

# ANTI-ARYTHMIQUES

- Classe hétérogène
- 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

de plus, traitements d'urgence souvent par des moyens non-pharmacologiques mais physiques (choc électrique)

# 1. Electrophysiologie du rythme cardiaque normal :

## Propriétés cellulaires élémentaires:

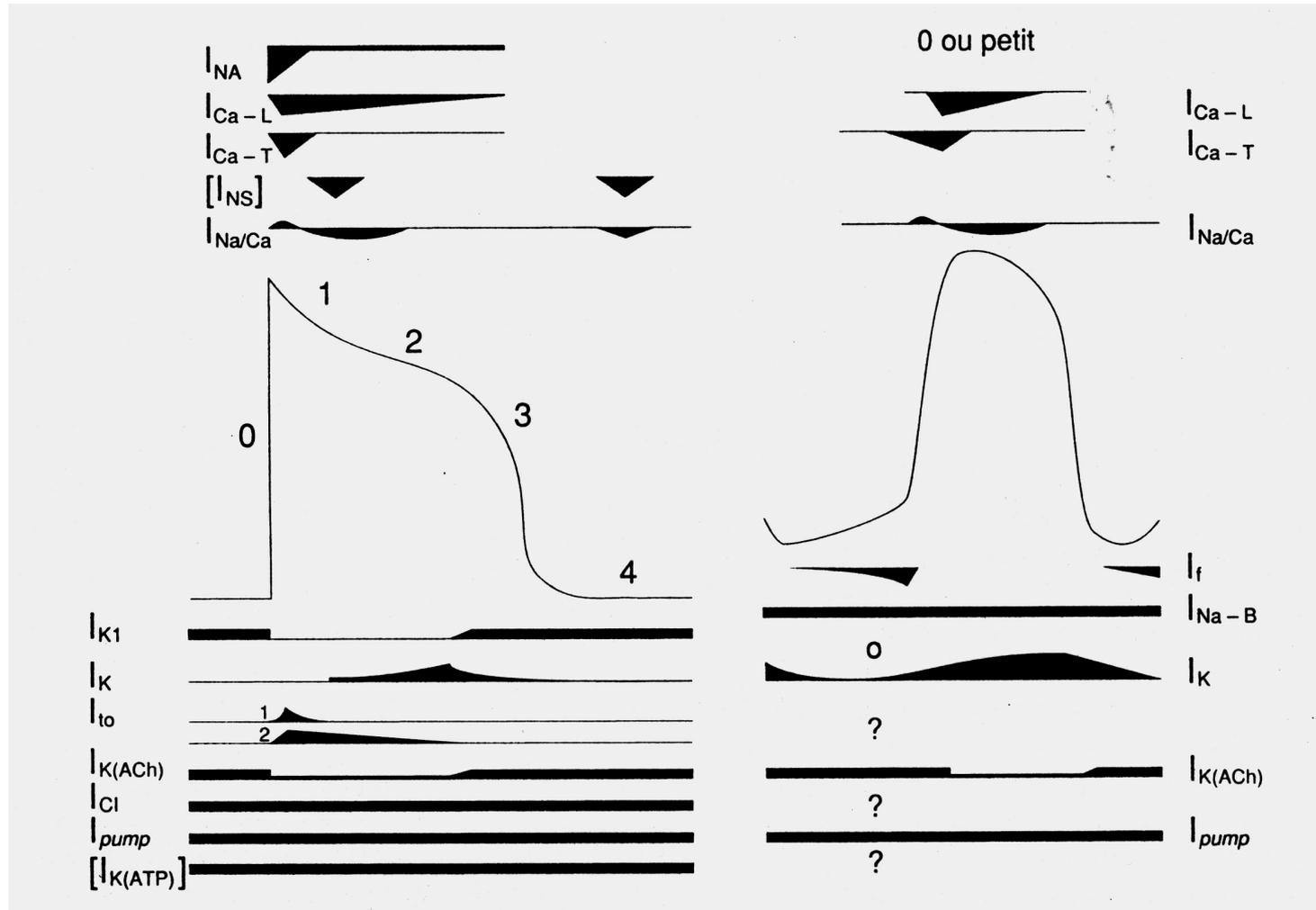
- **Automatisme** : « capacité à se dépolariser »
- **Conduction** : « capacité de propager la dépolarisation aux cellules voisines puis de se repolariser »

