



HAL
open science

Les stratégies médicamenteuses dans la prise en charge des arythmies cardiaques

Marine Lessard

► **To cite this version:**

Marine Lessard. Les stratégies médicamenteuses dans la prise en charge des arythmies cardiaques. Sciences pharmaceutiques. 2018. hal-03297565

HAL Id: hal-03297565

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297565v1>

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2018

FACULTE DE PHARMACIE

**LES STRATEGIES MEDICAMENTEUSES
DANS LA PRISE EN CHARGE DES ARYTHMIES
CARDIAQUES**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 06 juillet 2018

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par : **Marine LESSARD**

née le 08 juin 1993 à Lunéville (54)

Membres du Jury

Président : Christine Capdeville-Atkinson
Professeur des Universités, Université de Lorraine

Directeur : Christine Capdeville-Atkinson
Professeur des Universités, Université de Lorraine

Juges : Anne Maheut-Bosser
Docteur en Médecine, Professeur associé, Université de Lorraine

Jean-Marc Sellal
Cardiologue spécialisé en Rythmologie, CHRU Nancy

Dominique George
Pharmacien d'officine, Magnières (54)

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2017-2018

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen/Directrice des études

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsables de la filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAFOULET

Responsables de la filière Industrie

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsables de la filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Responsable Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Raphaël DUVAL

Responsable Pharma Plus ENSGSI

Igor CLAROT

Responsable de la Communication

Marie-Paule SAUDER

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

François DUPUIS

Responsable ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Alain NICOLAS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>
MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPÉL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>

Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAÏ	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

*Disciplines du Conseil National des

Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

Remerciements

A ma présidente et directrice de thèse :

Madame Christine Capdeville-Atkinson

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse,

Pour votre disponibilité, votre gentillesse et vos encouragements tout au long de ce travail.

Veillez trouver l'expression de mon plus profond respect.

A mon jury de thèse :

Madame Anne Maheut-Bosser

Pour votre aide, vos conseils et votre contribution à la réalisation de ce travail.

Je tenais à vous exprimer ma plus profonde gratitude.

Monsieur Jean-Marc Sellal

Pour le temps que vous m'avez consacré, malgré toutes vos occupations professionnelles,

Pour votre humanité.

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

Monsieur Dominique George

Pour les connaissances, les valeurs et le savoir-faire que vous m'avez transmis durant ces deux dernières années,

Pour votre patience,

Merci pour tout.

A Monsieur Laurain et toute son équipe

Pour m'avoir accueillie durant mes différents stages,
Pour tout ce que vous m'avez appris et fait découvrir.

A Monsieur le Docteur Alain Zabel

Je tenais à vous remercier pour le temps que vous m'avez accordé, pour vos compétences,
votre immense savoir et votre capacité à rendre les choses plus simples.

A Madame George

Pour votre soutien, votre écoute et vos encouragements,
Pour avoir cru en moi.

A Marie-Hélène

Pour ta générosité, ta bonne humeur et ta joie de vivre au quotidien.

A mes parents

Merci de m'avoir permis d'arriver jusque-là, pour tout ce que vous avez toujours fait pour moi
et que vous continuez à faire,
Maman, Papa, j'espère que vous êtes fiers de moi.
Avec tout mon amour.

A ma sœur

Pour tous nos souvenirs d'enfance, nos éclats de rire,
Pour ton soutien indéfectible, ta présence et tous ces moments partagés.
Je te souhaite un aussi beau parcours que le mien. Je crois en toi raton.
Avec toute ma tendresse.

A toi mon Rémi

Pour tout ce que tu m'as apporté durant ces 7 dernières années,
Pour ton amour, ton soutien et pour avoir été fort malgré les périodes difficiles que nous
avons traversées.
A tous nos projets futurs.
Je t'aime tellement mon chéri.

A Mélanie

Pour la merveilleuse binôme que tu as été,
Pour ton savoir, ta rigueur, ta générosité et tous ces moments passés ensemble.
A notre amitié.

A Amélie

Pour toutes ces années passées ensemble,
Pour notre complicité.
J'espère que cela continuera malgré la distance qui nous sépare.

A Théo

Pour ta présence dans les bons comme dans les mauvais moments.

A toutes les copines de fac

Merci pour ce que vous m'avez apporté durant ces dernières années.

Table des matières

1-	Introduction	10
2-	L'électrophysiologie cardiaque et les troubles du rythme.....	11
2.1-	L'électrophysiologie cardiaque	11
2.1.1-	L'automatisme cardiaque	11
2.1.2-	L'activité électrique cardiaque	14
2.1.3-	Lien entre activité électrique et mécanique : la contraction.....	15
2.1.3.1-	Le couplage excitation-contraction.....	15
2.1.3.2-	La relaxation	16
2.1.3.3-	La période réfractaire.....	17
2.1.4-	Rôle des neurotransmetteurs et du système neurovégétatif dans l'automatisme cardiaque	17
2.2-	Définition des différents troubles du rythme cardiaque	19
2.2.1-	Les arythmies supra ventriculaires	21
2.2.1.1-	L'extrasystolie atriale	21
2.2.1.1.1-	Origine, définition	21
2.2.1.1.2-	Clinique	21
2.2.1.2-	La tachycardie atriale.....	22
2.2.1.2.1-	Origine, définition	22
2.2.1.2.2-	Clinique	22
2.2.1.2.3-	Complications.....	22
2.2.1.3-	Le flutter atrial.....	23
2.2.1.3.1-	Origine, définition	23
2.2.1.3.2-	Clinique	23
2.2.1.3.3-	Complications.....	24
2.2.1.4-	La fibrillation atriale	25
2.2.1.4.1-	Origine, définition	25
2.2.1.4.2-	Clinique	25
2.2.1.4.3-	Complications.....	27

2.2.1.5- La tachycardie réciproque : tachycardie nodale ou jonctionnelle.....	28
2.2.1.5.1- Origine, définition	28
2.2.1.5.2- Clinique	28
2.2.1.5.3- Complications.....	30
2.2.2- Les arythmies ventriculaires	31
2.2.2.1- L'extrasystolie ventriculaire	31
2.2.2.1.1- Origine, définition	31
2.2.2.1.2- Clinique	32
2.2.2.1.3- Complications :.....	32
2.2.2.2- La tachycardie ventriculaire	32
2.2.2.2.1- Origine, définition	32
2.2.2.2.2- Clinique	33
2.2.2.2.3- Complications.....	34
2.2.2.3- La fibrillation ventriculaire.....	34
2.2.2.3.1- Origine, définition	34
2.2.2.3.2- Clinique	35
2.2.2.3.3- Complications :.....	35
2.2.2.4- La torsade de pointe	35
2.2.2.4.1- Origine, définition	35
2.2.2.4.2- Clinique	36
2.2.2.4.3- Complications.....	36
2.2.3- Les caractéristiques essentielles de chaque type d'arythmie.....	37
3- Les médicaments anti-arythmiques	38
3.1- La classification des anti-arythmiques	38
3.1.1- Les anti-arythmiques de classe I : action sur les canaux sodiques	38
3.1.1.1- Classe Ia.....	39
3.1.1.2- Classe Ib.....	41
3.1.1.3- Classe Ic.....	42
3.1.2- Les anti-arythmiques de classe II : les bêta-bloquants	44

3.1.3-	Les anti-arythmiques de classe III : action sur les canaux potassiques	46
3.1.4-	Les anti-arythmiques de classe IV : action sur les canaux calciques	49
3.2-	Les anti-arythmiques non répertoriés dans la classification de Vaughan Williams ..	50
3.2.1-	La digoxine	51
3.2.2-	L'adénosine	53
3.3-	Les limites des anti-arythmiques actuellement utilisés	54
3.4-	Les nouvelles approches médicamenteuses	55
4-	Les anti-arythmiques choisis en fonction de la physiopathologie	56
4.1-	Prise en charge de la FA et Flutter auriculaire	56
4.1.1-	Le traitement anti-thrombotique	56
4.1.2-	Le traitement anti-arythmique	59
4.1.2.1-	Le contrôle de la fréquence	59
4.1.2.2-	Trouble paroxystique	59
4.1.2.3-	Trouble permanent	59
4.1.2.4-	Le maintien du rythme	60
4.2-	Prise en charge de la tachycardie atriale	60
4.3-	Prise en charge de la tachycardie réciproque	60
4.4-	Prise en charge des extrasystoles ventriculaires	61
4.5-	Prise en charge de la tachycardie et de la fibrillation ventriculaire	61
4.6-	Prise en charge des torsades de pointe	61
4.7-	Récapitulatif des choix de traitement médicamenteux en fonction du type d'arythmie	62
5-	Les alternatives possibles dans la prise en charge des arythmies cardiaques	64
5.1-	La cardioversion électrique	64
5.1.1-	Déroulement	64
5.1.2-	Résultats	65
5.1.3-	Complications	65
5.2-	L'ablation par cathéter	65
5.2.1-	Déroulement	65
5.2.2-	Indications	66

5.2.3- Contre-indications	66
5.2.4- Résultats	66
5.2.5- Complications éventuelles.....	67
5.2.6- Après l'intervention.....	67
6- Education thérapeutique du patient et rôle du pharmacien d'officine	68
6.1- Cas d'un homme âgé de 80 ans, insuffisant cardiaque.....	68
6.1.1- Présentation du cas.....	68
6.1.2- Prise en charge de l'ACFA	69
6.1.2.1- Les interactions médicamenteuses	70
6.1.2.2- Rappels sur l'importance du traitement dans le prise en charge de la pathologie.....	71
6.1.3- Les effets indésirables de l'amiodarone.....	74
6.1.3.1- Adaptation du traitement médicamenteux.....	74
6.1.3.2- Les interactions médicamenteuses	75
6.1.3.3- Conseils au patient	76
6.1.4- Discussion.....	76
6.2- Cas d'un homme âgé de 50 ans, sans antécédent	77
6.2.1- Présentation du cas.....	77
6.2.2- Ordonnance du patient.....	78
6.2.3- Après l'intervention.....	79
6.2.4- Discussion.....	81
6.3- Cas d'un homme âgé de 62 ans, sans antécédent	81
6.3.1- Présentation du cas.....	81
6.3.2- Méthode « Pill in the pocket ».....	82
6.3.3- Ordonnance du patient.....	83
6.3.4- Discussion.....	84
6.4- Cas d'un enfant de 6 ans, atteint de tachycardie.....	85
6.4.1- Présentation du cas.....	85
6.4.2- Dispensation des médicaments et conseils associés	85

6.4.2.1- Aspect pharmacologique	86
6.4.2.2- Aspect juridique	87
6.4.2.3- Conseils associés	87
6.4.3- Discussion.....	88
7- Conclusion	89
8- Références bibliographiques	91

Liste des illustrations

Figure 1 : Anatomie du cœur et système de conduction.....	12
Figure 2 : Séquence de l'excitation cardiaque.. ..	13
Figure 3 : Rôle du calcium dans le déclenchement de la contraction.....	16
Figure 4 : Caractéristiques d'un électrocardiogramme.....	20
Figure 5 : Flutter avec circuit de macro-réentrée : mouvement circulaire au niveau de l'oreillette droite.....	23
Figure 6 : Fibrillation atriale avec de nombreux foyers ectopiques et circuits de micro-réentrées au niveau des oreillettes.....	26
Figure 7 : Les tachycardies jonctionnelles.....	29
Figure 8 : Score CHA2DS2VASc.....	57
Figure 9 : Prescription cas n°2, avant l'intervention	78
Figure 10 : Prescription cas n°2, après l'intervention	80
Figure 11 : Prescription cas n°3.....	83

Liste des tableaux

Tableau I : L'activité électrique cardiaque.....	14
Tableau II : La place du système neurovégétatif et de ses neurotransmetteurs dans l'automatisme cardiaque.....	18
Tableau III : Les caractéristiques des différents types d'arythmies..	37
Tableau IV : Les anti-arythmiques de classe Ia.	40
Tableau V : Les anti-arythmiques de classe Ib.	41
Tableau VI : Les anti-arythmiques de classe Ic.....	43
Tableau VII : Les anti-arythmiques de classe II.	45
Tableau VIII : Les anti-arythmiques de classe III.	46
Tableau IX : Les anti-arythmiques de classe IV.....	49
Tableau X : La Digoxine.	52
Tableau XI : L 'Adénosine.....	53
Tableau XII : Synthèse du choix des traitements en fonction de la physiopathologie.....	63

Liste des abréviations

ACFA : Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire

AMPc : Adénosine Monophosphate cyclique

AOD : Anticoagulant oral direct

AVC : Accident Vasculaire Cérébrale

AVK : Antagoniste de la Vitamine K

ATP : Adénosine Triphosphate

BAV : Bloc Auriculo-Ventriculaire

Bpm : Battements par minute

CI : Contre-Indication

ECG : Electrocardiogramme

ESV : Extrasystoles Ventriculaires

FA : Fibrillation Auriculaire

FV : Fibrillation Ventriculaire

h : heure

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IV : Intraveineux

J : jour

LP : Libération Prolongée

NAV : Nœud Atrio-ventriculaire

NFS : Numération et Formule Sanguine

NS : Nœud Sinusal

PA : Potentiel d'Action

RS : Réticulum Sarcoplasmique

TA : Tachycardie Atriale

TSH : Thyréostimuline

TV : Tachycardie Ventriculaire

1- Introduction

Les maladies cardiovasculaires représentent à l'heure actuelle l'une des premières causes de mortalité dans le monde et la deuxième dans notre pays après les cancers. Elles se caractérisent par l'infarctus du myocarde, l'embolie pulmonaire, l'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, l'AVC hémorragique, les troubles du rythme, les blocs auriculo-ventriculaires (BAV) ainsi que l'asystole de l'insuffisance cardiaque terminale (ESC Guidelines, 2016 ; Waldmann et Marijon, 2016).

Cet écrit s'intéresse aux arythmies cardiaques constituant l'origine de décès et de pathologies cardiovasculaires, et plus particulièrement à l'évolution extraordinaire des stratégies médicamenteuses qui d'essentielles sont devenues complémentaires des thérapeutiques électrophysiologiques. D'autre part, les anti-arythmiques actuellement disponibles sont pour certains à marge thérapeutique étroite et à l'origine de nombreux effets secondaires potentiellement graves. C'est ici que le pharmacien d'officine joue un rôle primordial : il est le professionnel de santé de proximité le mieux placé pour intervenir dans l'éducation thérapeutique du patient et pour déceler les différents effets indésirables pouvant être induits par la prise de ces médicaments.

Dans un premier temps, l'électrophysiologie et l'électrophysiopathologie seront abordées afin de comprendre le mécanisme d'action des différentes molécules qui seront développées ensuite. Dans cette partie concernant les médicaments, nous mentionnerons les effets indésirables, les différentes contre-indications (CI) ainsi que le suivi médical nécessaire. Ensuite, nous étudierons les stratégies médicamenteuses mises en place en fonction du trouble du rythme diagnostiqué avant d'évoquer les alternatives thérapeutiques existantes. Cet exposé se terminera par l'étude de différents cas pratiques mettant en évidence le rôle essentiel du pharmacien.

2- L'électrophysiologie cardiaque et les troubles du rythme

2.1- L'électrophysiologie cardiaque

2.1.1- L'automatisme cardiaque

Le cœur est un muscle constitué de cellules spécialisées ayant la capacité de se contracter, de propager une excitation et donc d'assurer le débit cardiaque. Il existe plusieurs types de cellules, de morphologie semblable mais de fonction différente (D'Alché, 2008 ; Widmaier *et al.*, 2013) :

- Les cardiomyocytes constituant le muscle cardiaque, qui sont des cellules contractiles.
- Les cellules du tissu nodal, à l'origine de l'automatisme cardiaque. Le tissu nodal se compose du nœud sinusal (NS), du nœud atrio-ventriculaire (AV), du tronc du faisceau de His et de ses 2 branches ainsi que du réseau de Purkinje.

Physiologiquement, l'excitation initiale provient du NS aussi appelé nœud de Keith et Flack. Il se situe dans la partie supérieure et latérale de l'atrium droit, à proximité de l'abouchement de la veine cave supérieure (Figure 1).

Le Potentiel d'action (PA) se déplace alors du NS en direction des oreillettes, la propagation est telle que la contraction des 2 atriums se fait presque en même temps (intervalle de 0,02 secondes).

Pour se diriger vers le ventricule, l'influx né dans le NS doit normalement emprunter le NAV aussi appelé nœud d'Aschoff-Tawara. Il se situe dans la partie inférieure de l'atrium droit, derrière l'insertion de la valve septale de la tricuspide (légèrement au-dessus de l'orifice du sinus coronarien). Cette structure constitue un frein physiologique, son passage se fait lentement afin de permettre l'achèvement de la contraction des oreillettes avant que la contraction ventriculaire débute.

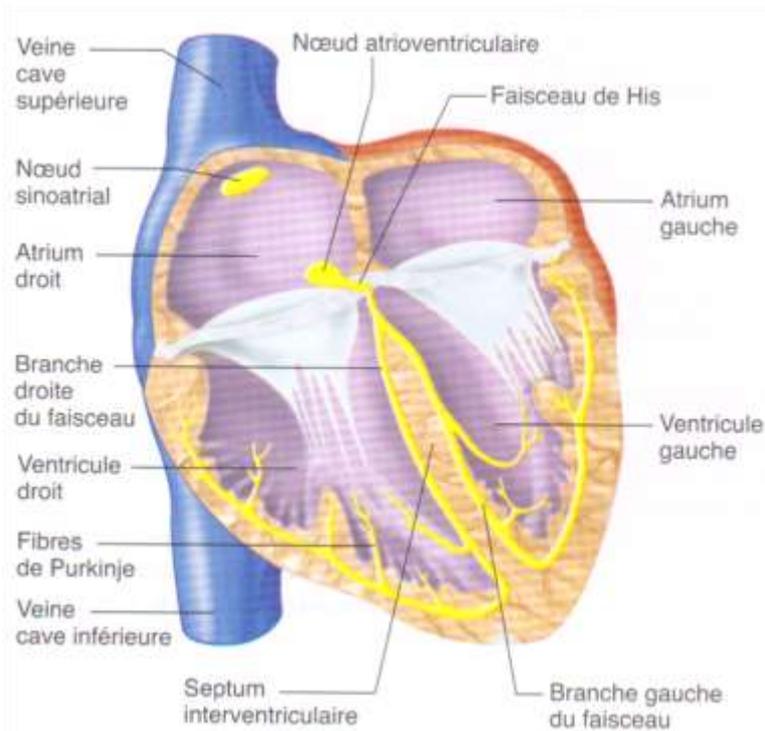


Figure 1 : Anatomie du cœur et système de conduction. D'après Widmaier *et al.* (2013).

L'excitation arrive ensuite au niveau du septum interventriculaire qui comprend le tissu conducteur, pauvre en myofilaments, appelé faisceau de His. Seule cette voie permet une communication électrique entre les atriums et les ventricules (Figure 2).

Le faisceau de His débute à la partie antérieure du NAV et après un tronc commun, se divise en 2 branches (droites et gauches) se localisant de part et d'autre de la cloison interventriculaire. La branche droite se situe dans le prolongement du tronc. La branche gauche se divise en 2 groupes de faisceaux : héli-branche antérieure gauche et héli-branche postérieure gauche. Ces fibres abandonnent l'apex et s'infiltrant au niveau des parois ventriculaires pour rejoindre d'importantes cellules conductrices : les fibres du réseau de Purkinje. Ces cellules permettent la propagation de l'influx dans toute la région ventriculaire (D'alché, 2008 ; Mangoni et Nargeot, 2008 ; Park et Fishman, 2017 ; Widmaier *et al.*, 2013).

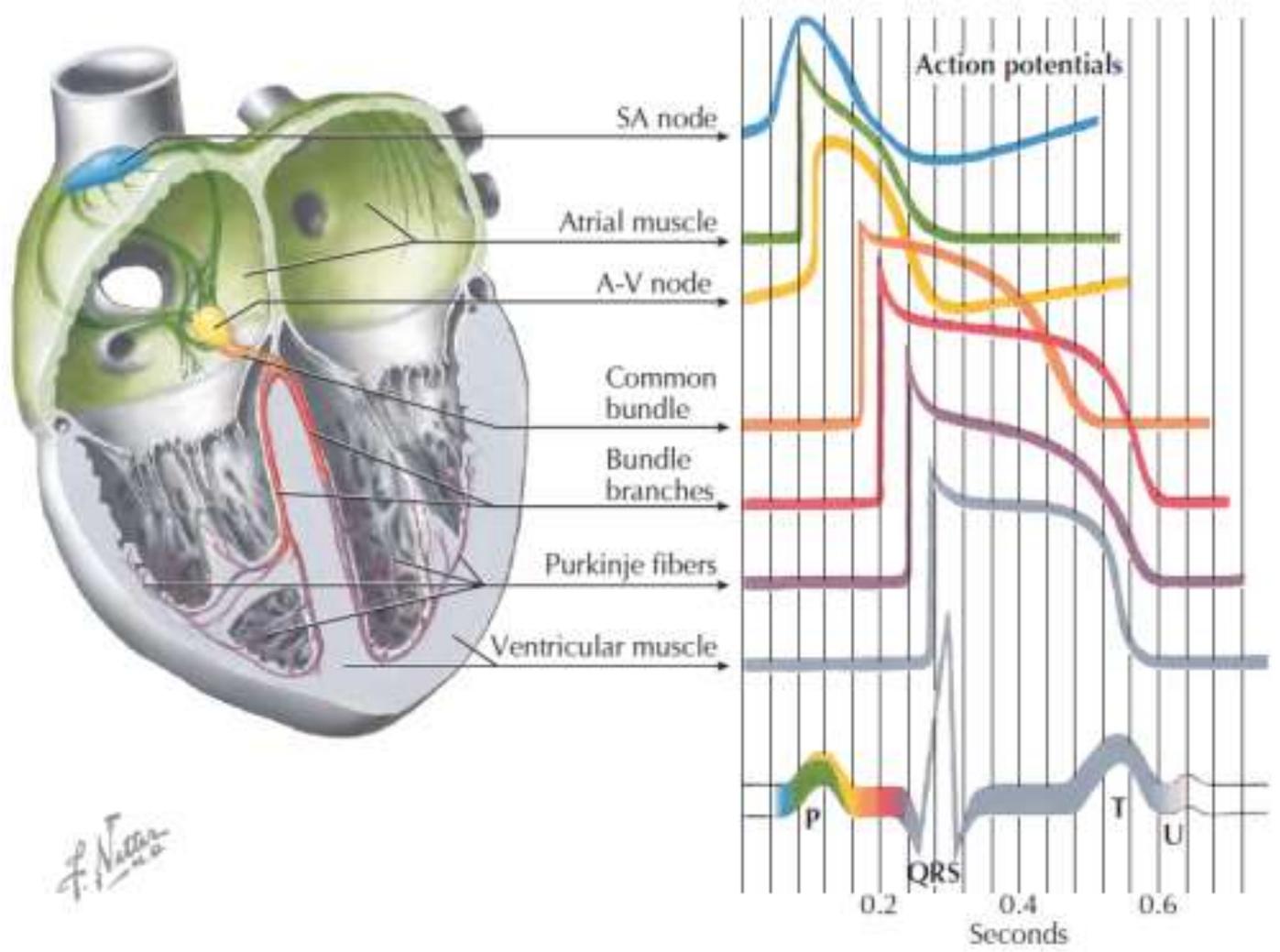


Figure 2 : Séquence de l'excitation cardiaque. D'après Marschall *et al.* (2010).

2.1.2- L'activité électrique cardiaque

Le courant électrique dans une cellule se définit par la variation du potentiel de membrane cellulaire à partir du potentiel de repos (Tableau I).

Si les valeurs tendent vers le positif, il y aura dépolarisation.

Le PA du cœur se caractérise par 4 phases successives :

Tableau I : L'activité électrique cardiaque. D'après Sadoul *et al.* (2005).

