

## I- INTRODUCTION

Les antiarythmiques sont des médicaments qui modulent les propriétés d'excitabilité, d'automatisme et de conduction du tissu cardiaque.



Les médicaments antiarythmiques sont destinés à réduire la morbidité et si possible la mortalité associées aux troubles du rythme cardiaque

De nature très hétérogène du point de vue chimique, pharmacologique et thérapeutique.

Très difficiles à manier :

- Arythmies nombreuses et de physiopathologie complexe.
- Effets indésirables nombreux et importants (**marge thérapeutique étroite, effet arythmogène**).

### Physiologie du rythme et de l'activité électrique cardiaque

Différentes cellules participent à la **genèse du rythme cardiaque** et à sa **propagation** harmonieuse à l'ensemble du cœur : 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 cœur.

→ **Influence du SNA :**

- tonus adrénergique surtout diurne
- tonus cholinergique permanent, s'accroissant pendant le sommeil

→ 2 types de tissus :

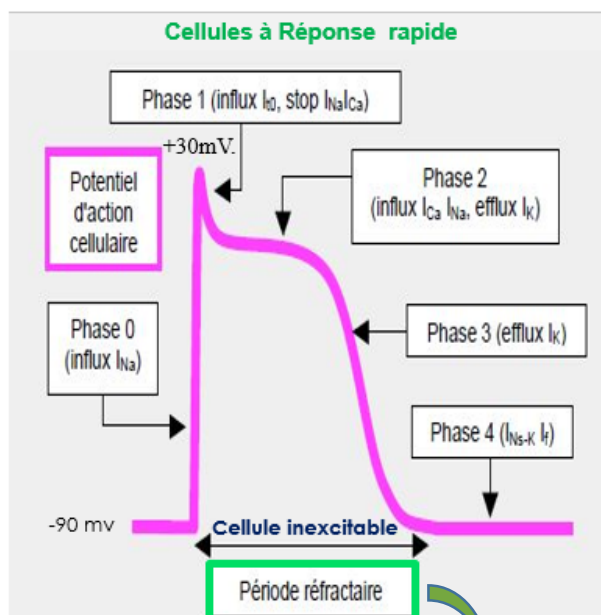
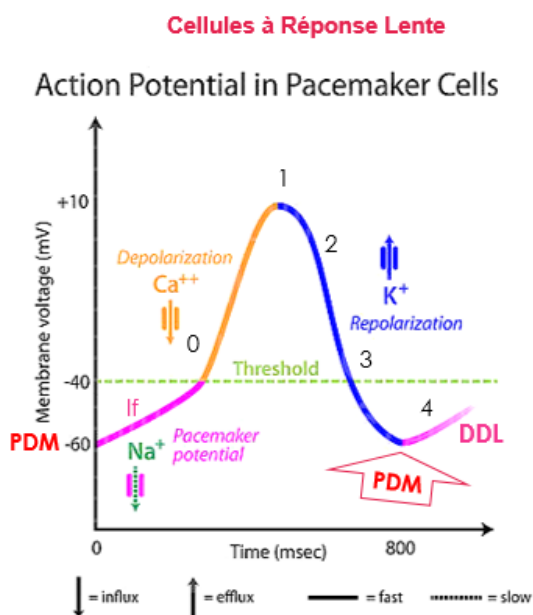
☐ **Tissu nodal** : **naissance** et **conduction** de l'influx

