

ANTI-ARYTHMIQUES

- Classe hétérogène
- Nombreuses molécules
- Présentations variables
- Même trouble du rythme $\Rightarrow \neq$ conséquences cliniques (selon la nature de la maladie CV)
- Médicaments générateurs de troubles du rythme!

Médicaments difficiles à utiliser

1

1. Electrophysiologie du rythme cardiaque normal :

Propriétés cellulaires élémentaires:

- **Automatisme** : « capacité à se dépolariser »
- **Excitabilité** : « capacité d'être dépolarisées »
- **Conduction** : « capacité de propager la dépolarisation aux cellules voisines puis de se repolariser »



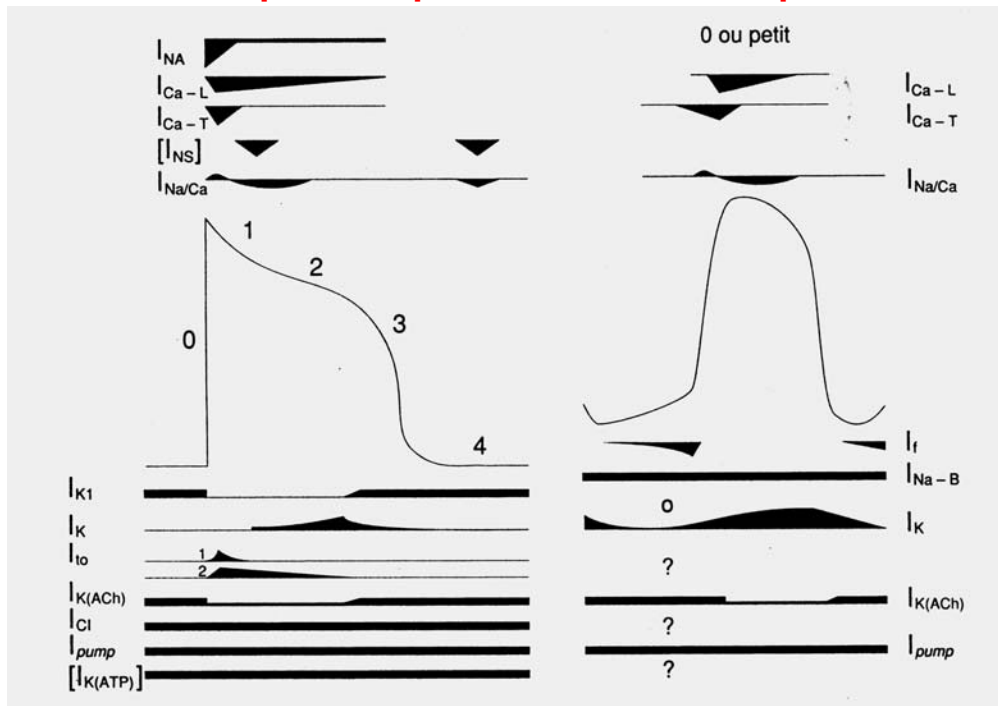
Différentes cellules participent à la genèse du rythme cardiaque et à sa propagation harmonieuse à l'ensemble du coeur: la finalité de ce processus est de permettre à l'ensemble des cellules musculaires cardiaques de se contracter de manière synchrone pour assurer le bon fonctionnement hémodynamique du coeur.

2

Les variations de potentiel que subissent les cellules sont générées par des transferts de charges électriques à travers leur membrane plasmique; plus exactement de transferts d'ions (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , (Cl^-)).

