

50376
1989
109

50376
1989
109

THESE

N° d'ordre 357

présentée à

l'Université des Sciences et Techniques de Lille

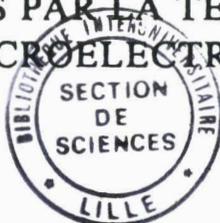
pour obtenir le titre de

DOCTEUR D'UNIVERSITE EN BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE
ANIMALES

par

Véronique FAUTREZ

QUINIDINE, HYDROQUINIDINE ET LEURS METABOLITES :
ETUDE DES EFFETS ANTIARYTHMIQUES ET
ARYTHMOGENES PAR LA TECHNIQUE DE LA
MICROELECTRODE.



soutenue le 19 Mai 1989 devant la Commission d'Examen

Président	A. ROBELET	Professeur à l'Université de Lille II
Examineurs	B. DUPUIS	Professeur à l'Université de Lille II
	P. JAILLON	Professeur à l'Université de Paris 6
Rapporteurs	P. GUILBAULT	Professeur à l'Université de Lille I
	G. MOTTE	Professeur à l'Université de Paris 11

Travail réalisé au Laboratoire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine
de Lille.

A Monsieur le Professeur A. ROBELET

Je vous suis très reconnaissante de m'avoir accueillie dans votre Laboratoire.

J'ai pu apprécier votre érudition scientifique et médicale à laquelle s'ajoutent de grandes qualités humaines, indispensables au maintien de la cohésion d'une équipe à laquelle j'espère encore appartenir de nombreuses années.

Vous me faites l'honneur et la joie de présider cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.

A Monsieur le Professeur P. GUILBAULT

Vous me faites aujourd'hui l'immense honneur d'être membre de mon jury de thèse.

J'ai eu le privilège de bénéficier de la richesse de votre enseignement durant ces années d'études. La spontanéité, la gentillesse et l'intérêt que vous avez manifestés en acceptant de juger ce travail témoignent de vos qualités. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur G. MOTTE

J'ai le grand plaisir de vous compter
parmi les membres de mon jury.

Votre compétence de rythmologue et
vos larges connaissances en électrophysiologie cardiaque
associées à votre grande expérience des problèmes
thérapeutiques posés par la quinidine, m'offrent une caution
scientifique d'importance. Soyez assuré de mon estime et de
mon profond respect.

A Monsieur le Professeur B. DUPUIS

Les années passées dans votre Laboratoire furent particulièrement riches d'enseignement sur le plan de la Pharmacologie cardiaque et stimulante sur le plan intellectuel.

Vos connaissances en Pharmacologie clinique et expérimentale associées à votre esprit de synthèse m'ont ouvert à ce souci de précision et de rigueur dans la Recherche Scientifique dont vous donnez constamment l'exemple.

Il m'est particulièrement agréable de vous exprimer ma profonde reconnaissance et ma profonde gratitude pour la confiance que vous m'avez accordée depuis que je partage la vie du Laboratoire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine.

A Monsieur le Professeur P. JAILLON

La position éminente que vous occupez dans le domaine de la Pharmacologie cardiaque expérimentale et clinique, vos connaissances des problèmes liés au traitement par les quinidiniques et l'interêt que vous manifestez aux travaux réalisés sur leurs dérivés, vous donnent une place privilégiée pour apprécier ce présent mémoire.

Vous avez accepté avec spontanéité et bienveillance de juger cette thèse, veuillez trouver ici le témoignage de ma plus vive reconnaissance.

Les remerciements

- . Au Docteur M. ADAMANTIDIS pour sa grande disponibilité et son active collaboration tant dans la réalisation pratique que dans la rédaction et la correction de ce travail.
- . Aux Docteurs J. CARON et C. LIBERSA qui ont su m'accorder quelques instants de leur temps si précieux.
- . Aux Docteurs R. ROUET et A. VINCENT pour leurs judicieux conseils et leur disponibilité.
- . Au Docteur E. HONORE pour m'avoir ouvert la "voie de la recherche"
- . Au Docteur E. GUERIN sans laquelle cette thèse ne serait ce quelle est.
- . A Madame GUILLAUME que j'ai si souvent mise à contribution et à Nadine PRUVOST, Madame NATTIER et C. SUEUR pour l'aide efficace et la bonne humeur prodiguée.
- . Aux Docteurs P. ADNET et HAUDECOEUR et aux membres du Centre de Pharmacovigilance.
- . A Monsieur HAUSER , le maître du Macintosh.
- . Au Laboratoire HOUDE qui a gracieusement mis à notre disposition la quinidine et l'hydroquinidine.
- . Au Laboratoire NATIVELLE qui nous a généreusement fourni l'hydroxy 3S quinidine et l'hydroxy 3S hydroquinidine (LNC 834).
- . Aux enseignants qui m'ont initiée à la Physiologie et ceux avec qui je partage actuellement les tâches d'Enseignement.
- . Au sponsoring involontaire de la société FLUNCH et de la Mairie de VILLENEUVE D'ASCQ.

Dédicace et remerciements

A tous ceux qui éprouvent de la joie de me voir parvenue à l'aboutissement de mes études : Parents et Amis

INTRODUCTION.....	1
RAPPELS ELECTROPHYSIOLOGIQUES.....	3
LE COURANT SODIQUE RAPIDE : I_{Na}	3
LES COURANTS CALCIQUES.....	6
Les canaux de type L.....	6
Les canaux de type T.....	7
LE COURANT PACEMAKER : I_f	7
LES COURANTS POTASSIQUES.....	8
Le courant I_{K1} rectifiant dans le sens entrant.....	8
Les courants sortants retardés : I_{X1} et I_K	8
Le courant sortant transitoire I_{to}	9
Le courant I_K (Ach/Ado).....	9
Le courant potassique I_K (Na).....	10
Le courant I_K (ATP).....	10
LE POTENTIEL D'ACTION CARDIAQUE.....	11
Les fibres à réponse rapide.....	11
Les fibres à réponse lente.....	13
LA PERIODE REFRACTAIRE EFFECTIVE.....	13
MECANISME CELLULAIRE DES TROUBLES DU RYTHME CARDIAQUE.....	15
ANOMALIES DE LA CONDUCTION.....	15
ANOMALIES DE LA GENESE DE L'INFLUX.....	18
Déplacement du pacemaker physiologique vers des pacemakers latents.....	18
L'automatisme anormal.....	20
Activité déclenchée par des post-dépolarisations retardées.....	22
Activité déclenchée par des post-dépolarisations précoces.....	25

MECANISME D'ACTION ET CLASSIFICATION DES ANTIARYTHMIQUES.....	30
ANTIARYTHMIQUES DE LA CLASSE I.....	30
ANTIARYTHMIQUES DE LA CLASSE II.....	37
ANTIARYTHMIQUES DE LA CLASSE III.....	37
ANTIARYTHMIQUES DE LA CLASSE IV.....	37
LA QUINIDINE, L'HYDROQUINIDINE, L'HYDROXY 3S QUINIDINE ET L'HYDROXY 3S HYDROQUINIDINE (LNC 834).....	40
ETUDE DES EFFETS ANTIARYTHMIQUES DES QUATRE SUBSTANCES SUR LE MYOCARDE VENTRICULAIRE DE COBAYE.....	46
MATERIELS ET METHODES.....	46
PROTOCOLE EXPERIMENTAL.....	48
1- Influence de la concentration.....	48
2- Influence de la fréquence de stimulation.....	48
3- Influence du potentiel de membrane.....	50
LES SUBSTANCES ETUDIEES.....	51
RESULTATS.....	53
EFFETS DEPENDANT DE LA CONCENTRATION.....	53
BLOC TONIQUE OU BLOC DE REPOS.....	57
INFLUENCE DE LA FREQUENCE DE STIMULATION.....	59
- Influence de la fréquence de stimulation sur l'évolution du potentiel de repos et l'amplitude du potentiel d'action.....	59
- Influence de la fréquence de stimulation sur l'évolution de la vitesse maximale de dépolarisation.....	61
- Influence de la fréquence de stimulation sur l'évolution des durées du potentiel d'action.....	64
- Influence de la fréquence de stimulation sur l'évolution de la période réfractaire et du rapport PRE/DPA90.....	70
INFLUENCE DU POTENTIEL DE MEMBRANE.....	72

- Influence du potentiel de membrane sur la vitesse maximale de dépolarisation.....	72
- Influence du potentiel de membrane sur la durée du potentiel d'action à 90 % de la repolarisation.....	75
DISCUSSION.....	77
INFLUENCE DE LA CONCENTRATION UTILISEE.....	77
LA V_{max} EST-ELLE REPRESENTATIVE DU COURANT SODIQUE ?....	78
ACTION DES QUATRE SUBSTANCES SUR LA VITESSE MAXIMALE DE DEPOLARISATION.....	78
Le bloc tonique.....	79
Le bloc phasique.....	79
Influence du potentiel de membrane.....	83
ACTION DES QUATRE SUBSTANCES SUR LA DUREE DU POTENTIEL D'ACTION.....	84
Allongement de la durée du potentiel d'action.....	85
Raccourcissement du plateau du potentiel d'action.....	85
ACTION DES QUATRE SUBSTANCES SUR LA PERIODE REFRACTAIRE.....	88
ETUDE DES EFFETS ARYTHMOGENES DES QUATRE SUBSTANCES SUR DES FIBRES DE PURKINJE DE LAPIN.....	89
MATERIELS ET METHODES.....	90
RESULTATS.....	92
1- INFLUENCE DE LA DIMINUTION DE LA [K ⁺] _e SUR LES PARAMETRES ELECTROPHYSIOLOGIQUES DU POTENTIEL D'ACTION DE FIBRE DE PURKINJE DE CHIEN ET DE LAPIN.....	92
2- ACTION DES QUATRE SUBSTANCES SUR LES PARAMETRES ELECTROPHYSIOLOGIQUES DU POTENTIEL D'ACTION DES FIBRES DE PURKINJE DE LAPIN EN SOLUTION DE TYRODE APPAUVRIE EN K ⁺ (2,7 mM), A LA FREQUENCE DE 60 bpm	94

3- INCIDENCE DE L'AUGMENTATION DE LA PERIODE DE STIMULATION SUR L'APPARITION DES POST-DEPOLARISATIONS PRECOCES	99
DISCUSSION.....	128
CONCLUSION.....	140
BIBLIOGRAPHIE.....	143
ANNEXE.....	160

ABREVIATIONS UTILISEES DANS LE TEXTE.

APA	Amplitude du potentiel d'action
AMPC	Adénosine monophosphate cyclique
ATP	Adénosine triphosphate
Ba	Baryum
Ca	Calcium
Bf	Bloc phasique
bpm	battements par minute
Br	Bloc tonique ou bloc de repos
Cs	Césium
DAD	Delayed after depolarization - post dépolarisation retardée
DPA30	Durée du potentiel d'action à 30 % de la repolarisation
DPA50	Durée du potentiel d'action à 50 % de la repolarisation
DPA90	Durée du potentiel d'action à 90 % de la repolarisation
EAD	Early after depolarization - post dépolarisation précoce
Er	Potentiel de membrane au repos
gK	Conductance potassique
gNa	Conductance sodique
K+	Potassium
Li	Lithium
Mg	Magnésium
Na	Sodium
PA	Potentiel d'action
PRE	Période réfractaire effective
Rb	Rubidium
TTX	Tétradotoxine
Vmax	Vitesse maximale de dépolarisation.

Les troubles du rythme cardiaque demeurent l'une des principales préoccupations des cardiologues. De nombreuses substances antiarythmiques permettent leur correction ou leur prévention. Toutefois, elles ne sont pas toujours suffisamment spécifiques, et sont parfois responsables d'effets indésirables importants, elles peuvent aggraver les dysrythmies qu'elles sont supposées traiter ou en faire apparaître de nouvelles, ce qui justifie la recherche de nouveaux médicaments.

Les explorations cardiaques réalisées "in vivo" puis l'électrophysiologie cellulaire utilisant la technique de la microélectrode de verre sont à la base d'importants progrès concernant la compréhension de l'activité électrique cardiaque normale et anormale. Dans un premier temps l'électrophysiologie cellulaire a permis l'étude des potentiels d'action (PA) aux différents étages cardiaques. La méthode du potentiel imposé à la membrane et plus récemment la technique du "patch-clamp" ont apporté des précisions sur les différents courants ioniques impliqués dans les activités électriques des diverses structures cardiaques, en particulier, sur les mécanismes d'activation, d'inactivation et de réactivation des canaux transmembranaires et sur les autres systèmes de transfert ionique (pompes, systèmes d'échange).

Parallèlement, cette électrophysiologie cellulaire a permis l'étude des mécanismes d'action des substances qui s'étaient révélées antiarythmiques et l'établissement de classifications s'appuyant sur l'analyse des modifications du décours du potentiel d'action des fibres cardiaques saines isolées et exposées à un environnement ionique normal (VAUGHAN-WILLIAMS, 1970,1975). Des travaux menés sur des préparations prélevées sur du coeur pathologique (par exemple en bordure d'un infarctus du myocarde) ou rendues anormales par la modification du milieu extracellulaire, ont apporté des éléments nouveaux (bien qu'incomplets) sur la connaissance des désordres électrophysiologiques à l'origine des troubles du rythme et sur l'action des substances antiarythmiques.

La quinidine (groupe IA de la classification de VAUGHAN-WILLIAMS) est encore aujourd'hui considérée comme l'antiarythmique de référence dans le traitement de nombreuses arythmies cardiaques. L'hydroquinidine ou dihydroquinidine est un dérivé hydrogéné, qui a été mis en évidence dans les préparations commerciales de quinidine. Cette substance est utilisée, dans certains pays européens, en clinique, comme analogue de la quinidine (THOMPSON et al., 1986). Ces deux substances subissent au niveau hépatique une transformation métabolique importante mettant en jeu des processus d'oxydation de plusieurs sites de la molécule et conduisant à des métabolites susceptibles de contribuer à l'activité thérapeutique (DRAYER et al., 1978 ; FLOUVAT et al., 1988).

Le présent travail décrit, dans sa première partie, les propriétés électrophysiologiques de deux métabolites (l'hydroxy 3S quinidine et l'hydroxy 3S hydroquinidine) et les compare à celles de leurs substances mères respectives : quinidine et hydroquinidine, sur des préparations de muscle papillaire droit de cobaye par la technique de la micro-électrode.

La seconde partie de cette étude tente de rechercher un éventuel effet arythmogène de ces métabolites, puisqu'il a été clairement démontré que la quinidine induisait fréquemment (1 à 3 % des patients traités) des troubles du rythme présentant une forme particulière (torsade de pointes) dont le mécanisme cellulaire est encore mal précisé. Une relation étroite a été mise en évidence entre des anomalies de la repolarisation et les arythmies induites par la quinidine (ou d'autres substances qui allongent la durée du potentiel d'action).

Il nous semble indispensable d'effectuer auparavant quelques rappels concernant l'électrophysiologie cardiaque, la genèse des différents troubles du rythme et le mécanisme d'action des antiarythmiques.

RAPPELS ELECTROPHYSIOLOGIQUES

Les premiers enregistrements transmembranaires de l'activité électrique cellulaire cardiaque (potentiel d'action) ont été réalisés par CORABOEUF et WEIDMANN en 1949 sur la fibre de Purkinje de chien. La grande particularité du potentiel d'action cardiaque vis-à-vis de celui des fibres nerveuses ou squelettiques, est de posséder une durée importante du fait d'une phase en plateau très prononcée, dans le tissu ventriculaire, et les fibres de Purkinje, un peu moins importante dans le tissu auriculaire. Le niveau du potentiel de repos et la forme du potentiel d'action varient selon les espèces et les différents tissus cardiaques (figure 1). Les fibres auriculaires, ventriculaires et du système His-Purkinje sont caractérisées par une polarisation de repos voisine de -90 mV, une dépolarisation rapide et de grande amplitude, et une vitesse de conduction élevée. Ce sont des fibres à "réponses rapides". Les cellules du noeud sinusal et du noeud auriculo-ventriculaire ont au contraire, une polarisation de repos faible (-50 à -65 mV), une phase de dépolarisation lente, d'amplitude réduite, et une vitesse de conduction lente. Leurs potentiels d'action sont appelés "réponses lentes".

La technique du potentiel imposé a permis de mettre en évidence et d'étudier les différents courants ioniques transmembranaires opérant pendant le potentiel d'action. Chaque courant résulte de l'activité d'une grande population de canaux ioniques.

LE COURANT SODIQUE RAPIDE: I_{Na}

Le courant entrant sodique rapide, sensible à la tétrodotoxine (TTX), est responsable de la phase initiale de dépolarisation rapide du potentiel d'action des tissus auriculaires, ventriculaires et du système His-Purkinje. Le canal sodique rapide est caractérisé par les propriétés fondamentales suivantes:

- Une conductance assurant une vitesse rapide de transport des ions sodiques.
- Une perméabilité sélective importante au Na^+ , au Li^+ et faible au K^+ , Rb^+ et Cs^+ (AKAIKE et al., 1984).

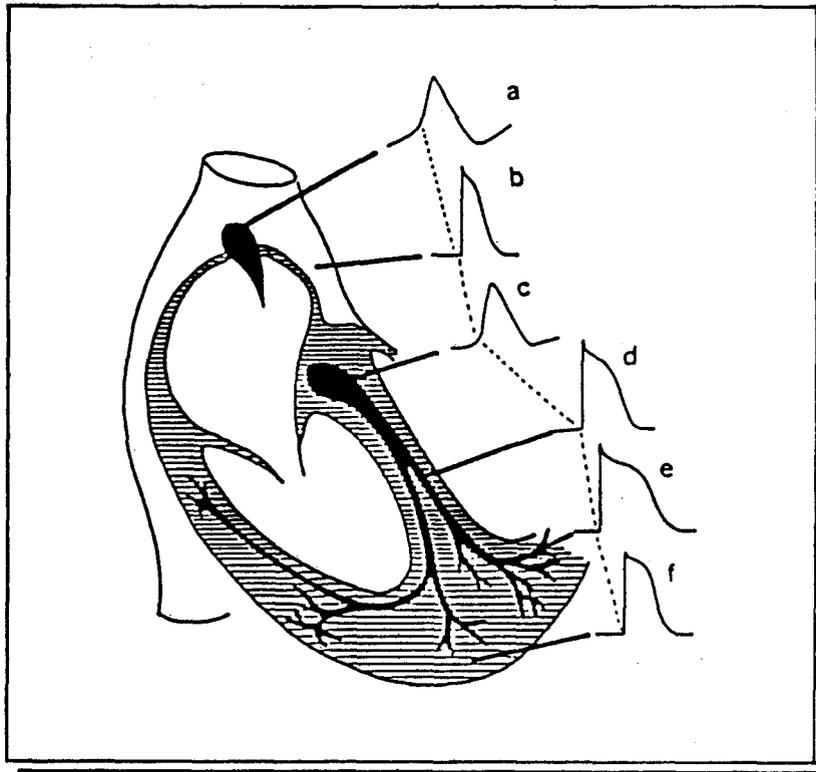


Figure 1 : POTENTIEL D'ACTION DE DIVERSES STRUCTURES CARDIAQUES.
 Les cellules du noeud sinusal (a) et du noeud auriculo-ventriculaire (c) présentent un potentiel de repos faible, une vitesse de dépolarisation lente et une dépolarisation diastolique spontanée. Les fibres auriculaires (b), ventriculaires (f) et du système His-Purkinje sont caractérisées par une polarisation de repos de -90 mV et une phase de dépolarisation rapide. Au niveau de la fibre de Purkinje terminale (e), le potentiel d'action est de longue durée.

- Une conductance régulée par des mécanismes précis d'activation et d'inactivation dépendant du temps et du potentiel de membrane.

1 L'activation

L'activation du canal sodique se produit avec un délai, que l'on pense représentant un état intermédiaire que doit prendre le canal avant de s'ouvrir. A partir de l'état ouvert, le canal sodique peut passer à l'état inactivé ou retourner à l'état de repos et s'ouvrir de nouveau (FOZZARD et al., 1987)

2 L'inactivation

Une grande partie du courant sodique s'inactive rapidement (comme dans les cellules nerveuses), mais une autre partie d'inactivation lente participe au maintien du plateau du potentiel d'action.

Sur la fibre de Purkinje de chien, EICK et al. (1984) décrivent, l'inactivation du courant sodique selon deux composantes. La phase lente d'inactivation serait due à la présence d'une composante du courant sodique, sensible aux faibles doses de TTX ($10^{-7}M$), dépendante du temps (CORABOEUF et al., 1979), appelée "Na⁺ Window current" par ATTWELL et al. (1979). Ces auteurs définissent ce courant comme étant la composante à l'état stable du courant sodique, résultant du chevauchement des courbes d'activation et d'inactivation qui gouvernent l'ouverture et la fermeture des canaux sodiques.

Deux états d'inactivation, lente et ultralente, ayant des cinétiques et une dépendance vis-à-vis du potentiel de membrane différentes du processus d'inactivation rapide habituellement décrit, ont été mis en évidence sur le muscle papillaire de cobaye (CLARKSON et al., 1984). Pour un potentiel de membrane de -85 mV, les inactivations lentes et ultralentes sont virtuellement absentes. L'inactivation lente se développe avec une constante de temps de 1 à 6 secondes pour une gamme de potentiels de -60 à -40 mV. L'inactivation ultralente se développe exponentiellement avec une constante de l'ordre de la minute pour des potentiels compris entre -60 et -20 mV.

3 La réactivation du courant sodique

Le tissu cardiaque présente une réactivation plus lente que l'inactivation pour un même potentiel de membrane (GETTES et REUTER, 1974) alors que les premiers travaux réalisés sur l'axone géant de calmar montrent des cinétiques d'inactivation et de réactivation similaires (HODGKIN et HUXLEY, 1952). La

constante de temps de retrait de la V_{max} est dépendante du potentiel de membrane ; elle augmente de 20 ms à 100 ms lorsque le potentiel de membrane passe de -80 à -60 mV (CORABOEUF et al., 1976). Le retour de l'inactivation lente se produit exponentiellement avec une constante de temps de 2 secondes à -70, -80 mV et de 0,7 seconde à -100 mV. Le retour de l'inactivation ultralente n'est pas encore totalement caractérisé, il est complet après 20 secondes à -80 mV (CLARKSON et al., 1984).

LES COURANTS CALCIFIQUES

Le calcium a un rôle fondamental dans la régulation des fonctions cardiaques et dans le couplage excitation-contraction. L'existence d'un courant entrant lent de calcium, appelé I_{si} (slow inward current) a été découverte grâce à la technique du potentiel imposé sur les fibres de Purkinje (REUTER, 1967) et confirmée par ROUGIER et al. (1969) et NEW et TRAUTWEIN, (1972) sur d'autres préparations cardiaques.

Ce courant est porté principalement par les ions calcium et, selon les préparations, par les ions Ca^{++} et Na^+ . Ce courant est en grande partie responsable de la phase du plateau du potentiel d'action de type rapide (BEELER et REUTER, 1977). Son rôle est fondamental dans la conduction de l'impulsion dans les tissus cardiaques nodaux (BROWN et DI FRANCESCO, 1980). Cependant, les techniques de "patch-clamp" réalisées sur des préparations unicellulaires ont permis récemment de mettre en évidence deux types de canaux calciques (BEAN, 1985 ; NILIUS et al., 1985), qui semblent associée à deux composantes de la contraction (HONORE et al., 1987 a et b)

- Les canaux de type L : "Large unitary barium conductance".

Les canaux de type L ont un rôle prédominant dans le couplage excitation-contraction et dans le maintien du plateau (TSIEN et al., 1987). L'activation des canaux de type L est dépendante du potentiel de membrane. Le temps d'ouverture et la probabilité d'ouverture d'un canal augmentent avec la dépolarisation.

L'inactivation dépend à la fois du potentiel de membrane et de la concentration interne en calcium (PELZER et TRAUTWEIN, 1987). La conductance de ce canal est moins importante pour le Ca^{++} que pour le Ba^{++} . La sélectivité est très grande, 10 fois supérieure pour le calcium que pour le Na^+ et le K^+ (TSIEN et al., 1987). La stimulation β -adrénergique et l'inhibition muscarinique modulent la probabilité d'ouverture d'un pourcentage élevé (80 %) de canaux via la phosphorylation dépendante de l'AMPc de la protéine du canal. Les dihydropyridines antagonistes agissent à la face interne de la membrane, elles augmentent la période pendant laquelle le canal est non conducteur (mode 0). Les dihydropyridines agonistes, par contre, augmentent le temps d'ouverture et/ou la probabilité de réouverture des canaux. Les canaux de type L sont bloqués par les cations inorganiques comme le cadmium, le nickel et le cobalt.

- Type T : "Tiny single channel Ba^{++} conductance".

Les canaux de type T s'activent et s'inactivent pour des potentiels plus négatifs que ceux régulant les canaux de type L (activation pour des potentiels supérieurs à -60 mV, inactivation pour des potentiels inférieurs à -50 mV). La cinétique d'inactivation est plus rapide, la conductance et la probabilité d'ouverture plus faibles que celles des canaux de type L. Le courant de type T ne semble pas être modulé par la phosphorylation dépendante de l'AMPc, et est insensible aux bloqueurs inorganiques et aux dihydropyridines antagonistes ou agonistes. La conductance est la même vis-à-vis du calcium et du baryum. L'amplitude du courant est faible dans les cellules ventriculaires, plus importante dans les cellules atriales et surtout dans les cellules pace-maker du noeud sinusal.

Le courant de type T contribue très peu à l'influx calcique durant le plateau du potentiel d'action et à la contraction. Il joue un rôle important dans le déclenchement de la libération du calcium des compartiments intracellulaires du muscle ventriculaire, mais également dans la dépolarisation des pacemakers et dans l'initiation de l'impulsion des cellules nodales (PELZER et TRAUTWEIN, 1987).

LE COURANT PACEMAKER I_f

Ce courant possède un rôle important dans la dépolarisation diastolique des fibres de Purkinje. Initialement considéré comme un courant sortant potassique s'inactivant lentement, le courant I_f serait un courant entrant porté par les ions Na^+ et K^+ , s'inactivant lentement (DI FRANCESCO, 1981a et b). Récemment DI

FRANCESCO et al. (1989) ont montré que ce courant I_f dans les cellules du noeud sinusal est fortement déprimé par l'acétylcholine. Celle-ci déplace sa courbe d'activation vers des potentiels plus négatifs. De ce fait, l'inhibition de ce courant joue un rôle dans la modulation vagale du rythme cardiaque.

LES COURANTS POTASSIQUES

Les cellules cardiaques au repos conduisent essentiellement des ions potassiques, le potentiel de membrane est gouverné par le potentiel d'équilibre aux ions K^+ . Divers courants potassiques ont été décrits dans le muscle cardiaque, leur importance relative dépend du type de cellule cardiaque considéré.

LE COURANT I_{K1} : RECTIFIANT DANS LE SENS ENTRANT

Mc ALLISTER et NOBLE (1966) ont été les premiers à décrire sur des fibres de Purkinje, un canal sélectif au potassium dont le fonctionnement est purement dépendant du potentiel de membrane et indépendant du temps. Ce courant I_{K1} , rectifiant dans le sens entrant, dépend de la concentration extracellulaire en potassium. Il est prédominant dans les cellules ventriculaires, présent mais de moindre importance dans les cellules atriales, et son amplitude est très faible dans le noeud sino-auriculaire (CARMELIET et al., 1987). Ce courant diminue avec l'hyperpolarisation produite par la diminution du potassium extracellulaire. Son inactivation provient soit de la diminution de la concentration en K^+ au niveau des espaces péricellulaires, soit du blocage du canal par les ions Na^+ , Ca^{++} et Mg^{++} (LATORRE et al., 1984).

Des études anatomiques ont montré que la fibre de Purkinje possède des espaces péricellulaires ("clefts") de petite taille 300-400 Å de diamètre. Les espaces représentent 90% de la surface membranaire totale, mais ne constituent que 0,2% du volume total de la cellule. Les fluctuations potassiques au niveau de ces espaces péricellulaires créent un courant potassique dépendant du temps. Ce courant est une composante de I_{K1} , il joue un rôle important dans l'activité pace-maker des fibres de Purkinje (COHEN et KLINE, 1982).

LES COURANTS SORTANTS RETARDES : I_{X1} ET I_K

Ces courants sont sélectifs au K^+ , activés pour une gamme de potentiel de -50 à +10 mV, ils sont très sensibles aux variations de la concentration intracellulaire en calcium et moins sensibles à la concentration extracellulaire en

potassium que I_{K1} . I_{X1} et I_K contribuent au maintien du plateau des cellules de Purkinje et des cellules ventriculaires. I_{X1} joue un rôle important dans l'activité pace-maker des cellules du noeud sinusal et dans l'apparition des rythmes anormaux dans les fibres de Purkinje (NOBLE, 1985). La cinétique de désactivation de ce courant est biexponentielle, les deux composantes de désactivation ont un potentiel d'inversion proche du potentiel d'équilibre pour le potassium (BENNETT et al., 1985). Ces auteurs suggèrent que le canal aurait trois conformations possibles : un état ouvert (O) et deux états fermés (C_1 et C_2) dont l'un ne conduirait pas directement à l'état ouvert.

LE COURANT SORTANT TRANSITOIRE I_{to}

L'amplitude et les propriétés de ce courant sortant transitoire dépendent largement du tissu et de l'espèce animale. Initialement considéré comme un courant de chlore, I_{to} joue un rôle important dans les fibres de Purkinje, où il intervient dans la phase rapide de repolarisation (entre la phase de dépolarisation et le plateau du potentiel d'action). Dans les fibres de Purkinje, le courant I_{to} est contrôlé par un mécanisme d'activation et d'inactivation, qui dépend du potentiel de membrane et dans certains cas, par la concentration interne en Ca^{++} (CARMELIET et al., 1987) Ce courant est formé de deux composantes : la première rapide dépend du calcium, elle est bloquée par la caféine, la seconde plus lente, indépendante du calcium, est inhibée par la 4 aminopyridine (SIELGELBAUM et TSIEN, 1980). I_{to} contribue, entre autre, à la formation des potentiels d'action de courtes durées dans le muscle ventriculaire de rat, à la repolarisation initiale rapide du myocarde de chat et aux variations dépendantes de la fréquence de la durée du potentiel d'action du muscle papillaire de lapin (KUKUSHIN et al., 1983). Récemment, un courant I_{to} , porté par les ions K^+ et Na^+ , a été décrit dans les cellules du noeud sinusal de lapin. Son amplitude est plus faible dans les cellules s'activant spontanément que dans les cellules quiescentes. I_{to} participerait à l'activité de pacemaker latent des cellules du noeud auriculo-ventriculaire (NAKAYAMA et IRISAWA, 1985).

LE COURANT I_K (Ach/Ado)

L'acétylcholine (Ach) exerce son effet chronotrope négatif dans les tissus pace-maker par augmentation d'un courant potassique. Le canal K^+ sensible à l'acétylcholine a les mêmes propriétés que le courant I_{K1} , mais sa conductance et sa sensibilité au Ba^{++} sont différentes de celles de I_{K1} . De ce fait, il est considéré comme un courant différent et nommé $I_{K(Ach)}$ (SAKMANN et al., 1983 ;

CARMELIET et al., 1987). Le complexe Ach-récepteur augmente directement la probabilité d'ouverture des canaux K^+ . L'adénosine (Ado) augmente ce courant de façon concentration-dépendante mais les récepteurs à l'acétylcholine et à l'adénosine possèdent des constantes de dissociation différentes (PELZER et TRAUTWEIN, 1987).

LE COURANT POTASSIQUE I_K (Na)

Dans le muscle ventriculaire, des canaux potassiques sont activés lorsque la concentration interne en Na^+ est supérieure à 10 mM. Ces canaux sont insensibles à la concentration interne en Ca^{++} et aux variations de potentiel de membrane, ils sont rectifiant dans le sens entrant (KAMEYAMA et al., 1984). Sa fonction n'est pas encore déterminée, il aurait un rôle dans le contrôle de l'homéostasie cellulaire dans les situations où la $[Na]_i$ est élevée. Un arrêt prolongé du fonctionnement de la Na/K ATPase activerait ce courant, repolarisant la cellule et favorisant l'extrusion du Ca^{++} par le mécanisme d'échange Na-Ca.

LE COURANT I_K (ATP)

L'inhibition métabolique raccourcit le potentiel d'action, cet effet étant lié à l'augmentation d'un courant sortant : $I_K(ATP)$. Le canal, de large conductance, est contrôlé par le niveau d'ATP intracellulaire. Dans les conditions normales, ce canal est fermé, l'inhibition du métabolisme oxydatif ou la diminution du taux d'ATP dans la cellule provoque des ouvertures fréquentes de ce canal (KAKEI et al., 1985).