- ✓ Automatisme
- ✓ Excitabilité
- ✓ Conduction
- ✓ Repolarisation

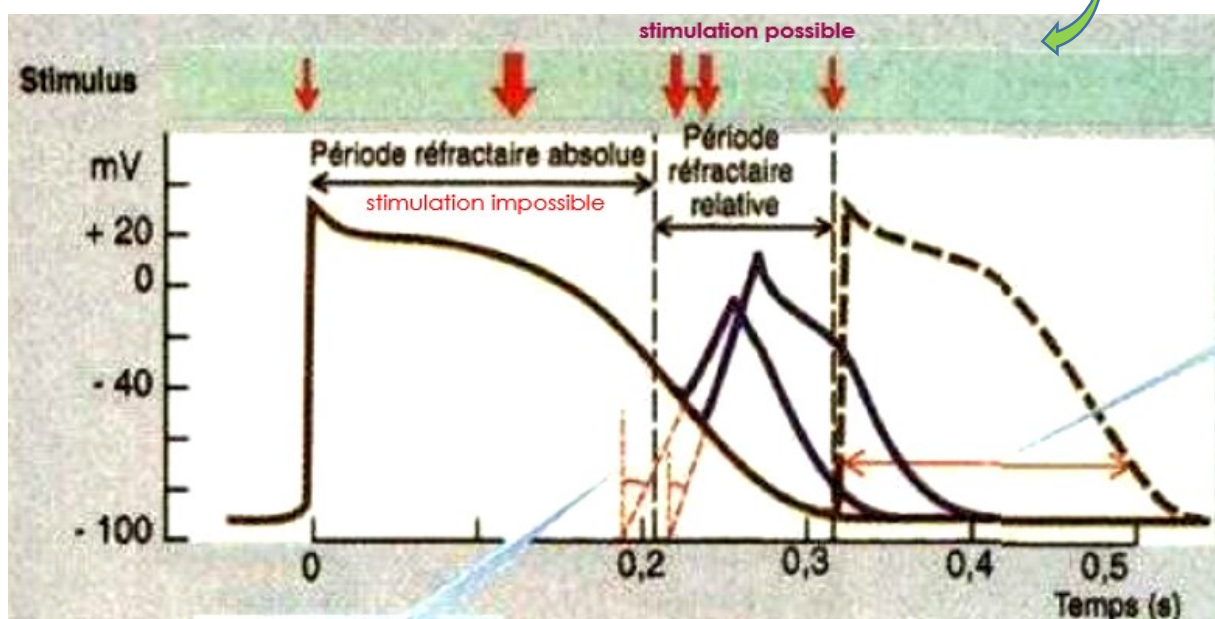


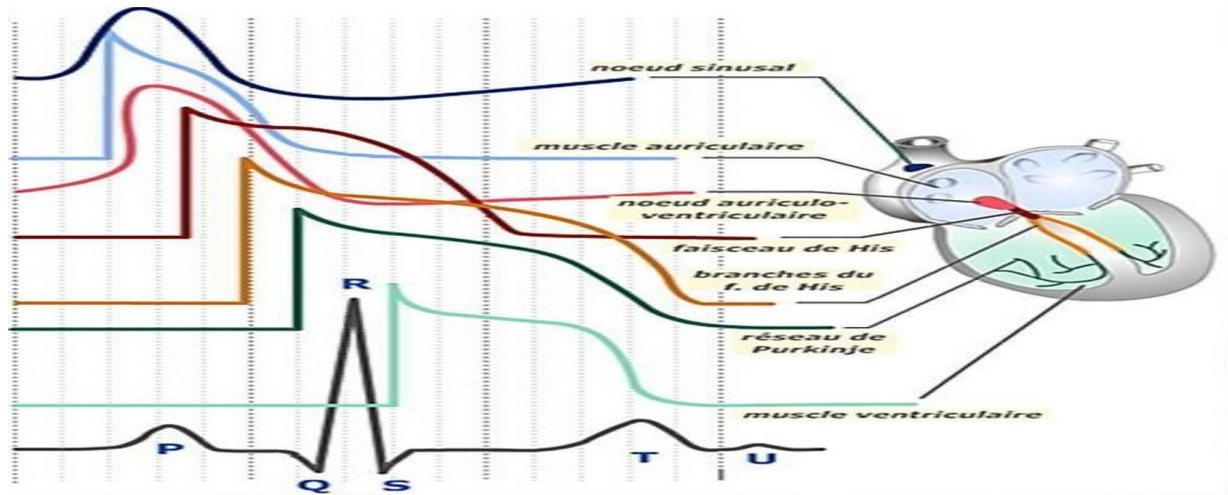
☐ **Tissu myocardique** : **contraction**