Cellules à réponse rapide

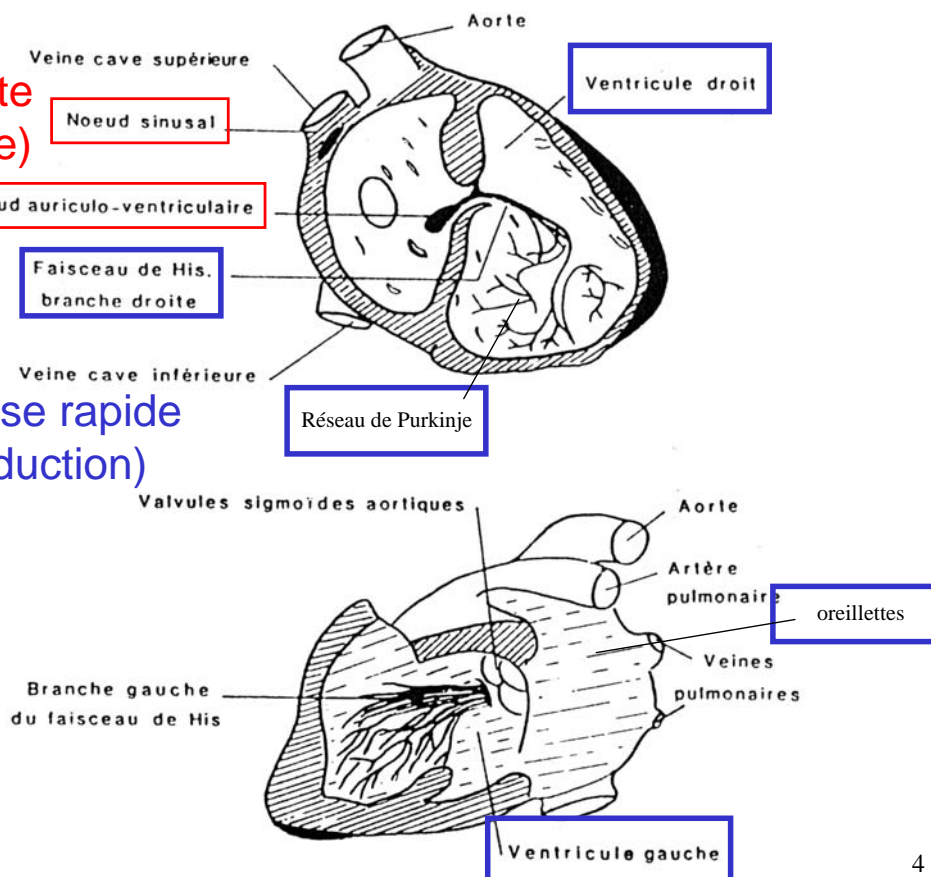
Cellules à réponse lente



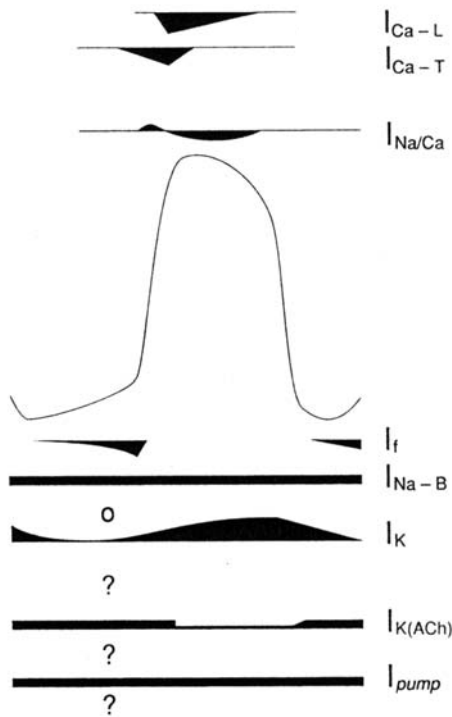
3

Réponse lente
(automatisme)

Réponse rapide
(conduction)



4



Automatisme : commandé par les cellules pacemaker, dites à réponse lente, capables de se dépolariser spontanément* au cours de la diastole électrique jusqu'à atteindre un potentiel seuil auquel se déclenche une dépolarisation** importante génératrice d'une impulsion électrique susceptible de se propager.

