

MYOCARDE ET CANAUX IONIQUES QUID ?

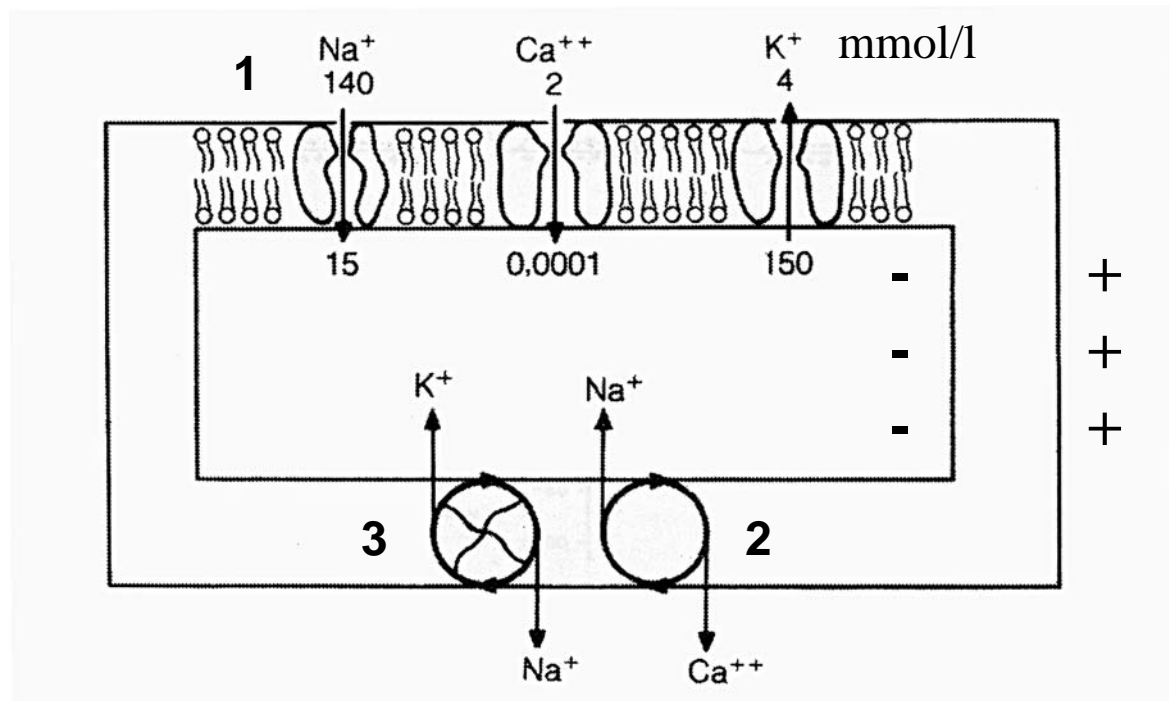
- On distingue parmi les canaux ioniques:

1- Les canaux passifs (voltage-dépendants) activés à un certain niveau de potentiel trans-membranaire. Ex; -70mV pour le canal Na rapide, -40mV pour le canal Ca lent, 0mv pour un canal K qui débute la repol...

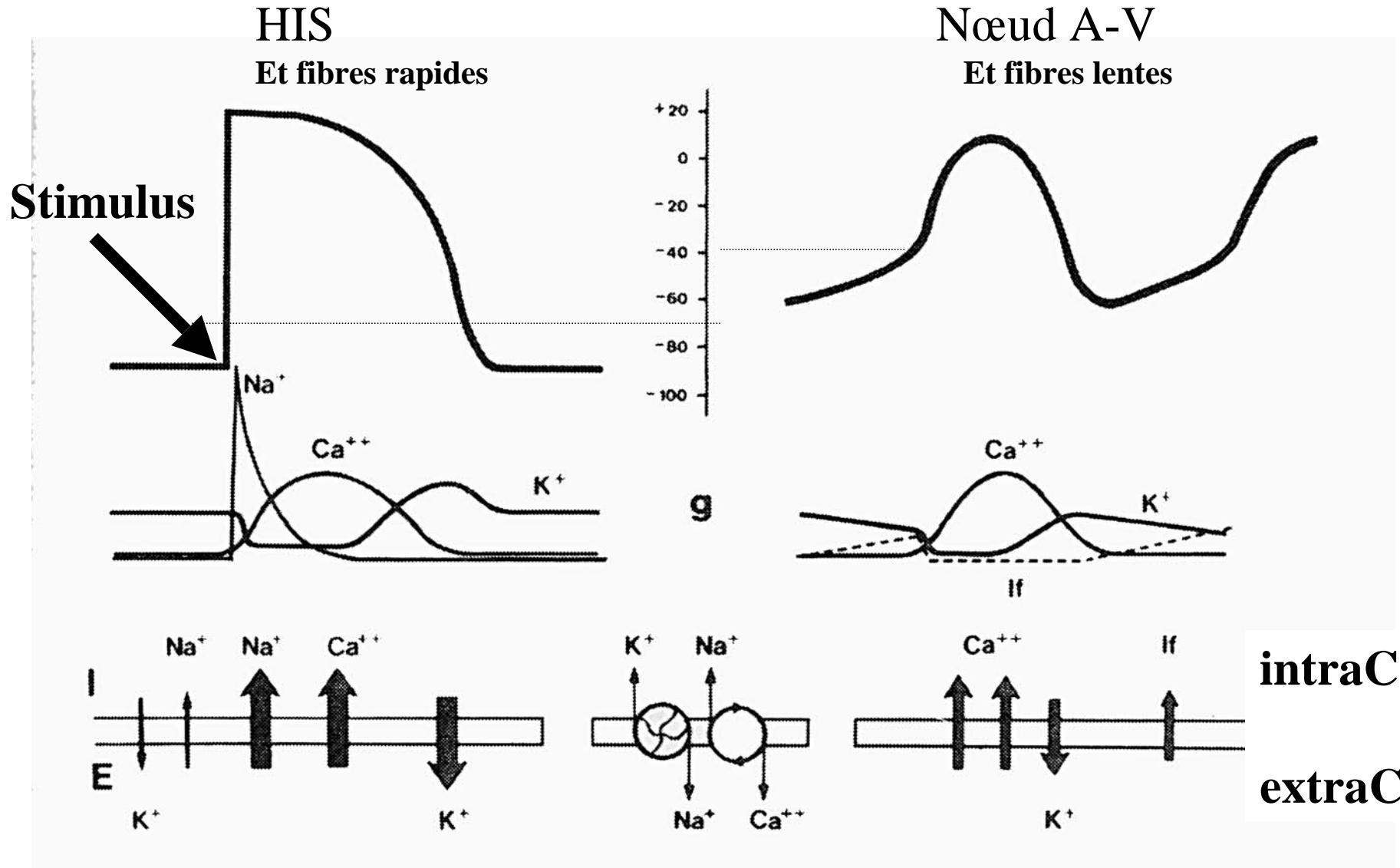
2- Les échangeurs (selon les concentrations ioniques); ex: Na⁺/H⁺ ou Na⁺/Ca⁺⁺ qui permet la sortie du Ca en fin de contraction contre du Na.

