paclitaxel + Clopidogrel : augmentation de la concentration et de la toxicité du Paclitaxel.

- **Les inhibiteurs tyrosines kinases (ITK) : Substrats du CYP3A4**

+ Inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4 : majore la toxicité des substrats.

+ Inhibiteurs de la pompe à protons : diminution de la biodisponibilité des ITK sauf pour le Vandétanib et Imatinib.

#### **VI.2.2. Médicaments responsables de cardiomyopathie hypertrophique**

La cardiomyopathie hypertrophique est principalement une maladie héréditaire. Elle touche le muscle cardiaque, en provoquant un épaississement important du ventricule gauche et du septum. Cette augmentation de masse musculaire cardiaque entraîne une diminution de l'éjection du sang du ventricule gauche vers l'aorte.

La plupart du temps, les sujets sont asymptomatiques. Les signes cliniques sont une dyspnée, des douleurs thoraciques à l'effort ou au repos, des palpitations pouvant aller jusqu'à la syncope et mort subite.

Le Benfluorex (Médiator®) est un médicament qui était indiqué pour réduire le taux de triglycérides notamment chez les sujets diabétiques en surpoids. Il s'agit d'un dérivé amphétaminique appartenant à la famille des fenfluramines. Son métabolite le norfenfluramine est un agoniste des récepteurs sérotoninergiques présents au niveau des valves cardiaques, ce qui peut entraîner leur épaississement. Son large usage détourné comme amaigrissant a conduit à la survenue de plusieurs cas graves de valvulopathies. Il a été retiré du marché en novembre 2009 pour ces effets indésirables cardiaques graves.

La Cisplatine possède une cardiotoxicité chronique qui se manifeste sous la forme d'une cardiomyopathie hypertrophique. Celle-ci se manifeste 10 à 20 ans après l'administration du produit. Il faut rester vigilant au cours du traitement et même après l'arrêt de celui-ci.

Comme nous venons de le voir, les médicaments sont responsables d'un grand nombre d'effets indésirables. Ces effets peuvent être majorés si certains médicaments sont associés ensemble. L'un des principaux rôles du pharmacien d'officine est d'identifier les interactions présentes sur l'ordonnance avant de délivrer les médicaments. Pour lutter contre ses interactions médicamenteuses, il possède diverses aides. Nous allons les aborder dans la partie suivante.

## VII. Application à l'officine

### VII.1. Les sources d'informations à l'officine

Durant l'exercice de son métier, le pharmacien d'officine, est confronté à diverses situations d'interactions médicamenteuses, de nouvelles molécules, d'effets indésirables, de situations nouvelles. Il peut toutefois s'appuyer sur des sites internet, des ouvrages, des fiches de synthèse sur certaines molécules innovantes ou le recours à des professionnels spécialisés dans la iatrogénie médicamenteuse (CRPV).

#### VII.1.1. Les interactions

##### VII.1.1.1. Quatre niveaux

Les interactions sont définies en quatre types :

Tableau 4: Les quatre types d'interactions

CONTRE INDICATION : CI	La contre-indication revêt un caractère absolu. Le médecin ne doit pas prescrire et le pharmacien ne doit pas délivrer.
ASSOCIATION DECONSEILLEE : ASDEC	L'association déconseillée doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque. Elle impose une surveillance étroite du patient.
PRECAUTION D'EMPLOI : PE	L'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement.
ASSOCIATION A PRENDRE EN COMPTE : APEC	Le risque d'interaction médicamenteuse existe mais il correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Aucune recommandation pratique ne peut être proposée.

##### VII.1.1.2. Thesaurus

L'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) met à disposition des professionnels de santé tous les ans un document qui regroupe l'ensemble des interactions médicamenteuses cliniquement significatives. La dernière mise à jour date du 18 mars 2021(10). Nous pouvons retrouver le lien directement sur le site de l'ANSM <https://ansm.sante.fr/> dans l'onglet documents de références puis dans référentiels et listes.





Figure 48: Site de l'ANSM

Les interactions sont définies soit directement par le nom d'une substance active ou soit par classe thérapeutique ou groupe de médicaments à risque (ex : torsadogènes) avec le nom des molécules incriminées dans la zone grisée.

La première source d'interaction apparait dans la zone grisée et les autres molécules en interactions sont déclinées dessous, précédées d'un signe +.

<b>ALPRAZOLAM</b>		
Voir aussi : benzodiazépines et apparentés - médicaments sédatifs		
<b>+ INHIBITEURS PUISSANTS DU CYP3A4</b>		
	Possible augmentation de l'effet sédatif de l'alprazolam.	<b>A prendre en compte</b>
<b>ALUMINIUM (SELS)</b>		
(gel d'hydroxyde d'aluminium et de carbonate de magnésium codésèches, hydrotalcite, magaldrate)		
<b>+ CITRATES</b>		
	Risque de facilitation du passage systémique de l'aluminium, notamment en cas de fonction rénale altérée.	<b>Précaution d'emploi</b> Prendre les topiques gastro-intestinaux à base d'aluminium à distance des citrates (plus de 2 heures si possible), y compris les citrates naturels (jus d'agrumes).
<b>AMBRISENTAN</b>		
<b>+ CICLOSPORINE</b>		
	Doublement des concentrations d'ambrisentan, avec majoration de l'effet vasodilatateur (céphalées).	<b>A prendre en compte</b>
<b>AMINOSIDES</b>		
(amikacine, gentamicine, isepamicine, netilmicine, streptomycine, tobramycine)		
<b>+ AUTRES AMINOSIDES</b>		
	Risque accru de néphrotoxicité et d'ototoxicité (l'ototoxicité est cumulative en cas d'administrations successives).	<b>CI - APEC</b> Contre-indication : - en cas d'administration simultanée  <b>A prendre en compte :</b> - en cas d'administrations successives
<b>+ AMPHOTERICINE B</b>		
	Avec l'amphotéricine B administrée par voie IV : risque accru de néphrotoxicité.	<b>A prendre en compte</b>
<b>+ ATALUREN</b>		
	Risque de potentialisation de la toxicité rénale de l'aminoside.	<b>CONTRE-INDICATION</b>
<b>+</b>		

Figure 49: Extrait du Thésaurus

Ces interactions peuvent apparaître plusieurs fois, selon que la recherche concerne l'une ou l'autre des molécules ou que la molécule appartient à un groupe à risque. Les substances ou classes thérapeutiques sont classées par ordre alphabétique.

Deux index accompagnent le Thésaurus. L'index de l'ensemble des substances(57) citées dans le Thésaurus et un autre des classes pharmaco-thérapeutiques(58) présentes dans l'ouvrage.

### VII.1.1.3. Tableaux inducteurs/inhibiteurs enzymatiques du HUG

Cet outil est réalisé par les Hôpitaux universitaires de Genève (59).

Au niveau hépatique les médicaments sont métabolisés par des enzymes et plus particulièrement par les cytochromes P450 (CYP450). Cette famille contient de nombreux cytochromes qui interviennent plus ou moins selon les médicaments donnés. Le premier tableau donne les substrats c'est-à-dire diverses molécules médicamenteuses et en face les différents cytochromes.

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
acénocoumarol									

Figure 50 : Extrait du tableau des substrats des CYP

Par exemple, dans ce cas pour l'Acénocoumarol, le tableau nous indique que cette molécule est un substrat (*cf. annexe 2*) majeur du CYP 2C9 et un substrat mineur des CYP 1A2 et 2C19.

Les deux autres tableaux contiennent pour l'un les inducteurs enzymatiques et pour l'autre les inhibiteurs enzymatiques et pour chaque molécule, nous retrouvons sur quelles enzymes elles agissent.

Les inducteurs enzymatiques (*cf. annexe 3*) vont augmenter la production des enzymes d'élimination du médicament (c'est-à-dire ils augmentent la production des CYP) ce qui induit une dégradation et élimination plus rapide du médicament. L'effet thérapeutique sera donc diminué. L'effet d'induction est plus long à se mettre en place car il nécessite le temps de synthèse de nouvelles enzymes et réciproquement lors de l'arrêt du traitement l'effet inducteur peut persister jusqu'à dégradation totale du surplus des enzymes.

A l'inverse les inhibiteurs enzymatiques (*cf. annexe 4*) vont bloquer la synthèse des enzymes de dégradation (CYP) ce qui induit une prolongation de l'effet thérapeutique par diminution de l'élimination de la molécule.