Phase	Courants ioniques en jeux	Action sur le potentiel de membrane de la cellule
0	Ouverture de canaux sodiques potentiel-dépendants → entrée de Na ⁺ dans la cellule	Dépolarisation cellulaire
1	Les canaux sodiques sont inactivés Ouverture de canaux potassiques de façon transitoire → sortie de K ⁺ de la cellule	Repolarisation partielle
2	Ouverture de canaux calciques permettant l'entrée de calcium (Ca ²⁺) dans la cellule Faible entrée de Na ⁺ Diminution de la perméabilité potassique	Maintien du plateau du PA
3	Augmentation de la perméabilité aux ions K ⁺ Fermeture des canaux calciques	Repolarisation finale
4	Les concentrations en ions dans les compartiments intracellulaires et extracellulaires sont constantes grâce à la présence de pompes échangeuses d'ions au niveau de la membrane cellulaire	Repos

Les différentes phases du PA proviennent ainsi de la mise en jeu de canaux ioniques, responsables d'un courant électrique.

Il est important de noter que pendant une partie du PA, la cellule ne peut pas être excitée, cela correspond à la période réfractaire qui sera mentionnée dans une prochaine partie (D'Alché, 2008 ; Pinet *et al.*, 2002 ; Sadoul *et al.*, 2005, 2006).

2.1.3- Lien entre activité électrique et mécanique : la contraction

Le PA commande la contraction d'un cardiomyocyte. Ainsi, dans une même cellule, on voit apparaître successivement : le PA, l'augmentation de la concentration calcique intracellulaire (qui atteint un maximum lors du plateau du PA) et la contraction (Pinet *et al.*, 2002 ; Silbernagl et Despopoulos, 2001 ; Silbernagl et Lang, 2000 ; Widmaier *et al.*, 2013).

2.1.3.1- Le couplage excitation-contraction

Il correspond au couplage entre l'activité électrique et l'activité mécanique. Durant ce couplage, le Ca^{2+} a un rôle important, il permet l'apparition de ponts actine-myosine (responsables de la contraction) à l'aide de l'énergie venant de l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP).

Tout d'abord, le Ca^{2+} extracellulaire entre dans la cellule, par l'intermédiaire des canaux calciques de types L, et stimule les récepteurs à la ryanodine de la membrane du réticulum sarcoplasmique (RS). Cela déclenche une libération de Ca^{2+} à l'intérieur du cytosol. Cette quantité importante de Ca^{2+} active le filament fin qui génère une force via le cycle de ponts transversaux. On obtient alors une augmentation de la force et de la vitesse de contraction (Pinet *et al.*, 2002 ; Silbernagl et Despopoulos, 2001 ; Silbernagl et Lang, 2000 ; Widmaier *et al.*, 2013).

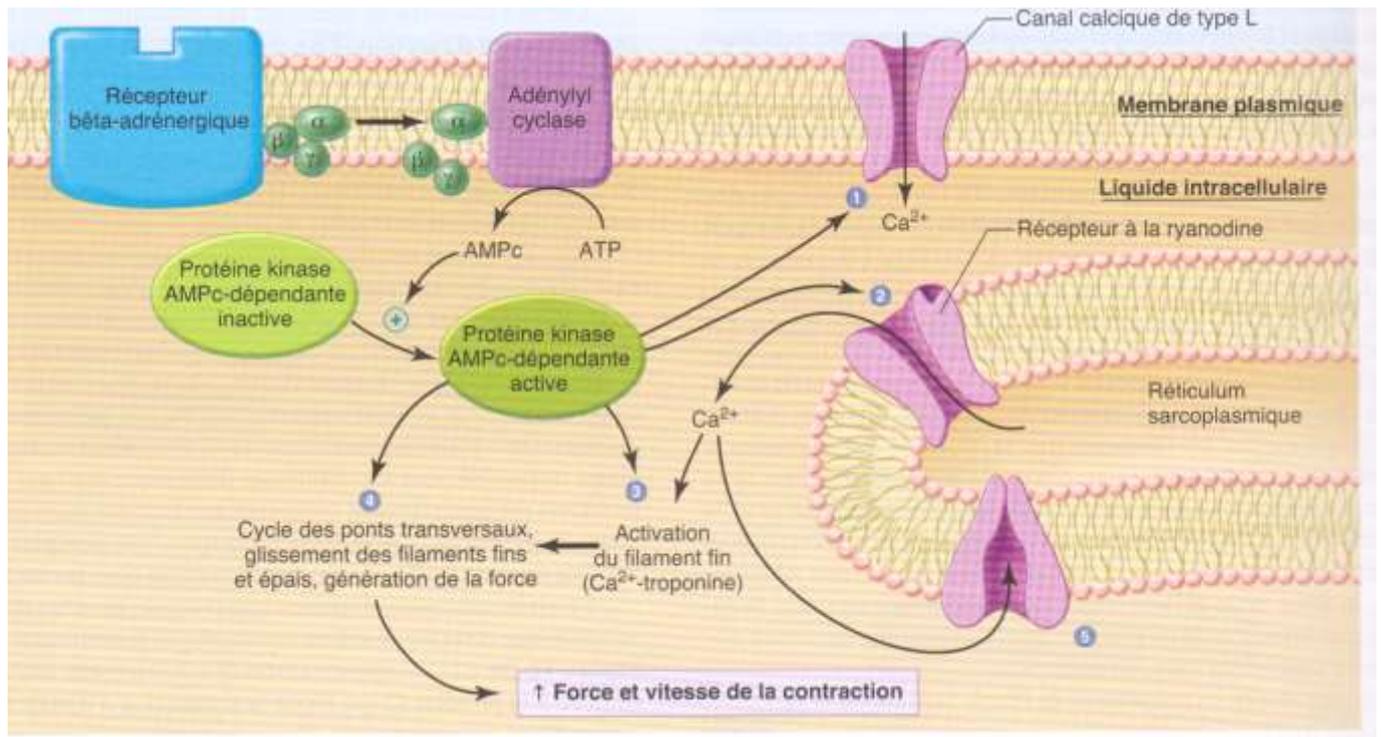


Figure 3 : Rôle du calcium dans le déclenchement de la contraction. D'après Widmaier *et al.* (2013).

2.1.3.2- La relaxation

Elle se fait par un retour à la normale des concentrations intracellulaires de Ca^{2+} . Environ 80% du Ca^{2+} est recapté dans le RS à l'aide de pompes calciques : les Ca^{2+} -ATPases ou SERCA2 (*sarco endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPases*). Le Ca^{2+} est retenu dans le RS par des protéines : la calséquestrine et la calréticuline. Les 20% restant retournent dans le milieu extracellulaire grâce à des pompes et échangeurs se trouvant dans le sarcolemme (D'Alché, 2008 ; Pinet *et al.*, 2002 ; Widmaier *et al.*, 2013).

Dans la membrane du RS, se trouve la phospholambane, une protéine inhibitrice des SERCA2.

Une fois la phosphorylation de cette protéine effectuée, lors d'une stimulation bêta-adrénergique par le système orthosympathique ou par les catécholamines circulantes, l'inhibition des SERCA2 est levée, ce qui entraîne le recaptage des ions Ca^{2+} et donc la relaxation : cela constitue l'effet lusitrope positif (D'Alché, 2008 ; Pinet *et al.*, 2002 ; Widmaier *et al.*, 2013).

2.1.3.3- La période réfractaire

Elle correspond à une période qui coexiste avec le PA et qui lui succède. Durant cette période, la membrane cellulaire ne peut pas être dépolarisée. Sa durée est assimilable à celle de la contraction. Ce phénomène empêche le muscle cardiaque de générer une contraction tétanique qui serait responsable d'une altération de la pompe cardiaque et donc de l'hémodynamique systémique (D'Alché, 2008 ; Widmaier *et al.*, 2013).

2.1.4- Rôle des neurotransmetteurs et du système neurovégétatif dans l'automatisme cardiaque

Le système neurovégétatif du cœur possède une composante orthosympathique et une composante parasympathique innervant toutes les parties du cœur pour la première, le NS, le NAV et les oreillettes pour la seconde (D'Alché, 2008 ; Mangoni et Nargeot, 2008 ; Widmaier *et al.*, 2013).

Ces systèmes agissent à l'aide de neurotransmetteurs : l'acétylcholine pour le parasympathique et la noradrénaline pour l'orthosympathique (Tableau II).

L'acétylcholine agit sur des récepteurs de type muscarinique (beaucoup plus nombreux au niveau de la région atriale), alors que les récepteurs à la noradrénaline sont de type béta-adrénergique, essentiellement béta 1.

L'acétylcholine stimule les récepteurs muscariniques couplés à une protéine G_i , ce qui entraîne une diminution de l'activité de l'adényl-cyclase et donc une diminution du taux d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC). Cette baisse d'AMPC (qui active les canaux I_f) engendre donc une réduction du courant pacemaker, ainsi qu'une diminution de l'activité de la protéine kinase qui par un mécanisme de phosphorylation ouvre les canaux calciques. Une diminution de la pente de dépolarisation en résulte alors. L'acétylcholine est également responsable de l'ouverture de canaux potassiques : les canaux K_{ach} . Le courant provenant de ces canaux provoque une hyperpolarisation des cellules nodales et donc un ralentissement de leur activité : le cœur bat plus lentement (D'Alché, 2008 ; Mangoni et Nargeot, 2008; Widmaier *et al.*, 2013).

La noradrénaline agit en stimulant les récepteurs béta-1-adrénergiques couplés à une protéine Gs, ce qui a pour conséquence la phosphorylation des canaux correspondants aux courants I_f et I_{CaL} . Cela engendre une augmentation de ces courants dépolarisants donc une accélération de la dépolarisation diastolique et une diminution du seuil d'excitation : le cœur bat alors plus vite.

Il est néanmoins important de souligner que ces courants calciques allongent le PA et limitent l'augmentation de la fréquence cardiaque. Cependant, les catécholamines activent un courant chlore entrant, qui équivaut à une sortie de cation : le PA est alors raccourci et la fréquence cardiaque augmentée (D'Alché, 2008 ; Mangoni et Nargeot, 2008 ; Widmaier *et al.*, 2013).

Tableau II : La place du système neurovégétatif et de ses neurotransmetteurs dans l'automatisme cardiaque. D'après Mangoni et Nargeot (2008).

	Système nerveux sympathique	Système nerveux parasympathique
Zones cardiaques innervées	Toutes les parties du myocarde	NS NAV Atrium
Neurotransmetteurs	Noradrénaline	Acétylcholine
Récepteurs stimulés	Béta-Adrénérique (principalement béta 1 au niveau cardiaque)	Muscarinique
Effets sur l'activité cardiaque	Augmentation des courants dépolarisants Diminution du seuil de dépolarisation → Le cœur bat plus vite	Ouverture des canaux calciques → diminution de la pente de dépolarisation Ouverture des canaux potassiques → Hyperpolarisation nodale → Le cœur bat plus lentement

2.2- Définition des différents troubles du rythme cardiaque

Les arythmies cardiaques sont des troubles du rythme qui correspondent à une modification de l'origine ou bien de la diffusion de l'excitation. La fréquence cardiaque peut alors être altérée.

Le rythme normal du cœur varie en fonction de l'âge, de l'individu (sexe, poids, taille), de l'entraînement physique à l'effort ainsi que du moment de la journée (Silbernagl et Despopoulos, 2001 ; Silbernagl et Lang, 2000).

On constate la régularité du rythme avec l'auscultation par un stéthoscope ou en prenant le pouls (battement des artères dues à la contraction du cœur) qui peut être perceptible au niveau de la carotide, de l'artère radiale ou de l'artère fémorale (Postel-Vinay, 2012).

Tout d'abord on parlera d'arythmies supra ventriculaires lorsque les troubles sont initiés au niveau de l'oreillette. Puis la tachycardie réciproque également appelée tachycardie nodale ou jonctionnelle sera expliquée avant d'aborder les arythmies ventriculaires.

Les troubles du rythme peuvent être intermittents ou constants. Les symptômes sont très variables et peuvent même être inexistants. Dans la plupart des cas, ces troubles sont asymptomatiques et sont alors découverts de manière fortuite.

Les symptômes les plus caractéristiques sont ceux que l'individu pourra percevoir :

- les palpitations
- les malaises voire les syncopes dans certains cas
- les douleurs thoraciques

Les symptômes comme l'angoisse ou l'essoufflement sont quant à eux peu spécifiques.

Dans certaines situations, les troubles du rythmes seront seulement diagnostiqués lors de la prise en charge de complications telles que l'AVC, l'infarctus du myocarde, l'arrêt cardiaque ou encore l'aggravation de maladies préexistantes comme l'angine de poitrine ou l'insuffisance cardiaque (Delahaye *et al.*, 2008 ; ESC Guidelines, 2016 ; Waldmann et Marijon, 2016).

Les examens permettant de diagnostiquer l'arythmie cardiaque :

Tout d'abord l'électrocardiogramme (ECG) permet de recueillir le potentiel électrique cardiaque grâce à des électrodes placées au niveau de la poitrine, des jambes et des bras de l'individu (Figure 4). L'enregistrement est assez court (quelques dizaines de secondes) (D'Alché, 2008).

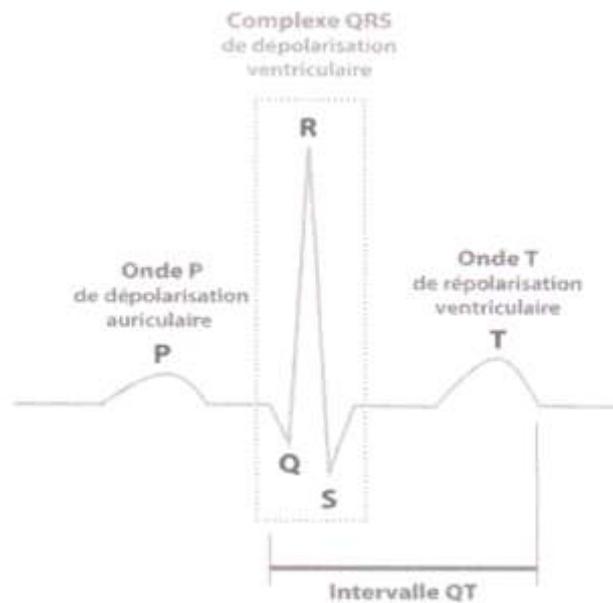


Figure 4 : Caractéristiques d'un électrocardiogramme. D'après Laflamme et Jullière (2015).

En cas de troubles du rythme, un enregistrement de plusieurs heures (h) peut s'avérer utile, il se fera à l'aide d'un holter enregistreur portable (pour une période de 24 à 72 h) ou implantable. Les troubles qui surviennent lors de situations particulières pourront alors être enregistrés (Delahaye *et al.*, 2008 ; Silbernagl et Despopoulos, 2001 ; Silbernagl et Lang, 2000 ; Waldmann et Marijon, 2016).

D'autres examens tels que l'échographie cardiaque (dans le but de rechercher une cardiopathie sous-jacente), l'épreuve d'effort, la coronarographie, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou la scintigraphie myocardique seront réalisés en fonction des cas.

Un bilan sanguin sera effectué dans le but de retrouver des facteurs favorisants. Il comprendra ainsi le dosage de la thyroïdostimuline (TSH), de la créatinine, des électrolytes (ionogramme), des enzymes cardiaques (troponine) ainsi qu'une numération et formule sanguine (NFS).

On recherchera également les facteurs de risques cardiovasculaires tels que le diabète, l'hypertension artérielle, le tabac, le surpoids ainsi que le mésusage et la consommation massive d'alcool (Brunner *et al.*, 2017 ; ESC Guidelines, 2016).

2.2.1- Les arythmies supra ventriculaires

Les arythmies supra ventriculaires sont caractérisées par des troubles du rythme qui prennent naissance au-dessus de l'étage ventriculaire et plus précisément au-dessus de la bifurcation du faisceau de His (Delahaye *et al.*, 2008 ; Jan, 2000 ; Letac, 2002).

2.2.1.1- L'extrasystolie atriale

2.2.1.1.1- Origine, définition

Une extrasystolie se définit par une contraction cardiaque prématurée. Elle constitue un trouble du rythme très fréquent et fait souvent suite à un stimulus dont l'origine est inhabituelle.

2.2.1.1.2- Clinique

Dans la majorité des cas, ces troubles du rythme ne sont pas ressentis. Ils peuvent donner l'impression de « pause cardiaque » ou de palpitations. Leur survenue est plus fréquente chez les sujets sains.

L'ECG permettant de connaître l'origine des extrasystoles est essentiel, notamment en cas de suspicion d'arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA).

Des ondes P dites « prématurées » se différencient des ondes P sinusales par leur forme et par leur orientation. L'espace PR reste, dans cette situation, supérieure ou égale à 0,12 seconde. Un nombre important d'ondes P caractéristiques peut prédire la naissance éventuelle d'une fibrillation atriale (FA) (Delahaye *et al.*, 2008 ; Lacroix, 2010 ; Silbernagl et Lang, 2000).

2.2.1.2- La tachycardie atriale

2.2.1.2.1- Origine, définition

Connue également sous la dénomination de tachysystolie auriculaire, elle peut être provoquée par une stimulation anormale provenant d'un foyer ectopique situé au niveau de l'oreillette. Ce foyer étant doté d'un automatisme anormal, il représente un excellent substrat de mécanisme de réentrée (Delahaye *et al.*, 2008 ; Jan, 2000 ; Letac, 2002).

Moins fréquente que le flutter auriculaire, elle se définit par une accélération anormale de la fréquence des excitations d'origine atriale.

2.2.1.2.2- Clinique

La fréquence atriale est comprise entre 120 et 250 battements/minute (bpm). La fréquence ventriculaire est quant à elle dépendante du NAV qui joue le rôle de filtre (Delahaye *et al.*, 2008 ; Jan, 2000 ; Letac, 2002).

La tachycardie atriale (TA) est souvent observée lors de cardiopathies avancées, d'insuffisance respiratoire, ou d'intoxication à la digoxine (une digoxinémie doit impérativement être réalisée chez un patient sous traitement, surtout lors d'une insuffisance cardiaque). Nous verrons par la suite que les digitaliques ont perdu beaucoup d'intérêt dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, seule l'indication de ralentissement d'une FA reste d'actualité.

L'ECG met en évidence un QRS fin ainsi qu'une succession d'ondes P rapides et régulières, séparées par une ligne isoélectrique clairement définie. Il est possible de différencier ces ondes P des ondes P sinusales grâce à leur morphologie caractéristique.

2.2.1.2.3- Complications

A certaines fréquences très élevées (supérieures à 300 bpm), la stimulation de la région du ventricule ne se fera que de temps à autre : l'arythmie est alors absolue.

Dans un contexte de cardiopathie, lorsque la tachycardie se prolonge, elle peut être responsable de l'apparition d'une insuffisance cardiaque (Delahaye *et al.*, 2008 ; Jan, 2000 ; Letac, 2002).

2.2.1.3- Le flutter atrial

2.2.1.3.1- Origine, définition

Il correspond à une TA rapide et régulière dont la fréquence est d'environ 300 bpm.

Les cardiopathies mitrales, les cardiopathies ischémiques, ainsi que les cardiomyopathies constituent les causes du flutter atrial. Ce trouble est fréquemment observé lors de cardiopathie au niveau de l'atrium droit (embolie pulmonaire, insuffisance respiratoire). L'alcoolisme aiguë chez le sujet sain peut également être à l'origine de flutter (Delahaye *et al.*, 2008 ; Extramiana *et al.*, 2011 ; Waldmann et Marijon, 2016).

2.2.1.3.2- Clinique

Moins fréquent que l'ACFA, le flutter atrial est caractérisé par un mouvement circulaire de l'influx également appelé circuit de « macro-réentrée » au niveau de l'oreillette droite dans la région située entre la veine cave inférieure et la valve tricuspide (Figure 5).

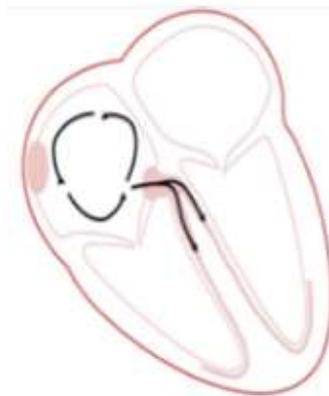


Figure 5 : Flutter avec circuit de macro-réentrée : mouvement circulaire au niveau de l'oreillette droite. D'après Waldmann et Marijon (2016).

Pour que ce circuit soit activé, un ralentissement de la conduction dans certaines parties du circuit est nécessaire afin que les autres zones puissent sortir de leurs périodes réfractaires. A cela s'ajoute le fait que la propagation de l'influx doit se faire en sens unique. Enfin, une extrasystole est nécessaire pour enclencher le premier cycle (Delahaye *et al.*, 2008 ; Extramiana *et al.*, 2011 ; Waldmann et Marijon, 2016).

Les palpitations représentent un des principaux signes permettant le diagnostic. Cependant, il arrive que la pathologie soit identifiée au décours d'une cardiopathie sous-jacente, ou lors d'un accident thromboembolique.

L'ECG est caractéristique : il met en évidence une déformation de la ligne de base en dents de scie (Delahaye *et al.*, 2008 ; Extramiana *et al.*, 2011 ; Waldmann et Marijon, 2016).

La conduction auriculo ventriculaire est freinée par le filtre nodal. Ainsi, la réponse ventriculaire est observée une fois sur deux (flutter 2/1 : cela signifie qu'une impulsion atriale sur 2 est transmise au ventricule) avec une fréquence ventriculaire située aux alentours de 150 bpm. Cette réponse ventriculaire peut être de 1/3 voire 1/4 en cas de pathologie du NAV ou encore d'imprégnation médicamenteuse.

Cette tachycardie peut évoluer de 2 façons, vers le flutter paroxystique se caractérisant par des accès de durée variable ou bien vers le flutter permanent qui sera plus ou moins bien toléré en fonction de la nature de la cardiopathie présente ainsi que de la fréquence ventriculaire.

2.2.1.3.3- Complications

Les complications par embolies systémiques sont moindres que dans les cas d'ACFA, mais restent néanmoins possibles. Une instauration de traitement anticoagulant est donc nécessaire dans les cas où d'autres facteurs favorisant l'embolie sont présents. L'insuffisance cardiaque peut également être une complication de cette anomalie rythmique (Delahaye *et al.*, 2008 ; Extramiana *et al.*, 2011 ; Waldmann et Marijon, 2016).

2.2.1.4- La fibrillation atriale

2.2.1.4.1- Origine, définition

La fibrillation atriale constitue le trouble du rythme le plus fréquent (Figure 6). Ainsi, ce trouble du rythme touche près de 1% de la population générale et plus de 10% des personnes âgées de plus de 70 ans.

Les causes d'ACFA sont nombreuses. De façon générale, toutes les cardiopathies peuvent se compliquer en fibrillation auriculaire (par exemple, les pathologies valvulaires mitrales entraînent une dilatation au niveau de l'oreillette gauche pouvant être à l'origine d'une ACFA). On retiendra également les pathologies pulmonaires (l'embolie pulmonaire, l'insuffisance respiratoire), l'âge à l'origine de fibrose dans certaines zones du muscle auriculaire ainsi que l'hypertension artérielle (ESC Guidelines, 2016).

Les étiologies telles que l'hypokaliémie, l'hyperthyroïdie, l'intoxication éthylique aiguë, la consommation de substances toxiques comme la cocaïne ou encore les causes médicamenteuses (salbutamol, dopamine, adrénaline, amphétamine) sont dites secondaires, elles seront prises en charge avant ou au même moment que l'arythmie proprement dite.

On note moins fréquemment, l'existence de fibrillation atriale isolée, qui survient sur un cœur sain, et souvent chez les sujets jeunes.

2.2.1.4.2- Clinique

Elle correspond à une arythmie plus ou moins rapide, assez fréquente, que l'on diagnostique par une absence de commande sinusale. La physiopathologie de ce type de tachycardie se définit par la naissance de plusieurs circuits de réentrée simultanément, et de l'existence de troubles de la conduction intra-auriculaire (ESC Guidelines, 2016 ; Waldmann et Marijon, 2016).

Comme cela a déjà été évoqué, la fibrose de certaines zones provoque le remodelage de la région en question. L'altération de la physiologie du muscle cardiaque ainsi que la perturbation de l'organisation des courants transmembranaires qui en découlent, entraînent un changement électrophysiologique se traduisant par des périodes réfractaires modifiées et très inégales entre elles, cette perturbation étant très propice à la naissance de trouble du rythme.