→ noeud sinusal (pente de dépolarisation spontanée la + forte ⇒ « prioritaire ») (et noeud auriculo-ventriculaire)

*If = ↑↑ entrée de Na+

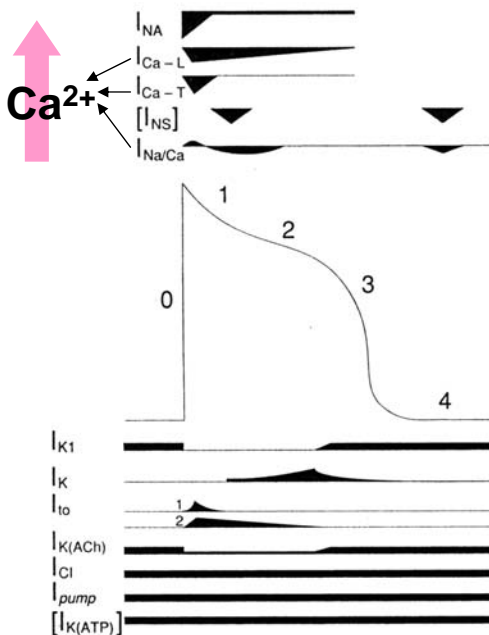
** I_{Ca-L}, I_{Ca-T}

Sous l'influence du SNA

•symp → ↑↑ If : chrono +

•vagal → ↓↓ If : chrono -

5



Conduction : commandée par des cellules dites à réponse rapide, caractérisées par un potentiel de repos fortement négatif et une faible capacité (voire incapacité) à se dépolariser spontanément.

On distingue 4 phases du potentiel d'action :

0. Dépolarisation brutale (entrée Na+),
1. Brève repolarisation (sortie K+),
2. Plateau (entrée Ca²⁺),
3. Repolarisation (sortie K+)

→ cellules du système His-Purkinje + cellules localisées dans le myocarde auriculaire et ventriculaire

6

• !! Conduction mais aussi contraction !!

cfr I_{Ca} , $I_{Na/Ca}$, $CICR$ -phase 2- $\rightarrow \uparrow Ca^{2+}$ intracellulaire \rightarrow inotropisme +
(\rightarrow effets inotropes – des anti-arythmiques bloquant l'entrée initiale de Na^+ ;
et inotropes + des anti-arythmiques allongeant la durée de repolarisation)

• Vitesse de conduction = vitesse de dépolarisation (mesurée par la dérivée première dV/dt encore appelée V_{max}) \rightarrow dépend du degré de polarisation des tissus rencontrés (les cellules ischémiques partiellement dépolarisées conduisent moins bien l'influx \rightarrow source d'arythmies).

• Même dans une situation normale, une cellule non encore suffisamment repolarisée ne conduit pas l'influx électrique \rightarrow « Période Réfractaire »

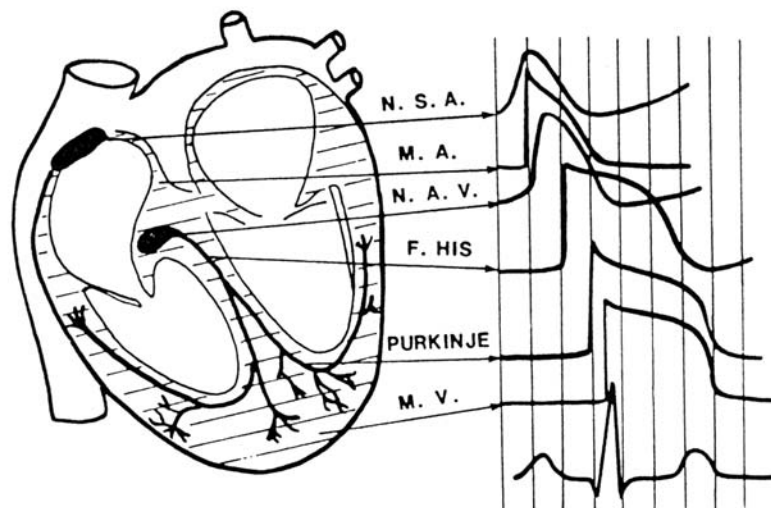
• Médicaments agissant sur la période réfractaire

