UE 90

PC2 : Troubles du rythme cardiaque : Anti-arythmiques - anticoagulants

B. SABATIER

2024

- L’INR cible d’un patient traité par apixaban pour une fibrillation atriale est de 2,5 (2-3)

- Le risque de saigner avec un anticoagulant oral direct est moins important qu’avec un antivitamine K

- L’idarucizumab est l’agent de réversion de l’anti IIa.

- L’enoxaparine est formellement contre indiquée en cas de DFG < 30 ml/min.

- Le rivaroxaban peut être prescrit pour traiter une embolie pulmonaire chez un patient atteint de cancer

- L'INR cible d'un patient traité par apixaban pour une fibrillation atriale est de 2,5 (2-3)
- Le risque de saigner avec un anticoagulant oral direct est moins important qu'avec un antivitamine K
- L'idarucizumab est l'agent de réversion de l'anti IIa.
- L'enoxaparine est formellement contre indiquée en cas de DFG < 30 ml/min.
- Le rivaroxaban peut être prescrit pour traiter une embolie pulmonaire chez un patient atteint de cancer

Les anticoagulants oraux

Les médicaments anticoagulants

DC	Spécialités et présentations
Les antivitamine K (AVK)	
Acénocoumarol	Sintrom cp quadriséc. 4 mg Mini-Sintrom cp 1 mg
Fluindione	Previscan cp quadriséc. 20 mg
Warfarine	Coumadine cp séc. 2 mg et 4 mg
Les anticoagulants oraux directs (AOD)	
Apixaban	Eliquis Comprimé pelliculé 2,5 mg et 5 mg
Dabigatran	Pradaxa Gélule 75 mg, 110 mg et 150 mg
Rivaroxaban	Xarelto Comprimé pelliculé 10 mg, 15 mg, 15mg + 20 mg kit d'initiation et 20 mg

Résumé cours D. Borget UE 45 Les anticoagulants Injectables

	HNF	HBPM/fondaparinux
Efficacité	+++	+++
Tolérance : -Saignements - TIH	 ++ ++++	 ++ ++/ 0 pour fondaparinux
Facilité d'utilisation	- IV ou SC Multiples - Contrôle biologique +++ - hospitalisation	- injection unique SC / j - pas de contrôle biologique sauf plaquettes et cas particuliers - ambulatoire possible
Chez l'IR sévère/ terminale	oui	- déconseillé en préventif - CI en curative
Surdosage	- 1/2 vie brève - sulfate protamine	- 1/2 vie plus longue - pas d'antidote

❖ L'INR cible d'un patient traité par apixaban pour une fibrillation atriale est de 2,5 (2-3)

PAS de mesure de l'INR pour un AOD +++++
Examen biologique UNIQUEMENT pour les AVK

❖ Le risque de saigner avec un anticoagulant oral direct est plus important qu'avec un antivitamine K

Le risque est identique car aussi un traitement anticoagulant (même si le lieux est différent)
Le risque hémorragique augmente avec le terrain du patient et les interactions médicamenteuses : donc être vigilant

Surveillance d'un traitement par AVK

QU'EST-CE QUE L'INR ?

→ L'acronyme INR correspond à l'abréviation du terme anglais *International normalised ratio*, ou rapport normalisé international. Il est défini par la formule suivante :

$$INR = \frac{\text{Temps de Quick du patient}^{ISI}}{\text{Temps de Quick du témoin}^{ISI}}$$

Temps de Quick : temps de coagulation du plasma après activation par un réactif, explorant la voie extrinsèque de coagulation et exprimé en secondes.

ISI : index de sensibilité international du réactif de laboratoire.

Résumé cours D. Borget UE 45 Risque hémorragique AVK

V - Surdosage - Accidents hémorragiques

Initiation = période à risque

➢Saignements +++

- fatals, majeurs, mineurs
- 3% d'accidents majeurs par année de traitement
- risque lié à l'intensité du traitement
  âge patient (>75 ans)
  interférence médicamenteuses

➢Antidote : vitamine K1

4<INR<6 ➡ Arrêt 24h
INR>6 ➡ Arrêt 24h à 48h + Vit K

Si Hémorragie grave quelque soit INR

- concentré Facteurs Vit K dépendants + Vit K

Risque hémorragique AOD

FACTEURS DE RISQUE DE SAIGNEMENTS SOUS AOD

Les facteurs de risque de surdosage et d'accidents hémorragiques sous AOD sont :

- l'insuffisance rénale,
- l'âge > 75 ans,
- un faible poids corporel (< 60 kg),
- certaines comorbidités associées à un risque hémorragique élevé,
- certaines associations médicamenteuses : notamment avec des inhibiteurs de la P-gp et du cytochrome P450 3A4.

Apprendre aux patients sous anticoagulant à reconnaitre

Les signes d'hémorragie

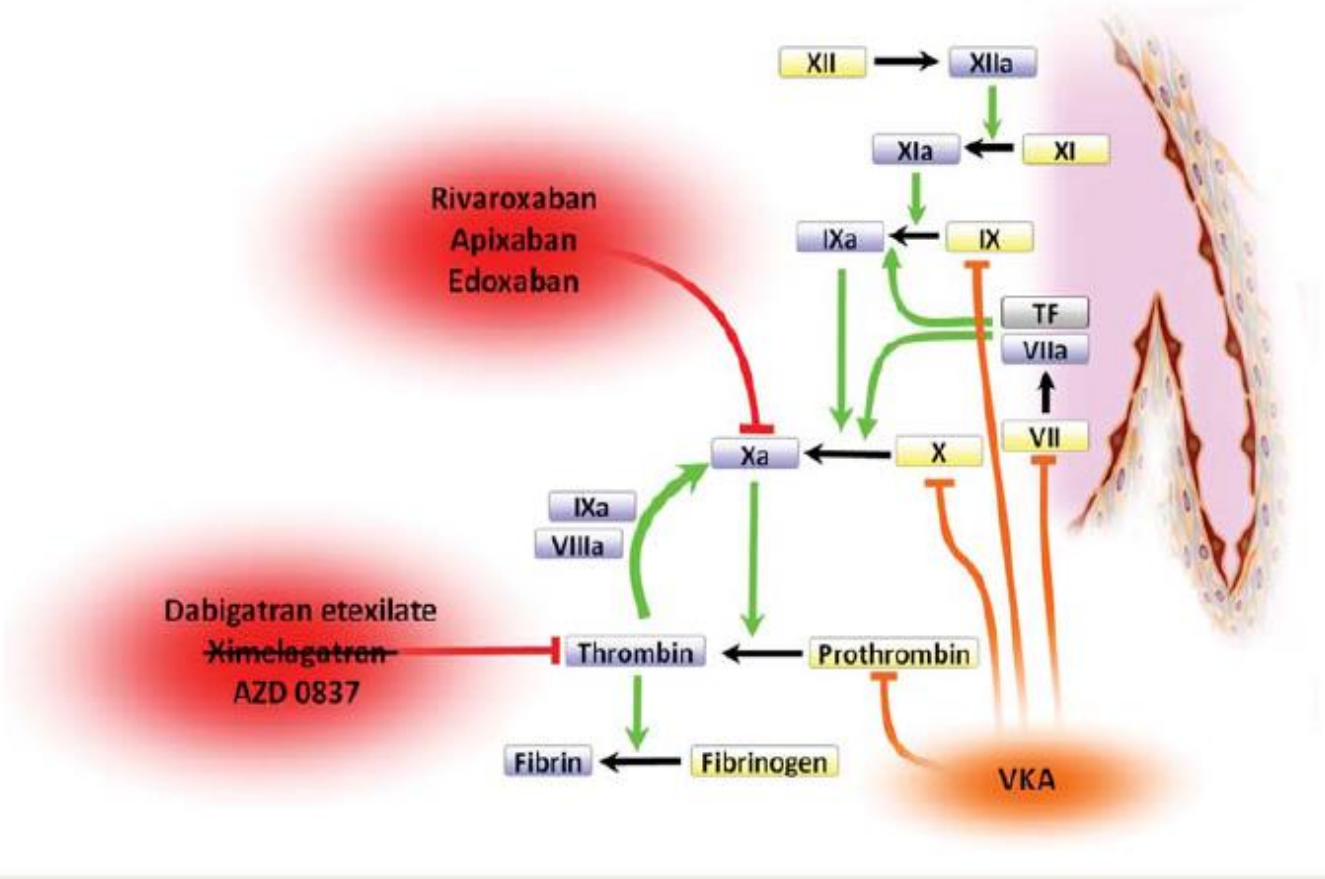
Saignements visibles	Saignements occultes
- Gingivorragies - Epistaxis - Hématomes - Hémorragie conjonctivale - Hématurie (présence de sang dans les urines) - Hémoptysie (crachats sanglants) - Hématémèse (vomissements de sang) - Rectorragies (sang rouge dans les selles) - Melaena (sang noir dans les selles) - Ménorragies (règles anormalement abondantes) - Saignements de plaies continus	- Fatigue - Dyspnée - Pâleur - Sensation de malaise - Céphalées inhabituelles, ne cédant pas au traitement

Apprendre aux patients sous anticoagulant à reconnaitre

Repérer les signes évocateurs d'un sous-dosage

→ Certains signes cliniques faisant suspecter une thrombose, corrélée à un sous-dosage en anticoagulant et donc à une anticoagulation insuffisante, doivent être connus du patient (et de son entourage), tels que : une douleur, une induration ou un œdème du mollet (évocateurs de TVP), un essoufflement et une douleur thoracique (évocateurs d'une embolie pulmonaire) ou encore de violents maux de tête, des troubles visuels ou de la parole, une déformation de la bouche (évocateurs d'un AVC).

❖ L'idarucizumab est l'agent de réversion de l'anti IIa.



J. Steffel and E. Braunwald
European Heart Journal (2011) **32**, 1968–1976

❖ L'idarucizumab est l'agent de réversion de l'anti IIa.

Diminuer l'efficacité

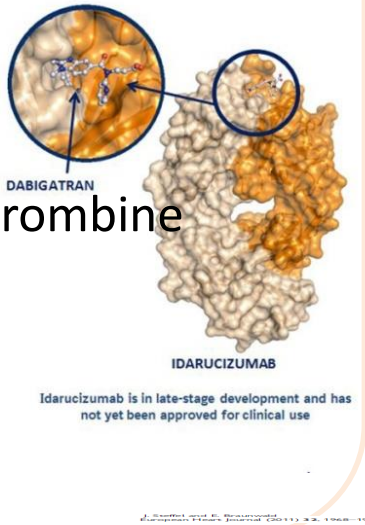
Amplification de la cible

Inactivation de la molécule

IDARUCIZUMAB (aDABI-Fab)/ Boehringer

Fragment Ac monoclonal humanisé
Se lie spécifiquement au dabigatran
Dirigé contre le site de liaison à la thrombine
Libre ou déjà lié à la thrombine
(affinité x350 que pour thrombine)

Dose de 5g IV en 2x2.5g en 15 min



N Engl J Med. 2015 Aug 6;373(6):511-20.
Idarucizumab for Dabigatran Reversal.

Le complexe idarucizumab-dabigatran se caractérise par une vitesse de constitution rapide et une vitesse de dégradation extrêmement lente, aboutissant à un complexe très stable. L'idarucizumab neutralise les effets anticoagulants

❖ L'enoxaparine est formellement contre indiquée en cas de DFG < 30 ml/min.