L'ACFA est responsable d'une perte de la contraction auriculaire droite et gauche ce qui est ensuite à l'origine d'une diminution du débit cardiaque de 30%.

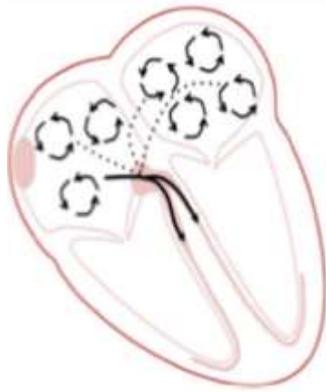


Figure 6 : Fibrillation atriale avec de nombreux foyers ectopiques et circuits de micro-réentrées au niveau des oreillettes. D'après Waldmann et Marijon (2016).

Différentes évolutions sont observées, on parle de classification en « P » (Delahaye *et al.*, 2008) :

- la FA peut évoluer sur le mode paroxystique lorsque les accès ont une durée inférieure à sept jours (J).
- elle est dite persistante lorsqu'elle ne régresse pas spontanément (le terme de « persistante prolongée » est employé lorsque la durée est supérieur à un an).
- elle est qualifiée de permanente dans les cas où la cardioversion n'a pas réussi. Le respect de la FA est alors décidé, tout en maintenant le contrôle de la fréquence cardiaque.

Les signes fonctionnels sont variables en fonction des cas. La FA sera plutôt bien tolérée voire non ressentie par le patient en cas de fréquence ventriculaire peu élevée. Le patient peut constater une sensation de fatigue, une dyspnée d'effort ou encore quelques palpitations plus ou moins marquées ou irrégulières qui seront plutôt bien tolérées si le muscle cardiaque est sain. En revanche, la présence de cardiopathie peut engendrer des conséquences hémodynamiques potentiellement graves (accidents emboliques). Une insuffisance cardiaque préexistante peut également être aggravée.

Le diagnostic est discuté après la mise en évidence d'un rythme ventriculaire rapide (entre 120 et 140 bpm), irrégulier et sans périodicité de battement. La FA est le seul trouble du rythme pour lequel on observe une tachycardie ainsi qu'un rythme totalement irrégulier.

L'ECG est caractéristique :

- sont retrouvées des ondes P déformées et irrégulières, ainsi qu'une irrégularité de la ligne isoélectrique (constituée d'onde de forme et d'amplitude variable) démontrant l'activité anarchique au niveau des oreillettes.
- les complexes QRS sont espacés de façon irrégulière.
- l'irrégularité complète de l'espacement des complexes ventriculaires.
- la fréquence est difficilement calculable.

2.2.1.4.3- Complications

L'insuffisance cardiaque peut apparaître si l'ACFA se prolonge. Elle sera modérée si le muscle cardiaque est sain, ou plus prononcée dans les cas où il existe une cardiopathie sévère. Cette deuxième situation s'explique par la diminution de puissance de la contraction auriculaire ainsi que par la rapidité du rythme ventriculaire responsable d'un raccourcissement de la phase diastolique de remplissage ventriculaire. Ainsi, l'ACFA peut être à l'origine de la décompensation d'une insuffisance cardiaque (ESC Guidelines, 2016).

La perte de contraction auriculaire laisse du sang dans l'oreillette gauche qui ne se contracte plus. Le risque de formation de caillot intra-auriculaire causé par la stase sanguine dans cette région est bien réel. Lors du retour en rythme sinusal, ce caillot est susceptible de se déplacer vers le ventricule gauche et donc vers l'aorte, entraînant ainsi un risque potentiel d'embolie systémique et d'AVC avec hémiplégie. Ces embolies peuvent également survenir dans d'autres régions de l'organisme et endommager d'autres organes (ESC Guidelines, 2016).

Dans la plupart des cas, il est nécessaire de prévenir la survenue d'embolie, en instaurant un traitement anticoagulant. Ainsi, il n'est pas rare, qu'une FA soit détectée lors d'une embolie (si l'ECG est réalisée à un moment où le rythme est sinusal, la fibrillation ne sera pas mise en évidence) (ESC Guidelines, 2016 ; Hohendanner *et al*, 2017 ; Khaji et Kowey, 2016 ; Waldmann et Marijon, 2016).

2.2.1.5- La tachycardie réciproque : tachycardie nodale ou jonctionnelle

2.2.1.5.1- Origine, définition

Cette sorte de tachycardie utilise le NAV. On distingue 2 types de tachycardies jonctionnelles : par réentrée intra-nodale et par réentrée au cours du syndrome de Wolff-Parkinson White (par l'intermédiaire de la voie accessoire) (Delahaye *et al.*, 2008 ; Extramiana *et al.*, 2011 ; Lacroix, 2010 ; Waldmann et Marijon, 2016).

2.2.1.5.2- Clinique

Dans les 2 cas, la voie de conduction auriculo-ventriculaire est dupliquée, elle est ainsi empruntée de façon rétrograde et unidirectionnelle permettant l'existence d'un circuit de réentrée (Figure 7) (Delahaye *et al.*, 2008 ; Extramiana *et al.*, 2011 ; Lacroix, 2010 ; Waldmann et Marijon, 2016).

La tachycardie jonctionnelle par réentrée intra nodale est souvent observée chez les jeunes et en majorité chez les femmes, elle représente la plus fréquente des tachycardies supra-ventriculaires régulières paroxystiques.

Le mécanisme responsable est une réentrée de l'influx au niveau du nœud d'Aschoff-Tawara (comme cela a été évoqué ci-dessus) au sein duquel on distingue une conduction rapide et une conduction lente. La voie rapide se caractérise par une période réfractaire plus longue en comparaison de celle de la voie lente. De ce fait, la voie rapide conduit des influx plus lents que la voie lente.

Physiologiquement, à un rythme sinusal, l'influx se propage dans les 2 voies et arrive au faisceau de His plus vite par la voie rapide. Lors d'une augmentation de fréquence, l'influx avance aussi de cette façon jusqu'à ce que la période réfractaire de la voie rapide soit atteinte, à ce stade la conduction est alors assurée par la voie lente.

Lorsque l'influx est bloqué dans la voie rapide, si une impulsion provenant de la voie parallèle réussit à traverser le bloc de façon rétrograde, un mécanisme de réentrée apparaît. L'atrium est donc activé de façon rétrograde alors que la partie ventriculaire est stimulée par la voie lente. Afin qu'un deuxième cycle de tachycardie jonctionnelle apparaisse, il est nécessaire que l'influx provenant du NAV et se dirigeant vers l'atrium, gagne la voie lente le plus rapidement possible. De cette façon, l'influx se propage dans la voie lente de façon antérograde (de l'oreillette vers le ventricule) et dans la voie rapide de manière rétrograde (du ventricule vers l'oreillette). Ce circuit est interrompu en cas de perturbation de la vitesse de conduction ou de la période réfractaire.

La tachycardie jonctionnelle sur voie accessoire est la conséquence d'une anomalie congénitale rare le plus souvent méconnue. En effet, un faisceau de fibres musculaires permettant la communication directe entre l'atrium et le ventricule persiste durant le développement du fœtus : l'excitation ventriculaire est alors plus précoce, on parle de pré-excitation. Il est possible que cette voie n'ait aucune propriété de conduction en direction du ventricule et seulement la faculté de propager les impulsions électriques du ventricule vers les oreillettes, elle est également définie comme une voie accessoire cachée. Cette voie peut également être dotée de la capacité à conduire dans les 2 sens. Cependant, dans la plupart des cas, l'influx se dirige vers le ventricule en passant par le faisceau de His, remonte en direction de l'atrium en empruntant la voie accessoire et se propage à nouveau vers le NAV afin de faire naître un nouveau cycle. En présence de conditions qui lui sont favorables, la tachycardie jonctionnelle persiste et sera suspendue en cas de manœuvres vagales agissant sur le NAV ou bien lors de l'entrée d'une partie du circuit en période réfractaire. Ainsi une période réfractaire courte sera peu propice à l'interruption de cette tachycardie à l'inverse d'une période réfractaire longue (Delahaye *et al.*, 2008 ; Extramiana *et al.*, 2011 ; Lacroix, 2010 ; Waldmann et Marijon, 2016).

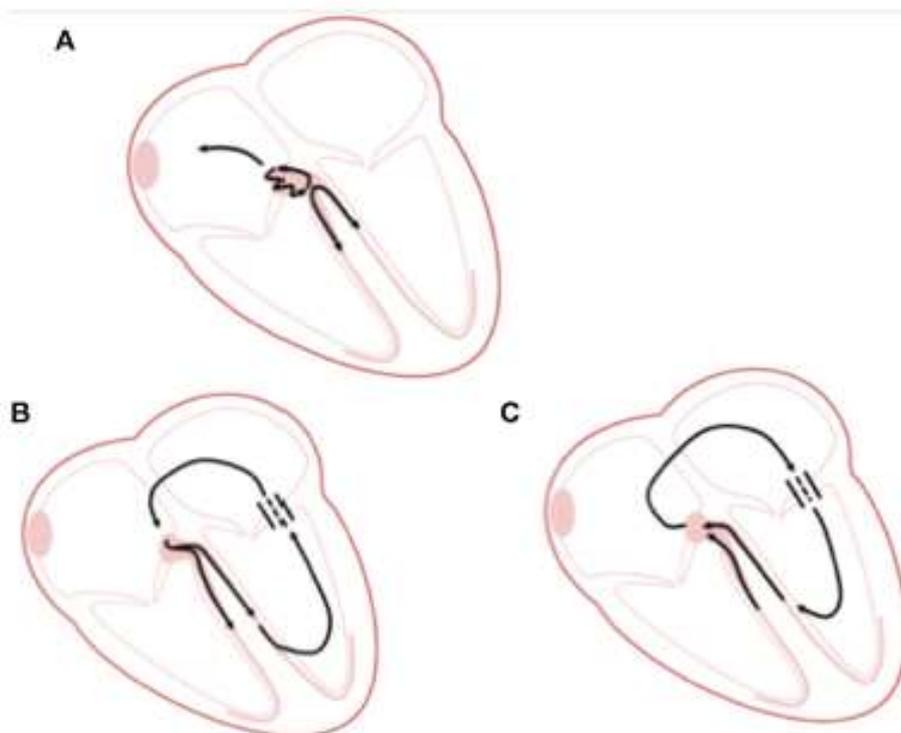


Figure 7 : Les tachycardies jonctionnelles. A. Tachycardie par réentrée intra-nodale : l'influx nerveux retourne vers l'atrium. B et C. Tachycardie sur voie accessoire : cette voie peut être empruntée dans le sens rétrograde et antérograde. D'après Waldmann et Marijon (2016).

En l'absence de cardiopathie sous-jacente, les tachycardies jonctionnelles ont un bon pronostic hormis le cas des nourrissons. Leur accès se caractérise par un début et une fin brusque, leur déclenchement est très variable et souvent spontané. Elles sont de durée et de fréquence variables et peuvent parfois être difficiles à interrompre. Les tachycardies jonctionnelles ont la particularité de toujours être symptomatiques (Delahaye *et al.*, 2008 ; Extramiana *et al.*, 2011 ; Lacroix, 2010 ; Waldmann et Marijon, 2016).

Pour les tachycardies jonctionnelles par réentrée intra nodale, l'ECG apparaît normal en dehors des crises, la tachycardie est rapide avec une fréquence comprise entre 150 et 200 bpm. Les QRS sont fins et poursuivis d'une onde P' rétrograde, qui dans la majorité des cas est confondue dans le complexes QRS et semble donc très peu visible.

Dans les cas de tachycardies jonctionnelles par voie accessoire, l'ECG met en évidence un espace PR court (< 0,12 secondes), une déformation de la partie initiale du QRS ainsi qu'un QRS élargi (ceci correspond à la dépolarisation précoce du ventricule). L'onde P' peut, dans ce second cas, être située plus à distance du complexe QRS, ceci s'explique par le fait que la remontée de l'influx en direction de l'oreillette peut se faire uniquement par la voie accessoire, après son passage par le ventricule.

Précisons que le diagnostic de ce type de tachycardie est confirmé par le test thérapeutique qui permet d'obtenir son arrêt à la suite de l'administration de médicaments agissant sur la région nodale en ralentissant la conduction (béta-bloquants, adénosine) ou bien après avoir mis en œuvre des manœuvres vagales.

2.2.1.5.3- Complications

Dans les cas de voies accessoires, le risque de mort subite est très faible mais présent. En effet, une fibrillation atriale pourra dans ce cas être rapidement conduite au ventricule et se transformer en fibrillation ventriculaire (FV) responsable de la mort subite. On parle de « super-Wolf » (Delahaye *et al.*, 2008 ; Extramiana *et al.*, 2011 ; Lacroix, 2010 ; Waldmann et Marijon, 2016).

2.2.2- Les arythmies ventriculaires

Elles correspondent à des troubles du rythme dont l'origine se situe dans la région ventriculaire (Silbernagl et Despopoulos, 2001).

L'excitation peut se diriger vers la région atriale en empruntant la voie de conduction dans le sens rétrograde, l'activation de cette zone sera alors contrôlée par ces dépolarisations ventriculaires. Dans les cas où l'excitation est stoppée par le NAV, l'activation de l'oreillette dépendra alors du NS (Silbernagl et Despopoulos, 2001).

2.2.2.1- L'extrasystolie ventriculaire

2.2.2.1.1- Origine, définition

Elle correspond à une excitation cardiaque prématurée qui prend naissance dans la région ventriculaire (Silbernagl et Despopoulos, 2001).

Très fréquemment observées, les extrasystoles ventriculaires (ESV) auront une interprétation et donc une prise en charge différentes en fonction de l'existence ou non d'une cardiopathie sous-jacente.

Souvent bénignes, les extrasystoles peuvent être dues à un contexte émotionnel, au surmenage, à la consommation d'excitants tels que le tabac, le thé, le café et les amphétamines. Des troubles métaboliques comme l'hypokaliémie par exemple peuvent être mis en cause.

En l'absence de cardiopathie connue, il est nécessaire de s'interroger sur l'existence potentielle d'une pathologie cardiaque ignorée jusqu'alors qui pourrait être responsable de cette extrasystolie. C'est le cas notamment des pathologies ischémiques hypertrophiques, des cardiopathies valvulaires ou de l'hypertension artérielle. Ainsi, ces cardiopathies favorisent le remodelage du tissu myocardique, en faveur de la modification de la propagation de l'influx nerveux et donc à la création de mécanismes de réentrée favorisés par des extrasystoles.

Enfin, la survenue d'ESV durant la prise de digitalique peut indiquer un surdosage médicamenteux. L'arrêt du traitement est alors nécessaire, la reprise se fera ensuite à dose plus faible (Delahaye *et al.*, 2008 ; Jan, 2000 ; Lacroix, 2010 ; Letac, 2002 ; Silbernagl et Lang, 2000).

2.2.2.1.2- Clinique

Les ESV sont majoritairement découvertes de façon fortuite, elles sont très souvent non ressenties. Dans de rares cas, elles sont la cause de sensations de palpitations désagréables.

L'ECG montre des complexes ventriculaires monomorphes ou polymorphes précoces suivis d'un repos compensateur isolé ou en salve. La morphologie de ces complexes permet de détecter l'origine (ventricule droit ou gauche) (Delahaye *et al.*, 2008).

2.2.2.1.3- Complications :

Les ESV peuvent annoncer l'arrivée de troubles du rythme pouvant s'avérer néfastes. Ainsi, elles peuvent prédire le passage en tachycardie ventriculaire (TV) ou même en FV, ceci est d'autant plus à craindre si les extrasystoles sont fréquentes, en salves de 2 ou 3, polymorphes et prématurées.

A noter que dans la phase aiguë d'infarctus du myocarde, l'ESV montre une hyperexcitabilité myocardique initiale. Le risque de survenue de troubles du rythme plus conséquents étant élevé, une hospitalisation en service de soins intensifs s'avère nécessaire (Delahaye *et al.*, 2008 ; Jan, 2000 ; Lacroix, 2010 ; Letac, 2002 ; Silbernagl et Lang, 2000).

2.2.2.2- La tachycardie ventriculaire

2.2.2.2.1- Origine, définition

Il s'agit d'une tachycardie se définissant par une fréquence régulière d'environ 180 bpm. Elle se caractérise par une salve d'extrasystoles (Delahaye *et al.*, 2008 ; Silbernagl et Lang, 2000).

La TV est une des complications redoutables des cardiopathies de stade avancé.

- elle est souvent observée chez des patients atteints d'insuffisance coronarienne. Ainsi, durant la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, elle constitue une complication très fréquente notamment avec le risque de passage en FV et donc de mort subite.

- elle est identifiée dans les cardiopathies, où une dysfonction ventriculaire est présente (valvulopathie).

Elle représente un signe d'intoxication aux digitaliques. Plus rarement, chez les sujets plutôt jeunes, elle peut être mise en évidence sur un cœur sain, on parle de TV catécholergique (Delahaye *et al.*, 2008 ; Silbernagl et Lang, 2000 ; Vidal Durand et Le Jeune, 2017 ; Waldmann et Marijon, 2016).

2.2.2.1.2- Clinique

La TV est liée à un mouvement circulaire par réentrée ou à un foyer d'automatisme anormal. La morphologie des complexes ventriculaires ainsi que leur mode de succession caractérisent les différents aspects de la TV (Delahaye *et al.*, 2008 ; Lacroix, 2010 ; Letac, 2002 ; Silbernagl et Lang, 2000 ; Waldmann et Marijon, 2016):

- on observe les TV monomorphes lorsque les complexes ventriculaires sont identiques, l'activation provient d'une origine unique.
- on distingue les TV polymorphes. Dans ce second cas, les complexes ventriculaires sont de formes différentes, l'activation possède alors plusieurs origines. La probabilité de passage en FV est alors augmentée.

Il est important de distinguer les tachycardies soutenues dont la durée est supérieure ou égale à 30 secondes, des tachycardies non soutenues dont la durée est inférieure à 30 secondes. La forme soutenue est moins tolérée en raison de la fréquence souvent plus importante, comprise entre 180 et 220 bpm, ainsi que du risque plus élevé de passage en FV.

De façon générale, l'ECG met en évidence des complexes QRS larges dont la durée est supérieure ou égale à 0,12 seconde.

Si la tachycardie est régulière et continue, les complexes sont identiques, larges, déformés et espacés à une fréquence régulière souvent voisine de 200 bpm.

Les ondes P se superposant aux complexes QRS, il est très souvent difficile de les observer : le diagnostic est donc compliqué à établir.

La distinction d'extrasystoles ventriculaires constitue un bon argument, étant donné que ces dernières peuvent générer une tachycardie ventriculaire.

Enfin, la présence de complexes de captures et de fusions représente un élément majeur : ils sont le résultat d'une fusion de l'excitation causée par l'activation sinusale et de celle générée par l'activation du foyer ectopique.

2.2.2.1.3- Complications

Une insuffisance cardiaque peut être générée mais l'aggravation la plus importante est le passage en FV qui peut entraîner la mort subite du patient (Delahaye *et al.*, 2008 ; Lacroix, 2010 ; Letac, 2002 ; Silbernagl et Lang, 2000 ; Waldmann et Marijon, 2016).

2.2.2.3- La fibrillation ventriculaire

2.2.2.3.1- Origine, définition

La FV correspond à une désynchronisation complète des fibres ventriculaires entraînant une absence d'efficacité de l'activité des ventricules, autrement dit une incapacité hémodynamique complète responsable de l'arrêt cardiaque (Delahaye *et al.*, 2008 ; Lacroix, 2010 ; Waldmann et Marijon, 2016).

C'est un trouble du rythme observé dans les cas de cardiopathies coronariennes ou lors de cardiopathies à stade avancé. Elle constitue une complication brutale au cours de l'infarctus du myocarde surtout dans les premières heures comme cela a déjà été mentionné ci-dessus dans le cas de TV.

La FV peut révéler une cardiopathie inconnue jusqu'alors (insuffisance coronarienne latente). Les principaux facteurs intervenant en faveur de la FV sont :

- l'hypertrophie ventriculaire responsable de l'apparition de fibrose qui se trouve à l'origine de la formation de circuit de réentrée.
- les malformations du cœur droit et plus précisément la dysplasie du ventricule droit.
- le surdosage en digitalique.
- l'hypokaliémie.

2.2.2.3.2- Clinique

L'examen clinique met en évidence l'arrêt des battements du cœur ainsi que la disparition du pouls à la palpation : le patient est inconscient et en arrêt circulatoire.

L'ECG montre une absence de complexes QRS ainsi qu'une absence d'activité organisée. Il permet de distinguer des trémulations irrégulières dont l'amplitude est variable dans un premier temps puis diminue ensuite pour laisser place à un tracé plat.

2.2.2.3.3- Complications :

Si les manœuvres de réanimation ne sont pas effectuées dans les 3 minutes qui suivent, temps au bout duquel le cerveau ne tolère plus l'anoxie, le décès survient.

Rappelons que la FV est la principale cause de morts subites (Delahaye *et al.*, 2008; Lacroix, 2010; Waldmann et Marijon, 2016).

2.2.2.4- La torsade de pointe

2.2.2.4.1- Origine, définition

La torsade de pointe est une variante de la TV.

Elle survient toujours sur un fond de bradycardie et se caractérise par un allongement de la repolarisation ventriculaire, autrement dit par un allongement du QT (Buxeraud *et al.*, (a) 2016 ; Delahaye *et al.*, 2008 ; Lacroix, 2010 ; Ouali *et al.*, 2010).

Elle peut être causée par des troubles ioniques comme l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie ou l'hypocalcémie pouvant être la conséquence d'une mutation sur un canal ionique.

L'origine peut également correspondre à un surdosage en médicament responsable de l'allongement de l'intervalle QT comme les anti-arythmiques par exemple ou à l'association de médicaments torsadogènes (anti-arythmiques tel que le Rythmodan[®], antipsychotiques, antidépresseurs...) bradycardisants (béta-bloquants) ou hypokaliémiantes (laxatifs stimulants, diurétiques de l'anse).

Les maladies congénitales comportant un QT long sont à l'origine de syncope par torsade de pointe.

2.2.2.3.2- Clinique

Cette perturbation de repolarisation se définit par une augmentation de l'intervalle QT.

Les torsades se produisent le plus souvent sous forme d'accès courts, se répétant à quelques minutes d'intervalle. Le patient est alors victime d'un malaise intense, d'apparition brutale entraînant une perte de connaissance.

2.2.2.3.3- Complications

Certains accès peuvent être longs et entraîner des perturbations hémodynamiques à l'origine de syncope voir même dans les cas extrêmes de passage en FV avec risque de mort subite (Buxeraud *et al.*, (a) 2016 ; Delahaye *et al.*, 2008 ; Lacroix, 2010 ; Ouali *et al.*, 2010).

2.2.3- Les caractéristiques essentielles de chaque type d'arythmie

Comme nous venons de le voir, les troubles du rythmes se distinguent par leur étiologie, leur fréquence et par les complications qui en découlent (Tableau III). Ces différents éléments participent à l'élaboration du diagnostic.

Tableau III : Les caractéristiques des différents types d'arythmies. D'après Delahaye et al. (2008) ; Lacroix (2010) ; Waldmann et Marijon (2016).