LE POTENTIEL D'ACTION CARDIAQUE

Le niveau du potentiel de repos et la forme du potentiel d'action varient selon les différents tissus cardiaques. Il convient de distinguer les fibres auriculaires, ventriculaires et de Purkinje, à réponse rapide, ayant une polarisation de repos de l'ordre de -90 mV d'une part et les cellules du noeud sinusal et du noeud auriculo-ventriculaire, à réponse lente, qui présentent un potentiel de repos d'environ -60 mV d'autre part.

FIBRES A REPOSE RAPIDE

LE POTENTIEL DE MEMBRANE AU REPOS

Le potentiel de repos résulte des différences de concentrations ioniques de part et d'autre de la membrane cellulaire et de la perméabilité prépondérante de celle-ci au potassium. Le gradient de concentration entre l'intérieur et l'extérieur des cellules cardiaques est maintenu au repos par un mécanisme de transport actif : la pompe Na^+/K^+ . Elle est localisée dans la membrane sarcolemmique et l'énergie est fournie par l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP) par l'intermédiaire d'une ATPase membranaire Mg^{++} -dépendante. Cette enzyme est activée par les ions Na^+ et K^+ , et inhibée par les glycosides cardiotoniques (DAUT et RÜDEL, 1982 ; VASSALLE, 1987). Ce mécanisme de pompe est électrogène (THOMAS, 1972). Au niveau cardiaque, l'activation de la pompe Na-K ATPase maintient l'homéostasie du sodium. La concentration intracellulaire en sodium est liée au flux transmembranaire de calcium, via le mécanisme d'échange Na/Ca qui permet normalement l'extrusion de Ca^{++} de la cellule. Quand la concentration intracellulaire en sodium s'élève (lors du blocage de la pompe Na/K), le mécanisme d'échange Na/Ca s'inverse, conduisant à une accumulation de calcium à l'intérieur de la cellule.

LE POTENTIEL D'ACTION

Les modifications du potentiel de membrane lors du potentiel d'action sont dues à des courants ioniques passifs, les mouvements ioniques s'effectuant selon le gradient électrochimique de chaque ion considéré. Ces courants varient en fonction des modifications des conductances sélectives qui dépendent elles-mêmes du potentiel et du temps.

Lorsque le potentiel de membrane est porté au potentiel seuil (-70, -80 mV) par un stimulus d'intensité suffisante (représenté physiologiquement par l'excitation provenant des cellules voisines déjà activées), il se produit une augmentation brusque et transitoire de la conductance sodique (g_{Na}) responsable de la dépolarisation membranaire rapide (phase 0). La vitesse de dépolarisation détermine la vitesse à laquelle l'excitation se propage dans le myocarde. Selon HONDEGHEM (1978), quand la vitesse de dépolarisation atteint sa valeur maximale (V_{max}), le courant sodique représente environ 98% du courant ionique entrant et il existe une relation quasi-linéaire entre la V_{max} du potentiel d'action et l'amplitude du courant I_{Na} , bien que cette proposition soit l'objet de nombreuses controverses. Cependant, il est généralement admis que les modifications de la V_{max} sont représentatives des variations du courant sodique rapide (BEAN et al., 1983 ; GRANT et al., 1984 ; CLARKSON et HONDEGHEM, 1985).

La repolarisation initiale rapide (phase 1) s'observe principalement au niveau des fibres de Purkinje. Elle résulte de l'inactivation rapide du courant sodique et de l'activation du courant sortant transitoire I_{to} .

Trois facteurs interviennent dans le maintien de la dépolarisation responsable du plateau (phase 2) : l'activation du courant entrant lent calcique, la diminution de la conductance potassique g_{K1} , et l'inactivation incomplète de la conductance sodique principalement dans les fibres de Purkinje.

Le retour au potentiel diastolique est provoqué par l'inactivation progressive du courant entrant calcique, l'activation du courant potassique sortant I_{X1} dans les fibres de Purkinje et I_K dans le muscle ventriculaire. De plus la fin de la repolarisation s'accompagne d'une augmentation de g_{K1} .

La pente de dépolarisation diastolique (phase 4) des fibres de Purkinje est produite par la modulation de la composante de I_{K1} dépendante des variations de la concentration potassique dans les espaces pérircellulaires et du courant I_f .

FIBRES A REPONSE LENTE

Le potentiel diastolique maximal des cellules du noeud sinusal et du noeud auriculo-ventriculaire est de l'ordre de -60 mV. Il est peu sensible aux variations de concentration extracellulaire en potassium. La phase 0 du potentiel d'action est sous la dépendance de la conductance calcique. Le potentiel d'action présente une faible amplitude et une vitesse de dépolarisation lente.

La repolarisation dépend de l'inactivation du courant calcique et de l'activation du courant potassique sortant I_{K1} .

Les cellules sinusales possèdent un automatisme physiologique plus rapide que celui des fibres de Purkinje. Deux courants ioniques sont responsables de la dépolarisation diastolique : le courant potassique I_K et le courant calcique. Le courant entrant activé par l'hyperpolarisation module la fréquence cardiaque, en régulant le potentiel de membrane au repos.

PERIODE REFRACTAIRE EFFECTIVE

La période réfractaire effective caractérise la période où aucun potentiel d'action ne peut être initié par une stimulation électrique. Elle est sous la dépendance de l'état des canaux au travers desquels s'établissent les courants dépolarisants (canaux sodiques pour les cellules dites rapides ; canaux calciques pour les cellules dites lentes). Le facteur limitant la réactivation des canaux sodiques est principalement le potentiel de membrane, alors que celui des canaux calciques est le temps (figure 2). De ce fait, la période réfractaire effective se termine avant la repolarisation finale des fibres à réponses rapides, alors que dans les fibres à réponses lentes, elle se termine bien après la repolarisation finale. Du fait de cette longue période réfractaire effective des cellules nodales, la jonction auriculo-ventriculaire joue un rôle de filtre, en prévenant la propagation d'impulsions prématurées.

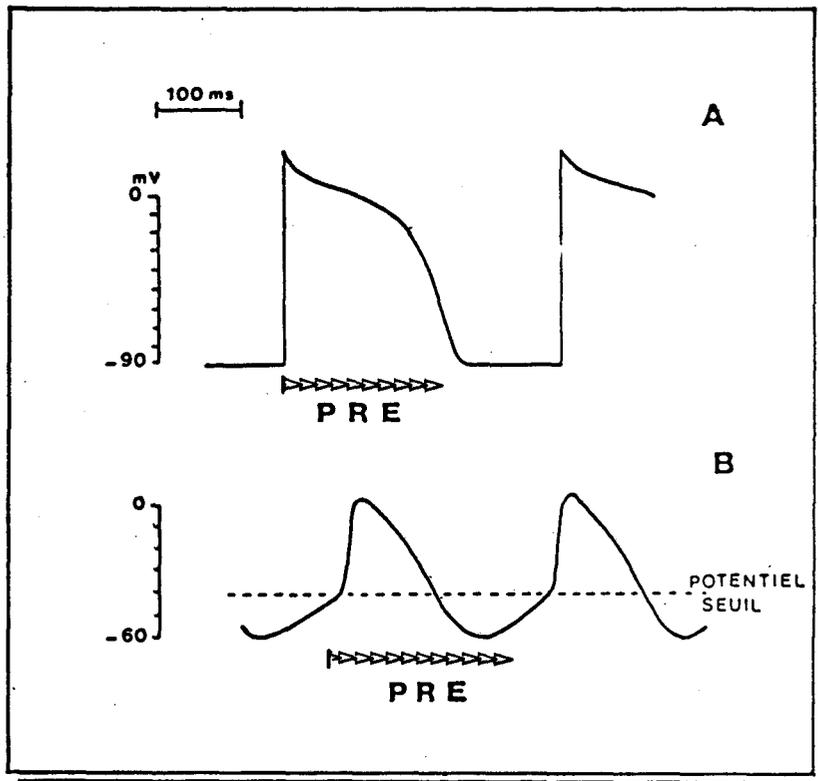


Figure 2 : PERIODES REFRACTAIRES EFFECTIVES (PRE)

A : Le potentiel d'action des cellules du myocarde contractile et des fibres de Purkinje récupère son excitabilité avant d'avoir atteint son potentiel diastolique maximal. la cinétique de réactivation des canaux responsables de la dépolarisation (canaux sodiques) est rapide.

B : La période réfractaire des cellules du noeud sinusal et du noeud auriculo ventriculaire excède la durée du potentiel d'action. La cinétique de réactivation des canaux responsables de la dépolarisation (canaux calciques) est lente.

MECANISMES CELLULAIRES DES TROUBLES DU RYTHME CARDIAQUE

Les travaux expérimentaux des deux dernières décennies ont permis de mieux comprendre le mécanisme cellulaire des troubles du rythme cardiaque. De nombreux modèles expérimentaux ont été développés dans le but d'analyser les caractéristiques de ces différents mécanismes et de définir les critères nécessaires aux médicaments antiarythmiques utilisables en clinique pour traiter le plus spécifiquement possible un type d'arythmie.

Il est possible de définir schématiquement deux grandes anomalies à l'origine des troubles du rythme cardiaque : les anomalies de la conduction responsables en particulier des réentrées et les anomalies de la genèse de l'influx, responsables des arythmies focales (HOFFMAN et ROSEN, 1981). Bien souvent, les deux mécanismes sont associés.

ANOMALIES DE LA CONDUCTION

Le rythme cardiaque normal dépend d'une excitation cardiaque correcte du point de vue chronologique et séquentiel. Le concept de réentrée (ou rentrée) implique qu'une impulsion, quel que soit son lieu d'origine, ne s'éteint pas après l'activation complète du coeur mais persiste, du fait d'une conduction ralentie, dans certaines fibres ou certains tissus. Si à son émergence, le reste du myocarde a retrouvé son excitabilité, il peut être à nouveau activé (figure 3). Pendant toute la durée de la réentrée, il existe une propagation continue de l'impulsion responsable de la dépolarisation répétée du myocarde auriculaire et/ou ventriculaire.

Les facteurs essentiels de la réentrée sont une conduction lente et un bloc unidirectionnel, propriétés présentes dans les zones dites déprimées (WIT et al., 1972). L'apparition des réentrées requiert une chronologie précise : le tissu musculaire adjacent doit être sorti de sa période réfractaire avant l'arrivée de l'impulsion de réentrée (WIT et ROSEN, 1983).

Différents mécanismes peuvent être à l'origine d'une conduction lente. Dans les conditions physiologiques normales, la vitesse de conduction est ralentie dans les noeuds sinusal et auriculo-ventriculaire, éventuellement au voisinage du sinus coronaire et dans les fibres musculaires des valves auriculo-ventriculaires (WIT et CRANFIELD, 1977).

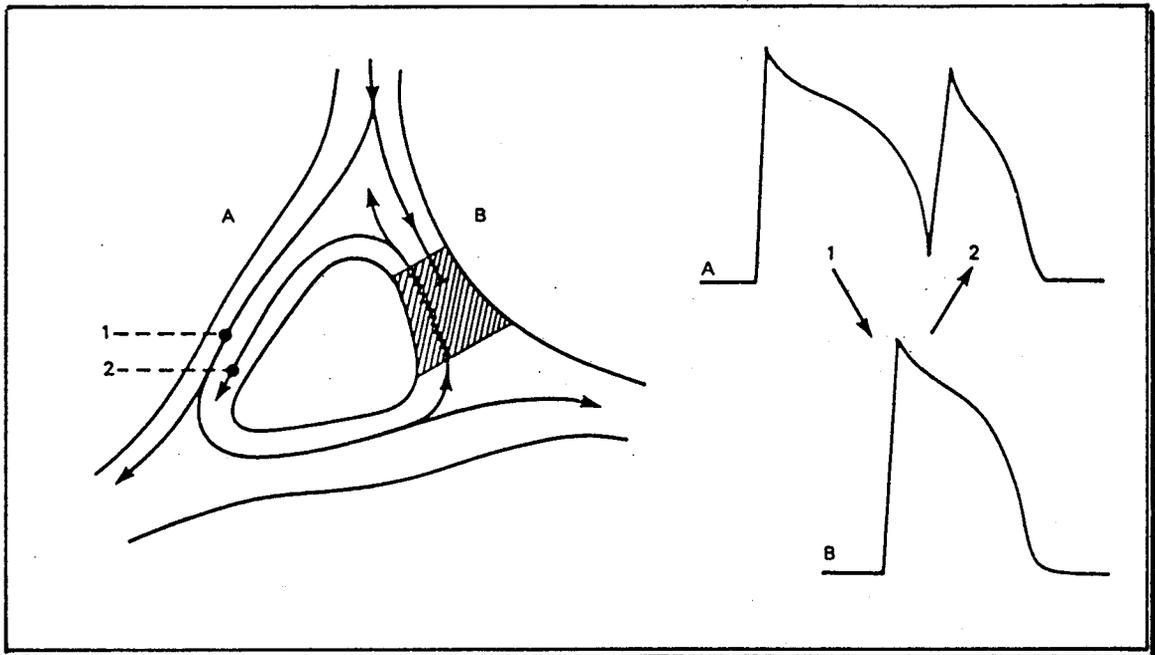


Figure 3 : SCHEMA D'UNE REENTREE

L'impulsion venant de la fibre A est bloquée dans la fibre B (bloc unidirectionnel), elle atteint de façon rétrograde la zone B où elle est ralentie. La réexcitation de la fibre A est responsable du potentiel d'action n° 2. (Selon MOTTE et al, 1982).

La vitesse de conduction du potentiel d'action du myocarde auriculaire, ventriculaire et des fibres de Purkinje, dépend de l'intensité du courant sodique I_{Na} . Une conduction lente est retrouvée dans les régions du myocarde où les cellules sont partiellement dépolarisées, (entre -70 et -60 mV). A ce potentiel de membrane, les fibres cardiaques dont la phase de dépolarisation dépend du courant sodique, deviennent soit partiellement inexcitables : c'est le ralentissement de la conduction, soit totalement inexcitables : c'est le bloc de conduction. Des zones de conduction lente et des blocs de conduction peuvent coexister dans une zone "altérée" du myocarde.

Pour des dépolarisations plus importantes (jusque -50 mV), le courant sodique rapide est, en grande partie inactivé ; si une réponse est obtenue, la dépolarisation sera essentiellement dépendante du courant entrant calcique (TSIEN, 1983). Comme le courant calcique est de plus faible amplitude que le courant sodique de cellules normales, la vitesse de conduction est dans ces conditions ralentie, ce qui peut également conduire à un bloc de conduction (CRANFIELD et al., 1977). De tels potentiels de repos sont rencontrés dans le myocarde ischémique ou infarci aussi bien chez l'animal que chez l'homme .

La vitesse de conduction peut être également ralentie soit par une propagation électrotonique lente le long d'une zone inexcitable, soit par une conduction discontinue de cellules à cellules, du fait de la géométrie des fibres. Dans ce cas, les propriétés des fibres peuvent être strictement normales (SPACH et DOLBER, 1985).

Expérimentalement, il est possible de diminuer le potentiel de repos et de ralentir la vitesse de conduction : l'hypoxie, les modifications du pH ou l'augmentation de la concentration extracellulaire en potassium (SURAWICZ et IMANISHI, 1976 ; KATZUNG et MORGENSTERN, 1977).

Dans le déclenchement du phénomène, le rôle des extrasystoles est primordial : en effet, une impulsion prématurée, se propageant dans des structures dont les périodes réfractaires sont inégales (HAN et MOE, 1964), peut trouver certaines fibres encore en période réfractaire absolue alors que d'autres sont déjà excitables ; il s'ensuit une asymétrie de conduction, l'impulsion étant bloquée dans les premières et propagée dans les secondes, le plus souvent avec un délai du fait même de la prématurité (périodes réfractaires relatives). Cette notion est d'ailleurs à l'origine de l'étude des réentrées par les techniques de stimulation (EL SHERIF et al., 1977).

Il est possible de définir deux types de réentrées : les réentrées par mouvement circulaire et les réentrées par réflexion. En clinique, les phénomènes de réentrées se traduisent par de simples extrasystoles ou par des tachycardies. Selon la dimension du circuit parcouru, on parle de macro- ou de micro-réentrées. Les macro-réentrées réalisent des mouvements circulaires qui utilisent soit des voies accessoires soit les branches du système hissien soit un large circuit intra-auriculaire ou intra-ventriculaire (DURRER et al., 1970 ; AKHTAR et al., 1974 ; JOSEPHSON et al., 1978). Dans certains cas, il n'existe pas de circuit anatomique défini : une impulsion prématurée peut cheminer de cellules excitables (donc sorties de leur période réfractaire) en cellules excitables, alors que d'autres cellules proches sont encore en période réfractaire. Il peut se produire de multiples ondes dépolarisantes responsables d'une activité anarchique. Ce mécanisme serait à l'origine de la fibrillation auriculaire ou ventriculaire (SURAWICZ, 1971).

Le mécanisme de réentrée par réflexion, décrit par ANTZELEVITCH et al. (1985), consiste en une zone de tissu inexcitable séparant du tissu normal. L'impulsion pénétrant dans la zone inexcitable est transmise électrotoniquement à la zone distale. Le potentiel électrotonique peut, si son amplitude est suffisante déclencher un potentiel d'action dans la partie distale qui peut lui-même être à l'origine d'une conduction électrotonique dans le sens rétrograde vers la région proximale et ainsi de suite. Dans ce cas, la zone de conduction lente est utilisée dans les deux sens.

ANOMALIES DE LA GENESE DE L'INFLUX

DEPLACEMENT DU PACEMAKER PHYSIOLOGIQUE VERS DES PACEMAKERS LATENTS.

Normalement, il existe une hiérarchie entre les tissus présentant un automatisme spontané, le noeud sinusal étant prédominant. La fréquence de décharge du noeud sinusal est plus rapide que celle des pacemakers latents (noeud auriculo-ventriculaire, système His-Purkinje). De ce fait, ces pacemakers latents sont excités par les impulsions venant du noeud sinusal, avant qu'ils aient atteint leur propre seuil de déclenchement diastolique : C'est le phénomène appelé "overdrive" par les Anglo-saxons.

Le système nerveux végétatif module l'automaticité cardiaque. La noradrénaline augmente la pente de dépolarisation diastolique des cellules du

noeud sinusal, se traduisant par une accélération de la fréquence cardiaque. A l'inverse, l'acétylcholine diminue la fréquence des décharges des cellules nodales, une augmentation de la conductance potassique hyperpolarise la membrane et conduit à une diminution de la pente de dépolarisation diastolique. Il s'ensuit une diminution de la fréquence cardiaque pouvant aller jusqu'à la pause sinusale.

Les automatismes physiologiques sont déprimés lorsque l'on réalise une stimulation électrique à une fréquence supérieure à leur fréquence intrinsèque ("overdrive suppression") ; ceci se traduit à l'arrêt de la stimulation par une période de quiescence (pause post-stimulative), suivie d'une reprise progressive de l'activité automatique qui ne retrouve sa fréquence basale qu'au bout d'un certain temps. Dans le noeud sinusal, cette dépression transitoire paraît liée à la libération d'acétylcholine provoquée par la stimulation (STRAUSS et al., 1977). Sur les fibres du système His-Purkinje, l'inhibition est secondaire au fonctionnement accru de la pompe Na/K ATPase, du fait de l'augmentation de l'entrée de sodium qui résulte de l'accélération de la fréquence. A l'arrêt de la stimulation, la sortie accrue de sodium minimise alors les effets de la diminution progressive du courant pacemaker et réduit le pente de dépolarisation diastolique (VASSALLE, 1970).

Certains rythmes anormaux, font appel à un déplacement du site de production de l'impulsion du noeud sinusal vers les pace-makers latents. Les facteurs responsables de ce type d'anomalie sont :

- une production de l'impulsion sinusale ralentie ou inhibée soit par l'hyperactivité du système nerveux cholinergique, soit par une altération du noeud sinusal,
- une accélération du rythme du pace-maker ectopique,
- ou un bloc de conduction entre le noeud sinusal et le tissu auriculaire adjacent (bloc sino-auriculaire).

Tous ces facteurs peuvent conduire à un échappement d'un pace-maker latent, qui n'est plus soumis à l'"overdrive" du noeud sinusal.

Si l'on exclut les troubles du rythme dépendant d'automatismes normaux ou latents, on peut définir trois types d'anomalies de la genèse de l'influx : les automatismes anormaux, les activités déclenchées par des post-dépolarisations précoces ou les activités déclenchées par des post-dépolarisations retardées.

L'AUTOMATISME ANORMAL

Cet automatisme est dit anormal en référence à l'automatisme normal du tissu de Purkinje. L'activité automatique des fibres de Purkinje ayant un potentiel diastolique normal (-85,-90 mV) est caractérisée par une fréquence lente (inférieure à 40 battements par minutes) qui est normalement supprimée par la stimulation ("overdrive suppression"). L'automatisme normal des fibres de Purkinje est provoqué par la modification de deux courants (If et IK1) : l'activation du courant If pendant la diastole et une variation de IK1 dépendante du temps produite par les fluctuations de la perméabilité potassique dans les espaces péricellulaires. L'automatisme anormal, par contre, apparaît sur des fibres dépolarisées. La réduction du potentiel de membrane peut survenir sur des fibres de Purkinje (HAUSWRITE et al., 1969), des fibres auriculaires (HORDORF et al., 1976) et ventriculaires (KATZUNG, 1975 ; IMANISHI et SURAWICZ, 1976 ; KATZUNG et MORGENSTERN, 1977).

Dans la fibre de Purkinje, la diminution de la concentration extracellulaire en potassium favorise le développement d'un automatisme anormal. GADSBY et CRANFIELD (1977) ont mis en évidence deux niveaux de potentiel diastolique maximal pour une même concentration de potassium extracellulaire. En effet dans la fibre de Purkinje, la relation courant-potentiel de membrane est en forme de N, la courbe intercepte l'axe des potentiels de membrane en trois points. Deux de ces points (courant= 0) correspondent aux deux niveaux de potentiel diastolique maximal. Pour de faibles concentrations en potassium, il est possible d'obtenir des réponses lentes possédant un potentiel de repos voisin de -50 mV correspondant au niveau de potentiel peu polarisé, ces réponses lentes peuvent être à l'origine d'une activité soutenue. Selon GADSBY et CRANFIELD (1977) une hypokaliémie provoque une arythmie cardiaque lorsque le potentiel de membrane des fibres de Purkinje passe d'un état bien polarisé (-90 mV) à un niveau moins polarisé (-50 mV). Le retour au potentiel de membrane initial (-90 mV) abolit ces arythmies. La transition d'un niveau de potentiel à l'autre est associée à un changement de la conductance potassique, celle ci est importante à -90 mV et faible à -50 mV.

Ces dépolarisations, en présence de faibles concentrations de potassium extracellulaire, ne sont jamais observées dans le ventricule (CAMPBELL et al., 1987).

Lorsque les réponses lentes sont obtenues par diminution de la concentration extracellulaire en potassium, la perméabilité potassique est faible et la résistance membranaire est grande, ce qui les différencie des réponses lentes obtenues sur des fibres de Purkinje dépolarisées par élévation de la $[K^+]_e$. Dans ce cas, la perméabilité potassique est grande et la résistance membranaire faible, l'obtention de potentiels d'action stables n'est possible que si le courant entrant lent est augmenté (par addition de catécholamines par exemple).

L'automatisme des fibres ventriculaires a été expérimentalement observé après le blocage de la pompe Na^+/K^+ ATPase (HIRAOKA, 1980), l'exposition au baryum (DANGMAN et al., 1982), l'étirement mécanique (IMANISHI et SURAWICZ, 1976), ou en réponse à des courants dépolarisants (KATZUNG, 1975).

La résultante de ces interventions est une dépolarisation du potentiel de membrane à un niveau pour lequel le courant entrant sodique rapide est partiellement inactivé. KATZUNG et MORGENSTERN (1977) ont établi une relation entre l'automaticité ventriculaire et le courant sortant I_{X1} activé lors du plateau. Ce courant serait responsable, avec les courants entrants, de l'automatisme anormal du muscle ventriculaire. Le rôle de ce courant I_{X1} est d'hyperpolariser la membrane à un potentiel diastolique stable où les courants entrants sont contrebalancés par ce courant sortant.

Durant un potentiel d'action normal, ce courant s'active pendant le plateau, sa constante de temps est longue, et se désactive pendant la diastole. Si le potentiel d'action se repolarise rapidement, l'amplitude du courant passant à travers le courant I_{X1} sera faible (driving force négligeable). Par contre, si le potentiel de membrane est maintenu à un niveau moins négatif par un courant dépolarisant, la driving force du courant I_{X1} devient appréciable et un courant sortant apparaît jusqu'à ce que la désactivation soit complète. L'action hyperpolarisante diminue et la dépolarisation progressive de la phase 4 apparaît, entraînant le développement d'une activité rythmique soutenue. Dans ces conditions, la réduction du potentiel diastolique ne s'accompagne pas d'un déplacement concomitant du potentiel d'inversion de I_{X1} et des dépolarisations diastoliques se produisent. Par contre, les interventions qui simultanément dépolarisent le potentiel de membrane et augmentent le potentiel d'inversion du courant I_{X1} (par exemple l'augmentation de la concentration extracellulaire en potassium), vont réduire, supprimer et prévenir l'apparition d'un automatisme anormal (IMANISHI et SURAWICZ, 1976).

L'automatisme anormal n'est pas modifié ou légèrement diminué par "l'overdrive suppression" (arrêt de l'automatisme par élévation de la fréquence de stimulation). Ceci oppose cet automatisme à l'automatisme normal des fibres de Purkinje qui, lui, est aisément supprimé par l'élévation de la fréquence de stimulation. La capacité d'arrêter ce type d'automatisme anormal par élévation de la fréquence de stimulation dépend du potentiel de membrane et du degré d'inactivation des canaux sodiques (ROSEN et WIT, 1983).

Le second type d'anomalies de la genèse de l'influx consiste en une activité déclenchée à partir d'oscillations du potentiel de membrane. L'activité est dite déclenchée parce que son apparition est initiée à partir d'un potentiel d'action. Elle s'oppose en cela aux automatismes (normaux et anormaux) qui ne nécessitent pas d'activités électriques originelles.

ACTIVITE DECLENCHEE PAR DES POST-DEPOLARISATIONS RETARDEES

Les post-dépolarisations retardées¹ (DAD : delayed afterdepolarization) sont définies comme des oscillations du potentiel de membrane apparaissant après la repolarisation cellulaire complète (CRANEFIELD, 1977). Elles peuvent déclencher une activité rythmique si leur amplitude est suffisante pour que le potentiel seuil d'activation du courant responsable de la phase de dépolarisation du potentiel d'action soit atteint (figure 4).

L'existence des DAD a été démontrée dans certaines structures cardiaques normales : le tissu musculaire des valves mitrales de singe (WIT et CRANEFIELD, 1976), le sinus coronaire de chien (WIT et CRANEFIELD, 1977), le myocarde auriculaire de lapin (SAITO et al., 1978). Depuis elles ont été mises en évidence durant l'intoxication digitalique où leur développement et leur potentialité arythmogène ont été largement explorés (DAVIS, 1973 ; FERRIER et al., 1973 ; HASHIMOTO et MOE, 1973 ; FERRIER, 1976 ; FERRIER, 1977 ; ROSEN et DANILO,

¹ La terminologie anglo-saxonne des post-dépolarisations retardées : DAD, sera utilisée dans la suite de l'exposé.

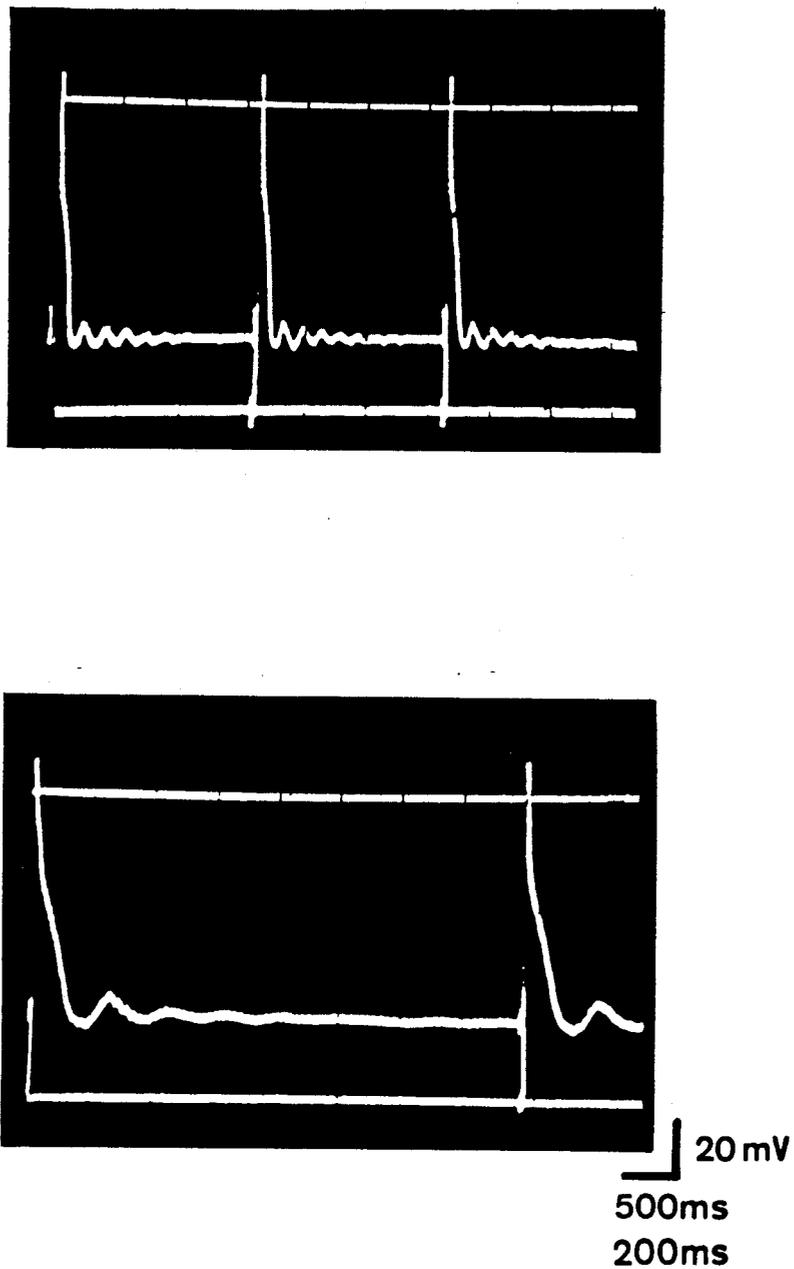


Figure 4 : Exemple de post-dépolarisation retardée (DAD), obtenue sur du myocarde de cobaye, stimulé à la période de 1600 ms, en présence de $1,28\mu\text{M}$ de digoxine (Selon ADAMANTIDIS et al., 1984).

1980). Les DAD ont également été mises en évidence dans du tissu myocardique prélevé au sein d'un infarctus expérimental (EL SHERIF et al., 1983),

L'amplitude des DAD et leur temps de couplage sont directement liés à la fréquence cardiaque ou de stimulation. Plus la fréquence cardiaque est rapide, plus l'amplitude des DAD est grande, plus le temps de couplage est court et plus facilement est atteint le potentiel seuil pour lequel une activité déclenchée est obtenue. Celle-ci peut être une dépolarisation unique ou multiple conduisant alors à une activité rythmique soutenue.

Les post-dépolarisations retardées sont fréquemment accompagnées de post-contractions (KASS et al., 1978 ; HOFFMAN et ROSEN, 1981). Elles sont généralement observées dans des conditions qui entraînent une élévation importante de la concentration intracellulaire en calcium, allant jusqu'à la surcharge calcique cellulaire (VASSALLE et MUGELLI, 1981). Cette élévation se rencontre, par exemple, dans l'intoxication digitalique ou dans l'ischémie myocardique du fait du dysfonctionnement et/ou du blocage de la Na/K ATPase. Ce blocage diminue l'extrusion active de sodium et conduit à une élévation de la concentration intracellulaire en sodium. L'échange Na-Ca tend à faire sortir le sodium en excès et par conséquent à faire entrer du calcium. Ceci s'accompagne de mouvements oscillants de Ca^{++} entre le myoplasme et le réticulum sarcoplasmique (FABIATO et FABIATO, 1977). Ces variations oscillantes de calcium entraînent des modifications des conductances membranaires, qui activent un courant entrant transitoire IT_i (LEDERER et TSIEN, 1976 ; KASS et al., 1978a et b ; CANEL et FEDRER, 1986).