NON => modification du RCP
Utilisable si DFG entre 15 et 30 mL/min mais à la posologie de 2000 UI/j
Contre indiqué si < 15 mL/min

❖ Le rivaroxaban peut être prescrit pour traiter une embolie pulmonaire chez un patient atteint de cancer

NON : Avec les données actuelles, pas d'AMM du rivaroxaban quand patient atteint de cancer.
Il faut utiliser les HBPM

- Le dabigatran est un anti Xa
- Le suivi biologique des HBPM doit se faire sur l'activité anti-Xa
- Le suivi biologique de l'activité anticoagulant du rivaroxaban peut être réalisé en situation d'urgence
- La fluindione est un dérivé de coumarinique

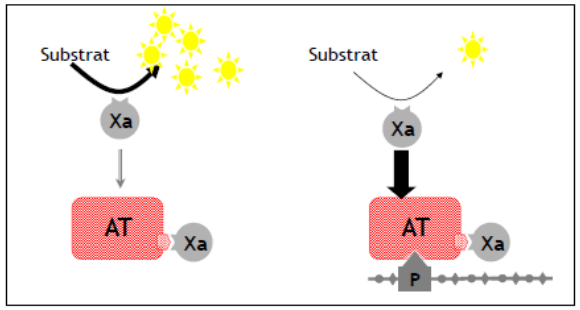
- Le dabigatran est un anti Xa
- Le suivi biologique des HBPM doit se faire sur l'activité anti-Xa
- Le suivi biologique de l'activité anticoagulant du rivaroxaban peut être réalisé en situation d'urgence
- La fluindione est un dérivé de coumarinique

❖ Le dabigatran est un anti Xa => anti-IIa

❖ Le suivi biologique des HBPM doit se faire sur l'activité anti-Xa

Evaluation de l'activité des HBPM et du Fondaparinux

Activité anti-Xa



	HBPM	Fondaparinux
Activité anti-Xa	+++	+++

Oui, lorsque le traitement est en **curatif**

Le prélèvement doit être réalisé au **pic d'activité**, soit 3 à 4 heures après l'injection pour la plupart des HBPM, sauf pour tinzaparine et Fraxiparine pour lesquelles le prélèvement doit être réalisé 4 à 6 h après l'injection.

activité antiXa : 0.5 – 1 UI/mL

Une activité anti-Xa > 1,8 UI/mL pourrait traduire un surdosage

❖ Le suivi biologique de l'activité anticoagulant du rivaroxaban peut être réalisé en situation d'urgence

⇒Oui, il existe des tests spécifiques quand :

⇒Saignement majeur menaçant le pronostic vital

⇒Besoin d'une intervention chirurgicale en urgence

❖ La fluindione est un dérivé de coumarinique
=> non, c'est un dérivé de l'indanedione

Résumé cours D. Borget UE 45

Les anti-vitamine K

Première cause de mortalité iatrogène

17 000 hospitalisations /an
> 5000 morts /an

Histoire

- Années 20

- 1940-41 **Dérivés Coumariniques**

  acénocoumarol (Sintrom®, MiniSintrom®)

  warfarine (Coumadine®)

- 1947 : **Dérivés de l' indane-dione**

  fluindione (Préviscan®)

Résumé cours D. Borget UE 45

Relai Héparine/AVK

3. Schéma d' administration et de surveillance

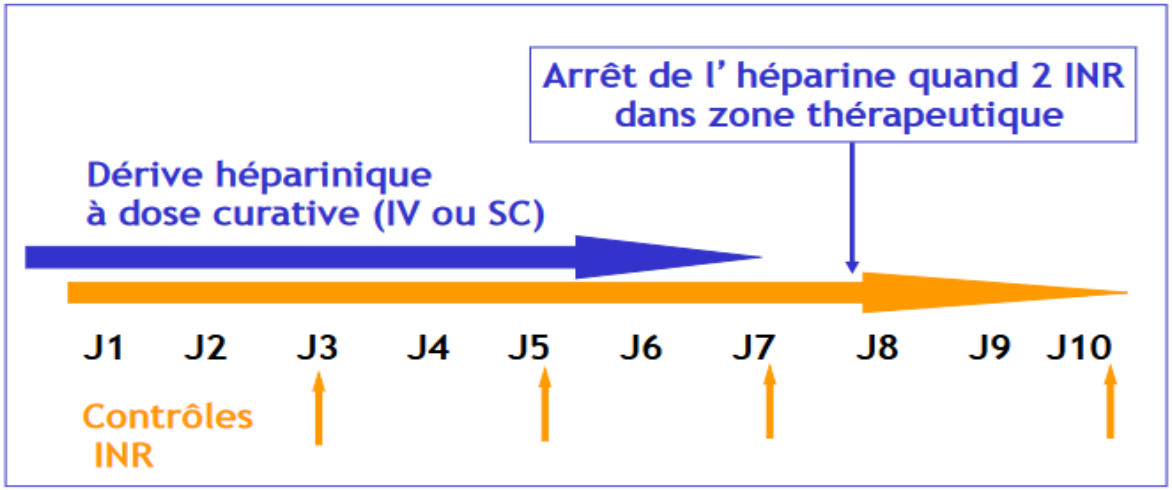
Les AVK ne sont jamais administrés en urgence

- **Relais** à un traitement héparinique
- Adaptation posologique strictement **individuelle** en fonction de l' INR

Dosage à J2-J3 : Dépistage hyper sensibilité individuelle
Puis tous les 2 à 4 jours jusqu' à stabilisation
Espacement (maximum 1 mois)

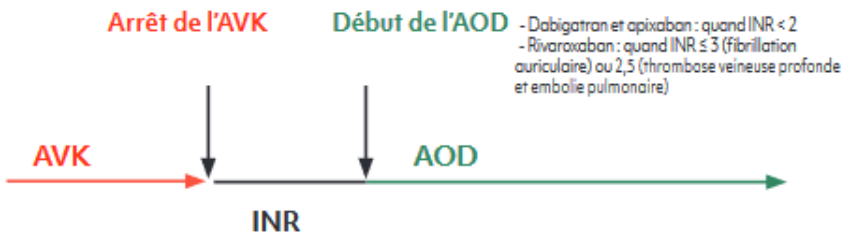
Si changement de posologie : contrôle entre J2 et J4

Exemple:

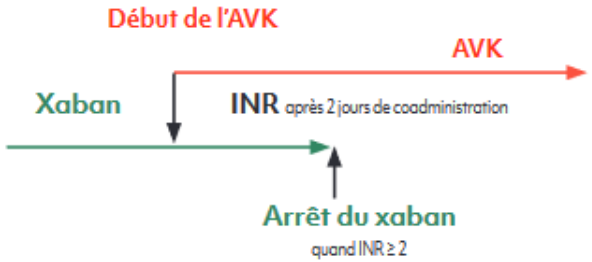


Relais des anticoagulants oraux

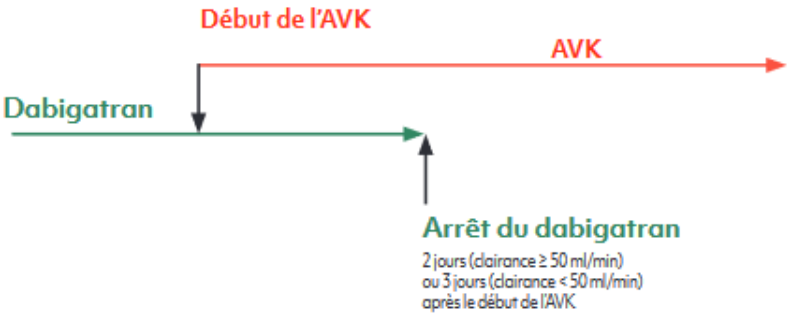
AVK vers AOD



Apixaban ou rivaroxaban vers AVK



Dabigatran vers AVK



Sources : ANSM 2014 et RCP des AOD.

Relai Anticoagulant oraux

- L’apixaban est contre indiqué en cas de DFG < 50 ml/min
- L’apixaban est contre indiqué chez la femme enceinte
- La warfarine est contre indiquée chez la femme enceinte
- Les HBPM sont contre indiquées chez la femme enceinte
- La fluindione est contre indiquée en cas de DFG < 50 ml/min

- L’apixaban est contre indiqué en cas de DFG < 50 ml/min
- L’apixaban est contre indiqué chez la femme enceinte
- La warfarine est contre indiquée chez la femme enceinte
- Les HBPM sont contre indiquées chez la femme enceinte
- La fluindione est contre indiquée en cas de DFG < 50 ml/min

LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS
exemples d'indications et posologies – tableau simplifié

INDICATION	Dabigatran *Pradaxa®*	Rivaroxaban *Xarelto®*	Apixaban *Eliquis®*
PREVENTION TV CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE	2 x 110 mg 75 ou 150 mg si IR modérée ou > 75 ans 1x par jour (pdt 10 ou 30 j)	10 mg 1x par jour	2,5 mg 2x par jour
PREVENTION AVC EN CAS DE FIBRILLATION ATRIALE NON VALVULAIRE	2x150 mg/j 110 mg si IR modérée ou > 75 ans 2 x par jour	20 mg 15 mg si IR 1x par jour	5 mg 2,5 mg si risque hemorragique 2x par jour
TRAITEMENT TVP EP	seulement apres traitement par une heparine	15 mgx 2 pdt 21 j puis 20 mg/j ou 15 mg/j si risque hemorragique	5 mg 2x/j

NB

→ multiplicité des schémas thérapeutiques (dose différente selon l'indication)

→ Selon la molécule : Attention, Insuffisance Renale , age > 75 ans, poids < 60 kg

Posologie des AOD (FA non valvulaire)

Posologie	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban*
Posologie standard	150 mg x 2/j	20 mg x 1/j	5 mg x 2/j
Situations à risque spécifiques à chaque AOD	- Âge : 75-80 ans - 30 < ClCr ≤ 50 ml/mn - Gastrite, œsophagite, RGO — 110 mg x 2/j ou 150 mg x 2/j en fonction du risque hémorragique et thrombotique	- 30 ≤ ClCr ≤ 50 ml/mn — 15 mg x 1/j	- Âge ≥ 80 ans - ≤ 60 kg - Créat ≥ 1,5 mg/dl ou 133 µmol/l — 2,5 mg x 2/j si ≥ 2 critères de risque
	- Âge > 80 ans - Risque hémorragique élevé - Prise de vérapamil — 110 mg x 2/j		- 15 ≤ ClCr < 30 ml/mn — 2,5 mg x 2/j**

* Approuvé par l'EMA (European Medicines Agency) prochainement disponible dans cette indication
** L'ESC s'est positionnée contre l'usage des AOD chez les gts avec ClCr < 30 ml/mn (Eur Heart J 2012)

Clairance (Cockcroft & Gault)	Apixaban (Eliquis®)	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)
Cl > 50 mL/min	OK	OK	OK
Cl entre 30 - 50 mL/min	OK	Adaptation posologie nécessaire dans certaines indications *(cf RCP)*	Adaptation posologie nécessaire dans certaines indications *(cf RCP)*
Cl entre 15 - 30 mL/min	A utiliser avec précaution + adaptation posologie nécessaire dans certaines indications (cf RCP)	Contre-indiqué	A utiliser avec précaution + adaptation posologie nécessaire dans certaines indications *(cf RCP)*
Cl < 15 mL/min	Non recommandé	Contre-indiqué	Non recommandé

❖ L'apixaban est contre indiqué chez la femme enceinte

❖ La warfarine est contre indiquée chez la femme enceinte

❖ Les HBPM sont contre indiquées chez la femme enceinte

- ❖ Terrain du patient
  - ❖ Grossesse
    - ❖ AVK : passent la barrière placentaire, sont tératogènes et responsables d'hémorragies chez le fœtus
      ⇒contre indiqués pendant le 1er et le 3ème trimestre
    - ❖ AOD : rivaroxaban et dabigatran contre-indiqués, apixaban non recommandé
  - ❖ Allaitement
    - ❖ Fluindione contre-indiquée
    - ❖ AOD : rivaroxaban et dabigatran contre-indiqués, apixaban non recommandé
  - ❖ Cancer
    - ❖ Seules les Héparines sont indiquées quand TVP et EP

Héparines

❖ La fluindione est contre indiquée en cas de DFG < 50 ml/min

NON : la posologie est adaptée en fonction de l'INR

Extrait article Le Moniteur 2021

AVK ET GROSSESSE

→ Les AVK sont déconseillés pendant la grossesse (augmentation du risque de fausses couches, syndrome malformatif avec anomalies nasales et vertébrales dans 4 à 7 % des cas entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée, risque de fœtopathie cérébrale dans 1 à 2 % des cas à partir de la 9e semaine d'aménorrhée et risque d'hémorragies fœtales ou néonatales).