Caractéristiques Type d'arythmie	Origines	Fréquence	Situations favorisant la survenue	Complication
Extrasystolie atriale	Contraction cardiaque prématurée due à un stimulus inhabituel	Fréquence variable	Cardiopathie Choc émotionnel Consommation d'excitant	FA Insuffisance cardiaque
Tachycardie atriale	Foyer ectopique Mécanisme de réentrée	Atriale : 125 à 250 bpm Ventriculaire : dépend de l'efficacité du rôle de filtre du NAV	Cardiopathie Insuffisance respiratoire Intoxication à la digoxine	Insuffisance cardiaque
Flutter auriculaire	Mouvement circulaire de l'influx dans l'oreillette	Atriale : 300 bpm Ventriculaire : dépend de l'efficacité du rôle de filtre du NAV	Cardiopathies mitrales, ischémiques Cardiomyopathies Embolie pulmonaire Insuffisance respiratoire Intoxications (alcool)	Embolie systémique → Anticoagulants Insuffisance cardiaque
Fibrillation atriale	Circuit de réentrée, troubles de conduction intra auriculaire	Atriale : 300 à 400 bpm →Seule arythmie avec rythme totalement irrégulier	Causes cardiaques Causes endocriniennes Intoxications (alcool, stupéfiants) Causes médicamenteuses Episodes infectieux	Insuffisance cardiaque Fibrose cardiaque Formation de caillot →AVC, embolies → Anticoagulants
Tachycardie réciproque	Tachycardie jonctionnelle par réentrée intra-nodale Tachycardie jonctionnelle sur voie accessoire	Dépend du type de tachycardie	-Mécanisme de réentrée -Perturbation des périodes réfractaires (médicaments) -Cette arythmie est due à une anomalie congénitale réciproque rare	FV → mort subite
Extrasystolie ventriculaire	Excitation cardiaque prématurée au niveau ventriculaire	Fréquence variable	Emotion, surmenage Cardiopathie	FV TV Insuffisance cardiaque
Tachycardie ventriculaire	Foyer générant un automatisme anormal Mécanisme de réentrée	Environ 180 bpm	Cardiopathie de stade avancé : Insuffisance coronaire, valvulopathie Intoxication aux digitaliques	Insuffisance cardiaque FV → mort subite
Fibrillation ventriculaire	Désorganisation des fibres ventriculaires	Arrêt des battements, Disparition du pouls	IDM Cardiopathies Hypertrophie ventriculaire Fibrose Intoxication aux digitaliques Hypokaliémie	Décès si aucune manœuvre de réanimation n'est entreprise dans les minutes suivantes
Torsade de pointe	Bradycardie Troubles de la repolarisation ventriculaire	Accès courts avec une fréquence ventriculaire atteignant 250 bpm	Hypokaliémie Hypocalcémie Surdosage en médicament responsable de l'allongement du QT	Perturbation hémodynamique : syncope FV → mort subite

3- Les médicaments anti-arythmiques

3.1- La classification des anti-arythmiques

Le traitement et la prévention pharmacologiques des arythmies reposent sur la connaissance des caractéristiques électrophysiologiques de la pathologie (abordées dans la partie antérieure) et sur les propriétés pharmacologiques du médicament.

Les médicaments anti-arythmiques ont pour objectif de diminuer la morbidité ainsi que la mortalité liées aux troubles du rythme cardiaque. Cependant, leur utilisation nécessite une évaluation soigneuse de la pathologie par un spécialiste. En effet, leur index thérapeutique étroit requiert une surveillance clinique et biologique particulière, afin de détecter le plus tôt possible les effets secondaires éventuels.

Depuis 1970, les anti-arythmiques répondent à la classification de Vaughan-Williams établie d'après l'électrophysiologie des cellules myocardiques. Les médicaments sont ainsi répartis en 4 classes. Cependant, cette nomenclature ne tient pas compte du fait que les médicaments anti-arythmiques puissent agir sur plusieurs cibles par l'intermédiaire de différents mécanismes d'actions. Malgré les limitations évidentes de cette classification, elle continue à être employée actuellement et représente une base essentielle pour le développement de nouvelles molécules (Collège National de Pharmacologie Médicale, 2017 ; Delahaye *et al.*, 2008 ; Pasquié *et al.*, 2011).

3.1.1- Les anti-arythmiques de classe I : action sur les canaux sodiques

La classe I regroupe les molécules qui agissent en bloquant l'entrée rapide de sodium dans la cellule en se fixant sur la sous unité α . Le canal sodique possède 3 états fonctionnels : non activé, activé (ouvert) et inactivé (état réfractaire). Les anti-arythmiques de classe I se fixent surtout sur le canal lorsqu'il est en position activée ou inactivée, ce qui permet une diminution de la vitesse de conduction dans les cellules à réponse rapide. L'action est d'autant plus forte lorsque le canal est ouvert (Collège National de Pharmacologie Médicale, 2017 ; Vital Durand et Le Jeune, 2017).

Cette classe est elle-même divisée en 3 sous-classes (a,b,c) en fonction de l'action plus ou moins importante des molécules sur les canaux sodiques et potassiques. Ainsi, l'allongement du QRS, correspondant à une action sur les canaux sodiques est un des

principaux effets observés sur l'ECG. Cet effet est d'autant plus important lors de l'utilisation d'un anti-arythmique de classe Ic.

L'allongement de l'espace QT marque quant à lui une action sur les canaux potassiques (blocage). C'est une caractéristique des anti-arythmiques de classe Ia qui possèdent également des propriétés de classe III (Collège National de Pharmacologie Médicale, 2017 ; Evidal ; Vital Durand et Le Jeune, 2017 ; Timour(a), 2016).

3.1.1.1- Classe Ia

Ces médicaments sont responsables de la dépression de la phase 0, d'une prolongation de la repolarisation ainsi que du ralentissement de la conduction (Tableau IV) (Vital Durand et Le Jeune, 2017).

Cette sous classe comprend la disopyramide (Rythmodan[®] et Isorythm[®]) et l'hydroquinidine (Sérécor[®]). Ces 2 molécules sont soumises à la réglementation des produits listés I (Evidal ; Vital Durand et Le Jeune, 2017).

Tableau IV : Les anti-arythmiques de classe Ia. D'après ANSM (2016) ; Evidal ; Vital Durand et Le Jeune (2017).

	Disopyramide Rythmodan® Isorythm®	Hydroquinidine Serecor®
Forme	Rythmodan : Gélule de 100 mg et Comprimé de 250 mg LP Isorythm : Gélule 125 ou 250 mg LP	Gélule de 300 mg à libération prolongée (LP)
Propriétés / mode d'action	Effet stabilisant de membrane en agissant sur la perméabilité membranaire des ions Na ⁺ et K ⁺	
	On observe alors : -une diminution de la vitesse de dépolarisation et de l'amplitude du PA -un allongement de la durée du PA ainsi que de la période réfractaire - une diminution de l'automatisme et de la vitesse de dépolarisation lente spontanée	On observe alors : -une diminution de l'automatisme, de la conduction cardiaque, -un ralentissement de repolarisation -un effet inotrope négatif
	effets anticholinergiques pouvant être responsable d'une augmentation de la conduction au niveau auriculo-ventriculaire	
Dosage	Rythmodan® : 300 à 600 mg/J chez l'adulte et 150 à 200 mg/m ² /J chez l'enfant en 3 à 4 prises Pour les formes LP 250 à 500 mg/J en 2 prises	1 gélule 2 fois/J
Disponibilité	Molécules disponibles en ville	
Indications	Traitement de crise et en prévention des récurrences des tachycardies supra ventriculaires chez un patient dépourvu de cardiopathie, de QT long et ne prenant pas de médicament responsable de l'allongement du QT. L'hydroquinidine peut également être employée en traitement et prévention de troubles du rythme ventriculaires symptomatiques, impactant la qualité de vie.	
Effets indésirables principaux	-Troubles de la conduction avec un ralentissement de la fréquence cardiaque ainsi que des dysfonctionnements sinusaux -Effets pro arythmogènes avec possibilité de tachycardie ventriculaire voire même de fibrillation ventriculaire et de torsade de pointe nécessitant l'arrêt du traitement -troubles digestifs -Effets atropiniques (constipation, éruption cutanée, bouche sèche, rétention urinaire...) -Anémie hémolytique -Purpura thrombopénique Un surdosage est susceptible d'engendrer ces effets indésirables qui nécessitent pour certain une prise en charge en service de soins intensifs	
CI physiologiques	BAV, Torsade de pointe, Infarctus du myocarde, Insuffisance cardiaque, QT long, maladie de l'oreillette non appareillée Risque de glaucome par fermeture de l'angle et rétention urinaire	
Associations médicamenteuses	CI : Médicament entraînant des torsades de pointes* Déconseillées : Médicaments hypokaliémiants**, autres anti-arythmiques A associer avec précaution: Inducteurs et inhibiteurs enzymatiques	
Précautions d'utilisation	-Adaptation de la posologie en cas d'insuffisance cardiaque et/ou d'insuffisance rénale -ECG régulier -Surveillance régulière de la kaliémie et de la fonction rénale -Réalisation d'une NFS de façon régulière lors de traitement par hydroquinidine	

*médicaments hypokaliémiants, anti-arythmiques, antihistaminiques H1, neuroleptiques, médicaments anti-infectieux, antidépresseurs imipraminiques, citalopram, méthadone, lithium

**diurétiques hypokaliémiants, laxatifs stimulants, corticoïdes, amphotéricine B

Au vu des principaux effets indésirables mis en évidence et en tenant compte de la connaissance actuelle des mécanismes d'action des anti-arythmiques, est-il encore judicieux d'administrer les molécules appartenant à cette sous-classe ?

3.1.1.2- Classe Ib

La lidocaïne (XYLOCARD®) est la molécule qui constitue cette sous classe Ib. Ce médicament se fixe sur l'état ouvert du canal sodique, et agit le temps que la cellule est dépolarisée (Tableau V). Il reste fixé lors du passage en position réfractaire.

Cet anti-arythmique possède un effet modéré sur la phase 0, il augmente le seuil de fibrillation et induit un raccourcissement de la repolarisation.

Il agit plus particulièrement au niveau de l'étage ventriculaire.

Cette classe comprend la lidocaïne injectable qui appartient à la liste II (Evidal ; Vital Durand et Le Jeune, 2017).

Tableau V : Les anti-arythmiques de classe Ib. D'après ANSM (2016) ; Evidal ; Vital Durand et Le Jeune (2017).

	Lidocaïne XYLOCARD®
Forme	Ampoule de 5 ml soit 100 mg pour injection intra-veineuse (IV) Flacon à diluer de 20 ml soit 1000 mg pour perfusion IV
Propriétés/ mode d'action	Stabilisant de membrane, agissant au niveau ventriculaire et plus précisément au niveau des fibres de Purkinje. Il en découle une baisse de l'excitabilité ventriculaire ainsi qu'une inhibition des foyers d'automatisme dans la région ventriculaire
Dosage	Pour l'injection IV directe : bolus de 1 à 1,5 mg/kg Pour la perfusion IV : débit constant de 20 à 50 µg/kg/minute
Disponibilité	Réservé à l'usage hospitalier
Indications	Prévention et traitement des tachycardies ventriculaires mettant en jeu le pronostic vital, et plus particulièrement durant la phase aiguë d'infarctus du myocarde
Effets indésirables principaux	Troubles du SNC : tremblements, agitation, céphalée, acouphènes, vertiges Bronchospasme, toux, œdème, hypotension, réactions cutanées En cas de surdosage, l'hypotension sévère peut conduire à une dépression respiratoire et à l'apparition de trouble du rythme
CI physiologiques	Epilepsie non contrôlée, Troubles permanents de la conduction intracardiaque Porphyrie aiguë Antécédents neuropsychiques graves
Associations médicamenteuses	Déconseillées : autres anti-arythmiques
Précautions d'utilisation	Retenons qu'en cas d'insuffisance cardiaque ou hépatique ou bien lors d'utilisation concomitante de bêta-bloquant, il est nécessaire de réduire la dose de lidocaïne de moitié

3.1.1.3- Classe Ic

Les anti-arythmiques de classe Ic se fixent sur les canaux ioniques en période réfractaire (Tableau VI). Ils sont d'autant plus efficaces lorsque la fréquence cardiaque est élevée.

Ces molécules sont responsables de la dépression de la phase 0. Elles entraînent un ralentissement important de la conduction mais possèdent un effet minime sur la repolarisation.

Cette sous-classe comprend la cibenzoline (EXACOR[®]), la propafénone (RYTHMOL[®]), et le flécaïnide (FLECAÏNE[®]) qui appartiennent à la liste I. (Evidal ; Vital Durand et Le Jeune, 2017).

Tableau VI : Les anti-arythmiques de classe Ic. D'après ANSM (2016); Evidal ; Vital Durand et Le Jeune (2017).

	Cibenzoline EXACOR®	Propafénone RYTHMOL®	Flécaïnone FLECAÏNE®
Forme	Comprimé de 130 mg	Comprimé de 300 mg	Comprimé de 100 mg Gélule de 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg LP Solution injectable en ampoule de 15 ml
Propriétés / Mode d'action	Effet inotrope négatif au niveau auriculaire et ventriculaire. Agit en bloquant la conduction antérograde et rétrograde du faisceau accessoire	Effet bêta-bloquant avec augmentation des périodes réfractaires et ralentissement de la conduction au niveau auriculaire, du NAV, au niveau de la région ventriculaire et des faisceaux accessoires	Augmentation de la période réfractaire et ralentissement de la conduction au niveau auriculaire, nodal et ventriculaire
Dosage	260 mg/24h en 2 prises (Dose max : 390 mg/24h)	2 à 3 comprimés/J en 2 ou 3 prises (Dose max : 1200 mg/J)	Comprimés : 100 à 200 mg/J en 2 prises (Dose max : 300 mg/J) Gélules : 100 à 200 mg/J en 1 prise quotidienne (Dose max : 300 mg/J) Solution injectable par voie IV lente : 1 à 2 mg/kg en minimum 10 minutes
Disponibilité	Disponible en ville		Forme orale disponible en ville Solution injectable réservée aux hôpitaux
Indications	Prévention des récidives de tachycardie supraventriculaire	Traitement et prévention des crises de tachycardie paroxystique supraventriculaire et jonctionnelle	Troubles du rythme supraventriculaires symptomatiques Traitement de la crise de FA au cours d'un syndrome de Wolff-Parkinson-White
Effets indésirables principaux	Poussées d'insuffisance cardiaque sévères, troubles de la conduction cardiaque et donc variation de la fréquence cardiaque Effets proarythmogènes tels que ESV, TV voire FV pouvant nécessiter l'interruption du traitement Troubles digestifs Troubles neurosensoriels comme les tremblements ou les vertiges		
CI physiologiques	Cardiopathies sous-jacentes, QT long, BAV, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, maladie de l'oreillette		
Associations médicamenteuses	CI : Médicament entraînant des torsades de pointes Déconseillées : médicaments hypokaliémisants		
Précautions d'utilisation	Réduire la posologie en cas d'insuffisance rénale, et en cas d'élargissement du QRS >25%	Adaptation de la posologie chez le sujet âgé et lors d'insuffisance hépatique	Réduire la posologie en cas d'insuffisance rénale sévère
	Réalisation d'un ionogramme de façon régulière (surveillance de la kaliémie)		

3.1.2- Les anti-arythmiques de classe II : les bêta-bloquants

La classe II comprend les bêta-bloquants adrénérgiques qui agissent en bloquant de façon compétitive les récepteurs bêta 1 et bêta 2 adrénérgiques (Tableau VII). Au niveau du muscle cardiaque, on trouve les récepteurs de type bêta 1 responsables des effets inotropes et chronotropes positifs. Les récepteurs bêta 2 sont, quant à eux, localisés au niveau des voies respiratoires, des vaisseaux et de l'utérus. Leur activation génère une relaxation du muscle. On note également l'existence de récepteurs bêta 3 situés sur les cellules adipeuses (Berthat, 2016 ; Collège National de Pharmacologie Médicale, 2017 ; Vital Durand et Le Jeune, 2017).

Les bêta-bloquants peuvent être cardiosélectifs et agir de ce fait uniquement sur les récepteur bêta 1. L'activité des récepteurs bêta 2 n'est alors pas impactée, ce qui limite le risque de bronchoconstriction et de vasoconstriction. Il s'agit de l'**aténolol**, du **bétaxolol**, du **bisoprolol**, de l'**esmolol**, du **métoprolol** et du **nébivolol**.

Il existe des bêta-bloquants non cardiosélectifs, c'est le cas du **carvédilol**, du **nadolol**, du **pindolol**, du **propranolol** et du **sotalol** dont les caractéristiques sont particulières. En effet, le sotalol a une activité anti-arythmique amiodarone-like, c'est pourquoi il sera énoncé de façon plus détaillée dans la partie portant sur les anti-arythmiques de classe III.

Certains bêta-bloquants détiennent une activité sympathomimétique intrinsèque, cela signifie que ce sont des agonistes partiels de ces récepteurs. Il s'agit notamment de l'**acébutolol** et du **céliprolol** qui possèdent cette activité en plus de leur cardiosélectivité.

Les bêta-bloquants sont indiqués dans les pathologies suivantes (Berthat, 2016 ; Buxeraud *et al.*,(c) 2016 ; Evidal ; Vital Durand et Le Jeune, 2017):

- **cardiovasculaires** avec l'hypertension artérielle, l'angor, le stade aigu de l'infarctus du myocarde ainsi que le post infarctus, l'insuffisance cardiaque, les arythmies cardiaques (supraventriculaires, jonctionnelles et ventriculaires).
- tremblements
- migraine
- dysthyroïdies
- cirrhose (en prévention des ruptures des varices œsophagiennes)
- glaucome

En ce qui concerne l'action sur les troubles du rythme, ils entraînent une diminution de la pente de phase 4, sur l'ECG il est possible de constater un allongement de l'espace PR ainsi qu'une diminution de la fréquence cardiaque.

Toutes ces molécules appartiennent à la liste I (Collège National de Pharmacologie Médicale, 2017 ; Evidal ; Vital Durand et Le Jeune, 2017).

Tableau VII : Les anti-arythmiques de classe II. D'après ANSM (2016, 2018) ; Berthet (2016) ; Evidal ; HAS (2014) ; Vital Durand et Le Jeune (2017).

	Acébutolol, Aténolol, Esmolol, Métoprolol, Nadolol, Propranolol
Forme	<p>Acébutolol : Comprimé de 200 mg et 400 mg, Comprimé de 500 mg LP</p> <p>Aténolol : Comprimé de 50 mg et 100 mg, Ampoule injectable de 5 mg</p> <p>Esmolol : Solution injectable : poche de 2,5 g et ampoule de 100 mg</p> <p>Métoprolol : Comprimé de 100 et 200 mg</p> <p>Nadolol : Comprimé de 80 mg</p> <p>Propranolol : Comprimé de 40 mg, Comprimé de 160 mg LP, Ampoule injectable de 5 mg</p>
Propriétés / mode d'action	Inhibition de l'automatisme du NS, diminution de la conduction nodale et diminution de la contraction des cellules myocardiques. Tout ceci étant responsable de la diminution de la fréquence cardiaque.
Dosage	<p>Acébutolol :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comprimés : 400 à 800 mg/J en 2 ou 3 prises quotidiennes - Comprimés forme LP : 500 mg/J en 1 prise <p>Aténolol :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comprimés : 25 à 100 mg/J en une prise - Solution injectable : Injection par voie IV sous ECG à raison de 5 mg (1 mg/minute), relais per os ensuite <p>Esmolol : injection IV lente sous ECG : Bolus de 500 µg/kg en 1 minute puis 50 µg/kg/minute en dose d'entretien</p> <p>Métoprolol : 100 à 200 mg/J</p> <p>Nadolol : 40 à 80 mg en une prise quotidienne</p> <p>Propranolol :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comprimés : 10 à 40 mg en 3 prises journalières (D max : 320 mg/J) - Comprimés forme LP : 160 mg/J en 1 prise - Solution injectable : injection IV très lente sous ECG à raison de 1 mg/minute sans dépasser 10 mg. Entretien IV possible à la dose de 50 mg/24h
Disponibilité	Médicaments disponibles en ville sauf les spécialités injectables (réservées aux hôpitaux)
Indications	<p>Diminution et prévention :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des tachycardies sinusales ou jonctionnelles - de l'augmentation du rythme ventriculaire lors de fibrillations ou flutters auriculaires <p>Solution injectable : traitement d'urgence de différentes formes de tachycardie sous contrôle ECG et traitement de certains troubles du rythme auriculaires et ventriculaires</p>
Effets indésirables principaux	<p>Asthénie, insomnie, cauchemars, impuissance, altération de la microcirculation (paresthésie des extrémités)</p> <p>EI nécessitant l'arrêt du traitement : chute de tension importante, crise d'asthme, hypoglycémie sévère</p>
CI physiologique	Insuffisance cardiaque non contrôlée, bradycardie sévère, asthme, BAV, artériopathie, syndrome de Raynaud
Associations médicamenteuses	<p>Déconseillées : inhibiteurs calciques : augmentation du risque de trouble de l'automatisme et de conduction</p> <p>A associer avec précaution : autres anti-arythmiques, médicaments entraînant des torsades de pointe, digitaliques, corticoïdes, neuroleptiques</p>
Précautions d'utilisation	<p>Ne pas arrêter le traitement brutalement</p> <p>Chez une personne diabétique il est important de rappeler que les signes d'hypoglycémies peuvent être supprimés</p> <p>Adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique</p>

3.1.3- Les anti-arythmiques de classe III : action sur les canaux potassiques

Les anti-arythmiques de classe III ont la propriété d'allonger la durée de repolarisation ventriculaire en bloquant les canaux potassiques (Tableau VIII). Toutefois, aucune molécule de cette classe ne constitue un bloqueur spécifique de ces canaux.

Sur l'ECG, on constate un allongement de l'espace QT causé par la prise de ces molécules.

Cette classe comprend :

- l'amiodarone (CORDARONE[®]), qui a la capacité de bloquer plusieurs canaux.
- le sotalol (SOTALEX[®]), également bêta-bloquant.
- la dronadérone (MULTAQ[®]).

→ Ces molécules appartiennent à la liste I (Buxeraud *et al.*, (b,c) 2016 ; Collège National de Pharmacologie Médicale, 2017 ; Evidal ; HAS, 2014 ; Pasquié *et al.*, 2011; Vital Durand et Le Jeune, 2017 ; Timour, (b) 2016).

Tableau VIII : Les anti-arythmiques de classe III. D'après ANSM (2016) ; Evidal ; Maffioletti *et al.* (2016) ; Vital Durand et Le Jeune (2017).