- via blocage canaux Na^+ (classe I) ou canaux Ca^{2+} (classe IV): pas de transport de Na^+ (conduction) ou de Ca^{2+} en fin de phase III (automatisme)
- via allongement de la durée du PA (classe III) car cellules polarisées avec retard

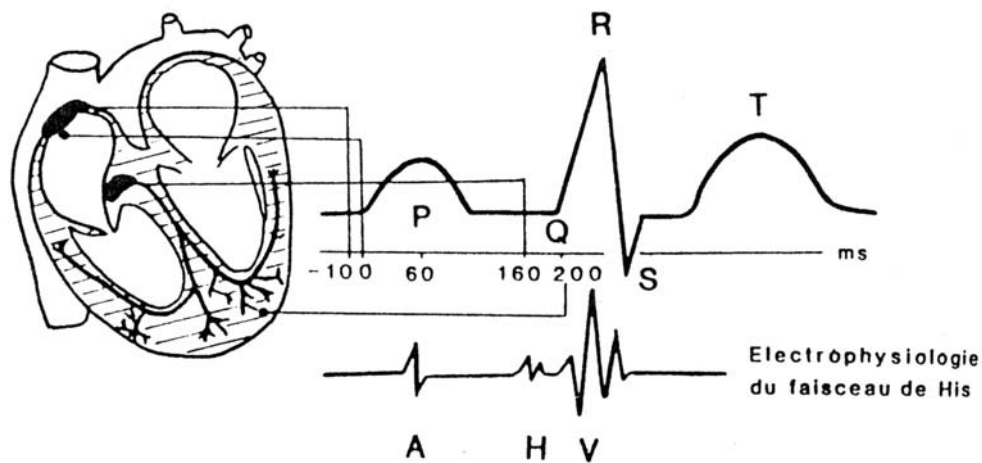
7

Relation entre potentiel d'action et électrocardiographie de surface :

Sommation de toutes les activités électriques des tissus cardiaques
= électrocardiogramme!



8



P = Σ activation électrique des oreillettes

QRS = Σ dépolarisations ventriculaires

T = Σ repolarisations ventriculaires

PR --> vitesses d'influx à travers noeud AV

QT --> vitesse de l'ensemble dépol./repolarisation du V

9

2. Mécanismes de troubles du rythme cardiaque :

Arythmie \Rightarrow conjonction de plusieurs facteurs

à rechercher parmi les catégories suivantes :

- **substrat arythmogène** : anomalie électrophysiologique généralement liée à une lésion anatomique du coeur

- troubles de l'automatisme *
- troubles de la conduction **

- **facteur déclenchant** : ischémie, hypoxie, troubles ioniques , variations de pH, variation de fréquence cardiaque, extrasystole, médicaments;

- **SNA** : sympathique ou vagal, favorisant ou n'empêchant pas le facteur déclenchant d'agir sur le substrat

10

* Troubles de l'automatisme: perte de contrôle du pacemaker sinusal (par majoration de la dépolarisation diastolique spontanée) ou « activités déclenchées » (dépolarisation interrompant les phases 2/3 ou 4, favorisées respectivement par des allongements de durée du PA et de la tachycardie).

1. AURICULAIRES

Tachycardie sinusale: rythme sinusal (aspect normal de l'ECG) de fréquence supérieure à 100 battements/min.

Peut être: — physiologique (effort, émotion);
— constitutionnelle chez des sujets anxieux;
— pathologique, en réponse à une baisse de débit;
— cardiaque (insuffisance cardiaque).

Bradycardie sinusale: rythme sinusal inférieur à 60 battements/min. Physiologique durant le sommeil chez certains sportifs.

Maladie de l'oreillette (Maladie du sinus: *sick sinus syndrome*). Activité déficitaire du nœud sinusal entraînant par phases: bradycardie sinusale, pause sinusale, phases de tachycardie, voire de fibrillation auriculaire. L'onde P est souvent absente dans certaines séquences.