3- Les pompes: Na⁺/K⁺ essentiellement, consomme de 1 'ATP,

- activée par Mg⁺⁺
- bloquée par les digitaliques,
- fonctionne en permanence.



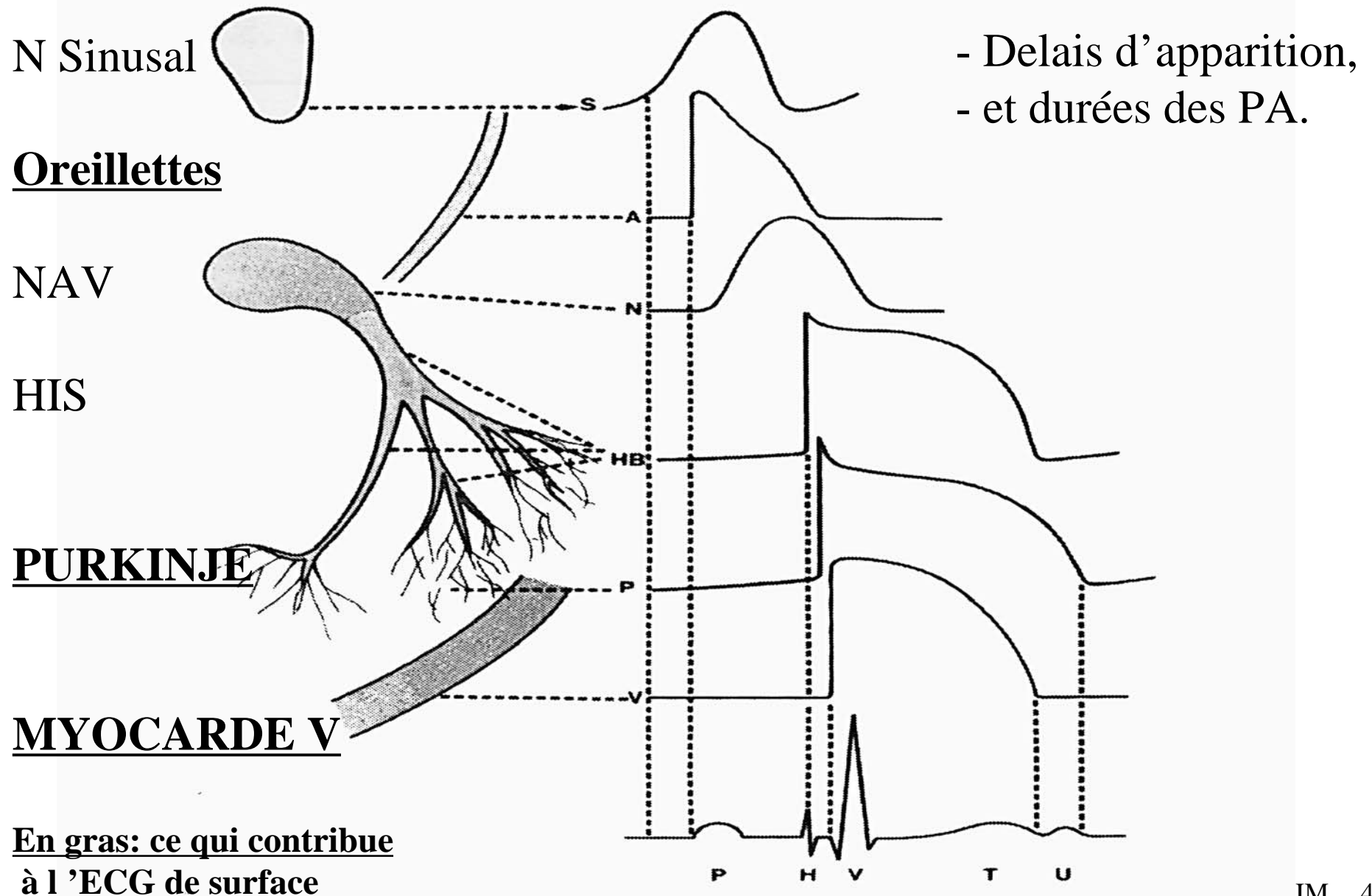
LE POTENTIEL D'ACTION



LA DUREE DE LA REPOLARISATION

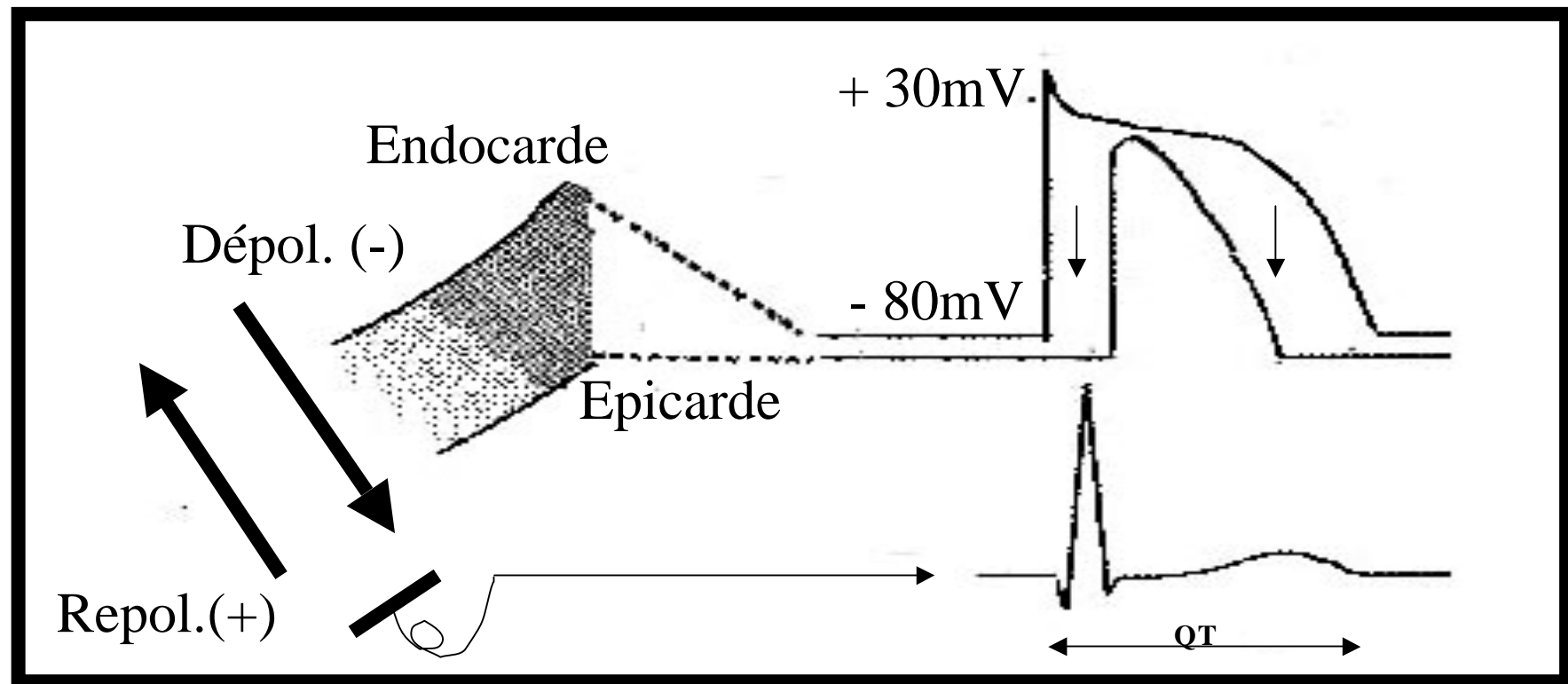
- Dépend en partie des canaux Na et surtout Ca (rôle de calcémie), mais **surtout des canaux K. (rôle de la kaliémie ++)**
- **Contrairement à la porte d'un canal Na qui ne dépend que de la sous unité α d'une glycoprotéine, les canaux K nécessitent la présence de nombreuses autres sous unités...**
- Complexité augmentée par le fait que plusieurs gènes différents peuvent coder une même sous unité...
- Le mauvais fonctionnement d'un seul gène va perturber la repolarisation. (par défaut d'ouverture du canal K concerné...)
- **On connaît actuellement 12 canaux K^+ différents,**
- Seul le fonctionnement de 6 d'entre eux est explicité pour l'instant,
- Le courant K^+ rapide et le plus perturbé par les médicaments.
- Relation inverse avec la fréq. Cardiaque (rôle du S et du ParaS ++)