Dans notre exemple précédant notre patient prend de l'Acénocoumarol et de l'Amiodarone. L'Amiodarone est un inhibiteur enzymatique puissant des CYP 2C9, 2D6, 3A4. Comme vu précédemment l'Acénocoumarol est un substrat majeur du CYP 2C9. Dans ce cas, il va falloir diminuer le dosage de l'Acénocoumarol pour éviter le surdosage par effet inhibiteur de l'Amiodarone. En plus, le contrôle de l'INR se fera de manière plus rapprochée afin de mieux surveiller les effets.

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
acide fusidique									
acide valproïque									
amiodarone									

Figure 51: Extrait du tableau des inducteurs enzymatiques

Il existe de nombreux inhibiteurs et inducteurs enzymatiques parmi les médicaments. Lors de la délivrance, le pharmacien doit s'assurer que l'ordonnance ne présente pas d'inhibiteurs/inducteurs enzymatiques ou que si celle-ci en contient les posologies ont bien été adaptées.

Le pharmacien peut se référer aux tableaux (*annexes 2,3 et 4*) pour s'aider. De nombreuses interactions existent et elles peuvent se révéler dangereuses dans certaines situations. Notamment avec les anticancéreux, beaucoup d'entre eux sont substrats de certains CYP, il est impératif lors de la délivrance de l'ordonnance de vérifier la présence ou non d'inducteurs/d'inhibiteurs enzymatiques.

#### Les inhibiteurs enzymatiques incontournables :

- Les antibiotiques : les macrolides (Clarithromycine, Erythromycine, Roxithromycine), les cyclines (Doxycycline), les quinolones (Ciprofloxacine, Norfloxacine), l'Acide fusidique, Sulfaméthoxazole, Triméthoprim, Métronidazole
- Les inhibiteurs de la pompe à protons : Ésoméprazole, Lansoprazole, Oméprazole.
- Antifongiques imidazolés : Fluconazole, Itraconazole, Kétoconazole, Miconazole, Posaconazole.
- Antidépresseurs : Citalopram, Duloxétine, Fluoxétine, Paroxétine, Sertraline, Venlafaxine.
- Sphère cardiaque : Amiodarone, Clopidogrel, Diltiazem, Dronédarone, Irbesartan, Losartan, Vérapamil...
- Immunosuppresseurs : Ciclosporine
- Autres : Chloroquine, Gemfibrozil, Quétiapine, Risperidone, la réglisse...

#### Les inducteurs enzymatiques incontournables :

- Antiépileptiques : Carbamazépine, Phénytoïne, Phénobarbital.
- Antibiotiques et antiviraux : Rifampicine, Rifabutine, Ritonavir, Elvitégravir...
- Anticancéreux : Cyclophosphamide, Vinblastine, Enzalutamide.
- Autres : éthanol, millepertuis, tabac, aliments (chou, brocolis) ....

### **VII.1.2. Rohlim : Réseau d'oncologie et d'hématologie du Limousin**

À l'initiative des pharmaciens et des oncologues du CHU, des fiches conseils sur les anticancéreux oraux ont été réalisées. Deux fiches existent, une destinée aux patients et une autre aux professionnels de santé.

Pour les retrouver il faut se rendre directement sur le site internet Rohlim <http://m.rohlim.fr/professionnels-de-sante/fiches-conseils/fiches-conseils-medicaments-anticancereux-oraux>. Les molécules sont classées soit par DCI (dénomination commune internationale) soit par nom de médicament. Elles sont classées par ordre alphabétique. Les fiches sont disponibles en feuille A4 ou sous forme d'un livret.

La fiche patient (cf. *annexe 5*), se compose de quatre volets. Un premier, cible des informations concernant l'anticancéreux (nom du médicament, sa forme, son dosage, le tampon de la pharmacie), une deuxième présente des conseils communs à tous les anticancéreux. Un troisième volet contient des conseils plus spécifiques au traitement donné et une quatrième page avec les effets indésirables les plus fréquents avec ce traitement ainsi que des conseils spécifiques à chaque effet indésirable.

Le pharmacien d'officine peut remettre ce livret à son patient lors de la première prescription de l'anticancéreux.

La fiche destinée aux professionnels de santé (cf.annexe 6), se concentre davantage sur les effets indésirables et les interactions médicamenteuses.

Elle se compose également de quatre volets, le premier centré sur la molécule et sa galénique. Le deuxième sur la classe pharmacologique du médicament, sa posologie, les indications thérapeutiques et le mode de prise.

La troisième page se concentre sur les interactions en général, médicamenteuses, alimentaires ou maladies. Le quatrième volet concerne les effets indésirables fréquents au cours de ce traitement ainsi que des conseils pour chaque effet.

Cette fiche destinée aux professionnels de santé pour compléter leurs acquis et s'informer plus en détails sur une molécule donnée permet de mieux conseiller le patient.

### VII.1.3. Crediblemeds



Figure 52: Site Crediblemeds

Le site Crediblemeds est un site internet qui permet de savoir si une molécule allonge l'intervalle QT (accès sans aucune inscription) et permet également d'accéder à la liste des molécules allongeant l'intervalle QT. Pour ce dernier point, il est obligatoire d'avoir un compte (inscription gratuite).

Pour retrouver ce site, il suffit de taper l'adresse suivante :

<https://www.crediblemeds.org/>

Il classe les risques selon différents degrés à l'aide des pictogrammes suivants :





-  **Risque connu de TdP** - Ces médicaments prolongent l'intervalle QT **ET** sont clairement associés à un risque connu de TdP, même lorsqu'ils sont pris selon les recommandations.
-  **Risque possible de TdP** - Ces médicaments peuvent provoquer un allongement de l'intervalle QT **MAIS** il manque actuellement des preuves d'un risque de TdP lorsqu'ils sont pris comme recommandé.
-  **Risque conditionnel de TdP** - Ces médicaments sont associés à la TdP **MAIS** seulement dans certaines conditions de leur utilisation (par exemple, dose excessive, chez les patients souffrant d'affections telles que l'hypokaliémie, ou lorsqu'ils sont pris avec des médicaments en interaction) **OU** en créant des conditions qui facilitent ou induisent la TdP (par ex. en inhibant le métabolisme d'un médicament prolongeant l'intervalle QT ou en provoquant une perturbation électrolytique qui induit la TdP).
-  **Médicaments à éviter dans le syndrome du QT long congénital (cLQTS)** - Ces médicaments présentent un risque élevé de TdP pour les patients atteints de cLQTS et comprennent tous ceux des trois catégories ci-dessus (KR, PR et CR) **PLUS** des médicaments supplémentaires qui ne prolongent pas l'intervalle QT en soi mais qui présentent un risque spécial (RS) en raison de leurs autres actions.

Figure 53: Les différents pictogrammes du Crediblemeds

Après inscription, nous pouvons accéder à la liste complète des molécules connues pour allonger l'intervalle QT. Les molécules sont classées par ordre alphabétique, il est mentionné leur DCI, nom commercial, leur classe thérapeutique, leur indication thérapeutique, ainsi que leur effet sur l'intervalle QT.

Nom générique	Noms de marque (liste partielle)	Classe de drogue	Usage thérapeutique	Recherche PubMed	Catégorie de risque
Abarelix <i>(uniquement sur le marché non américain)</i>	Plénaxis	Antagoniste de la GnRH	Cancer (prostate)	LIEN	 
Abiraténone	Zytiga, Abiratas, Abretone, Abirapro	Anti-androgène	Cancer (prostate)	LIEN	 
Aclarubicine <i>(uniquement sur le marché non américain)</i>	Aclacin, Aclacinomycine, Aclacinon, Aclaplastin, Jaclacin	Anti-cancer	Cancer	LIEN	 
Albuterol (salbutamol)	Proventil, Ventolin, Ventolin-HFA, Accuneb, Combivent, Vospire-ER, ProAir HFA, Duoneb	Bronchodilatateur	Asthme	LIEN	
Alfuzosine	Uroxatral	Bloqueur adrénergique alpha-1	Hyperplasie bénigne de la prostate	LIEN	 
Alimemazine (Trimeprazine) <i>(uniquement sur le marché non américain)</i>	Nedeltran, Panectyl, Repeltin, Therafene, Theraligene, Theralen, Theralene, Vallergan, Vanectyl, Temaril	Antihistamine	Allergie	LIEN	 
Amantadine	Symmetrel, Symadine	Antiviral	Infection virale (grippe), maladie de Parkinson	LIEN	 
Amiodarone	Cordarone, Pacerone, Nexterone	Antiarythmique	Arythmie	LIEN	 
Amisulpride	Barhemsys, Solian, Supitac, Soltus, Amitrex, Amazeo	Antémétique, antipsychotique	Nausées et vomissements postopératoires	LIEN	 
Amitriptyline	Elavil (arrêté le 6/13), Tryptomer, Tryptizol, Laroxyl, Saroten, Sarotex Lentizol, Endep	Antidépresseur, tricyclique	Dépression	LIEN	 

Figure 54: Extrait de la liste des médicaments allongeant l'intervalle QT présente sur Crediblemeds

Pour chaque médicament, un ou plusieurs pictogrammes sont présents, informant ainsi sur la catégorie du risque.