- ◆ **Automatisme** : Capacité de se dépolariiser lentement et spontanément à partir d'un état polarisé au repos (au repos, l'intérieur des cellules est électriquement plus négatif que l'extérieur). L'automatisme assure l'émergence d'un rythme cardiaque.
- ◆ **Excitabilité** : Capacité de se dépolariiser brutalement à partir d'un potentiel électrique (dit potentiel seuil) mettant fin à l'état de repos. L'excitabilité est nécessaire à la propagation des influx électriques.
- ◆ **Conduction** : Capacité de propager aux cellules voisines l'influx électrique résultant de la dépolariisation.
- ◆ **Repolarisation** : Capacité des cellules à se repolariser pour revenir à l'état (polarisé) de repos.

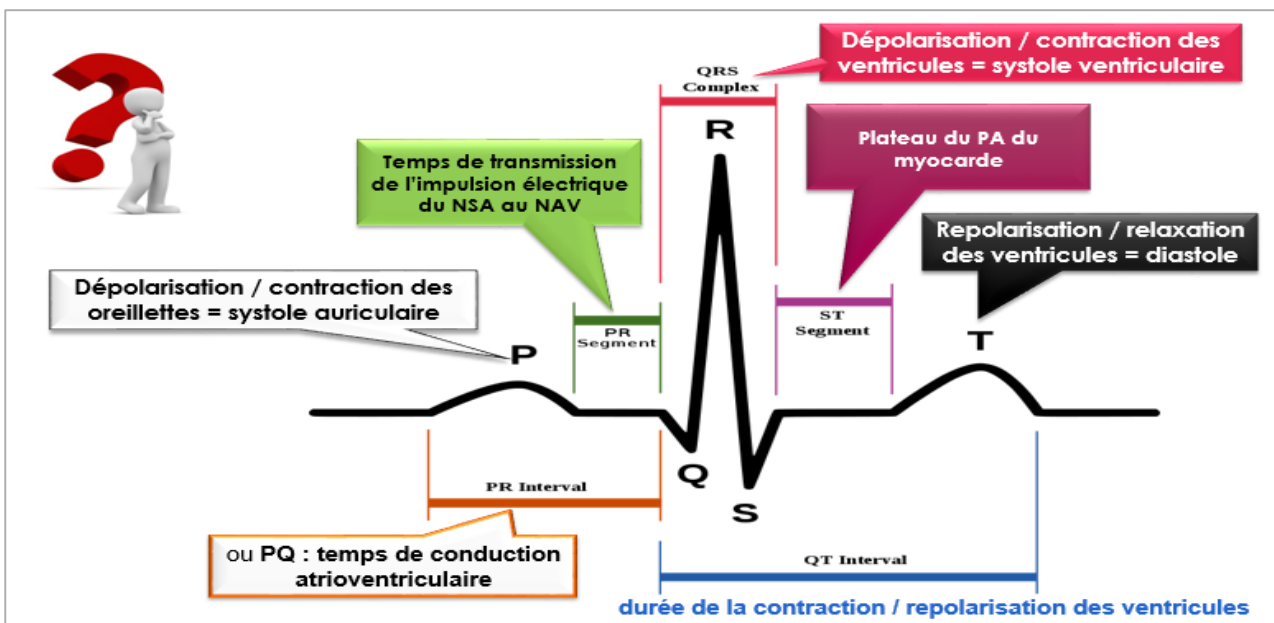
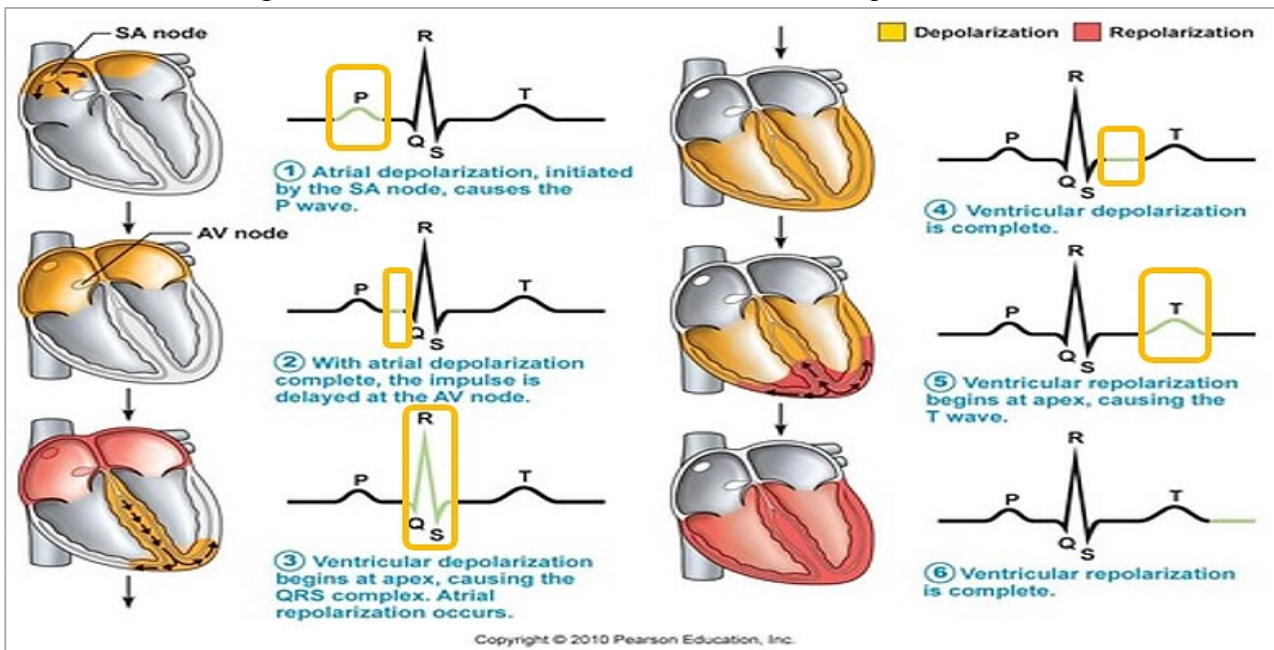