*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.*

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

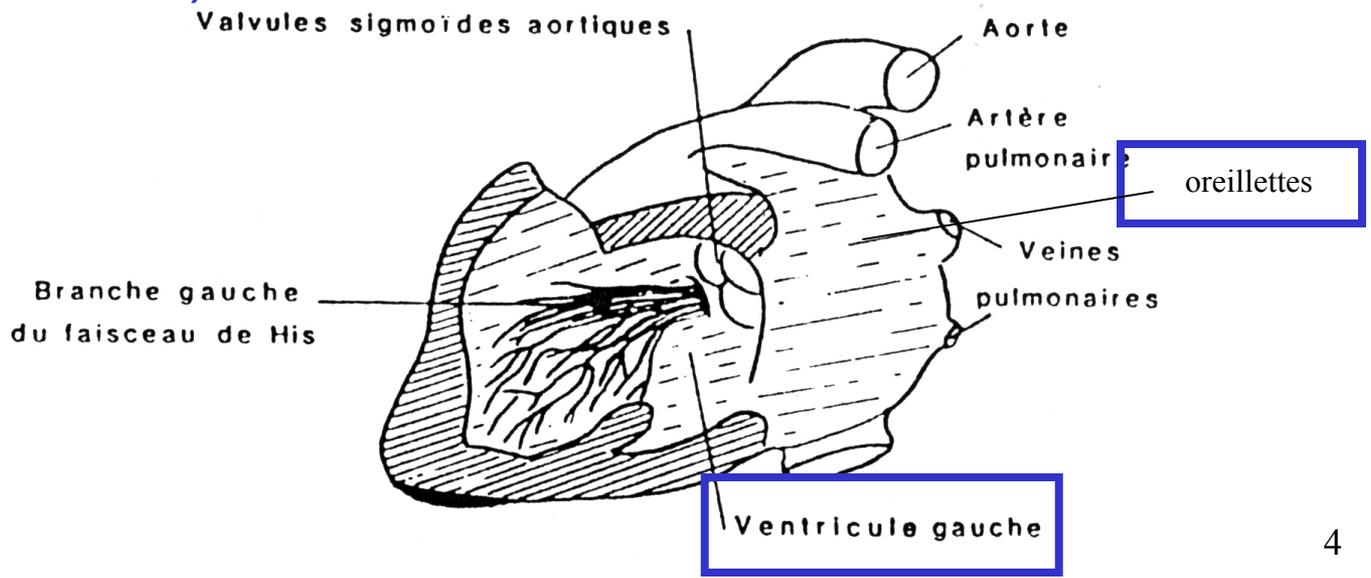
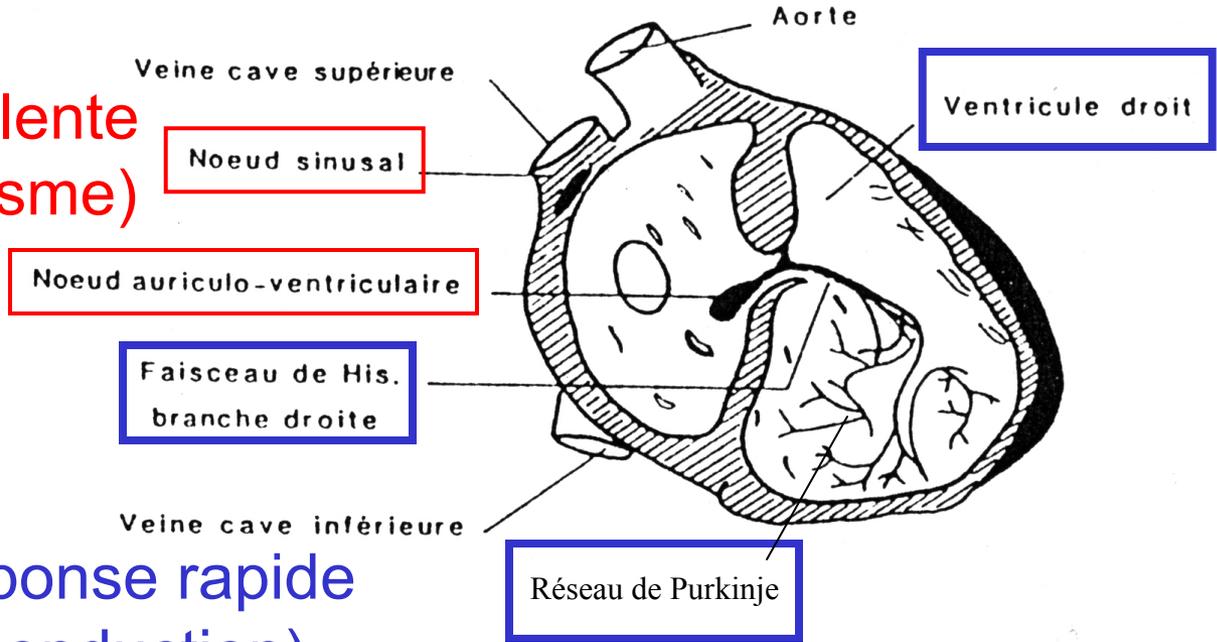
## Cellules à réponse rapide