#### VII.1.4. Le CRPV : Centre régional de pharmacovigilance

La pharmacovigilance en France est constituée de 31 centres régionaux (CRPV). Ces centres peuvent être contactés pour une information sur un médicament, une aide au diagnostic de l'iatrogénie, pour le risque d'interaction médicamenteuse, une aide en fonction des pathologies associées, pour suspicion d'effet indésirable ou pour déclarer un effet indésirable suspecté d'être dû à la prise d'un médicament.

Au niveau régional, les CRPV recueillent les déclarations d'effets indésirables et les analysent au cas par cas. Une méthode d'imputabilité est utilisée. La chronologie et la sémiologie sont très importantes pour évaluer l'imputabilité ou non du médicament dans l'effet indésirable rapporté.

Au niveau national, les comités scientifiques de pharmacovigilance (CSP) (expertise et signal) auxquels participent les CRPV centralisent et évaluent l'ensemble des informations sur le risque médicamenteux et permettent à l'ANSM de prendre des mesures pour informer les professionnels et la population sur le risque de survenue d'effets indésirables pour un

médicament donné. D'autres mesures de réduction ou de prévention du risque peuvent aussi être mises en place.

La pharmacovigilance s'exerce pour les médicaments possédant une AMM, ceux avec une ATU, les médicaments homéopathiques, les médicaments traditionnels à base de plantes, pour les allergènes préparés spécialement pour un seul individu et autres produits mentionnés dans la loi.

Les CRPV permettent une meilleure accessibilité et une meilleure prise en charge au niveau régional. Il est possible de contacter son CRPV par téléphone, mail, courrier.

Le RFCRPV (Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance) met à disposition des patients et des professionnels des fiches d'informations sur certains médicaments, les interactions médicamenteuses, des conseils en cas d'oubli de prise *etc.*

De plus nous pouvons y retrouver des sujets d'actualités traités ou des nouveautés concernant des études récentes menées sur certains médicaments.

Des bulletins d'informations sont régulièrement publiés dans chaque région sur des sujets divers.

## VII.2. La déclaration de pharmacovigilance

Le pharmacien est dans l'obligation de déclarer tout effet indésirable dont il a connaissance. Pour cela il peut le déclarer directement en ligne sur le site du CRPV dont il dépend, téléphoner à son CRPV récupérer un dossier papier (également à télécharger sur le site CRPV) pour l'envoyer par fax, mail ou courrier. Il peut aussi faire la déclaration sur le portail de déclaration des événements indésirables. Cette déclaration sera transmise au CRPV dont il dépend.

[https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig\\_ihm\\_utilisateurs/index.html#/accueil](https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil)

Les données fournies du patient seront anonymisées. Toute personne (patient, professionnels de santé...) peut déclarer un effet indésirable.

La première partie concerne des informations sur le patient qui présente l'effet indésirable.

<b>Patient traité</b> Nom (3 premières lettres) [ ][ ][ ] Prénom (première lettre) [ ] Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Poids [ ] kg Taille [ ] m	<b>Date de Naissance</b> Jour mois année Age [ ] ans	<i>Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus :</i> <input type="checkbox"/> par le nouveau-né <input type="checkbox"/> directement <input type="checkbox"/> via l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du [ ] trimestre(s) <i>ou</i> <i>si disponible, indiquer la date des dernières règles</i> <input type="checkbox"/> par le père	Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)
<b>Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable</b>			

Figure 55: Première partie de la déclaration de pharmacovigilance

	Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication <small>Préciser si ATU ou RTU le cas échéant</small>
1		▼				
2		▼				
3		▼				
4		▼				
5		▼				

Figure 56: Deuxième partie de la déclaration de pharmacovigilance

Une deuxième partie concerne le ou les médicaments responsables de l'effet indésirable. Il faut renseigner le nom du médicament, la voie d'administration ainsi que la posologie, les dates de début et de fin d'utilisation et l'indication thérapeutique. Un autre volet intervient si jamais il s'agit d'un produit dérivé du sang, un vaccin ou un produit sanguin labile. Il sera demandé de renseigner le numéro de lot, le service hospitalier dans lequel le produit a été administré ainsi que la pharmacie qui a délivré le produit.

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple <b>médicament dérivé du sang ou vaccin</b> , indiquer leurs numéros de lot	
Service hospitalier dans lequel le produit a été administré	Pharmacie qui a délivré le produit
En cas d'administration associée de <b>produits sanguins labiles</b> préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot	
Déclaration d'hémovigilance : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	

Figure 57: Partie de la déclaration dédiée au médicaments dérivés du sang ou labiles

La partie suivante fait référence à l'effet indésirable. La durée de celui-ci, sa gravité et son évolution.

Effet	Gravité	Evolution
Département de survenue <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation	<input type="checkbox"/> Guérison
Date de survenue	<input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente	<input type="checkbox"/> sans séquelle
Jour mois année	<input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital	<input type="checkbox"/> avec séquelles
Durée de l'effet <input type="text"/> ans	<input type="checkbox"/> Décès	<input type="checkbox"/> en cours
Nature et description de l'effet : <i>Utiliser le cadre ci-après</i>	<input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale	<input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli
	<input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave	<input type="checkbox"/> Décès
	<input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> dû à l'effet
		<input type="checkbox"/> auquel l'effet a pu contribuer
		<input type="checkbox"/> sans rapport avec l'effet
		<input type="checkbox"/> Inconnue

Figure 58: Troisième partie de la déclaration de pharmacovigilance concernant l'effet, sa gravité et son évolution

La dernière partie concerne la description de l'effet indésirable. Il est demandé de bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles.

Description de l'effet indésirable
<p><b>Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)</li> <li>- s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)</li> <li>- si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.</li> </ul> <p>Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examen biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)</p> <p>Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).</p>

Figure 59: Quatrième partie de la déclaration de pharmacovigilance dédiée à la description en détail de l'effet indésirable



Une dernière partie sera consacrée à un cas concret et actuel de pharmacovigilance.

### **VII.3. Pharmacovigilance des médicaments cardiotoxiques : Illustration d'actualité avec l'Hydroxychloroquine, l'Azithromycine et la COVID 19.**

La COVID-19, est un virus de la famille des coronavirus, il est apparu sur le territoire français fin année 2019 et début année 2020. Il est responsable d'un grand nombre de décès. Dans l'urgence de nombreux médicaments déjà présents sur le marché ont été testés pour le traitement de ce virus. Parmi ces traitements nous retrouvons l'Hydroxychloroquine (Plaquenil®) et l'Azithromycine (Zithromax®) parfois proposées en association.

À ce jour ces médicaments n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans le traitement de la COVID-19, en revanche leur cardiotoxicité est bien démontrée.

#### **VII.3.1. Quelques éléments de chronologie**

La Chloroquine et l'Hydroxychloroquine sont deux médicaments commercialisés en France depuis plusieurs décennies et connus pour leurs propriétés anti malariques. La Chloroquine constitue toujours un médicament essentiel dans la prévention et le traitement du paludisme.

L'Hydroxychloroquine est une molécule dérivée de la Chloroquine par hydroxylation. Leur structure étant relativement proche, elles présentent des propriétés communes. Cependant, l'Hydroxychloroquine ne possède pas d'indication dans le traitement du paludisme en France mais est utilisé depuis de nombreuses années dans le traitement de certaines pathologies auto-immunes(60).

Ces deux médicaments sont disponibles en France uniquement sur prescription médicale (Liste II). Cette inscription sur liste II remonte à décembre 2019 et fait suite à la mise en évidence de son potentiel génotoxique *in vitro* et *in vivo* et du risque de son utilisation au cours de la grossesse(61).

L'Azithromycine, est un antibiotique de la famille des macrolides. Il est utilisé dans le traitement des angines documentées à streptocoque A, surinfections des bronchites aiguës, exacerbations des bronchiques chroniques et dans les infections stomatologiques. Son AMM remonte à 1997 pour la spécialité Azadose® et 1999 pour le Zithromax®. L'azythromycine est sur liste I. Comme la plupart des macrolides, l'Azithromycine est un inhibiteur enzymatique. Il faut donc être très vigilant aux associations médicamenteuses.