HETEROGENEITE DES PA ET DE LA REPOLARISATION



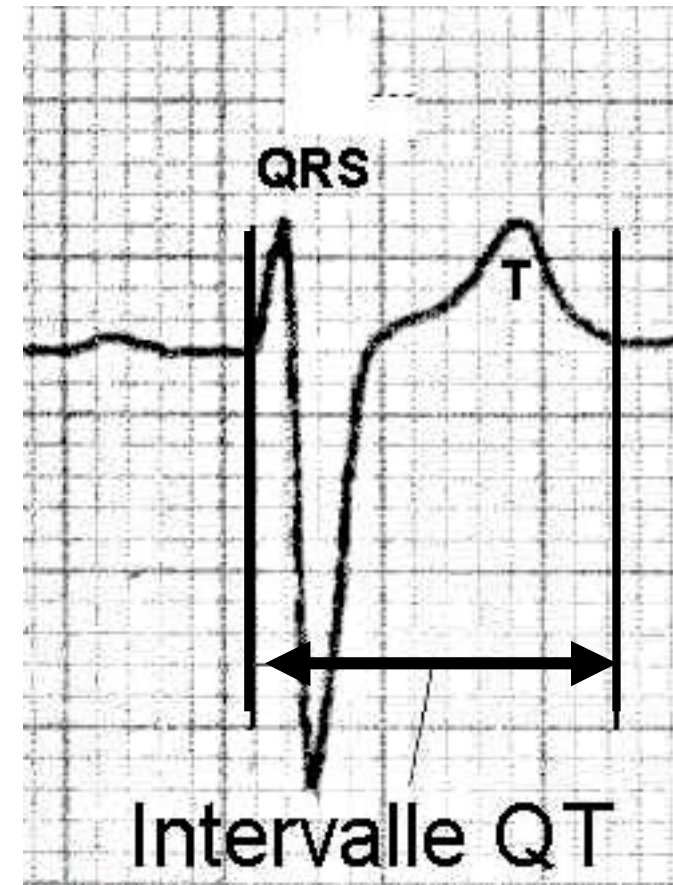
QT ET POLARITE DE T

- QT comprend la dépolarisation et la repolarisation du myocarde.
- La dépolarisation se fait de l'endocarde vers l'épicarde, mais la repolarisation débute sur l'épicarde...
- Il en résulte que, normalement, T est de même sens que QRS.



MESURE DE QT (1)

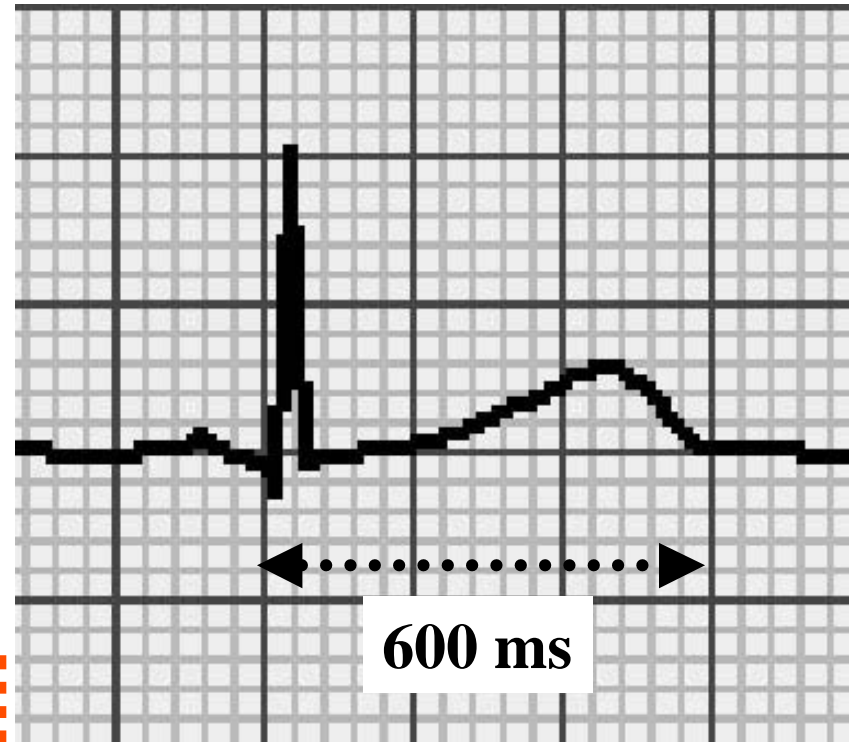
- 1 **QT mesuré** :Où? (réglette ECG)
 - Habituellement en V2 ou V3, ou D2 où il est le plus long...
 - là où c'est possible...
 - La différence des QT en D2, V2, V5... donne une idée de la dispersion...
- 2 **QT théorique** : (réglette ECG)
 - = **Le QT attendu pour cette fréquence**
- 3 **QTc ou QT corrigé**
 - = QT mesuré par le logiciel de la machine et corrigé selon la fréquence cardiaque.
(**formule de Bazett: $QTc = QT \text{ mesuré} / \text{racine carrée de RR. (s)}$**)
(minore QT aux fréquences basses et inversement.)
- On mesure aussi Q-début de T et Q-apex de T, QT/RR...



MESURE DE QT (2)

- Sur le papier, à vitesse « normale » soit 25 mm/s:
 - 1 petit carré = 1 mm = 40 ms
 - 1 grand carré = 5 petits = 200 ms
 - **2 grands carrés = 1 cm = 400 ms**
- Ainsi: PR max = 1 gd carreau
QRS max = 3 pts carreaux

QT max = 2 gds carreaux.