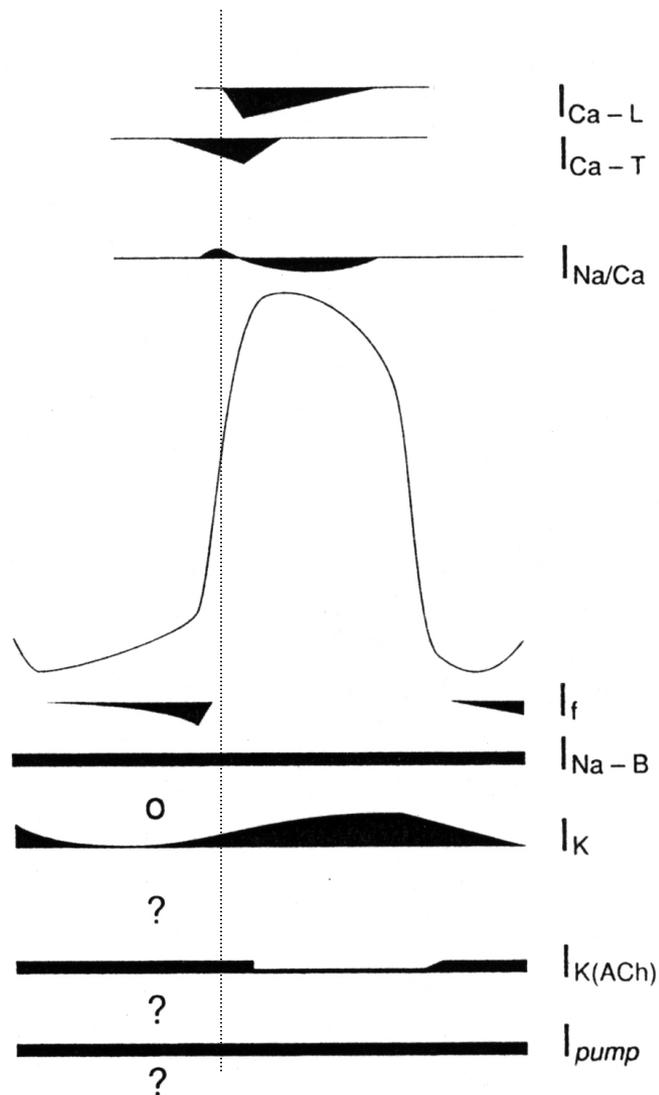
## Cellules à réponse lente



Réponse lente  
(automatisme)

Réponse rapide  
(conduction)





**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.

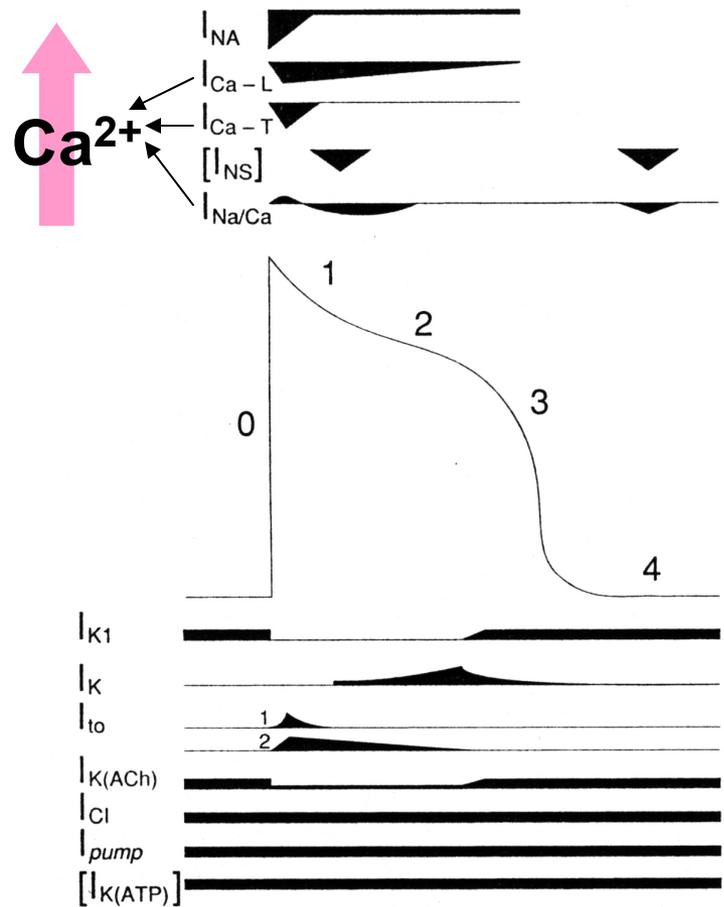
→ noeud sinusal (pente de dépolarisation spontanée la + forte ⇒ « prioritaire ») (et noeud auriculo-ventriculaire)