#### **VII.3.2. Contexte d'utilisation dans la COVID-19**

En Janvier 2020, l'OMS n'avait pas identifié la Chloroquine ou l'Hydroxychloroquine comme candidat potentiel pour la mise en œuvre d'essais cliniques dans la maladie du COVID-19. En Février- Mars 2020 des données pharmacodynamiques sont publiées en faveur d'une activité antivirale sur le SARS-CoV 2 de la Chloroquine/ Hydroxychloroquine. Des données favorables avec la Chloroquine sur 100 patients chinois sont annoncées par le biais d'une communication mais sans faire l'objet d'une publication des données cliniques détaillées d'une efficacité et de sécurité.

Des études cliniques ont été mises en place au niveau mondial (incluant la France) dans le contexte de l'urgence sanitaire de la pandémie en énonçant dans les éléments de rationnel ces travaux ainsi que les données exploratoires issues d'une étude clinique de faible effectif



promue par l'IHU de Marseille. L'Hydroxychloroquine a fait l'objet d'études cliniques seule ou en association avec l'Azithromycine.

Le HCSP a évalué les données concernant l'utilisation de ces molécules dans la COVID-19 et conclut dans son rapport du 23 juillet 2020 mis en ligne en août 2020 que « *l'Hydroxychloroquine, associée ou non à l'Azithromycine a fait l'objet de nombreuses études et publications. Malheureusement, aucune de ces études n'avait une méthodologie suffisamment robuste pour permettre de statuer sur l'intérêt de ce médicament, que ce soit en curatif ou en préventif.* »

Cette position du HCSP sur l'Hydroxychloroquine était en phase avec plusieurs autres recommandations thérapeutiques internationales citées dans son rapport.

A la date du 19 octobre 2020, il n'y avait toujours pas de données démontrant un intérêt de ces molécules seules ou associées pour la réduction de la mortalité à 28 jours, de la diminution de l'aggravation de la maladie, ni à une amélioration des symptômes.

Les données disponibles suggèrent également que la Chloroquine ou l'Hydroxychloroquine utilisées en association avec l'Azithromycine ne sont pas cliniquement efficaces pour prévenir l'infection chez les sujets à risque(62).

Certains médecins ont défendu dès les premières études leur utilisation en France et ont prescrit ces molécules à leurs patients. Si certaines prescriptions s'inscrivaient dans le cadre d'essais cliniques, d'autres s'apparentaient à du hors AMM voire des essais cliniques "sauvages" et ce, malgré des preuves croissantes de l'inefficacité de ces molécules dans le traitement ou la prévention de la COVID19.

### **VII.3.3. Des risques cardiaques connus et confirmés**

#### **VII.3.3.1. Mise en garde du réseau des CRPV dès le 22 mars 2020**

Le réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance (RFCRPV) a mis en garde dès le 22 mars 2020, des risques cardiaques encourus par l'utilisation de ces deux molécules. Sur leur bulletin, ils rappellent que l'Hydroxychloroquine et la Chloroquine sont deux molécules responsables d'allongement de l'intervalle QT et que leur toxicité est dose dépendante. Ils mentionnent également les interactions médicamenteuses importantes et des conseils concernant la surveillance de la fonction cardiaque.

#### **VII.3.3.2. Mise en place d'un suivi de pharmacovigilance des médicaments chez les patients atteints du COVID-19**

En collaboration avec le réseau national des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), l'agence nationale de santé et de sécurité du médicament (ANSM) a mis en place une surveillance continue des effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments chez les patients atteints du COVID-19, en particulier lorsqu'ils sont utilisés en dehors des essais cliniques. Plusieurs médicaments, dont l'Hydroxychloroquine ont fait l'objet de ce suivi.

Le centre de pharmacovigilance de Dijon est en charge depuis le 27 mars 2020 d'une enquête générale qui recense l'ensemble des effets indésirables déclarés dans la base nationale de pharmacovigilance en lien avec des médicaments utilisés chez des patients pris en charge pour une infection. Une étude a également été réalisée par le centre de pharmacovigilance de Nice portant spécifiquement sur les effets cardiovasculaires de ces traitements(63).

### VII.3.3.3. Résultats des enquêtes

#### VII.3.3.3.1. Données du CRPV de Besançon

Au 30 novembre 2020, 1244 cas d'effets indésirables chez des patients atteints du COVID-19 ont été inclus. Ces cas étaient quasi exclusivement signalés par des professionnels de santé (98,8%).

Parmi les 1244 cas inclus, 1062 cas concernent des effets indésirables survenus entre Janvier et Juin 2020 (période 1) et 182 cas des effets indésirables survenus depuis Juillet 2020 (période 2).

Les résultats diffèrent selon la période considérée. Comme le montre la figure ci-dessous, plus de la moitié des cas de la 1<sup>ère</sup> période implique l'Hydroxychloroquine seule ou en association. De façon générale la Chloroquine est beaucoup moins retrouvée dans les déclarations de pharmacovigilance et ce probablement en lien avec une moindre utilisation(64).

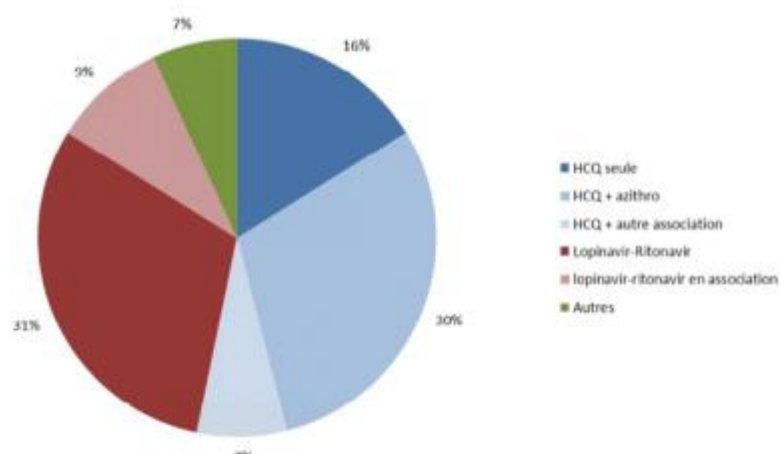


Figure 60 : Répartition des principaux médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 responsables d'effets indésirables au cours de la période 1

A l'inverse, elle ne représente plus que 14% des cas pour la 2<sup>ème</sup> période. Cette baisse d'effets indésirables est certainement due à une moindre utilisation de l'Hydroxychloroquine en période 2(64).

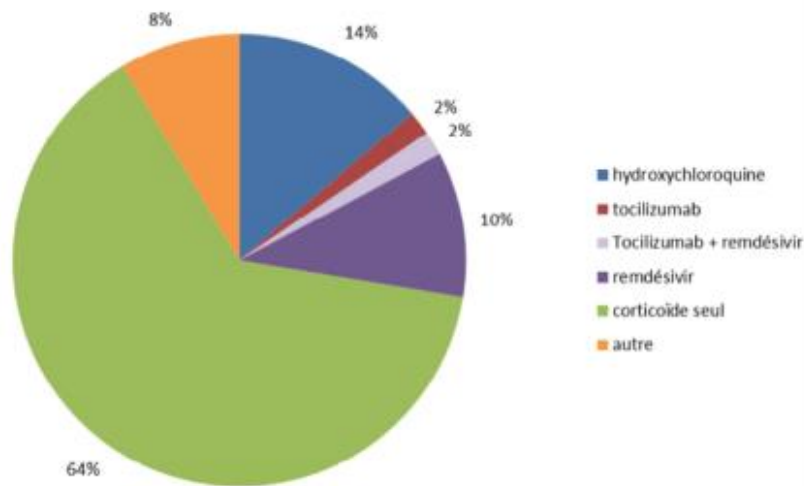


Figure 61 : Répartition des principaux médicaments utilisés dans le traitement de la COVID-19 responsables d'effets indésirables au cours de la période 2

Concernant leur profil de toxicité, pour l'Hydroxychloroquine de nombreux effets indésirables sont mentionnés (*cf tableau ci-dessous*) mais les effets indésirables cardiaques sont de loin les plus importants. Pour la Chloroquine, les seuls et rares effets indésirables rapportés sont des cas de toxicité cardiaque(64).