- En pratique: QT long pour une fréquence de 60/mn, ou QTc long si
 - > 400 ms chez l'homme (1cm ou 2 grands carrés)
 - > 440 ms chez la femme... (2 gds + 1 petit) (QT – pendant les règles)
 - **QT >= 600 ms = Grand Danger ++ (3 grands carrés)**

No pat. :
Né :
Age :
Sexe :
Taille : cm
Poids : kg
PA: mmHg
Med.:
Doc.:

Intervalles:
RR 1003 ms
P 116 ms
PQ 176 ms
QRS 106 ms
QT 524 ms
QTC 524 ms

Axes:
P 25 °
QRS 8 °
T 73 °

Me 23. JUL.03 17:33:21

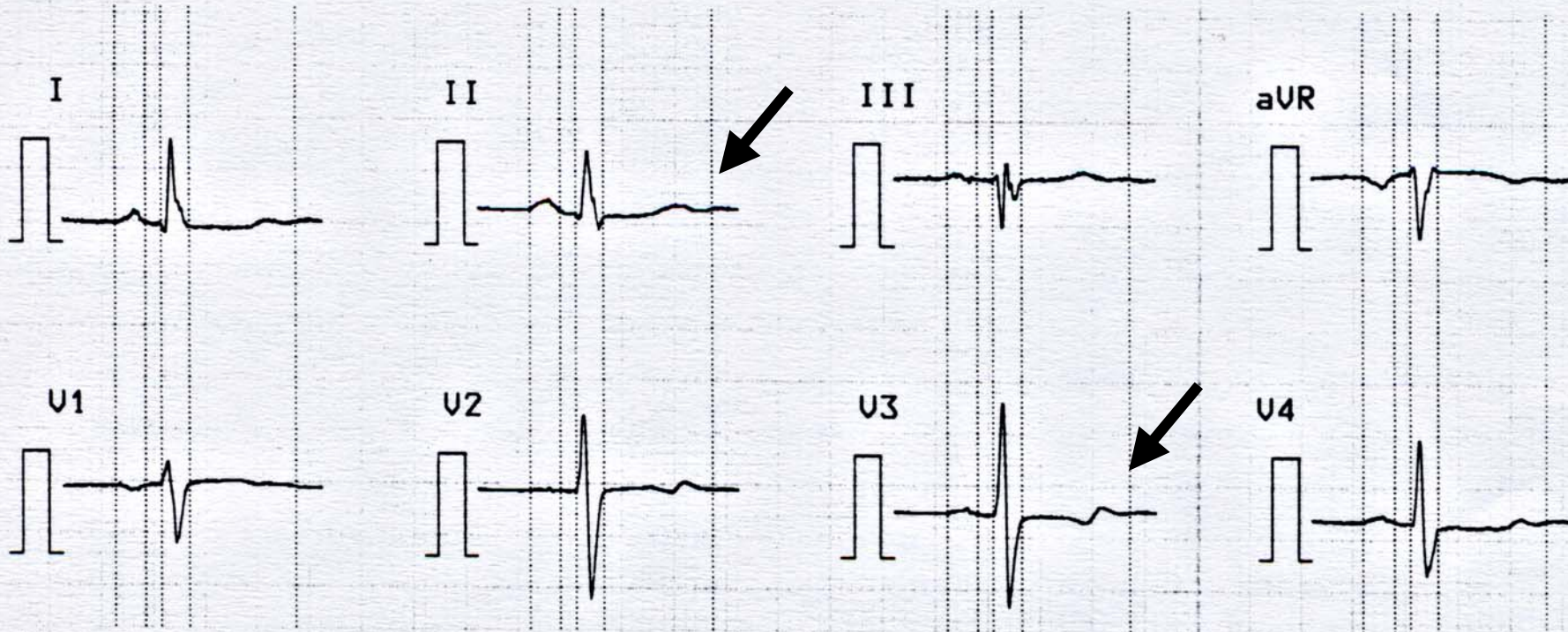
MESURES AUTOMATIQUES

=

FIABILITE

douteuse

pour la fin de T.



Nom pat. :

FC: 62/min

No pat. :

Intervalles:

Né :

RR 963 ms

Age :

P 132 ms

Sexe :

PQ 174 ms

Taille :

cm

Poids :

kg

PA:

mmHg

Med.:

Doc.:

Axes:

P 32 °

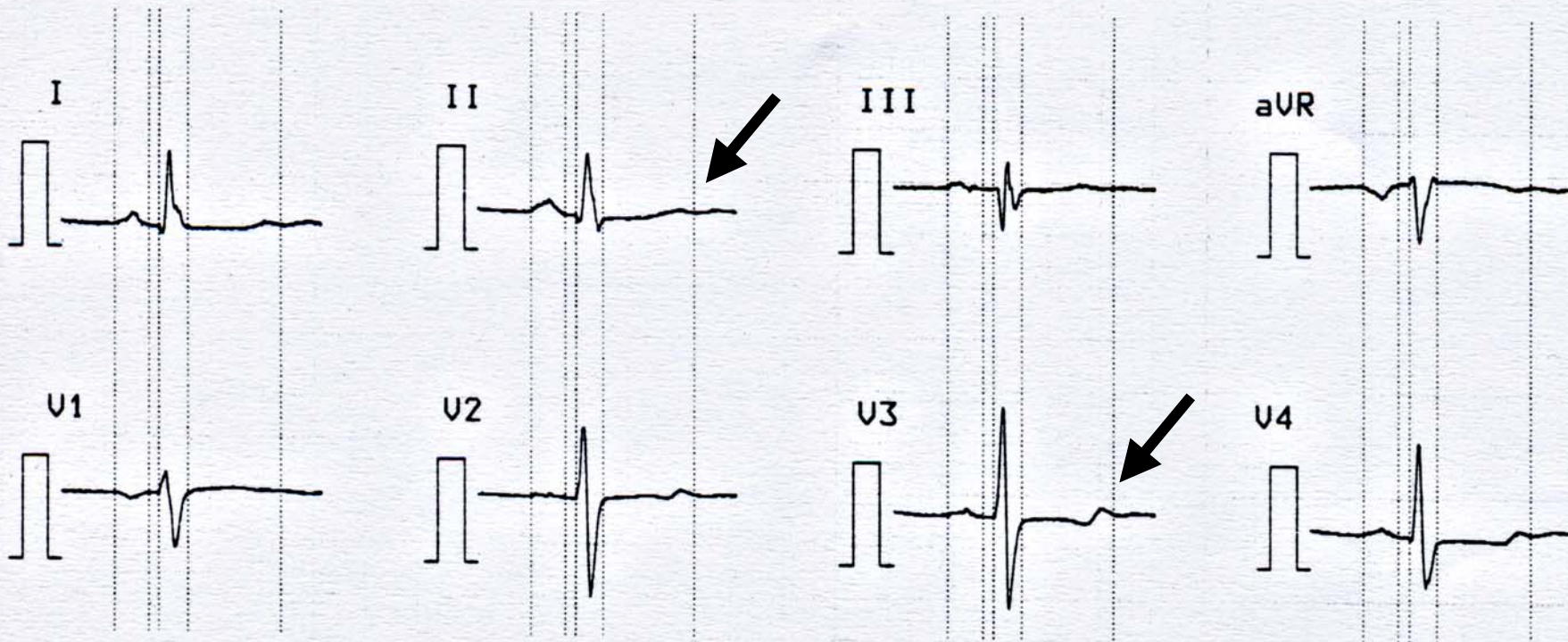
QRS 11 °

T 69 °

MEME PATIENT 2 mn avant

Heureusement,
il existe sur certains appareils
un marquage des mesures...