dépolariisation (phase 0 et 4) et repolarisation (phase 1, 2 et 3)





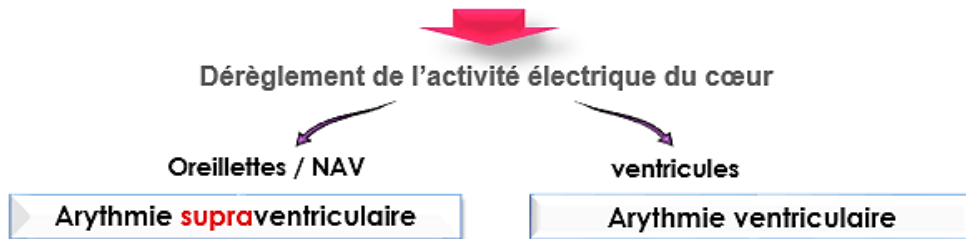
La sommation de tous les PA génère un signal enregistrable sur l'électrocardiogramme (ECG) de surface. Ce signal est le reflet des différentes activités électriques du cœur.



**Physiopathologie des arythmies**

**Troubles du rythme cardiaque**

ou « arythmies cardiaques », sont définis par l'existence de **battements irréguliers, trop lents ou trop rapides**, sans que ces modifications du rythme soient liées à une cause dite « physiologique ».