Type d'effet indésirable (plusieurs possibles par cas)	Période 1	Période 2
Atteintes cardiaques	175	1
Atteintes hépatiques	32	0
Atteintes digestives	24	1
Atteintes cutanées	20	4
Atteintes hématologiques	9	2
Atteintes oculaires	5	0
Troubles de la glycémie	5	0
Troubles de la kaliémie	4	0
Atteintes neurologiques	4	1
Embolie pulmonaire	1	0
Acouphène	1	0
choc septique	1	0
trouble psychiatrique	1	0
Atteinte rénale	1	0
Oppression thoracique	1	0
anomalie congénitale	1	0
Surdosage sans effet indésirable	1	0

Figure 62 : Types d'effets indésirables provoqués par l'Hydroxychloroquine

### VII.3.3.3.2. Données du CRPV de Nice

Au 1<sup>er</sup> décembre 2020, 207 cas de toxicité cardiaque ont été signalés sur une période de 251 jours, depuis le 27 mars 2020, associés au traitement du COVID-19. La majorité des cas (plus de 8 cas sur 10) sont relatifs à l'Hydroxychloroquine, seule ou associée à l'Azithromycine. Les cas notifiés comprennent 4 morts soudaines ou inexplicables, 6 arrêts cardiaques, 52 troubles du rythme ou de la conduction, 137 prolongations de l'intervalle QTc, dont plus de la moitié préoccupants, 2 cas d'insuffisance cardiaque et 6 cas de troubles cardiaques divers(65).

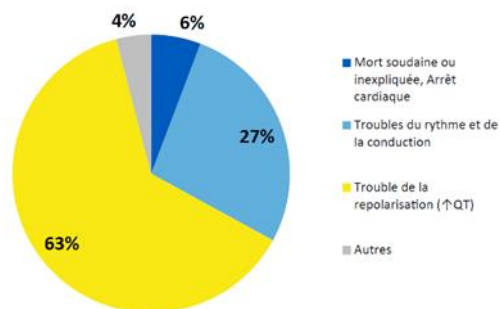


Figure 63 : Profil de toxicité cardiaque de l'Hydroxychloroquine au 1<sup>er</sup> décembre 2020

### VII.3.3.3.3. Balance bénéfice risque

Pour déterminer si un médicament a sa place dans une stratégie thérapeutique, on utilise la notion de balance bénéfice/ risque, c'est la comparaison des risques d'un traitement avec ses éventuels bénéfices.

En effet, chaque médicament va présenter des risques pour la santé de l'individu. Le choix d'administrer ou non le médicament doit se faire en mettant en balance les bénéfices espérés et les risques encourus. Si les risques sont supérieurs aux bénéfices, la prise du médicament se révèle dangereuse et présente peu ou pas d'intérêt d'un point de vue thérapeutique par rapport aux risques auxquels elle expose l'individu.

À ce jour, il est démontré que l'Hydroxychloroquine n'a pas d'efficacité dans le traitement du COVID-19 seule ou en association avec l'Azithromycine. En revanche, elle est responsable de nombreux effets cardiotoxiques notamment des allongements de l'intervalle QT, des troubles de la conduction, de la bradycardie sinusale et de mort soudaine et inexplicable.

En somme démontre ses effets indésirables au regard de l'absence de bénéfices dans le cadre de la COVID-19 ne sont pas acceptables. Son utilisation ne peut être recommandée.

## Conclusion

---

Le cœur est un organe vital à l'homme mais celui-ci est sensible et soumis à diverses agressions.

De nombreux troubles cardiaques existent notamment des troubles fonctionnels *versus* lésionnels. Dans ces grandes catégories de troubles nous retrouvons réciproquement un effet stabilisant de membrane, un allongement de l'intervalle QT, un effet torsadogène et des atteintes lésionnelles du cœur qui auront un impact sur son rôle physiologique.

Les médicaments possèdent un effet thérapeutique mais peuvent être également à l'origine d'effets indésirables plus ou moins graves.

Les médicaments responsables de cardiotoxicité ne sont pas forcément ceux de la sphère cardiaque. De nombreux médicaments présents sur le marché peuvent entraîner une cardiotoxicité aiguë, chronique, réversible ou encore irréversible. Cette cardiotoxicité peut être présente seule ou majorée par l'addition de médicaments cardiotoxiques chez un même patient.

Le pharmacien d'officine dispose d'un rôle important dans le contrôle des interactions médicamenteuses. Il se doit de vérifier que chaque médicament est bien adapté au profil de son patient mais également qu'aucune interaction médicamenteuse grave ne figure sur l'ordonnance. Le pharmacien d'officine est le dernier maillon de la chaîne de santé avant que le patient ne prenne son traitement, son rôle est donc très important.

La pandémie du COVID-19 plonge le monde face à une situation des plus inhabituelle. De nombreux traitements sont essayés mais aucun n'est réellement fondés sur des essais cliniques avérés. L'usage des médicaments hors AMM expose les patients à de hauts risques.

Le pharmacien possède une place bien particulière dans cette crise mondiale, il est le professionnel de santé le plus accessible par les patients. Lors de la délivrance le pharmacien se doit de mesurer le rapport bénéfice/risque pour chaque médicament en fonction du profil du patient associé. Il peut s'il juge le risque trop important refuser la délivrance.

Une prescription hors AMM présente un risque accru qui implique de la part du pharmacien une vigilance renforcée lors de son analyse pharmaceutique. Ces demandes doivent être analysées au cas par cas et un contact avec le prescripteur est fortement conseillé. Si l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser la dispensation tout en informant immédiatement le prescripteur de son refus et en le mentionnant sur l'ordonnance (article. R 4235-61 CSP).

Dans notre cas la cardiotoxicité de l'hydroxychloroquine est acceptable dans le cadre de maladies auto-immunes car son efficacité a été démontrée dans cette indication-là. En revanche elle n'a pas sa place dans le traitement de la COVID-19 ou le risque est supérieur au bénéfice.

## Références bibliographiques

---

1. Lacour B, Belon J-P. Physiologie du système cardiaque. In: Physiologie humaine. Elsevier Masson. 2016. p. 497.
2. N.Marieb E, Hoehn K. Le système cardiovasculaire. In: Anatomie et physiologie humaines. Pearson. 2015. p. 1308.
3. INHALO. Position des électrodes [Internet]. Assistant INHALO. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.inhalotherapie.com/apprendre/electrocardiographie/position-des-electrodes/>
4. Brasse C, Letocart P, Rodriguez P, Tabarly J, Ena S, Delahaye A. L'effet stabilisant de membrane : quelles conséquences et quels traitements ? 2008;14.
5. Taboulet P. Intervalle QT. 2. QT corrigé (QTc) [Internet]. e-cardiogram. 2019 [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cardiogram.com/intervalle-qt-3a-qt-corrige-qt-c/>
6. Taboulet P. Torsade de pointes [Internet]. e-cardiogram. 2019 [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cardiogram.com/torsades-de-pointes/>
7. Hékimian G, Franchineau G, Bréchet N, Schmidt M, Nieszkowska A, Besset S, et al. Diagnostic et prise en charge des myocardites. Médecine Intensive Réanimation [Internet]. 31 mars 2017 [cité 1 nov 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s13546-017-1273-4>
8. Mégarbane B, Deye N, Baud FJ. Assistance circulatoire périphérique au cours des intoxications aiguës par cardiotropes. Réanimation. juill 2009;18(5):428-38.
9. Vidal. VIDAL, la base de référence sur les médicaments [Internet]. VIDAL. [cité 31 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
10. ANSM. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2019;249.
11. Taboulet P. Amiodarone [Internet]. e-cardiogram. 2019 [cité 2 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cardiogram.com/amiodarone/>
12. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - AMIODARONE BIOGARAN 200 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2020 [cité 2 nov 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67745624&typedoc=R>
13. ANSM. La dompéridone (Motilium et génériques) ne doit plus être utilisée chez l'enfant de moins de 12 ans - Point d'information - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. 2019 [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/La-domperidone-Motilium-et-generiques-ne-doit-plus-etre-utilisee-chez-l-enfant-de-moins-de-12-ans-Point-d-information>
14. HAS. Médicaments antiémétiques dans le traitement symptomatique des nausées et vomissements [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2019 [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2966830/fr/medicaments-antiemetiques-dans-le-traitement-symptomatique-des-nausees-et-vomissements](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2966830/fr/medicaments-antiemetiques-dans-le-traitement-symptomatique-des-nausees-et-vomissements)