Fibrillation auriculaire: l'activité rythmique du sinus est remplacée par des excitations rapides, irrégulières, dont certaines atteignent en désordre le ventricule d'où une arythmie ventriculaire complète.

Flutter auriculaire: les oreillettes répondent à un mouvement d'excitation circulaire par des contractions rapides, aux environs de 300 battements/min. Les ventricules répondent de façon régulière, rarement coup pour coup, plus souvent 1/2, 1/3 voire 1/4.

2. JONCTIONNELS

Tachycardie jonctionnelle réciproque: due à un circuit de réentrée activant alternativement oreillette et ventricule à une fréquence de l'ordre de 200 battements/min. Existence d'une double voie, notamment du fait d'un faisceau anormal reliant oreillette et ventricule en plus du faisceau de His.

3. VENTRICULAIRES

Tachycardie ventriculaire: trouble du rythme particulièrement grave, se produisant à la suite d'un infarctus ou à une phase avancée de l'insuffisance cardiaque.

Fibrillation ventriculaire: équivalent au niveau ventriculaire de la fibrillation auriculaire, mais hémodynamiquement comparable à un arrêt cardiaque.

Torsades de pointe: tachycardie avec aspect caractéristique de l'ECG: variations de l'axe électrique avec rotation des sommets de QRS de part et d'autre de la ligne isoélectrique.

** Troubles de la conduction:
mécanisme dit « de ré-entrée »

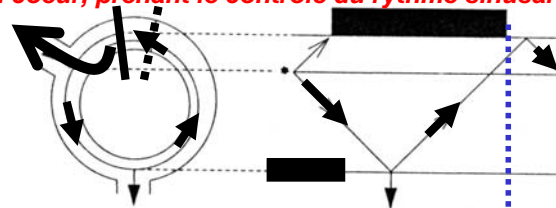
⇒ obstacle anatomique/
physiologique (cicatrice
d'infarctus par ex.) + deux
voies d'influx, la seconde
repénétrant de façon
rétrograde la région
initialement bloquée et sortie
de sa période réfractaire

!! + multivariables:

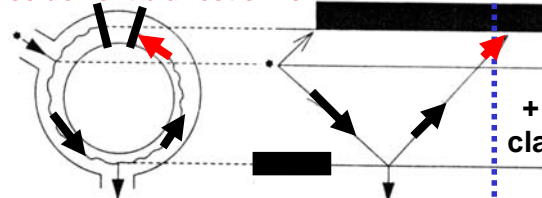
- stimulation vagale/symp.
- fréq. cardiaque
- médicaments anti-arythm.
- foyer d'automatisme prox.

...

*A chaque tour de circuit, l'influx dépolarise le reste
du coeur, prenant le contrôle du rythme sinusal normal*

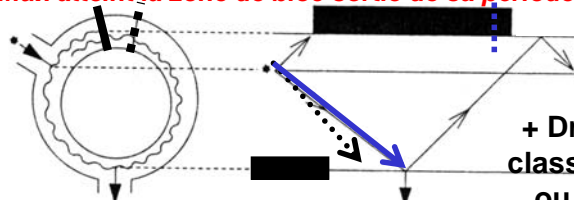


*Allongement de la durée de la période réfractaire,
le bloc devient bidirectionnel*



+ Drug
classe III

*Ralentissement excessif de la vitesse de conduction,
l'influx atteint la zone de bloc sortie de sa période réfr.*



+ Drug
classe Ic
ou la

TROUBLES DE LA CONDUCTION

Blocs auriculo-ventriculaires, allant du simple ralentissement du passage de l'onde de dépolarisation dans la zone jonctionnelle (PR supérieur à 0,2 s) à un arrêt complet, intermittent ou permanent de la conduction A-V.

Syndrome de Wolff-Parkinson-White, dépend de l'existence d'une voie de communication directe entre l'oreillette et le ventricule de telle façon que l'onde d'excitation n'est pas ralentie par le passage dans la zone jonctionnelle. Il entraîne souvent des tachycardies jonctionnelles réciproques, parfois des accès de fibrillation ou de flutter auriculaire.