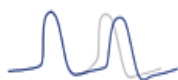


Bradyarythmies < 60-100 < Tachyarythmies

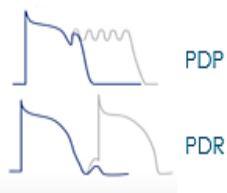
→ anomalies dans la genèse de l'impulsion électrique et/ou de la conduction

1- Troubles de l'automatisme

Automaticité anormal



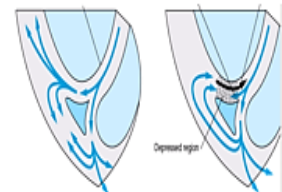
Activités déclenchées



2- Troubles de la conduction

Bloc

Ré-entrée



**Les antiarythmiques**

**4 grandes classes** (classification de Vaughan-Williams) :

**Classe I : les inhibiteurs des canaux sodiques rapides (INa)**

(Ia, Ib, Ic) selon l'intensité et la durée du blocage sodique (b < a < c)

	Durée du PA (Période réfractaire)	Dissociation de la drogue	Vitesse de conduction
Ia	Prolongent	Intermédiaire (entre Ib et Ic)	↓↓↓
Ib	Réduisent	rapide	↓
Ic	Sans effet	lente	↓↓↓↓

**Classe II : les β-bloquants**

**Classe III : les inhibiteurs des canaux potassiques**

**Classe IV : les inhibiteurs des canaux calciques lents (ICa<sub>L</sub>)**

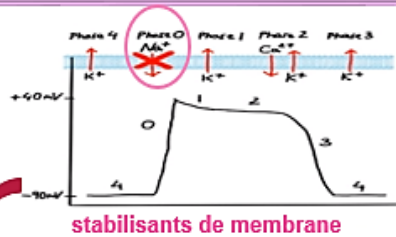


Classe I : les inhibiteurs des canaux sodiques rapides (INa)

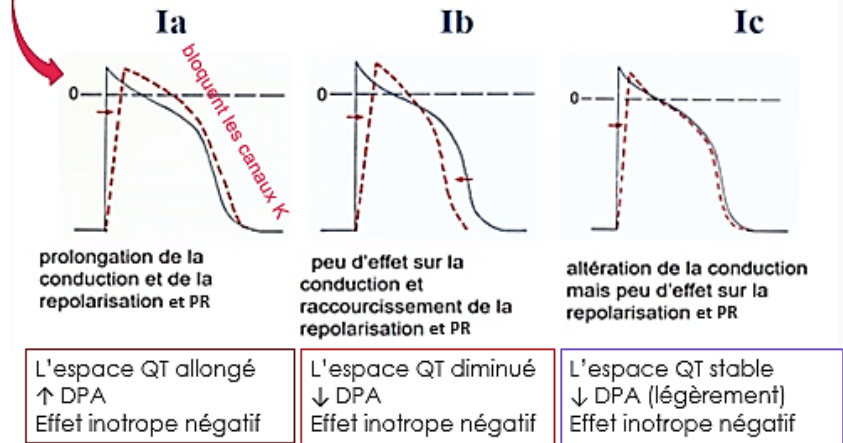
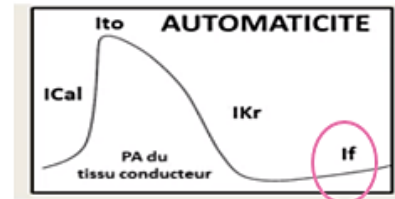
↓ vitesse dépolariation

↓ l'automatisme et l'excitabilité.  
Ralentissement de la vitesse de conduction des cellules à réponse rapide

Chrono,  
bathmo, dromo  
(-)



stabilisants de membrane



effet "fréquence-dépendance"