15. Courcier S, Paccioni J-P. Ondansetron (ZOPHREN® et génériques) et allongement dose-dépendant de l'intervalle QT. Nouvelle restriction posologique concernant l'utilisation intraveineuse (IV). août 2012;4.
16. ANSM. Hydroxyzine (Atarax et génériques): nouvelles restrictions d'utilisation pour minimiser le risque d'allongement [QT] - Lettre aux professionnels de santé - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2015 [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Hydroxyzine-Atarax-et-generiques-nouvelles-restrictions-d-utilisation-pour-minimiser-le-risque-d-allongement-QT-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
17. ANSM. Citalopram et escitalopram: Allongement dose-dépendant de l'intervalle QT [Internet]. 2011 [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Citalopram-et-escitalopram-Allongement-dose-dépendant-de-l-intervalle-QT-Lettre-aux-professionnels-de-sante-information-actualisee-le-9-12-2011>
18. EMA. tyverb-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 2 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tyverb-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tyverb-epar-product-information_fr.pdf)
19. EMA. zykadia-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zykadia-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zykadia-epar-product-information_fr.pdf)
20. EMA. xalkori-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xalkori-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xalkori-epar-product-information_fr.pdf)
21. EMA. tasigna-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tasigna-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tasigna-epar-product-information_fr.pdf)
22. EMA. sprycel-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sprycel-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sprycel-epar-product-information_fr.pdf)
23. EMA. bosulif-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 31 déc 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bosulif-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bosulif-epar-product-information_fr.pdf)
24. EMA. sutent-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sutent-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sutent-epar-product-information_fr.pdf)
25. EMA. nexavar-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information_fr.pdf)
26. EMA. votrient-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information_fr.pdf)

27. EMA. caprelsa-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caprelsa-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caprelsa-epar-product-information_fr.pdf)
28. EMA. zelboraf-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zelboraf-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zelboraf-epar-product-information_fr.pdf)
29. Salem Joe-Elie, Yang Tao, Moslehi Javid J., Waintraub Xavier, Gandjbakhch Estelle, Bachelot Anne, et al. Androgenic Effects on Ventricular Repolarization. *Circulation*. 24 sept 2019;140(13):1070-80.
30. ANSM. Lévétiracétam (KEPPRA) et allongement de l'intervalle QT (mise à jour du RCP et de la notice patients) - Retour d'information sur le PRAC de juillet 2020 - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2020 [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Levetiracetam-KEPPRA-et-allongement-de-l-intervalle-QT-mise-a-jour-du-RCP-et-de-la-notice-patients-Retour-d-information-sur-le-PRAC-de-juillet-2020-Point-d-information>
31. ANSM. Daunorubicine, Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. 2015 [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0271310.htm>
32. ANSM. Dauxorubicine, Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. 2011 [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0202161.htm>
33. Groupe Méditerranéen de Cardio Oncologie. Cardio-oncologie toxicité des anthracyclines-gmedico.pdf 2015 [Internet]. Toxicité des anthracyclines. 2015 [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.oncopaca.org/sites/default/files/2015\\_fiche\\_14\\_cardiooncologie\\_toxicite\\_anthracyclines\\_gmedico.pdf](https://www.oncopaca.org/sites/default/files/2015_fiche_14_cardiooncologie_toxicite_anthracyclines_gmedico.pdf)
34. EMA. caelyx-pegylated-liposomal-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caelyx-pegylated-liposomal-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caelyx-pegylated-liposomal-epar-product-information_fr.pdf)
35. Richard C. Etude de la toxicité cardiaque des médicaments anti-cancéreux [Internet] [phdthesis]. Université de Bourgogne; 2011 [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00938753>
36. ANSM. Cyclophosphamide, Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. 2005 [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0139134.htm>
37. ANSM. Ifosfamide, Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. 2013 [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0219636.htm>
38. Dumas G, Canet E. Effets cardiovasculaires graves des chimiothérapies, thérapies ciblées et des traitements immunosuppresseurs. *Réanimation*. juill 2016;25(S3):123-36.
39. Zaugg Longchamp D, Aebischer N, Zaman K. Suivi cardiologique d'un patient oncologique [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. 2010 [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-251/Suivi-cardiologique-d-un-patient-oncologique>



40. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - CISPLATINE ACCORD 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2019 [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62426576&typedoc=R>
41. EMA. herceptin-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_fr.pdf)
42. Institut national du cancer. Protocole temporaire de traitement Trastuzumab (Herceptin®) en situation adjuvante: Octobre 2005. *Oncologie*. déc 2005;7(S2):s86-99.
43. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - FLUOROURACILE ACCORD 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. 03.082020 [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65502207&typedoc=R>
44. ANSM. Capécitabine, Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. 2012 [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0216567.htm>
45. ANSM. Chimiothérapies à base de 5-FU ou capécitabine : recherche obligatoire du déficit en DPD avant tout traitement - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. 2019 [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Chimiotherapies-a-base-de-5-FU-ou-capecitabine-recherche-obligatoire-du-deficit-en-DPD-avant-tout-traitement-Point-d-Information>
46. ANSM. Paclitaxel, Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. 2015 [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0254588.htm>
47. ANSM. Docetaxel, Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. 2013 [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0221512.htm>
48. Admin. Inhibiteurs de protéines kinases [Internet]. Pharmacorama. 2017 [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/cytokines/inhibiteurs-proteines-kinases/>
49. EMA. cotellic-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cotellic-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cotellic-epar-product-information_fr.pdf)
50. Mignard C, Duval Modeste A-B, Guignant M, Samain A, Joly P. Évaluation de la tolérance du cobimétinib en vie réelle. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 déc 2016;143(12, Supplement):S379.
51. ANSM. Imatinib, Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. 2016 [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0286655.htm>
52. Merlin JL. Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie – Tyrosine kinase inhibitors in oncology. :14.
53. EMA. iclusig-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iclusig-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iclusig-epar-product-information_fr.pdf)

54. EMA. inlyta-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inlyta-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inlyta-epar-product-information_fr.pdf)
55. EMA. stivarga-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stivarga-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stivarga-epar-product-information_fr.pdf)
56. Michel L, Rassaf T, Totzeck M. Cardiotoxicity from immune checkpoint inhibitors. Int J Cardiol Heart Vasc [Internet]. 7 sept 2019 [cité 30 oct 2020];25. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6736791/>
57. ANSM. Thesaurus des interactions médicamenteuses - Index des substances. oct 2020;43.
58. ANSM. Thesaurus des interactions médicamenteuses - Index des classes pharmacothérapeutiques. oct 2020;23.
59. Hôpitaux universitaires de Genève. a5\_cytochromes\_6\_2.pdf [Internet]. Cytochromes. 2014 [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: [https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie\\_et\\_toxicologie\\_cliniques/a5\\_cytochromes\\_6\\_2.pdf](https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf)
60. RCPV. Chloroquine et hydroxychloroquine [Internet]. RESEAU FRANCAIS DES CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE. 2020 [cité 24 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/chloroquine-point-dinformation/>
61. ANSM. Proposition d'arrêté portant inscription sur les listes des substances vénéveuses de l'Hydroxychloroquine [Internet]. ANSM. 2019 [cité 24 déc 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/a1961f75c432e2d8aea875063ba1dc18.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a1961f75c432e2d8aea875063ba1dc18.pdf)
62. Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. LA CHLOROQUINE OU L'HYDROXYCHLOROQUINE SONT-ELLES EFFICACES POUR PRÉVENIR OU TRAITER L'INFECTION PAR COVID-19 ? 19 oct 2020 [cité 24 déc 2020]; Disponible sur: <https://sfpt-fr.org/covid19-foire-aux-questions/1094-la-chloroquine-ou-l-hydroxychloroquine-sont-elles-efficaces-pour-prevenir-ou-traiter-l-infection-par-coronavirus>
63. ANSM. COVID-19 - Dispositif renforcé de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 24 déc 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/COVID-19-Dispositif-renforce-de-Pharmacovigilance-et-d-Addictovigilance/\(offset\)/](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/COVID-19-Dispositif-renforce-de-Pharmacovigilance-et-d-Addictovigilance/(offset))
64. CRPV de Besançon. 20201214\_rapport\_enquete\_COVID\_Dijon\_17\_publication.pdf [Internet]. 2020 [cité 24 déc 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/content/download/188417/2466957/version/1/file/20201214\\_raapport\\_enquete\\_COVID\\_Dijon\\_17\\_publication.pdf](https://www.ansm.sante.fr/content/download/188417/2466957/version/1/file/20201214_raapport_enquete_COVID_Dijon_17_publication.pdf)
65. CRPV de Nice. 20201214\_HCQ\_AZI-LORI 011220\_Rapport\_CRPV\_Nice.pdf [Internet]. 2020 [cité 24 déc 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/content/download/188419/2466971/version/1/file/20201214\\_HCQ\\_AZI-LORI+011220\\_Rapport\\_CRPV\\_Nice.pdf](https://www.ansm.sante.fr/content/download/188419/2466971/version/1/file/20201214_HCQ_AZI-LORI+011220_Rapport_CRPV_Nice.pdf)



## **Annexes**

---

Annexe 1 : Structure organique des moutardes azotées.

Annexe 2 : Tableau des substrats des différents CYP.