Ce courant transitoire entrant (IT_i) est attribué à un courant dépendant de l'échange Na/Ca (NOBLE, 1986) et/ou à l'ouverture d'un canal ionique non sélectif aux cations, dépendant de la concentration interne en calcium, insensible à la température et dont l'intensité est indépendante du potentiel de membrane (COLQUHOUN et al., 1981 ; REUTER, 1984).

ACTIVITE DECLENCHEE PAR LES POST-DEPOLARISATIONS PRECOCES

Les post-dépolarisations précoces² : (EAD : early afterdepolarization) sont définies par CRANEFIELD (1977), comme étant des dépolarisations qui interrompent ou retardent la repolarisation du potentiel d'action. Elles peuvent se présenter comme un simple empâtement de la phase de repolarisation du potentiel d'action ou être d'amplitude suffisamment grande pour déclencher une activité rythmique soutenue (figure 5).

Ces post-dépolarisations précoces semblent spécifiques du tissu de Purkinje. Elles apparaissent sur des cellules normalement polarisées, dont le processus de repolarisation a été modifié. Elles ont été décrites sur des préparations cardiaques isolées, soumises à des conditions expérimentales variées : réduction de la fréquence de stimulation (TRAUTWEIN et al., 1954), diminution de la concentration extracellulaire en potassium (EISNER et al., 1977 ; EISNER et LEDERER, 1979 ; RODEN et IANSMITH, 1987), acidose et anoxie (CORABOEUF et BOSTEL, 1953 ; COULOMBE et al., 1985 ; ADAMANTIDIS et al., 1986), présence de chlorure de césium (BRACHMANN et al., 1983 ; DAMIANO et ROSEN, 1984), quinidine (RODEN et HOFFMAN, 1985 ; THOMPSON et al., 1987), N-acétyl procainamide (DANGMAN et HOFFMAN, 1987), sotalol (STRAUSS et al., 1970 ; BRACHMANN et al., 1985), Bay-K-8644 (JANUARY et al., 1988) et les catécholamines (HOFFMAN et CRANEFIELD, 1960 ; KUPPERSMITH, 1986).

La fréquence de stimulation semble être un facteur important dans la modulation de ces anomalies. Plus la fréquence est lente, plus l'amplitude de ces EAD est importante et plus la durée de la salve, si elle est déclenchée, est longue.

Les caractéristiques des EAD et leur capacité à induire des activités déclenchées dépendent du potentiel de membrane auquel elles apparaissent. L'exposition de chlorure de césium a permis d'étudier de façon plus détaillée les EAD (DAMIANO et ROSEN, 1984). Le césium allonge la durée des potentiels d'action par inhibition du courant K⁺ rectifiant dans le sens entrant (IK1) et permet de distinguer deux types d'EAD. Les EAD, qui apparaissent pour une gamme de potentiels de membrane de -3 à -30 mV, sont des oscillations du potentiel de membrane au niveau du plateau du potentiel d'action, elles n'entraînent pas

² La terminologie anglo-saxonne des post-dépolarisations précoces : EAD, sera utilisée dans la suite de l'exposé.

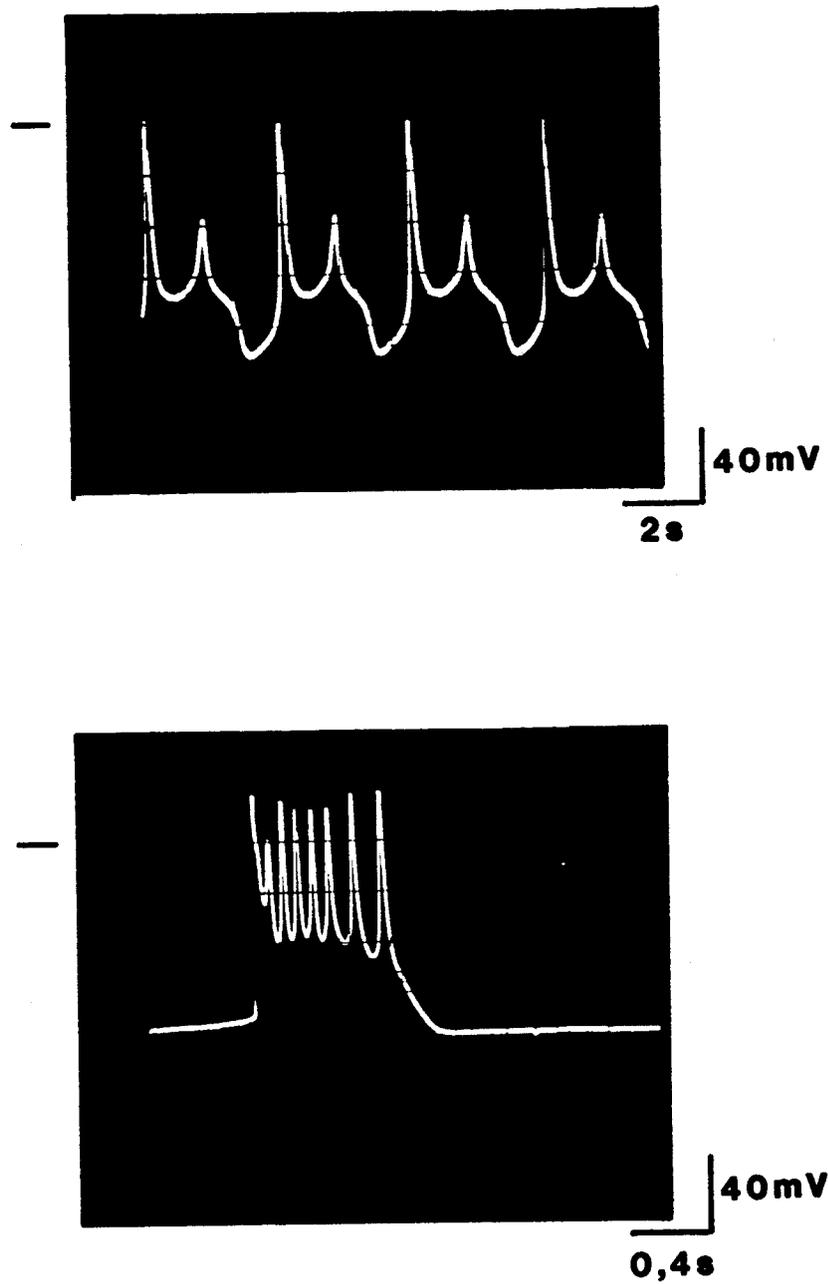


Figure 5 : Exemple de post-dépolarisations précoces (EAD), obtenues en présence de $3\mu\text{M}$ de quinidine (tracé du haut), sur une fibre de Purkinje de chien présentant un automatisme de type pacemaker et en présence de $3\mu\text{M}$ d'hydroquinidine (tracé du bas), sur une fibre de Purkinje de chien stimulée à la période de 10 secondes.

d'activité déclenchée. Par contre, les EAD qui apparaissent à des potentiels de membrane mieux polarisés (-50, -70 mV), sont des dépolarisations qui retardent la phase finale de repolarisation, elles entraînent une activité déclenchée. Donc lorsque les EAD se développent pour une gamme de potentiels où les canaux sodiques rapides sont partiellement réactivés, des potentiels d'action prématurés induits par ces post-dépolarisations précoces apparaissent et se propagent (COULOMBE et al., 1985).

Les mécanismes ioniques impliqués dans ce type d'arythmie sont encore incertains. Toutes les interventions expérimentales initiant les EAD favorisent l'allongement de la durée du plateau du potentiel d'action. Cet effet est provoqué soit par une augmentation des courants lents entrants Na^+ et Ca^{++} , soit par la diminution des courants sortants impliqués pendant la phase 3 du potentiel d'action. Différents courants sont impliqués dans l'apparition de cette anomalie :

- La diminution du courant K^+ rectifiant dans le sens entrant : IK_1 . La fibre de Purkinje présente une activité électrique stable pour deux niveaux de potentiels GADSBY et CRANFIEL (1977). L'un de ces niveaux de potentiel (-60 mV) se trouve dans la gamme où l'automaticité anormale et les EAD se produisent. A ce niveau de potentiel, le courant net est minimal. De ce fait, toutes les interventions qui réduisent la perméabilité potassique (comme le chlorure de césium ou la diminution de la $[\text{K}^+]_e$) vont avoir un effet maximal sur le courant net et sur la repolarisation (DAMIANO et ROSEN, 1984 ; COULOMBE et al., 1985).

- La diminution du courant I_{X_1} : c'est le mécanisme invoqué pour les substances médicamenteuses comme la quinidine et le N acetyl procaïnamide, qui produisent un second plateau. Des post-dépolarisations précoces initiant des potentiels d'action spontanés, isolés ou multiples, sont souvent déclenchés pendant ce second plateau (RODEN et HOFFMAN, 1985 ; DANGMAN et HOFFMAN, 1981).

L'activation de courants entrants dépolarisants peut favoriser la survenue des post-dépolarisations précoces dans une fibre de Purkinje présentant un plateau allongé (NATTEL et QUANTZ, 1988).

- L'activation du courant "Na⁺ window" est théoriquement possible car l'allongement de la phase 3 du potentiel d'action est suffisamment importante pour permettre la réactivation partielle du courant sodique. L'inhibition de ce courant par la TTX en abolissant les EAD constitue un argument en faveur de ce mécanisme (COULOMBE et al., 1985).

- Le courant calcique peut également être déterminant car il intervient dans la gamme des potentiels du plateau (NATTEL et QUANTZ, 1988). DANGMAN et MIURA (1987) ont montré que les EAD induites par 5 mM de Ba⁺⁺ étaient provoquées par l'activation d'un courant "window" à travers le canal calcique. En outre, des post-dépolarisations précoces ont pu être obtenues en présence du Bay K 8644, qui augmente le courant entrant lent calcique (JANUARY et al., 1988). Ces auteurs ont suggéré que le courant entrant transitoire I_{Ti}, activé par l'élévation de la [Ca⁺⁺]_i, puisse contribuer aux modifications du plateau du potentiel d'action, et favoriser les EAD.

Toutes les manoeuvres qui diminuent les courants entrants ou augmentent les courants sortants repolarisants, vont arrêter les activités rythmiques. Ainsi la simple élévation de la fréquence de stimulation est capable de supprimer les activités déclenchées, en accélérant la repolarisation du myocarde ventriculaire.

En clinique humaine, certaines arythmies fréquemment associées à une bradycardie présentant un aspect électrocardiographique particulier appelées torsades de pointes, ainsi que dans les arythmies associées à une prolongation de l'espace QT de l'électrocardiogramme (syndrome du QT long), ont été observées au cours du traitement de certains patients par des médicaments antiarythmiques comme la quinidine, le sotalol, l'amiodarone et le bépridil. Du fait de l'analogie existant entre la bradycardie et l'hypokaliémie, fréquemment trouvées dans ces situations et les facteurs favorisant le développement des EAD (basse fréquence, diminution de la concentration extracellulaire en potassium), de nombreux auteurs ont suggéré que les EAD puissent être impliquées dans le mécanisme responsable de ces troubles du rythme. Cette hypothèse est renforcée par des observations relevées *in vitro* :

L'injection de chlorure de césium chez le chien prolonge l'intervalle QT et entraîne, lorsque la fréquence cardiaque est ralentie, l'apparition de bigéminismes et de torsades de pointes (BRACHMAN et al., 1983, KUPPERSMITH et HOFF, 1985 ; LEVINE et al., 1985). Ces derniers auteurs ont réalisé, chez le chien anesthésié, l'exploration électrophysiologique des effets du césium, à l'aide d'électrodes à succion permettant l'enregistrement de potentiels d'action monophasiques identiques à ceux recueillis par la même technique *in vitro* à la face épocardique de préparations de myocarde. Ces post-dépolarisations précoces précèdent toujours les arythmies ventriculaires provoquées par l'injection de chlorure de césium. L'intervalle de couplage et l'amplitude des EAD sont superposables aux battements

ventriculaires anormaux. D'autre part les post-dépolarisations précoces et les arythmies ventriculaires sont abolies par l'élévation de la fréquence cardiaque.

Les déplétions potassiques sont observées chez des patients porteurs ou non d'une cardiopathie, par exemple lors de traitements durables aux diurétiques. Elles entraînent des troubles du rythme et de la conduction au niveau ventriculaire (des extrasystoles, des tachycardies ventriculaires ou des torsades de pointes) (FILLETTE et al., 1986). Elles sont fréquemment associées à une hypokaliémie et une hypomagnésémie qui sont susceptibles de majorer l'incidence des arythmies ventriculaires et/ou de la mort subite. En effet, l'hypomagnésémie favorise l'hyperexcitabilité ventriculaire et l'apparition de torsades de pointes, en particulier lorsqu'elle est associée à une hypokaliémie (RAMEE et al., 1985 ; FILLETTE et al., 1986). Le magnésium est un cofacteur indispensable de l'échange Na/K. A ce titre, il peut intervenir indirectement dans le potentiel d'action. Un déficit magnésien s'accompagne d'une inhibition de l'échange Na/K et donc d'une déperdition du potassium intracellulaire. Celle-ci ne peut pas être compensée par la simple recharge potassique tant que l'équilibre magnésien n'est pas lui-même restauré.

Cependant, indépendamment d'un traitement diurétique, l'hypokaliémie peut être le reflet d'un taux élevé de catécholamines (STRUTHERS et al., 1985 ; NORDREHAUG et al., 1985 ; HANNEDOUCHE et DELGADO, 1988).

MECANISME D'ACTION ET CLASSIFICATION DES ANTIARYTHMIQUES.

Le traitement des troubles du rythme peut être envisagé selon trois axes principaux :

- administration de substances (ou manoeuvres) diminuant ou annulant les facteurs déclenchants ou favorisants : oxygène, diurétiques, sels de potassium, suspension d'un traitement antiarythmique mal adapté, entraînement électrique, chirurgie...

- les substances agissant principalement par l'intermédiaire du système nerveux végétatif : atropine, β -bloquants, β -stimulants, digitaliques...

- les substances dont l'action essentielle consiste en l'altération des propriétés électrophysiologiques des cellules cardiaques : quinidine, disopyramide, lidocaïne, flécaïnide, amiodarone, vérapamil.... Ces substances constituent le groupe des ANTIARYTHMIQUES

Plusieurs classifications de ces médicaments ont été proposées dont la plus universellement acceptée est celle de VAUGHAN-WILLIAMS (1975). Elle est basée sur la principale propriété du médicament, établie in vitro, sur des préparations cardiaques isolées. Elle présente comme toute classification, des limites. D'une part, les propriétés non électrophysiologiques (l'action sur le système nerveux central et le système nerveux végétatif, l'inotropisme, la vaso-motricité par exemple), peuvent jouer un rôle parfois déterminant et ne sont pas prises en compte dans cette classification. D'autre part, les substances n'étant pas bio-transformées in vitro, il n'est pas possible de dépister les actions d'éventuels métabolites actifs.

ANTIARYTHMIQUES DE LA CLASSE 1

Trois subdivisions sont proposées, basées sur les effets de la substance sur la durée du potentiel d'action et de la période réfractaire : allongement (1A), raccourcissement (1B), absence de modification (1C). Par contre, ils possèdent en commun la propriété de bloquer les canaux sodiques et donc de diminuer le courant entrant rapide porté par les ions sodium (I_{Na}).

In vitro, les concentrations représentatives des taux plasmatiques efficaces entraînent un ralentissement de la vitesse maximale de dépolarisation (V_{max}), une réduction de l'amplitude du potentiel d'action (APA), sans modification du

potentiel de repos (E_r). Les antiarythmiques de cette classe dissocient le retour à l'excitabilité et le potentiel de membrane au repos, c'est-à-dire que la période réfractaire effective se termine pour des potentiels de membrane plus négatifs, conduisant à une augmentation du rapport PRE/durée du potentiel d'action, quels que soient les effets de cette substance sur la durée du potentiel d'action.

Les médicaments de la classe 1 allongent le délai nécessaire pour qu'un nombre suffisant de canaux sodiques soit de nouveau en conformation de repos. Selon WEIDMAN (1955), la relation entre le potentiel seuil d'activation et la V_{max} est déplacée vers les potentiels plus négatifs par les antiarythmiques de la classe 1, ce qui augmente la proportion de canaux dans la conformation inactivée. L'hyperpolarisation peut réduire cet effet soit en augmentant la vitesse de réactivation, soit en déplaçant les substances de leur site d'action. De ce fait, le nombre de canaux disponibles est diminué à tous les niveaux de la repolarisation.

Ces substances dépriment les automatismes et diminuent le seuil d'excitabilité des fibres de Purkinje par élévation du potentiel seuil.

Les activités de ces substances sont influencées de façon marquée par :

LE POTENTIEL DE MEMBRANE AU REPOS. La dépression de la V_{max} est d'autant plus importante que la membrane est faiblement polarisée, du fait par exemple, d'une élévation de la concentration extracellulaire en potassium observée dans les zones ischémiques. Cette influence peut conduire à l'inexcitabilité. Inversement l'hyperpolarisation diminue l'action de ces substances sur la V_{max} , ce qui explique que ces antiarythmiques se révèlent moins efficaces voire inefficaces en hypokaliémie.

LA FREQUENCE. L'élévation de la fréquence de stimulation accentue les effets des antiarythmiques de classe 1. Cette propriété a conduit les auteurs à dissocier deux types de bloc des canaux : un bloc tonique (ou bloc de repos) non relié à la fréquence et un bloc phasique ("use-dependent block" et bloc dépendant de la fréquence) (HONDEGHEM et KATZUNG, 1984) (figure 6).

LE BLOC TONIQUE

Les effets des anesthésiques locaux, des antiarythmiques de la classe 1 et de certains antagonistes du calcium, peuvent s'installer même en l'absence de toute activité, c'est-à-dire lorsque l'immense majorité des canaux sont en conformation dite de repos. Ceci implique que la substance a pu atteindre son site d'action alors que le canal était fermé. Les antiarythmiques de la classe 1 sont pour la plupart

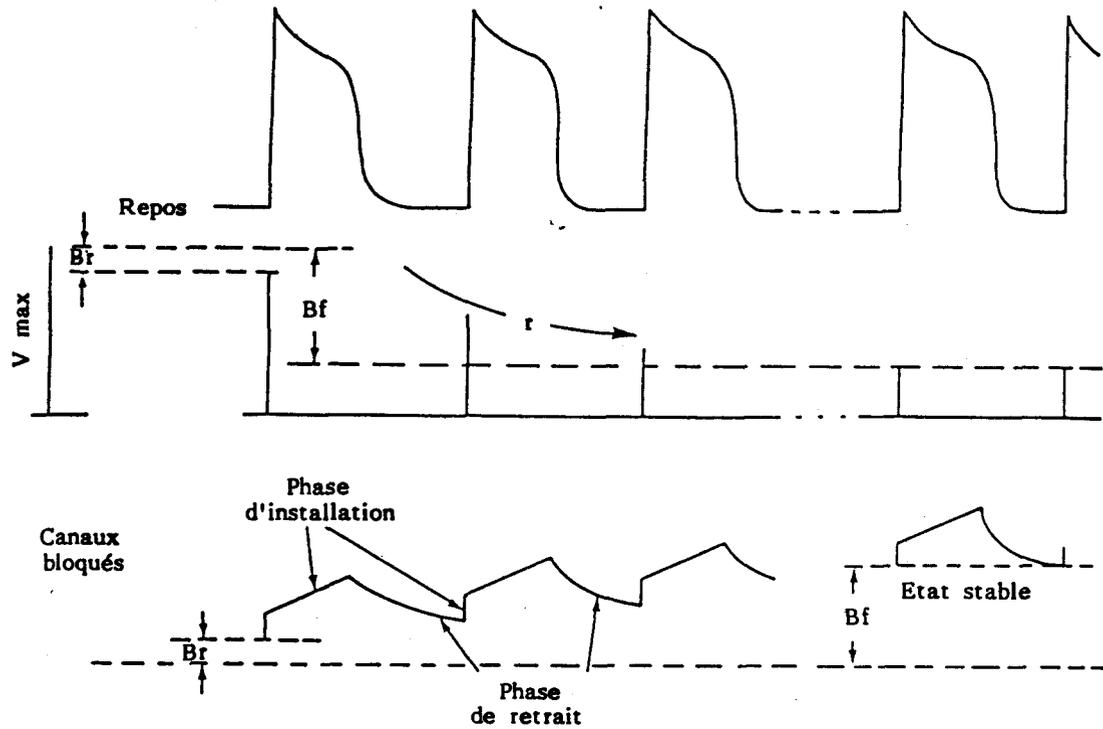


Figure 6: Analyse de l'inhibition tonique et phasique des canaux sodiques pendant le potentiel d'action. La vitesse d'installation du bloc phasique (Bf) est mesurée depuis le bloc de repos (ou bloc tonique (Br) jusqu'à l'état stable. Le tracé du bas représente la quantité de canaux bloqués pour chaque PA successif. Le médicament se lie au canal lorsque celui-ci est en conformation activé ou inactivé. La dissociation du complexe médicament-récepteur se produit pendant la diastole (lorsque les canaux sont en configuration de repos). (Selon COURTNEY, 1987).

amphiphiles (solubles à la fois dans l'eau et dans les lipides). Cette caractéristique leur permet de traverser la membrane lipidique et d'atteindre leur site de liaison (voie dite "non-spécifique"). L'hyperpolarisation membranaire (-100 mV) atténue ce bloc, alors que la dépolarisation (-70 mV) ou l'acidose le majore (COURTNEY, 1987).

LE BLOC PHASIQUE.

Quand la stimulation est rétablie après une période de repos, les effets dépresseurs sur la V_{max} se majorent de façon exponentielle pour atteindre ensuite un plateau (état stationnaire) dont le niveau dépend de la concentration étudiée et de la fréquence (HONDEGHEM et KATZUNG, 1977).

Différents modèles ont été proposés pour décrire l'interaction entre les canaux ioniques et les antiarythmiques sur la membrane cellulaire nerveuse et cardiaque. L'équation de HODGKIN et HUXLEY (1952) permet de modéliser le décours temporel et la dépendance vis-à-vis du potentiel de membrane ("voltage-dépendance") des modifications de la conductance sodique.

Elle suppose trois conformations du canal sodique :

- l'état de repos : dans cette conformation, la perméabilité aux ions sodium est faible, elle peut augmenter si la fibre est dépolarisée.
- l'état activé : la perméabilité aux ions sodium est élevée.
- l'état inactivé : la perméabilité aux ions sodium est faible, mais elle ne peut pas augmenter si la fibre est dépolarisée.

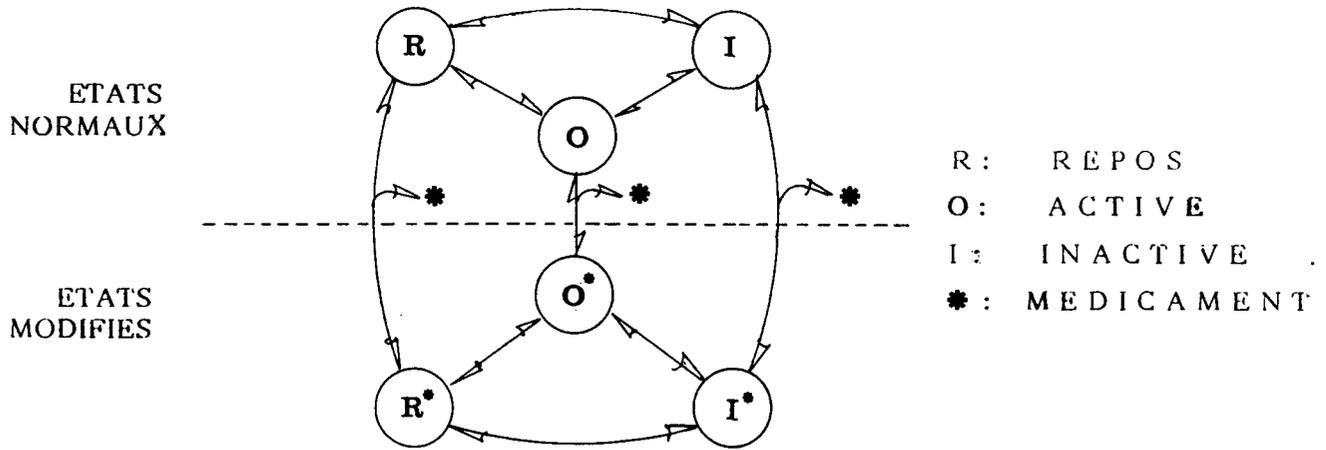
Ce qui conduit au système suivant :

repos activé inactivé

La proportion de canaux sodiques dans chacun des trois états dépend du potentiel de membrane et du temps pendant lequel un certain potentiel de membrane a été maintenu.

L'hypothèse du récepteur modulé de HILLE (1977) a été appliquée aux préparations cardiaques (HONDEGHEM et KATZUNG, 1977). Ces auteurs ont montré, à partir des observations et des travaux de STRICHATZ (1973) et de COURTNEY (1975), que les interactions des substances antiarythmiques avec le canal sodique cardiaque sont dépendantes du temps et du potentiel de membrane (figure 7). Leur modèle postule que :

HYPOTHESE DU RECEPTEUR MODULE



REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU MECANISME D'ACTION DES ANTIDYSRYTHMIQUES (HONDEGHEM & KATZUNG 1977)

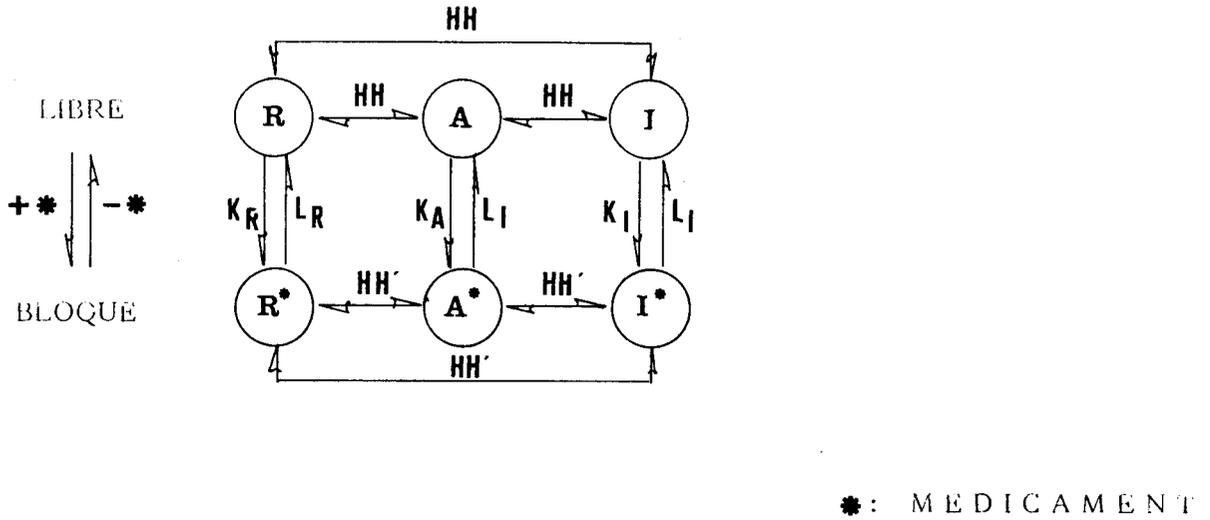


Figure 7: HYPOTHESE DU RECEPTEUR MODULE

- les substances antiarythmiques se lient à un site récepteur sur/ou à proximité du canal, qui peut être à l'état de repos (R), activé (A) ou inactivé (I) ;

- les constantes de vitesse d'association (k) et de dissociation (l) avec le canal dans chacun des trois états sont caractéristiques de chaque substance antiarythmique. L'affinité du récepteur pour la substance est modulée par l'état du canal et/ou le potentiel de membrane ;

- l'association de l'antiarythmique avec le récepteur du canal sodique suit la loi d'action de masse ;

- les canaux libres comme les canaux associés au médicament sont gouvernés par les cinétiques de type HODGKIN et HUXLEY ;

- les canaux associés au médicament se comportent comme si la "voltage-dépendance" de la composante d'inactivation h, donc sa réactivité, était déplacée vers les potentiels plus négatifs. Ceci explique que tous les antiarythmiques de cette classe augmentent le rapport PRE/durée du potentiel d'action, quelle que soit leur influence sur la durée du potentiel d'action.

- Les canaux liés aux médicaments ne conduisent pas les ions Na⁺ même s'ils sont activés.

Un autre modèle tente d'expliquer l'interaction antiarythmique-récepteur : c'est l'hypothèse du récepteur "protégé" (modèle de STARMER, GRANT et STRAUSS, 1984). Selon ces auteurs, les "portes" des canaux restreindraient l'accès de la substance à son site de fixation, ce site ayant une affinité constante. Lorsque les canaux ont leurs portes d'activation et d'inactivation ouvertes, les substances hydrophiles ont un accès facile au site de liaison. Par contre, lorsqu'elles sont fermées, le site de fixation est protégé. Ce modèle défendu par GRANT et al., (1984), n'a pas reçu de confirmations expérimentales suffisantes pour justifier son utilisation (DUCOURET, 1985). Il garde un intérêt théorique, mais le modèle de HONDEGHEM et KATZUNG (1977) est actuellement le seul largement utilisé et capable de rendre compte de l'ensemble des résultats expérimentaux.

Les médicaments antiarythmiques de la classe 1 possèdent généralement, une faible affinité pour les canaux en conformation de repos et une forte affinité pour les conformations activées et/ou inactivées. De ce fait, ils ne se fixent que lorsque le canal est "ouvert", ce qui explique la majoration des effets lorsque la préparation est stimulée ; c'est le phénomène appelé "use-dependent block".

Pour une fréquence de stimulation proche de la fréquence cardiaque normale (de 60 à 90 bpm), la cinétique d'installation du bloc phasique des antiarythmiques de la sous-classe 1B (lidocaïne, méxilétine, tocaïnide) est très rapide. L'état stationnaire est atteint dès le 2^{ème} ou 3^{ème} potentiel d'action. Elle est par contre très lente (25 à 60 potentiels d'action étant nécessaires) pour les antiarythmiques de la classe 1C (flécaïnide, encaïnide, propafénone). Les antiarythmiques de la sous-classe 1A présentent une cinétique d'installation de bloc intermédiaire.

A une concentration donnée d'antiarythmique, le délai nécessaire pour atteindre l'état stationnaire est d'autant plus court que la fréquence de stimulation est plus élevée, ce phénomène est appelé : "fréquence dépendance". Ceci s'explique par le passage plus fréquent des canaux dans la ou les configurations affines lorsque la fréquence est rapide.

La cinétique de retrait de l'effet est fonction de la rapidité avec laquelle le médicament quitte son site de fixation. Elle peut être évaluée en mesurant le temps de repos nécessaire pour que le paramètre représentatif de l'effet (par exemple la V_{max} du potentiel d'action) rejoigne sa valeur initiale, qui est la valeur contrôle diminuée du bloc tonique. Elle est de type exponentiel. Lorsqu'elle est très rapide, l'antiarythmique peut avoir quitté l'ensemble des canaux dans un temps inférieur à la diastole ; les effets ne seront pas apparents aux fréquences normales ou lentes et ne se manifesteront qu'en cas de battement prématuré : c'est le cas par exemple, de la lidocaïne. La cinétique de retrait du bloc phasique est ralentie en cas de dépolarisation membranaire qui conduit à une réactivation ralentie et incomplète des canaux sodiques.

Les propriétés décrites ci-dessus sont les propriétés communes à tous les antiarythmiques de la classe 1, qui peuvent présenter, en outre, d'autres propriétés : diminution de la conductance calcique (aprimidine), ralentissement du courant sortant repolarisant potassique (quinidine), effet alpha-bloquant (quinidine), effet vagolytique (disopyramide), effet bêta-bloquant (propafénone).

La plupart des antiarythmiques sont métabolisés dans l'organisme. Les métabolites peuvent être actifs, inactifs ou présenter des propriétés différentes de celles de la substance-mère et posséder une demi-vie d'élimination apparente différente.

ANTIARYTHMIQUES DE LA CLASSE II

Ce sont des médicaments qui bloquent l'activité β -adrénergique. L'hyperactivité β -adrénergique peut provoquer des arythmies, même chez le sujet normal. Les catécholamines agissent essentiellement en augmentant la conductance calcique. Elles majorent les automatismes normaux entraînant une tachycardie, l'apparition d'automatismes anormaux et des activités déclenchées. Toutes les substances douées de propriétés β -bloquantes, en diminuant ou en supprimant l'action des catécholamines, vont ralentir l'activité des pacemakers physiologiques et s'opposer aux troubles du rythme déclenchés ou favorisés par le système β -adrénergique (SINGH et JEWITT, 1974). Bien que certains β -bloquants aient également un effet anesthésique local direct, il est actuellement établi qu'aux concentrations thérapeutiques, ils agissent essentiellement sinon exclusivement par le blocage β -adrénergique (VAUGHAN-WILLIAMS, 1975).