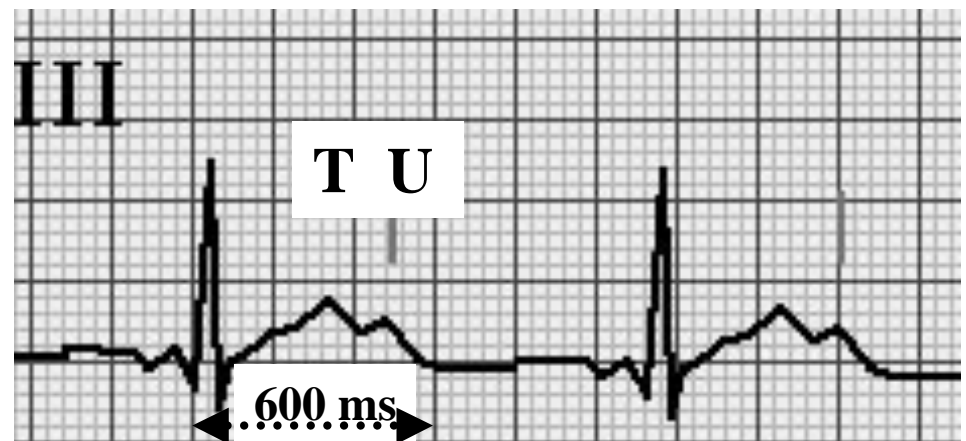
Me 23.JUL.03 17:31:03



ONDE U (1)

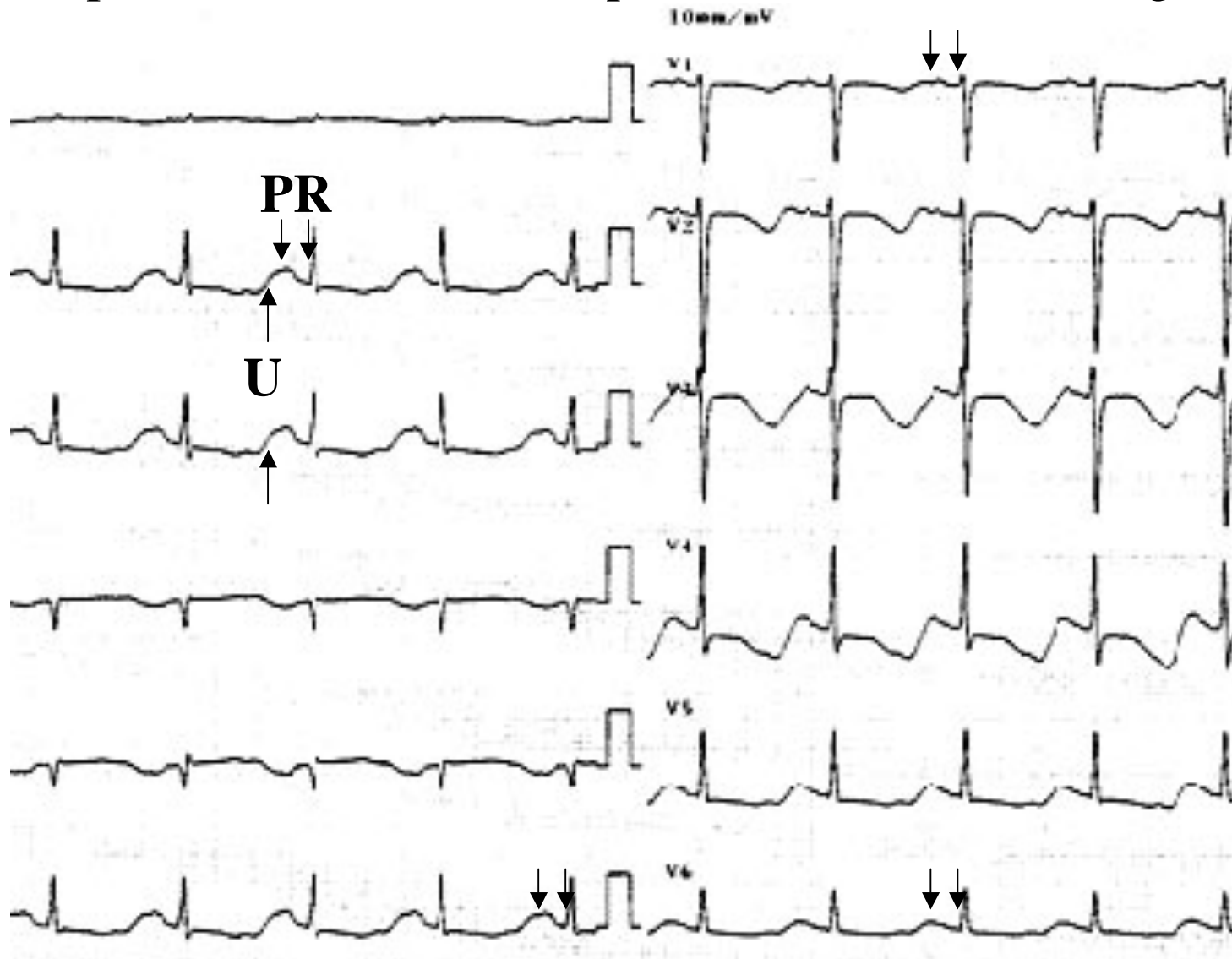
- Normalement visible uniquement en V2, V3, de faible amplitude et de même polarité que T dont elle est séparée...
- Classiquement due à la repolarisation tardive des fibres de Purkinje,
- Actuellement, l'éventualité de **post-dépolarisations** à l'origine de U est de plus en plus admise...
- **Donc: onde U trop visible = risque d'arythmie.**

- Onde U anormale, visible en D3
- Q-Sommet de T < 400ms
- MAIS QU = 600 ms
- Lorsque T et U sont fusionnées
on mesure QU...



ONDE U (HYPOKALIEMIE)

- T plat, dépression de ST, onde U proéminente, QT (U) long...



L 'HETEROGENEITE DE LA REPOLARISATION

- EST naturellement liée à la grande inhomogénéité:

-1 des formes, des durées **des PA et de leur propagation...**

(tissus conductif ¹ myocarde, VD ¹ VG, pointe VG ¹ base VG etc...)