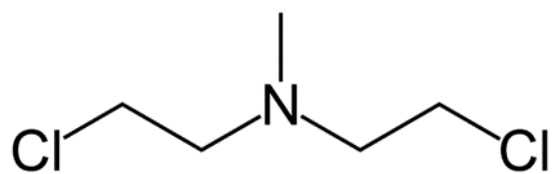
Annexe 3 : Tableau des inducteurs enzymatiques.

Annexe 4 : Tableau des inhibiteurs enzymatiques.

Annexe 5 : Fiche patient de Rohlim.

Annexe 6 : Fiche destinée au professionnel sur le site Rohlim.

Annexe 1 : Structure organique des moutardes azotées













## Annexe 5 : Fiche patient de Rohlim

Document actualisé le 18/03/2016 et validé par ROHLiM

**ROHLiM**  
Rohlim

### Aide mémoire

**LETROZOLE**  
**FEMARA®**  
et génériques

**Forme / Présentation / Prix FEMARA®**  
- **Forme** : Comprimés pelliculés ronds, jaune foncé, faces légèrement biconvexes, bords biseautés, gravés « FV » sur une face et « CG » sur l'autre dosés à 2,5 mg.



- **Présentation** : Boîte de 30 comprimés, sous plaquettes thermoformées.

- **Prix** : 82,45 € la boîte de 30 comprimés à 2,5 mg, soit 2,75 € le comprimé.

Tampon de la pharmacie

Notre posologie est stricte et individuelle, pour l'établir votre médecin tient compte du type de votre maladie, de vos antécédents et de votre tolérance au traitement.

L'hormonothérapie orale est un traitement anticancéreux, ce traitement nécessite un **suivi rigoureux**.

Les fiches conseils sur les médicaments anticancéreux oraux sont actualisées régulièrement et sont téléchargeables sur [www.rohlim.fr](http://www.rohlim.fr). Malgré le soin apporté à la rédaction de cette fiche, une erreur ou une omission a pu s'y glisser et ne pourra pas être imputée aux auteurs.

Document actualisé le 18/03/2016 et validé par ROHLiM

### Consignes générales

-  Respectez votre prescription médicale.
-  Vous ne devez jamais couper, écraser, macher ni sucer les comprimés de Letrozole (FEMARA®). Si vous avez oublié une prise de médicaments ou en cas de vomissements : attendez la suivante et **ne doublez pas les quantités**.
-  Si vous avez pris accidentellement trop de comprimés, contactez immédiatement votre médecin.
-  Lavez-vous soigneusement les mains **avant et après** chaque prise.
-  **Conserver votre traitement hors de la portée des enfants.**
-  Rapportez à votre pharmacie tous les comprimés endommagés ou inutilisés : ne les jetez pas dans la poubelle avec les ordures ménagères.

N'ayez jamais recours à l'**AUTOMEDICATION** (même certains médicaments à base de plantes comme le millepertuis ou soja) : il existe un risque d'interactions médicamenteuses.


➔ **Parlez-en à votre pharmacien ou à votre médecin traitant. Donnez leur la liste complète de vos médicaments, même ceux vendus sans ordonnance.**

**Attention, ce médicament contient du lactose** : Si vous avez été informé que vous ne tolérez ou ne digérez pas certains sucres, parlez-en à votre médecin avant de prendre ce médicament.


Les fiches conseils sur les médicaments anticancéreux oraux sont actualisées régulièrement et sont téléchargeables sur [www.rohlim.fr](http://www.rohlim.fr). Malgré le soin apporté à la rédaction de cette fiche, une erreur ou une omission a pu s'y glisser et ne pourra pas être imputée aux auteurs.

Document actualisé le 18/03/2016 et validé par ROHLiM


### Quand devez-vous prendre **Letrozole (FEMARA®)** ?

 Tous les jours, à la **même heure**, à n'importe quel moment de la journée, au cours ou en dehors d'un repas, avec un grand verre d'eau, mais toujours de la même façon.


### Comment devez-vous conserver **Letrozole (FEMARA®)** ?

 Dans sa boîte d'origine.  
A l'abri de l'humidité.  
A une température ne dépassant pas 30°C.


### Exposition au soleil ?

 Même si Letrozole (FEMARA®) n'est pas photosensibilisant, l'exposition au soleil n'est pas recommandée : protégez-vous avec une crème solaire très haute protection (indice 50+), un chapeau, un vêtement à manches longues et des lunettes de soleil.

### Chute des cheveux sous **Letrozole (FEMARA®)** ?

 Cet effet indésirable n'est pas rare, mais réversible à l'arrêt du traitement. Limitez les soins agressifs type teinture ou permanente.

### Votre vie en pratique ?

 Letrozole (FEMARA®) peut provoquer des vertiges, une fatigue ou une somnolence. Soyez prudent en cas de conduite de machines ou de véhicules. Pratiquez une **activité physique** : cela contribue à une meilleure qualité de vie corporelle et physiologique. Si vous partez en **vacances**, emportez toujours votre ordonnance et faites activer votre dossier pharmaceutique (DP).

Les fiches conseils sur les médicaments anticancéreux oraux sont actualisées régulièrement et sont téléchargeables sur [www.rohlim.fr](http://www.rohlim.fr). Malgré le soin apporté à la rédaction de cette fiche, une erreur ou une omission a pu s'y glisser et ne pourra pas être imputée aux auteurs.

Document actualisé le 18/03/2016 et validé par ROHLiM

### Effets indésirables les plus fréquents Prévention et conduite à tenir en cas de :

**Bouffées de chaleur, transpiration excessive**  
⇨ Éviter les **facteurs déclenchants** comme l'alcool, la caféine, le tabac, les aliments chauds et épicés. Buvez beaucoup d'eau fraîche. Restez au frais. Portez des vêtements légers. Si ce symptôme vous incommode, consultez votre médecin traitant.

**Douleurs articulaires, osseuses et/ou musculaires**  
⇨ Faites des exercices légers (marche). Prenez un comprimé de paracétamol si nécessaire. Si ces douleurs persistent ou vous incommode, consultez votre médecin traitant.

**Ostéoporose**  
⇨ Privilégiez une **alimentation équilibrée et riche en calcium** (yaourt, fromage, lait, produits laitiers). Maintenez un poids normal. Évitez le tabac et l'alcool.

**Maux de tête** ⇨ Prenez du paracétamol si nécessaire. Si ces douleurs persistent ou vous incommode, consultez votre médecin traitant.

**Nausées, vomissements**  
**Prenez :**  
- les antiémétiques prescrits par votre médecin,  
- des repas légers et fractionnés (5 à 6 repas par jour).  
**Buvez fréquemment** de l'eau fraîche, du cola dégazéifié, par petites gorgées.

**Prise de poids, augmentation du cholestérol**  
⇨ Privilégiez une **alimentation équilibrée riche en fibres, fruits et légumes mais pauvre en sucres et en graisses d'origine animale**. Faites régulièrement de l'exercice. Contrôlez votre poids. Évitez le tabac et l'alcool. Si nécessaire, votre médecin traitant pourra vous prescrire un traitement pour réduire votre cholestérol.

 Vous présentez des effets indésirables qui vous inquiètent : **Contactez votre médecin traitant**, il décidera de la meilleure conduite à tenir.

 Pour toute information complémentaire, veuillez vous reporter à la notice.

Les fiches conseils sur les médicaments anticancéreux oraux sont actualisées régulièrement et sont téléchargeables sur [www.rohlim.fr](http://www.rohlim.fr). Malgré le soin apporté à la rédaction de cette fiche, une erreur ou une omission a pu s'y glisser et ne pourra pas être imputée aux auteurs.

## Annexe 6 : Fiche destinée au professionnel sur le site Rohlim

ROHlim  
Document actualisé le 18/03/2016 et validé par ROHlim

### Fiche aide professionnel de santé

**LETROZOLE  
FEMARA®  
et génériques**

Pour toute information complémentaire, veuillez vous reporter au **Résumé des Caractéristiques du Produit**.

**Forme / Présentation / Prix FEMARA®**

- **Forme** : Comprimés pelliculés ronds, jaune foncé, faces légèrement biconvexes, bords biseautés, gravés « FV » sur une face et « CG » sur l'autre dosés à 2,5 mg.



- **Présentation** : Boîte de 30 comprimés, sous plaquettes thermoformées.
- **Prix** : 82,45 € la boîte de 30 comprimés à 2,5 mg, soit 2,75 € le comprimé.

**Conditions de prescription et délivrance**

- Liste I.

Les fiches conseils sur les médicaments anticancéreux oraux sont actualisées régulièrement et sont téléchargeables sur [www.rohlim.fr](http://www.rohlim.fr). Malgré le soin apporté à la rédaction de cette fiche, une erreur ou une coquille a pu s'y glisser et ne pourra pas être imputée aux auteurs.