	Ia	Ib	Ic
<b>Exemples</b>	Quinidine, <b>Disopyramide</b> Hydroquinidine, Procainamide	Lidocaïne, Mexilétine, tocainide, phénytoïne	<b>Flécaïnide, Propafénone</b> Cibenzoline
<b>indication</b>	Tachycardies / arythmies supraventriculaires Troubles du rythme ventriculaires	Troubles du rythme ventriculaire / provoqués par digitaliques	Tachycardies / arythmies supraventriculaires et ventriculaires
<b>EI</b>	<b>Allergie</b> <b>Troubles digestifs</b> <b>E. Proarythmogène</b> : Bradycardie, bloc, torsades de pointe E. neurologiques <b>E. Atropiniques</b> (Disopyramide)	<b>Allergie</b> <b>Troubles digestifs</b> <b>E. Proarythmogène</b> E. Neurologiques / psychiques	<b>Allergie</b> <b>Troubles digestifs</b> <b>E. Proarythmogène</b> E. Neurologiques / psychiques
<b>Contre- indication</b>	Allergie Bloc auriculoventriculaire Insuffisance cardiaque QT long / torsades de pointe Certaines associations médicamenteuses + CI lié aux Effets atropiniques (Disopyramide)	Allergie Bloc auriculoventriculaire Insuffisance cardiaque QT long / torsades de pointe Certaines associations médicamenteuses T hépatique grave	Allergie Bloc auriculoventriculaire Insuffisance cardiaque IDM

**Classe II : les  $\beta$ -bloquants**

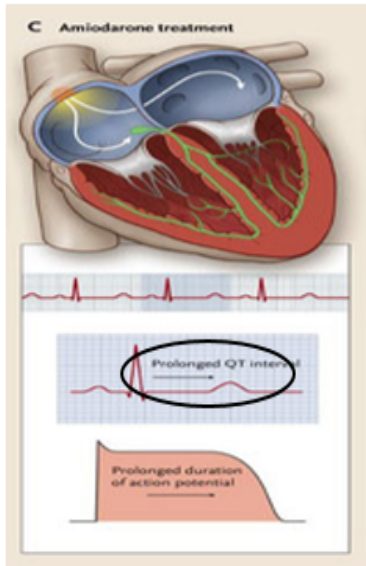
- Propriétés pharmacologiques déjà vu
- Lutte contre les tachycardies d'origine sympathique
- inhibition du tonus adrénergique arythmogène (notamment post-infarctus et dans les hyperthyroïdies)
- Certains ont un effet stabilisant de membrane

Médicaments stabilisants de membrane	Médicaments non stabilisants de membrane
propranolol	sotalol
acebutolol	timolol
metoprolol	nadolol
oxprénolol	atenolol

**Classe III : les inhibiteurs des canaux potassiques**

Amiodarone, sotalol, Brétylium

Augmentation de la période réfractaire et diminution de l'excitabilité myocardique

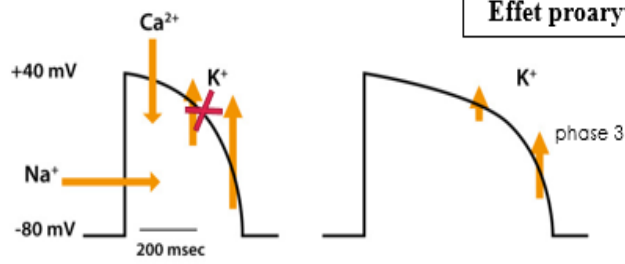


allongement de la durée du PA (= durée repolarisation) et  $\uparrow$  QT

Effet bradycardisant  
 CI : Hyperthyroïdie  
 Bradycardie / Bloc

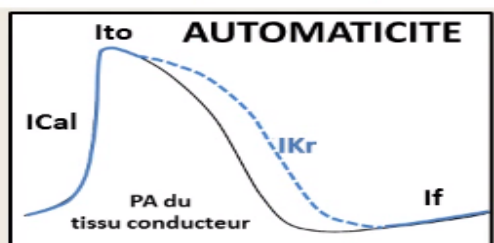
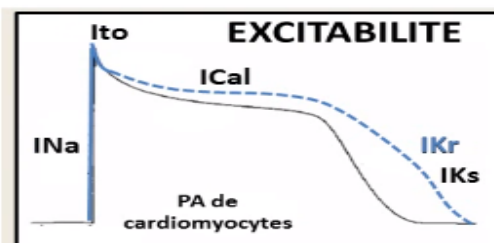
Chrono, bathmo, dromo (\*)

Effet proarythmogène



effet "fréquence-dépendance inverse"