\*If = ↑↑ entrée de Na+

\*\* ICa-L, ICa-T

*Sous l'influence du SNA*

- *symp* → ↑↑ If: chrono +
- *vagal* → ↓↓ If : chrono -



**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 dépolariiser spontanément.

On distingue 4 phases du potentiel d'action :

0. Dépolarisation brutale (entrée  $Na^+$ ),
1. Repolarisation initiale (entrée de  $Cl^-$ ),
2. Plateau (entrée  $Ca^{2+}$ ),
3. Repolarisation terminale (sortie  $K^+$ )
4. Retour au pot. de repos ( $Na^+, K^+$ -ATPase)

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

## Autres notions d'électrophysiologie cardiaque:

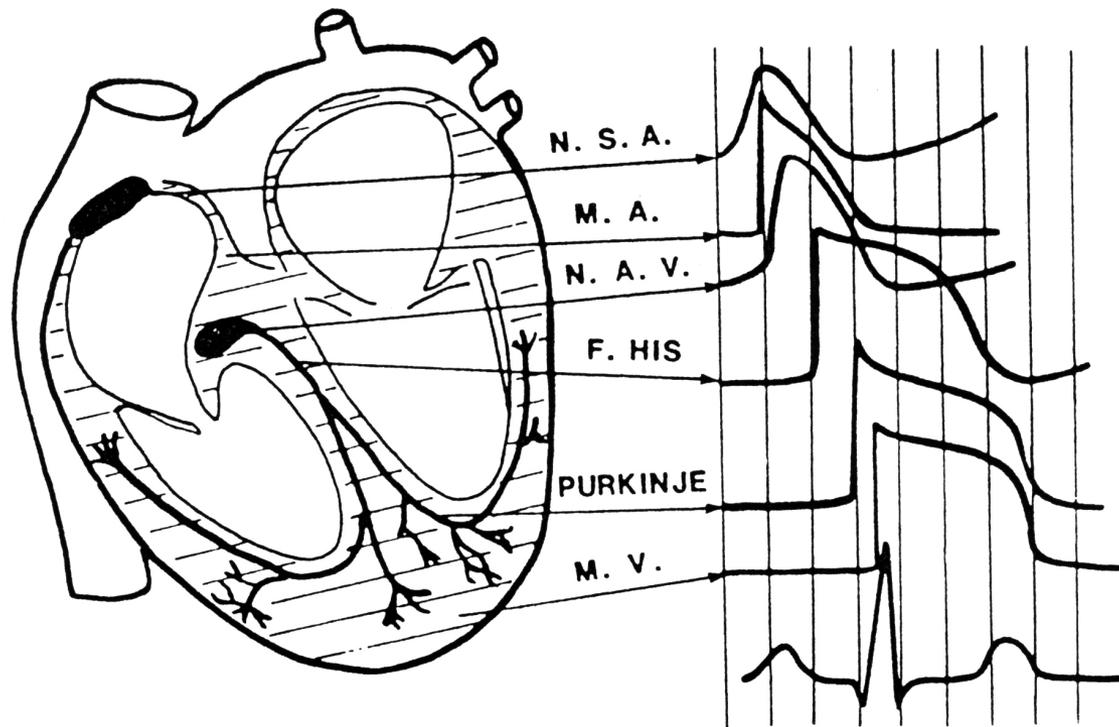
- **!! Conduction mais aussi contraction !!**  
cfr  $\uparrow$   $\text{Ca}^{2+}$  intracellulaire  $\rightarrow$  inotropisme +  
( $\rightarrow$  effets inotropes nég. des anti-arythmiques bloquant l'entrée initiale de  $\text{Na}^+$ ;  
et inotropes pos. des anti-arythmiques allongeant la durée de repolarisation)