	Amiodarone CORDARONE[®]	Sotalol SOTALEX[®]	Dronadérone MULTAQ[®]
Forme	Comprimé de 200 mg Solution injectable 150 mg/ampoule de 3 ml	Comprimé de 80 mg et de 160 mg	Comprimé de 400 mg
Propriétés / mode d'action	Effet bradycardisant par diminution de l'automatisme sinusal Diminution de la conduction sino-auriculaire, auriculaire et nodale Allongement des périodes réfractaires et diminution de l'excitabilité dans les régions auriculaires, nodales et ventriculaires Diminution de la conduction et allongement des périodes réfractaires dans les voies accessoires auriculo-ventriculaires	Caractéristique de classe II par son effet β -bloquant (diminution de la contraction) Caractéristique de classe III par l'augmentation de la durée du PA (effet inotrope positif) Il permet ainsi : une diminution de la fréquence cardiaque ainsi qu'une diminution de la conduction auriculo-ventriculaire et ventriculaire Un allongement de la période réfractaire dans toutes les régions du myocarde	Possède des propriétés appartenant aux 4 classes de la classification : -inhibition des canaux potassiques ce qui permet un allongement du PA ainsi que des périodes réfractaires -inhibition des courants sodiques -inhibition des canaux calciques -effet antagoniste adrénergique non compétitif
Dosage	<u>Forme orale</u> Traitement d'attaque : 3 comprimés/J pendant 8 à 10 J (jusqu'à 8 comprimés/J en milieu hospitalier et sous surveillance)	40 à 320 mg/J en 1 à 2 prises (D max : 640 mg/J)	400 mg matin et soir

	<p>Traitement d'entretien : 1 comprimé tous les 2 J à 2 comprimés/J</p> <p><u>Solution injectable*</u></p> <p>Traitement d'attaque : 5 mg/kg en perfusion IV en 20 à 120 minutes</p> <p>Cette quantité peut être renouvelée 2 ou 3 fois par 24 h en cas de besoin</p> <p>Traitement d'entretien : 10 à 20 mg/kg/J pendant quelques J avec relais per os</p>		
Disponibilité	<p>Les comprimés sont disponibles en ville</p> <p>La solution injectable est réservée à l'usage hospitalier</p>	Molécule disponible en ville	Spécialité disponible en ville, non remboursée et dont la prescription est réservée aux cardiologues
Indications	<p><u>Per os</u>, indication en prévention des récurrences des troubles du rythme ventriculaire altérant la qualité de vie du patient</p> <p>Cette molécule est également indiquée dans l'objectif de ralentir la fibrillation ou le flutter auriculaire</p> <p>La <u>voie veineuse</u> est employée en cas de troubles du rythme graves menaçants et de troubles du rythme dans un contexte de Wolff-Parkinson-White</p>	Prévention des récurrences des tachycardies ventriculaires mettant en jeu le pronostic vital et des tachycardies auriculaires et ventriculaires affectant la qualité de vie.	<p>Maintien du rythme sinusal après la réalisation avec succès d'une cardioversion chez un patient stable souffrant de fibrillation auriculaire</p> <p>Cette alternative peut être envisagée une fois que toutes les autres approches thérapeutiques sont éliminées</p>
Effets indésirables principaux	<p><u>Photosensibilisation</u> nécessitant la limitation de l'exposition aux rayons UV</p> <p><u>Atteinte oculaire</u> se traduisant par une neuropathie optique ou la présence de dépôts cornéens (réversible en plusieurs mois lors de l'arrêt du traitement)</p> <p><u>Dysfonctionnement thyroïdien</u> avec des hypothyroïdies qui ne nécessitent pas forcément l'arrêt du traitement. Les hyperthyroïdies imposent quant à elles l'arrêt du traitement</p> <p><u>Atteintes pulmonaires</u> : pneumopathies pouvant évoluer en fibrose</p> <p>Neuropathies périphériques, troubles digestifs</p>	<p><u>Cardiovasculaires</u> : bradycardie, palpitations, hypotension, syncope, torsade de pointe et insuffisance cardiaque</p> <p><u>Neurologiques</u> : céphalées, vertiges, paresthésie, dépression</p> <p><u>Digestif</u> : nausées, vomissements, diarrhées</p> <p>Œdèmes, fatigue</p>	<p>Augmentation de la créatinine dans plus de 10% des cas (durant les premiers J)</p> <p><u>Hépatique</u> : perturbation de la fonction hépatique</p> <p><u>Cardiovasculaires</u> : Insuffisance cardiaque, bradycardie, allongement du QT</p> <p><u>Digestif</u> : nausées, vomissements, diarrhées</p> <p>Fatigue, éruption cutanée</p>

CI physiologique	Hyperthyroïdie, intolérance à l'iode, bradycardie, QT long, torsade de pointe, BAV, syndrome de Brugada	QT long, torsade de pointe, BAV, asthme, hypotension, Insuffisance rénale sévère	BAV, bradycardie, Insuffisance cardiaque sévère, insuffisance hépatique et rénales sévère
Associations médicamenteuses	CI : médicament générant des torsades de pointe Déconseillées : inhibiteurs calciques, médicaments à marge thérapeutique étroite (étant donné que la molécule possède un effet inhibiteur enzymatique)	CI : médicaments torsadogènes hypokaliémiant Déconseillés : antagonistes calciques : aggravation des troubles de l'automatisme et de la conduction. Il est nécessaire d'être vigilant avec l'association de médicament, l'hypokaliémie étant un facteur propice à la survenue de torsade de pointe.	CI : médicaments torsadogènes La dronadérone est métabolisée par le CYP3A4, il est important de proscrire l'association à des inhibiteurs ou inducteurs de ce cytochrome. De plus, étant aussi un inhibiteur modéré de ce cytochrome, l'association à des molécules à marge thérapeutique étroite est déconseillée. Prudence avec AVK, digoxine, statine mais aussi avec le dabigatran car la dronadérone est un inhibiteur de la protéine Pgp
Précautions d'utilisation	Bilan thyroïdien préalable puis tous les semestres Radiographie pulmonaire préalable puis tous les ans. Protection solaire indispensable si exposition solaire Contrôles ophtalmologiques, bilan hépatique et surveillance cardiologique doivent être effectués de façon régulière	Ne pas arrêter le traitement de façon brutale Adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale sévère Les signes d'hypoglycémie pouvant être masqués, il est important d'effectuer une surveillance glycémique régulière chez le sujet diabétique	Le bilan hépatique est à réaliser : avant l'initiation, tous les mois pendant les 6 premiers mois, puis une fois tous les 3 mois. Après la première année passée, une fois par an. Le traitement sera interrompu si le taux d'ALAT est supérieur à 3 fois la normale Les symptômes d'atteintes hépatiques à signaler sans délai sont : douleurs abdominales, nausées, anorexie, prurit, fièvre, urines foncées (ictère) Dosage de la créatinine après 1 semaine de traitement Ionogramme régulier, Surveillance biologique plus étroite si AVK, statine, digoxine

* administrée avec un soluté glucosé isotonique G5

Comme nous pouvons le constater, les anti-arythmiques de classe III sont susceptibles de générer de graves effets indésirables. Dans la pratique, l'amiodarone reste encore largement utilisée malgré la surveillance étroite qu'elle requiert. Son taux de prescription aussi conséquent s'explique principalement par le fait qu'elle soit la seule molécule indiquée pour le maintien du rythme dans les cas d'insuffisance cardiaque sous-jacente. Sa délivrance nécessite donc une attention particulière, notamment au regard des antécédents médicaux présents et par ce fait du nombre non négligeable de molécules associées (polymédication).

3.1.4- Les anti-arythmiques de classe IV : action sur les canaux calciques

Les anti-arythmiques de classe IV ont la propriété de bloquer les canaux calciques voltage-dépendants lents : ce sont des inhibiteurs de flux calciques (Tableau IX). Ils génèrent ainsi un ralentissement de la pente de dépolarisation diastolique et une augmentation des vitesses de conduction et des périodes réfractaires des cellules nodales. Ils sont utilisés pour traiter les arythmies supraventriculaires en raison de leur effet bradycardisant nodal : la fréquence sinusale est abaissée et une prolongation de l'espace PR est observée sur l'ECG.

Cette classe comprend le vérapamil (ISOPTINE[®]) et le diltiazem (TILDIEM[®]). Ces molécules appartiennent à la liste I (Collège National de Pharmacologie Médicale, 2017 ; Evidal ; Vital Durand et Le Jeune, 2017).

Tableau IX : Les anti-arythmiques de classe IV. D'après ANSM (2016) ; Evidal ; Vital Durand et Le Jeune (2017).

	Vérapamil ISOPTINE [®]	Diltiazem TILDIEM [®]
Forme	-Comprimé de 40 mg, -Gélule de 120 mg -Solution injectable : 5 mg/ampoule de 2 ml	-Comprimé de 60 mg
Propriétés / mode d'action	Inhibiteur sélectif des canaux calciques de type L responsable de la dépression de l'activité du NS. Au niveau auriculo-ventriculaire, la conduction est ralentie et la période réfractaire allongée Effet inotrope négatif	Inhibiteur sélectif des canaux calciques de type L ayant un effet anti-arythmique au niveau jonctionnel. Le diltiazem diminue l'activité dans la région sinusale ainsi que la conduction au niveau du NAV Effet inotrope négatif
Disponibilité	Médicaments disponibles en ville	
Dosage	Comprimés 40 mg : 1 à 2 comprimés au cours des 3 repas Gélules 120 mg : 1 gélule aux 3 repas Injection IV sous surveillance ECG : perfusion de 3 ampoules en 8h diluées dans 250 ml de sérum glucosé hypertonique puis relais par voie orale à débiter 2h avant la fin de la perfusion	60 mg 3 fois par J (aux repas)

Indications	Traitement et prévention des tachycardies paroxystiques auriculaires et ventriculaires	Prise en charge des crises de tachycardie jonctionnelle paroxystique
Effets indésirables principaux	<u>Cardiovasculaires</u> : BAV, hypotension, bradycardie, palpitations, bouffées vasomotrices, œdèmes des membres inférieurs (dus à la vasodilatation), <u>Digestifs</u> : constipations <u>Neurologiques</u> : céphalées, tremblements, vertiges, nervosité	<u>Cardiovasculaires</u> : BAV, hypotension, bradycardie, palpitations, bouffées vasomotrices, œdèmes des membres inférieurs (dus à la vasodilatation) <u>Digestifs</u> : constipations , diarrhées, gastralgies <u>Neurologiques</u> : céphalées, vertiges Erythèmes
CI physiologique	BAV, insuffisance cardiaque, anomalie sinusale, Infarctus du myocarde en phase aigüe, hypotension <u>Fibrillation auriculaire avec syndrome de Wolff-Parkinson-White</u>	BAV, bradycardie sévère, anomalie sinusale, Insuffisance ventriculaire gauche, hypotension <u>Fibrillation et flutter auriculaire avec syndrome de préexcitation ventriculaire</u>
Associations médicamenteuses	CI : médicaments torsadogènes, aliskiren (augmentation de son activité et donc du risque d'effets indésirables : diarrhée, angio-œdème, hyperkaliémie) Millepertuis diminue l'activité du vérapamil par son effet inducteur enzymatique Déconseillées : colchicine (le vérapamil augmente sa concentration plasmatique) Ivabradine (même principe) Précaution d'emploi : alpha 1 bloquant, digoxine, statine Le risque d'hypotension est majoré lors de l'association à d'autres molécules à visée antihypertensive	CI : médicaments anti-arythmiques, alcaloïdes de l'ergot seigle (diltiazem augmente leur activité → risque de nécrose des extrémités) augmentation de l'activité de l'ivabradine et de la nifédipine (→ risque de bradycardie et d'hypotension) A associer avec précaution : médicaments torsadogènes Interaction avec le cytochrome P450 : il est préférable de ne pas associer de molécules métabolisées par ce dernier (médicaments à marge thérapeutique étroite, statine)
Précautions d'utilisation	Lors d'insuffisance hépatique, réduire la posologie d'un facteur 5 Diminution de la posologie chez le sujet âgé	Diminution de la posologie chez le sujet âgé

Ces inhibiteurs calciques présentent une fonction de ralentisseur. De ce fait, ils constituent une bonne alternative aux bêta-bloquants notamment chez les sujets asthmatiques ou atteints du syndrome de Reynaud (Daubert et Pavin, 2013).

3.2- Les anti-arythmiques non répertoriés dans la classification de Vaughan Williams

La classification de Vaughan Williams basée sur l'électrophysiologie des cellules a été réévaluée depuis sa mise en place. En effet, la recherche a permis de montrer que de nombreux anti-arythmiques agissent aux niveaux de plusieurs sites. De plus, ils ne fonctionnent pas tous par mécanisme d'inhibition. La notion d'activation de récepteur par

certaines médicaments a été évoquée. Ainsi, d'autres classifications sont apparues comme celle de Touboul en 1975 basée sur l'électrophysiologie clinique, celle de Harrison en 1985 établie à partir de l'électrophysiologie cellulaire ou encore la classification « Silican Gambit » mise au point à partir des mécanismes des arythmies en 1991.

Enfin, et surtout, notons que cette classification ne fait pas référence à la digoxine et à l'adénosine : 2 anti-arythmiques dont nous allons voir les caractéristiques dans cette partie (Delahaye *et al.*, 2008 ; Pasquié *et al.*, 2011).

3.2.1- La digoxine

Cette molécule est un digitalique ou glucoside cardiotonique. Elle agit en inhibant la pompe $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ dépendante qui a pour rôle habituel de rétablir le potentiel de repos en permettant la sortie du Na^+ de la cellule et l'entrée du K^+ .

La digoxine permet donc de maintenir la concentration intracellulaire de Na^+ . Ce taux de Na^+ favorise l'entrée de Ca^{2+} ionisé qui se retrouve alors à la disposition des cellules contractiles, ce qui permet alors une augmentation de l'excitabilité myocardique et une diminution de conduction au sein du NAV.

Cette molécule appartient à liste I (Cracowski et Timour, 2016 ; Evidal ; Vital Durand et Le Jeune, 2017) .

Tableau X : La Digoxine. D'après ANSM (2016) ; Evidal ; Vital Durand et Le Jeune (2017).

	Digoxine
Forme	Comprimé de 0,25 mg, de 0,125 mg (Hémigoxine) Solution buvable : 5 µg par 0,1 ml Solution injectable : 0,5 mg /ampoule de 2 ml
Propriétés / mode d'action	Au niveau du système nerveux autonome : stimulation du nerf vague avec augmentation du tonus vagal, il en résulte une diminution de la fréquence sinusale. Au niveau myocardique : effet inotrope positif, diminution de la conduction et de l'excitabilité dans la région auriculaire, effet chronotrope négatif au niveau du NAV qui a pour conséquence la réduction des influx traversant ce nœud.
Dosage	Comprimés : 0,125 à 0,250 mg/J en 1 prise Solution buvable : dose initiale en 1 seule fois suivie par des doses d'entretien réparties en 2 ou 3 doses/J (< 12 kg : 15 µg/kg/J, 12-24 kg : 10 µg/kg/J, > 24 kg : 7 µg/kg/J) Solution injectable : IV lente 1 à 2 ampoules/J initialement puis ½ à 1 ampoule/J
Disponibilité	Médicament disponible en ville
Indications	Troubles du rythme supraventriculaires
Effets indésirables principaux	Troubles digestifs (nausées, diarrhées), Troubles de la vision (vision colorée en jaune), Troubles neuropsychiques (délires, hallucinations, convulsions) Troubles de la conduction et l'excitabilité cardiaque (bradycardie, extrasystole, tachycardie) → Ces troubles peuvent annoncer un surdosage et sont à prendre en considération. Ils sont d'autant plus graves en cas d'arythmie ventriculaire, de cardiopathies sous-jacentes. Réactions cutanées, purpura thrombopénique
CI physiologique	BAV, anomalies sinusales, tachycardie atriale, TV, FV, syndrome de Wolff-Parkinson-White, hypokaliémie, hypercalcémie, syndrome coronaire aigu
Associations médicamenteuses	CI : calcium IV en raison du risque de trouble du rythme important Millepertuis : en raison de son effet inducteur enzymatique (diminution des concentrations plasmatiques de digoxine) Etant qualifié de médicament à marge thérapeutique étroite , il est préférable de proscrire l'association à d'autres médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques Il est nécessaire de rester vigilant en cas d'association à des spécialités hypokaliémiantes, des médicaments torsadogènes ou bradycardisants
Précautions d'utilisation	Bilan biologique régulier : fonction rénale, ionogramme (l'hypokaliémie favorise la toxicité de la molécule et l'hypercalcémie augmente la toxicité myocardique de la molécule en augmentant le risque de fibrillation ventriculaire), NFS, digoxinémie ECG régulier : surtout en cas d'association avec d'autres molécules susceptibles de perturber le rythme cardiaque Ajustement de la posologie nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou/et hépatique sévère. Chez le sujet âgé, il est nécessaire de diminuer la posologie surtout en situation d'hypoxie et d'insuffisance respiratoire → La dose de charge n'est pas recommandée dans ces situations délicates

Du fait de son caractère à marge thérapeutique étroite, la dose efficace peut être proche de la dose toxique. Si l'effet ralentisseur est obtenu avec une digoxinémie assez basse, il est recommandé de ne pas augmenter la dose, au risque de voir apparaître des effets toxiques. A l'inverse, si une augmentation de la dose est nécessaire pour avoir une certaine efficacité,

une digoxinémie sera faite de façon plus rapprochée, afin de veiller à ne pas être trop proche de la dose susceptible de générer des effets délétères (ANSM, 2016 ; Cracowski et Timour, 2016).

3.2.2- L'adénosine

L'adénosine (KRENOSIN®) est un nucléoside endogène qui agit au niveau des récepteurs purinergiques A1. Ces récepteurs sont répartis en 3 types : A1, A2, A3. En ce qui concerne le muscle cardiaque, ce médicament agit au niveau du sous-type A1 en exerçant une action bradycardisante. En effet, l'activation de ces récepteurs génère une diminution de l'AMPc à l'intérieur de la cellule et favorise ainsi l'ouverture des canaux potassiques. Le potassium sort de la cellule, la polarisation est alors renforcée.

Cette molécule appartient à liste I (Cracowski et Timour, 2016 ; Evidal ; Vital Durand et Le Jeune, 2017).

Tableau XI : L 'Adénosine. D'Après Evidal ; Vital Durand et Le Jeune (2017).

Adénosine KRENOSIN®	
Forme	Solution injectable 6 mg/ampoule de 2 ml
Propriétés / mode d'action	Stimulation des récepteurs A1 des cellules auriculaires et du NAV. Cela permet la diminution des tachycardies par réentrée.
Dosage	Dose initiale : 3 mg bolus IV de 2 secondes 2 ^{ème} dose : s'il n'y a pas de réponse dans les 2 minutes suivantes réadministration de 6 mg en Bolus IV 3 ^{ème} dose : s'il y a toujours absence de réponse 2 minutes après le 2 ^{ème} bolus, réadministration de 12 mg
Disponibilité	Spécialité réservée à l'usage hospitalier
Indications	Conversion rapide en rythme sinusal des tachycardies jonctionnelles Aide au diagnostic des tachycardies à complexes larges ou fins
Effets indésirables principaux	Troubles du rythme et de la conduction lors du retour au rythme sinusal (bradycardies, tachycardies, extrasystoles, BAV) Bronchospasme surtout si asthme antérieure Troubles passagers : digestifs, céphalées, palpitations, anxiétés, vertiges, troubles de la vision.
CI physiologique	Asthme, BAV, QT long, hypotension
Associations médicamenteuses	L'aminophylline est un antagoniste de l'adénosine : des doses plus élevées d'adénosine peuvent être nécessaires Le dipyridamole à l'inverse, potentialise son action : une diminution de la dose d'adénosine est nécessaire Prudence lors d'utilisation concomitante de molécules agissant sur la conduction cardiaque
Précautions d'utilisation	Hospitalisation en service de soins intensifs sous surveillance ECG avec des moyens de réanimation cardiovasculaire à portée de main

3.3- Les limites des anti-arythmiques actuellement utilisés

Les anti-arythmiques employés à l'heure actuelle présentent pour certains d'entre eux une activité limitée, ainsi qu'un risque non négligeable de survenue d'effets secondaires potentiellement graves. Aussi, plusieurs études ont pu conclure à l'augmentation du risque de mortalité lié aux effets secondaires engendrés par ces anti-arythmiques. De plus, la création de nouvelles molécules est limitée d'une part par la compréhension délicate du système de signalisation électrique et d'autre part par le fait qu'aucune molécule utilisée ne puisse exclure le risque de mort subite.

Dans ce contexte, nous pouvons donc nous interroger sur la pertinence de la prescription de certains d'entre eux (disopyramide, hydroquinidine, cibenzoline, propafénone) qui dans la plupart des cas ne sont plus prescrits en initiation de traitement, bien au contraire. En effet, les patients prennent leur médicament de façon quotidienne depuis plusieurs années. Cependant, au vu des données actuellement disponibles, ne serait-il pas plus judicieux d'opter pour un autre moyen thérapeutique (autres anti-arythmiques moins dangereux ou thérapie interventionnelle) ?

D'autre part, il en va sans dire que les patients sous anti-arythmiques sont, pour la plupart, déjà âgés, et atteints de pathologies diverses et variées (insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle...) nécessitant un traitement médicamenteux conséquent. Or les anti-arythmiques interagissant avec de nombreuses molécules, sont sans aucun doute à l'origine d'accidents iatrogéniques. Comme nous le savons, la plupart de ces accidents pourraient être évités notamment par une prise en charge médicale plus adaptée. Le pharmacien n'est-il pas le professionnel de santé le mieux placé pour repérer les éventuels effets indésirables (conciliation médicamenteuse, bilan de médication) et pour intervenir dans l'éducation thérapeutique du patient (ANSM, 2016 ; Leenhardt, 2011 ; Pasquié *et al.*, 2011)?

3.4- Les nouvelles approches médicamenteuses

Des bloqueurs intervenant dans le mécanisme de FA et spécifiques de canaux du tissu atrial ont récemment été mis au point. Parmi cette classe, on relève le Vernakalant, spécifique de cette zone myocardique, dont l'indication est la cardioversion des accès de FA. Cette molécule capable de réduire 75% des accès de FA en moins d'une h, peut également bloquer des canaux sodiques et potassiques (Leenhardt, 2011 ; Pasquié *et al.*, 2011).

Par ailleurs, le Ca^{2+} intracellulaire serait responsable de troubles du rythme. Il a été prouvé qu'une surcharge en calcium au sein du réticulum était liée à des perturbations du rythme ventriculaire (Leenhardt, 2011 ; Pasquié *et al.*, 2011). L'étude de mutation génétique des gènes codant pour le récepteur à la ryanodine a permis de conclure que certaines TV étaient causées par une augmentation des ouvertures de ce récepteur en diastole. Ce phénomène est donc à l'origine de perturbations calciques intracellulaires. Par conséquent, les recherches s'accroissent en ce qui concerne ce mécanisme, dans le but de développer de nouvelles molécules capables d'inhiber cette fuite de Ca^{2+} du réticulum sarcoplasmique et donc une surcharge calcique diastolique.

4- Les anti-arythmiques choisis en fonction de la physiopathologie

4.1- Prise en charge de la FA et Flutter auriculaire

Comme nous l'avons évoqué précédemment, les principales complications de cette tachycardie sont les embolies et l'insuffisance cardiaque. Par conséquent, la prise en charge comprend le traitement anti-thrombotique ainsi que le traitement anti-arythmique (contrôle de la fréquence ou maintien du rythme) (ESC Guidelines, 2016 ; HAS, 2014, 2015, 2018).

4.1.1- Le traitement anti-thrombotique

Le risque est identique pour les 3 types de FA :

- dans le cas d'une FA valvulaire, la mise en place d'un traitement anticoagulant est indiquée.
- dans le cas d'une FA non valvulaire, l'instauration d'un traitement par anticoagulant dépendra du score CHA₂DS₂VASc qui permet de déterminer le risque embolique (Figure 8):
 - si ce score est égal à 0, le traitement n'est pas nécessaire.
 - si ce score est égal à 1, l'instauration est discutable.
 - si ce dernier est supérieur à 1, l'initiation du traitement est alors justifiée (ESC Guidelines, 2016 ; HAS, 2018 ; Hohendanner *et al.*, 2017).

Élément	Score
Insuffisance cardiaque / dysfonction VG	1
Hypertension	1
Age \geq 75 ans	2
Diabète	1
AVC / AIT ou embolie périphérique	2
Pathologie vasculaire (IDM, maladie vasc. périph. ou athérome aortique)	1
Âge 65-74 ans	1
Sexe féminin	1

Figure 8 : Score CHA2DS2VAsc. VG : ventricule gauche; AVC : accident vasculaire cérébral; AIT : accident ischémique transitoire; IDM : infarctus du myocarde. D'après Waldmann et Marijon (2016).

Jusqu'à présent, les antagonistes de la vitamine K (AVK) étaient préconisés en prévention du risque de survenue d'AVC et d'embolies systémiques. Les anticoagulants oraux directs (AOD), sur le marché depuis maintenant quelques années, étaient prescrits en seconde intention en raison du manque de données à leurs propos et de l'absence d'antidote.

Parmi ces AOD, on trouve :

- les antithrombines (anti IIa) : dabigatran (PRADAXA[®])
- les anti Xa : rivaroxaban (XARELTO[®]), apixaban (ELIQUIS[®]) et edoxaban (LIXIANA[®]) (encore indisponible en France).

La fluindione (PREVISCAN[®]) représentait jusqu'alors l'AVK le plus prescrit en France, bien que les données disponibles à l'échelle internationale à son sujet soient peu nombreuses. Ce manque d'informations s'explique par le fait que la fluindione soit uniquement prise en charge en France et au Luxembourg (HAS, 2018).

De plus, les effets indésirables sont bien plus importants que ceux de la warfarine (COUMADINE[®]) qui constitue l'anticoagulant de référence dans les pays anglo-saxons. C'est pour cet AVK que nous avons le plus de données à l'heure actuelle.

Pour en revenir aux effets indésirables du PREVISCAN[®], des atteintes dermatologiques, rénales, hépatiques ainsi que des neutropénies parfois sévères ont été mises en évidence suite à son utilisation.

Depuis l'apparition des AOD, de nombreuses études ont été menées et s'avèrent être très prometteuses (HAS, 2018). Le dabigatran et le rivaroxaban possèdent une efficacité au moins similaire aux AVK en prévention des AVC et des embolies. Ils présentent l'avantage d'un risque d'hémorragies graves et notamment intracrâniennes moins élevé. L'apixaban, quant à lui, détient une efficacité supérieure aux AVK, en réduisant de façon plus importante la probabilité de survenue d'AVC ou d'embolie ainsi que le risque hémorragique en comparaison à la warfarine.