ANTIARYTHMIQUES DE LA CLASSE III

Les médicaments de cette classe (amiodarone, sotalol, tosylate de brétylium) entraînent une prolongation homogène de la durée du potentiel d'action et de la période réfractaire effective. Le ou les mécanismes ioniques responsables de cet effet sont encore mal explicités. Contrairement aux antiarythmiques de la classe 1, les antiarythmiques de la classe 3 ne diminuent pas le nombre de canaux sodiques réactivés, mais retardent la réactivation du courant sodique qui dépend essentiellement du potentiel de membrane et du retour à l'excitabilité.

ANTIARYTHMIQUES DE LA CLASSE IV

Cette classe regroupe les antagonistes du calcium dont la propriété commune est d'inhiber le courant lent de calcium. Il s'agit d'une famille très disparate tant sur le plan chimique que sur le plan thérapeutique. Les antagonistes du calcium sont spécifiques, c'est-à-dire qu'ils sont capables de diminuer ce courant de 80 % avant d'interférer avec le canal sodique (FLECKENSTEIN, 1981). Certains d'entre eux comme le vérapamil et le diltiazem exercent in vivo un effet aussi puissant sur les cellules cardiaques que sur les fibres musculaires lisses vasculaires. D'autres, comme le groupe des dihydropyridines, dont le chef de file est la nifédipine, exercent une action prédominante sur les vaisseaux, puisque des concentrations 10 à 100 fois supérieures sont nécessaires pour obtenir des effets cardiaques. De ce fait, ils entraînent une vasodilatation qui les rangent parmi les

médicaments antihypertenseurs plutôt qu'antiarythmiques. Le bépridil possède une pharmacologie complexe déprimant à la fois la conductance calcique et la conductance sodique et prolongeant la repolarisation.

Ces substances suppriment les réponses lentes, sources d'automatismes anormaux (IMANISHI et SURAWICZ; 1975) et les phénomènes de réentrée (WITT et al., 1972).

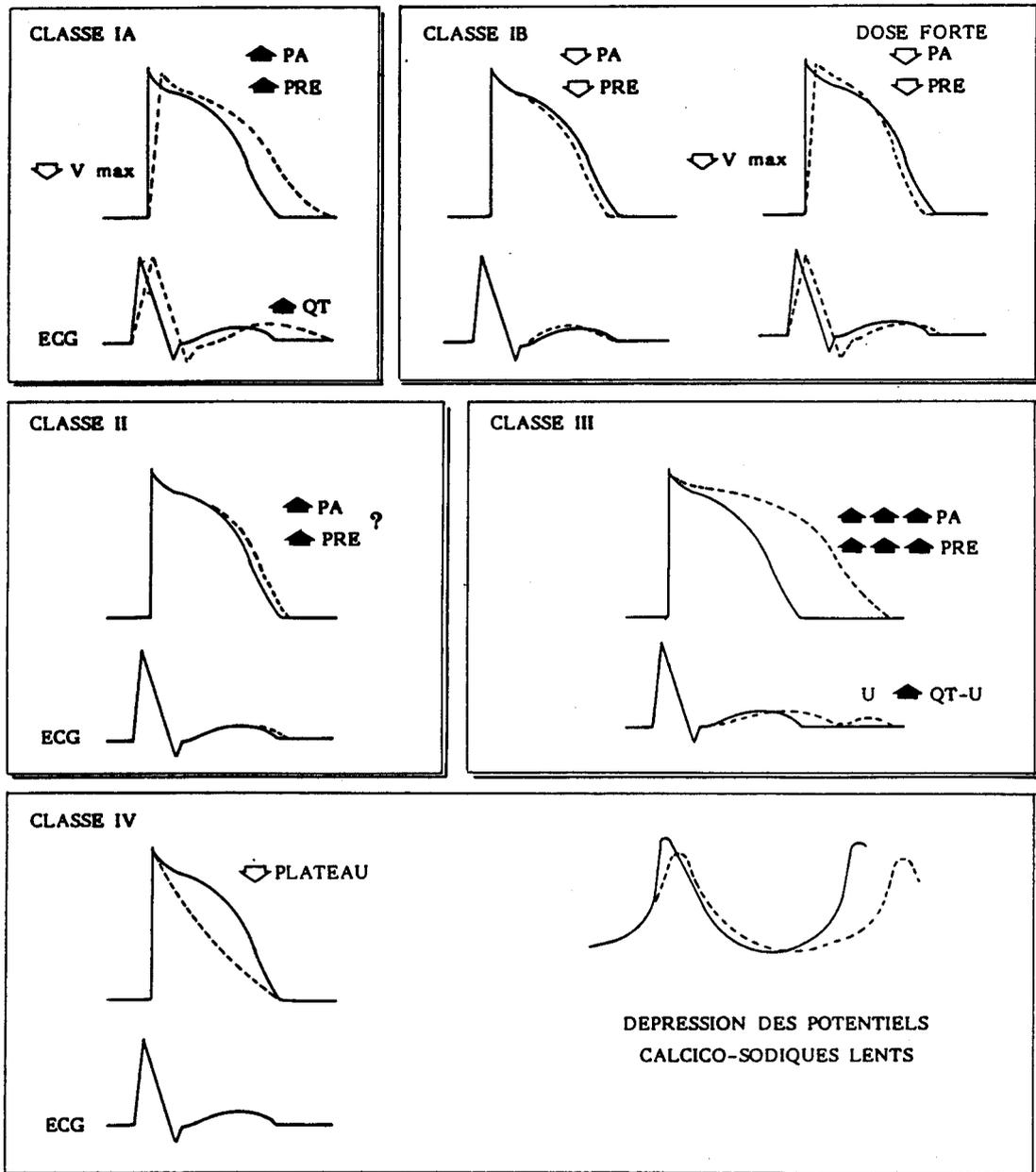


Figure 8 : Effets cellulaires et répercussion électrocardiographiques des quatre classes d'antiarythmiques.

LA QUINIDINE, L'HYDROQUINIDINE, L'HYDROXY 3S QUINIDINE ET L'HYDROXY 3S HYDROQUINIDINE (LNC 834).

LA QUINIDINE, chef de file du groupe IA de la classification de VAUGHAN-WILLIAMS, est encore aujourd'hui considérée comme l'antiarythmique de référence dans le traitement de nombreuses arythmies cardiaques. C'est un alcaloïde extrait de l'écorce de quinquina, dont la synthèse chimique est réalisée depuis de nombreuses années.

En se liant aux lipoprotéines membranaires de nombreux tissus excitables (CONN et LUCHI, 1964), la quinidine diminue pratiquement toutes les perméabilités passives d'où le terme de "stabilisant" de membrane qui a longtemps qualifié cette substance. D'autres substances présentant les mêmes propriétés ont reçu pour cette raison l'appellation de "quinidine-like".

Aux concentrations correspondant aux taux plasmatiques thérapeutiques, c'est-à-dire de 10 à 30 μM (WINKLE et al., 1975), la quinidine diminue la vitesse maximale de dépolarisation des potentiels d'action des fibres à réponse rapide (CHEN et al., 1975 ; DUCOURET, 1976 ; HONDEGHEM et KATZUNG, 1977 ; COLATSKY, 1982a ; WELD et al., 1982), sans modifier le potentiel diastolique (JOHNSON, 1956 ; VAUGHAN-WILLIAMS, 1958 ; HOFFMAN, 1958). La réduction de la V_{max} se fait selon deux mécanismes : une composante tonique de faible importance et une composante "use-dependent" (HONDEGHEM et KATZUNG, 1984). L'association de la quinidine au canal sodique se produit de manière prédominante pendant la phase rapide de dépolarisation du potentiel d'action (HONDEGHEM et KATZUNG, 1980). La quinidine bloque le canal à l'état activé et ralentit sa réactivation (HONDEGHEM et KATZUNG, 1977 ; COLATSKY, 1982a ; WELD et al., 1982 ; KODAMA et al., 1986). L'affinité de la quinidine pour les différentes conformations du canal sodique est par ordre décroissant:

activé > inactivé >> repos.

L'effet antiarythmique de la quinidine sur la conductance sodique dépend du potentiel de membrane (voltage-dépendance) et de la fréquence de stimulation (fréquence-dépendance) (CHEN et al., 1975 ; CHEN et GETTES, 1976 ; VARRO et al., 1987). Il est favorisé par la diminution du pH (NATTEL et al., 1981 ; GRANT et al.,

1982). Une inhibition des canaux à l'état d'inactivation lente, dépendante du temps et du potentiel de membrane a été rapportée, celle-ci se développant lors d'une dépolarisation prolongée (HONDEGHEM et MATSUBARA, 1988). La quinidine bloque également le courant Na^{++} -window (SALATA et WASSERSTROM, 1988). Elle élève le potentiel seuil des fibres de Purkinje, diminue l'excitabilité et ralentit la conduction (WIT et ROSEN, 1983).

L'inhibition du courant entrant lent par la quinidine a d'abord été démontrée sur le tissu auriculaire de grenouille (DUCOURET, 1976) et confirmée ultérieurement avec des concentrations élevées de quinidine sur les fibres de Purkinje (NAWRATH et ECKEL, 1979 ; NAWRATH, 1981). Cet effet contribue à l'action inotrope négative de la quinidine (HIRAOKA et al., 1986). La quinidine diminue le pic du courant entrant lent des fibres à réponse lente, augmente sa constante de temps d'inactivation et déplace la courbe d'inactivation vers des potentiels de membrane plus négatifs. Elle exerce un bloc tonique et un bloc dépendant de la fréquence sur ce courant lent entrant (NISHIMURA et al., 1988). Elle diminue la vitesse de conduction et augmente la période réfractaire du noeud sinusal (JAILLON et al., 1981) et du noeud auriculo-ventriculaire (NAWRATH et ECKEL, 1979).

La quinidine ralentit la phase finale de repolarisation, ce qui a pour effet d'augmenter la durée du potentiel d'action en fin de repolarisation. Ceci est la résultante de l'action dépressive sur les courants potassiques sortants : le courant retardé IX_1 dans les fibres de Purkinje (COLATSKY, 1982b), le courant IK dans le muscle ventriculaire (HIRAOKA et al., 1986) et les cellules du noeud auriculo-ventriculaire (NISHIMURA et al., 1988). La quinidine retarde l'activation de IK , sans modifier sa constante de temps d'activation, mais en favorisant un état du canal où l'ouverture ne se fait plus (RODEN et al., 1988). D'autres courants potassiques sont touchés par la quinidine : le courant sortant transitoire Ito (NAKAYAMA et FOZZARD, 1987 ; KAVANAGH et al., 1988) et le courant rectifiant dans le sens entrant IK_1 (COLATSKY, 1982b ; SALATA et WASSERSTROM, 1987). L'inhibition du courant IK_1 est "irréversible" et indépendante du potentiel et de la fréquence (SALATA et WASSERSTROM, 1987).

Une augmentation brutale de fréquence aggrave le ralentissement de la phase finale de repolarisation des fibres de Purkinje, alors que l'élévation soutenue de la fréquence l'atténue (NATTEL et ZENG, 1984). A faible fréquence, l'inhibition indépendante de la fréquence des courants sortants potassiques, responsable de l'allongement de la phase finale de repolarisation, prédomine, alors qu'aux

fréquences plus rapides, l'inhibition dépendante de la fréquence des courants entrants Na^+ et Ca^{++} va contrebalancer l'effet d'allongement des potentiels d'action (RODEN et HOFFMAN, 1985).

Cette augmentation de la durée du potentiel d'action est impliquée dans l'action antiarythmique de la quinidine, car elle participe avec le ralentissement de la réactivation des canaux sodiques (CHEN et al., 1975 ; HONDEGHEM et KATZUNG, 1980 ; ROSEN et WIT, 1983), à l'allongement de la période réfractaire et à l'élévation du rapport PRE/DPA (NATTEL et ZENG, 1984 ; VARRO et al., 1985 ; HIRAOKA et al., 1986).

La quinidine diminue la fréquence des automatismes anormaux survenant à des potentiels de membrane faibles (GRANT et KATZUNG, 1976).

L'HYDROQUINIDINE ou dihydro 10,11 quinidine, est elle aussi un alcaloïde naturel de structure quinoléique, isolé des écorces du quinquina et dont le sulfate est présent dans les préparations commerciales de quinidine à un taux maximal de 15 % selon les normes de la Pharmacopée Française et de 20 % selon les normes de la Pharmacopée Américaine (FLOUVAT et al., 1988). Depuis sa commercialisation dans les années 50 dans certains Pays européens, l'hydroquinidine, sous forme de chlorydrate, est utilisée en clinique comme analogue de la quinidine (THOMPSON et al., 1986).

Chez le chien anesthésié, la quinidine et l'hydroquinidine présentent à l'étage sinusal, auriculaire et sur le noeud auriculo-ventriculaire, des effets électrophysiologiques comparables :

- une bradycardie discrète,
- un allongement du temps de conduction intra-auriculaire et des périodes réfractaires atriales,
- un allongement modéré du temps de conduction auriculo-ventriculaire.

Par contre, au niveau ventriculaire, l'hydroquinidine présente un effet significativement plus important que la quinidine sur:

- l'allongement des temps de conduction intra-ventriculaire et dans le tissu His-Purkinje, ce qui se traduit par un allongement de la durée de l'intervalle QRS de l'électrocardiogramme

- l'allongement des périodes réfractaires ventriculaires.

De plus lorsque la relation "concentration-effet" de l'hydroquinidine est comparée à celle de la quinidine, une différence significative est observée sur les périodes réfractaires effective et fonctionnelle de l'oreillette, l'hydroquinidine se montrant plus puissante que la quinidine (BRUGADA et al., 1986)

Des études récentes ont comparé les effets électrophysiologiques et antiarythmiques de la quinidine et de l'hydroquinidine, sur différentes préparations cardiaques. Il y a peu de différence entre les effets électrophysiologiques respectifs de la quinidine et de l'hydroquinidine, néanmoins l'hydroquinidine semble légèrement plus efficace sur le courant sodique rapide (DAVY, 1989). Les effets sur la V_{max} des potentiels d'action du muscle ventriculaire et des fibres de Purkinje de chien, sont dose- et fréquence-dépendants, l'hydroquinidine allonge également le temps de conduction entre le Purkinje et le ventricule (HONG et al., 1987 ; THOMPSON et al., 1988). Les deux substances ralentissent les temps de conduction sino-auriculaire et intra-auriculaire chez le lapin et diminuent la V_{max} du noeud sinusal (LE HEUZEY et al., 1987).

L'allongement de la phase finale de repolarisation est retrouvé avec l'hydroquinidine sur les cellules myocardiques auriculaires et ventriculaires, il est absent sur la fibre de Purkinje (LE HEUZEY et al., 1987 ; HONG et al., 1987 ; THOMPSON et al., 1988 ; FAUTREZ et al., 1989).

METABOLITES DE LA QUINIDINE ET DE L'HYDROQUINIDINE

Les travaux de DRAYER et al. (1977), ont montré que la quinidine subit au niveau hépatique une métabolisation importante mettant en jeu des processus d'oxydation de plusieurs sites de la molécule. L'HYDROXY 3S QUINIDINE est le principal métabolite retrouvé dans le plasma. Ce métabolite est susceptible de contribuer à l'activité thérapeutique de la quinidine, de manière non négligeable d'autant plus qu'il est moins lié aux protéines plasmatiques que sa substance mère (DRAYER et al., 1978). WOODING-SCOTT et al. (1987) ont mesuré les concentrations totales et libres de quinidine et d'hydroxy 3S quinidine chez des patients recevant des doses thérapeutiques de quinidine. Ils ont montré que la concentration

d'hydroxy 3S quinidine non liée excède fréquemment celle de la quinidine, le rapport des concentrations respectives des formes non liées d'hydroxy 3S quinidine et de quinidine dépend de la clairance de la quinidine. Les variations interindividuelles du rapport sont très importantes, principalement chez les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale (DRAYER et al., 1978).

Des travaux récents ont montré que l'hydroxy 3S quinidine était pharmacologiquement active : elle prolonge de manière dose-dépendante l'intervalle QT de l'électrocardiogramme recueilli sur le coeur isolé de cobaye (UEMATSU et al., 1987) et supprime les arythmies de reperfusion obtenues sur coeur isolé de rat (VOZEH et al., 1987a). Chez le chien anesthésié, l'hydroxy 3S quinidine possède des propriétés électrophysiologiques comparables à celles de la quinidine : effet dépresseur sinusal, allongement du QRS et des périodes réfractaires auriculaires et ventriculaires. Chez l'homme, l'hydroxy 3S quinidine possède des effets pharmacologiques similaires à ceux de la quinidine, quoique l'allongement de l'intervalle QT trouvé soit moins important (VOZEH et al., 1987b).

L'HYDROXY 3S HYDROQUINIDINE est le principal métabolite de l'hydroquinidine (FLOUVAT, 1988). Chez le chien anesthésié, les propriétés électrophysiologiques cardiaques de l'hydroxy 3S hydroquinidine sont typiques des antiarythmiques de la classe 1A de la classification de VAUGHAN-WILLIAMS. L'hydroxy 3S hydroquinidine possède toutefois une activité significativement plus marquée que la quinidine sur les temps de conduction oreillette-His et les périodes réfractaires ventriculaires (JULLIARD, 1982). Chez le chien vigile, elle exerce des effets antiarythmiques sur les arythmies ventriculaires d'origine ischémique (FENARD et al., 1981). Chez le volontaire sain, cette substance augmente le rythme cardiaque, la durée du QRS et l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, les variations de ces trois paramètres sont significativement corrélées aux taux plasmatiques (LECOCQ et al., 1988).

Si les métabolites mono-oxydés de la quinidine et de l'hydroquinidine ont une action pharmacologique identique à celle de la quinidine et l'hydroquinidine, le fait que ces métabolites présentent une stabilité biologique accrue (peu de transformations au niveau hépatique) devrait diminuer considérablement les variations interindividuelles relevées avec la quinidine.

Nous avons donc étudié les propriétés électrophysiologiques des quatre substances : quinidine, hydroquinidine, hydroxy 3S quinidine et hydroxy 3S hydroquinidine (LNC 834), sur les potentiels d'action du muscle papillaire droit de cobaye. Nous avons comparé les effets de concentrations cumulatives de ces quatre substances sur les différents paramètres du potentiel d'action : potentiel de repos, amplitude, V_{max} , durées du potentiel d'action à différents niveaux de la repolarisation, période réfractaire. Nous avons ensuite évalué l'influence de la fréquence de stimulation et du potentiel de membrane sur la vitesse maximale de dépolarisation et les durées du potentiel d'action, aux concentrations qui diminuent la V_{max} de 30 à 40 % à la fréquence de 90 bpm.

La seconde partie de notre travail a consisté à mettre au point un modèle expérimental *in vitro* reproduisant les effets arythmogènes de la quinidine et de l'hydroquinidine sur des fibres de Purkinje (par ralentissement de la fréquence de stimulation et diminution de la concentration extracellulaire en potassium). Dans un second temps, à partir de ce modèle, les effets proarythmiques éventuels des métabolites mono-oxydés de la quinidine et de l'hydroquinidine ont été recherchés.

ETUDE DES EFFETS ANTIARYTHMIQUES DES QUATRE SUBSTANCES SUR LE MYOCARDE VENTRICULAIRE DE COBAYE

MATERIELS ET METHODES

Des cobayes de l'un ou l'autre sexe, d'un poids compris entre 350 et 400 grammes, sont assommés puis saignés. Le coeur est rapidement prélevé et plongé dans une solution de Tyrode oxygénée à saturation par du carbogène à 95 % O₂ et 5 % CO₂, à température ambiante. Un muscle papillaire du ventricule droit est alors disséqué avec soin en évitant tout étirement. La préparation est épinglée sur le fond d'une cuve expérimentale de 3 ml, alimentée à débit constant (3 ml / min) par une solution de Tyrode oxygénée (figure 8). Le pH de cette solution est ajusté à 7.35 ± 0.05 par de l'acide chlorhydrique. La température est maintenue constante grâce à un système thermostatique ($36,5 \pm 0,5$ °C).

La composition de la solution de Tyrode en mM est de :

- Na⁺ : 135
- K⁺ : 4
- Ca⁺⁺ : 1,8
- Mg⁺⁺ : 1
- H₂PO₄⁻ : 1,8
- HCO₃⁻ : 25
- Cl⁻ : 117,8
- glucose : 11

Les préparations sont stimulées électriquement sur le mode bipolaire par 2 électrodes de platine posées sur la surface de la préparation et reliées à un stimulateur JSI 0198. La durée de l'impulsion est de 1 à 5 ms, l'intensité choisie est le double de l'intensité du seuil d'excitation diastolique.

Les potentiels d'action (PA) sont enregistrés au moyen d'une microélectrode de verre étiré empli de KCl 3M. La résistance de pointe est de 10 à 15 mégohms. La microélectrode est reliée à un adaptateur d'impédance (WPI, modèle 750). L'électrode indifférente impolarisable constituée d'une interface Ag-AgCl, est reliée à la cuve d'expérimentation par un pont de KCl 3M/agar-agar. La sortie de l'adaptateur d'impédance est reliée à l'entrée d'un oscilloscope double trace

TEKTRONIX 5 111 et à un système informatique d'acquisition et de traitement à haute résolution, l'AQUITEC SK64 (MICROMED), dont la vitesse d'échantillonnage et de numérisation est de 10.000 points par seconde.

L'acquittec SK64 est constitué de 5 éléments :

- _ un processeur central,
- _ un étage d'acquisition,
- _ un clavier,
- _ un écran de visualisation,
- _ une imprimante.

Le processeur central dispose de 2 sorties de programme :

- _ un programme système qui définit le fonctionnement de base et gère les entrées et les sorties,
- _ un ou plusieurs programmes utilisateurs permettant le positionnement automatique ou manuel de pointeurs, qui définissent les calculs automatiques à opérer sur les potentiels d'action et pilotant l'édition des données (analogiques et numériques).

Cet appareil analyse les potentiels d'action de 10 en 10 % de la phase de dépolarisation et calcule à chacun de ces niveaux le potentiel de membrane, les vitesses et les durées de dépolarisation et de repolarisation.

Les paramètres du potentiel d'action relevés dans notre travail sont :

- le potentiel de repos (E_r) en mV
- l'amplitude du potentiel d'action (APA) en mV
- la vitesse maximale de dépolarisation (V_{max}) en V/s
- les durées du potentiel d'action mesurées:
 - à 30 % de la repolarisation (DPA30) en ms
 - à 50 % de la repolarisation (DPA50) en ms
 - à 90 % de la repolarisation (DPA90) en ms.

La période réfractaire (PRE) en ms est déterminée par la méthode du double stimulus : un stimulus prématuré (S2) est appliqué tous les huit stimuli de base (S1) avec un temps de couplage qui est progressivement diminué par pas de 1 ms. La période réfractaire est définie comme le plus petit intervalle S1-S2 donnant lieu à un potentiel d'action propagé.

PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Après une période de stabilisation de 60 minutes pendant laquelle la préparation est stimulée à la fréquence de 90 battements par minutes (bpm), trois protocoles différents sont appliqués pour l'évaluation des effets de chaque substance en fonction de la concentration, de la fréquence et du potentiel de membrane.

1 - INFLUENCE DE LA CONCENTRATION

Après la période de stabilisation, la stimulation est suspendue pendant 15 minutes, puis rétablie pendant les 15 minutes suivantes. La substance à étudier est alors superfusée à des concentrations appliquées de façon cumulative, pendant 30 minutes (15 minutes de repos, 15 minutes de stimulation à la fréquence de 90 bpm).

En l'absence de produit (situation contrôle) et pour chaque concentration, le premier et le dernier PA obtenus durant la période de stimulation sont enregistrés. La période réfractaire est déterminée pour chaque concentration à la fin de la période de stimulation. Le bloc de repos ou bloc tonique est évalué par la différence entre la V_{max} du premier PA de la période de stimulation en situation contrôle et en présence de la substance.

2 - INFLUENCE DE LA FREQUENCE DE STIMULATION.

Dans une autre série d'essais, les substances à étudier seront ajoutées à la superfusion, à une concentration diminuant la V_{max} de 30 à 40 % à la fréquence de 90 bpm.

La préparation est stimulée à la fréquence de base de 1 bpm pendant 15 minutes. A l'issue de cette période, les paramètres contrôles sont mesurés. Puis la substance est ajoutée à la solution de Tyrode, la fréquence de stimulation étant maintenue à 1 bpm pendant 30 minutes, à l'issue desquelles un PA est enregistré. Des études préliminaires ont montré qu'à cette fréquence de stimulation, la diminution de la V_{max} équivalait au bloc tonique évalué au cours de l'étude des effets des quatre substances en fonction de la concentration.

La fréquence est alors portée à 30 bpm jusqu'à l'obtention d'une valeur stable de V_{max} , qui est enregistrée de façon continue, permettant ainsi la détermination de la cinétique d'installation du bloc (figure 9). A l'état stable, les paramètres électrophysiologiques sont mesurés sur une moyenne de 3 PA et la période réfractaire est déterminée. Puis, la préparation est de nouveau stimulée à la

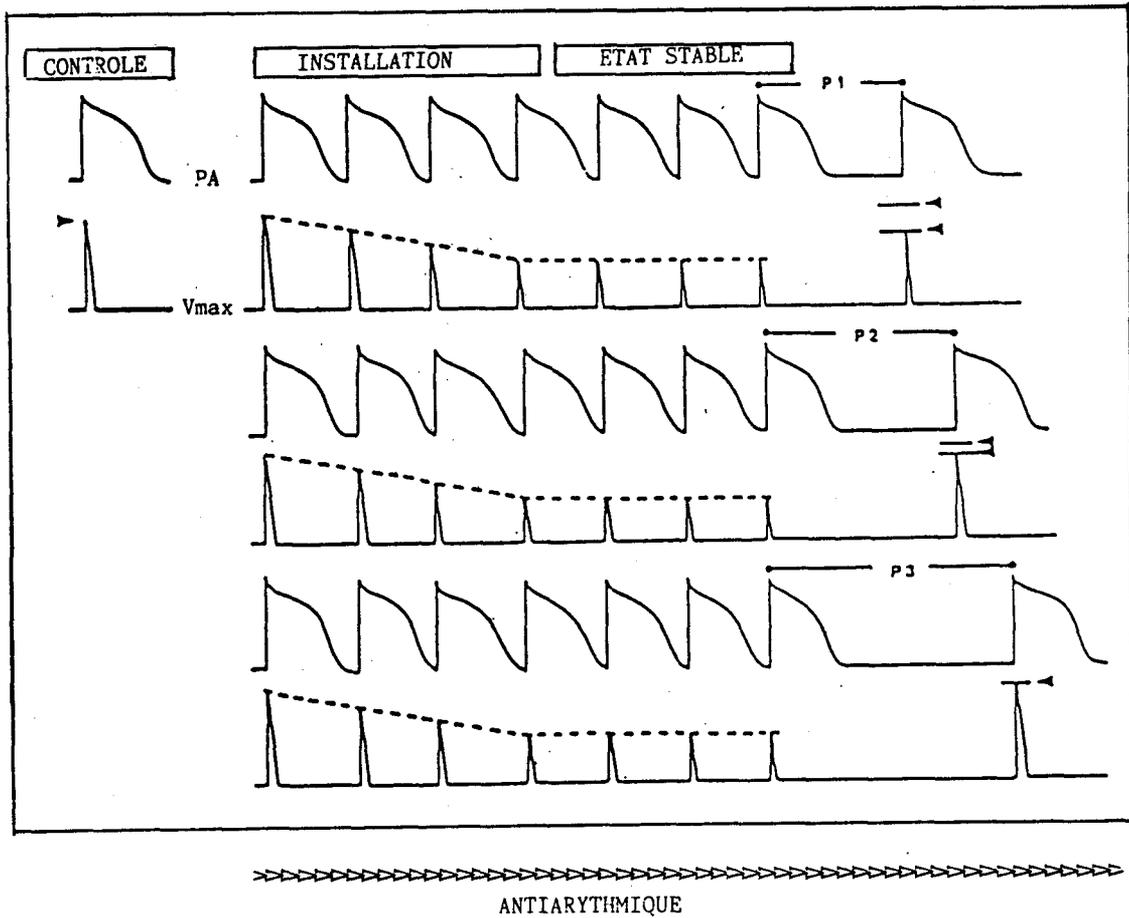
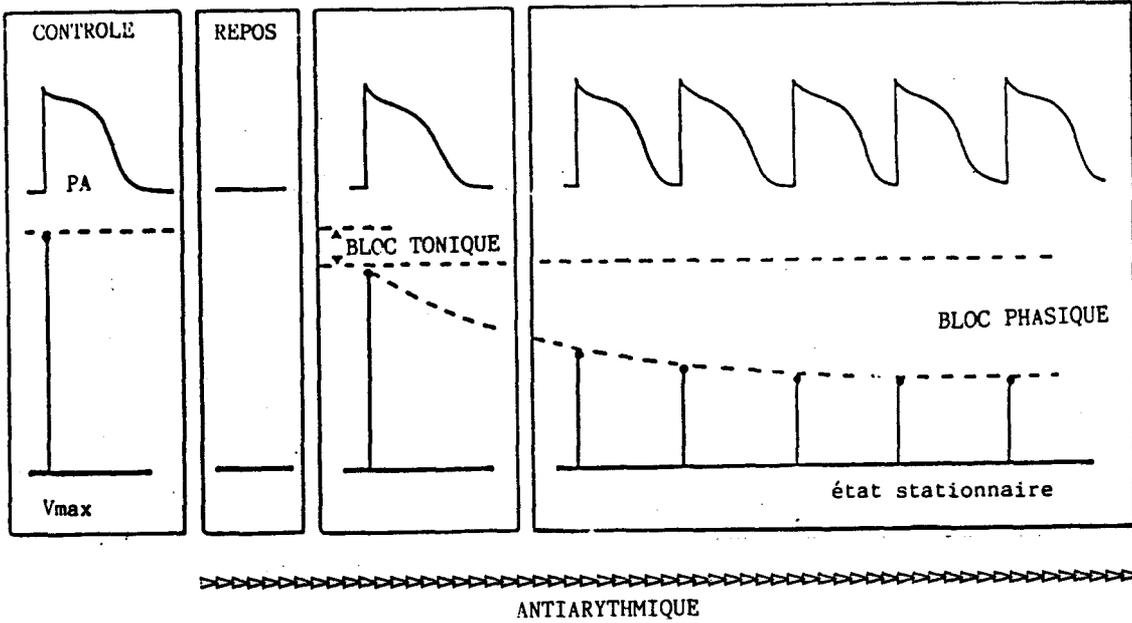


Figure 9 : ETUDE DE LA FREQUENCE DEPENDANCE D'UNE SUBSTANCE ANTIARYTHMIQUE
 tracé du haut : méthode d'étude de la cinétique d'installation du bloc phasique
 tracé du bas : méthode d'étude de la cinétique de retrait du bloc phasique

fréquence de 1 bpm pendant 15 minutes. Les fréquences de 60, 90, 120 et 180 bpm sont ensuite appliquées et leurs influences sur les effets sont évaluées selon le même protocole.

L'influence de la fréquence de stimulation est établie en comparant les valeurs obtenues pour chaque fréquence à celles obtenues à la fréquence de 1 bpm. L'effet du produit est analysé pour chaque fréquence, en comparaison avec le groupe contrôle.

La cinétique de retrait du bloc dépendant de la fréquence (figure 9) est étudiée de la façon suivante : la fréquence de stimulation est portée de 1 à 90 bpm jusqu'à l'obtention d'un état stable. La stimulation est alors interrompue et un extrastimulus est appliqué. Son temps de couplage est incrémenté jusqu'à ce que la V_{max} du PA extrasystolique ait rejoint la valeur de la V_{max} mesurée à la fréquence de 1 bpm.

La constante de temps d'installation est déterminée par la formule suivante :

$$V_{max \text{ test}} - V_{max \text{ st}} = 1 - e^{-t/\tau} (V_{max \text{ st}} - V_{max \text{ first}})$$

où $V_{max \text{ st}} = V_{max}$ mesurée à l'état stable

$V_{max \text{ first}} = V_{max}$ du 1er PA de la période de stimulation.