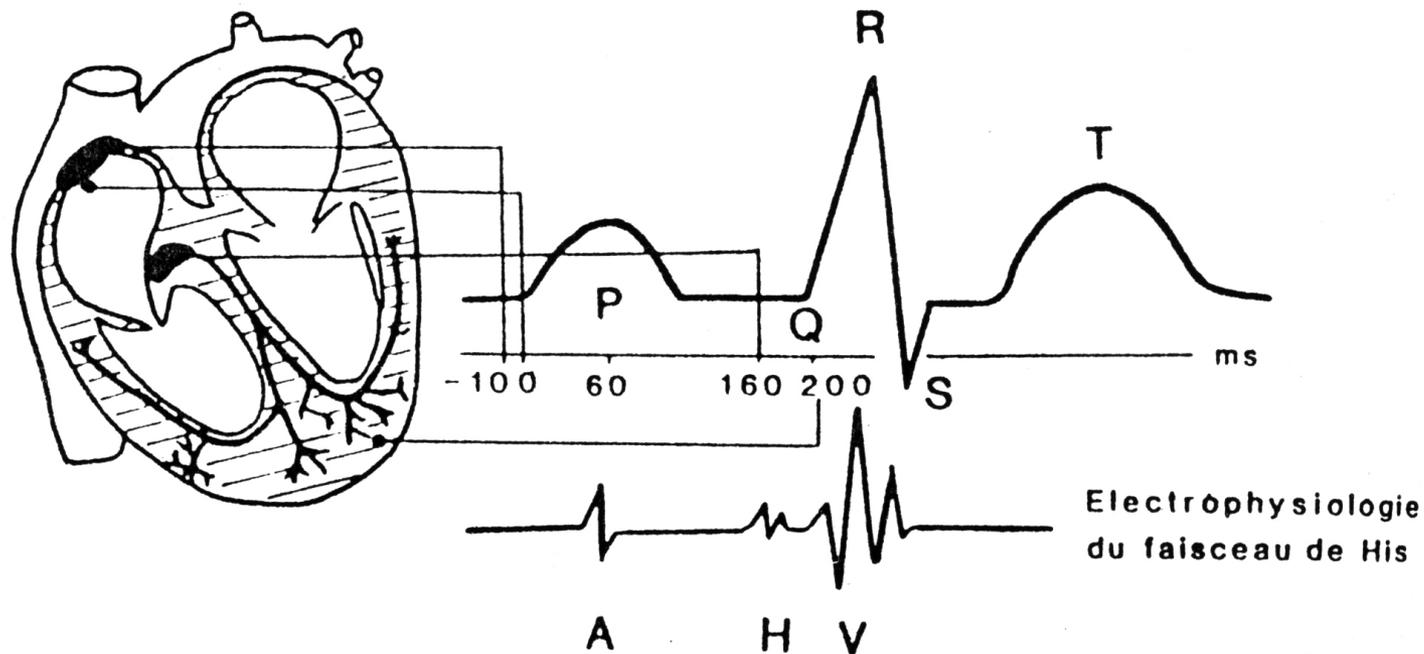
- Vitesse de conduction = vitesse de dépolarisation: elle dépend du degré de polarisation des tissus rencontrés  
( $\rightarrow$  **les cellules ischémiques partiellement dépolarisées conduisent moins bien l'influx  $\rightarrow$  source d'arythmies).**)

- **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:  
typiquement, anti-arythmiques de Classe III: via allongement de la durée du PA (cellules repolarisées avec retard)

# Relation entre potentiel d'action et electrocardiographie de surface :

Sommation de toutes les activité électrique des tissus cardiaques  
= électrocardiogramme!