Intraventriculaires: les troubles de la conduction peuvent se produire dans l'une ou l'autre branche du faisceau de His, bloc de branche droit, bloc de branche gauche, et n'exigent aucun traitement, à l'exception de celui de l'éventuelle cardiopathie associée.

Arythmie \Rightarrow conjonction d'un substrat arythmogène, d'un facteur déclenchant et ...**de l'influence du SNA:**

	Système adrénergique	Système cholinergique
	<i>Tonus adrénergique, surtout diurne</i>	<i>Tonus cholinergique permanent s'exagérant pendant le sommeil</i>
Nœud sinusal	↗ pente de dépolarisation diastolique: accroissement de la fréquence cardiaque	↘ potentiel de membrane: diminution de la fréquence pouvant aller jusqu'à l'arrêt
Myocarde auriculaire	↘ périodes réfractaires ↗ vitesse de conduction ↗ contractilité	↘ périodes réfractaires ↗ vitesse de conduction ↘ contractilité
Nœud A-V	↗ vitesse de conduction	↘ vitesse de conduction pouvant aller jusqu'au bloc
His-Purkinje	↗ automaticité ↘ période réfractaire ↗ vitesse de conduction	Peut ralentir l'automaticité du faisceau de His. Sans effet sur le réseau de Purkinje
Myocarde ventriculaire	↗ contractilité ++	Très légère diminution de la contractilité

13

3. Classification des agents anti-arythmiques :

Classifications des EFFETS (Vaughan Williams) :

I : ralentissement de la vitesse de conduction des cellules à réponse rapide

II : blocage des récepteurs adrénergiques

III : allongement de la durée des potentiels d'action et donc des périodes réfractaires

IV : inhibition du courant calcique lent

*V: inhibition du courant I_f – non commercialisé ... risque de bradycardie excessive

*Adénosine: augmentation de la conductance au K^+ (et donc inhib. entrée Ca^{2+} , aboutissant à un bloc AV réduisant les tachycardies supraventriculaires paroxystiques).

14

Classe I : ralentissement de la vitesse de conduction des cellules à réponse rapide \Rightarrow **Blocage de I_{Na+}** (« anesthésiques »)

Hétérogénéité des effets, d'où sous-classification ...

- Théorie du récepteur modulé \rightarrow + grande affinité pour les canaux activés et inactivés
 \Rightarrow voltage-dépendance : conductance sodique d'autant plus bloquée que le tissu est dépolarisé, comme en cas d'ischémie
 \Rightarrow fréquence-dépendance : blocage d'autant plus important que le canal est souvent utilisé, c-à-d que la fréquence cardiaque est élevée

- Caractéristique intrinsèque des médicaments : vitesse d'association et de dissociation \rightarrow **temps requis pour dissociation** : (\uparrow avec puissance)
 <1 sec (**lb**) ; entre 1-10 sec (**la**) et >10 sec (**lc**)

NB : historiquement, a, b et c distinguent les effets sur la durée de repolarisation et donc sur la durée du PA (mais en fait indép. d'un effet sur I_{Na} mais bien sur I_K ; appartiennent donc également à la classe III).
 15

Différentes lectures des sous-classes Ia, Ib et Ic:

	Durée du PA (Période réfractaire)	Dissociation de la drogue	Vitesse de conduction	Anti-arythm. -marché belge-
la	Prolongent	Intermédiaire (entre lb et lc)	$\Downarrow\Downarrow\Downarrow$	quinidine, disopyramide aprindine
lb	Réduisent	rapide	\Downarrow	lidocaïne, mexilétine, phénytoïne
lc	Sans effet	lente	$\Downarrow\Downarrow\Downarrow\Downarrow$	cibenzoline, flécaïnide, propafénone

Classe I : Blocage de INa+

Profil électrocardiographique : allongement de la durée de l'intervalle QRS
(Σ dépol. ventr.)