$\tau =$ constante de temps d'installation.

lorsque $t = \tau$

$$V_{max \text{ test}} = 0,63 (V_{max \text{ st}} - V_{max \text{ first}}) + V_{max \text{ st}}$$

3 - INFLUENCE DU POTENTIEL DE MEMBRANE

La préparation est stimulée à la fréquence de 90 bpm. La dépolarisation progressive du potentiel de membrane est réalisée par addition à la solution de Tyrode de concentrations croissantes de KCl, par paliers de 2 mM, jusqu'à l'obtention de l'inexcitabilité de la préparation qui est intervenue dans la majorité des cas pour une concentration de 16 mM de KCl.

Un PA est enregistré à l'état stable pour chaque niveau de potentiel de repos, c'est-à-dire pour chaque nouvelle concentration potassique. Ce protocole est appliqué en l'absence et en présence des quatre substances aux mêmes concentrations que celles utilisées pour l'étude de l'influence de la fréquence.

Les résultats, présentés sous forme de moyenne associée à leur erreur standart, sont reportés dans la partie annexe.

LES SUBSTANCES ETUDIEES.

Les substances pharmacologiques sont ajoutées à la solution de Tyrode. La quinidine et hydroquinidine nous ont été fournies gracieusement sous forme de chlorydrate par le Laboratoire Houdé. L'hydroxy 3S quinidine et le LNC 834 sont synthétisées par le Laboratoire Nativelle, qui les a mis à notre disposition sous formes de bi-sulfates. Les formules chimiques de ces substances sont représentées dans la figure 10.

Les quatre substances se présentent sous forme de poudre blanche, assez soluble dans le liquide de Tyrode pour la préparation extemporanée de solutions mères à la concentration de 1.10^{-3} M.

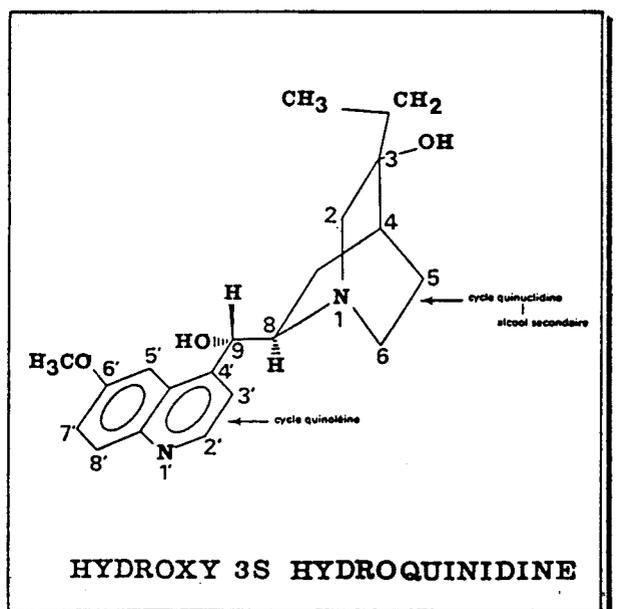
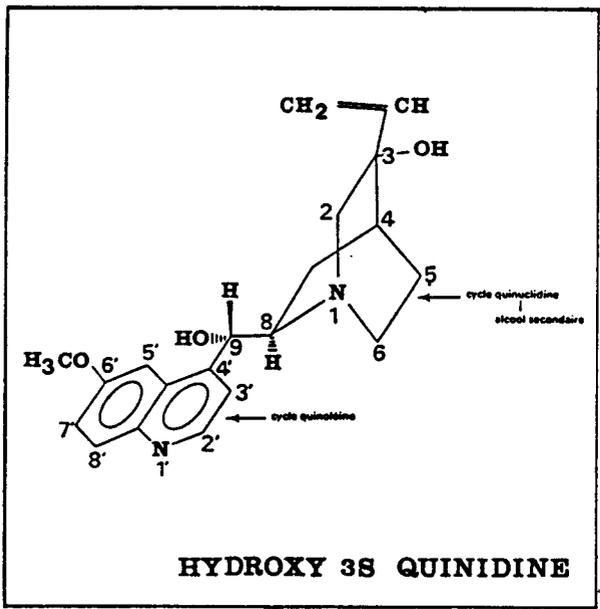
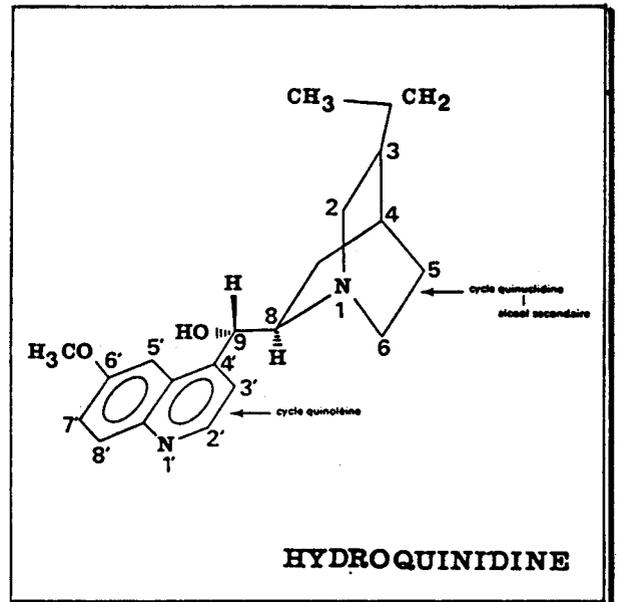
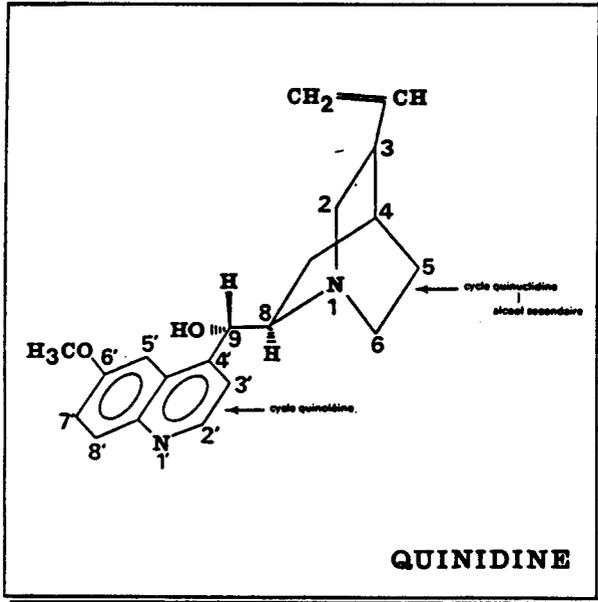


Figure 10 : FORMULE CHIMIQUE DES QUATRE SUBSTANCES ETUDIÉES

RESULTATS

1 - EFFETS DEPENDANTS DE LA CONCENTRATION A LA FREQUENCE DE 90 bpm

La quinidine, l'hydroquinidine et le LNC 834 ne modifient pas le potentiel de repos (tableau 1). La diminution de l'amplitude (tableau 2), dépendante de la concentration, ne devient significative que pour les plus fortes concentrations étudiées (30 μM et 50 μM pour la quinidine et l'hydroquinidine et 100 μM pour le LNC 834). En présence d'hydroxy 3S quinidine, une légère hyperpolarisation, mais significative, est observée aux concentrations de 5 à 50 μM . Cet effet est associé à une augmentation significative de l'amplitude du PA aux concentrations de 3 et 10 μM ($+3,4 \pm 1,1 \%$), puis ce paramètre décroît lorsque la concentration s'élève.

La vitesse maximale de dépolarisation est le paramètre le plus modifié par les substances (tableau 3), qui diminuent ce paramètre de façon concentration dépendante (figure 11). En présence de quinidine et d'hydroquinidine, l'effet est significatif dès la première concentration étudiée (1 μM). Les substances mères (quinidine et hydroquinidine) ont un effet plus puissant que leurs métabolites respectifs. Ainsi à la concentration de 50 μM , la diminution de la V_{max} est de $-45,9 \pm 1,6 \%$ avec la quinidine et de $-26,7 \pm 2,4 \%$ avec l'hydroxy 3S quinidine. Elle est de $-54,6 \pm 1,4 \%$ avec l'hydroquinidine et de $-32,3 \pm 1,9 \%$ avec le LNC 834.

Les concentrations provoquant une diminution de 30 % de la V_{max} , mesurées à partir des droites de régression sont rapportées pour chaque substance dans le tableau ci-après:

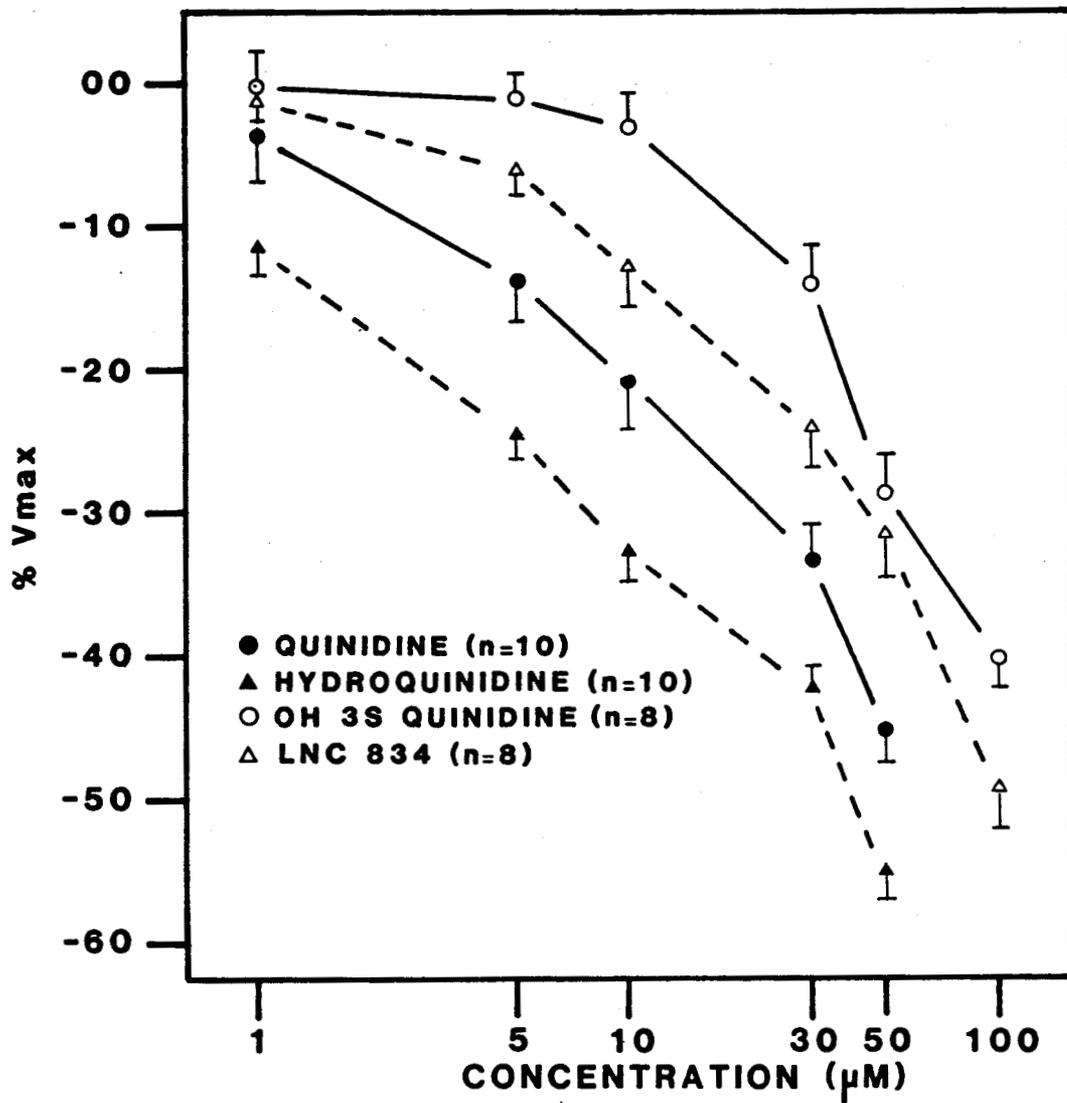


Figure 11 : Effet des concentrations cumulées de quinidine, d'hydroquinidine, d'hydroxy 3S quinidine et de LNC 834 sur la vitesse de dépolarisation des PA du muscle papillaire droit de cobaye, enregistrés à l'état stable, à la fréquence de 90 bpm.

quinidine	= 16,6 μ M	Y= -42,45 X - 74,03	r ² = 0,94
hydroquinidine	= 6,56 μ M	Y= -45,39 X - 98,85	r ² = 0,96
OH 3S quinidine	= 57,8 μ M	Y= -74,08 X - 178,46	r ² = 0,95
LNC 834	= 34,9 μ M	Y= -60,65 X - 143,17	r ² = 0,94

La quinidine et l'hydroquinidine exercent un effet ambivalent sur la durée du PA : un allongement de la durée suivi d'un raccourcissement (tableaux 4, 5 et 6). L'allongement est observé aux faibles concentrations (1 à 10 μ M) (figure 12). Sous l'influence de la quinidine et de l'hydroquinidine, cette action se marque plus particulièrement à la fin de repolarisation ($+15,6 \pm 1,8$ % en présence de 10 μ M de quinidine et $+14,6 \pm 1,4$ % en présence de 10 μ M d'hydroquinidine). L'allongement au niveau du plateau est moins important avec la quinidine ($+7,3 \pm 1,5$ % à 10 μ M), et déjà annulé avec l'hydroquinidine ($-0,6 \pm 2,6$ % à la concentration de 10 μ M). L'élévation de la concentration (10 à 50 μ M) inverse ces effets, gommant l'allongement (l'augmentation de la DPA₉₀ n'est plus que de $+6,0 \pm 1,7$ % en présence de quinidine 50 μ M) et conduisant à un raccourcissement des DPA₃₀ et DPA₅₀ par rapport aux valeurs contrôles (la diminution de la DPA₃₀ est de $-6,1 \pm 1,9$ % avec la quinidine 50 μ M). La décroissance du plateau est observée en présence d'hydroquinidine dès la concentration de 5 μ M, elle est plus marquée que sous quinidine (la diminution de la DPA₃₀ est de $-15,6 \pm 3,3$ % à la concentration de 50 μ M).

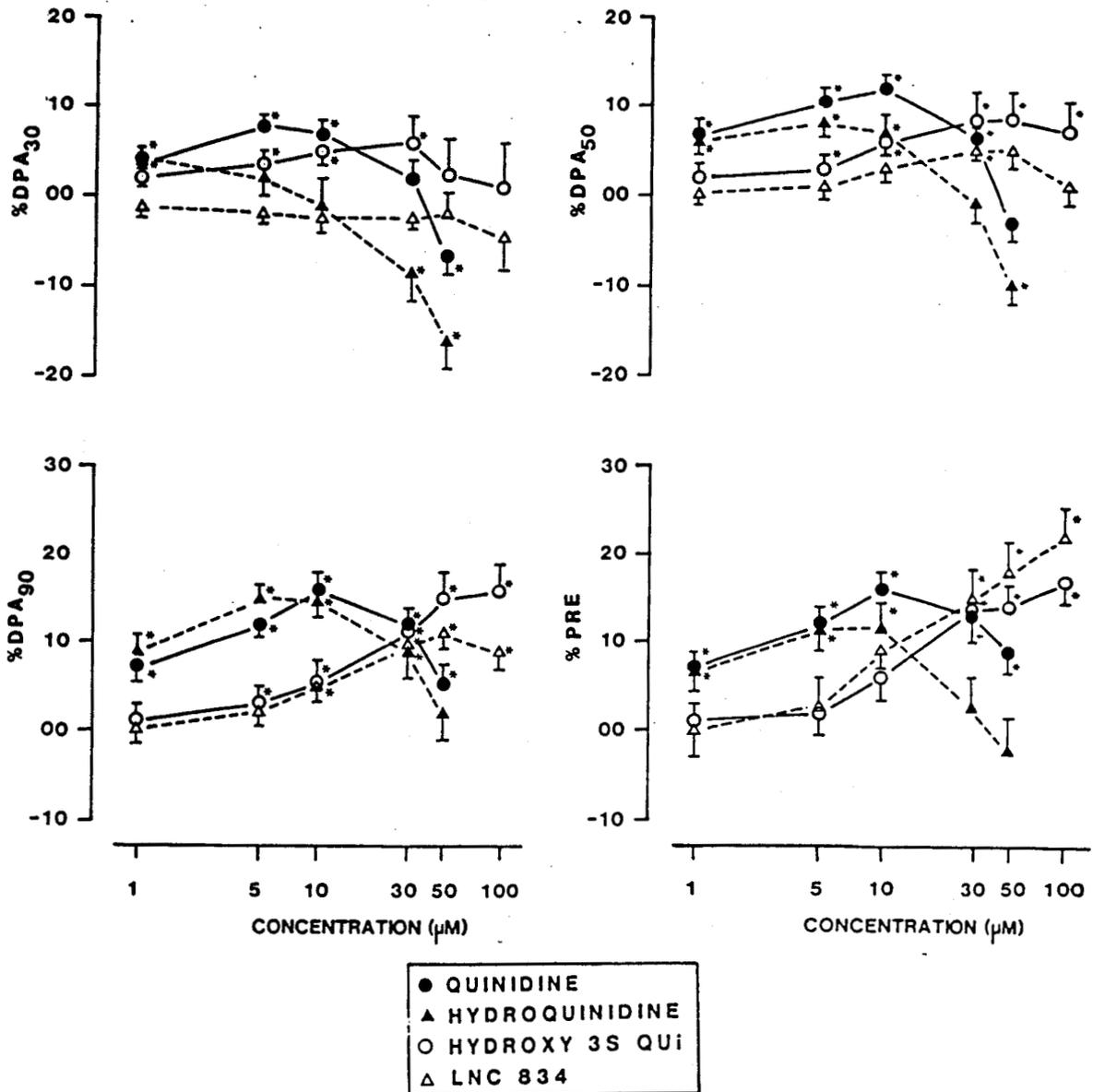


Figure 12 : Effet des concentrations cumulées de quinidine, d'hydroquinidine, d'hydroxy 3S quinidine et de LNC 834, sur la durée du PA mesurée à 30 % (DPA₃₀), 50 % (DPA₅₀) et 90 % (DPA₉₀) de la repolarisation et sur la période réfractaire effective (PRE) des PA du muscle papillaire droit de cobaye, enregistrés à l'état stable, à la fréquence de 90 bpm.

Dans la gamme des concentrations étudiées (de 1 à 100 μM), les métabolites de la quinidine et de l'hydroquinidine allongent la durée du potentiel d'action de façon concentration dépendante. L'hydroxy 3S quinidine augmente la durée du PA à tous les niveaux de la repolarisation, cet effet étant plus important en fin de repolarisation qu'au niveau du plateau. A la concentration de 50 μM l'augmentation de la DPA₃₀ est de $+4,7 \pm 3,9 \%$, alors que celle de la DPA₉₀ est de $+15,8 \pm 4,0 \%$. Le LNC 834 ne modifie pas la DPA₃₀ et n'allonge la DPA₅₀ qu'à 30 et 50 μM . Par contre, l'allongement de la DPA₉₀ est d'autant plus important que la concentration est plus élevée, l'augmentation de la DPA₉₀ est de $+9,7 \pm 1,1 \%$ à la concentration de 50 μM .

Quelle que soit la substance étudiée, la période réfractaire (tableau 7) suit l'évolution de la DPA₉₀. De ce fait, à cette fréquence de stimulation (90 bpm), il n'y a pas de modifications significatives du rapport PRE/DPA₉₀ avec l'élévation de la concentration.

2- BLOC TONIQUE OU BLOC DE REPOS. (Tableau 8)

Il est déterminé, après une période de repos de 15 minutes, par la mesure de la V_{max} du premier PA initié par une stimulation, en l'absence et en présence de l'une ou l'autre substance.

Un bloc tonique significatif est observé avec les quatre substances, aux plus fortes concentrations étudiées (figure 13). Cependant, s'il est nettement dépendant de la concentration en présence de quinidine, atteignant -20 % à la concentration de 50 μM , il est peu marqué aussi bien pour l'hydroquinidine que pour le LNC 834 (la diminution est en présence de ces deux substances de -7 % à la concentration de 50 μM). En présence d'hydroxy 3S quinidine, une augmentation modérée de la V_{max} aux concentrations de 1 à 10 μM est observée, puis elle décroît, et fait place à un bloc tonique à la concentration de 100 μM .

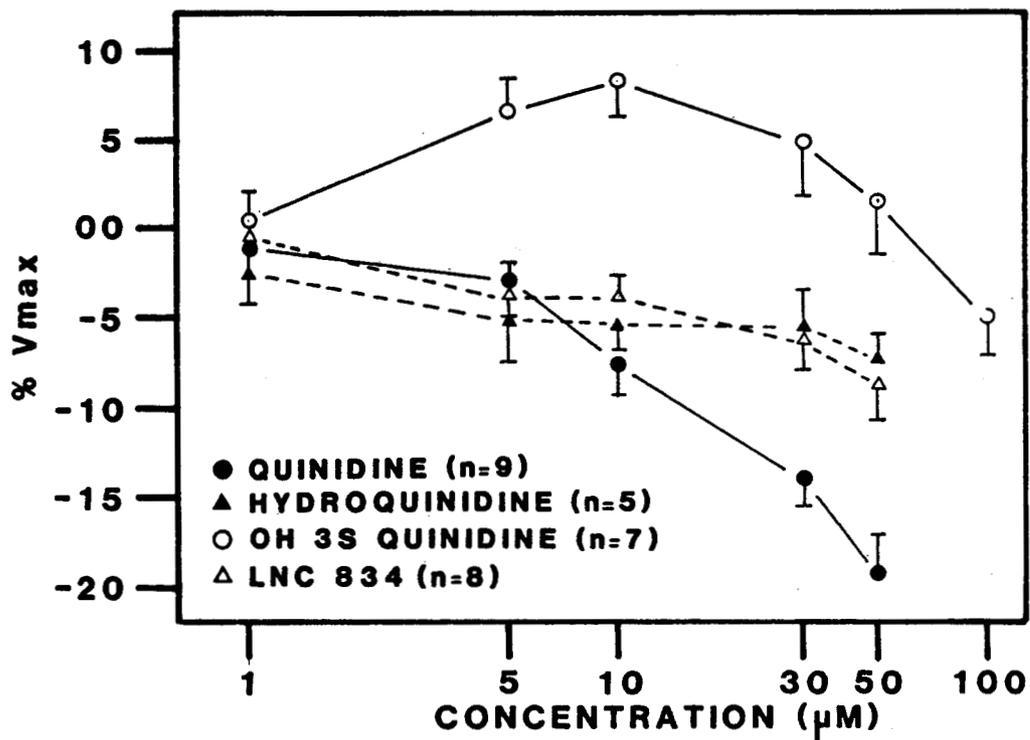


Figure 13: BLOC TONIQUE.

Effet des concentrations cumulées de quinidine, d'hydroquinidine, d'hydroxy 3S quinidine et de LNC 834 sur la vitesse de dépolarisation des PA du muscle papillaire droit de cobaye, après une période de repos de 15 minutes

3 - INFLUENCE DE LA FREQUENCE DE STIMULATION.

La quinidine et l'hydroquinidine ont été étudiées à la concentration de 30 μM , le LNC 834 et l'hydroxy 3S quinidine à la concentration de 50 μM , c'est-à-dire aux concentrations diminuant de 30 à 40 % la V_{max} du potentiel d'action à la fréquence de 90 bpm.

- INFLUENCE DE LA FREQUENCE DE STIMULATION SUR L'EVOLUTION DU POTENTIEL DE REPOS ET DE L'AMPLITUDE DU POTENTIEL D'ACTION.

Les résultats obtenus en présence des quatre substances sur l'évolution du potentiel de repos, de l'amplitude du PA en fonction de la fréquence de stimulation sont rapportés respectivement dans les tableaux 9 et 10.

A la fréquence de 1 bpm, la quinidine, l'hydroquinidine et le LNC 834 ne modifient pas le potentiel de repos. En présence d'hydroxy 3S quinidine, une légère hyperpolarisation est observée ($E_r = -88,1 \pm 0,7$ mV en situation contrôle versus $-90,7 \pm 0,7$ mV sous hydroxy 3S quinidine).

Avec l'élévation de la fréquence de stimulation, une légère dépolarisation est observée en situation contrôle ($-4,6 \pm 1,1$ % à la fréquence de 180 bpm). Cette dépolarisation est également retrouvée en présence des quatre substances. L'hyperpolarisation significative, observée à la fréquence de 1 bpm, en présence d'hydroxy 3S quinidine, disparaît avec l'élévation de la fréquence.

Les quatre substances ne modifient pas l'amplitude du PA à la fréquence de 1 bpm. Avec l'élévation de la fréquence, l'amplitude du PA diminue ; cet effet est significativement plus marqué aux fréquences rapides avec les quatre substances qu'en situation contrôle.

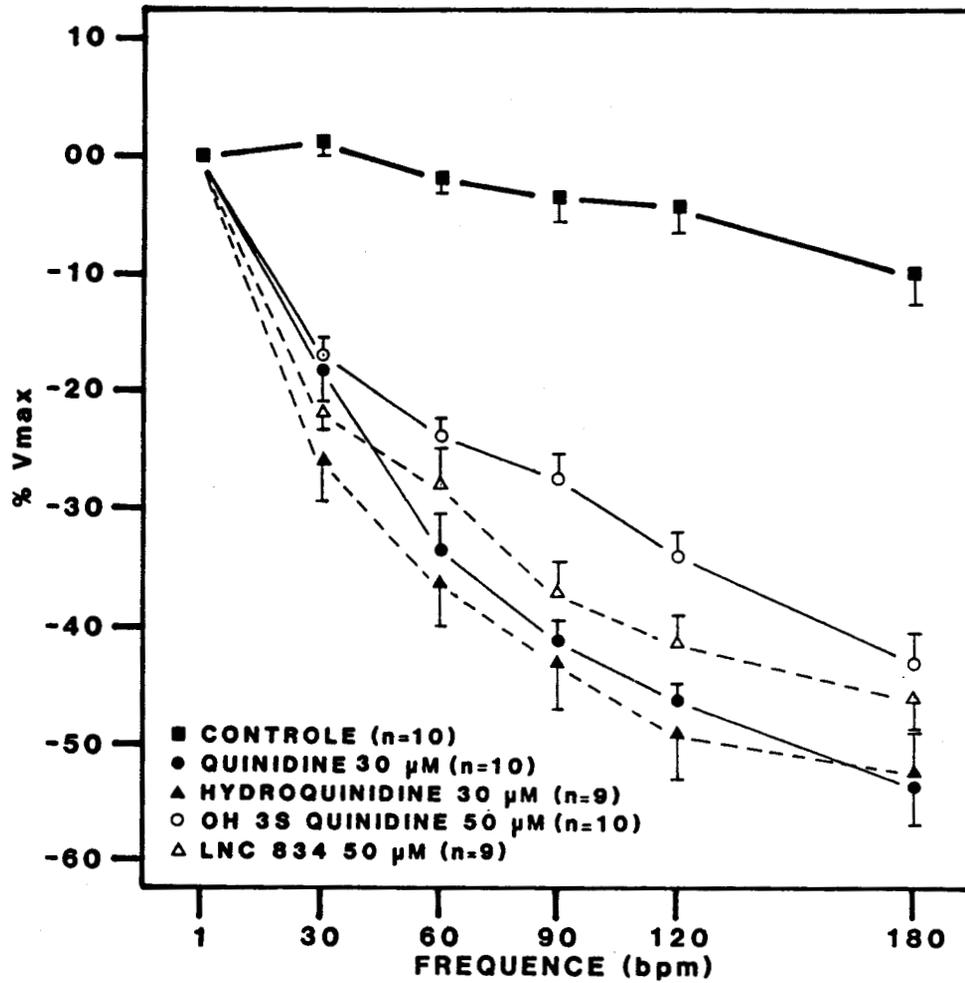


Figure 14 : BLOC PHASIQUE.

Influence de la fréquence de stimulation sur la V_{max} des PA du muscle papillaire droit de cobaye, en situation contrôle et en présence de quinidine $30\mu\text{M}$, d'hydroquinidine $30\mu\text{M}$, d'hydroxy 3S quinidine $50\mu\text{M}$ et de LNC 834 $50\mu\text{M}$. La V_{max} est exprimée en % de la valeur obtenue à la fréquence de 1 bpm.

**- INFLUENCE DE LA FREQUENCE DE STIMULATION SUR
L'EVOLUTION DE LA Vmax. (tableau 11)**

Le bloc tonique observé précédemment, est retrouvé pour les quatre substances, lorsque les préparations sont stimulées à la fréquence de 1 bpm.

En l'absence de médicament (figure 14), la diminution de la Vmax dépendant de la fréquence de stimulation, n'est significative qu'à la fréquence de 180 bpm. Par contre, aussi bien en présence des substances mères que des métabolites, la dépression de la Vmax est significative dès la fréquence de 30 bpm et majorée avec l'élévation de la fréquence. L'effet de l'hydroxy 3S quinidine est d'autant moins marqué que la fréquence augmente.

La cinétique d'installation du bloc dépendant de la fréquence de stimulation, sous l'influence des quatre substances, est évaluée par la diminution de la Vmax dépendant de la fréquence, mesurée PA par PA jusqu'à l'établissement de l'état stable. Un exemple d'enregistrement en situation contrôle et en présence de LNC 834 est donné dans la figure 15. La figure 16 résume graphiquement l'ensemble des résultats obtenus.

Les constantes de temps, mesurées pour les fréquences de stimulation de 90 et 180 bpm, sont données dans le tableau ci-dessous:

	90 bpm	180 bpm
quinidine 30 μ M	1,33 \pm 0,2 s	0,83 \pm 0,1 s
hydroquinidine 30 μ M	2,36 \pm 0,2 s	1,58 \pm 0,2 s
OH 3S quinidine 50 μ M	3,17 \pm 0,5 s	1,78 \pm 0,4 s
LNC 834 50 μ M	3,20 \pm 0,2 s	1,16 \pm 0,1 s

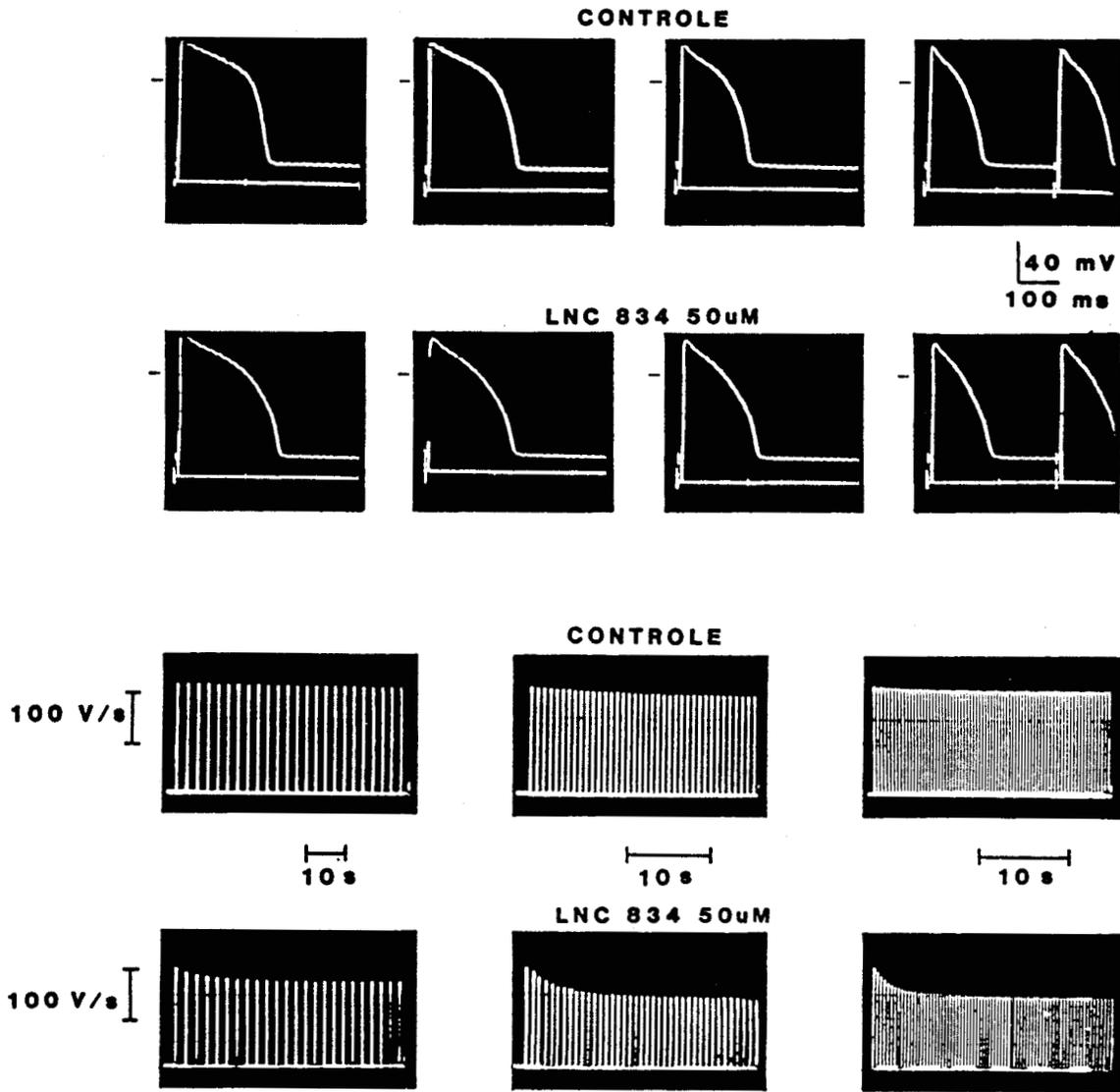


Figure 15 : INFLUENCE DE LA FREQUENCE DE STIMULATION.