P =  $\Sigma$  activation électrique des oreillettes

QRS =  $\Sigma$  dépolarisations ventriculaires

T =  $\Sigma$  repolarisations ventriculaires

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

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

## 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** :
  - tonus adrénergique surtout diurne
  - tonus cholinergique permanent, s'accroissant pdt le sommeil

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

\*\* Troubles de la conduction:

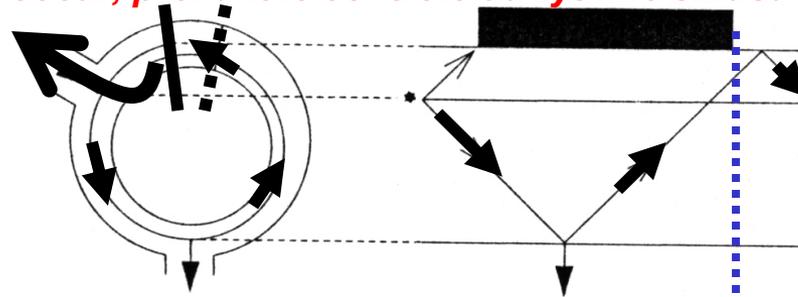
Exemple du mécanisme dit « de ré-entrée » (voir schéma)

⇒ obstacle anatomique/ physiologique **unidirectionnel** (cicatrice d'infarctus par ex.)

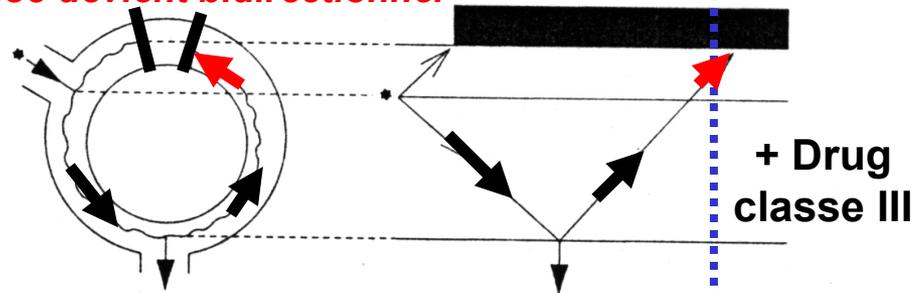
+ deux voies d'influx, la seconde repénétrant de façon rétrograde la région initialement bloquée et sortie de sa période réfractaire

# Mécanisme de ré-entrée.

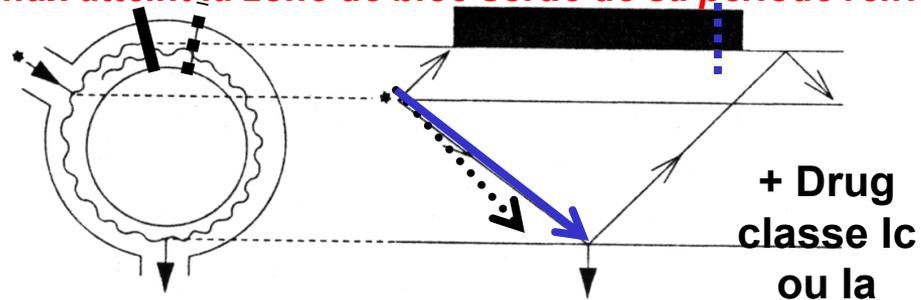
**A chaque tour de circuit, l'influx dépolarise le reste du coeur, prenant le contrôle du rythme sinusal normal**



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



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



### **3. Classification des agents anti-arythmiques :**

#### **Classification 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  $I_f$

**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

## 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-
Ia	Prolongent	Intermédiaire (entre Ib et Ic)	↓↓↓	disopyramide
Ib	Réduisent	rapide	↓	(lidocaïne) (phénytoïne)
Ic	Sans effet	lente	↓↓↓↓	cibenzoline, flécaïnide, propafénone

# Classe I : Blocage de INa<sup>+</sup>

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

- Indication principale (Ia, Ic): **fibrillation auriculaire (rhythm control)**  
**(paroxystique)**  
↓  
*remise en rythme sinusal*
- Effets secondaires : **Ib < Ia < Ic**
  - **effets inotropes négatifs**  
→ problème si patient avec fonction ventriculaire gauche altérée, particulièrement si insuffisance coronaire → insuffisance cardiaque
  - **effets arythmogènes (hypokaliémie favorisante)**  
→ via pérennisation d'un circuit de ré-entrée (parfois létal)
  - **effets « anesthésiques »**: tremblements, excitation, convulsions

## Autres effets secondaires et C.I.:

- **Ia**: disopyramide: **effets anti-cholinergiques**
  - rétention urinaire → attention patients prostatiques
  - troubles visuels → attention si glaucome
- **Ic**: Etude CAST (flécaïnide) et CASH (propafénone): mortalité accrue **post-infarctus** → dysfonction ventriculaire gauche = C.I.