-2 **de répartition des différents canaux potassiques**

(phénomènes aggravés par les troubles ioniques: hypoCa, hypoK et d'éventuels problèmes génétiques, un QT long congénital peut n'apparaître que dans certaines circonstances...(hypoK ou médicament))

-3 **de distribution des différents récepteurs modulant les canaux ion..**

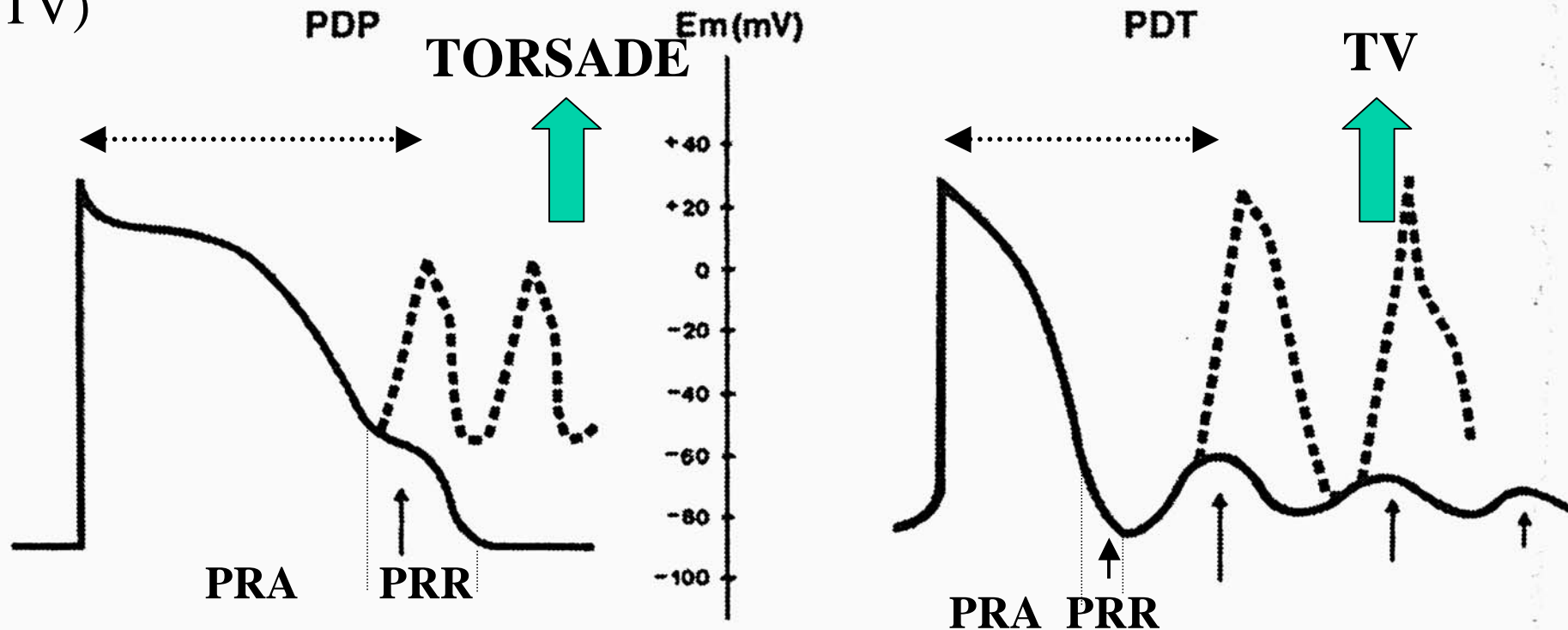
(en particulier: ParaS (dans les oreillettes) et surtout S (partout))

-4 **peut être aggravée par des perturbations locales (ischémie...)**

- **Tout cela est à l'origine d'une inhomogénéité des périodes réfractaires (génératrice d'arythmies...)**

ORIGINE DES EXTRASYSTOLES

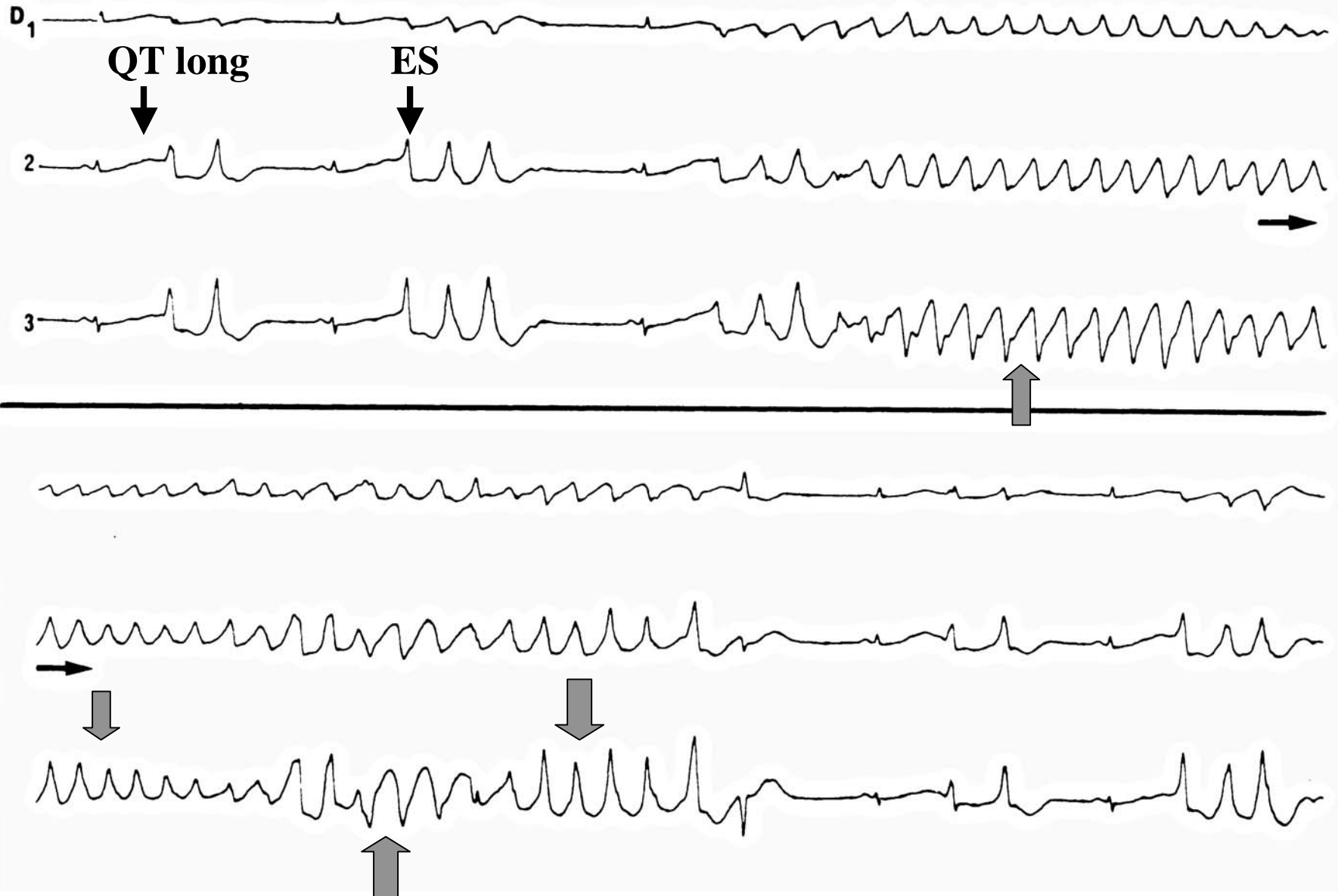
- 3 - Les post-dépolarisations précoces (PDP) (QT long, torsades de P.) ou tardives (ischémie, catécholamines, digitaliques, $-Ca$, \bar{K} , avec TV)