→ Une contraception est donc indispensable chez les femmes en âge de procréer traitées par AVK.

→ Selon le Centre de référence sur les agents tératogènes (Crat), à l'exception de rares indications où la poursuite d'un AVK est indispensable (comme dans le cas de prothèses valvulaires cardiaques), l'héparine doit être préférée chez la femme enceinte, quel que soit le terme de la grossesse.

Tableau récapitulatif des différents anticoagulants

	HNF	HBPM	AVK	AOD
DC/Spécialités	- Héparine calcique (calciparine) - Héparine sodique (Héparine Choay)	- Daltéparine (Fragmine) - Enoxoparine (Lovenox) - Nadroparine (Fraxiparine, Fraxodi) - Tinzaparine (Innohep)	- Acénocoumarol (Sintrom et Mini-Sintrom) - Fluindione (Previscan) - Warfarine (Coumadine)	- Apixaban (Eliquis) - Dabigatran (Pradaxa) - Rivaroxaban (Xarelto)
Voie d'administration	- Sous-cutanée (héparine calcique) - Perfusion intraveineuse (héparine sodique)	Sous-cutanée	Orale	Orale
Site d'action	Sang	Sang	Foie	Sang
Mode d'action	- Liaison à l'antithrombine III - Inactivation indirecte du Xa et du IIa	- Liaison à l'antithrombine III - Inactivation indirecte du Xa	- Inhibition de la synthèse des facteurs II, VII, IX et X	- Inactivation directe du Xa (xabans) - Inactivation directe du IIa (dabigatran)
Délai d'action	Rapide	Rapide	2 à 3 jours (efficacité complète en 5 jours environ)	Rapide
Durée d'action	Quelques heures	Quelques heures	Plusieurs jours	Une douzaine d'heures
Effets indésirables	- Hémorragies - Thrombopénie	- Hémorragies - Thrombopénie (thrombopénies sévères moins fréquentes qu'avec les HNF)	- Hémorragies - Diarrhées - Effets tératogènes - Eruptions cutanées - Alopécie	- Hémorragies - Troubles digestifs (nausées, diarrhées) - Atteintes hépatiques
Particularités pharmacocinétiques	- Demi-vie très courte - Elimination mixte (rénale et système réticulo-endothélial) - Pas de passage à travers le placenta ni dans le lait maternel	- Elimination rénale majoritaire - Pas de passage à travers le placenta ni dans le lait maternel	- Marge thérapeutique étroite - Forte liaison à l'albumine - Passage à travers le placenta et dans le lait maternel - Fortement métabolisés par le foie (très sensibles aux interactions avec les inducteurs ou inhibiteurs de cytochrome P450 ou CYP450) - Elimination rénale	- Elimination rénale majoritaire (élimination mixte, rénale et biliaire, pour apixaban) - Passage à travers le placenta et dans le lait maternel - Sensibles aux interactions pharmacocinétiques car substrat de la protéine d'efflux P-gp et fortement métabolisés par le CYP450 3A4 (xabans)
Surveillance biologique	- Temps de céphaline activé (TCA) quotidien - Héparinémie - Numération formule sanguine (NFS) 2 fois par semaine jusqu'au 21e jour	- Bilan rénal (avant mise sous traitement) - Activité anti-Xa - NFS dont la fréquence varie selon l'indication	- Bilan rénal - Rapport normalisé international ou INR (au minimum mensuel)	- Difficulté d'utilisation en routine des tests d'efficacité spécifiques - Bilan rénal et bilan hépatique
Antidote	Protamine	Protamine	Vitamine K CCP (Kanokad, Octaplex, à l'hôpital)	- Xabans : pas d'antidote spécifique à ce jour - Dabigatran : idarucizumab (Praxbind, à l'hôpital)

Anticoagulants résumé
Extrait du moniteur 2021

	AVK	AOD
Delai d'action	36 à 72 h Non utilisable en urgence mais plutôt en relai apres heparine	< 5 h Utilisés directement , meme en urgence ou en relai de l'héparine
Posologie	à adapter individuellement, parfois compliquée	Posologies fixes mais adaptation requises chez le patient fragile
Alimentation	risque d'interference (Vit K)	pas d'interference alimentaire
Interactions medicamenteuses	nombreuses	moins nombreuses
Surveillance	INR regulier, au moins 1/mois cible : 2> INR >3 (sf exception)	pas de surveillance réguliere MAIS Cl Creatinine avant et pendant le traitement
Antidote	Vitamine K	Oui idarucizumab pour le dabigatran andexanet pour les anti Xa
Coût cf tableau	env 15 euros / mois	plus élevé, env 75 euros/ mois
Recul sur l'utilisation	tres importante	importante

Comparaison AVK/ AOD

- La flecainide est un anti-arythmique de classe Ia
- L'amiodarone est responsable d'hyperthyroidie
- La digoxine fait partie de la classification de Vaughan Williams
- La flecainide est à marge thérapeutique étroite
- Le sotalol est un anti-arythmique

- La flecainide est un anti-arythmique de classe Ia
- L'amiodarone est responsable d'hyperthyroïdie
- La digoxine fait partie de la classification de Vaughan Williams
- La flecainide est à marge thérapeutique étroite
- Le sotalol est un anti-arythmique

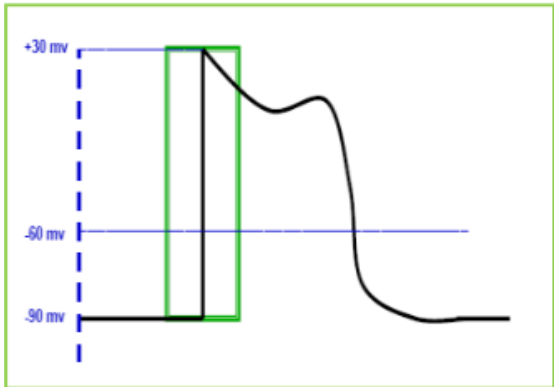
Electrophysiologie du rythme cardiaque normal Rappel

Différentes cellules participent au **rythme cardiaque** et à sa **propagation** pour permettre à l'ensemble des cellules musculaires cardiaques de se contracter de manière synchrone.

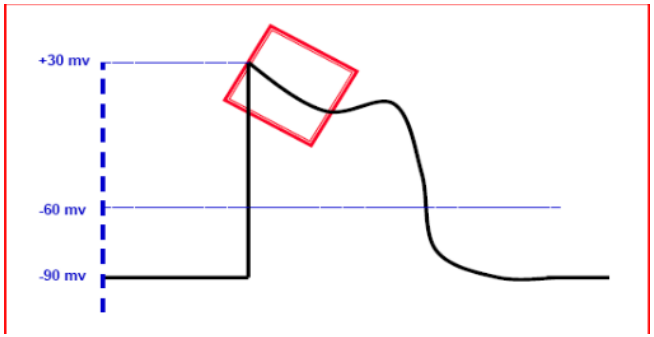
Au repos, les cellules cardiaques sont polarisées, plus négatives à l'intérieur qu'à l'extérieur, la différence de potentiel (-90mV) est appelée **potentiel de repos**.

Les variations de potentiel (**potentiel d'action**) que subissent les cellules sont générées par des transferts de charges électriques à travers la membrane plasmique : **transferts d'ions (Na +, K+, Ca2+, (C l -)).**

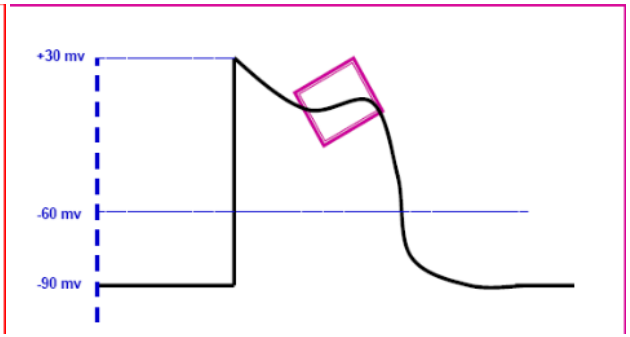
Ce potentiel d'action passe par 5 phases



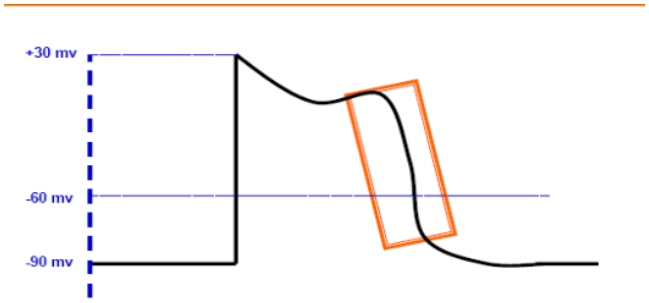
Phase 0 : entrée massive et rapide de Na+ dans la cellule (courant If « funny current »)



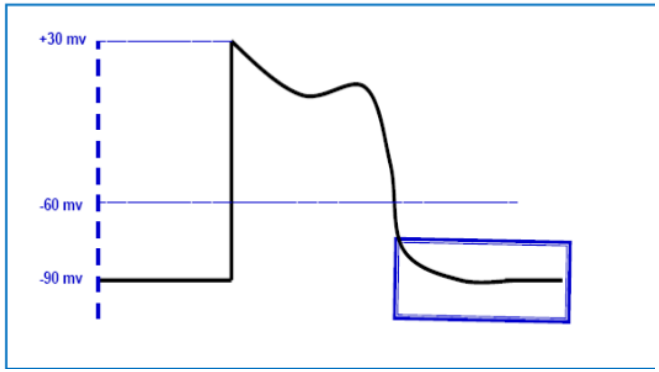
Phase 1 : entrée d'une faible quantité de CL-



Phase 2 : entrée prolongée de Ca2+ et de Na+



Phase 3 : sortie de K+



Phase 4 : mise en jeu de la pompe à sodium :
– entrée de K+
– sortie de Ca2+ et de Na+

Il existe **deux types de cellules** :

• Cellules à réponse lente : nœud sinusal et nœud auriculoventriculaire

• Cellules à réponse rapide : faisceau de His qui se divise en deux branches (la droite et la gauche) qui aboutissent dans le réseau de Purkinje, et le myocarde ventriculaire et auriculaire.

Propriétés cellulaires élémentaires

– **Automatisme** « capacité à se dépolariser » : commandée par les cellules pacemaker, dites à réponse lente, se dépolarisent spontanément au cours de la diastole électrique jusqu'à atteindre un potentiel seuil auquel se déclenche une dépolarisation importante génératrice d'une impulsion électrique susceptible de se propager. Le nœud sinusal à la pente de dépolarisation spontanée la + forte « prioritaire ».;

– **Conduction** « capacité de propager la dépolarisation aux cellules voisines puis de se repolariser » : elle est commandée par des cellules dites à réponse rapide, caractérisées par un potentiel de repos fortement négatif et une faible capacité (voire incapacité) à se dépolariser spontanément.