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

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

*Sans remise en rythme sinusal*



Indications: **tachycardie (rate control) et inhibition du tonus adrénergique arythmogène** (notamment post-infarctus et dans les hyperthyroïdies)

Effets secondaires et C.I.:

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

- **effets inotropes négatifs** des  $\beta$ -bloquants (insuffisance cardiaque !)  
⇒ ne jamais interrompre brutalement le traitement

Autres C.I.: bronchospasmes, asthme

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

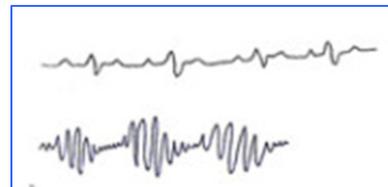
- effets sur cellules à réponse rapide → allongement (surtout) des périodes réfractaires via blocage des canaux K<sup>+</sup> repolarisants
- effets sur cellules à réponse lente → ralentissement de la fréquence cardiaque

donc *inotrope positif* ET *chronotrope négatif*

de plus: *effet "fréquence-dépendance inverse" ...*

*La contribution des canaux potassiques à la repolarisation diminue avec l'augmentation de la fréquence cardiaque (au regard d'autres mécanismes repolarisants). Les effets des molécules de classe III sont donc atténués par les fréquences élevées et amplifiés par les fréquences lentes.*

*→ Risque accru de **torsades de pointe** (cfr tracés de tachycardie ventriculaire avec complexes QRS présentant une amplitude et une polarité variables) (sotalol>amiodarone)*



## 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: **Fibrillation auriculaire** (rhythm control) **et arythmies ventriculaires**

Molécules: Amiodarone (!  $t_{1/2}$  = 10-100 jours; entrée en action lente) et Sotalol

Effets secondaires :

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

CI: grossesse et Précautions: protection anti-UV, suivi de la fct thyroïdienne, contrôle ophtalmo., inhibiteur CYP2C9, 2D6, 3A4



## Classe IV : Inhibition des canaux calciques de type L

**Vérapamil, diltiazem mais aussi adénosine** (via inhib. de l'activation AMPc-dép).

**!! Pas dihydropyridines**

Ralentissement de la vitesse 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** (rate control, interruption d'épisodes aigus en injection i.v. (adénosine))

Effets secondaires/CI: blocs AV, bradycardie sinusale (vérapamil>diltiazem), bloc sino-auriculaire, dépression de l'inotropisme cardiaque

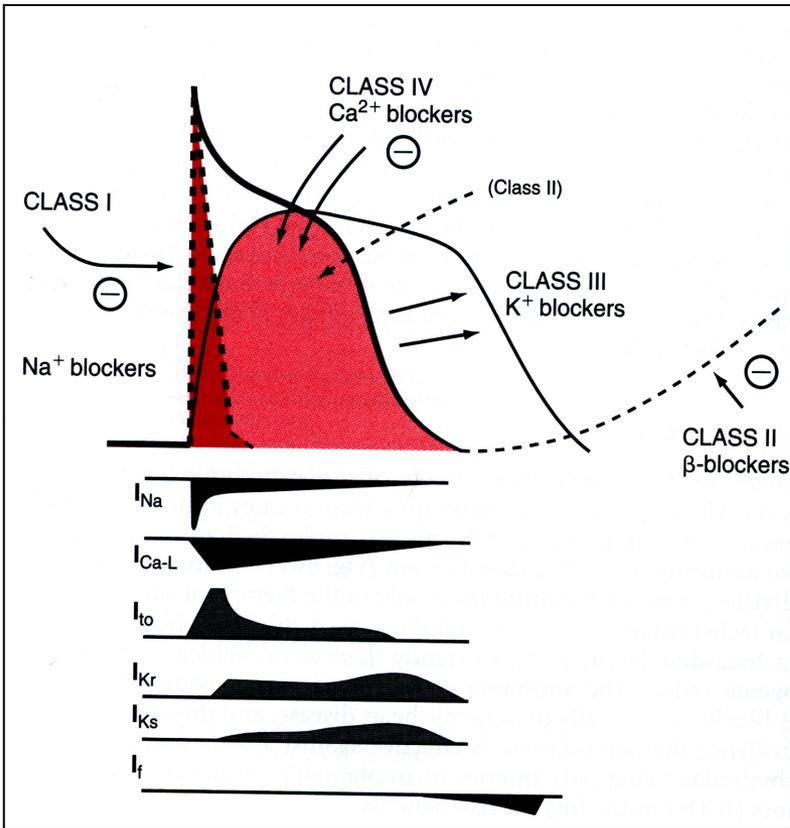
## Classe V : Inhibition du courant I<sub>f</sub>