Tracé du haut : Influence de la fréquence de stimulation sur le PA du muscle papillaire droit de cobaye, en situation contrôle et en présence de 50µM de LNC 834.

Tracé du bas : Influence de la fréquence de stimulation sur la Vmax du PA, en situation contrôle et en présence de 50µM de LNC 834.

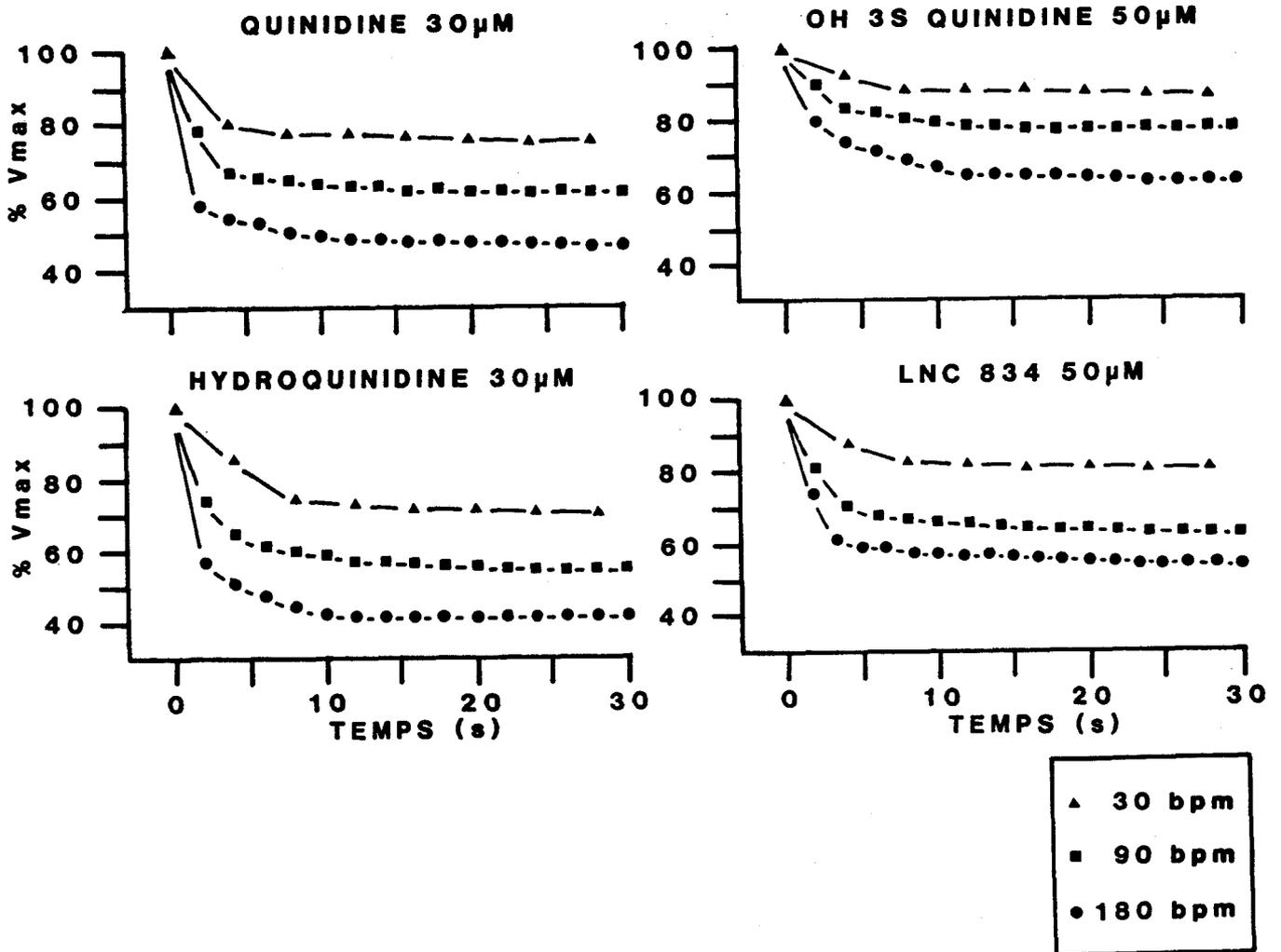


Figure 16: Cinétique d'installation de la dépression de la Vmax du PA du muscle papillaire droit de cobaye, aux fréquences de 30, 90 et 180 bpm, en présence de 30 μ M de quinidine, de 30 μ M d'hydroquinidine, de 50 μ M d'hydroxy 3S quinidine et de 50 μ M de LNC 834.

Les cinétiques d'installation en présence des quatre substances sont d'autant plus rapides que la fréquence de stimulation est grande. Elles sont plus lentes pour les métabolites que pour les substances mères, à la fréquence de 90 bpm.

Les cinétiques de retrait du bloc dépendant de la fréquence de stimulation en présence des quatre substances sont représentées dans la figure 17. Les courbes reliant la V_{max} du PA à l'intervalle de couplage de l'extrasystole, sont de forme exponentielle.

Les constantes de temps de retrait à la fréquence de 90 bpm figurent dans le tableau suivant :

quinidine 30 μ M	9,1 \pm 1,9 s
hydroquinidine 30 μ M	12,0 \pm 1,6 s
OH 3S quinidine 50 μ M	24,3 \pm 2,5 s
LNC 834 50 μ M	37,5 \pm 3,6 s

L'hydroxy 3S quinidine et le LNC 834 ont une constante de temps significativement plus longue que celle obtenue en présence de leurs substances mères respectives (quinidine et hydroquinidine).

**- INFLUENCE DE LA FREQUENCE DE STIMULATION SUR
L'EVOLUTION DES DUREES DU POTENTIEL D'ACTION.
(tableaux 12, 13 et 14)**

L'évolution de la durée du PA avec l'élévation de la fréquence de stimulation, en situation contrôle est représentée figure 18. La diminution de la durée du PA est d'autant plus importante que la fréquence de stimulation est rapide.

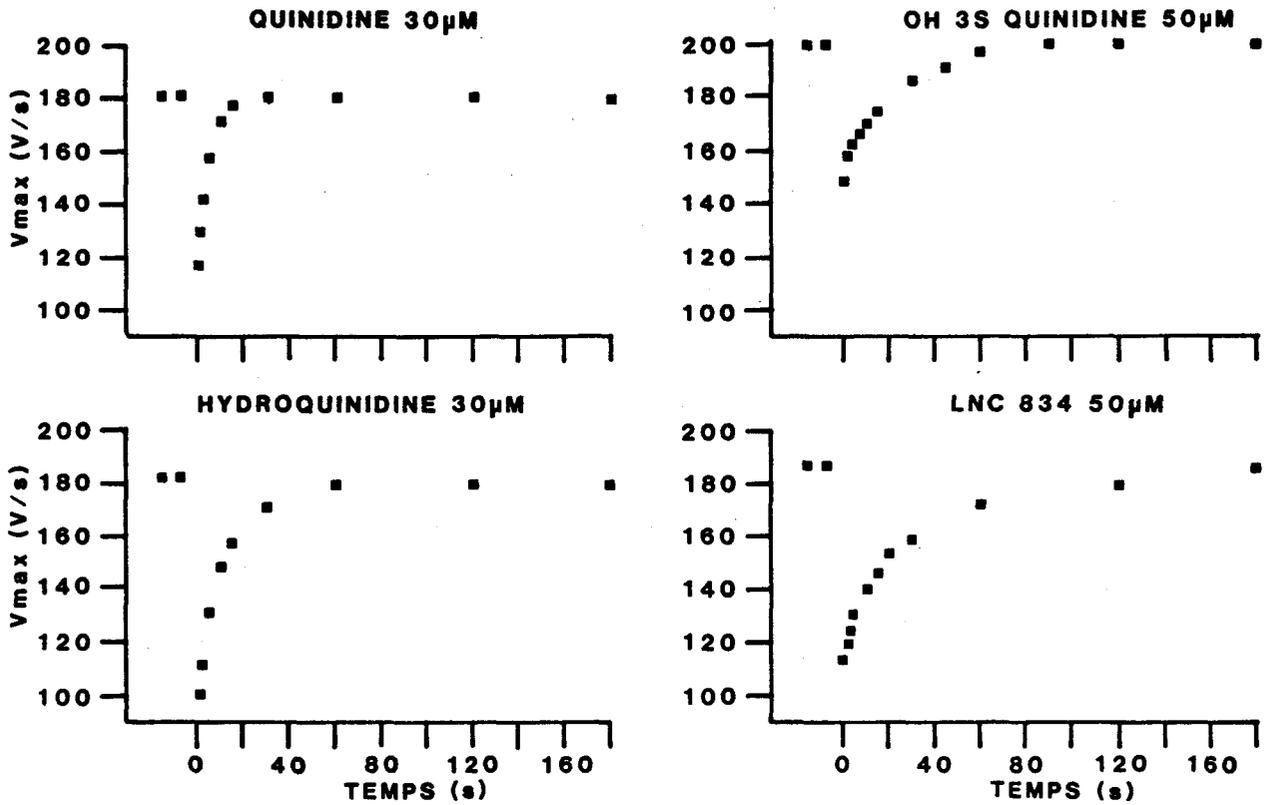


Figure 17: Cinétique de retrait de la dépression de la V_{max} du PA du muscle papillaire droit de cobaye, à la fréquence de 90 bpm, en présence de 30 μ M de quinidine, de 30 μ M d'hydroquinidine, de 50 μ M d'hydroxy 3S quinidine et de 50 μ M de LNC 834.

Cette décroissance est plus marquée au niveau du plateau (DPA₃₀) qu'à la fin de la repolarisation (DPA₉₀).

Les courbes représentées figure 19 comparent la relation "durée du PA en fonction de la repolarisation (mesurée de 10 en 10 %), en situation contrôle et en présence des médicaments étudiés, aux fréquences de 1 et 90 bpm. A la fréquence de 1 bpm, les quatre substances allongent la durée du PA à tous les niveaux de la repolarisation. L'augmentation des durées du PA mesurées à 30, 50 et 90 % de la repolarisation, en présence des quatre substances (mesurée en % de la valeur contrôle) est représentée dans le tableau ci dessous.

	DPA ₃₀	DPA ₅₀	DPA ₉₀
quinidine 30 μ M	8,2 \pm 3,2	11,5 \pm 5,1	25,8 \pm 5,2
hydroquinidine 30 μ M	2,3 \pm 1,8	4,6 \pm 2,1	9,9 \pm 3,1
OH 3S quinidine 50 μ M	7,5 \pm 6,7	16,6 \pm 5,6	26,3 \pm 5,3
LNC 834 50 μ M	8,0 \pm 2,1	11,9 \pm 4,6	15,9 \pm 4,3

Dans tous les cas, l'allongement de la durée du PA est plus importante à la phase finale de repolarisation qu'au niveau du plateau. Les effets de la quinidine et de l'hydroxy 3S quinidine sont très voisins, et plus marqués que ceux du LNC 834 (pour la DPA₉₀) et de l'hydroquinidine qui est la moins active à tous les niveaux de la repolarisation.

Par contre, à la fréquence de 90 bpm, nous observons un croisement des courbes contrôles et des courbes de quinidine, hydroquinidine et hydroxy 3S quinidine. En présence de ces trois substances, l'augmentation de la fréquence de stimulation favorise la diminution de la durée du PA au niveau du plateau, gommant ainsi l'allongement de la phase finale de repolarisation. Sous l'influence du LNC 834, l'augmentation de la durée du PA est maintenue à tous les niveaux de la repolarisation à la fréquence de 90 bpm.

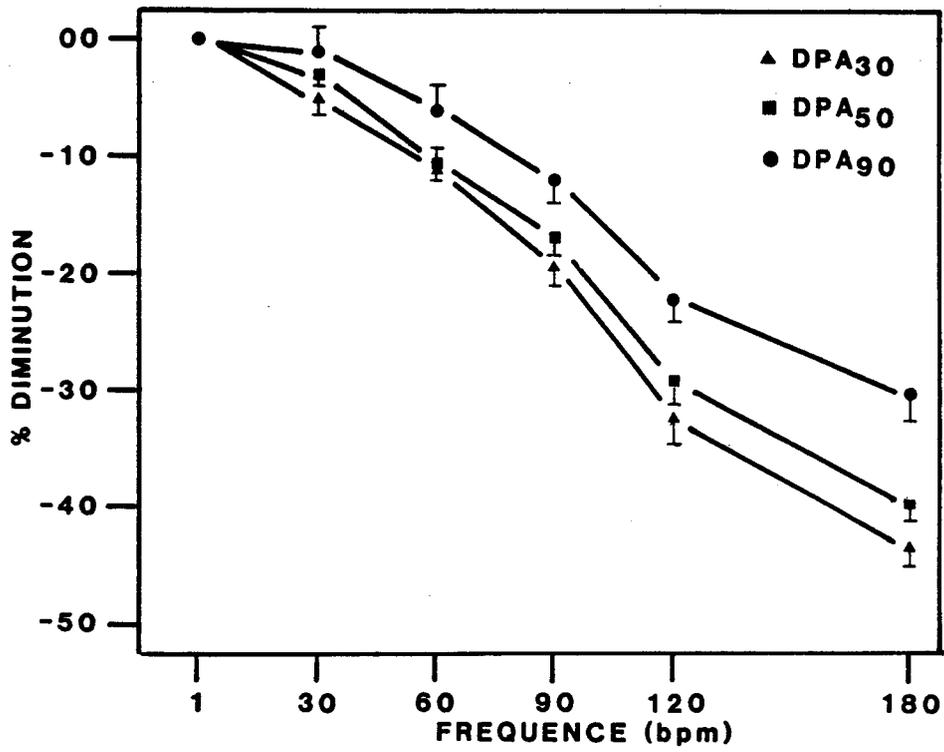


Figure 18 : Influence de la fréquence de stimulation sur les durées du PA du muscle papillaire droit de cobaye, mesurées à 30 (DPA30), 50 (DPA50) et 90 (DPA90) % de la repolarisation, en situation contrôlée.

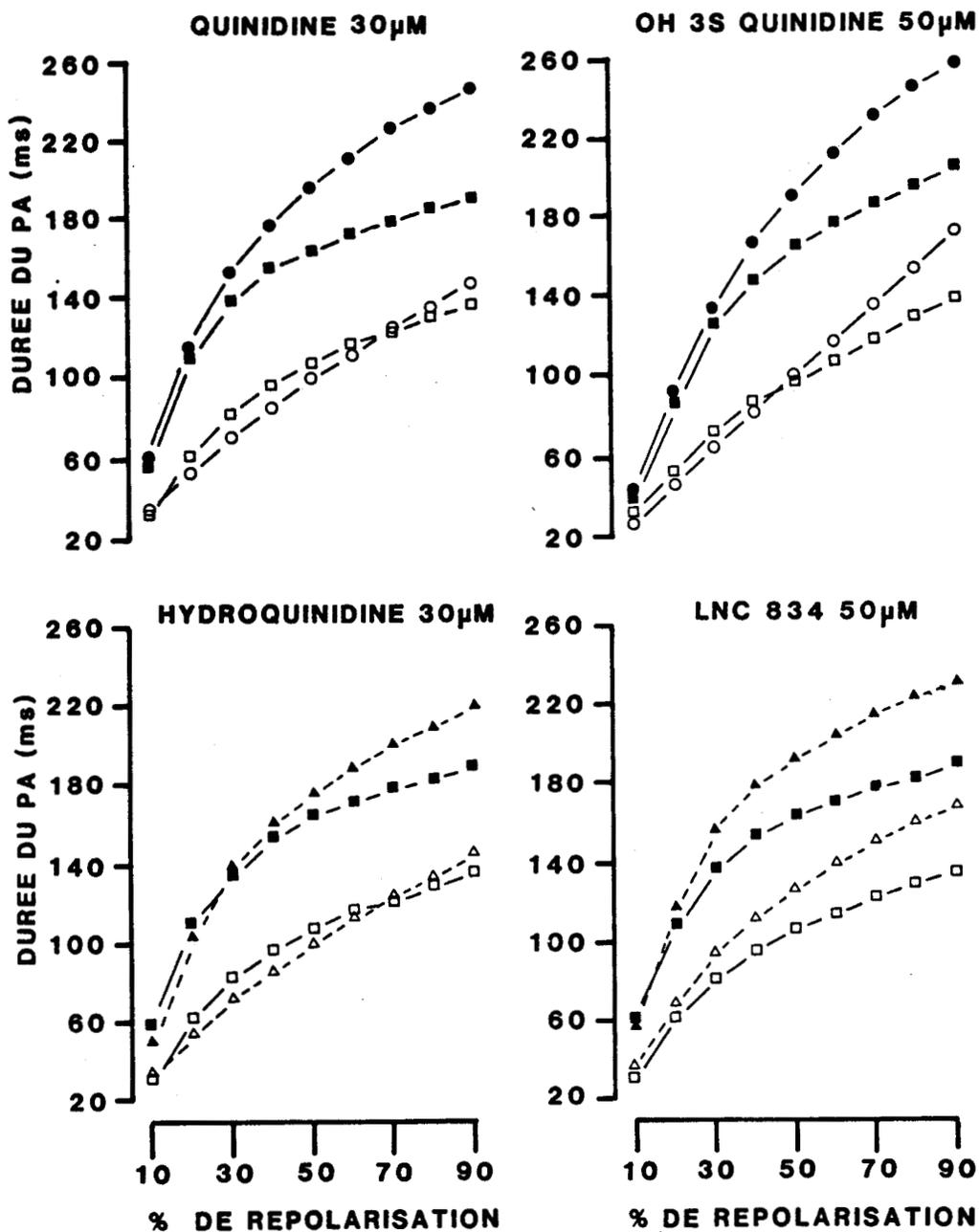


Figure 19 : Comparaison des effets sur l'allongement du PA à tous les niveaux de la repolarisation, aux fréquences de 1 (symboles noirs) et 90 bpm (symboles blancs), en situation contrôle (carrés) et en présence de 30µM de quinidine, de 30µM d'hydroquinidine, de 50µM d'hydroxy 3S quinidine et de 50µM de LNC 834.

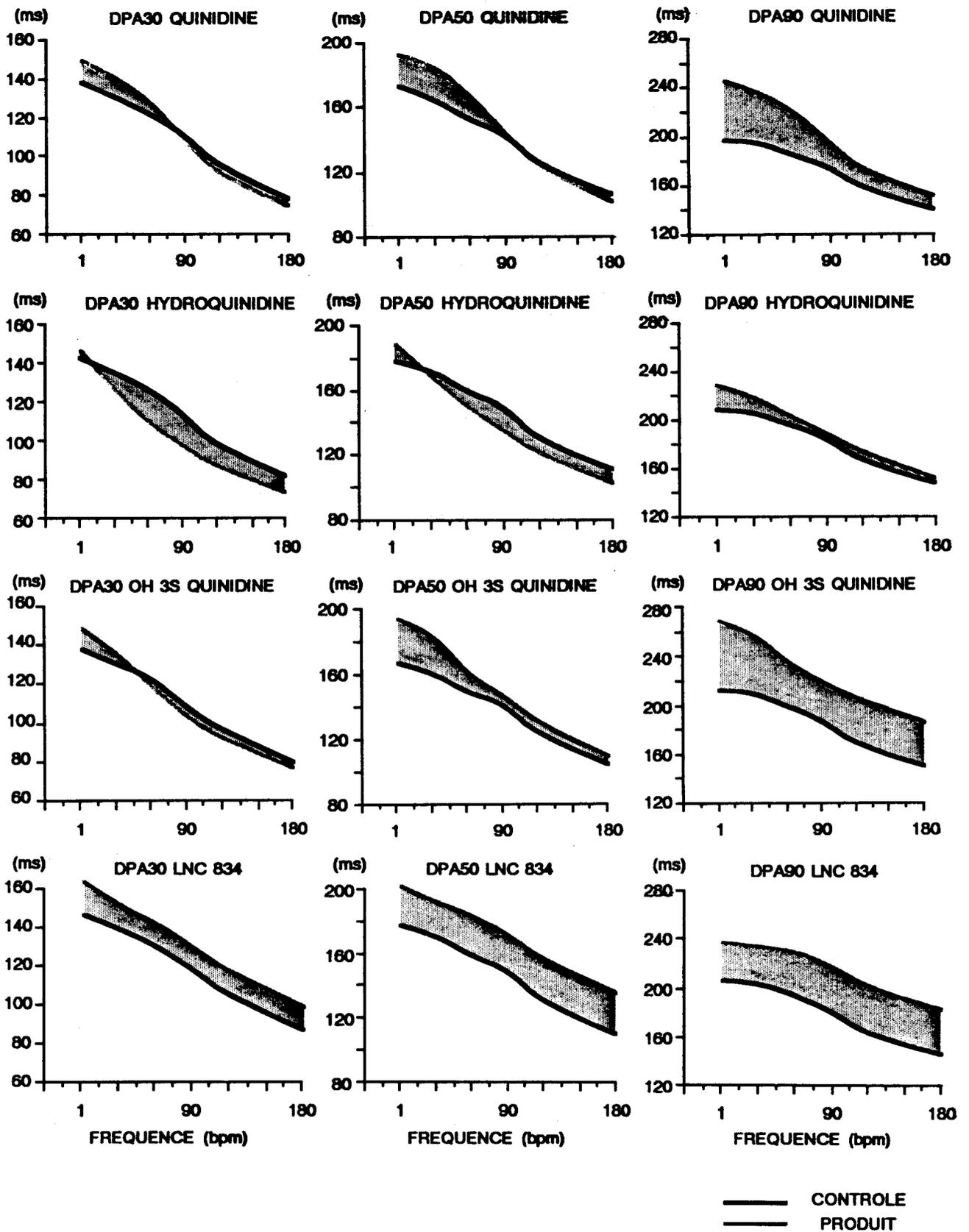


Figure 20: Influence de la fréquence de stimulation sur la durée du PA du muscle papillaire droit de cobaye, mesurée à 30 (DPA30), 50 (DPA50) et 90 (DPA90) % de la repolarisation, en situation contrôlée (tracé noir) et en présence de $30\mu\text{M}$ de quinidine, de $30\mu\text{M}$ d'hydroquinidine, de $50\mu\text{M}$ d'hydroxy 3S quinidine et de $50\mu\text{M}$ de LNC 834 (tracé gris).

La figure 20 représente les modifications en fonction de la fréquence de stimulation des DPA₃₀, DPA₅₀ et DPA₉₀ en présence de chacune des substances. La quinidine allonge aux faibles fréquences de stimulation, le PA à tous les niveaux de la repolarisation. Cet effet est sur la DPA₃₀ significatif à la plus basse fréquence, mais disparaît rapidement à la fréquence de 60 bpm. Alors que l'allongement de la DPA₅₀ est encore observé à cette fréquence, il s'annule à la fréquence de 120 bpm. Seule la DPA₉₀ conserve un allongement à toutes les fréquences de stimulation bien que cet effet s'amortisse aux fréquences de 120 et 180 bpm.

L'hydroquinidine se distingue de la quinidine par le raccourcissement qu'elle provoque sur la DPA₃₀ et la DPA₅₀ dès la fréquence de 30 bpm. Elle allonge la DPA₉₀ à toutes les fréquences de stimulation, cependant son effet est moins intense que celui de la quinidine.

En présence d'hydroxy 3S quinidine, le raccourcissement de la DPA₃₀ est observé à la fréquence de 60 bpm. Cette substance augmente la DPA₅₀ et la DPA₉₀ à toutes les fréquences de stimulation. L'allongement de la DPA₅₀ important à la fréquence de 1 bpm, s'amortit dès la fréquence de 90 bpm. Par contre, l'augmentation de la DPA₉₀ est maintenue avec l'élévation de la fréquence de stimulation.

Sous l'influence du LNC 834, un allongement régulièrement croissant de la DPA₃₀ à la DPA₉₀ est observé. Son amplitude reste à chaque niveau de la repolarisation remarquablement stable lorsque l'on élève la fréquence de stimulation.

- INFLUENCE DE LA FREQUENCE DE STIMULATION SUR LA PERIODE REFRACTAIRE ET LE RAPPORT PRE/DPA₉₀. (tableau 15)

Les quatre substances étudiées allongent la période réfractaire aux faibles fréquences de stimulation (30 et 60 bpm). Cet allongement décroît avec l'élévation de la fréquence (figure 21). La quinidine et l'hydroquinidine augmentent d'autant plus le rapport PRE/DPA₉₀ que la fréquence de stimulation est plus grande. Cette

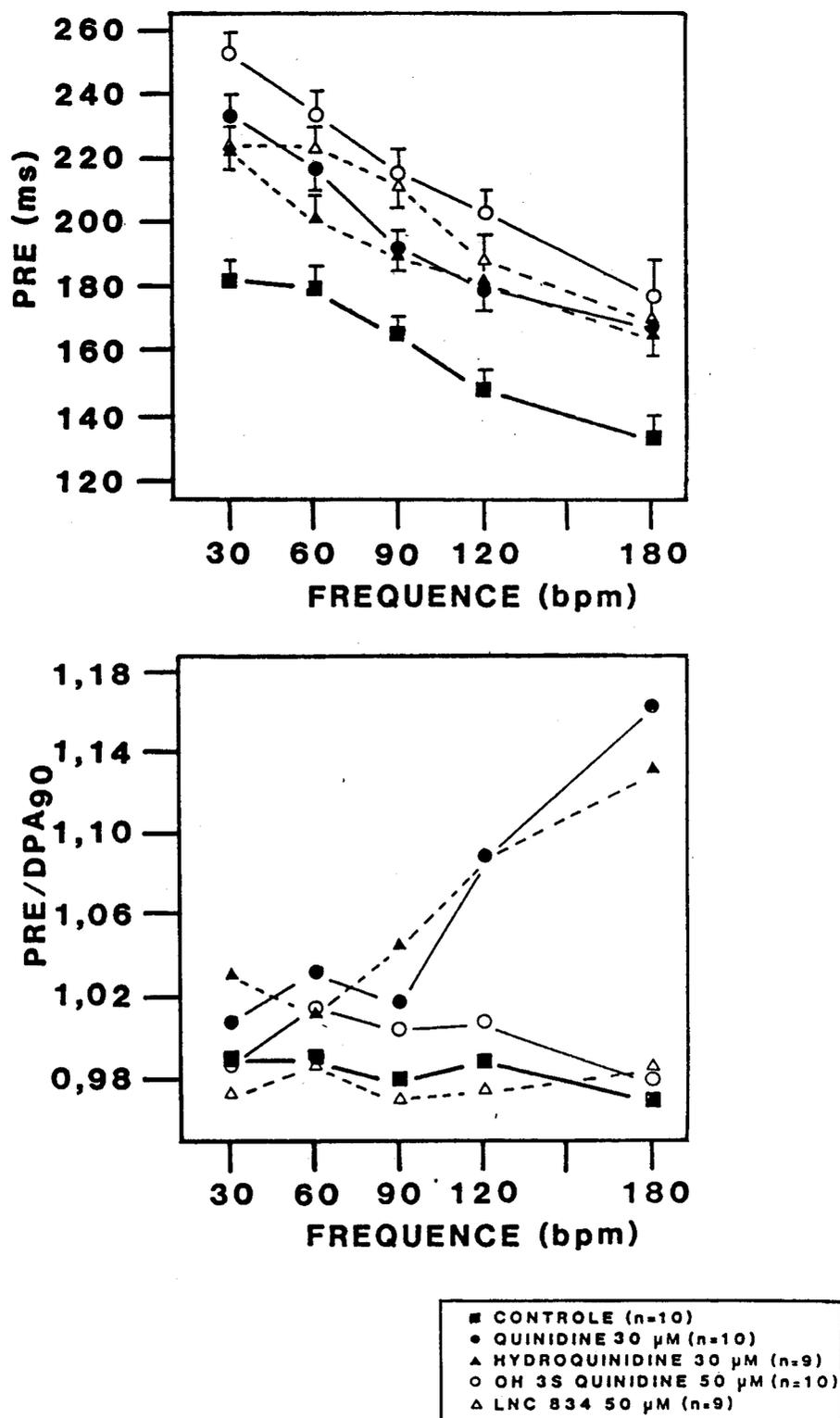


Figure 21 : Influence de la fréquence de stimulation sur la période réfractaire (PRE) et le rapport PRE/DPA90 du PA du muscle papillaire droit de cobaye, en présence de 30µM de quinidine, de 30µM d'hydroquinidine, de 50µM d'hydroxy 3S quinidine et de 50µM de LNC 834.

action devient significative aux fréquences de 120 et 180 bpm. Par contre, le LNC 834 et l'hydroxy 3S quinidine à la concentration étudiée, ne modifient pas le rapport PRE/DPA90, aux fréquences rapides.

4- INFLUENCE DU POTENTIEL DE MEMBRANE.

- INFLUENCE DU POTENTIEL DE MEMBRANE SUR LA VITESSE MAXIMALE DE DEPOLARISATION.

L'élévation de la concentration externe de K^+ de 2,7 à 16 mM dans la solution de Tyrode entraîne une diminution progressive du potentiel de repos de -95 à -53 mV. Dans ces conditions, nous observons associée à la dépolarisation, une diminution de la V_{max} . Lorsque la solution de superfusion riche en K^+ est remplacée par la solution de Tyrode normal ($K^+ = 4$ mM), le potentiel de repos et la V_{max} retrouvent leurs valeurs contrôles. Un exemple caractéristique est représenté en présence d'hydroquinidine dans la figure 22.

La diminution de la V_{max} associée à la diminution du potentiel de repos est plus importante en présence des quatre substances qu'en situation contrôle. La figure 23B montre que les courbes normalisées obtenues en présence de quinidine (30 μ M), d'hydroquinidine (30 μ M) et de LNC 834 (50 μ M) sont identiques et significativement déplacées vers les hyperpolarisations. En présence d'hydroxy 3S quinidine, le déplacement est moins marqué que pour les trois autres substances.