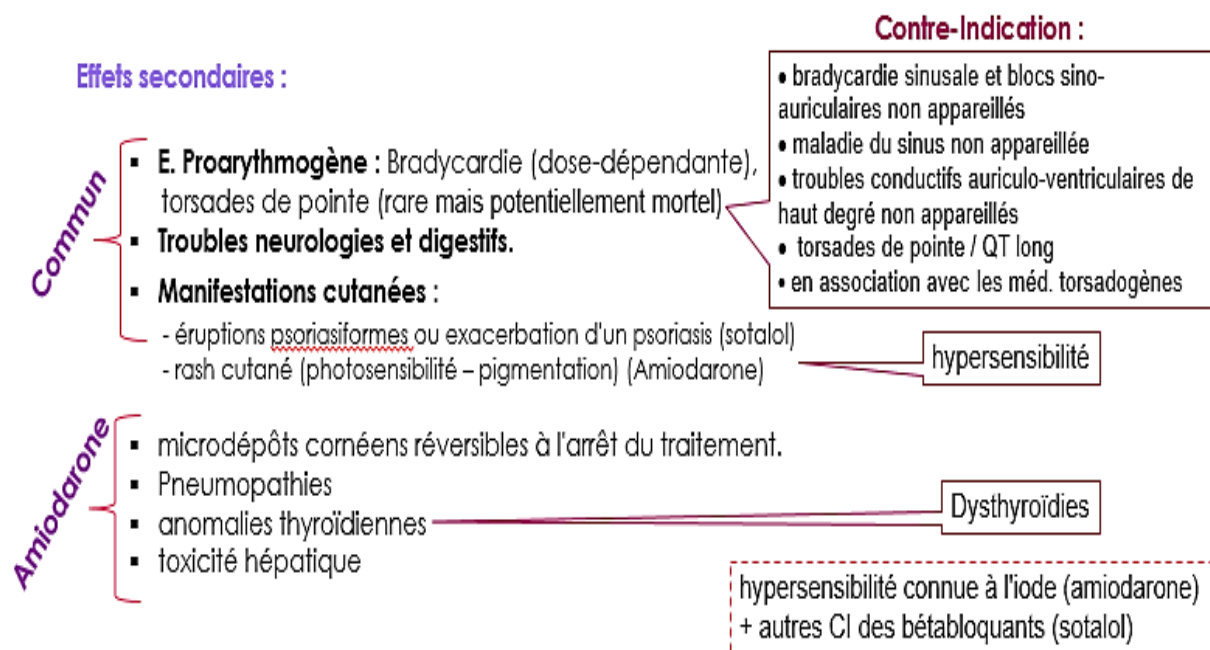
inhibition du courant potassique sortant (phase III)



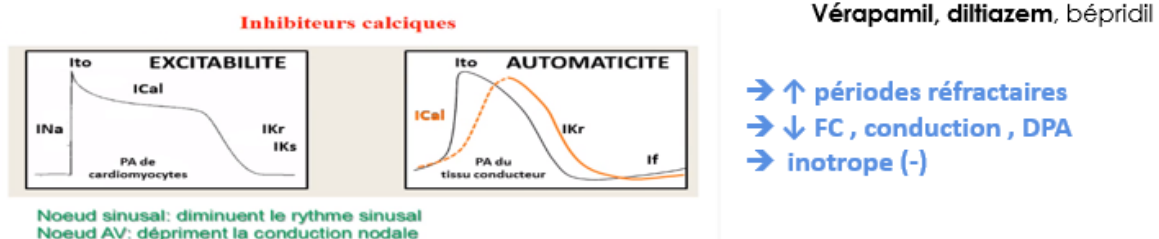
tous les tissus myocardiques

- ❑ **Amiodarone** : propriétés  $\alpha$  et  $\beta$  bloquantes  $\rightarrow$  effet bradycardisant.
  - Biodisponibilité variable.
  - **Inhibiteur enzymatique** (CYP3A et CY2D6).
  - Longue **demi-vie (20 à 100 jours)** / grande variabilité inter-individuelle.
  - **Métabolite actif** : N- deséthylamiodarone.
  - Elimination fécale ++++ / pas ou peu rénale.
- ❑ **Sotalol** : propriété  $\beta$  bloquante.
  - $\rightarrow$  **Bêtabloquant non sélectif** dépourvu d'activité sympathomimétique intrinsèque et d'effet stabilisant de membrane