... cible idéale pour réduire de façon sélective la fréquence cardiaque

... mais médicament actuellement positionné comme anti-angoreux

Procoralan (**Ivabradine**, Servier), premier inhibiteur sélectif indiqué pour le **traitement symptomatique de l'angor stable chronique** chez les patients en rythme sinusal normal et présentant une contre-indication ou une intolérance aux beta-bloquants.

	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV	Classe V
Principal effet cellulaire	↓ $V_{max}$ ↓ vitesse de conduction	β-bloquants	↑ de la durée des PA ↑ des périodes réfractaires	inhibition calcique	↓ dépolarisation diastolique spontanée
Principal mécanisme de l'effet	bloc de $I_{Na}$	bloc des récepteurs $\beta_1$ et $\beta_2$	bloc de $I_K$ , $I_{K1}$ et/ou $I_{to}$	bloc de $I_{Ca}$	bloc de $I_f$
Conséquences sur l'ECG	↑ QRS (± ↑ PR)	↑ PR, ↓ FC	↑ QTc (± ↓ FC)	↑ PR, ↓ FC	↓ FC (± ↑ 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)	<b>Ivabradine</b> <b>(pour angor!)</b>



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 Morizine*
II	Phase IV (depolarizing current); calcium channel	Unchanged	β-Blockers (sotalol also has class III effects)
III	Repolarizing K <sup>+</sup> currents	Markedly prolongs	Amiodarone Sotalol Bretylium
IV	AV nodal Ca <sup>2+</sup> block	Unchanged	Verapamil Diltiazem
IV-like	K <sup>+</sup> channel openers (hyperpolarization)	Unchanged	Adenosine ATP

\*"Mixed" class IC and IB properties.

# Repertoire commenté des médicaments (CBIP)

## Antiarythmiques

**La plupart des arythmies ne doivent pas être traitées, à moins qu'elles n'occasionnent des perturbations hémodynamiques ou qu'elles soient jugées trop gênantes. Avec divers antiarythmiques, une augmentation de la mortalité chez les patients coronariens a en effet été observée dans des études à long terme.**

- Pour certaines arythmies, un traitement ablatif est efficace.
- **Arythmies supraventriculaires**
  - L'utilisation des antiarythmiques se limite le plus souvent à l'interruption d'épisodes aigus de tachyarythmies supraventriculaires par réentrée (administration intraveineuse d'adénosine ou en cas de contre-indication à l'adénosine, de vérapamil sous monitoring) et au traitement de la fibrillation auriculaire. Dans l'approche **"rate-control"** visant à ralentir la fréquence ventriculaire (sans remise en rythme sinusal), les  $\beta$ -bloquants et les antagonistes du calcium, seuls ou en association, sont plus efficaces que les glycosides digitaliques. La remise en rythme sinusal (**"rhythm-control"**) n'offre pas d'avantage dans la plupart des cas, sauf si le patient est fort gêné par la fibrillation auriculaire (palpitations).
  - Les extrasystoles auriculaires isolées ne nécessitent généralement pas de traitement.
  - Chez les patients ayant des épisodes symptomatiques peu fréquents de fibrillation auriculaire paroxystique sans affection cardiaque sous-jacente, l'administration par voie orale d'une seule dose d'un antiarythmique (p.ex. flécaïnide, propafénone) au moment de l'accès est efficace; cela permet souvent d'éviter une prise en charge en urgence et l'hospitalisation. Le patient doit toutefois, lors d'un épisode antérieur, avoir été traité avec succès par le même médicament par voie orale à l'hôpital ("pill in the pocket approach").
- Arythmies ventriculaires.
  - En cas d'arythmies ventriculaires pouvant mettre la vie en danger, telle la tachycardie ventriculaire, les antiarythmiques sont moins efficaces qu'un défibrillateur implantable et ils n'ont donc qu'un rôle accessoire.
  - Les extrasystoles ventriculaires asymptomatiques ne nécessitent généralement pas de traitement, à moins qu'elles ne surviennent très fréquemment et portent atteinte à la fonction cardiaque.