Par conséquent, il a été mis en évidence une efficacité identique voire supérieure à celle des AVK avec un risque d'AVC et d'hémorragies graves beaucoup moins important. Le risque d'hémorragies gastro-intestinales est cependant plus élevé lors de l'utilisation de rivaroxaban et de dabigatran. L'apixaban est recommandé en première intention.

Depuis 2015, la prescription d'AOD en première intention est en progression constante. Cependant l'usage n'est pas toujours conforme : la molécule est sous-dosée dans certains cas (prise d'un comprimé par J au lieu de deux) ou bien prescrite dans des situations sans facteur de risque et ne nécessitant donc pas de traitement anticoagulant.

Le choix de l'anticoagulant se fera en fonction de l'âge, du poids, de la fonction rénale ainsi que de la qualité prévisible de l'adhésion du patient à son traitement. En effet, la prescription de ces différentes molécules peut nécessiter une adaptation de posologie en fonction de ces différents critères.

Retenons également que la mise en place d'un traitement par AOD ne nécessite pas de suivi biologique contrairement aux AVK et s'avère donc beaucoup moins contraignante pour le patient (ESC Guidelines, 2016 ; HAS, 2018 ; Khaji et Kowey, 2016 ; Martinaud, 2017).

4.1.2- Le traitement anti-arythmique

L'impact de l'arythmie sur la qualité de vie est le critère déterminant pour la mise en place de l'une ou l'autre des stratégies.

4.1.2.1- Le contrôle de la fréquence

Il sera tout d'abord nécessaire de ralentir la fréquence cardiaque à l'aide de bêta-bloquants, qui ont la capacité d'agir au repos et à l'effort, ou de digitalique. Le maintien de la fréquence permet d'optimiser l'hémodynamique systémique ainsi que la qualité de vie du patient. Parallèlement, un bilan sanguin sera réalisé pour vérifier les facteurs suivants : NFS, créatinine, ionogramme, TSH, enzymes cardiaques.

4.1.2.2- Trouble paroxystique

Au bout de quelques J, si la FA ou le flutter est considéré(e) comme paroxystique, un traitement par anti-arythmique sera initié. Le flécaïnide est choisi en présence d'une fraction d'éjection normale. Dans le cas où cette dernière est diminuée, on se tournera vers l'amiodarone. Ces deux molécules peuvent être associées à un cardioralentisseur : un bêta-bloquant ou un inhibiteur de flux calciques non dihydropyridine (ESC Guidelines, 2016 ; Waldmann et Marijon, 2016).

4.1.2.3- Trouble permanent

Dans cette situation, il est préférable de choisir le contrôle du rythme. Pour cela, on décidera d'une cardioversion médicamenteuse ou électrique. La cardioversion pharmacologique par amiodarone ou flécaïnide est exceptionnellement efficace. La cardioversion électrique est donc préférée. Pour favoriser les chances de réussite de cette intervention, un traitement par amiodarone ou par flécaïnide sera ajouté au traitement anticoagulant.

4.1.2.4- Le maintien du rythme

Lors d'un 1^{er} épisode, l'instauration d'un traitement n'est pas recommandée en raison du risque de survenue d'effets indésirables non négligeables liés à la prise d'anti-arythmiques.

En cas de récurrence, l'initiation d'un traitement est alors justifiée. Ainsi, après une cardioversion électrique ou médicamenteuse, le traitement de référence est sans doute l'amiodarone qui présente une efficacité remarquable et qui s'avère être le seul anti-arythmique utilisable en cas d'insuffisance cardiaque. Néanmoins, cette molécule présente un nombre important d'effets indésirables potentiels et c'est notamment pour cette raison que la FLECAÏNE® sera prescrite en 1^{ère} intention dans les situations où le cœur est sain. L'ajout d'un bêta-bloquant ou d'un inhibiteur de flux calciques est conseillé en raison du risque de potentialisation de la conduction auriculo-ventriculaire (ESC Guidelines, 2016 ; HAS, 2014, 2015 ; Hohendanner *et al.*, 2017 ; Waldmann et Marijon, 2016).

4.2- Prise en charge de la tachycardie atriale

En cas de tachycardie causée par un surdosage en digitalique, l'arrêt du traitement s'impose. Ensuite, la restauration du rythme se fera dans les mêmes conditions que celles employées lors de FA ou de flutter auriculaire (Delahaye *et al.*, 2008).

4.3- Prise en charge de la tachycardie réciproque

Dans cette situation, le traitement médicamenteux possède une place réduite. Tout d'abord, en cas de crise, les manœuvres vagales seront mises en œuvre en première intention dans le but de limiter la propagation dans le NAV. En cas de non réponse, une injection intraveineuse d'adénosine, d'inhibiteur de flux calciques ou de bêta-bloquant à demi-vie courte pourra réduire la crise.

Concernant la prévention des récurrences, le traitement au long cours sera justifié si les crises sont fréquentes. Ainsi, en cas de tachycardie sans voie accessoire antérograde, on utilisera un inhibiteur de flux calciques ou un bêta-bloquant. A l'inverse, en présence de voie accessoire antérograde, les anti-arythmiques de classe Ic, l'amiodarone ou le sotalol seront employés (Waldmann et Marijon, 2016).

4.4- Prise en charge des extrasystoles ventriculaires

Des extrasystoles non ressenties, ne doivent pas conduire à la prescription de traitement anti-arythmique.

En première intention, il est nécessaire d'éradiquer les facteurs en cause (tabac, consommation d'excitants, stress). La prescription de sédatif pourra être envisagée si ces extrasystoles sont dues au stress ou à l'anxiété. Enfin, la décision d'instaurer un traitement par bêta-bloquant pourra être prise si l'éradication des facteurs favorisants n'est pas suffisante (Delahaye *et al.*, 2008).

4.5- Prise en charge de la tachycardie et de la fibrillation ventriculaire

Lors de la survenue de tachycardie sévère, une réduction par choc électrique est impérative. Une fois le diagnostic établi, un anti-arythmique de classe I par voie intraveineuse ou un traitement par amiodarone est instauré sous surveillance étroite. A cela s'ajoute une correction de la kaliémie si nécessaire ainsi qu'une sédation par l'administration de benzodiazépines (Delahaye *et al.*, 2008).

En prévention des éventuelles récives, il est indispensable de traiter les causes (kaliémie, magnésémie) en premier lieu. Un traitement par bêta-bloquant pourra y être associé. En cas d'échec, un traitement par amiodarone ou sotalol sera envisagé.

Dans ces situations, l'indication d'un défibrillateur automatique implantable doit être étudiée. De la même façon, le traitement par ablation endocavitaire en cas de résistance au traitement semble envisageable (Delahaye *et al.*, 2008 ; Waldmann et Marijon, 2016).

4.6- Prise en charge des torsades de pointe

Dans cette situation extrême, l'utilisation d'anti-arythmiques est formellement contre-indiquée. En effet, il est impératif de corriger les troubles électrolytiques (potassium et magnésium) et de supprimer la molécule anti-arythmique éventuellement responsable. L'accélération de la fréquence cardiaque par isoprénaline pourra être effectuée (Delahaye *et al.*, 2008 ; Waldmann et Marijon, 2016).

En cas de perte de connaissance, le massage cardiaque s'impose. Le choc électrique sera pratiqué si l'arrêt circulatoire se prolonge (Delahaye *et al.*, 2008 ; Waldmann et Marijon, 2016).

4.7- Récapitulatif des choix de traitement médicamenteux en fonction du type d'arythmie

Plusieurs critères sont pris en compte lors de l'instauration d'un traitement anti-arythmique : le type d'arythmie, leur étiologie, leur fréquence, le retentissement sur la qualité de vie du patient ainsi que l'existence de pathologie sous-jacente.

Tableau XII : Synthèse du choix des traitements en fonction de la physiopathologie. D'après Delahaye et al. (2008) ; ESC Guidelines (2016); HAS (2014) ; Waldmann et Marijon (2016).

Physiopathologie	Traitements
FA, Flutter auriculaire	-Traitement antithrombotique : <ul style="list-style-type: none"> • si FA valvulaire : nécessité du traitement • si FA non valvulaire : instauration du traitement en fonction du score CHA₂DS₂VAS_C -Traitement anti-arythmique : <ul style="list-style-type: none"> • contrôle de la fréquence : <ul style="list-style-type: none"> Béta-bloquant Inhibiteur de flux calciques non dihydropyridiniques Digitalique • contrôle du rythme : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Pas de traitement si 1^{er} épisode ✓ En cas de récurrence, instauration après cardioversion : <ul style="list-style-type: none"> Flécaïne (si cœur sain) Amiodarone en seconde intention +/- Béta-bloquant
Tachycardie atriale	-Si surdosage en digitalique en cause : arrêt -Restauration du rythme : cf FA et Flutter auriculaire
Tachycardie réciproque	-Traitement de la crise : <ul style="list-style-type: none"> • manœuvre vagale • adénosine ou antagoniste calcique ou béta-bloquant en IV -Prévention des récurrences : <ul style="list-style-type: none"> • antagoniste calcique, béta-bloquant, amiodarone, sotalol, anti-arythmique de classe Ic
Extrasystolie ventriculaire	-Eradication des facteurs en cause -Sédatif -Béta-bloquant
Tachycardie et Fibrillation ventriculaire	-Traitement de la crise : <ul style="list-style-type: none"> • anti-arythmique de classe I en IV • amiodarone • correction de la kaliémie • benzodiazépine -Prévention des récurrences : <ul style="list-style-type: none"> • béta-bloquant en première intention • amiodarone • sotalol
Torsade de pointe	-Correction des perturbations électrolytiques -Accélération de la fréquence par isoprénaline -Massage cardiaque -Choc électrique

5- Les alternatives possibles dans la prise en charge des arythmies cardiaques

5.1- La cardioversion électrique

Lorsque la stratégie de contrôle du rythme est choisie dans la prise en charge de la FA, la cardioversion électrique s'avère être la méthode la plus fiable pour rétablir le rythme sinusal (Daubert et Pavin, 2013).

5.1.1- Déroulement

Elle est réalisée environ 3 semaines après l'apparition de l'arythmie. Elle se pratique immédiatement en cas de risques importants tels que l'œdème pulmonaire ou l'angor (Daubert et Pavin, 2013 ; ESC Guidelines, 2016).

Sa mise en œuvre nécessite l'instauration d'un traitement par anticoagulant en raison du risque élevé d'embolie. Ainsi, si le début de la fibrillation date de plus de 48 h ou bien si la date de début est inconnue, il est recommandé de mettre en place un traitement à dose curative au moins 3 semaines avant la cardioversion et durant le mois qui suit l'intervention. Dans le cas où le patient n'est pas sous traitement anticoagulant, il est indispensable de s'assurer de l'absence de thrombus par échographie transoesophagienne. Si cet examen confirme l'absence de thrombus, la cardioversion est réalisée sous héparine non fractionnée ou sous héparine de bas poids moléculaire, un relais per os sera ensuite instauré. Par ailleurs, si le patient présente un risque vasculaire important (score $CHA_2DS_2VASc >2$) le traitement sera poursuivi à vie.

Il est nécessaire de s'assurer de l'efficacité du traitement anticoagulant ainsi que de l'absence de troubles électrolytiques 2 à 3 J avant la cardioversion.

Rappelons également que la mise en place d'un prétraitement par CORDARONE® ou par FLECAÏNE® augmente les chances de restaurer le rythme.

Cette intervention est réalisée sous anesthésie générale, à l'aide d'un défibrillateur biphasique et nécessite ensuite une surveillance de quelques h (Daubert et Pavin, 2013 ; ESC Guidelines, 2016).

5.1.2- Résultats

Le taux de succès se situe aux alentours de 85%. Cependant, la rechute est possible, elle peut survenir immédiatement ou plus tardivement. Les récurrences sont plus fréquentes chez le sujet âgé, en cas de valvulopathie ou d'augmentation de la taille de l'oreillette gauche, en présence de cardiopathie ischémique, en cas de répétition des rechutes, d'une insuffisance respiratoire chronique, ou d'une FA qui évolue depuis un certain temps (ESC Guidelines, 2016).

5.1.3- Complications

Elles se caractérisent par les accidents thromboemboliques, la tachycardie ou la fibrillation ventriculaire, l'apparition d'un œdème pulmonaire (en raison du temps de latence qui existe avant le retour à une contraction optimale de l'oreillette gauche) ou de brûlures cutanées, mais la probabilité qu'elles interviennent reste très faible au regard du taux de réussite (ESC Guidelines, 2016).

5.2- L'ablation par cathéter

Après avoir rétabli le rythme sinusal, il est nécessaire de le maintenir. Pour cela, on peut avoir recours aux traitements médicamenteux comme cela a déjà été évoqué ou bien à l'ablation par cathéter qui est réalisée par voie endocavitaire le plus souvent (Daubert et Pavin, 2013).

5.2.1- Déroulement

L'ablation a pour objectif de faire disparaître de façon définitive le foyer responsable de l'arythmie. Le cathéter étant introduit au niveau de la veine fémorale, après anesthésie. La zone responsable est encerclée par effet thermique (par radiofréquence) ou par cryothérapie.

Dans le cas de FA, l'oreillette gauche est abordée par voie fémorale veineuse, puis transeptale. L'objectif est d'isoler les veines pulmonaires qui jouent un rôle important dans l'instauration de la FA. Dans certains cas plus complexes tels que la FA persistante, il est

nécessaire d'aller isoler certains foyers situés au niveau de l'oreillette (Daubert et Pavin, 2013 ; ESC Guidelines, 2016).

5.2.2- Indications

Cette intervention est pratiquée en cas de fibrillation, de flutter ou de tachycardies auriculaires, dans le cas de tachycardies ventriculaires et jonctionnelles.

Cette méthode est préconisée dans les formes paroxystiques (la probabilité de succès étant plus élevée), notamment chez les patients symptomatiques après échec du traitement médicamenteux. Elle peut, dans certains cas, en absence de cardiopathie existante, être proposée en première intention. Pour les formes persistantes, l'ablation sera réalisée uniquement chez des personnes symptomatiques pour lesquelles le traitement pharmacologique a échoué.

La décision d'entreprendre ce type de traitement prend en compte différentes caractéristiques dont l'âge du patient, les comorbidités associées, l'évaluation du rapport bénéfique/risque, l'étude des autres alternatives possibles ainsi que la volonté du patient qui représente un critère essentiel (Daubert et Pavin, 2013 ; ESC Guidelines, 2016).

5.2.3- Contre-indications

L'ablation ne pourra pas être réalisée en cas de thrombus dans l'oreillette gauche, de thrombose au niveau de la veine cave inférieure, de valve mitrale mécanique, d'antécédents de communication inter-atriale ayant été fermée chirurgicalement, de cardiomyopathie de stade avancée ou de dilatation de l'oreillette gauche (Daubert et Pavin, 2013 ; ESC Guidelines, 2016).

5.2.4- Résultats

Le taux de succès est fonction du trouble du rythme, il sera équivalent à 95% dans le cas de flutter et proche de 60% en ce qui concerne l'ACFA. En effet, plusieurs études ont démontré la supériorité de cette méthode par rapport aux traitements médicamenteux, tant au niveau

du maintien du rythme qu'au niveau de l'amélioration des symptômes et donc de la qualité de vie, bénéfice essentiel de cette intervention.

Cependant, les résultats peuvent varier d'un patient à l'autre et d'un intervenant à l'autre. Des rechutes sont possibles et surviennent majoritairement dans l'année suivant l'intervention. Dans le cadre de FA, elles sont liées à une reconnexion atrioveineuse, il est alors possible de tenter à nouveau une ablation.

Il a été établi que le taux de rechute avoisine les 3% au bout de 3 ans. Le taux de guérison quant à lui, est estimé pour une intervention unique à moins de 50% dans les cas de FA paroxystiques. Cette valeur pourrait néanmoins atteindre 75% après une deuxième intervention ou en associant un traitement anti-arythmique. Pour l'obtention d'un résultat optimal, il est indispensable de prendre en charge les co-morbidités associées telles que l'hypertension artérielle (Daubert et Pavin, 2013 ; ESC Guidelines, 2016 ; Laflamme et Juillière, 2015).

5.2.5- Complications éventuelles

Elles sont plus importantes chez le sujet âgé ou lors de procédure complexe. Parmi ces complications, on constate des hématomes, un risque de paralysie du nerf phrénique. Les plus graves, se définissant par les accidents thrombo-emboliques, la fistule atrio-oesophagienne et la tamponnade, sont rares, mais peuvent s'avérer fatals (Daubert et Pavin, 2013 ; ESC Guidelines, 2016 ; Laflamme et Juillière, 2015).

5.2.6- Après l'intervention

Notons que la guérison peut être établie seulement par des ECG de très longues durées. Un suivi cardiologique sera donc indispensable ensuite. Par ailleurs, la poursuite du traitement anticoagulant est recommandée chez les patients ayant un score thromboembolique élevé (score CHA₂DS₂VASc >2) (Daubert et Pavin, 2013 ; HAS, 2018 ; ESC Guidelines, 2016).

6- Conseils au patient : le rôle du pharmacien d'officine

A travers l'étude de différents cas cliniques, cette dernière partie aura pour objectif de mettre en évidence le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients atteints d'arythmie. Suite à l'annonce du diagnostic, la prise en charge de la maladie par le patient lui-même et par son entourage, ainsi que l'adaptation du mode de vie, peuvent s'avérer parfois compliqués. De plus, les différentes recommandations données par les médecins lors de consultations ou d'hospitalisations, ne sont pas toujours assimilées, voire même comprises dans certains cas.

A travers différentes démarches éducatives, le pharmacien interroge le patient sur ses connaissances concernant la pathologie et sur sa perception de la maladie. Il lui rappelle ensuite l'objectif des différents traitements prescrits en précisant pour chacun les conseils de prise. L'efficacité du traitement dépendant en partie de l'observance, il est important que le patient se sente compris et encouragé : cela fait partie des missions du pharmacien.

De plus, ces médicaments n'étant pas sans risque pour la santé, il est impératif que le patient apprenne à reconnaître les effets indésirables les plus graves.

Par ailleurs, le patient doit savoir que sa prise en charge ne s'arrête pas à sa sortie d'hôpital ou de consultation : cardiologue, médecin, infirmière et pharmacien ont pour objectif commun le maintien de la qualité de vie du patient malgré la pathologie.

6.1- Cas d'un homme âgé de 80 ans, insuffisant cardiaque.

6.1.1- Présentation du cas

Monsieur X est hospitalisé en mars 2017 au CHU de Brabois en service de cardiologie pour ACFA.

Paramètres physiologiques :

- Poids : 68 kg
- Taille : 172 cm
- IMC = 23 kg/m²

Habitudes de vie :

- vit avec son épouse à son domicile
- non-fumeur
- pratique 1 h de marche 3 fois par semaine

Antécédents médicaux :

- infarctus du myocarde en 2005
- insuffisance cardiaque diagnostiquée en 2014

Avant son hospitalisation, le patient avait le traitement médicamenteux suivant :

- **Furosémide** 40 mg comprimé : 1 le matin
- **Bisoprolol** 10 mg comprimé : 1 le matin
- **Kardégic®** (acide acétylsalicylique) 160 mg poudre pour solution buvable : 1 sachet le midi
- **Rosuvastatine** 10 mg comprimé : 1 le matin
- **Ramipril** 5 mg comprimé : 1 le matin et ½ le soir

6.1.2- Prise en charge de l'ACFA

Durant son hospitalisation, les spécialistes optent pour la cardioversion pharmacologique en administrant de l'**amiodarone** 200 mg comprimé à raison de 3 comprimés par J pendant 8 J. Cette molécule est choisie étant donné les antécédents d'insuffisance cardiaque du patient.

Le score CHA₂DS₂VASc est calculé. Dans ce cas précis, on obtient un score égal à 3 (Insuffisance cardiaque = 1, âge ≥ 75 ans = 1, atteinte artérielle (infarctus du myocarde) = 1).

- Un traitement anticoagulant par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) est entrepris : **Lovenox®** (Enoxaparine sodique) 6000 UI/0,6 ml solution injectable : 0,6 ml toutes les 12 h.
- Parallèlement le traitement anticoagulant par voie orale est initié : **Previscan®** (fluindione) 20 mg comprimé à raison de 1 comprimé le soir.

Précisons que le traitement par Lovenox® est poursuivi jusqu'à l'obtention de 2 résultats consécutifs d'INR supérieur à 2.

L'association acide acétylsalicylique-fluindione étant contre-indiquée en raison du risque hémorragique majoré, le Kardégic® est arrêté.

Après seulement 8 J de traitement par anticoagulant, l'équipe médicale décide de réaliser une cardioversion électrique après avoir écarté la présence de thrombus par échographie transoesophagienne. L'intervention est un succès.

Le traitement de sortie est le suivant :

- **Previscan[®]** (Fluindione) 20 mg comprimé : $\frac{3}{4}$ le soir (à adapter en fonction des résultats de l'INR)
- **Amiodarone** 200 mg comprimé : 1 le matin
- **Furosémide** 40 mg comprimé : 1 le matin
- **Bisoprolol** 10 mg comprimé : 1 le matin
- **Ramipril** 5 mg comprimé : 1 le matin et $\frac{1}{2}$ le soir
- **Rosuvastatine** 10 mg comprimé : 1 le soir

6.1.2.1- Les interactions médicamenteuses

Le risque hémorragique est majoré par augmentation de l'effet de l'AVK (Préviscan[®]). En effet, la statine ainsi que l'AVK entrent en compétition au niveau de la liaison aux protéines plasmatiques, la fraction libre (qui correspond à la partie active pharmacologiquement) de l'anticoagulant se trouve alors augmentée au niveau plasmatique.

L'amiodarone est un inhibiteur enzymatique des isoenzymes CYP3A4 et CYP2C9. Cet effet ralentit le métabolisme du Préviscan[®], la concentration plasmatique en AVK est alors augmentée, ce qui potentialise le risque d'hémorragies.

Le risque de torsade de pointe est réellement présent dans cette situation. Ainsi l'association de bisoprolol, d'amiodarone et de furosémide accroît le risque de survenue de ce trouble du rythme. De plus, le furosémide est un diurétique de l'anse qui a pour caractéristique l'élimination du sodium par les urines, mais aussi du potassium par la même occasion, son administration est donc susceptible d'engendrer des troubles électrolytiques tels que l'hypokaliémie pouvant provoquer des troubles du rythme comme les torsades de pointes.

A cela s'ajoute **le risque de troubles de la conduction et de l'automatisme** cardiaque par l'association de l'amiodarone et du bisoprolol.

Par ailleurs, l'inhibition enzymatique dont l'amiodarone est responsable, peut également avoir un retentissement non négligeable sur les concentrations en statine. Ainsi, le métabolisme de la molécule ne pouvant plus se faire ou bien de façon minime, le

médicament s'accumule dans la circulation. Les effets indésirables des inhibiteurs de la HMG-COA réductase sont largement potentialisés, le plus important étant la rhabdomyolyse susceptible d'engendrer une insuffisance rénale aiguë qui serait aggravée par la prise de ramipril.

6.1.2.2- Rappels sur l'importance du traitement dans le prise en charge de la pathologie

Avant sa sortie d'hôpital, il est fondamental de s'entretenir avec le patient et son épouse dans le but de rappeler l'importance de son traitement, mais aussi les risques non négligeables que cette prise en charge médicamenteuse représente. Dans une telle situation, un patient qui comprend sa maladie et qui s'implique dans son parcours de soins sera sans aucun doute un patient observant, ce qui diminuera considérablement le risque de iatrogénie médicamenteuse. A ce moment, le lien entre le service d'hospitalisation, le service de pharmacie, le pharmacien d'officine et le médecin traitant est fondamental. Les conciliations médicamenteuses de sortie d'hospitalisation, ainsi que les courriers mentionnant le motif d'hospitalisation, les examens effectués et les traitements mis en place, ont pour objectif la prise en charge optimale du patient en limitant la survenue d'accidents iatrogènes et les ré-hospitalisations.