- Indications principales: tachycardie (supra-)ventriculaire
(*menaçant le pronostic vital*)
⇒ *sous traitement initial et monitoring hospitaliers (a et b)*
- Indications spécifiques (Ib):

Lidocaïne: en 1ère intention dans les troubles du rythme compliquant l'**infarctus** (en i.v.) ou lors d'une chirurgie cardiaque (action préférentielle sur tissus ischémiques)

Méxilétiline: (bonne biodisponibilité *per os*) également pour phase aiguë de l'infarctus + extrasystoles et tachycardie ventriculaires chroniques

17

Effets secondaires : **Ib<Ia<Ic**

- effets inotropes négatifs
→ problème si patient avec fonction ventriculaire gauche altérée, particulièrement si insuffisance coronaire (cfr dépolarisation du tissu ischémique) → insuffisance cardiaque !
- effets arythmogènes (hypokaliémie favorisante)
→ via pérennisation d'un circuit de ré-entrée (parfois léthal)
- effets « anesthésiques »: tremblements, excitation, convulsions

Autres effets secondaires/ C.I.:

Ia: Quinidine (+++) et disopyramide (+): anti-cholinergiques (rétention urinaire -attention patients prostatiques- et troubles visuels), bourdonnements d'oreille, idiosyncrasie (cfr. dose d'épreuve), troubles digestifs.

Ic: Etude CAST (flécaïnide) and CASH (propafénone) --> CI: infarctus

18

Classe II : Blocage des récepteurs β -adrénergiques ($\beta_1 > \beta_2$)

Profil électrocardiographique : allongement des intervalles RR (ralentissement de la fréquence cardiaque) et de l'intervalle PR (ralentissement de la vitesse de conduction dans le noeud AV).

Indications: Anti-fibrillant et inhibition du tonus adrénérgique arythmogène (notamment dans les hyperthyroïdies)

Effets secondaires :

- bradycardie et bloc AV (doses élevées, sujets âgés, combinaisons avec médicaments altérant l'automatisme cardiaque)

- effets inotropes négatifs des β -bloquants (insuffisance cardiaque !)

⇒ ne jamais interrompre brutalement le traitement

CI: bronchospasmes

19

Classe III : Allongement de la durée du potentiel d'action (= durée de repolarisation)

- si effets sur cellules à réponse rapide → allongement (surtout) des périodes réfractaires ⇒ **surtout via blocage des canaux K repolarisants**

- (si effets sur cellules à réponse lente → ralentissement de la fréquence cardiaque)

!! Modulation par la fréquence cardiaque:

“fréquence-dépendance inverse”

Théorie du récepteur modulé inapplicable car même si interactions des médicaments de classe III augmentent avec la fréquence cardiaque, la contribution des canaux potassiques à la repolarisation diminue avec l'augmentation de la fréquence cardiaque (au regard d'autres mécanismes repolarisants).

Toutefois effets de fréq.-dép. inverse moindre pour l'amiodarone qu'avec le sotalol ou la quinidine

20

Classe III : Allongement de la durée du potentiel d'action

Profil électrocardiographique : allongement de l'intervalle QT (RR si cellules à réponse lente du noeud sinusal)

Indications:

- amiodarone: fibrillation auriculaire + tachycardie (supra)ventriculaires
- brétilyum: 2ème choix derrière lidocaïne
- sotalol: tachycardie ventriculaires graves (+ fibrillation auriculaire)

Pharmacocinétique: Amiodarone $t_{1/2}$ = 10-100 jours; entrée en action lente

Effets secondaires :

- *torsades de pointe*, se terminant spontanément ou dégénérant en fibrillation ventriculaire mortelle (bien que facilement traitée si contrôle médical à proximité). Toujours en présence d'un facteur favorisant : bradycardie excessive, hypokaliémie, ischémie voire facteurs génétiques pré-disposants.
- rash cutané, anomalies thyroïdiennes, fibrose pulmonaire (potentiellement irréversible), dépôts sur la cornée, problèmes neuro+GI

21

Classe IV : Inhibition des canaux calciques de type L

Vérapamil, diltiazem, bépridil mais aussi adénosine.

