

LES ANTI-ARYTHMIQUES

I Introduction

Les anti-arythmiques regroupent les médicaments capables d'arrêter des arythmies d'en prévenir les récurrences ou d'en améliorer la tolérance, dont l'action est directement électro physiologique.

II Rappel électro physiologique :

Au repos les cellules cardiaques sont polarisées plus négative à l'intérieure qu'à l'extérieure de leur membrane. Le potassium est plus concentré dans la cellule que dans le liquide extra cellulaire [x 30] la concentration de sodium est plus élevée à l'extérieure qu'à l'intérieure de la cellule [x 10].

Les gradients ioniques sont maintenus par des pompes dont la principale est la pompe à sodium qui permet l'évacuation des ions sodium et l'introduction des ions potassium grâce à une enzyme la $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$

D'autres pompes existent pour les ions calcium en particulier, les échanges ioniques se font aussi de façon passive grâce à la perméabilité sélective des membranes.

Lorsqu'un stimulus électrique existe des ions traversent la cellule cardiaque en grand nombre par les canaux échasses dans la membrane cellulaire on distingue les canaux sodiques, calciques et potassiques

La plupart des cellules cardiaques ont un potentiel de repos stable.

Certaines d'entre-elles (situées dans le nœud sinusal, la zone Nœudo Hisienne du nœud de Tawara et les fibres de Purkinje) ont une dépolarisation diastolique lente qui rapproche leur potentiel de repos d'un potentiel seuil à partir du quel apparaît une dépolarisation rapide ce sont les cellules automatiques.

Le potentiel d'action (PA) a une morphologie différente selon qu'il s'agit d'une fibre à réponse rapide ou d'une réponse lente.

- Les fibres à réponse rapide (auriculaires, ventriculaires , faisceaux de HIS et ses branches , fibres de Purkinje) dont le potentiel de repos est voisin de -90 mv, ont un potentiel d'action qui comporte une montée rapide ou phase 0 liée à l'entrée de sodium par un canal de cinétique rapide , à cette phase succède une phase très brève c'est la phase 1 au cours de laquelle le PA devient moins positif avec une inscription d'une encoche, puis une phase de plateau : phase 2 , liée à l'entrée prolongée de calcium et de sodium par des canaux de cinétique lente, au cours de la phase 3 , la cellule se repolarise en raison de la sortie de potassium .
- Les fibres à réponse lente (Nœud sinusal, nœud de Tawara) ont une polarisation de repos de l'ordre de -60mv, valeur pour laquelle le canal sodique est inactivé, la phase initiale du potentiel à une montée lente dépendant uniquement du canal calcique de cinétique lente

III classification des anti-arythmiques

Deux classifications :

Classification de VAUGHAN WILLIAMS : électro physiologique

Classification de TOUBOUL selon leurs effets sur les voies de conduction

A classification de VAUGHAN WILLIAMS

Les anti-arythmiques sont groupés en 4 classes en fonction de leurs effets principaux sur les courants ioniques

1-classe I

La classe 1 concerne les substances qui bloquent les courants sodiques et ont des propriétés appelées locales ou stabilisantes de membrane

a- Effets généraux

- Diminution de l'amplitude de la V_{max} des PA des cellules dites à réponse rapides (cellules atriales, ventriculaires et du système HIS Purkinje), la réponse de V_{max} est d'autant plus importante que la concentration de l'anti-arythmique est plus élevée, la fréquence cardiaque plus rapide et les cellules moins polarisées au repos
- Retard de la réactivation de canaux sodiques donc du retour à l'excitabilité par rapport au voltage ceci se traduit par une augmentation du rapport au voltage, ceci se traduit par une augmentation du rapport période réfractaire effective / durée du PA (PRE/PA)
- Dépression des automatismes
- Diminution de l'excitabilité diastolique (élévation du seuil de potentiel)

b- Subdivision des anti-arythmiques de classe 1 :

Trois sous classes ont été proposées en fonction de leur cinétique d'installation et de retrait du bloc mais aussi d'effets associés.

- **Ia** substance représentative **la Quinidine**
 - Cinétique de type intermédiaire
 - Allongement de la durée du PA notamment de la re polarisation terminale par blocage de certains canaux potassiques
 - Allongement voltage et temps dépendant des PRE
- **Ib** substance représentative **la lidocaïne**
 - Cinétique rapide
 - Raccourcissement de la durée PA par limitation du courant sodique résiduel lors du plateau, la PRE est raccourcie voltage dépendant mais le rapport PRE/PA est augmenté.
- **Ic** substance représentative **le Flécaïnide**
 - Cinétique lente
 - PRE allongée
 - PA normal

Chez l'homme les anti-arythmiques de classe I n'ont pas d'effet significatif sur le nœud sinusal et le nœud auriculoventriculaire s'ils sont normaux.

La conduction infra-nodale (intervalle HV et durée de QRS) est prolongée par les substances de la classe Ia et surtout Ic.

2-classe II

Les β bloquants s'opposent aux effets des catécholamines réduisent donc le nombre des canaux calciques activables en limitant leur phosphorylation s'opposant ainsi à la surcharge calcique intra cellulaires et aux post dépolarisation d'où un ralentissement de la conduction dans le nœud auriculoventriculaire, de plus les β bloquants diminuent les dépolarisations diastoliques spontanées des cellules douées d'automatisme, en agissant sur le courant sodique entrant d'activation lente présent dans les cellules du nœud sinusal et fibres de Purkinje et qui participe à la dépolarisation diastolique spontanée à l'origine de leur automatisme

Ils ont des propriétés anti-fibrillantes élévation du seuil de la fibrillation ventriculaire, diminution de la dispersion de la repolarisation.