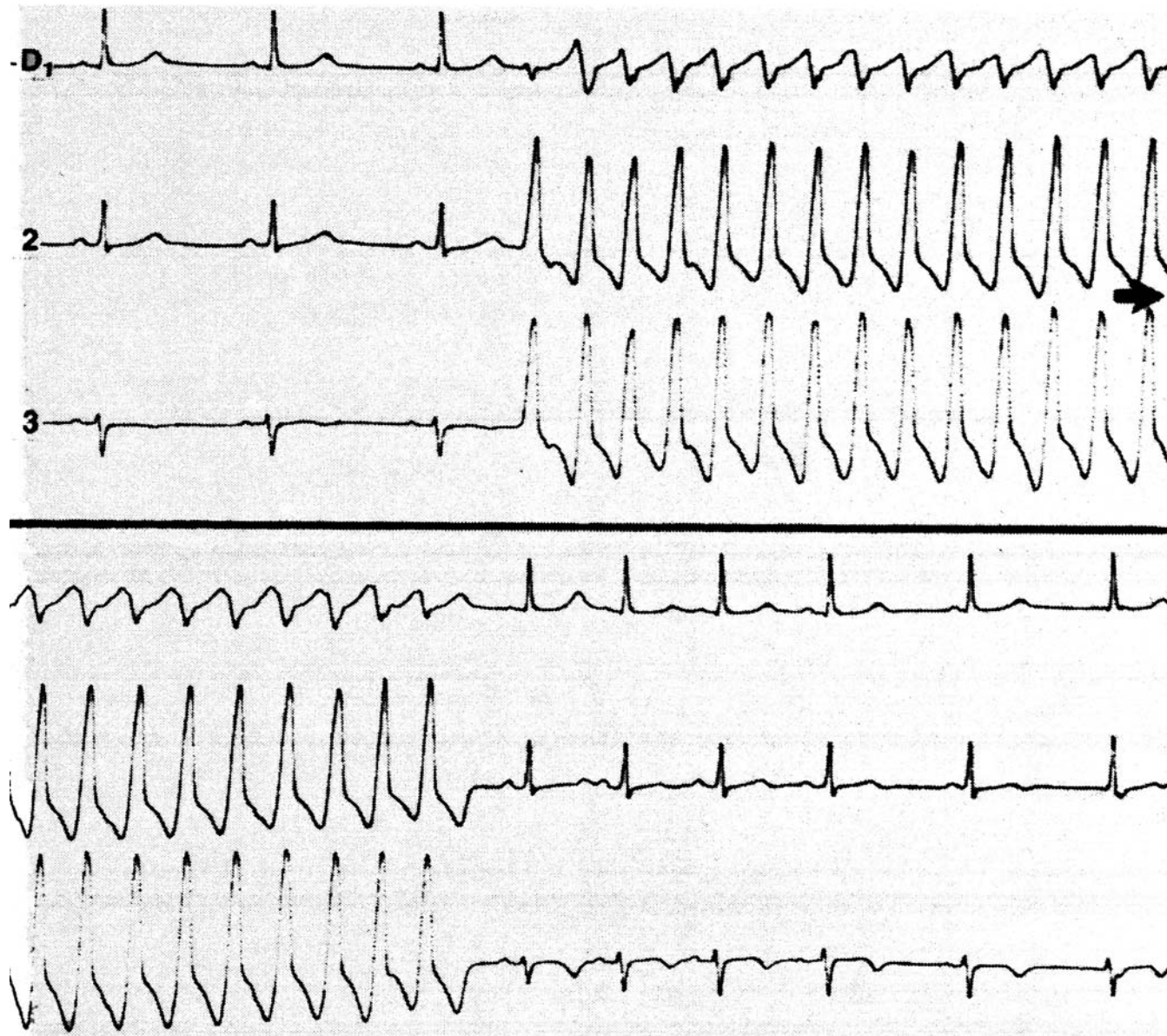
Les post dépolarisations donnent lieu à un PA si le seuil d'activation d'un canal ionique est atteint...

PRR = période réfractaire relative, PRA = PR absolue.

TORSADE DE POINTE



TV DU SUJET JEUNE SUR CŒUR SAIN ET QT NORMAL



QUI DÉCLENCHE DES TORSADES DE POINTES ?

LE MÉDECIN ET PARFOIS LA GÉNÉTIQUE...

D'après VIDAL où on peut trouver des notes assez alarmantes pour des produits peu dangereux et presque rien pour d'autres, plus dangereux... (méfiance...)

AFFSAPS, et experts divers: les avis diffèrent... (des remises à jour régulières)
en gras: les produits les plus incriminés...

QT LONG ET RISQUE D'ARYTHMIE

• **Bradycardie + HypoK. + QT long (iatrogène)**

• **QT long congénital + stress adrénergique +/- Pb iatrogène**

® Torsades de pointes ® Fibrillation Ventriculaire ® Mort Subite.

• **La dispersion de QT est également un facteur prédictif d'arythmies ventriculaires et de morts subites dans:**

- Les myocardiopathies ischémiques,
- Les myocardiopathies hypertrophiques,
- L'insuffisance cardiaque,
- Les myocardites...

1 - LA BRADYCARDIE

- Entraîne un allongement et une dispersion de la repolarisation.

- Les causes:

- **Bradycardies sinusales , BAV chronique, – du paraS, $\bar{}$ du S**
- **Facteurs iatrogènes favorisant = toutes les drogues bradycardisantes**
 - **Prostigmine, Anticholinestérasiques...**
 - Divers antiarythmiques agissant sur la phase 4 (automatisme):
ex: **Diltiazem, Vérapamil, bbloquants** surtout
si le tonus paraS est important, (dispersion des QT)
et même les Digitaliques qui raccourcissent le QT,
mais augmentent sa dispersion...
- Situations diverses:comme: **Hypothyroïdie, trauma. crânien...**

2 - LES TROUBLES IONIQUES.

- Hypokaliémies +++ (courant de repolarisation faible et lent)
 - Pertes digestives, Réglisse, **Laxatifs, Diurétiques, corticoïdes,** carboxypenicilline (**Ticarpen^o**) , Amphotéricine B IV (**Fungizone^o**)
 - ...
- Hypocalcémies (allongent la phase 2, le segment ST et donc QT)
 - Le Ca⁺⁺ altère la perméabilité membranaire au Na⁺ et K⁺)
 - Y penser chez l'éthylique chronique, après un épisode d'intoxication aiguë...
- Hypomagnésémie (« rare », mais difficile à étudier, fréquence ?)
 - Mg = très utile dans le traitement des hypok, (fait entrer le K dans les cellules, comme l'insuline)
 - Utilisé dans l'IDM, les intoxications digitaliques et les torsades...
(Mg = cofacteur de la pompe Na/K (2 g IV lent car effet vasodilat.)
(ampoule de sulfate de Mg = 1,5 g, 5 à 8 g /j, CI: Ins.Rénale sévère).