Mécanisme des troubles du rythme cardiaque

Association de plusieurs facteurs :

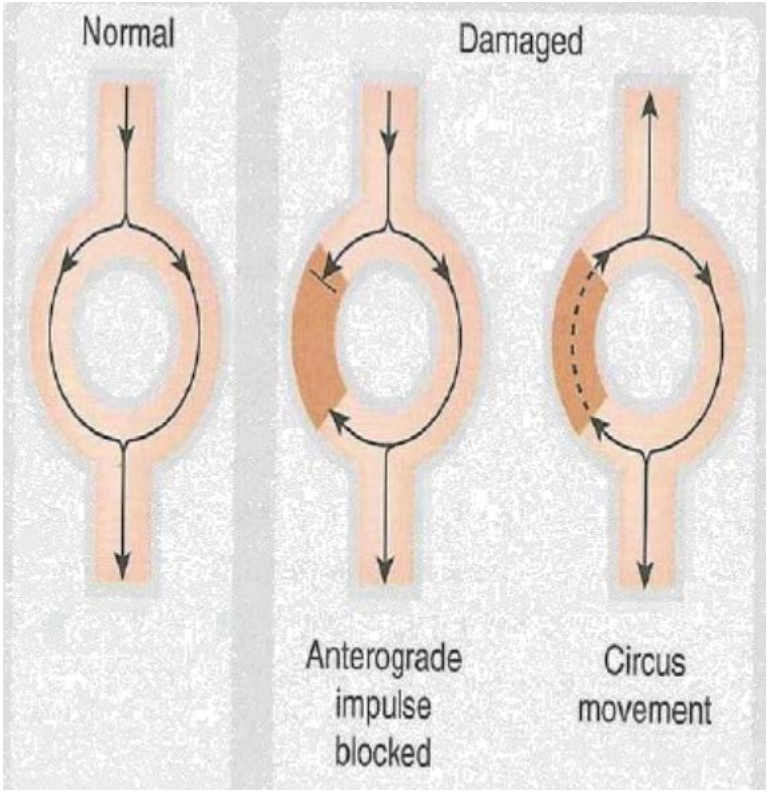
- **Substrat arythmogène** : anomalie électrophysiologique -> lésion anatomique du cœur ➔ troubles de l'automatisme ou des troubles de la conduction.

➢ Troubles de l'automatisme : disparition de l'automatisme sinusal Ou automatisme anormal (activités déclenchées) : extrasystole ou tachycardie.

➢ Troubles de la conduction : obstacle anatomique ou physiologique unidirectionnel (cicatrice d'infarctus par ex.) avec deux voies d'influx, la seconde repénétrant de façon rétrograde la région initialement bloquée et sortie de sa période réfractaire

- **Facteur déclenchant** : ischémie, hypoxie, médicaments
- **Le système nerveux autonome (SNA)** : tonus adrénergique diurne ou tonus cholinergique permanent, s'accentuant pendant le sommeil

Troubles de la conduction



Obstacle anatomique ou physiologique unidirectionnel (cicatrice d'infarctus par ex.) avec deux voies d'influx
la seconde repénétrant de façon rétrograde la région initialement bloquée et sortie de sa période réfractaire

Classification des antiarythmiques (de Vaughan-Williams)

Classe 1 : ralentissement de la vitesse de conduction des cellules à réponse rapide par blocage de INa+ (courant sodique rapide du potentiel d'action)

Classe 1a : inhibiteurs du canal sodique

- Diminution de l'amplitude et de la vitesse de dépolarisation
- Ralentissent la repolarisation en inhibant la sortie de potassium
- **Allongement de la durée** de la période réfractaire effective
- **Allongement de la durée** du potentiel d'action

Exemple :

– Quinidine : Longacor cp 200 mg (1 cp/12h)
– Hydroquinidine: Serecor gel 300 mg (1 cp/12h)
– Disopyramide : Rythmodan gel 100 mg, c250 mg, ampoules iv : 300 600 mg/j

Classe 1 : ralentissement de la vitesse de conduction des cellules à réponse rapide par blocage de INa+ (courant sodique rapide du potentiel d'action)

Classe 1b : inhibiteurs du canal sodique

- Diminution de l'amplitude et de la vitesse de dépolarisation
- Accélèrent la repolarisation cellulaire en favorisant la sortie de potassium
- **Diminution de la durée** de la période réfractaire effective
- **Diminution de la durée** du potentiel d'action

Exemple :

– lidocaïne : Xylocard amp iv directe bolus 1-1,5 mg/kg ou perfusion 20-50 µg/kg/mn

– Méxilétine : Mexitil gel 200 mg : 3 à4 gel en 3-4 prises

Classe 1c : inhibiteurs du canal sodique

- Diminution de l'amplitude et de la vitesse de dépolarisation
- **Pas de modification** de la durée de la période réfractaire effective
- **Pas de modification** de la durée du potentiel d'action

Exemple :

– Propafénone : Rythmol cp 300 mg : 2-3 cp/J en 2-3 prises

– Flécaïnide : Flecaïne cp 100 mg : 200 mg/j en 2 prises

Classe 1 : ralentissement de la vitesse de conduction des cellules à réponse rapide par blocage de INa+ (courant sodique rapide du potentiel d'action)

Profil électrocardiographique : allongement de la durée de l'intervalle QRS

Indications : indication principale (Ia, Ic) : fibrillation auriculaire

Effets indésirables

– tachycardie ventriculaire
– bloc auriculo-ventriculaire
– bourdonnements d'oreilles, vertiges
– confusions, convulsions

Précautions d'emploi et contre-indications

– insuffisance cardiaque
– insuffisance rénale
– troubles hépatiques
– hypersensibilité au médicament

Classe 2 : bétabloquants sauf le Sotalol

- Allongement de la période réfractaire effective
- efficaces dans les arythmies dues à l'hyperactivité du système sympathique
- ralentissent la conduction auriculo-ventriculaire et l'automaticité sinusale

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

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

Classe 3 : antiarythmiques allongeant la durée du potentiel d'action (durée de repolarisation)

• favorisent la fermeture des canaux potassiques
• allongent la durée du potentiel d'action et des périodes réfractaires

Exemple :
• amiodarone: Cordarone Cp 200 mg amp 150mg
– traitement d'attaque : per os 30 mg /kg en 1 prise ou perfusion 5 mg / kg dans 200 cc de SGI en 20mn
– traitement d'entretien : 1 cp /j sur 5j/7j
• Sotalol : Sotalex cp 80-160 mg : 40 à 480 mg/j en 1 à 2 prises
Profil électrocardiographique : risque d'allongement de l'intervalle QT ± diminution de la FC
Indications: Fibrillation auriculaire (rhythm control) et arythmies ventriculaires.
Effets indésirables : bradycardie, BAV, problèmes oculaires, Hypothyroïdie ou hyperthyroïdie (Cordarone), photosensibilisation (Cordarone)
Contre-indications : bradycardie sinusale, asthme et BPCO, exposition au soleil, aux UV, allergie à l'iode (Cordarone)

Classe 4 : inhibiteurs du canal lent (inhibiteurs calciques)
Raccourcissent le potentiel d'action en diminuant le courant entrant calcico-sodique

Exemple

- Phényl-alkylamines : Vérapamil
- Benzothiazépines : Diltiazem
- Adénosine (STRIADYNE)

Indications : par ralentissement de la vitesse de conduction des cellules à réponse lente (douées d'automatisme), effet sur les tachycardies paroxystiques (rate control, interruption d'épisodes aigus en injection iv. (adénosine))

Profil électrocardiographique : allongement de l'intervalle PR par ralentissement de la conduction auriculoventriculaire et effets bradycardisants

Autres : la digoxine car n'a pas réellement d'action antiarythmique, elle ralentit la conduction nodale = **renforce les contractions (Inotrope +) et ralentit son rythme**

❖ La flecainide est un anti-arythmique de classe Ia

❖ Le sotalol est un anti-arythmique

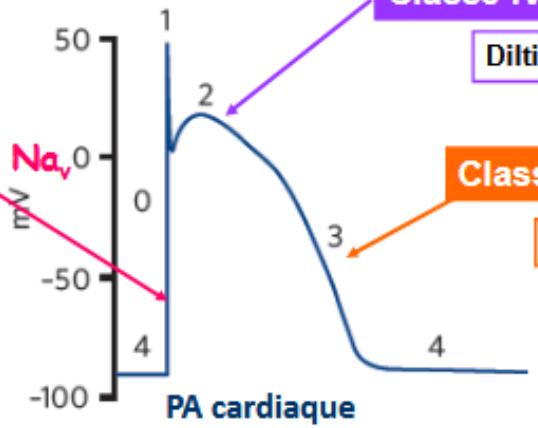
Les anti-arythmiques

Les médicaments des troubles du rythme cardiaque

❑ Classification de Vaughan-Williams

Classe I bloqueurs des canaux Na_v

Ia: Disopyramide, Hydroquinidine
Ib: Lidocaïne, Phénytoïne
Ic: Cibenzoline, Flécaïnide, Propafénone



Classe IV bloqueurs des canaux $Ca_v1.2$

Diltiazem, Vérapamil

Classe III bloqueurs des canaux K^+

Amiodarone, *Sotalol*, Dronédarone

Classe II antagonistes β-adrénergiques

Acébutolol, Aténolol, Esmolol, Métoprolol, Nadolol, Pindolol, Propranolol, *Sotalol*

❑ Autres :

- digoxine
- adénosine, triphosadénine

❖ La digoxine fait partie de la classification de Vaughan Williams

CLASSE I — LES INHIBITEURS DES CANAUX SODIQUES RAPIDES
CLASSE Ia : Disopyramide, Hydroquinidine
CLASSE Ic : Cibenzoline, Flécaïnide, Propafénone

CLASSE II — LES BÊTA-BLOQUANTS
Acébutolol, Aténolol, Métoprolol, Nadolol, Pindolol, Propranolol

CLASSE III — INHIBITEURS DES CANAUX POTASSIQUES RAPIDES
Amiodarone, Dronédarone, Sotalol

CLASSE IV — LES INHIBITEURS CALCIQUES NON DIHYDROPYRIDINIQUES
Diltiazem, Vérapamil

Division de la famille des AA en 4 grandes classes avec à part la digoxine

Propriétés pharmacologiques de la digoxine (1)

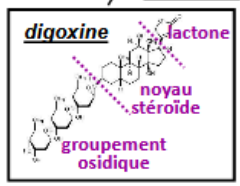
cf. UE18

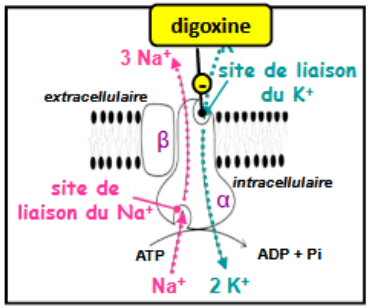
❑ Famille des hétérosides ou glycosides cardiaques

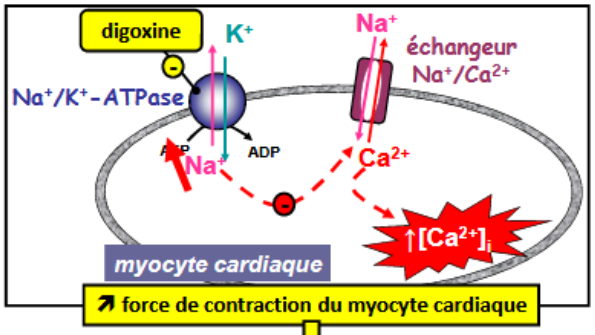
❑ Propriétés pharmacologiques :

1- effets directs de la digoxine :

= inhibition réversible de la pompe Na^+/K^+-ATPase







↗ force de contraction du myocyte cardiaque

effet inotrope +

❖ La flecainide est à marge thérapeutique étroite

DIGOXINE

marge thérapeutique étroite

digoxinémie recommandée:

0,5 nmol/l < concentration thérapeutique < 1,2 nmol/

toxique > 2,5 nmol/l

+ suivi clinique + contrôle de l'ECG

Flécaïnide

CLASSE Ic

- 1ère molécule AA prescrite en ville
- Moins d'EI
- Suivi cardiaque **+ +**

Posologies	100 à 300 mg / j
EI	Effets pro-arythmiques, bradycardie,
Suivis	ECG, TA, FC, radiographie du thorax, K^+
CIA	Cardiopathies préexistantes

❖ L'amiodarone est responsable d'hyperthyroïdie

Amiodarone

- 25 % des prescriptions AA
- Utilisable chez l'IC et le post-IDM
- Profil d'EI **+ + +**

Posologies	Attaque : 600 mg jusqu'à 1200 mg / jour sous contrôle ECG Entretien : jusqu'à 400 mg / jour
EI	dysthyroïdies, micro-dépôts cornéens, photosensibilisation, toxicité hépatique, rare fibrose pulmonaire
Suivis	ECG, TA, FC, TSH, ophtalmique, hépatique, K^+
CIA	Bradycardie, HTA sévère, hyperthyroïdie

Hypothyroïdie : supplémentation par thyroxine
Hyperthyroïdie : CI+++

- L’association hydroxyzine et flecainide est CI car source de torsades de pointe
- L’association hydroxyzine et amiodarone est CI car source de torsades de pointe
- Les torsades de pointes sont favorisées par l’hypokaliémie
- Un surdosage en digoxine peut se manifester par des troubles digestifs
- L’amiodarone induit une photosensibilisation

- L’association hydroxyzine et flecainide est CI car source de torsades de pointe
- L’association hydroxyzine et amiodarone est CI car source de torsades de pointe
- Les torsades de pointes sont favorisées par l’hypokaliémie
- Un surdosage en digoxine peut se manifester par des troubles digestifs
- L’amiodarone induit une photosensibilisation

- ❖ L’association hydroxyzine et flecainide est CI car source de torsades de pointe
- ❖ L’association hydroxyzine et amiodarone est CI car source de torsades de pointe
- ❖ Les torsades de pointes sont favorisées par l’hypokaliémie

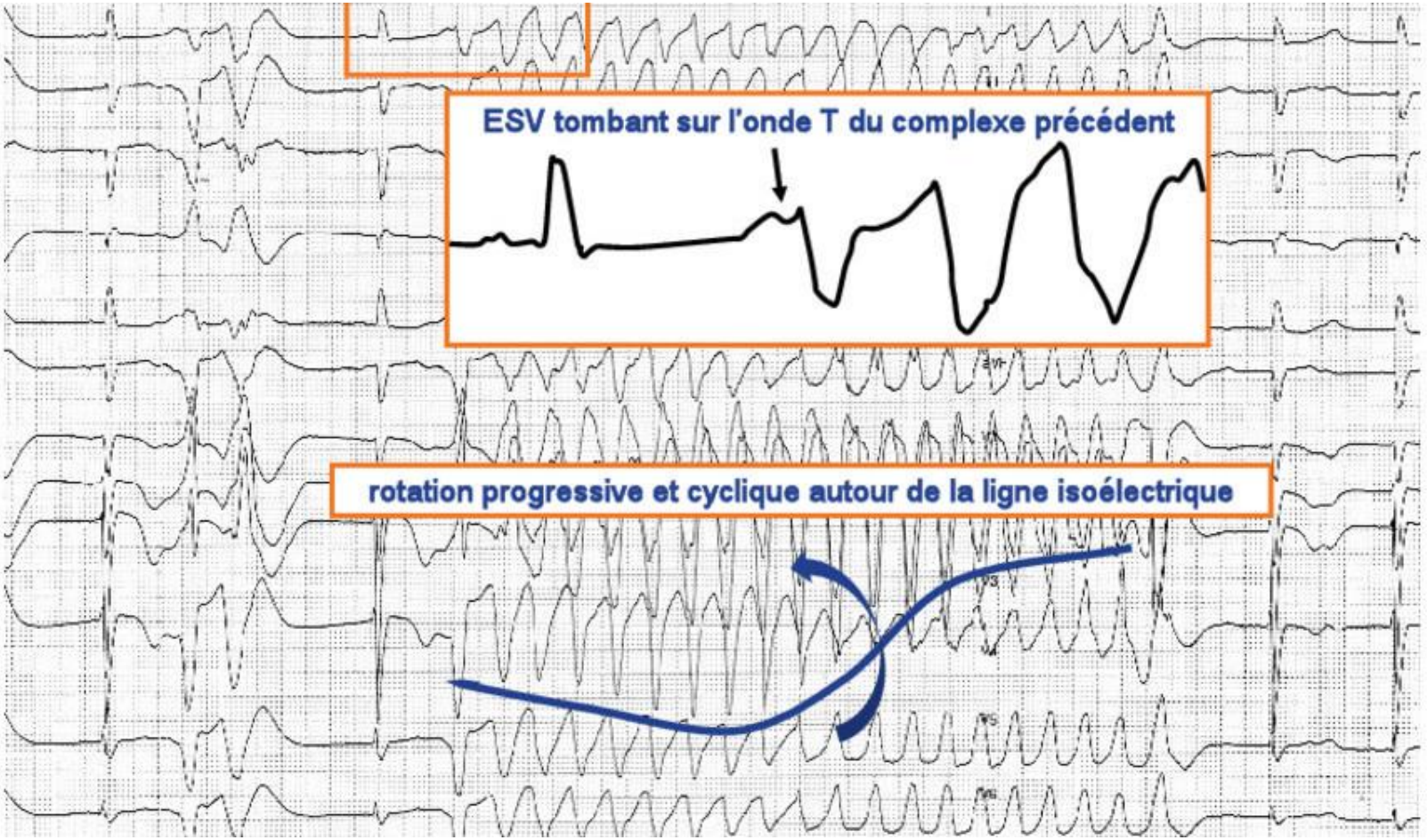
Torsade de pointe

Troubles du rythme ventriculaire extrêmement rapide qui peut se terminer spontanément ou dégénérer en fibrillation ventriculaire mortelle

Se caractérise par **l'existence d'une arythmie ventriculaire polymorphe avec changement d'axe des complexes QRS dans un contexte d'allongement de l'intervalle QT**

Facteurs de risque : bradycardie et hypokaliémie

Torsade de pointe



FLECAINE 100MG CPR

ATARAX 25MG CPR

Analyser

Alerte(s) patient(s)

0 HYPERSENSIBILITE

0 CONTRE-INDICATION

0 MISE EN GARDE, PRECAUTION D'EMPLOI

Interaction(s) médicamenteuse(s) cliniquement significative(s)

Pas d'interaction cliniquement significative décrite ou en cours d'élaboration par le GTIAM.
Se reporter aux interactions RCP.

Interaction(s) alimentaire(s)

0 CONTRE-INDICATION

0 MISE EN GARDE, PRECAUTION D'EMPLOI

Redondance(s)

0 REDONDANCE

ATARAX 25MG CPR

AMIODARONE BGA 200MG CPR

Analyser

Alerte(s) patient(s)

0 HYPERSENSIBILITE

0 CONTRE-INDICATION

0 MISE EN GARDE, PRECAUTION D'EMPLOI

Interaction(s) médicamenteuse(s) cliniquement significative(s)

TOUTES LES INFOS

2 INFO(S) GENERALE(S)

1 CONTRE INDICATION(S)

0 ASSOCIATION(S) DECONSEILLEE(S)

1 PRECAUTION(S) D'EMPLOI

0 A PRENDRE EN COMPTE

Interaction(s) alimentaire(s)

0 CONTRE-INDICATION

0 MISE EN GARDE, PRECAUTION D'EMPLOI

Redondance(s)

0 REDONDANCE

CLASSE III

Risque de torsade de pointe

❖ Un surdosage en digoxine peut se manifester par des troubles digestifs

	DIGOXINE
Indications	Troubles du rythme supraventriculaire : fibrillation et flutter auriculaire
Principaux EI	- **Troubles digestifs** : nausées, vomissements, anorexie, diarrhée - Troubles neuro-sensoriels : vertiges, maux de tête, troubles visuels - Cardiaques : extrasystoles dû à l'hyperexcitabilité ventriculaire - Troubles psychiatriques : convulsions, délires, psychose, hallucinations Tous ces signes doivent suspecter un surdosage du fait de la marge thérapeutique étroite.
Suivis	<u>Clinique</u> : - ECG - TA - FC <u>Biologique</u> : - Kaliémie - Bilan rénale : créatininémie - Dosage régulier de la digoxine plasmatique
CIA	- Cardiaques : BAV, cardiomyopathies obstructives, hypokaliémie non corrigée, tachycardies atriales, tachycardies et fibrillations ventriculaires, syndrome de Wolff-Parkinson-White

❖ L'amiodarone induit une photosensibilisation

- **Amiodarone**

  - 25 % des prescriptions AA
  - Utilisable chez l'IC et le post-IDM
  - Profil d'EI **+ + +**

Posologies	<u>Attaque :</u> 600 mg jusqu'à 1200 mg / jour sous contrôle ECG <u>Entretien :</u> jusqu'à 400 mg / jour
EI	dysthyroïdies, micro-dépôts cornéens, **photosensibilisation**, toxicité hépatique, rare fibrose pulmonaire
Suivis	ECG, TA, FC, TSH, ophtalmique, hépatique, K^+
CIA	Bradycardie, HTA sévère, hyperthyroïdie

Mr F, 76 ans, 174cm pour 83 Kg, a comme antécédent une hypertension artérielle. Depuis quelques semaines, Mr F se sent fatigué et a le cœur qui « bat la chamade ». Il va voir son médecin traitant qui l'oriente vers un cardiologue. Celui-ci diagnostique une fibrillation atriale. Mr F a par ailleurs une insuffisance rénale modérée (DFG : 45 ml/min)

1. Qu'est-ce que la fibrillation atriale (FA)? Quelle en est la principale complication ?

1. Qu'est-ce que la fibrillation atriale (FA)? Quelle en est la principale complication ?

Contraction **anarchique et inefficaces** des **oreillettes**
Stase sanguine => risque de formation de caillot dans l'oreillette
Principale complication => AVC