**Indications** : arythmies ventriculaires et supraventriculaires.



**Classe IV : les inhibiteurs des canaux calciques L**



- Mécanisme d'action déjà vu
- Traitement des tachycardies supraventriculaires
- **Effets secondaires/CI:**
  - bradycardie sinusale (vérapamil > diltiazem), blocs AV, bloc sino-auriculaire, dépression de l'inotropisme cardiaque (CI : I. cardiaque)

### Autres molécules

- Les digitaliques sont considérés comme une cinquième classe d'anti arythmiques, trouvant leurs indications dans les arythmies atriales par stimulation du tonus vagal
- L'adénosine : par stimulation des récepteurs de l'adénosine type A1 provoque l'ouverture des canaux potassique, l'hyperpolarisation et la réduction du flux calcique. D'où l'effet dromotrope négatif. L'action est rapide et brève utile pour arrêter les tachyarythmies paroxystiques
- Les anticoagulants
- Mg sulfate

### Les anti-arythmiques

#### Interactions Médicamenteuses

#### L'association d'antiarythmiques

- ne pas associer 2 antiarythmiques d'une même classe ou sous classe (déconseillée)
- Eviter d'associer 3 antiarythmiques
- Eviter les associations dangereuses

#### contre-indiquée :

Antiarythmiques classe I +  $\beta$ -bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque  
 Antiarythmiques classe Ia + Antiarythmiques classe III  
 Anti-arythmiques + Médicaments torsadogènes

#### Autres interactions

- médicaments bradycardisants
- médicaments hypokaliémiants

#### Abréviation :

SNA : système nerveux autonome  
 PDM : potentiel diastolique max  
 DDL : dépolarisation diastolique lente  
 PDP : post dépolarisation précoce  
 PDR : post dépolarisation retardée  
 PA : potentiel d'action  
 DPA : durée du potentiel d'action  
 PR : période réfractaire  
 FC : fréquence cardiaque  
 E : effet

AV : auriculoventriculaire  
 NAV : nœud auriculoventriculaire  
 NSA : nœud sino-auriculaire ou nœud sinusal  
 IDM : infarctus du myocarde  
 CI : contre-indication  
 Chrono : effet chronotrope  
 Bathmo : effet bathmotrope  
 Dromo : effet dromotrope



## Résumé et Mémor

	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV
Principal effet cellulaire				
Principal mécanisme de l'effet				
Conséquences sur l'EKG				
Profil des effets indésirables				
Exemples de médicaments				

Solution :

	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV
Principal effet cellulaire	↓ $V_{max}$ ↓ vitesse de conduction	β-bloquants	↑ de la durée des PA ↑ des périodes réfractaires	inhibition calcique
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 $I_{Ca}$
Conséquences sur l'EKG	↑ QRS (± ↑ PR)	↑ PR, ↓ FC	↑ QTc (± ↓ FC)	↑ PR, ↓ FC
Profil des effets indésirables	arythmogénicité inotropisme négatif blocs de conduction hissiens ou intraventriculaires Troubles digestifs et neurologiques	bradycardie BAV inotropisme négatif	torsades de pointes Troubles digestifs et neurologiques	bradycardie BAV inotropisme négatif
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)

- DDL dépolarisation diastolique lente (prépotentiel) → fréquence cardiaque
- Période réfractaire et potentiel seuil (threshold) → Excitabilité
- Vitesse de dépolarisation → conduction
- ↑  $Ca^{2+}$  intracellulaire → inotropisme +
- Phase 2 (plateau = accumulation Ca) → contractilité