Pour que le patient devienne acteur de sa santé, il est impératif de lui rappeler les éléments suivants :

Concernant le traitement anticoagulant :

- il est prescrit pour limiter le risque d'apparition de thrombus dans l'oreillette gauche qui pourrait atteindre la circulation systémique et provoquer un accident vasculaire. Cependant, le risque hémorragique étant élevé, il est nécessaire de lui rappeler les précautions à adopter.

- le suivi de l'efficacité du traitement est essentiel. L'INR est un examen biologique qui permet d'évaluer l'activité de la molécule. Il doit être réalisé de façon régulière. La valeur doit être située en 2 et 3 pour que l'activité de la molécule soit optimale. Les résultats de l'examen sont notifiés dans un carnet de suivi.

- les signes de surdosage (saignements du nez, des gencives, présence de sang dans les selles ou dans les urines), ainsi que tout résultat d'INR situé en dehors de la zone thérapeutique doivent alerter et inciter le patient à consulter.

- une modification de posologie ne sera entreprise qu'après avis du médecin.
- le médicament est administré chaque soir à la même h. En cas d'oubli, la dose peut être prise dans les 8 h qui suivent l'h habituelle de prise. Passé ce délai, il est recommandé de sauter la prise et de reprendre le comprimé suivant à l'h habituelle. Tout oubli doit être précisé au médecin.
- il est nécessaire de signaler à tout professionnel de santé la prise d'AVK (chirurgien-dentiste)
- aucun médicament ne doit être utilisé sans avis médical

→ Ces points essentiels sont inscrits dans le carnet d'information et de suivi du traitement qui est remis au patient.

En mentionnant ces différentes recommandations, le pharmacien se doit de ne pas effrayer le patient. Pour cela, il veille à ne pas employer un vocabulaire trop scientifique ou un ton trop directif, l'objectif étant de motiver le patient. Il souligne l'importance de la bonne observance afin de limiter la survenue d'effets indésirables, tout en lui rappelant qu'il ne doit pas hésiter à se rapprocher de son pharmacien en cas de doute ou de besoin.

Concernant l'anti-arythmique :

- L'amiodarone est un anti-arythmique pouvant entraîner de multiples effets indésirables.
 - La molécule étant constituée d'iode, elle peut générer des dysthyroïdies. Une surveillance de la glande thyroïde par dosage de la TSH sera donc mise en place.
 - Au vu des propriétés photosensibilisantes de ce médicament, il est important de se protéger au maximum des rayons du soleil par des vêtements couvrants et par un écran à indice de protection élevé.
 - Des perturbations visuelles généralement asymptomatiques sont constatées après 3 mois de traitement. Une altération du champ de vision doit amener le patient à consulter un spécialiste.
 - En raison du risque de pneumopathie interstitielle, une radiographie pulmonaire sera réalisée annuellement. Un essoufflement à l'effort et une toux non productive s'accompagnant de fatigue doivent alerter le patient.

A propos du traitement de l'insuffisance cardiaque et post-infarctus :

- Le **bisoprolol** est un bêta-bloquant qui, dans ce cas précis, a pour objectif la diminution de la fréquence cardiaque. Il entraîne une diminution de la consommation d'oxygène par le cœur. En quelque sorte, il facilite le travail du muscle cardiaque.
 - Le **ramipril**, inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine a pour objectif de limiter la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II. Cette inhibition est le point de départ d'un long mécanisme. Ainsi, le taux d'aldostérone à l'origine de la rétention hydrosodée est réduit, ce qui génère une diminution du volume sanguin et du retour veineux. Le volume d'éjection systolique est alors abaissé, la charge de travail cardiaque est ainsi allégée, la diminution de la pression artérielle s'en suit alors. Notons également que la diminution du taux d'angiotensine II permet de limiter l'apparition de fibrose (un facteur non négligeable dans l'installation et l'évolution de l'insuffisance cardiaque). Enfin, il est important de préciser que les IEC inhibent la dégradation de bradykinine vasodilatatrice, en fragments inactifs.
 - Le **furosémide** est un diurétique de l'anse possédant comme indication principale l'excrétion de l'eau et des électrolytes (sodium, potassium et chlore). Il est prescrit dans le but de diminuer les œdèmes ainsi que la pré-charge cardiaque.
- ➔ Ces 3 molécules sont susceptibles de générer une hypotension, le patient doit donc rester vigilant afin de limiter tout risque de chute qui à son âge pourrait avoir de graves conséquences.
- ➔ Le ramipril et le furosémide peuvent induire des perturbations électrolytiques et notamment une modification de la kaliémie. Un dosage biologique est nécessaire afin de corriger toutes anomalies de kaliémie potentiellement capables de provoquer à nouveau une arythmie.
- Précisons que la **rosuvastatine** est un hypolipémiant prescrit dans le cadre du protocole de prévention de récurrence de l'infarctus du myocarde chez des sujets en post-infarctus. Les myalgies constituent l'effet indésirable principal des statines. Ces atteintes musculaires sont, dans certains cas extrêmes, à l'origine de rhabdomyolyse et par ce fait d'insuffisance rénale aiguë. Toute douleur musculaire inexplicée doit donc être prise en compte.

6.1.3- Les effets indésirables de l'amiodarone

En octobre 2017, soit 7 mois après l'instauration du traitement anti-arythmique, le patient a maigri de plusieurs kilos en quelques semaines malgré une conservation de ses habitudes alimentaires et de son mode de vie. Il se sent nerveux et rencontre des difficultés pour s'endormir.

Suite à cette perte de poids, il décide de prendre un peu de compléments hyperprotéinés en pensant que ce n'est qu'une fatigue passagère. Malheureusement, les symptômes persistent, le patient se dit être de plus en plus essoufflé. Le médecin traitant prescrit un bilan sanguin approfondi qui révèle sans aucun doute une hyperthyroïdie avec une TSH à 0,09 mUI/L et un taux d'hormone thyroïdienne très augmenté (T4 et T4 libre).

Le patient est donc hospitalisé pour prise en charge d'une hyperthyroïdie responsable de la décompensation de l'insuffisance cardiaque.

6.1.3.1- Adaptation du traitement médicamenteux

L'hyperthyroïdie étant une CI absolue à la poursuite du traitement par **amiodarone**, ce dernier est interrompu.

La dose de **furosémide** est majorée pour limiter les œdèmes apparus suite à la décompensation cardiaque.

Un traitement par **NEO-MERCAZOLE**[®] (antithyroïdien de synthèse) est initié.

Le ramipril est stoppé, l'équipe médicale décide d'introduire l'**ENTRESTO**[®] une nouvelle molécule indiquée dans l'insuffisance cardiaque.

L'ordonnance de sortie comporte :

- **Furosémide** 40 mg comprimé : 1 le matin et ½ le midi
- **NEO-MERCAZOLE**[®] (carbimazole) 20 mg comprimé : 1 le matin et 1 le soir
- **PREVISCAN**[®] (fluindione) 20 mg comprimé : ½ le soir à adapter selon INR
- **Rosuvastatine** 10 mg comprimé : 1 le soir
- **Bisoprolol** 10 mg comprimé : 1 le matin
- **ENTRESTO**[®] (sacubitril/valsartan) 97 mg/103 mg comprimé : 1 le matin et 1 le soir
- **DIFFU-K**[®] (chlorure de potassium) 600 mg gélule : 1 le matin et 1 le midi

Le **NEO-MERCAZOLE**[®] est un antithyroïdien de synthèse détenant la capacité de freiner la synthèse d'hormone thyroïdienne et, par conséquent, les effets physiopathologiques qui en découlent.

Au vu des effets secondaires susceptibles d'être générés par la prise de cette molécule (troubles hématologiques et hépatites), un bilan sanguin est réalisé au préalable afin de vérifier les paramètres hématologiques ainsi que la fonction hépatique. Ensuite, l'hémogramme sera réalisé de façon hebdomadaire durant les 2 premiers mois, un bilan hépatique et thyroïdien après 1 mois de traitement (Evidal ; Vital Durand et Le Jeunne, 2017).

L'ENTRESTO[®], un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II et un inhibiteur de la néprilysine, est indiqué dans certains cas d'insuffisance cardiaque chronique. Il est prescrit en seconde intention, après échec des IEC, lorsque le muscle cardiaque n'a plus la capacité d'assurer sa fonction de pompe. Les symptômes de ce type d'insuffisance cardiaque sont tout à fait ceux que notre patient a ressentis (essoufflement, fatigue, œdèmes).

La néprilysine est une endopeptidase qui hydrolyse et inactive différents peptides comme les peptides natriurétiques par exemple. Or, ces peptides natriurétiques détiennent un rôle important dans l'élimination de l'eau et du sodium de l'organisme, ainsi que dans la diminution de la pré-charge cardiaque, de par leur action diurétique et vasodilatatrice. Ces peptides sont donc essentiels pour limiter l'insuffisance cardiaque. Il est donc primordial d'inhiber l'action de cette endopeptidase et c'est ce que fait le sacubitril (en plus d'inhiber les récepteurs de l'angiotensine).

Le valsartan bloque les effets de l'angiotensine II sur ses récepteurs (limitation de la vasoconstriction, de la libération d'aldostérone et de la réabsorption rénale de sodium).

Son administration pouvant engendrer une hyperkaliémie ainsi qu'une altération de la fonction rénale, un suivi médical régulier est nécessaire. De plus, l'automédication est fortement déconseillée (AINS) en raison de la potentialisation éventuelle de certains effets secondaires (Collège National de Pharmacologie Médicale, (b) 2017).

6.1.3.2- Les interactions médicamenteuses

Le **DIFFU-K**[®] a été prescrit pour contrer l'hypokaliémie générée par l'augmentation de la dose de furosémide. Cependant, l'association d'**ENTRESTO**[®] et de **DIFFU-K**[®] est déconseillée en raison du risque d'hyperkaliémie pouvant être très graves. Le taux de potassium sera donc étroitement surveillé.

L'association de **furosémide** et d'**ENTRESTO**[®] est susceptible de provoquer une hypotension artérielle ainsi qu'une insuffisance rénale aiguë lors de l'initiation surtout en cas de déplétion sodée préexistante.

6.1.3.3- Conseils au patient

Il est nécessaire de lui rappeler :

- de faire attention aux risques de chutes étant donné la présence de molécules pouvant générer une hypotension.
- de faire pratiquer un bilan sanguin de façon régulière : INR, ionogramme, TSH, NSF, créatinine et enzymes hépatiques.
- de ne pas s'automédiquer.
- de pratiquer une activité physique de façon régulière (marche, vélo).
- de surveiller le poids ainsi que la tension artérielle.
- d'avoir un suivi médical fréquent : médecin généraliste, cardiologue
(ANSM, 2013, 2016 ; Collège National de Pharmacologie Médicale, (b) 2017 ; HAS, 2018 ; Evidal ; Vital Durand et Le Jeune, 2017).

6.1.4- Discussion

En ce qui concerne la prise en charge de l'ACFA, l'amiodarone est la seule molécule qui pouvait être prescrite dans ce cas au vu des antécédents du patient. Le PREVISCAN[®] a été instauré comme anticoagulant comme c'est souvent le cas dans notre pays malgré les effets indésirables qui peuvent en découler. En optant pour une anticoagulation par AVK, la coumadine devrait être privilégiée, notamment en raison de la survenue moins fréquente d'effets indésirables en comparaison à la fluindione. Mais l'instauration d'un traitement par AOD et notamment par Eliquis n'aurait-elle pas été préférable dans cette situation (HAS, 2018 ; Isnard *et al.*, 2017)?

6.2- Cas d'un homme âgé de 50 ans, sans antécédent

6.2.1- Présentation du cas

Monsieur D est essoufflé depuis quelques J. Il décide de consulter son médecin qui découvre une arythmie et décide de l'adresser au cardiologue.

Paramètres physiologiques :

- Poids : 78 kg
- Taille : 180 cm
- IMC : 24 kg/m²

Lors de la visite chez le spécialiste, l'ECG réalisé démontre la présence d'une FA. Le cardiologue décide alors de suivre le rythme du patient pendant 24 h à l'aide d'un holter qui confirme la persistance de la FA. Le bilan biologique prescrit ne présente aucune anomalie.

Dans ce contexte, il lui est proposé de restaurer le rythme cardiaque par cardioversion électrique, après lui avoir exposé la faible efficacité de la cardioversion médicamenteuse ainsi que les risques que cette dernière pourrait faire encourir au patient. Ainsi il n'est pas rare qu'une molécule prescrite pour contrôler la fréquence ou le rythme cardiaque, entraîne de nouveaux troubles pouvant avoir un retentissement encore plus important que le trouble initial. De plus, il est fréquent d'observer des effets extra cardiaques comme c'est le cas avec l'amiodarone qui génère une dysfonction de la thyroïde ou encore des pneumopathies dans certains cas.

Le patient se doit de connaître les bénéfices et les risques de cette pratique. Il lui est donc expliqué que cette solution constitue une méthode très efficace présentant cependant le risque d'accident thrombo-embolique. Pour limiter cet effet, il est donc nécessaire de mettre en place un traitement par anticoagulant 3 à 4 semaines avant l'intervention.

Afin d'optimiser les chances de réussite de cette intervention, le médecin lui prescrit un anti-arythmique.

Enfin, les risques potentiels sont également exposés (accidents thromboemboliques, arythmies ventriculaires, brûlures cutanées) en insistant toutefois sur le fait que leurs survenues soient très rares.

6.2.2- Ordonnance du patient

CENTRE HOSPITALIER REGIONAL UNIVERSITAIRE DE NANCY
DEPARTEMENT DE CARDIOLOGIE ET
MALADIES CARDIO-VASCULAIRES
Chef de Département : M. le

Docteur [Barcode]

Secrétariat
Tél. : 03.83.35.74.43
Télécopie : 03.83.35.49.17

Nom et Qualité de prescripteur : Nancy le 12/01/17

FLECAÏNE 100 mg LP 1 capsule
par jour

- PRADAXA 150 mg 2x matin et soir

ASP 1 mois

HÔPITAUX DE BRABOIS - Institut Européen du Cœur et des Vaisseaux - Louis Mathieu
Rue du Morvan - 54511 VANDOEUVRE CÉDEX France - Tél. 03.83.85.85.85 - 2015-09548

Figure 9 : Prescription cas n°2, avant l'intervention

Lors de la délivrance, il est rappelé au patient que la **FLECAÏNE**[®] est un anti-arythmique qui se prend une fois par J (sous cette forme) à heure régulière. Cette molécule présentant comme objectif principal le rétablissement du rythme cardiaque, peut dans certains cas générer d'autres troubles : c'est une molécule potentiellement pro-arythmogène. Ainsi, toute aggravation de l'état de santé du patient est à prendre en considération.

Le **PRADAXA**[®] est un anticoagulant, prescrit ici pour limiter le risque d'embolie suite à l'intervention (la cardioversion pourrait déplacer un éventuel microthrombus et générer un AVC par exemple). En minimisant cet effet, ce médicament expose cependant à un risque hémorragique, le patient doit donc être sensibilisé à la survenue d'un tel événement. De ce

fait, une épistaxis, une gingivorragie, la présence de sang dans les selles ou dans les urines doivent inciter le patient à consulter, ces saignements pouvant être le signe d'un surdosage. Concernant les modalités de prise, la posologie usuelle correspondant à une gélule matin et soir est à respecter afin d'obtenir une efficacité optimale du traitement. Il convient également ne pas sortir la gélule de l'emballage (pour la mettre dans un pilulier par exemple) en raison du risque de sous dosage. Les gélules quant à elles ne doivent pas être ouvertes au risque d'occasionner un surdosage.

En cas d'oubli constaté dans les 6 h suivant l'heure de prise habituelle, la gélule sera administrée. En revanche, si un délai de plus de 6 h s'est écoulé, le patient ne reprend pas la gélule oubliée, il prendra la suivante à heure habituelle. Il est important de ne jamais doubler la dose. Pour favoriser la compréhension de ces différentes explications, le pharmacien peut utiliser un schéma explicatif. Il est également important de rappeler au patient qu'il ne doit pas hésiter à contacter son pharmacien en cas de doute.

Notons l'importance de proscrire l'automédication dans cette situation. En effet, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou l'aspirine sont susceptibles d'interagir avec l'anticoagulant, et par ce fait d'augmenter le risque de saignement.

Par ailleurs, il est nécessaire que tout professionnel de santé intervenant dans la prise en charge du patient soit informé de la prise d'anticoagulant. Par exemple, en délivrant l'anticoagulant, le pharmacien incite le patient à avertir son dentiste de son traitement, en raison du risque hémorragique important en cas d'extraction dentaire.

6.2.3- Après l'intervention

La cardioversion permet au patient de retrouver un rythme sinusal. Après 3 J d'hospitalisation, le patient sort avec l'ordonnance suivante :



CENTRE HOSPITALIER REGIONAL UNIVERSITAIRE DE NANCY

DEPARTEMENT DE CARDIOLOGIE ET
MALADIES CARDIO-VASCULAIRES
Chef de Département : M. le

Docteur



Secrétariat
Tél. : 03.83.15.74.43
Télécopie : 03.83.15.49.17

Nom et Qualité du prescripteur :

Nancy le 15 I 13

PRADAXA 150 mg 1 q matin et soir

PANTOPRAZOLE 20 mg 1 q le soir

RS 1 mois

CR 1 fois

ESCRIVANS

Fin
Justape



HÔPITAUX DE BRABOIS - Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux - Louis Mathien
Rue du Morvan - 54511 VANDELÈVRE CEDEX France - Tél. 03.83.85.85.85 - 2015-019545

Figure 10 : Prescription cas n°2, après l'intervention

L'intervention ayant été réalisée avec succès, l'ordonnance ne comporte plus d'anti-arythmique.

Le risque thrombo-embolique étant majoré après la cardioversion électrique, le traitement par **PRADAXA**® sera poursuivi pendant 2 mois. Il est rappelé au patient que l'administration se fait en 2 prises quotidiennes à raison d'une gélule matin et soir.

Le **pantoprazole**, une molécule appartenant à la classe des anti-sécrétoires gastriques (des inhibiteurs de la pompe à protons plus précisément) a été ajouté sur l'ordonnance. Cet antiulcéreux est prescrit ici pour prévenir le risque d'hémorragies digestives qui se trouve fortement augmenté par la prise de PRADAXA®. Bien que cet anticoagulant soit à l'origine d'un nombre extrêmement réduit de graves hémorragies (notamment intracrâniennes), il constitue une cause non négligeable d'hémorragies gastro-intestinales.

6.2.4- Discussion

Comme cela a été évoqué, au vu des caractéristiques du patient, le choix de restaurer le rythme par cardioversion électrique était plus prudent. En cas de récurrence, la question du maintien du rythme sera alors posée avec 2 solutions envisageables. Le traitement médicamenteux constituerait la première option, avec la **FLECAÏNE**® ou la **CORDARONE**® en tenant compte des potentiels effets indésirables, qui sans aucun doute auront un poids essentiel dans la prise de décision. La seconde possibilité est l'ablation par cathéter qui présente une efficacité supérieure au traitement pharmacologique surtout en ce qui concerne la qualité de vie qui représente un critère important pour un patient de cet âge.

Par ailleurs, l'anticoagulation par AOD s'avère être la meilleure solution possible à l'heure actuelle en tenant compte des dernières recommandations récemment publiées. Néanmoins, le risque augmenté de survenue d'hémorragie digestive n'a été pris en compte qu'après l'intervention. Pourquoi ne pas avoir prescrit le pantoprazole dès l'instauration du traitement anticoagulant (AFFSAPS, 2012 ; ANSM, 2016 ; Daubert et Pavin, 2013 ; HAS, 2018 ; Vital Durand et Le Jeune, 2017)?

6.3- Cas d'un homme âgé de 62 ans, sans antécédent

6.3.1- Présentation du cas

Monsieur B consulte son médecin suite à plusieurs accès d'essoufflements, de palpitations et de vertiges qui durent selon lui 15 à 30 minutes en moyenne. Il explique que les symptômes ne sont pas réguliers : il passe parfois plusieurs semaines sans rien ressentir. Le médecin ne trouve rien d'anormal mais décide tout de même par prudence de l'adresser à un confrère cardiologue.

Paramètres physiologiques

- Poids : 73 kg
- Taille : 170 cm
- IMC : 25 kg/m²

L'ECG réalisé lors de la consultation apparaît normal, tout comme le bilan biologique prescrit (fonction rénale, hépatique, TSH, ionogramme). Ces accès n'étant pas prévisibles, le spécialiste pose un holter qui enregistrera la fréquence cardiaque du patient pendant 48 h.

L'enregistrement met en évidence un accès de FA paroxystique, qui expliquerait alors les symptômes décrits par le patient.

6.3.2- Méthode « Pill in the pocket »

Après réflexion et concertation avec le patient, le spécialiste opte pour une cardioversion pharmacologique peu traditionnelle : l'automédication également appelée « pill in the pocket ». En effet, la FA n'étant pas constante, il est souhaitable d'éviter de traiter le patient au long cours. Cette solution consiste donc à prendre un comprimé d'anti-arythmique lorsque la crise est ressentie.

Les patients pouvant prétendre à ce type de traitement doivent répondre à certains critères tels que :

- des épisodes de FA paroxystique peu fréquents (moins d'un accès par mois).
- l'absence de symptôme sévère durant la crise.
- une fréquence au repos supérieure ou égale à 70 bpm.
- une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 100 mmHg.
- une absence de cardiopathie sous-jacente.

La première prise nécessitant une surveillance étroite, il est demandé au patient de se rendre à l'hôpital en cas de nouvelle crise. Lors de la survenue d'un nouvel épisode, le patient est hospitalisé en ambulatoire, une dose unique d'anti-arythmique lui est alors administrée. La molécule utilisée est généralement le flécaïnide, la propafénone ou l'amiodarone.

Le patient est ensuite suivi par monitoring en raison des risques pro-arythmogènes et hypotenseurs pouvant être provoqués par la molécule. Si le rythme sinusal est rétabli dans

les 6 h suivant l'administration de l'anti-arythmique, on considère alors que ce dernier est efficace.

Cette méthode présente l'avantage de diminuer le taux d'hospitalisation, de suivi cardiologique ainsi que la survenue d'effets secondaires.

Le rythme sinusal du patient étant rétabli après administration d'un comprimé de FLECAÏNE® sans la moindre difficulté, cette méthode est alors adoptée.

6.3.3- Ordonnance du patient

CHRU NANCY

CENTRE HOSPITALIER REGIONAL UNIVERSITAIRE DE NANCY

DEPARTEMENT DE CARDIOLOGIE ET MALADIES CARDIO-VASCULAIRES
Chef de Département : M. L.

Secrétariat
Tél. : 03.83.15.74.43
Télécopie : 03.83.15.49.17

Nom et Qualité du prescripteur :

Nancy le 7 XI 17

FLECAÏNE 100 mg - 1 comprimé en cas de crise. Ne pas renouveler en cas d'absence.

HÔPITAUX DE BRABOIS - Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux - Louis Mathieu
Rue du Morvan - 54511 VANDŒUVRE CEDEX France - Tél. 03.83.85.85.85 - 2015-00944

Figure 11 : Prescription cas n°3

Le patient prendra donc un comprimé de FLECAÏNE® dès qu'il ressentira la crise. Il est indispensable d'éduquer le patient sur la prise en charge de sa pathologie afin d'optimiser l'efficacité du traitement et de limiter ses potentiels effets indésirables. De cette façon, le patient ne doit pas renouveler la prise en cas d'inefficacité (ne pas excéder un comprimé par 24 h) notamment en raison du risque pro-arythmogène. La molécule a pour objectif de rétablir le rythme, cependant, elle peut être à l'origine d'autres troubles du rythme dans d'autres régions cardiaques pouvant s'avérer dramatiques pour la santé du patient. Aussi, si le patient est victime de malaises, de tremblements ou d'altération de la conscience suite à la prise du traitement, il est nécessaire de consulter au plus vite ou de se rendre dans un service d'urgence.

Dans cette situation, le pharmacien insiste sur l'importance de l'observance, en répétant les points essentiels. Il s'assure que le patient ait bien assimilé les différentes informations données. Pour cela, il lui demande de reformuler et le corrige ou lui redonne les explications en cas de besoin.