3-classe III

- Bloquent certains courants potassiques sortants
- Allongent les PA et PR phase 3 retardée
- Ralentissement sinusal
- Dépression de la conduction nodale
- Allongement de QTU

Ces effets concernent les anti-arythmiques de classe III pure dont aucun n'est commercialisés encore. L'Amiodarone et le Sotalol sont les principaux représentants de cette classe.

Le premier ayant également des propriétés de classe Ib, II, IV

Le second classe II.

4-Classe IV

Certaines antagonistes calciques ayant des propriétés anti-arythmiques (Vérapamil , Diltiazem) ils bloquent les canaux calciques voltage dépendant par un mécanisme similaire à celui des bloquants sodiques ceci a pour conséquence

- Au niveau des fibres atriales, ventriculaires et du système HIS Purkinje une diminution de la hauteur du plateau avec triangulation du PA et de l'Inotropisme
- Au niveau sinusal et du nœud auriculo ventriculaire : diminution de l'amplitude et de la vitesse de dépolarisation des PA , une augmentation de la PRE , diminution de l'automatisme.

B classification de TOUBOUL

1-classe I

Regroupe les produits qui dépriment la conduction au niveau du nœud auriculo ventriculaire : Digitaline, Vérapamil, β bloquants.

2-classe II

Elle est composée des produits ayant pour site d'action le système de HIS Purkinje , il en existe deux sous-groupes le sous-groupe IIa allongent la durée de l'intervalle HV ; le sous-groupe IIb sans effet sur la durée de l'intervalle HV

IIa : Quinidine, Ajmaline, Disopyramide → Ia

IIb : Lidocaine, Méxétiline → Ib

3-classe III

Comprend les produits dont le mode d'action est mixte à la fois sur le nœud auriculo ventriculaire et le système de HIS Purkinje : Amiodarone, Sotalol.

III pharmacocinétique

A- Quinines

- Absorption digestive presque totale
- Liaison au protéine importante
- Métabolisme hépatique 80 %, rénale 20 %
- Indication : Fibrillation et Flutter auriculaire, tachysystolie, Tachycardie ventriculaire

- Contre-indication : Insuffisance cardiaque non compensée, bloc auriculo ventriculaire (BAV), bloc sino auriculaire (BSA), bloc de branche, QT long, hypo K⁺ myasthénie, hypersensibilité
- Effets indésirables : hypersensibilité, troubles digestifs, troubles du rythme et de conduction Insuffisance cardiaque non compensée, troubles visuels et auditifs
- Interaction médicamenteuse : Digoxine, médicaments qui allongent le QT, les médicaments qui accélèrent le métabolisme hépatique, anti vitamine K (AVK).
- Posologie : 2 prises pour la forme retard, 4 prise /j pour la forme ordinaire, LANGACOR gélules 275 mg 2 x 2 /j, SERECOR gélules 300 mg 1 x 2 /j, NATISEDINE gélules 100 mg 1 x 4 /j
- Surveillance : clinique, biologique, et électrique (ECG)
- D'autres médicaments de la classe Ia : DISOPYRAMIDE (RYTHMODAN), APRIDINE (FIBORAX), NADOXOLOL (BRADYL)

B- LIDOCAIN

- Premier passage hépatique important d'où une administration intramusculaire (IM) ou intraveineuse (IV)
- Liaison au protéine : 60 %
- Métabolisme hépatique
- $\frac{1}{2}$ vie : 2h
- Indication : tachycardie ventriculaire (TV), extrasystole ventriculaire (ESV) en phase aiguë d'IDM
- Contre-indication : troubles majeurs de la conduction, allergie à la xylocaïne
- Effets indésirables : tremblements, confusion, convulsion, bradycardie, hypotension, dépression respiratoire
- Interaction médicamenteuse : médicaments qui augmente le métabolisme hépatique
- Posologie : 100 mg en IVD : 1 à 3 mg / min
- Surveillance neurologique, ECG

C- CORDARONE (Amiodarone)

- Résorption lente et incomplète
- Liaison au protéine : 85 %
- Métabolisme hépatique, $\frac{1}{2}$: 28 jours
- Indication : arythmie auriculaire, jonction elle, ventriculaire
- Contre-indication : dysfonction sinusal, troubles de la conduction intra nodal
- Effets indésirables : dépôts cornéens, troubles visuels, troubles digestifs, photosensibilisation, pigmentation bleue ou gris ardoisé, dysfonctionnement thyroïdien, insomnie polynévrite
- Interaction médicamenteuse : anti vitamine K (AVK), médicaments qui dépriment l'automatisme sinusale ou la conduction nodale.
- Posologie : voie orale CP 200 mg 5 j/7 ; 1 CP /j parfois précédée d'une dose de charge 2 CP /j pendant quelques j ; voie IV ampoule de 150 mg

IV- choix des anti-arythmiques

A- Arythmies auriculaires

Fibrillation auriculaire, flutter auriculaire , tachycardie atriales

1-pour ralentir la cadence ventriculaire : médicament agissant sur le nœud auriculo ventriculaire (NAV) :

- Classe II : β bloquants
- Classe III : amiodarone
- Classe IV : inhibiteur calcique

2-cardiversion pharmacologique : médicaments agissant sur le myocarde auriculaire :

- Classe Ia : Quinidine
- Classe Ic : Flécainide
- Classe III : Amiodarone

B- Arythmie jonction elle

- Classe II : β bloquants
- Classe IV I calciques

C- Arythmie ventriculaire

- ESV chroniques : classe III : Amiodarone, classe II : β bloquants
- ESV aiguë post IDM : classe Ib : Xylocaïne.