Dans ces conditions, il est possible de mesurer, à partir des droites de régression des courbes normalisées, le potentiel de membrane donnant une diminution de 50 % de la V_{max} . Ces valeurs sont représentées dans le tableau suivant :

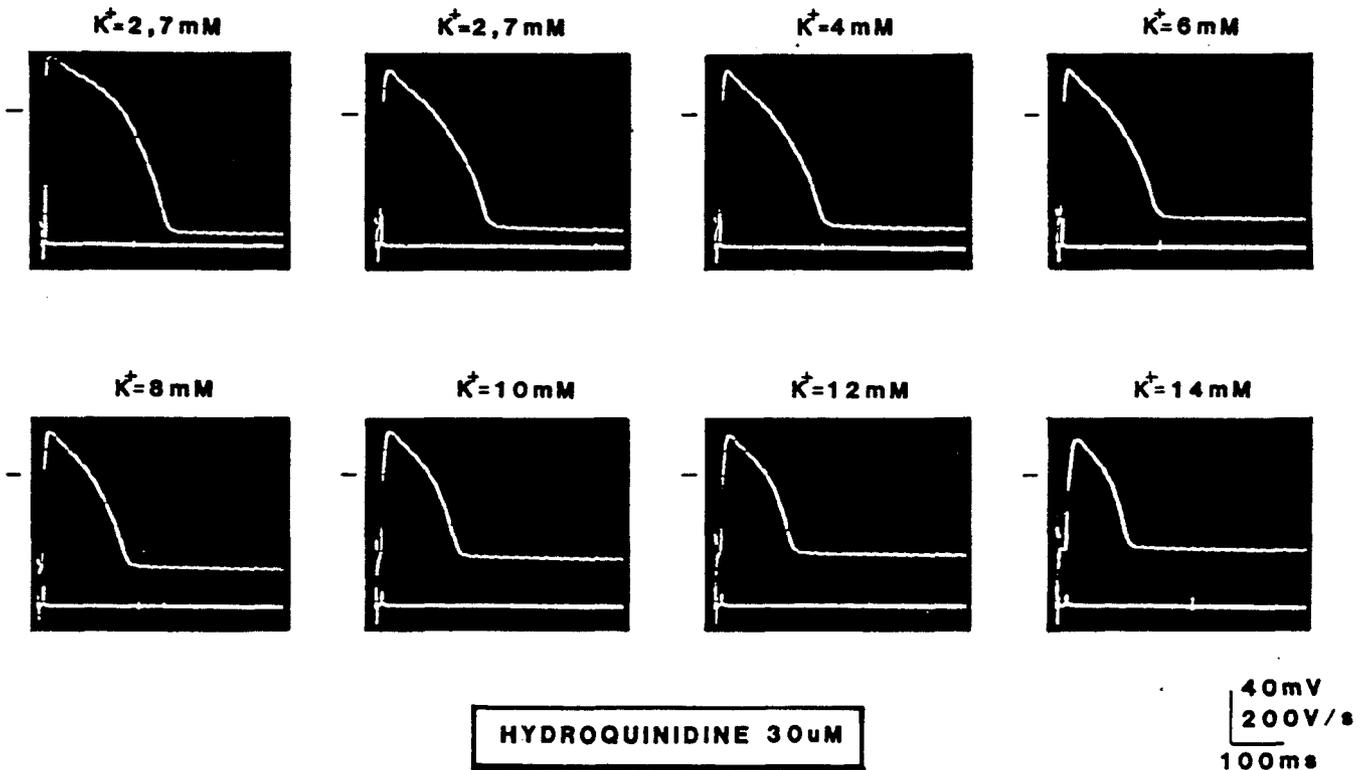


Figure 22 : Influence de l'élévation de la concentration extracellulaire en potassium sur le PA du muscle papillaire droit de cobaye, à la fréquence de 90 bpm , en situation contrôle et en présence de $30 \mu\text{M}$ d'hydroquinidine.

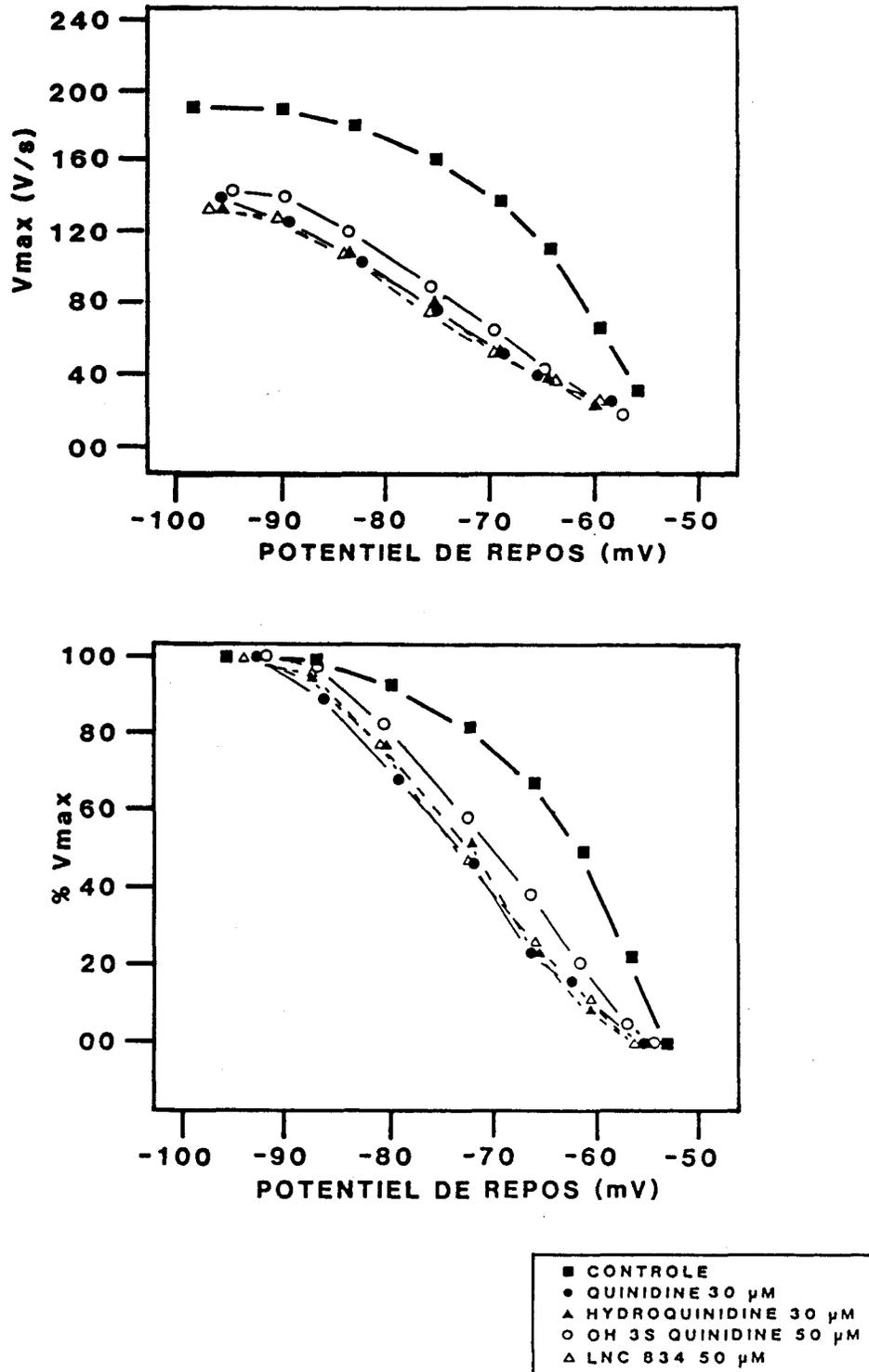


Figure 23 : Influence de l'élévation de la concentration extracellulaire en potassium sur la Vmax du PA du muscle papillaire droit de cobaye, à la fréquence de 90 bpm, en situation contrôlée et en présence de 30μM de quinidine, de 30μM d'hydroquinidine, de 50μM d'hydroxy 3S quinidine et de 50μM de LNC 834.
 Tracé du haut : la Vmax du PA est exprimée en valeur réelle.
 Tracé du bas : la Vmax est exprimée en valeur normalisée.

contrôle	- 65,58 ± 0,89 mV
quinidine 30 µM	- 73,51 ± 2,12 mV (p≤0,05)
hydroquinidine 30 µM	- 73,59 ± 0,77 mV (p≤0,05)
OH 3S quinidine 50 µM	- 71,77 ± 0,61 mV (p≤0,05)
LNC 834 50 µM	- 74,00 ± 0,80 mV (p≤0,05)

Le déplacement vers les potentiels de membrane plus négatifs est aussi marqué pour la quinidine que pour l'hydroquinidine et le LNC 834. Il semble cependant légèrement moins important en présence d'hydroxy 3S quinidine.

- INFLUENCE DU POTENTIEL DE MEMBRANE SUR LA DUREE DU POTENTIEL D'ACTION A 90 % DE LA REPOLARISATION.

La figure 24 représente la relation entre le potentiel de repos et la durée du PA à 90 % de la repolarisation, en l'absence et en présence des quatre substances. En situation contrôle, la DPA90 diminue légèrement avec la diminution du potentiel de repos. En présence des quatre substances, l'allongement de la DPA90 est plus important lorsque le potentiel de repos est hyperpolarisé (diminution de la [K⁺]_e de 4 mM à 2,7 mM), la dépolarisation gomme cet effet d'allongement.

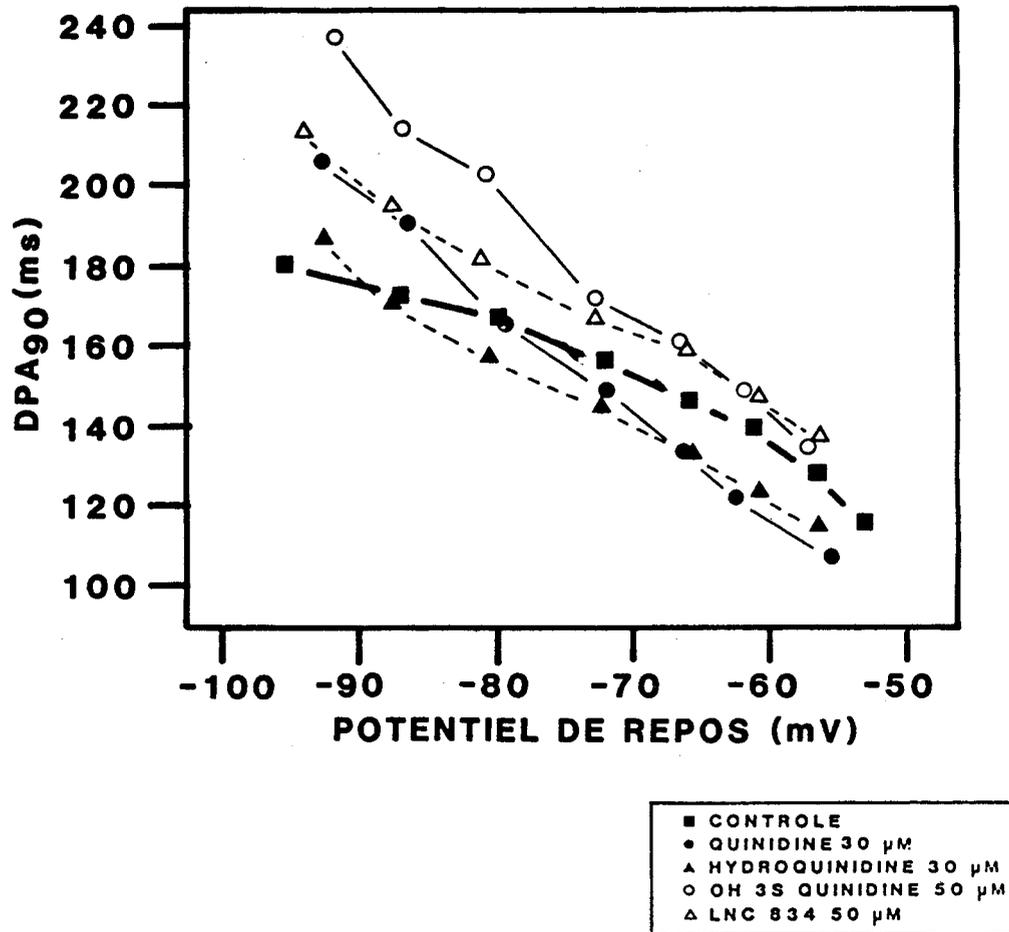


Figure 24 : Influence de l'élévation de la concentration extracellulaire en potassium sur la DPA90 du muscle papillaire droit de cobaye, à la fréquence de 90 bpm, en situation contrôle et en présence de 30µM de quinidine, de 30µM d'hydroquinidine, de 50µM d'hydroxy 3S quinidine et de 50µM de LNC 834.

DISCUSSION

Notre étude montre que l'hydroxy 3S quinidine et le LNC 834 (hydroxy 3S hydroquinidine) présentent comme la quinidine et l'hydroquinidine, une action électrophysiologique de type classe 1A (selon la classification de VAUGHAN-WILLIAMS) sur les cellules myocardiques ventriculaires de cobaye. La diminution de la V_{max} dépend de la concentration, de la fréquence de stimulation et du potentiel de membrane. Un allongement de la phase finale de repolarisation, bien établi, pour la quinidine, à basse concentration et faible fréquence de stimulation (NATTEL et BAILEY, 1983 ; RODEN et HOFFMAN, 1985) a été retrouvé avec la quinidine et également observé avec l'hydroquinidine, qui à forte concentration et/ou à fréquence rapide diminuent la durée du potentiel d'action. Par contre, en présence des métabolites, l'allongement de la durée du PA est d'autant plus importante que la concentration est grande. L'élévation de la fréquence de stimulation permet de différencier ces deux substances. En présence d'hydroxy 3S quinidine, l'allongement du plateau du potentiel d'action est gommé aux fréquences rapides alors que l'augmentation de la DPA₉₀ est maintenue. Seul le LNC 834 allonge la durée du PA à tous les niveaux de la repolarisation indépendamment de la fréquence de stimulation.

INFLUENCE DE LA CONCENTRATION UTILISEE

Dans la plupart des études électrophysiologiques réalisées sur du tissu isolé, les gammes de concentrations de quinidine utilisées varient de 1 à 20 $\mu\text{g/ml}$ (soit 2,7 à 55 μM). Chez les patients traités par la quinidine, les concentrations plasmatiques excèdent rarement 7 $\mu\text{g/ml}$. Etant donné la forte proportion de quinidine liée aux protéines plasmatiques (70 à 80 %), le taux plasmatique de quinidine libre varie de 0,4 à 1,8 $\mu\text{g/ml}$ (soit 1 à 5 μM) (SHEN et ANTZELEVITCH, 1986). Bien que notre étude soit réalisée sur du tissu isolé baignant dans une solution de Tyrode exempte de protéines plasmatiques, nous avons comparé les effets électrophysiologiques de la quinidine, de l'hydroquinidine et de leurs métabolites, dans une large gamme de concentrations, comprise entre 1 et 100 μM . Cependant, DUCOURET (1985) a bien montré que l'action électrophysiologique principale d'une substance antiarythmique était observée in vitro dans la majorité des cas, pour des doses supérieures aux doses thérapeutiques.

LA V_{max} EST-ELLE REPRESENTATIVE DU COURANT SODIQUE?

L'effet de la quinidine, de l'hydroquinidine et de leurs métabolites sur la conductance sodique de la cellule myocardique ventriculaire, a été évalué par les modifications de la vitesse maximale de dépolarisation (V_{max}) du potentiel d'action, bien que l'utilisation de ce paramètre pour apprécier les variations de la conductance sodique soit encore controversée.

Pour HONDEGHEM (1978), les modifications de la V_{max} peuvent refléter les variations du courant sodique, car le courant ionique total, au moment de la mesure de la V_{max} , c'est-à-dire pendant la phase de dépolarisation, est principalement porté par les ions sodiques. Cependant, selon COHEN et al. (1984), la relation liant la V_{max} des fibres de Purkinje à la conductance sodique n'est pas linéaire.

Néanmoins, FOZZARD et al. (1987) signalent que l'écart entre le courant sodique rapide et la V_{max} est d'autant moins important que la température est plus élevée. Cette controverse ne sera résolue que lorsque la V_{max} et le pic de I_{Na} seront mesurés dans des conditions de température comparables. L'interprétation de nos résultats suppose que la V_{max} est une fonction linéaire du pic du courant sodique et que, de ce fait, la diminution de la V_{max} est le reflet de la diminution du pic de I_{Na} . Différentes études ont été réalisées en accord avec cette hypothèse (BEAN et al., 1983 ; GRANT et al., 1984 ; CLARSON et HONDEGHEM, 1985), et même, COHEN et al. (1984) considèrent que dans des cellules myocardiques ventriculaires de cobaye, les mesures de V_{max} peuvent être utilisées pour estimer les modifications de conductance sodique, induites par les antiarythmiques de la classe 1.

ACTION DES QUATRE SUBSTANCES SUR LA VITESSE MAXIMALE DE DEPOLARISATION

Les quatre substances exercent un effet dépresseur sur la V_{max} , qui dépend de leur concentration. L'action de l'hydroquinidine est légèrement plus importante que celle de la quinidine. Les mêmes observations ont été rapportées par différents auteurs (CHEN et al., 1975 ; NAWRATH, 1981 ; GRANT et al., 1982 ; CLARKSON et HONDEGHEM, 1985 ; THOMPSON et al., 1987). Les dérivés hydroxylés de la quinidine et de l'hydroquinidine sont pondéralement moins puissants. Le LNC 834 (hydroxy 3S hydroquinidine) déprime la V_{max} de façon plus

marquée que l'hydroxy 3S quinidine, ce qui nous a conduit à classer ces substances en fonction de leurs effets sur ce paramètre :

hydroquinidine > quinidine > LNC 834 > hydroxy 3 S quinidine.

LE BLOC TONIQUE

Certaines substances antiarythmiques, aux concentrations thérapeutiques produisent, en l'absence de stimulation, une faible inhibition des canaux sodiques (HONDEGHEM et KATZUNG, 1980) appelé bloc tonique ou bloc de repos. Ce bloc tonique ne devient significatif qu'aux fortes concentrations, et se majore lors des dépolarisations membranaires (GINTANT et al., 1983). Il peut être considéré comme une propriété antiarythmique indésirable, puisqu'il entraîne un ralentissement de la conduction aux fréquences cardiaques normales (GRANT et al., 1984) et favorise le développement d'arythmies de réentrée (COURTNEY, 1987).

Le bloc tonique n'exprime pas seulement l'inhibition des canaux à l'état de repos, mais également le blocage du canal dans ses autres conformations. En effet, lorsqu'un potentiel d'action est induit, la mesure de la V_{max} prend en compte à la fois le bloc de repos et l'inhibition des canaux sodiques qui se sont trouvés en configuration ouverte avant le pic de V_{max} . HONDEGHEM et MATSUBARA, (1988) ont récemment montré que le blocage des canaux à l'état inactivé (probablement peu important en présence de quinidine) ou en configuration d'inactivation lente entre également dans la mesure du bloc tonique.

Dans notre étude expérimentale, un bloc tonique peu important mais significatif aux plus hautes concentrations étudiées, a été mis en évidence pour les quatre substances, ce qui témoigne d'une faible affinité pour les canaux sodiques en configuration de repos. La quinidine entraîne un bloc de repos plus important que les trois autres substances, dont la valeur pour la concentration de 10 μM est tout à fait semblable à celle obtenue par HONDEGHEM et MATSUBARA (1988).

LE BLOC PHASIQUE

L'action inhibitrice sur la conductance sodique, des antiarythmiques de la classe 1 s'exerce principalement sur des préparations stimulées. L'hypothèse du récepteur modulé (HILLE, 1977 ; HONDEGHEM et KATZUNG, 1977, 1980), permet d'interpréter la dépendance vis-à-vis de la fréquence et du potentiel de membrane, de la dépression de la V_{max} .

- Pendant la phase de dépolarisation du PA, la vitesse d'interaction du médicament avec le canal (représenté par un *) à l'état activé est rapide. A chaque stimulation, les canaux sodiques atteignent un équilibre entre les états activés A et A*. La fraction de canaux bloqués par PA est plus importante, par exemple, en présence de lidocaïne (qui possède une cinétique d'installation rapide) qu'en présence de quinidine.

- Les transitions entre les états inactivés du canal (I-I*) sont relativement lentes (quelques secondes en présence de quinidine). Les canaux libres à l'état inactivé (I) se réactivent rapidement selon une cinétique de type HODGKIN-HUXLEY. Par contre, les canaux inactivés associés au médicament se comportent comme si la membrane était dépolarisée.

- La réactivation des canaux I*-R* est ralentie. La transition R*-R est rapide, car les antiarythmiques ont une faible affinité pour les canaux à l'état de repos.

La fraction de canaux sodiques bloqués dans la configuration I* augmente lorsque la fréquence de stimulation est plus rapide (ou l'intervalle de couplage plus court) et lorsque la préparation est dépolarisée. Dans ce dernier cas, la transition I*-I est lente, par contre si les cellules sont mieux polarisées, la libération du médicament de son site récepteur peut se faire plus rapidement par la transition I*-R*-R.

Généralement la liaison des antiarythmiques au canal sodique est de forte affinité pour la conformation activée et/ou inactivée et de faible affinité pour le canal à l'état de repos (bloc tonique faible). Pour la quinidine, de récents travaux ont montré que la réduction de la Vmax résultait du blocage des canaux sodiques à l'état ouvert (COLATSKY, 1982 ; WELD et al., 1982, HONDEGHEM et KATZUNG, 1984). D'autres études, réalisées en "potentiel-imposé", concluent également à un blocage préférentiel des canaux sodiques à l'état activé (CLARKSON et HONDEGHEM, 1985 ; SHEN et ANTZELEVITCH, 1986). Selon HONDEGHEM et MATSUBARA (1988), l'affinité de la quinidine pour le canal sodique est importante à l'état activé et à l'état d'inactivation lente, cette seconde conformation n'étant obtenue que lorsque la préparation est soumise à des stimuli dépolarisants longs.

Nos résultats montrent que l'élévation de la fréquence de stimulation augmente la dépression de la Vmax induite par les quatre substances étudiées. Les effets de l'hydroxy 3S quinidine et du LNC 834 sur la Vmax sont qualitativement identiques à ceux de la quinidine et de l'hydroquinidine, cependant des

concentrations plus élevées sont nécessaires (50 μM pour l'hydroxy 3S quinidine et le LNC 834 et 30 μM pour la quinidine et l'hydroquinidine). Bien que notre protocole expérimental ne nous permette pas d'évaluer si l'affinité des quatre substances testées est plus importante pour l'état activé ou l'état inactivé du canal sodique, il nous permet de conclure que leur affinité pour le récepteur est plus importante pour le canal en configuration activé et/ou inactivé que pour la configuration de repos.

CINETIQUE D'INSTALLATION

L'installation des effets dépresseurs de la V_{max} , en présence de quinidine, est d'autant plus rapide que sa concentration ou la fréquence de stimulation est grande. A la fréquence de 90 bpm, les cinétiques d'installation de la diminution de la V_{max} de l'hydroxy 3S quinidine et du LNC 834 sont sensiblement plus lentes que celles observées en présence de quinidine et d'hydroquinidine. Lorsque l'on élève la fréquence de stimulation, les cinétiques d'installation des métabolites s'accélèrent, atteignant les mêmes valeurs que celles des substances mères. Ce phénomène peut s'expliquer à partir de l'hypothèse suivante : les stimulations répétitives entraînent des ouvertures et des fermetures répétées du canal sodique. Si l'affinité du produit testé est plus importante pour les canaux à l'état activé et/ou inactivé qu'à l'état de repos, il atteindra son site récepteur d'autant plus souvent que l'ouverture du canal sera plus fréquente. La liaison du produit avec son site récepteur étant favorisée, la cinétique d'installation de la dépression de la V_{max} sera d'autant plus rapide que la fréquence de stimulation est plus grande.

La cinétique d'installation des effets de la quinidine, est d'autant plus rapide que sa concentration est plus grande. L'élévation de la concentration augmente la probabilité d'interaction entre le médicament et son site de fixation (GRANT et al., 1982 ; TOYAMA et al., 1987). La vitesse d'installation du bloc est directement corrélée au poids moléculaire (PM) de la substance testée (CAMPBELL, 1983), elle est, par exemple, plus rapide avec la méxilétine (PM = 179) qu'avec la disopyramide (PM = 339).

CINETIQUE DE RETRAIT

En l'absence de médicament, la réactivation du canal sodique, évaluée par la mesure de la V_{max} , est très rapide, et se produit avec une constante de temps inférieure à 20 ms pour un potentiel de membrane normal. En présence de médicament, la constante de temps de réactivation peut augmenter de 100 ms à quelques secondes selon la substance étudiée (GRANT et al., 1984).

En présence de quinidine, elle est comprise entre 3 et 8 secondes (WELD et al., 1982). Nos résultats concordent avec ces valeurs et montrent pour l'hydroquinidine une valeur très voisine. Par contre, l'hydroxy 3S quinidine et le LNC 834 possèdent des constantes de temps de réactivation significativement plus lentes.

Contrairement à la cinétique d'installation, la cinétique de réactivation est indépendante de la concentration et de la fréquence de stimulation (OSHITA et al., 1980 ; GRANT et al., 1982).

Plusieurs facteurs modulent la cinétique de réactivation : les propriétés physicochimiques du médicament, le potentiel de membrane, le pH et les concentrations extracellulaires en K^+ et en Ca^{++} :

COURTNEY (1980) et CAMPBELL (1983) ont étudié l'influence des propriétés physicochimiques des médicaments sur la cinétique de réactivation ; le poids moléculaire, la liposolubilité et le pKa ont un rôle important dans le ralentissement de la vitesse de réactivation. La dissociation du médicament de son site récepteur est facilitée pour les substances très liposolubles.

La dépolarisation membranaire prolonge la constante de temps de réactivation. WELD et al. (1980) montrent qu'en présence de quinidine, il existe, dans les fibres de Purkinje, une relation linéaire entre la constante de temps de réactivation et le potentiel de membrane. Cette relation a des implications cliniques importantes : l'hyperpolarisation va diminuer la vitesse de réactivation, alors que la dépolarisation observée lors d'une ischémie myocardique par exemple, va entraîner la prolongation de la réactivation et de ce fait favoriser l'inhibition dépendante de la fréquence (JANSE et al., 1981).

Le pH possède également un rôle important dans le processus de réactivation. GRANT et al. (1982) ont montré pour des pH faibles un ralentissement de la réactivation de la V_{max} en présence de quinidine. Selon HONDEGHEM et KATZUNG (1980) la constante d'association de la quinidine avec le canal au repos étant faible, la vitesse de réactivation du bloc dépendrait principalement de la vitesse de dissociation du médicament avec le canal à l'état inactivé. La quinidine peut quitter le canal soit par la voie lipophile soit via le canal à l'état de repos. La molécule non ionisée quitte son site récepteur plus rapidement par la voie lipophile. La diminution de pH diminue la proportion de molécules non ionisées et ralentit la vitesse de dissociation de la quinidine de son site récepteur.

INFLUENCE DU POTENTIEL DE MEMBRANE

Nous avons montré que, la dépression de la V_{max} , induite par les quatre substances, est majorée lorsque le potentiel de repos membranaire est dépolarisé, par élévation de la concentration extracellulaire en K^+ . Elles déplacent la courbe reliant le potentiel de repos à la V_{max} vers les hyperpolarisations. Ce déplacement est classique pour les antiarythmiques de classe 1. Il a été rapporté pour la quinidine par plusieurs auteurs, qui ont montré en outre sa dépendance vis-à-vis de la concentration (CHEN et al., 1975 ; HONDEGHEM et MATSUBARA 1988). La dépolarisation réduit la V_{max} par augmentation des canaux sodiques en conformation inactivée, ce qui augmente la liaison du médicament au canal en faisant du complexe médicament-canal à l'état inactivé, un état favorisé (HILLE, 1977).

L'élévation de la concentration extracellulaire en potassium utilisée pour diminuer le potentiel de repos n'est pas impliquée dans l'apparition de ce déplacement, puisque WEIDMAN (1955) sur la fibre de Purkinje et CHEN et al. (1975) sur le myocarde ventriculaire ont montré que l'augmentation de la $[K^+]$ n'avait aucune influence sur la courbe d'inactivation du courant sodique.

La dépendance de la dépression de la V_{max} vis-à-vis du potentiel de membrane est modulée par les variations de durées du potentiel d'action. SHEETS et al. (1988), étudiant la relation existant entre la V_{max} et le courant sodique des fibres de Purkinje de chien, ont observé que pendant la période de stimulation, le raccourcissement du plateau de PA, influence l'interaction de la quinidine avec le canal sodique et de ce fait, modifie la composante dépendante du potentiel de la dépression de la V_{max} .

DUREE DU POTENTIEL D'ACTION

Les antiarythmiques de la classe 1A ont en outre la propriété d'allonger la durée du potentiel d'action et la période réfractaire. Le ralentissement de la réactivation des canaux sodiques, observé en présence de quinidine a pour conséquence l'augmentation du rapport PRE/DPA₉₀.

Nos résultats expérimentaux montrent que selon la concentration et la fréquence de stimulation, la quinidine et l'hydroquinidine possèdent des effets ambivalents sur la durée de la repolarisation du PA. A la fréquence de 90 bpm, la quinidine (1-10 μM) allonge la durée du PA et principalement la phase finale de repolarisation. L'élévation de la concentration (10-50 μM) gomme l'allongement observé pour de plus faibles concentrations, du fait de la diminution de la durée du plateau. La même observation est faite, à concentration constante, sous l'effet de la fréquence de stimulation : l'allongement de la phase finale de repolarisation est observé aux faibles fréquences de stimulation (1 à 60 bpm), mais disparaît aux fréquences rapides. En outre, l'allongement de la phase finale de repolarisation est majoré par l'hyperpolarisation et diminué lors de la dépolarisation.

L'action de l'hydroquinidine sur la phase repolarisation du PA, est sensiblement la même que celle de la quinidine. Cependant, elle s'en distingue par un effet plus marqué au niveau du plateau du PA qui est raccourci dès les faibles fréquences de stimulation et/ou les plus faibles concentrations d'hydroquinidine.

Comme la quinidine et l'hydroquinidine, les dérivés hydroxylés prolongent la fin de la repolarisation. Contrairement à ce qui a été obtenu avec les substances mères, cet effet est concentration-dépendant. La même observation a été rapportée récemment pour l'hydroxy 3S quinidine sur le muscle papillaire de cobaye (UEMATSU et al. 1989). Lorsque l'on élève la fréquence de stimulation, le raccourcissement du plateau évolue de façon parallèle à celui décrit pour la quinidine, l'allongement de la phase finale de repolarisation semble maintenu avec l'élévation de la fréquence. Par contre, le LNC 834 allonge la durée du PA à tous les niveaux de la repolarisation, cet effet étant conservé avec l'élévation de la fréquence de stimulation. Le LNC 834 ne modifie pas la relation normale existant entre la durée du PA et la fréquence de stimulation.

L'allongement de la durée du PA, mesurée à la phase finale de repolarisation, est comme pour la quinidine, majoré lorsque le potentiel de repos est déplacé dans le sens des hyperpolarisations et inversement réduit lorsqu'il est dépolarisé.

ALLONGEMENT DE LA DUREE DU POTENTIEL D'ACTION

L'allongement de la durée du PA avec de faibles concentrations de quinidine et/ou des fréquences lentes a également été décrit par différents auteurs sur la fibre de Purkinje (MIRRO et al., 1980 ; COLATSKY, 1982b ; RODEN et HOFFMAN, 1985 ; VARRO et al., 1986) et sur les cellules myocardiques ventriculaires (HIRAOKA et al., 1986, VARRO et al., 1987). Cet effet provient de la dépression de plusieurs courants potassiques :

COLATSKY (1982b) a montré que la quinidine allongeait la DPA des fibres de Purkinje de mouton par inhibition du courant I_{X1} , (ou I_K) (HIRAOKA et al., 1986). Selon BENNET et al. (1985) l'affinité de la quinidine pour le canal potassique serait fonction de l'état du canal. La quinidine bloque ce canal dans une conformation où l'ouverture ne se fait plus (RODEN et al., 1988). L'inhibition du courant I_K serait de type tonique, c'est-à-dire indépendante de la fréquence de stimulation (RODEN et HOFFMAN, 1985) La quinidine déprime également sur le muscle ventriculaire le courant sortant transitoire I_{T0} (IMAZUMI et GILES, 1987) et de manière non spécifique le courant K^+ rectifiant dans le sens entrant I_{K1} , , ce dernier mécanisme n'as pas été retrouvé dans les fibres de Purkinje (HIRAOKA et al., 1986).

L'allongement de la phase finale de repolarisation, en présence de quinidine, est majoré par l'hyperpolarisation et diminué lors de dépolarisations. Cet effet, dépendant du potentiel de membrane au repos, peut être relié aux récents résultats de RODEN et al. (1986) et de BALSER et al. (1987). Ces auteurs montrent que dans la cellule ventriculaire de cobaye la réduction du courant potassique I_K , en présence de quinidine, dépend du temps passé aux potentiels négatifs. Ils proposent que la liaison de la quinidine se produit préférentiellement lorsque les canaux sont fermés.

RACCOURCISSEMENT DU PLATEAU DU POTENTIEL D'ACTION

Dans les cellules ventriculaires et les fibres de Purkinje, la durée du PA diminue avec l'élévation de la fréquence. Cet effet est plus marqué au niveau du plateau qu'à la phase finale de repolarisation. Le raccourcissement du PA se produit en deux temps : une première phase rapide suivie d'une phase lente d'adaptation (BOYETT et FEDIDA, 1982). Les courants ioniques activés lors du plateau du

précédent PA sont impliqués dans la phase initiale rapide : la réactivation incomplète de ISI, le courant Na window et la désactivation incomplète de IK (ou IX1) (COLAKSKY, 1980, GINTANT et al., 1984 ; BOYETT ET FEDIDA, 1987).

- HAUSWIRTH et al (1972) ont montré sur fibre de Purkinje de mouton qu'il existait une relation entre la constante de temps de désactivation du courant retardé IX et l'allongement progressif du potentiel d'action lorsque l'intervalle de couplage est augmenté.