6.3.4- Discussion

Cette solution présente beaucoup d'intérêt chez les patients, sans pathologies sous-jacentes, atteints de FA paroxystique. Elle permet d'éviter les méthodes plus drastiques telles que la cardioversion électrique ou encore le traitement médicamenteux au long cours qui comme nous le savons peut se montrer néfaste pour le patient. De plus, cette alternative limite le taux d'hospitalisation, de consultation et plus globalement diminue le recours au système de santé, ce qui présente également un avantage économique non négligeable.

Toutefois, compte tenu de la toxicité avérée des molécules anti-arythmiques employées, la mise en place de cette démarche nécessite un bilan médical approfondi, ainsi qu'une surveillance monitorée très étroite durant plusieurs h (Andrate *et al.*, 2018 ; HAS, 2014).

6.4- Cas d'un enfant de 6 ans, atteint de tachycardie

6.4.1- Présentation du cas

L'enfant X, est suivi à l'hôpital d'enfant pour des accès de tachycardie.

Paramètres physiologiques :

- Poids : 21 kg
- Taille : 114 cm
- IMC : 16,2 kg/m²

Autres antécédents médicaux connus :

- Aucun

L'ordonnance rédigée lors de la dernière consultation cardiologique comporte :

- **FLECAÏNE**[®] (flécaïnide) : 35 mg matin, midi et soir
- **Propranolol** : 10 mg matin et soir

Les tachycardies supraventriculaires constituent la majeure partie des troubles du rythme chez les enfants. Leur présentation est différente en fonction de l'âge, de leur tolérance hémodynamique, et de la présence de cardiopathie congénitale.

Dans la plupart des cas, le premier épisode survient durant la première année de vie et l'évolution de ces troubles s'avère être très favorable. En cas de persistance, le risque de voir apparaître une insuffisance cardiaque est bel et bien présent. L'ECG est essentiel afin de pouvoir caractériser le trouble de rythme. La prise en charge thérapeutique sera variable en fonction de l'âge du patient (Abid *et al.*, 2016 ; Berger *et al.*, 2015 ; Maltret, 2016).

6.4.2- Dispensation des médicaments et conseils associés

Concernant les tachycardies atriales ectopiques, leur retentissement dépend essentiellement de la fréquence, du nombre d'accès et de leur durée. Avant l'âge de 3 ans, le pronostic est très prometteur, le foyer en cause finissant par disparaître. C'est pourquoi les traitements médicamenteux seront préférés, avec comme objectif principal la prévention des récidives.

Au-delà de cet âge, on considère généralement que la tachycardie est permanente. Il existe différentes alternatives thérapeutiques :

- en phase aiguë, les manœuvres vagales sont employées. Chez le nourrisson, elles consistent à appliquer un sac de glace sur le visage de l'enfant pendant une durée ne dépassant pas 10 secondes. Pour les enfants plus âgés, un massage du sinus carotidien ou bien une compression abdominale sont pratiqués. Les manœuvres de valsalva peuvent être également employées : l'enfant prend une inspiration profonde et retient sa respiration le plus longtemps possible (Abid *et al.*, 2016 ; Berger *et al.*, 2015 ; Maltret, 2016).
- le recours aux traitements médicamenteux (béta-bloquant, amiodarone, flécaïnide), en sachant qu'une bi ou tri thérapie est très souvent nécessaire.

Précisons que l'âge du patient permet d'avoir recours à l'utilisation de comprimés ou de gélules (ces formes étant contre-indiquées chez les enfants de moins de 6 ans).

6.4.2.1- Aspect pharmacologique

En ce qui concerne la **FLECAÏNE**[®], les recommandations préconisent 2 à 4 mg/kg en 2 prises journalières. Or, dans ce cas précis, l'ordonnance mentionne 35 mg de flécaïnide 3 fois par J soit 5 mg/kg/J. La posologie est donc trop élevée.

La dose de **propranolol** est normalement comprise entre 0,75 mg et 4 mg/kg/J, à raison de 3 à 4 prises quotidiennes. Sur l'ordonnance, il est prescrit 10 mg matin et soir soit 0,95 mg/kg/J, ce qui répond aux recommandations. En revanche, 2 prises par J sont stipulées sur la prescription : est-ce volontaire afin de limiter la prise de médicament pendant une période où l'enfant n'est pas au domicile parental (école, garderie...) ? Cela est peu probable si on en croit la prescription de **FLECAÏNE**[®].

Il est nécessaire d'interroger les parents de l'enfant afin de connaître plus précisément la situation, ainsi que les recommandations transmises par le prescripteur.

Il est du devoir du pharmacien de se mettre en relation avec le prescripteur afin de clarifier les éléments suivants :

- le surdosage en **FLECAÏNE**[®] est-il une volonté de sa part ou bien une erreur ?

- le nombre de prises du propranolol a-t-il été volontairement réduit dans le but de faciliter l'administration et donc l'observance ?

6.4.2.2- Aspect juridique

Il est évident que les spécialités disponibles sur le marché ne permettent pas l'administration de tels dosages. Ainsi, les comprimés de FLECAÏNE[®] et propranolol contiennent respectivement 100 mg et 40 mg de principe actif. Le recours à la préparation « artisanale » est donc indispensable, en sachant que le déconditionnement de spécialité dans le but de l'incorporer dans une préparation magistrale est interdit. De telles préparations ne peuvent être réalisées en officine. Elles relèvent du domaine hospitalier. Les préparations hospitalières se doivent de répondre aux recommandations de la Pharmacopée. Elles sont réalisées sur prescriptions médicales hospitalières, dans les cas où il n'existe pas de spécialités disponibles autorisées. Toutefois, dans le but de répondre aux critères de prise en charge, le prescripteur doit apposer sur l'ordonnance la mention « prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialité équivalente disponible » (ANSM, 2017 ; Evidal).

6.4.2.3- Conseils associés

Lors de la délivrance de la préparation, le pharmacien se doit de rappeler que ces médicaments sont susceptibles d'être à l'origine d'effets indésirables, notamment cardiaques (effet pro-arythmogène de la FLECAÏNE[®]). En outre, une irritabilité inhabituelle, l'anxiété, des difficultés à s'alimenter, la pâleur sont autant de signes qui doivent alerter et inciter les parents à consulter un spécialiste. Lors de la délivrance, le pharmacien explique que ce type de traitement chez un jeune enfant n'est pas anodin, sans pour autant générer d'inquiétude chez les parents. Il leur rappelle que le suivi médical mis en place permet de limiter, autant que possible, la survenue de ces effets.

6.4.3- Discussion

Au vu de l'âge de l'enfant, il n'est pas impossible que cette tachycardie devienne persistante. Dans un tel contexte, il se pourrait que le traitement médicamenteux s'avère être inefficace même en présence d'une bithérapie (tachycardie réfractaire aux anti-arythmiques). De plus, la probabilité de survenue d'effets indésirables ne doit pas être négligée, d'autant plus que le traitement est généralement mis en place pour une durée moyenne de 2 ans.

Ce cas nous permet de rappeler que le pharmacien se doit d'accroître sa vigilance en présence d'ordonnance pédiatrique. En effet, cette population vulnérable présente des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques particulières s'expliquant par une certaine immaturité organique ainsi qu'un métabolisme singulier qui ne cesse d'évoluer au cours de la croissance. A cela s'ajoute le manque d'informations scientifiques concernant l'utilisation de certaines catégories de médicaments chez les enfants, c'est notamment le cas dans le domaine cardiologique. Cet aspect conduit les pédiatres ou spécialistes à établir des prescriptions en dehors du cadre des recommandations à l'origine d'une responsabilité partagée entre le prescripteur et le pharmacien responsable de la dispensation. C'est pourquoi, il est nécessaire que les prescriptions comportent le maximum d'informations relatives à l'enfant (âge, poids, taille) et au traitement (dénomination, dosage, forme galénique, posologie, nombre de prises et durée du traitement). Sans cela, il est difficile d'évaluer le respect des adaptations de posologie. Le pharmacien hospitalier peut avoir accès à ces différentes informations par le dossier patient, ce qui n'est pas le cas du pharmacien d'officine. En présence du moindre doute, il se met en relation avec le prescripteur afin de clarifier la situation (Abid *et al.*, 2016 ; Berger *et al.*, 2015 ; Evidal ; Maltret, 2016).

7- Conclusion

Après avoir abordé l'électrophysiologie cardiaque et la physiopathologie des différents troubles du rythme, nous avons présenté les différentes classes d'anti-arythmiques ainsi que la place qu'elles occupent actuellement dans la prise en charge des arythmies. La naissance d'alternatives thérapeutiques prometteuses a également été mentionnée. Ce travail a permis de constater l'efficacité relativement modérée des molécules disponibles ainsi que l'importance de leurs effets secondaires tant au niveau cardiologique que systémique.

Au terme de cette rédaction, il est donc judicieux de se questionner sur l'intérêt d'administrer un principe actif, à visée initiale anti-arythmique, capable de produire un effet pro-arythmogène.

Par ailleurs, la prescription de ces médicaments potentiellement toxiques est d'autant plus limitée en cas de pathologies sous-jacentes. Autrement dit, ces traitements utilisés dans la prise en charge de pathologies augmentant sans aucun doute avec l'âge, nécessitent une vigilance extrême chez ces patients polymédiqués. Ainsi, ces thérapies employées dans le but de préserver la qualité de vie, deviennent la source d'autres perturbations physiologiques.

La mise au point des méthodes ablatives représente l'avancée considérable de ces dernières années en la matière. En effet, leur taux de succès inégalable en terme de maintien du rythme et d'amélioration du quotidien des patients, a été démontré à plusieurs reprises. Leur supériorité sur les méthodes pharmacologiques concernant la survenue d'effets secondaires contribue également à leur performance.

De plus, l'évolution des stratégies médicamenteuses vers les techniques électrophysiologiques permet de diminuer de manière considérable les effets secondaires, le risque d'insuffisance cardiaque, d'accidents vasculaires et donc de mort subite.

Parallèlement, la mise au point des anticoagulants oraux directs constitue également un progrès remarquable. En comparaison aux AVK utilisés jusqu'alors, ces nouvelles molécules permettent de réduire notablement le risque hémorragique et de simplifier la vie des patients par leur facilité d'utilisation... Convaincre les professionnels de santé de leur supériorité reste néanmoins une étape à accomplir.

Enfin, l'étude de cas cliniques, nous confirme que l'implication du patient dans sa propre prise en charge s'avère essentielle pour pouvoir vivre au mieux avec la pathologie. Il est

nécessaire d'obtenir une bonne observance de la part de la personne soignée mais aussi de lui enseigner les bons gestes en cas de survenue d'effets indésirables ou de surdosage.

Le pharmacien détient un rôle fondamental. Tout d'abord, sa place lui permet de repérer les facteurs de risque tels que l'hypertension artérielle, le surpoids ou la consommation excessive d'alcool et de rappeler l'importance de ces différents facteurs dans la survenue de pathologies cardiaques. Il fait partie des principaux acteurs de la prévention primaire.

Par ailleurs, les traitements par anticoagulants nécessitent une surveillance et un suivi rigoureux. A travers différentes séances d'éducation thérapeutique, le pharmacien présente la stratégie médicamenteuse, les modalités de prise et informe sur les effets indésirables. Il aide le patient à devenir autonome et acteur de sa maladie, à travers une posture d'empathie, en lui transmettant les différentes compétences à acquérir (adapter la dose de médicament en fonction de l'INR, connaître les signes de surdosage). La mise en place d'un tel traitement requiert un accompagnement pluridisciplinaire (pharmacien, médecin traitant, cardiologue, infirmier). La communication entre les différents professionnels de santé est donc essentielle, notamment dans un domaine aussi complexe que la rythmologie où les protocoles de soins très spécifiques évoluent de façon régulière, parallèlement aux avancées des connaissances scientifiques.

Ainsi, le pharmacien détient incontestablement la meilleure place pour établir l'éducation du patient, mais aussi pour détecter les différents effets évoqués au fil des pages.

8- Références bibliographiques

Abid L., Trabelsi I., Maazoun Y., Krichène S., Laroussi L., Hammami R., Abid D., Sahnoun M., Mallek S., Triki F., Hentati M., Kammoun S. Les troubles du rythme supraventriculaire chez le nourrisson et l'enfant. A propos de six cas. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie, 2011, 60,141-147.

AFFSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). « Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir », 26 avril 2012 [en ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux-dabigatran-et-rivaroxaban-dans-la-fibrillation-auriculaire-ce-qu-il-faut-savoir-Point-d-Information> (consulté le 20 février 2018).

Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L, Calzolari M, Solano A, Baroffio R, Gaggiolo G. « Outpatient treatment of recurrent atrial fibrillation with the “pill-in-the-pocket” approach: practical aspects », N. Engl. J. Med., 2004, 351, 2384-2391.

Andrade J., Macgillivray J., Macle L., Yao R., Bennett M., Fordyce C., Hawkins N., Krahn A, Jue J., Ramanathan K., Tsang T., Gin K., Deyell M. Clinical effectiveness of a systematic “pill-in-the pocket” approach for the management of paroxysmal atrial fibrillation. Heart rhythm, 2018, 15, 9-16.

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé).

Vous et votre traitement anticoagulant par AVK, février 2013
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/08415377cc531f333b3791c50ac722c6.pdf (consulté le 18 février 2018).

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé).

Thesaurus des interactions médicamenteuses, septembre 2016 [en ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de444ea9eb4bc084905c917c902a805f.pdf (consulté le 16 avril 2018).

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Préparations hospitalières, magistrales et officinales, 2017 [en ligne]. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Activites/Preparations-hospitalieres-magistrales-et-officinales/Les-preparations-hospitalieres/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Preparations-hospitalieres-magistrales-et-officinales/Les-preparations-hospitalieres/(offset)/1) (consulté le 22 mars 2018).

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques, mai 2018 [en ligne]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/> (consulté le 9 juin 2018).

Berger F., Gass M., Balmer C. Quand les cœurs d'enfants s'emballent : tachycardies supraventriculaires; un aperçu actualisé, 2015 [en ligne]. Disponible sur : http://www.swiss-paediatrics.org/sites/default/files/08-11_0.pdf (consulté le 24 mars 2018).

Berthat, V. β -Bloquants. Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire. Elsevier Masson, Paris, 2016, chapitre 6, pp. 51-55.

Brunner S., Herbel R., Drobesh C., Peters A., Massberg S., Kääh S., Sinner MF. Alcohol consumption, sinus tachycardia, and cardiac arrhythmias at the Munich Oktoberfest : results from Munich Beer Related Electrocardiogram Workup Study (MunichBREW). *Eur Heart J.*, 2017, 27, 2100-2106.

Buxeraud J., Faure S., Picard N (a). Les principales interactions médicamenteuses pharmacocinétiques. *Actualités Pharmaceutiques*, 2016, supplément formation au numéro 554, 6-15.

Buxeraud J., Faure S., Picard N (b). Les principales interactions médicamenteuses pharmacodynamiques. *Actualités Pharmaceutiques*, 2016, supplément formation au numéro 554, 17-21.

Buxeraud J., Faure S., Picard N (c). Les interactions médicamenteuses conduisant à des torsades de pointe. *Actualités Pharmaceutiques*, 2016, supplément formation au numéro 554, 23-27.

Collège National de Pharmacologie Médicale (a). ANTIARHYTHMIQUES (MÉDICAMENTS DES TROUBLES DU RYTHME CARDIAQUE), 31 mai 2017 [en ligne]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiarythmiques-medicaments-des-troubles-du-rythme-cardiaque> (consulté le 21 août 2017).

Collège National de Pharmacologie Médicale (b). Inhibiteurs de la néprilysine/antagonistes de l'angiotensine II, 31 mai 2017 [en ligne]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/traitements-de-l-anemie-les-points-essentiels-2> (consulté le 18 février 2018).

Cracowski JL., Timour Q. Autres antiarythmiques : digitaliques et ATP. Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire. Elsevier Masson, Paris, 2016, pp 75-81.

D'Alché EP. Comprendre la physiologie cardiovasculaire. 3^{ème} édition. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 2008, 221 p.

Daubert JC., Pavin D. Traitement de l'arythmie dans la fibrillation atriale. Rev. Prat., 2013, 63, 207-213.

Delahaye F., Artigou, JY., Daubert JC., Million H. Cardiologie. 3^{ème} édition. Collection Pour Le Praticien. Elsevier Masson, Paris, 2008, 540 p.

ESC (European Society of Cardiology). Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, Eur Heart J., 2016, 37, 2893-2962.

Evidal [en ligne]. Disponible sur : <https://evidal.vidal.fr/> (consulté le 16 septembre 2017).

Extramiana F., Messali A., Labbé J-P., Maison-Blanche P., Denjoy I., De Jode P., Kedra A., Leenhardt A. Les réentrées. Arch Cardiovasc Dis (Supplement), 2011, 3, 207-216.

HAS (Haute Autorité de Santé). Guide parcours de soin Fibrillation atriale, février 2014 [en ligne]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/guide_pds_fibrillation_atriale_vf.pdf (consulté le 2 avril 2018).

HAS (Haute Autorité de Santé). Actes et prestations – Affection de longue durée Fibrillation auriculaire, juillet 2015 [en ligne]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/liste_ald_5_fibrillation_auriculaire.pdf (consulté le 16 avril 2018).

HAS (Haute Autorité de Santé). Rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux, 9 février 2018 [en ligne]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-02/rapport_reev_aco_cteval234.pdf (consulté le 15 février 2018).

Hohendanner F., Heinzel F.R., Blaschke F., Pieske B.M., Haverkamp W., Boldt H.L., Parwani A.S. Pathophysiological and therapeutic implications in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Heart Fail Rev*, 2017, 23, 27-36.

Isnard R., Hammoudi N., Legrand L., Pousset F. Que retenir des dernières recommandations européennes sur l'insuffisance cardiaque chronique et aiguë? *Presse Med*, 2017, 46, 758-765.

Jan F. Pathologie cardio-vasculaire. Abrégés. Masson. Paris. 2000, 463 p.

Khaji A., Kowey P. Update on atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc. Med*, 2017, 27, 14-25.

Lacroix D. Cardiologie. Abrégés. Elsevier Masson. Paris. 2010, 416 p.

Laflamme D., Juillièrè Y. Précis de cardiologie. Frison-Roche. Paris. 2013, 379 p.

Leenhardt A. Bilan et perspectives en rythmologie. *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux - Pratique*, 2011, 200, 40-44.

Letac B. Pathologie cardiovasculaire. Nouvelle édition refondue et mise à jour. Ellipses. Paris. 2002, 720 p.

Maffioletti P-F., Laroche M-L., Fillioux C., Buxeraud J. Si l'amiodarone m'était contée. *Actualités Pharmaceutiques*, 2016, (supplément formation au n° 553), 40-43.

Maltret A. Troubles du rythme et de la conduction chez l'enfant. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 2016, 29, 191-210.

Mangoni M., Nargeot J. Genesis and regulation of the heart automaticity. *Physiol Rev*, 2008, 88, 919- 982.

Martinaud C. Surveillance des anticoagulants oraux directs. Revue Francophone des Laboratoires, 2017, 496, 81-88.

Ouali S., Ben Salem H., Gribaa R., Kacem S., Hammas S., Fradi S., Neffeti E., Remedi F., Boughzela E. L'intervalle QT : standardisation, limites et interprétation. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie, 2012, 61, 42-48.

Park DS., Fishman GI. Development and function of the cardiac conduction system in health and disease. J. Cardiovasc. Dev. Dis, 2017, 4, 7, 1-16.

Pasquié J-L, Thireau J, Davy J-M, Le Guennec J-Y, Richard S. Médicaments anti-arythmiques : présent et futur. Archives of Cardiovascular Diseases Supplements, 2011, 3, pp. 236-243.

Pinet F., Babuty D., Carrier L. Biologie et pathologie du coeur et des vaisseaux. Flammarion Médecine-Sciences. Paris. 2002, 712 p.

Postel-Vinay N. Mesurer son rythme cardiaque au repos, octobre 2012 [en ligne]. Disponible sur : <http://www.automesure.com/Pages/cardiaque-repos.htm> (consulté le 17 janvier 2017).

Runge M., Stouffer G., Patterson C. Netter's Cardiology. 2nd Edition, Elsevier, New York, 2010, 672 p.

Sadoul N., Blangy H., De Chillou C., Aliot E. Troubles de la conduction intracardiaque. Rev. Prat., 2005, 55, 447-453.

Sadoul N., Blangy H., De Chillou C., Aliot E. Les troubles de la conduction intracardiaque. Rev. Prat., 2006, Tome 128-05, 228-234.

Silbernagl S., Lang F. Atlas de poche de physiopathologie. Flammarion Médecine-Sciences. Paris, 2000, 406 p.

Silbernagl S., Despopoulos A. Atlas de poche de physiologie. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 2001, 436 p.

Timour Q (a). Médicaments antiarythmiques de classe I : inhibiteurs Na⁺. Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire, Elsevier Mason, Paris, 2016, chapitre 8, pp. 65-70.

Timour Q (b). Médicaments antiarythmiques de classe III : inhibiteurs K⁺. Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire, Elsevier Masson, Paris, 2016, chapitre 9, pp. 71-74.

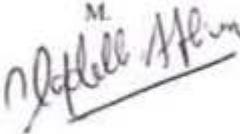
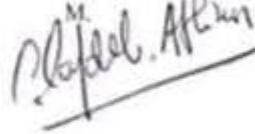
Vital Durand D., Le Jeune C. Dorosz Guide pratique des médicaments. 36^{ème} édition. Maloine, Paris, 2017, 1965 p.

Waldmann V., Marijon E. Troubles du rythme cardiaque : diagnostic et prise en charge. La Revue de Médecine Interne, 2016, 37, 608-615.

Widmaier EP., Raff H., Strang KT. Physiologie humaine : les mécanismes du fonctionnement de l'organisme. 6^{ème} édition française. Maloine. Paris. 2013, 766 p.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 06 Juillet 2018

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Marine LESSARD</p> <p><u>Sujet</u> : LES STRATEGIES MEDICAMENTEUSES DANS LA PRISE EN CHARGE DES ARYTHMIES CARDIAQUES</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Mme Christine CAPDEVILLE-ATKINSON, Professeur des Universités</p> <p>Directeur : Mme Christine CAPDEVILLE-ATKINSON, Professeur des Universités</p> <p>Juges : Mme Anne MAHEUT-BOSSER, Docteur en médecine, Professeur associé M. Jean-Marc SELLAL, Cardiologue spécialisé en rythmologie M. Dominique GEORGE, Pharmacien d'officine</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 7 juin 2018</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p align="center">M.  M. </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 8.06.2018</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Francine PAULUS</p> <p align="center"></p>	<p align="center">Vu, Nancy, le</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Pierre MUTZENHARDT</p> <p align="center">N° d'enregistrement : 10329 .</p>

N° d'identification :

TITRE

**Les stratégies médicamenteuses dans la prise en charge
des arythmies cardiaques.**

Thèse soutenue le 6 juillet 2018

Par Marine Lessard

RESUME :

Les arythmies cardiaques sont des troubles du rythme correspondant à une modification de l'origine ou de la diffusion de l'excitation.

A l'origine de pathologies cardiovasculaires, elles sont prises en charge par différentes molécules anti-arythmiques ou par de nouvelles alternatives récemment apparues telles que les méthodes ablatives.

L'objectif de cette thèse est de présenter les anti-arythmiques prescrits en fonction du type d'arythmie diagnostiquée. Ces molécules, à marge thérapeutique étroite, pour certaines d'entre elles, sont à l'origine d'effets indésirables potentiellement graves.

La prescription de ces médicaments nécessite une surveillance étroite, une prise en charge adaptée et de ce fait, une éducation thérapeutique de qualité. C'est ici que le pharmacien d'officine joue un rôle essentiel.

MOTS CLES : Arythmies, Anti-arythmiques, Anticoagulants, Interactions médicamenteuses, Effets indésirables. Rôle du pharmacien d'officine et éducation thérapeutique

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Professeur Christine Capdeville-Atkinson	UL EA 3452 CITHEFOR «Cibles thérapeutiques, formulation et expertise préclinique du médicament»	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input checked="" type="checkbox"/> 3,6

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
③ – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
⑥ – Pratique professionnelle