Document actualisé le 18/03/2016 et validé par ROHlim

**Classe pharmacologique**  
Agent antinéoplasique :  
**Inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase**, entraînant une réduction de la biosynthèse des oestrogènes par inhibition compétitive de la transformation de l'androsténone en estrone.

**Indications de l'AMM**

- Traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce avec des récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée.
- Prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein hormono-dépendant à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par Tamoxifène pendant 5 ans.
- Traitement de première intention du cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée.
- Traitement du cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée, (ménopause naturelle ou artificielle), après rechute ou progression de la maladie chez les femmes antérieurement traitées par antioestrogènes.

**Posologie**

- Un comprimé à 2,5 mg en une prise quotidienne.
- Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez la personne âgée, en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée et/ou hépatique modérée.
- Dans le cadre d'un traitement adjuvant, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant 5 ans.
- Chez les patientes ayant une maladie à un stade avancé ou métastatique, le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie.

**Mode d'administration**

Le médicament doit être pris **une fois par jour**, avec un grand verre d'eau, au cours ou en dehors d'un repas, de préférence à la même heure.

Ne pas écraser, ni croquer, ni couper les comprimés.

Les fiches conseils sur les médicaments anticancéreux oraux sont actualisées régulièrement et sont téléchargeables sur [www.rohlim.fr](http://www.rohlim.fr). Malgré le soin apporté à la rédaction de cette fiche, une erreur ou une coquille a pu s'y glisser et ne pourra pas être imputée aux auteurs.

Document actualisé le 18/03/2016 et validé par ROHlim

**Précautions d'emploi**

- Lorsque le statut ménopausique semble incertain, la FSH, la LH et l'Estradiol doivent être mesurés pour confirmer la ménopause avant d'initier le traitement.
- Les femmes atteintes ou à risque d'ostéoporose devront avoir une évaluation de la densité minérale osseuse par ostéodensitométrie avant de débuter le traitement, pendant et après le traitement. Un traitement curatif ou prophylactique de l'ostéoporose devra être initié si nécessaire et associé à une surveillance adaptée.
- En cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique sévère, le rapport bénéfice/risque doit être considéré avec précaution avant l'administration du traitement.
- Ce médicament **contient du lactose** : ne pas l'administrer chez les patients ayant une intolérance au galactose, un déficit en lactase, une malabsorption du glucose/galactose ou une maladie génétique de la glucuronocouplage (maladie de Gilbert).
- Eviter tout complément alimentaire à base de soja.

**Interactions médicamenteuses**

- L'administration concomitante de letrozole avec la cimétidine et la warfarine ne provoque aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative.
- In vitro, le letrozole inhibe l'isoenzyme 2A6 et modérément l'isoenzyme 2C19 du cytochrome P450. Néanmoins, il convient d'être prudent lors de l'administration concomitante de médicaments dont la biodisponibilité dépend principalement de ces isoenzymes et dont l'index thérapeutique est étroit.

**Contre-indications**

- Hypersensibilité au produit ou à un excipient.
- Préménopause.
- Grossesse et allaitement.

Les fiches conseils sur les médicaments anticancéreux oraux sont actualisées régulièrement et sont téléchargeables sur [www.rohlim.fr](http://www.rohlim.fr). Malgré le soin apporté à la rédaction de cette fiche, une erreur ou une coquille a pu s'y glisser et ne pourra pas être imputée aux auteurs.

Document actualisé le 18/03/2016 et validé par ROHlim

**Effets indésirables fréquents**  
**Prévention et conduite à tenir en cas :**

**Bouffées de chaleur, transpiration : très fréquentes**  
**Prévention** = Eviter les facteurs déclenchants comme l'alcool, la caféine, le tabac, les aliments chauds et épicés, le stress et la chaleur.  
**Que faire ?** Activité physique régulière, bien s'hydrater, rester au frais, porter des vêtements légers.

**Myalgies, arthralgies, douleurs osseuses : très fréquentes**  
**Prévention** = Faire des exercices légers (marche)  
**Que faire ?** Paracétamol. Si persistance des douleurs, contacter le médecin traitant.

**Ostéoporose**  
**Prévention** = Privilégier une **alimentation équilibrée et riche en calcium**. Maintenir un poids normal. Eviter le tabac et l'alcool. Conserver une activité physique.  
**Que faire ?** **Ostéodensitométrie** de référence puis à surveiller tous les 2 ans. Corriger une carence en calcium et/ou vitamine D. Bisphosphonates si ostéoporose et/ou ostéopénie avec facteurs de risque d'ostéoporose.

**Asthénie : fréquente**  
**Prévention** = Faire des exercices légers (marche).  
**Que faire ?** Recommander une bonne hygiène de vie et du repos.

**Céphalées : très fréquentes**  
**Que faire ?** Paracétamol. Si persistance des douleurs, contacter le médecin traitant.

**Nausées, vomissements : fréquents**  
**Prévention** = Antiémétiques, repas légers et fractionnés (5 à 6 par jour).  
**Que faire ?** Antiémétiques, **boire fréquemment** par petites gorgées de l'eau fraîche, du cola dégazéifié, par petite gorgée, renutrition/réhydratation. Surveiller le bilan rénal et la kaliémie régulièrement (recherche de la déshydratation)

**Prise de poids, augmentation du cholestérol**  
**Que faire ?** Privilégier une **alimentation équilibrée riche en fibres, fruits et légumes mais pauvre en sucres et en graisses d'origine animale**. Faire régulièrement de l'exercice. Contrôler le poids. Eviter le tabac et l'alcool. Si nécessaire, le médecin traitant pourrait prescrire un traitement pour réduire le cholestérol.

Les fiches conseils sur les médicaments anticancéreux oraux sont actualisées régulièrement et sont téléchargeables sur [www.rohlim.fr](http://www.rohlim.fr). Malgré le soin apporté à la rédaction de cette fiche, une erreur ou une coquille a pu s'y glisser et ne pourra pas être imputée aux auteurs.

## Serment De Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté 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, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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 couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

# Cardiotoxicité des médicaments

---

Le pharmacien d'officine est un acteur principal dans le monde de la santé. Ses missions ne cessent de croître. Il est confronté tous les jours à divers malades et pathologies.

---

Ce manuscrit nous fait voyager à travers un organe vital à l'être humain : le cœur. Cette pompe cardiaque peut être sujette à divers troubles, malformations, anomalies congénitales ou bien acquises.

De plus il peut être victime d'effets indésirables iatrogènes. Le médicament est connu depuis des décennies pour sauver ou améliorer les conditions de vie de l'homme. Celui-ci doit être utilisé de manière rigoureuse et adaptée à chaque situation.

Le pharmacien a pour mission de s'assurer avant chaque délivrance que les médicaments prescrits sont en accord et en adéquation avec le profil du patient mais également qu'il n'y a pas la présence d'interactions médicamenteuses sévères.

La pandémie actuelle avec la COVID-19 prouve l'intérêt d'utiliser les médicaments avec précaution et dans le respect de leur autorisation de mise sur le marché. Un usage détourné peut avoir de lourdes conséquences. La pharmacovigilance joue un rôle important dans la prévention et l'affirmation de ces risques.

---

Mots-clés : Cœur, ECG, allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes, effet stabilisant de membrane, médicaments cardiotoxiques, thesaurus, ANSM, pharmacovigilance, inducteurs/inhibiteurs enzymatiques, Crediblemeds, Hydroxychloroquine, Azithromycine, COVID-19.

---

## Drugs's cardiotoxicity

---

The pharmacist is a major player in the world of health. His missions are constantly growing. He is confronted every day with various patients and pathologies.

This manuscript takes us on a journey through an organ that is vital to human beings: the heart. This cardiac pump can be subject to various disorders, malformations, congenital or acquired anomalies.

In addition, it can suffer from iatrogenic side effects. Drug has been known for decades to save or improve human life conditions. It must be used rigorously and adapted to each situation.

The pharmacist's mission is to ensure before each dispensing that the prescribed drugs are in agreement and in adequacy with the patient's profile but also that there is no presence of severe drug interactions.

The current pandemic with COVID-19 proves the importance of using drugs with caution and in compliance with their marketing authorization. Misuse can have serious consequences. Pharmacovigilance plays an important role in the prevention and assertion of these risks.

---

Keywords : Heart, ECG, QT interval prolongation, torsades de pointes, membrane stabilizing effect, cardiotoxic drugs, thesaurus, ANSM, pharmacovigilance, enzyme inducers/inhibitors, Crediblemeds, Hydroxychloroquine, Azithromycin, COVID-19.