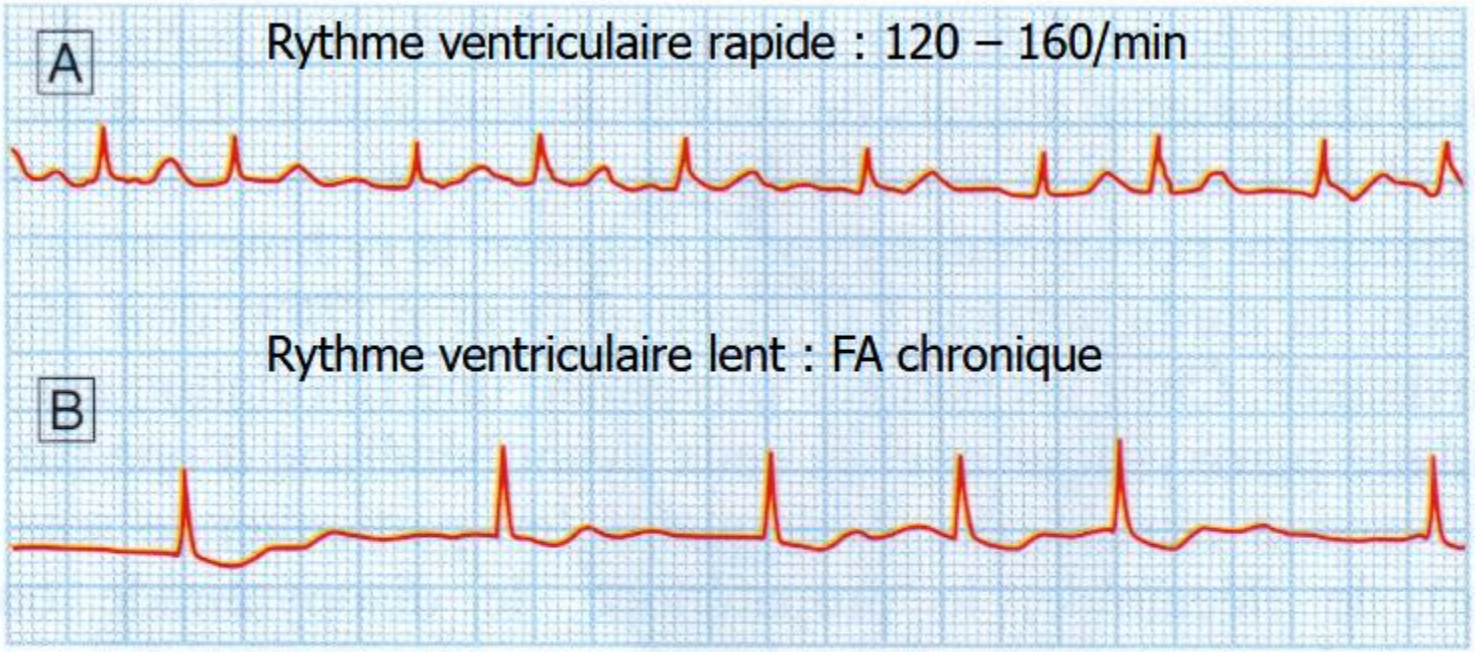
- Arythmie cardiaque permanente la + fréquente
- Prévalence globale = 0.5 % ; > 10 % après 75 ans
- Souvent asymptomatique
- Risque +++ thrombo-embolie (prophylaxie anticoagulation)

CAUSES FREQUENTES DE FA :

- Maladie coronarienne, valvulopathie, HTA
- Alcool, thyrotoxicose
- Cardiomyopathie, cardiopathie congénitale
- Embolie pulmonaire
- Pneumonie, maladie péricardique

2. Par quel examen se fait le diagnostic de FA ?

Examen diagnostic : Holter ECG



- Battement chaotique et inefficace des oreillettes
- Les ventricules répondent à intervalles irréguliers
- Complexes QRS normaux mais irréguliers
- Absence d'ondes P

Le patient, initialement sous bithérapie, a vu sa prescription modifiée :

- Irbesartan 150 mg : 1 cp le matin
- Hydrochlorothiazide 25 mg : 0,5 cp le matin
- Amiodarone 200 mg : 3 cp le matin pendant 6 jours, puis 1 cp le matin
- Apixaban 5mg : 1 cp matin et soir

3. Quel est l'objectif tensionnel chez ce patient ?

En général, PAS < 140 mmHg et PAD < 90 mmHg

… mais peut varier en fonction du terrain

- Objectif tensionnel : **PAS < 150 mmHg sans hypotension orthostatique**,
- **Pas plus de 3 médicaments** antihypertenseurs
- Lors du bilan initial, évaluation **cognitive** du patient
- Débuter par des **doses** de principes actifs plus **faibles** et **titration plus lente**

4. Précisez la classe pharmacologique et discuter de l'intérêt clinique de chaque principe actif par rapport aux pathologies du patient :

- Irbesartan 150 mg : 1 cp le matin
- Hydrochlorothiazide 25 mg : 0,5 cp le matin
- Amiodarone 200 mg : 3 cp le matin pendant 6 jours, puis 1 cp le matin
- Apixaban 5mg : 1 cp matin et soir

. Antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine 2 => réduction du SRAA et baisse de la TA

. Diurétique thiazidique => effet hypotenseur : baisse de la TA

. Amiodarone: AA de classe 3 => restauration d'un rythme sinusal

. Anticoagulant oral direct, anti Xa => prévention de la formation d'un caillot au niveau des oreillettes

5. Faut il instaurer un traitement anticoagulant chez tous les patients souffrant de FA ?

Score CHA_2DS_2VASc

C	Dysfonction VG ou IC	Score 1
H	HTA	Score 1
A2	Age ≥ à 75 ans	Score 2
D	Diabète	Score 1
S2	AVC/AIT/embolie	Score 2
V	Maladie vasculaire	Score 1
A	Age 65 - 74 ans	Score 1
Sc	Sexe féminin	Score 1

Stroke risk per year	
SCORE	% RATE PER YEAR
0	0%
1	1.3%
2	2.2%
3	3.2%
4	4.0%
5	6.7%
6	9.8%
7	9.6%
8	6.7%
9	15.2%

Quand score **≥ 2**

Chez Mr F, CHA2DS2VASc = 3 => OUI

6. Expliquez le schéma posologique de l'amiodarone

Propriétés pharmacocinétiques de l'amiodarone

- **Forte lipophilie**
  - forte affinité tissulaire avec accumulation dans les graisses
  - élimination qui commence au bout de quelques jours
  - activité thérapeutique en 2 à 14 jours
    - ⇨ *Par voie orale* : doses de charge visant à créer rapidement l'imprégnation tissulaire nécessaire à l'activité thérapeutique, puis dose d'entretien avec fenêtre thérapeutique hebdomadaire.
- **½ vie** : 20 - 100 jours; grande variabilité interindividuelle
- **Elimination** :
  - essentiellement fécale
  - se poursuit plusieurs semaines après fin de traitement
- **Métabolisme hépatique** :
  - métabolisme par CYP3A4 > CYP2C8
  - métabolite actif, la déséthylamiodarone
- L'amiodarone et son métabolite sont des inhibiteurs :
  - de nombreux cytochromes CYP3A4, CYP2C9
  - de protéines de transport (P-gp...)

7. Citez 4 effets indésirables (biologique et/ou clinique) liés à l'amiodarone

Posologies	Attaque : 600 mg jusqu'à 1200 mg / jour sous contrôle ECG Entretien : jusqu'à 400 mg / jour
EI	dysthyroïdies, micro-dépôts cornéens, photosensibilisation, toxicité hépatique, rare fibrose pulmonaire
Suivis	ECG, TA, FC, TSH, ophtalmique, hépatique, K^+
CIA	Bradycardie, HTA sévère, hyperthyroïdie

8. Si Mr F fait une hyperthyroidie sous amiodarone, quelle est la conduite à tenir ?

Contre indication absolue

Le choc **électrique** externe (**cardioversion**)

Faire passer volontairement et de manière brève, un courant **électrique** dans le cœur lorsque celui-ci est trop rapide en raison de certaines tachycardies, en particulier la fibrillation atriale afin de rétablir un rythme cardiaque normal

Effectuée en plaçant deux électrodes sur la cage thoracique du patient ou l'une sur le thorax et l'autre sur le dos du patient. Une quantité prédéterminée d'énergie ou impulsion **électrique** est acheminée par les électrodes à travers le corps, vers le cœur

La fibrillation atriale (FA)

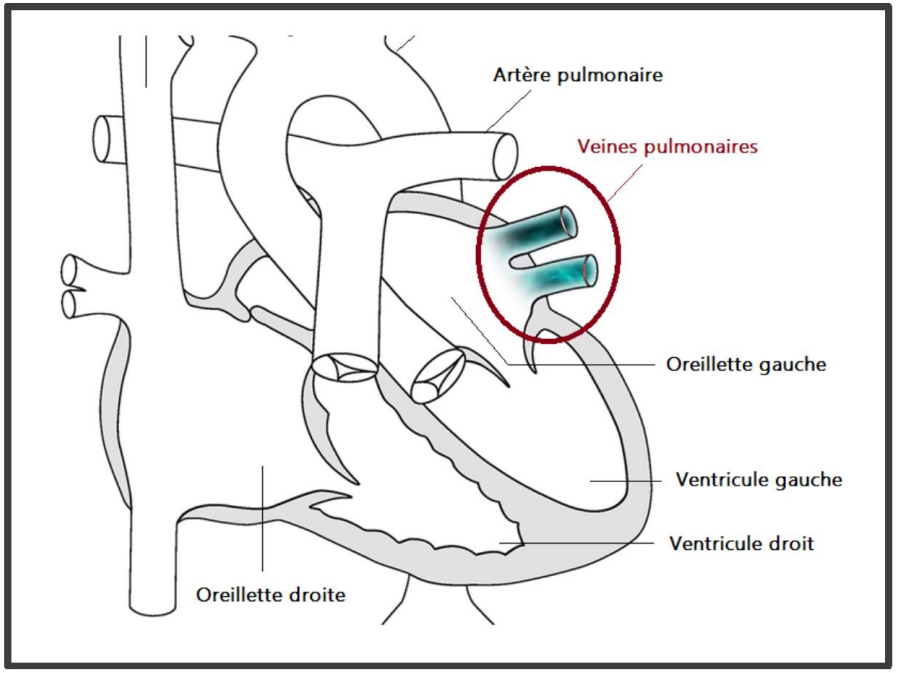
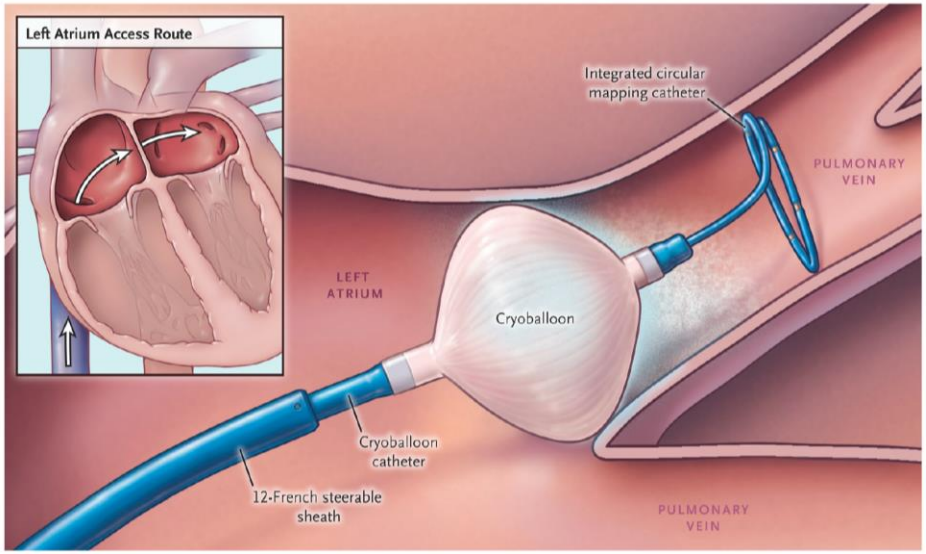


Schéma des veines pulmonaires
https://www.rythmo.fr/lablation-de-la-fibrillation-atriale/

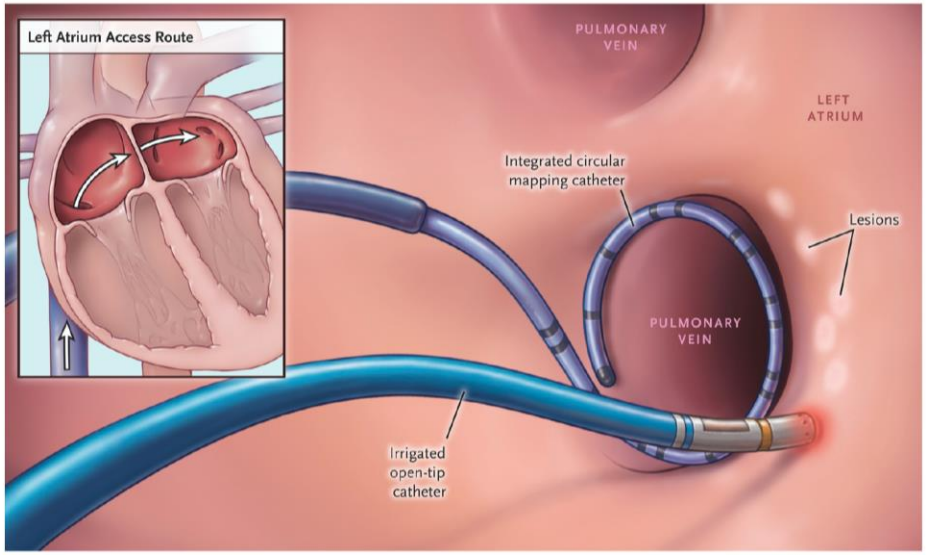
- **Fibrillation atriale** : crises prolongées, complications graves (AVC, insuffisance cardiaque)
- **Mortalité** : comparable à infarctus, diabète, hypertension / Impact sur qualité de vie similaire à cancer
- **Étiologie** : Foyer(s) ectopique(s) responsable(s) d'impulsions électriques anarchiques entraînant des battements inefficaces des oreillettes - Localisés autour de la racine de la **veine pulmonaire**
- **Ablation des foyers ectopiques** en cas de FA symptomatique : 2 techniques principalement

Deux techniques d'ablation de la FA



Cryoablation (froid) des foyers proches des veines pulmonaires

https://**www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1602014**



Radiofréquence (chaud) des foyers proches des veines pulmonaires

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1602014

La cryoablation utilise le froid pour détruire les tissus cardiaques responsables des anomalies de rythme.