3 - TOUT CE QUI ALLONGE QT

- Il faut tenir compte pour ces drogues d'un éventuel surdosage, de leur bio-disponibilité, de leur transport..., de leur métabolisme et élimination (insuf. Rénale ou hépatique). Et en particulier des **interaction au niveau du cytochrome P450 3A4** (principal responsable du métabolisme oxydatif).
- **Le CYP 3A4 est inhibé par: les antifongiques azolés, les macrolides, la cimétidine (TAGAMET°) etc**
- **Entrent en compétition au niveau du CYP 3A4** : le jus de pamplemousse, des antiarythmiques, les benzodiazépines, des calcium - bloqueurs, les macrolides, les antifongiques azolés, la digitaline, des statines (TAHOR°, ZOCOR°), la carbamazépine, le cisapride, prozac, zoloft, etc
- **Pour le CYP 2C9 : inhibiteur: la nifédipine (ADALATE°),** compétition avec: la fluvastatine (LESCOL°), irbésartan (APROVEL°), les AINS, la phénitoïne (DILANTIN°), prozac, zoloft, BDZ, AVK, IPP, sulfamides, etc

THERAPEUTIQUE CV et QT LONG

1 Antiarythmiques:

- Classe Ia: **Quinidine** (SERECOR°), (agit sur canaux Na et K)
Disopyramide (RYTHMODAN°) (effet anticholinergique).
- Risque discuté pour les classes Ib (Xylocaïne°, Mexitil°...) et Ic (Rythmol°, Cipralan°, Flecaïne°...)
- Classe III: **Sotalol** (SOTALEX°) (bloque les canaux K),
risque moindre pour Amiodarone (effets classe I, II et III).
Ibutilide (CORVERT° IV, usage hospit.)

(Sotalol et Quinidine sont utilisés pour déclencher des torsades expérimentales).

2 Diurétiques hypokaliémiants

3 Bepridil (UNICORDIUM°) (Ca-bloqueur à effet antiarythmique).

De nombreux antiangineux ont été retirés du marché pour risques de torsades.

ANTI INFECTIEUX ET QT LONG

- Tout le groupe des macrolides dont l'**Erythromycine IV ++**, spiramycine (Rovamycine^o) etc
Le sous groupe des kétolides (**KETEK^o**) (interdit au CHU de Besançon pour cette raison.)
- Certaines fluoroquinolones récentes comme **IZILOX^o**...
- **Les antipaludéens : QUININE et dérivés** (effet idem quinidine), Chloroquine, (**NIVAQUINE**), Halofantrine (**HALFAN^o**), mefloquine (**LARIAM^o**) (bradycardie)
- **HEXAQUINE^o**, **QUINISEDINE^o** utilisés contre les crampes musculaires peuvent être dangereux en association avec d'autres produits, tout comme les injections de **quinine-urée...** (sclérose des hémorroïdes)
- La pentamidine (**PENTACARINAT^o**) utilisé contre pneumocystis carinii et dans les leishmanioses...

PSYCHOTROPES ET QT LONG 1

• Neuroleptiques:

- Toutes les Phénothiazines (effet dose dépendante): thioridazine (MELLERIL°), Chlorpromazine, (LARGACTYL°), lévomépromazine (NOZINAN°), fluphénazine (MODITEN°, MODECATE°), cyamémazine (TERCIAN°), pipothiazine (PIPORTIL°), propériciazine (NEULEPTIL°)...

- Toutes les Butyrophénones (effet dose dépendante): halopéridol (HALDOL°), (dropéridol), pipampérone (DIPIPERON°), penfluridol (SEMAP°).

- Benzamides; sulpiride (DOGMATIL°, SYNEDIL°), sultopride (BARNETIL°), tiapride (TIAPRIDAL°), amisulpride (SOLIAN°)

- Autres: pimozide (ORAP°), rispéridone (RISPERDAL°), clozapine (LEPONEX°)...

PSYCHOTROPES ET QT LONG 2

Des antidépresseurs:

- Imipraminiques: tous ont un effet quinidine like
imipramine (TOFRANIL°), désipramine
(PERTOFRAN°), maprotiline (LUDIOMIL°), dosulepine
(PROTHIADEN°), clomipramine (ANAFRANIL°),
trimipramine (SURMONTIL°) etc (associés au **sultopride ++**,)
amitryptiline (ELAVIL°, LAROXYL°) (quinidine like)
- Sérotoninergiques mixtes: venlafaxine (EFFEXOR°)
- Sérotoninergiques purs citalopram (SEROPRAM°) et
autres (bradycardie + hyponatrémie)
- Lithium (surdosage) (bradycardie, BAV, tr. De repolarisation)
- Méthadone , opiacés à forte dose (bradycardie)

DIVERS ET QT LONG

- **Antiallergiques** : hydroxyzine dérivée de piperazine (ATARAX°), diphenhydramine (ACTIFED°, NAUTAMINE°).
- **antihistaminiques H1 non anticholinergique**: mizolastine (MIZOLLEN°) (CYP3A4), VIRLIX°, ZYRTEC°, TELFAFST°, CLARYTINE°, TINSET°,
et anticholinergiques: PHENERGAN°, POLARAMINE°, THERALENE°, DIMEGAN°, etc.
- Cisapride (**PREPULSID°**),
- Tacrolimus (**PROGRAF°**) (macrolide immunosuppresseur)
CMH, Bc, tr rythme, CYP
- Tamoxifene (NOVALDEX°) RAS dans Vidal !
- Dolasetron (**ANZEMET°**) antiémétique antagoniste des récepteurs 5-HT3 à la sérotonine (allonge PR, QRS, QT),
- Amantadine (MANTADIX°), probucole (**LURSELLE°**)
- **VINCAMINE** et dérivés, **Liste non limitative...**

DES FACTEURS FAVORISANTS

- **HORMIS TOUS LES ÉLÉMENTS DEJA CITES:**
 - Hypothermie,
 - **Alcoolisme,**
 - **Dénutrition,**
 - **Dysautonomie, désordres végétatifs,**
 - Hémorragie sous arachnoïdienne,
 - etc.
- **ASSOCIATION DE PLUSIEURS DROGUES ALLONGEANT QT ET / OU INTERFÉRANT AVEC LE CYP 450 .**
(ex: ORAP + PROZAC)

RECOMMANDATIONS SIMPLES

- **Faire un ECG et un iono avant l'administration de toute drogue signalée comme allongeant QT...**
 - Surtout s'il existe des ATCDTS de « **malaises** »,
 - **Si plusieurs drogues allongeant QT** sont associées, ou à d'autres pouvant interférer sur leur métabolisme (CYP 450)
 - S'il existe une cardiopathie sous jacente,
 - Ou des facteurs de risques (bradycardie, troubles ioniques...)
 - **Si les doses sont augmentées...**
- Le risque en cas d'accident, ou même d'incident préjudiciable, peut être une sanction « médico-légale assez brutale »...

Le patient ou les ayant droits peuvent aussi bien « attaquer » l'hôpital (trib. Administratif), que le médecin PH (au trib. Civil)...

CONCLUSION

RESTONS VIGILANTS CAR

LES DROGUE LES PLUS DANGEREUSES

SONT UTILISÉES

EN PSYCHIATRIE

ET EN CARDIOLOGIE...