!! Pas dihydropyridines

Ralentissement des vitesses de conduction des cellules à réponse lente (douées d'automatisme)

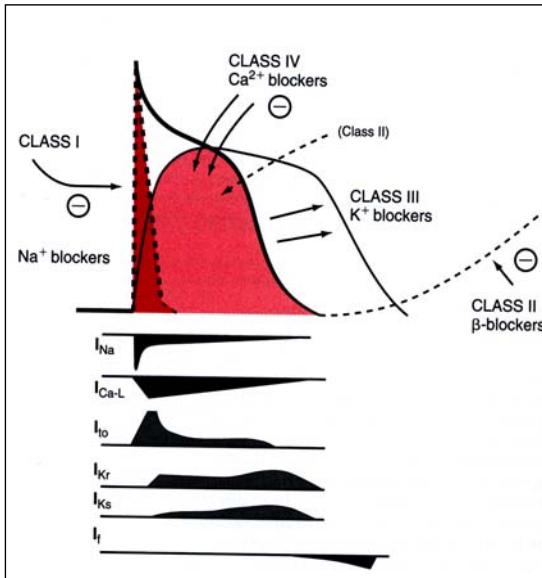
Cfr Classe I: théorie du récepteur modulé (fréquence-dépendant) + effet inotrope négatif

Profil électrocardiographique : ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire via allongement de l'intervalle PR + effets bradycardisants

Indications: tachycardies paroxystiques supraventriculaires

Effets secondaires : blocs AV, bradycardie sinusale, bloc sino-auriculaire, dépression de l'inotropisme cardiaque

22



Class	Channel Effects	Repolarization Time	Drug Examples
IA	Sodium block, markedly inhibitory effect	Prolongs	Quinidine Disopyramide Procainamide
IB	Sodium block, inhibitory effect	Shortens	Lidocaine Phenytoin Mexiletine Tocainide
IC	Sodium block, major inhibitory effect	Unchanged	Flecainide Propafenone Moricizine*
II	Phase IV (depolarizing current); calcium channel	Unchanged	β -Blockers (sotalol also has class III effects)
III	Repolarizing K ⁺ currents	Markedly prolongs	Amiodarone Sotalol Bretylium
IV	AV nodal Ca ²⁺ block	Unchanged	Verapamil Diltiazem
IV-like	K ⁺ channel openers (hyperpolarization)	Unchanged	Adenosine ATP

*"Mixed" class IC and IB properties.

23

	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV	Classe V
Principal effet cellulaire	$\downarrow V_{max}$ \downarrow vitesse de conduction	β -bloquants	\uparrow de la durée des PA \uparrow des périodes réfractaires	inhibition calcique	\downarrow dépolarisation diastolique spontanée
Principal mécanisme de l'effet	bloc de I_{Na}	bloc des récepteurs β_1 et β_2	bloc de I_{Kr} , I_{K1} et/ou I_{to}	bloc de I_{Ca}	bloc de I_f
Conséquences sur l'ECG	\uparrow QRS ($\pm \uparrow$ PR)	\uparrow PR, \downarrow FC	\uparrow QTc ($\pm \downarrow$ FC)	\uparrow PR, \downarrow FC	\downarrow FC ($\pm \uparrow$ PR)
Profil des effets indésirables	arythmogénicité inotropisme négatif blocs de conduction hissiens ou intraventriculaires	bradycardie BAV inotropisme négatif	torsades de pointes	bradycardie BAV inotropisme négatif	bradycardie BAV ? bloc sino-auriculaire ?
Exemples de médicaments	quinidine (a) disopyramide (a) lidocaïne (b) mexilétine (b) cibenzoline (a ou c) propafénone (c) flécaïnide (c)	propranolol acébutolol nadolol aténolol amiodarone (b) esmolol (amiodarone) (propafénone)	d-sotalol sotalol quinidine disopyramide sotalol brétylium*	vérapamil diltiazem bépridil cibenzoline adénosine (amiodarone)	aucune molécule commercialisée à ce jour

24