1. Lors de la procédure, un cathéter muni d'un ballonnet est introduit dans les vaisseaux sanguins et guidé jusqu'au cœur, où il est positionné dans les zones spécifiques responsables de la fibrillation atriale.
2. Une fois positionné, le ballonnet est gonflé pour appuyer contre les tissus cardiaques cibles.
3. Ensuite, de l'azote liquide est injecté dans le ballonnet, ce qui refroidit les tissus à des températures très basses, généralement autour de -50 à -80 degrés Celsius.
4. Le froid détruit sélectivement les cellules responsables des anomalies de rythme, créant ainsi des lésions qui bloquent les voies électriques anormales et restaurent un rythme cardiaque régulier.

La radiofréquence utilise la chaleur pour détruire les tissus cardiaques dysfonctionnels.

1. Comme pour la cryoablation, un cathéter est guidé jusqu'au cœur et positionné dans les zones à traiter.
2. Une fois en place, une électrode à son extrémité émet des ondes radio à haute fréquence, chauffant les tissus cardiaques ciblés à des températures élevées, généralement entre 50 et 60 degrés Celsius.
3. Cette chaleur crée des lésions permanentes dans les tissus, bloquant ainsi les voies électriques anormales et rétablissant un rythme cardiaque régulier.

Le traitement par ablation **s'adresse aux patients présentant des symptômes invalidants liés à la fibrillation atriale** (FA)

Intérêt

- **Fibrillation paroxystique :** taux de succès excellent = environ 90% en une seule intervention
- **Fibrillations prolongées (persistantes) :** taux de succès autour de 60-70%, souvent nécessité de plusieurs interventions (plus de 50% des cas)

Complications

- **Complications légères** : hématome à l'aine, douleurs posturales, infection pulmonaire, liquide dans le péricarde.
- **Complications graves :** AVC (inférieur à 3 pour 1000), tamponnade cardiaque (environ 1 % des cas), fistule oreillette-œsophage avec RF (rare mais grave), sténose de veine pulmonaire (rare).

9. Si Mr F avait eu de la warfarine de prescrite ? Quel aurait été l'INR cible ?

INR cible : 2,5 [2-3]

10. Quelles sont les principales différences entre AVK et AOD ?

Antivitamines K (AVK)		Anticoagulants oraux directs (AOD)	
Dérivés coumariniques : (Facteurs II VII IX X) Acenocoumarol , Warfarine	Dérivé de l'indanedione : (Facteurs II VII IX X) Fluindione	Inhibiteur direct de la thrombine (anti-IIa): Dabigatran etexilate	Inhibiteurs directs du facteur Xa (anti-Xa): Rivaroxaban Apixaban Edoxaban
Délai d'action : 36 à 72h Débutés systématiquement en relais de l'héparine		Délai d'action : Quelques heures Utilisés directement ou en relais de l'héparine	
INR cible : 2-3		Pas de dosage biologique en routine	
Variabilité interindividuelle Posologie: adaptée en fonction de chaque patient		Posologies fixes mais adaptation requises chez le patient fragile	

Quelque temps plus tard, la fonction rénale de Mr F se dégrade. Son DFG est à présent de 26 mL/min.

11. Quelle est la conduite à tenir vis à vis de :
L'amiodarone ? L'apixaban ?

Amiodarone : pas de changement de posologie
Apixaban: réduction de la posologie à 2,5mg matin et soir

Un mois plus tard, Mr F est hospitalisé pour chute. Il a du mal à dormir et le médecin lui prescrit de l'hydroxyzine

12. Quel est le risque chez ce patient ?
En général ? Avec l'amiodarone ?

En général : médicament à effet anticholinergique, non adapté chez la personne âgée=>changer pour une BZD à courte ½ vie
Amiodarone : CI avec Hydroxyzine pour risque de torsade de pointe

mémobenzo

Choix d'une benzodiazépine[1] chez le sujet âgé de plus de 65 ans et polypathologique ou après 75 ans

Lorsqu'un traitement par benzodiazépine est indiqué**, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé recommande de privilégier les substances d'action intermédiaire et sans métabolite actif (dites à "demi-vie courte"), car **il existe un risque d'accumulation du médicament ou de ses métabolites lors de prises répétées.

À privilégier : benzodiazépines à "demi-vie courte" (< 20 heures)[2]

Nom commercial	Molécule	Demi-vie[3] (heure)	Métabolite actif cliniquement pertinent
Classe des hypnotiques			
STILNOX®	Zolpidem	2h30	non
IMOVANE®	Zopiclone	5	non
NORMISON®	Témazépam	5 à 8	non
HAVLANE®	Loprazolam	8	non
NOCTAMIDE®	Lormétazépam	10	non
NUCTALON®	Estazolam	17	non
Classe des anxiolytiques			
VERATRAN®	Clotiazépam	4	non
SERESTA®	Oxazépam	8	non
TEMESTA®	Lorazépam	10 à 20	non
XANAX®	Alprazolam	10 à 20	non

⚠ À éviter : benzodiazépines à "demi-vie longue" (≥ 20 heures)[2]

Classe des hypnotiques			
ROHYPNOL®	Flunitrazépam	16 à 35	oui
MOGADON®	Nitrazépam	16 à 48	non
Classe des anxiolytiques			
LEXOMIL®	Bromazépam	20	non
URBANYL®	Clobazam	20	oui
VALIUM®	Diazépam	32 à 47	oui
VICTAN®	Ethyle loflazépate	77	non
LYSANXIA®	Prazépam	30 à 150	oui
NORDAZ®	Nordazépam	30 à 150	oui
TRANXENE® NOCTRAN®[4]	Clorazépate dipotassique	30 à 150	oui

Juillet 2005 - SIVTOM/Diag 4

Fiche réalisée avec la contribution du Pr J. Doucet et du Pr S. Legrain, établie en accord avec la HAS.

[1] Liste non exhaustive, concernant les benzodiazépines et apparentés (agonistes des récepteurs aux benzodiazépines).
[2] Définition adoptée dans une étude conduite dans la cohorte des 3 cités (Nathalie Lechevallier-Michel et al : *European Journal of Clinical Pharmacology 2004*).
[3] Demi-vie mesurée chez l'adulte.
[4] Association de Clorazépate dipotassique et de deux neuroleptiques.

l'Assurance Maladie

QCM et cas clinique supplémentaire

Parmi les questions suivantes, laquelle ne s'applique pas aux béta-bloquants ?

- Ils peuvent se différencier par leur cardiosélectivité
- Ils se différentie par leur degré de lipophilie
- Certains sont contre-indiqués dans l'asthme
- Leur effet indésirable majeur est une tachychardie réflexe
- A l'arrêt du traitement, la posologie est diminuée progressivement

Parmi les questions suivantes, laquelle ne s'applique pas aux béta-bloquants ?

- Ils peuvent se différencier par leur cardiosélectivité
- Ils se différentie par leur degré de lipophilie
- Certains sont contre-indiqués dans l'asthme
- Leur effet indésirable majeur est une tachychardie réflexe
- A l'arrêt du traitement, la posologie est diminuée progressivement

❖ Ils peuvent se différencier par leur cardiosélectivité **VRAI**
❖ Certains sont contre-indiqués dans l'asthme **VRAI**

β-BLOQUANTS NON-CARDIOSELECTIFS

Propriétés pharmacologiques

Antagoniste β1 & β2 : bloquent à la fois les récepteurs β1 cardiaques et β2 des autres organes.

Classification

Sans ASI --> Antagoniste β **sans** effet agoniste partiel β --> Ex : Timolol.
Avec ASI --> Antagoniste β **avec** effet agoniste partiel β --> Ex : Pindolol.

Intérêts

Présence d'une ASI (Activité sympathomimétique intrinsèque) :

Moindre tachycardie à l'exercice avec bradycardie peu importante au repos voire tachycardie,
Moindre vasoconstriction artérielle, ce qui fait qu'ils ont été proposés chez le sujet à risque pour prévenir l'installation d'une insuffisance cardiaque (en théorie car de nombreuses dégradations brutales de la fonction cardiaque ont été observées),
Moins d'asthénie,
Moindre phénomène de rebond à l'arrêt brutal du traitement

❖ Ils peuvent se différencier par leur cardiosélectivité **VRAI**
❖ Certains sont contre-indiqués dans l'asthme **VRAI**

LES β-BLOQUANTS CARDIOSELECTIFS

Propriétés pharmacologiques

Antagoniste β1 : bloquent seulement les récepteurs β1 cardiaques.

Classification

Sans ASI --> Antagoniste β1 **sans** effet agoniste partiel β --> Ex : Métoprolol

Avec ASI --> Antagoniste β1 **avec** effet agoniste partiel β --> Ex : Acébutolol

Intérêts

Cardiosélectivité (β1)

Moins d'effets indésirables liés au blocage des récepteurs β2 :

Moindre bronchoconstriction,

Diminution du risque de déclenchement de phénomène de raynaud

Ils se différentie par leur degré de lipophilie **VRAI**

On peut distinguer :
•les β-bloquants **lipophiles** hautement métabolisés et qui ont une demi-vie courte (ex. le propranolol ou le métoprolol). Ils franchissent la barrière cérébro-méningée (d'où parfois des insomnies et des cauchemars).
•les β -bloquants **hydrophiles** peu métabolisés à demi-vie longue et biodisponibilité élevée (ex. le nadolol ou l'aténolol). Leur élimination est surtout rénale.
•les autres β-bloquants sont intermédiaires, entre lipo- et hydro-solubles

Conséquences de la lipophilie
Modification des propriétés pharmacocinétiques et induction d'effets secondaires particuliers :
•Passage transmembranaire facilité,
•Forte résorption digestive,
•Forte fixation aux protéines plasmatiques,
•Forte métabolisation hépatique avec effet de 1er passage et élimination biliaire,
•Demi-vie plus courte que les β-bloquants hydrophiles,
•Passage transplacentaire et dans le lait maternel,
•Passage de la barrière hématoencéphalique --> cauchemars, dépression, ...

Leur effet indésirable majeur est une tachychardie réflexe **FAUX**

Les bêtabloquants provoquent parfois certains effets secondaires
•Étourdissement, faiblesse, sensation d'être sur le point de s'évanouir. ...
•Somnolence ou fatigue.
•Gonflement inhabituel des pieds et des chevilles.
•Respiration sifflante, difficulté à respirer.
•Dépression.
•Cauchemars.
•Mains et pieds froids.

A l'arrêt du traitement, la posologie est diminuée progressivement **VRAI**

Un traitement par ß-bloquant **ne doit jamais être arrêté brutalement, au risque de la survenue d'un effet rebond**. Enfin, il faut adapter généralement la posologie des béta-bloquants en fonction de l'âge du patient et en fonction de la présence d'une insuffisance hépatique et/ou rénale.

Quelles sont les questions exactes concernant **le vérapamil ? (**antiarythmique classe IV INHIBITEUR CALCIQUE SELECTIF A EFFETS CARDIAQUES DIRECTS

- Il entraine une vasodilatation artérielle prédominante (le vérapamil entraîne une relaxation et s'oppose à la contraction des fibres musculaires lisses artérielles. L'abaissement des résistances s'observe dans tous les territoires et entraîne une baisse de la pression artérielle)(EI fréquent : flush, hypotension)

- Il entraine une bradychardie (EI fréquent)

- Il est contre-indiqué dans l'insuffisance cardiaque non contrôlée (CI : Insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection réduite, inférieure à 35% et/ou une pression capillaire pulmonaire supérieure à 20 mmHg (excepté si elle est secondaire à une tachycardie supraventriculaire nécessitant un traitement par le vérapamil).

- Il est indiqué dans le traitement de l'angor (I : Traitement de l'angor sous toutes ses formes)

- Il a un effet inotrope négatif cardiaque (le vérapamil déprime la contractilité du myocarde : effet inotrope négatif)

Contre indications

· Hypersensibilité au chlorhydrate de vérapamil ou à l'un des excipients mentionnés · Blocs auriculo-ventriculaires du 2ème et du 3ème degré non appareillés.

· Choc cardiogénique.

· Insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection réduite, inférieure à 35% et/ou une pression capillaire pulmonaire supérieure à 20 mmHg (excepté si elle est secondaire à une tachycardie supraventriculaire nécessitant un traitement par le vérapamil).

· Hypotension artérielle (systolique inférieure à 90 mm Hg).

· Dysfonctions sinusales.

· Fibrillation / flutter auriculaire en présence d'une voie de conduction supplémentaire (par exemple associé à un syndrome de Wolff-Parkinson-White). Ces patients ont un risque de développer une tachyarythmie ventriculaire incluant une fibrillation ventriculaire en cas d'administration de chlorhydrate de vérapamil.

· Enfant, en l'absence de travaux cliniques effectués sur cette catégorie de sujets.

· En association avec le dantrolène (perfusion), le millepertuis, , le pimozide et l'ivabradine

Indications

· Traitement de l'angor sous toutes ses formes;

· Traitement et prévention des tachycardies paroxystiques supraventriculaires;

· Hypertension artérielle;

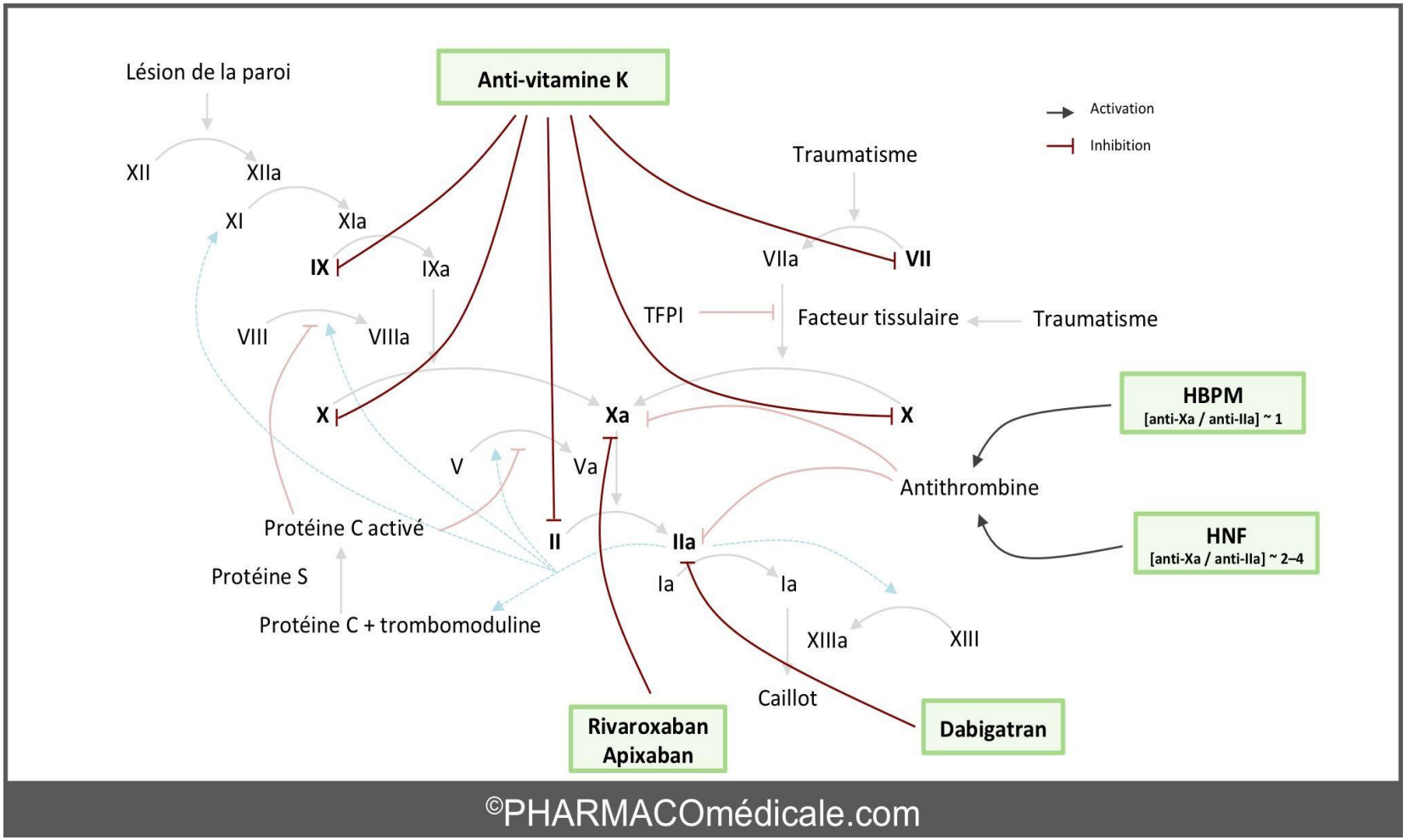
· Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde en cas de contre-indication ou d'intolérance à un traitement par bêta-bloquant et en l'absence d'insuffisance cardiaque ;

· Traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face.

Parmi les propositions suivantes concernant les antivitamines K, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- Les AVK induisent une diminution de l'activité coagulante du facteur IX
- Les AVK induisent une diminution de l'activité coagulante du facteur V
- Les AVK agissent par inhibition de la vitamine K oxydo-réductase
- Les AVK ont un effet potentialisé par les barbituriques (IM risque de sous dosage inhibition comme la rifampicine)
- Les dérivés coumariniques sont principalement métabolisés par le cyt P450 2C19 (Le cytochrome P450, incluant les CYP2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2, et 3A4 est impliqué dans le métabolisme)

Les AVK agissent **en inhibant la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants** (facteurs II, VII, IX et X et les protéines C et S) et représentent des antagonistes compétitifs de la vitamine-K époxy-réductase.



Cas clinique

Un patient de 62 ans, hypertendu et porteur d'une fibrillation auriculaire, est traité depuis 8 ans par :

-Flécaïnide 100 mg, 2 cp/j,

-Warfarine 9 mg/j, permettant l'équilibre de ce patient dans la zone thérapeutique,

-Losartan 100 mg, ½ cp/j.

Suite à une infection broncho-pulmonaire, le patient est traité par clarithromycine 2 g/j et un antitussif.

Après 7 jours de traitement, il présente une stomatite mycosique l'amenant à prendre du miconazole (Daktarin® 2 % gel buccal).

Deux jours plus tard, le patient est hospitalisé en urgence : il présente une hémorragie cérébrale.

L'INR est à 12 (vérifié à 13).

L'examen clinique ne retrouve pas d'autre localisation hémorragique.

Question N° 1 :
A quelles classes thérapeutiques appartiennent les médicaments prescrits au patient ?

Proposition de réponse :

Flécaïnamide : anti-arythmique de classe 1 ;
Warfarine : anticoagulant oral, antivitamine K coumarinique ;
Losartan : antiypertenseur, antagoniste du récepteur de l'angiotensine II ;
Clarithromycine : antibiotique, macrolide ;
Miconazole : antimycosique azolé.

Question N° 2 :
Définir l'INR et expliquer comment il est déterminé.
Pour quelle indication ce patient est-il traité par warfarine ?
Quelle est la zone thérapeutique recherchée chez ce patient ?

Proposition de réponse :
L'INR (*International Normalized Radio*) est obtenu en calculant le rapport (Temps de Quick (TQ) du plasma patient / TQ du plasma témoin), élevé à la puissance ISI (International Standardized Index), propose à chaque système analytique (réactif et automate). L'ISI est fourni par le fabriquant.
Pour ce patient, l'indication du traitement anticoagulant par warfarine est la prévention d'une embolie d'origine cardiaque liée à la fibrillation auriculaire.
La zone thérapeutique recherchée est un INR compris entre 2 et 3.

Question N° 3 :

Quelle doit être la prise en charge thérapeutique de ce patient à son admission au service d'urgence ?

Expliquer succinctement les mécanismes d'action du (des) médicament(s) utilisé(s) pour cette prise en charge ?

Quels sont les aspects réglementaires liés à l'utilisation du (des) médicament(s) prescrit(s) ?

Proposition de réponse :

* la prise en charge comprend :

-Arrêt de prise de warfarine, l'INR à 12 signifiant un surdosage

-Traitement du surdosage par l'administration IV de concentré de complexe prothrombinique (CCP ou PPSB/Confidex). La prescription n'est justifiée qu'en cas de nécessité d'antagonisation immédiate (saignement grave actif comme c'est le cas chez ce patient)

-Et administration de vitamine K1 (voie orale ou IV lente).

* le concentré de complexe prothrombinique apporte directement les facteurs vitamine K-dépendants déficitaires et est immédiatement actif.

La vitamine K1 agit en quelques heures en restaurant la synthèse des facteurs vitamine K-dépendant fonctionnels (gamma-carboxylés).

* aspect réglementaire : le PPSB est un Médicament Dérivé du Sang (MDS), soumis à traçabilité.

Question N° 4 :
Quelle est l'origine probable du surdosage en AVK chez ce patient ?

Proposition de réponse :

La clarithromycine et le miconazole interagissent sur la pharmacocinétique des AVK, au niveau de leur métabolisme par les cytochromes P450.
Ils augmentent l'exposition sanguine au médicament.
Ils potentialisent l'effet anticoagulant des AVK et donc le risque hémorragique.

Question N° 5 :
Citer 3 éléments que doit connaitre un patient pour gérer son traitement par warfarine.

Proposition de réponse :

Le patient doit connaître notamment :
- les signes annonciateurs d'un surdosage (bleus, saignements);
- la conduite à tenir en cas d'oubli de prise ;
- les risques liés à l'automédication et à l'alimentation ;
- l'indication pour laquelle son traitement anticoagulant a été prescrit et l'INR cible ;
- la réalisation de contrôles de l'INR à intervalles réguliers et les modalités d'ajustement des posologies en fonction du résultat de l'INR ;
- la nécessité de signaler son traitement anticoagulant à tout professionnel de santé ;
- les principes de l'utilisation et de la mise à jour de son carnet de surveillance (surveillance de l'INR).