- Une corrélation a également été proposée dans le muscle ventriculaire entre le degré de réactivation de ISI et la durée du PA (GETTES et REUTER, 1974). La stimulation à fréquence rapide réduit la durée du PA par augmentation de IK1 du fait de l'élévation de la concentration de Ca^{++} membranaire ou de K^+ extracellulaire (ISENBERG, 1975 ; BASSINGTHWAIGHTE, 1976 ; CARMELIET, 1977). Dans les cellules ventriculaires, l'augmentation, dépendante de la fréquence du courant sortant IK est liée à l'entrée de calcium via le courant calcique, puisqu'elle est réduite par adjonction d'inhibiteurs des canaux calciques (COLATSKY, 1980).

- Le courant Na window contribue à la durée du potentiel d'action des fibres de Purkinje, son amplitude dépend du nombre de canaux sodiques rapides disponibles pendant la phase de dépolarisation. ELHARRAR (1988) a montré que l'inhibition dépendante de la fréquence de la V_{max} s'accompagne d'un ralentissement de la phase rapide du raccourcissement du plateau.

Les substances qui altèrent l'amplitude et la cinétique de ces courants vont modifier la relation normale existant entre la durée du PA et la fréquence de stimulation (VARRO et al., 1986). Aux fréquences rapides, l'inhibition dépendante de la fréquence des courants entrants Na^+ et Ca^{++} va contrebalancer l'allongement du PA observé avec la quinidine aux faibles fréquences (RODEN et HOFFMAN, 1985). Nos résultats concordent avec cette observation puisque l'allongement de la phase finale de repolarisation observé avec la quinidine à faible concentration et basse fréquence de stimulation, est gommé aux concentrations supérieures et aux fréquences rapides par le raccourcissement du plateau. VARRO et al. (1986, 1987) estiment que ce raccourcissement est la cause principale de la diminution du PA, en présence de quinidine. Les mécanismes proposés pour expliquer la diminution de la durée du plateau induite par la quinidine reposent sur la dépression du pic de ICa qui peut être partiellement responsable de l'effet inotrope négatif de la quinidine (HIRAOKA et al., 1986 ; NISHIMURA et al., 1988) et la suppression du courant Na-

window dans les fibres de Purkinje (CARMELIET et SAIKAWA, 1982 ; RODEN et HOFFMAN, 1985).

Ce dernier mécanisme n'a qu'une importance mineure dans cette étude expérimentale, puisque le courant Na-window n'est pas aussi important dans le muscle ventriculaire que dans les fibres de Purkinje (HHIRAOKA et al., 1986). Cette faible influence du courant Na-window dans le muscle ventriculaire peut expliquer les différences observées avec la concentration de 10 μ M de quinidine et d'hydroquinidine, entre nos résultats expérimentaux sur le muscle papillaire de cobaye et ceux obtenus par THOMPSON et al. (1987) sur la fibre de Purkinje de chien. En effet ces auteurs rapportent une diminution de la DPA₅₀ de la fibre de Purkinje à la fréquence de 60 bpm, en présence de quinidine et d'hydroquinidine (-5 ± 10 % et -16 ± 13 % respectivement), alors que nous observons sur le muscle papillaire droit de cobaye, un allongement avec la quinidine ($+7,1 \pm 1,7$ %) et une légère diminution avec l'hydroquinidine ($-1,7 \pm 1,2$ %), une diminution nette de la DPA₅₀ n'étant obtenue qu'à des concentrations ou des fréquences plus élevées.

Donc les effets ambivalents de la quinidine sur la durée du potentiel d'action, peuvent s'expliquer selon deux mécanismes : une inhibition tonique des courants repolarisants et une diminution dépendante de la fréquence des courants entrants surtout calcique. Lorsque la fréquence de stimulation est basse, c'est l'inhibition indépendante de la fréquence du courant IK qui prédomine. Aux fréquences rapides, l'inhibition dépendante de la fréquence du courant calcique va diminuer la durée du plateau et de ce fait, contrebalancer l'allongement du PA. L'hydroquinidine semble plus puissante que la quinidine sur le courant calcique, puisque la diminution du PA apparaît pour des concentrations d'hydroquinidine plus faibles et/ou des fréquences de stimulation plus lentes.

Par contre, en présence des métabolites de la quinidine et de l'hydroquinidine, l'augmentation de la DPA₉₀ est maintenue avec l'élévation de la fréquence, de ce fait l'inhibition tonique du courant potassique sortant semble prépondérante. Cependant la diminution dépendante du courant calcique est présente avec l'hydroxy 3S quinidine puisque nous observons une diminution de la DPA₃₀ avec l'élévation de la fréquence de stimulation, elle est virtuellement absente (ou de très faible importance) en présence de LNC 834 qui maintient l'allongement de la durée du PA à tous les niveaux de la repolarisation, quelle que soit la fréquence de stimulation.

PERIODE REFRACTAIRE

La période réfractaire des fibres cardiaques est liée à la durée du PA qui est elle-même fortement dépendante de la fréquence de stimulation. Aux fréquences de stimulation lentes (< 90 bpm), l'allongement de la PRE en présence des quatre substances, est sensiblement identique à celui observé sur la durée de la phase finale de repolarisation. De ce fait, le rapport PRE/DPA90 n'est pas modifié. Avec l'élévation de la fréquence, avec la quinidine et l'hydroquinidine, l'augmentation de la PRE est maintenue alors que celle de la DPA90 ne l'est pas. De ce fait, le rapport PRE/DPA90 augmente avec les deux substances aux fréquences de stimulation de 120 et 180 bpm. L'allongement de la PRE, en présence de quinidine, a également été observé par NAWRATH et ECKEL (1979) et NATTEL et ZENG (1984). Ces auteurs attribuent cet effet à la forte dépression de la conductance sodique aux fréquences rapides en présence de quinidine. L'allongement de la PRE, en présence de cette substance, s'expliquerait non seulement par l'augmentation de la durée du PA, mais également par un retard de la réactivation des canaux sodiques rapides (CHEN et al., 1975 ; HONDEGHEM et KATZUNG, 1980).

Par contre, l'augmentation de la PRE comme celle de la DPA90 est maintenue, aux fréquences rapides, en présence d'hydroxy 3S quinidine et de LNC 834, de ce fait ces substances ne modifient pas le rapport PRE/DPA90 lorsque la fréquence de stimulation est plus rapide malgré le retard probable de la réactivation des canaux sodiques.

ETUDE DES EFFETS ARYTHMOGENES DES QUATRE SUBSTANCES SUR DES FIBRES DE PURKINJE DE LAPIN.

La diminution de la V_{max} et le ralentissement de la conduction qui en résulte sont les principaux supports de l'activité antiarythmique des médicaments de la classe I (VAUGHAN-WILLIAMS, 1970). Les quatre substances présentent, sur le myocarde ventriculaire de cobaye, cet effet de classe I. Toutefois les métabolites ont perdu la propriété d'allonger le rapport PRE/DPA90. Le LNC 834 augmente la durée du potentiel d'action à tous les niveaux de la repolarisation, indépendamment de la fréquence de stimulation, cette propriété pourrait l'apparenter aux antiarythmiques de la classe III de VAUGHAN-WILLIAMS.

Certains antiarythmiques, ayant la capacité d'allonger la durée du potentiel d'action aux basses fréquences de stimulation (l'amiodarone, le sotalol, le N-acétyl procaïnamide, la quinidine) exercent une activité arythmogène, entraînant des troubles du rythme (torsades de pointes), que l'on pense liés aux post-dépolarisations précoces (EAD). RODEN et HOFFMAN (1985) ont montré que la quinidine aux concentrations de 1 à 10 μM provoquait des post-dépolarisations précoces (EAD) sur des fibres de Purkinje de chien, perfusées par une solution de Tyrode appauvrie en potassium et stimulées à de faibles fréquences de stimulation. CRANFIELD (1977) définit les EAD comme des dépolarisations qui interrompent ou retardent la repolarisation finale. Lorsque l'amplitude de ces EAD est suffisamment importante, elles peuvent entraîner une activité déclenchée.

Le but de la seconde partie de ce travail est de mettre en évidence sur des préparations de Purkinje de lapin, les effets proarythmiques de la quinidine et de l'hydroquinidine, et de rechercher un éventuel effet proarythmique des métabolites.

MATERIELS ET METHODES

Dans une série préliminaire, nous avons étudié l'incidence des post-dépolarisations précoces (EAD) en présence de quinidine et d'hydroquinidine sur des fibres de Purkinje de chien (n=8). Les animaux sont anesthésiés par du pentobarbital sodique (25 mg/ Kg/IV) et laissés en respiration spontanée. Une thoracotomie latérale droite, au niveau du cinquième espace intercostal, permet le prélèvement rapide du coeur de l'animal. Après ouverture du ventricule gauche, une fibre de Purkinje isolée est soigneusement disséquée, et placée dans la cuve expérimentale.

Le travail a été poursuivi sur des fibres de Purkinje de lapin (Fauve de Bourgogne). L'animal est sacrifié par dislocation des vertèbres cervicales et saigné. Le coeur est rapidement prélevé et placé dans une cuve à dissection contenant du liquide de Tyrode, oxygéné à saturation par un mélange de carbogène (95 % O₂, 5 % CO₂), à température ambiante. Après ouverture du ventricule gauche, un réseau de fibres de Purkinje encore reliées au myocarde est soigneusement disséqué. Les préparations sont épinglées sans étirement dans le fond de la cuve expérimentale, les épingles sont placées exclusivement dans le tissu musculaire pour éviter toute lésion des fibres de Purkinje. Les matériels de superfusion, d'oxygénation, de stimulation et d'enregistrement sont les mêmes que ceux décrits dans la première partie. L'activité électrique transmembranaire, recueillie par la technique de la microélectrode, est visualisée sur un oscilloscope Gould 2200 S et enregistrée sur papier.

Après une période de stabilisation de 60 minutes, en solution de Tyrode normal, pendant laquelle la préparation est stimulée à la fréquence de 60 bpm, la préparation est alors superfusée par une solution de Tyrode pauvre en K⁺ (2,7 mM). La période de stimulation est alors augmentée (1, 2, 5, 8 10 et 15 secondes). Chaque palier dure 20 minutes. Cette manoeuvre permet de s'assurer de l'absence d'activité

rythmique spontanée. La substance à étudier est alors ajoutée à la solution de Tyrode modifiée. La préparation est stimulée à la fréquence de 60 bpm pendant 120 minutes puis la période est augmentée par paliers selon le protocole précédemment décrit. Il est appliqué jusqu'à l'apparition d'anomalies de la repolarisation. Le temps de superfusion et la fréquence à laquelle se déclenchent les troubles sont notés.

RESULTATS

1- INFLUENCE DE LA DIMINUTION DE $[K^+]_e$ SUR LES PARAMETRES ELECTROPHYSIOLOGIQUES DU POTENTIEL D'ACTION DE FIBRES DE PURKINJE DE CHIEN ET DE LAPIN .

Les fibres de Purkinje sont stimulées à la fréquence de 60 bpm. Le PA des fibres de Purkinje de chien est plus long que celui recueilli chez le lapin. En solution de Tyrode normal, la DPA₉₀ est de 318 ± 17 ms dans la fibre de Purkinje de chien versus 225 ± 13 ms dans la fibre de Purkinje de lapin.

La diminution de la $[K^+]_e$ (figure 25) entraîne une hyperpolarisation associée à une augmentation de l'amplitude du PA. La vitesse maximale de dépolarisation augmente significativement, elle passe, dans la fibre de Purkinje de lapin, de 672 ± 28 V/s en Tyrode ($K^+=4$ mM) à 727 ± 22 V/s en Tyrode ($K^+=2,7$ mM). L'évolution des durées à 50 et 90 % de la repolarisation des PA des fibres de Purkinje de chien et de lapin est rapportée dans le tableau ci-dessous

	DPA50	DPA90
fibre de Purkinje de chien	$+ 13,5 \pm 8,1$ %	$+ 17,9 \pm 7,3$ %
fibre de Purkinje de lapin	$+ 16,8 \pm 3,6$ %	$+ 15,1 \pm 2,1$ %

La diminution de la concentration extracellulaire en potassium allonge à tous les niveaux de la repolarisation le PA des fibres de Purkinje de lapin ou de chien.

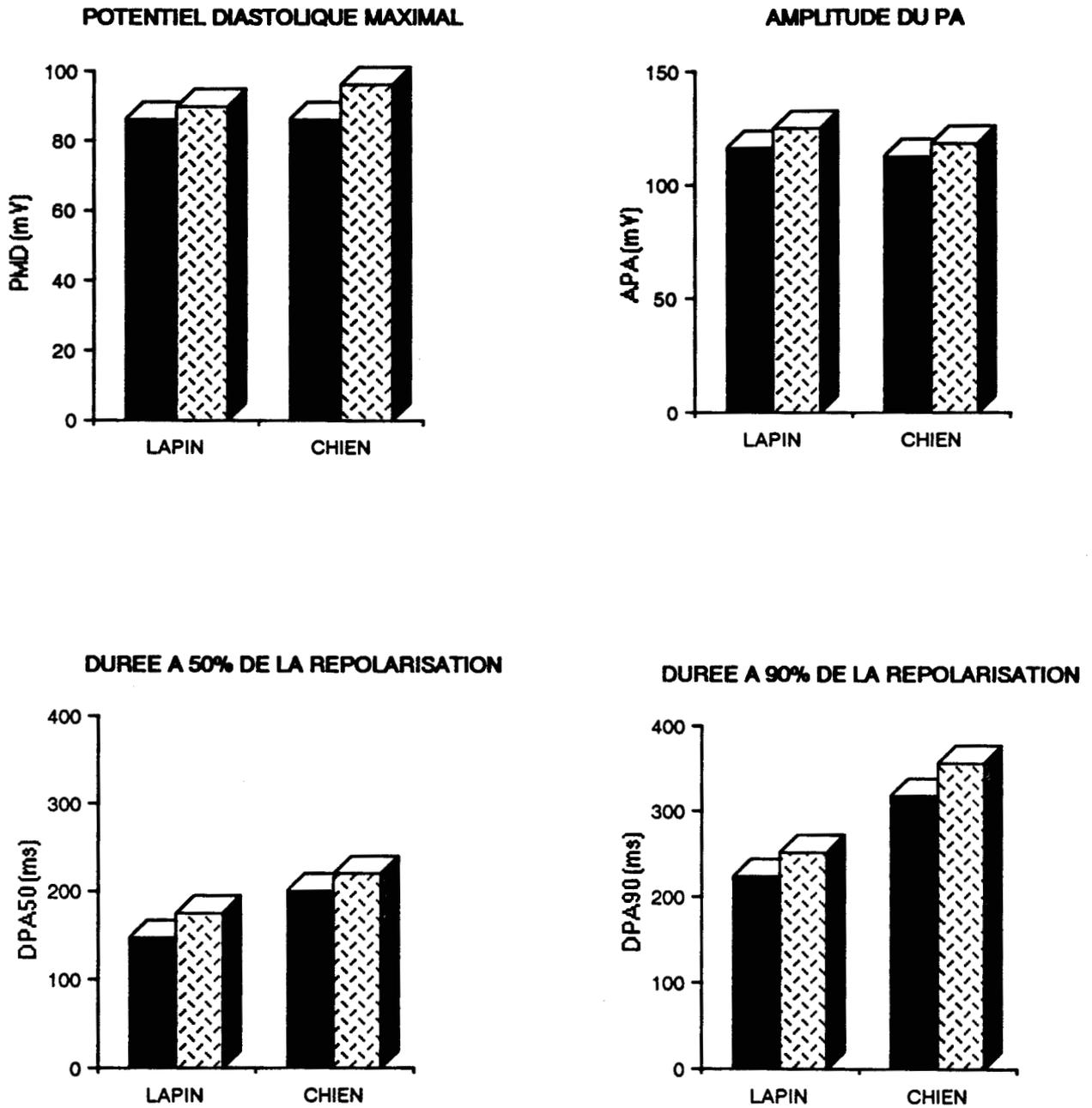


Figure 25 : Influence de la diminution de la $[K^+]_e$ sur certains paramètres électrophysiologiques du PA de fibres de Purkinje de lapin et de chien.

2- ACTION DES QUATRE SUBSTANCES SUR LES PARAMETRES ELECTROPHYSIOLOGIQUES DU POTENTIEL D'ACTION DES FIBRES DE PURKINJE DE LAPIN EN SOLUTION DE TYRODE APPAUVRIE EN K⁺ (2,7 mM), A LA FREQUENCE DE 60 bpm.

Les substances ont été utilisées aux concentrations qui augmentent de 10 à 20 % la DPA₉₀ du PA du muscle papillaire de cobaye, à la fréquence de 90 bpm et qui ont, dans une étude préliminaire, favorisé l'apparition de post-dépolarisations précoces sur la fibre de Purkinje : 3 μ M pour la quinidine et l'hydroquinidine, et 30 μ M pour l'hydroxy 3S quinidine et le LNC 834.

L'action la plus marquée de ces substances concerne l'allongement de la durée du PA. Cet effet s'installe de façon progressive, comme le montre la figure 26 où sont illustrés les effets en fonction du temps de l'hydroxy 3S quinidine. Le même effet s'observe avec les trois autres substances. Ceci nous a conduit à relever les paramètres électrophysiologiques après 120 minutes de superfusion de la substance étudiée. La figure 27 montre des exemples de PA obtenus en situation contrôle et en présence de quinidine, d'hydroquinidine, d'hydroxy 3S quinidine et de LNC 834. L'ensemble des résultats obtenus est représenté dans la figure 28.

Dans tous les cas, une légère dépolarisation, non significative, est observée. L'amplitude du PA diminue, et la V_{max} ($686,2 \pm 23,3$ V/s en situation contrôle) est ralentie de $20,8 \pm 5$ % en présence de 3 μ M de quinidine (n=11), de $6,4 \pm 1,5$ % avec 3 μ M d'hydroquinidine (n=7), de $19,5 \pm 4$ % avec 30 μ M d'hydroxy 3S quinidine (n=8) et de $22,8 \pm 2,9$ % avec 30 μ M de LNC 834 (n=8).

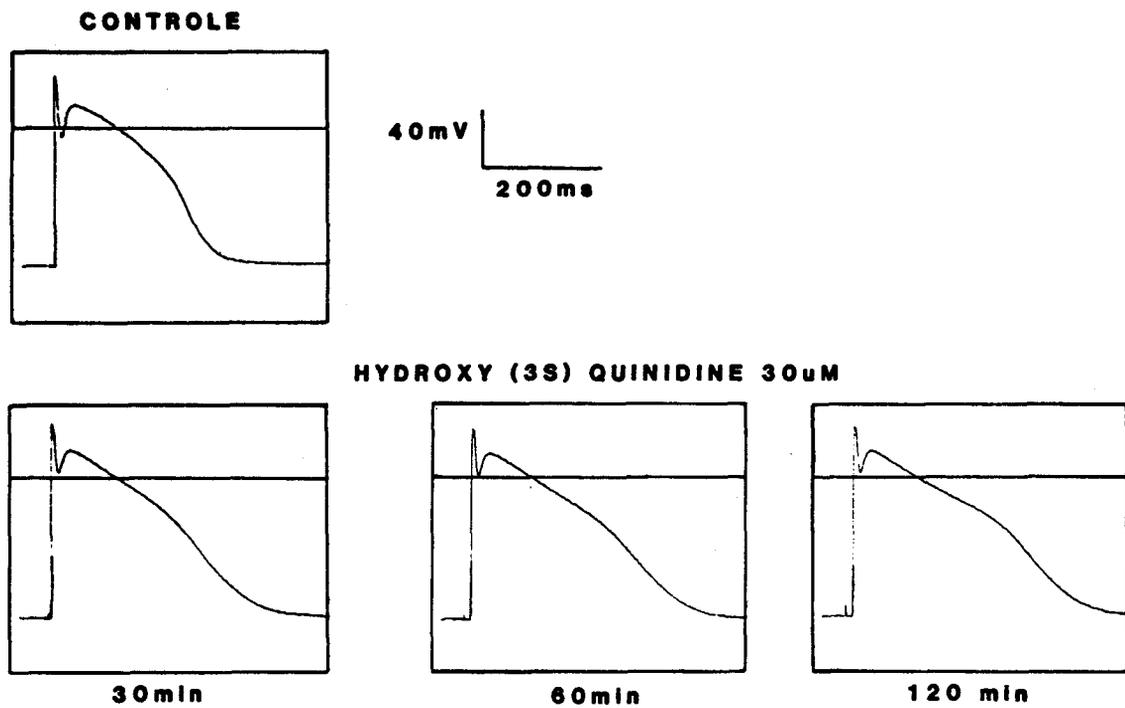


Figure 26 : Exemple de PA de fibre de Purkinje de lapin, en solution de Tyrode appauvrie en K^+ , à la fréquence de 60 bpm, en situation contrôle et après 30, 60 et 120 minutes de superfusion d'hydroxy 3S quinidine à la concentration de $30\mu M$.

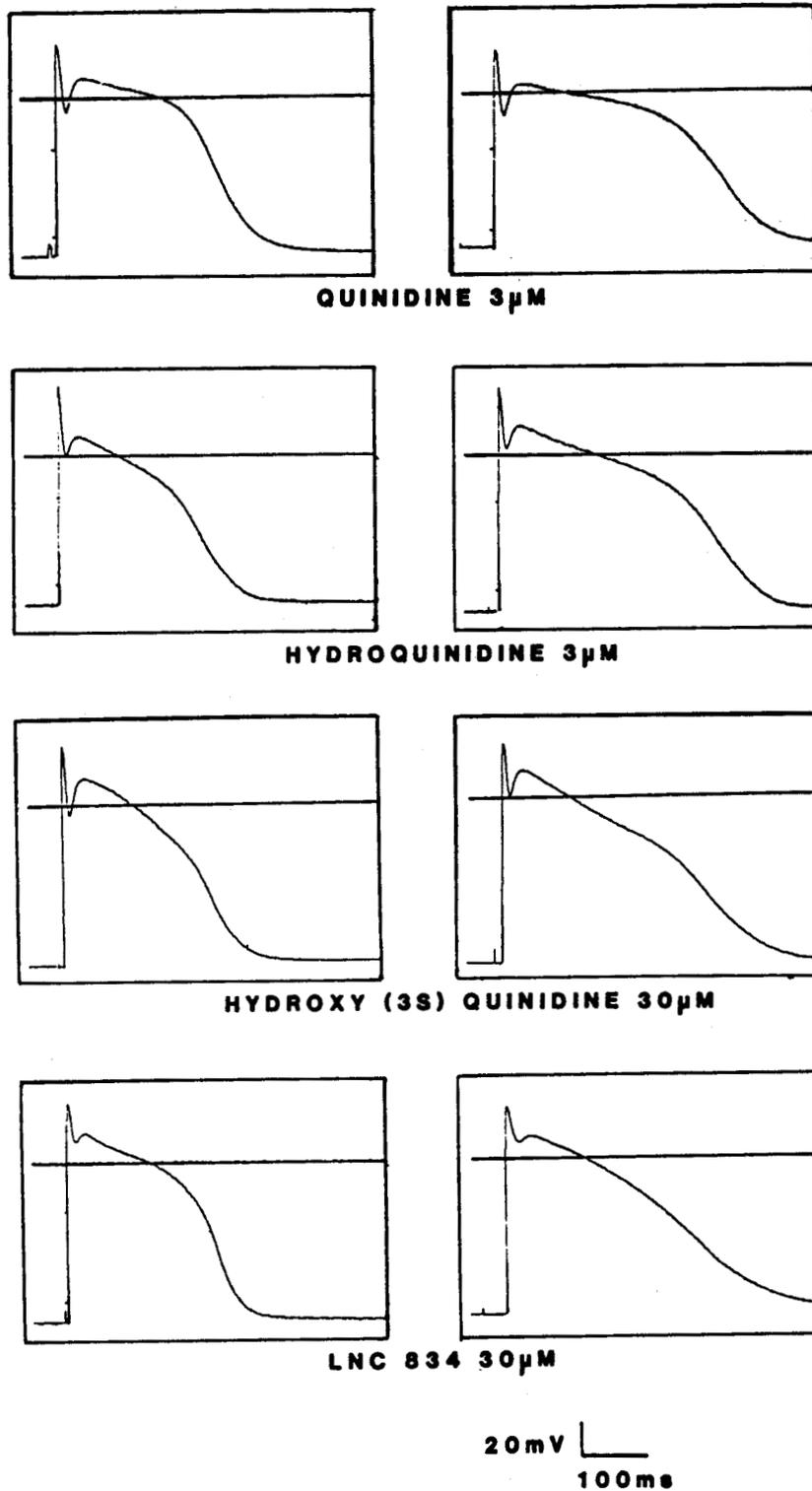


Figure 27 : Enregistrement de PA de fibre de Purkinje de lapin, en solution de Tyrode appauvrie en K^+ , à la fréquence de 60 bpm, avant (A) et après 120 minutes (B) de superfusion de 3 μ M de quinidine, de 3 μ M d'hydroquinidine, de 30 μ M d'hydroxy 3S quinidine et de 30 μ M de LNC 834.

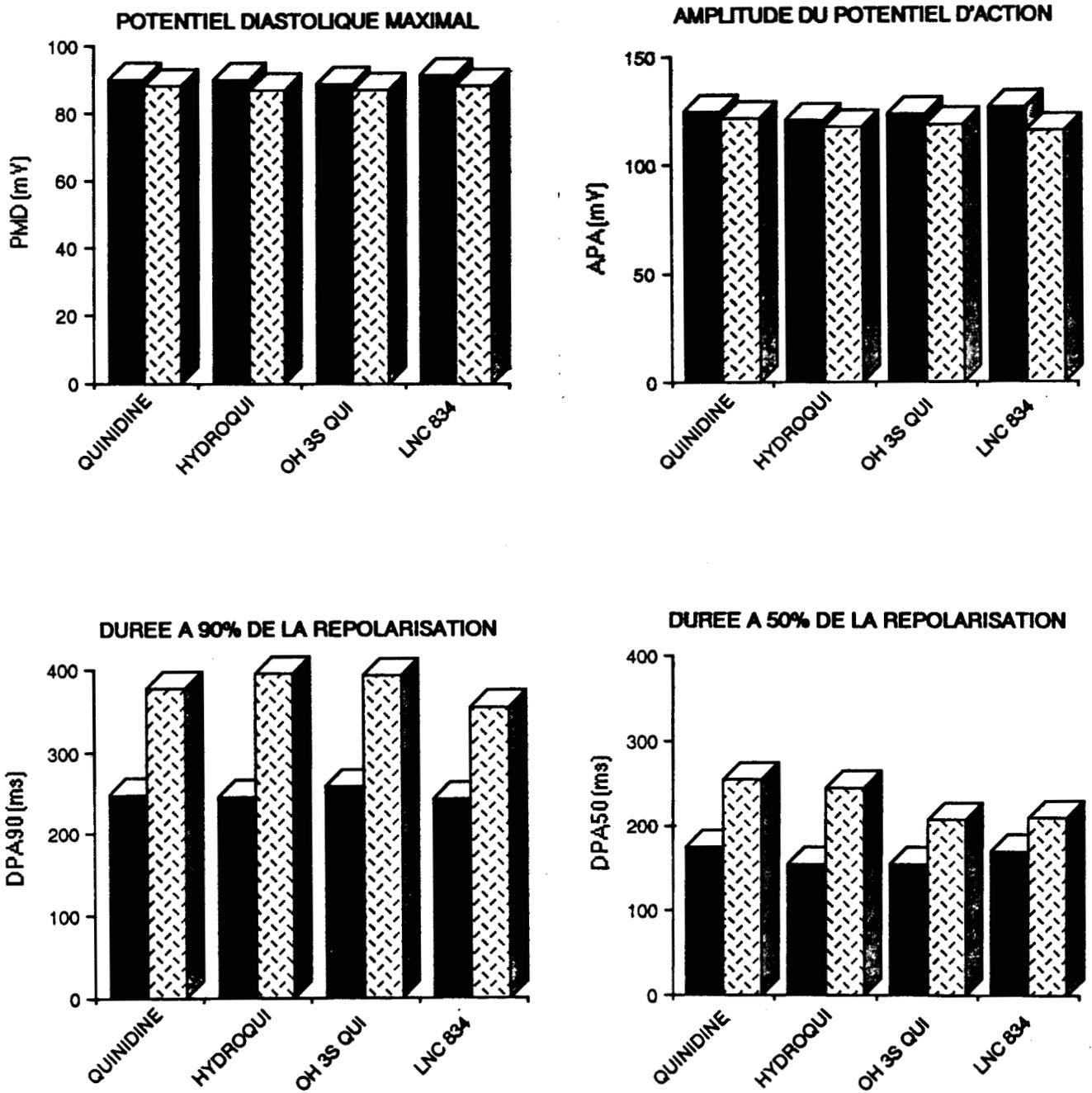


Figure 28 : Evolution des paramètres électrophysiologiques du PA de fibres de Purkinje de lapin, en solution de Tyrode appauvrie en K^+ , à la fréquence de 60 bpm, après 120 minutes de superfusion de $3\mu M$ de quinidine (A), de $3\mu M$ d'hydroquinidine (B), de $30\mu M$ d'hydroxy 3S quinidine (C) et de $30\mu M$ de LNC 834 (D).

L'action de ces quatre substances sur la DPA₅₀ et la DPA₉₀, après 120 minutes de superfusion, est rapportée ci-dessous.

	DPA ₃₀	DPA ₅₀
quinidine 3 μ M	+48,9 \pm 6,2 %	+53,4 \pm 5,6 %
hydroquinidine 3 μ M	+60,3 \pm 8,1 %	+58,7 \pm 12,5 %
hydroxy 3S quinidine 30 μ M	+38,7 \pm 13,3 %	+56,1 \pm 13,4 %
LNC 834 30 μ M	+29,8 \pm 8,3 %	+48,0 \pm 7,8 %

Sous l'influence de la quinidine et de l'hydroquinidine, l'allongement du PA est aussi important au niveau du plateau (apprécié par la mesure de la DPA₅₀) qu'à la phase finale de repolarisation (apprécié par la mesure de la DPA₉₀). Par contre, en présence des métabolites, l'augmentation de la durée du PA semble moins importante au niveau du plateau. Le calcul des rapports DPA₅₀/DPA₉₀ en présence et en l'absence des quatre substances permet de mieux apprécier les différences d'effets comme en témoigne le tableau ci-dessous :

	CONTROLE	PRODUIT
quinidine	0,70 \pm 0,02	0,68 \pm 0,02
hydroquinidine	0,62 \pm 0,05	0,62 \pm 0,04
OH 3S quinidine	0,60 \pm 0,04	0,57 \pm 0,05
LNC 834	0,69 \pm 0,05	0,60 \pm 0,04

La quinidine, l'hydroquinidine et l'hydroxy 3S quinidine ne modifient pas le rapport DPA50/DPA90, alors que le LNC 834 entraîne une diminution notable, bien que non significative du rapport DPA50/DPA90.



3- INCIDENCE DE L'AUGMENTATION DE LA PERIODE DE STIMULATION SUR L'APPARITION DE POST-DEPOLARISATIONS PRECOCES .

Après 120 minutes de superfusion de la substance à étudier en solution de Tyrode appauvrie en K^+ (2,7 mM), la période de stimulation est augmentée (1, 2, 5, 8, 10 et 15 secondes) jusqu'à l'obtention d'anomalies de la repolarisation. Lorsque les EAD apparaissent, la période de stimulation est encore augmentée (jusque 60 secondes) pour mieux évaluer l'incidence de la fréquence de stimulation sur les EAD et l'activité déclenchée qui peut en résulter.

Quelle que soit la substance utilisée, l'augmentation de la période de stimulation favorise l'allongement des PA des fibres de Purkinje. Cet effet est d'autant plus marqué que la période de stimulation est grande et/ou que le temps de superfusion est long. Il n'est pas toujours uniforme à tous les niveaux de la repolarisation. Dans la majorité des expériences, un abaissement du plateau est observé. Un exemple est donné dans la figure 29 en présence de 30 μ M d'hydroxy 3S quinidine, où l'allongement du plateau est plus important que celui de la phase finale de repolarisation, conduisant à une augmentation du rapport DPA50/DPA90.

L'augmentation de la période de stimulation entraîne l'apparition de post-dépolarisations précoces (EAD). Le délai d'apparition varie entre 70 et 330 minutes, il est en moyenne de 167 ± 27 minutes pour la quinidine, de 161 ± 24 minutes pour l'hydroquinidine, de 195 ± 22 minutes pour l'hydroxy 3S quinidine et de 140 ± 30 minutes pour le LNC 834. Les EAD n'apparaissent que pour des périodes de stimulation supérieures à 2 secondes et généralement pour des périodes comprises entre 5 et 15 s.

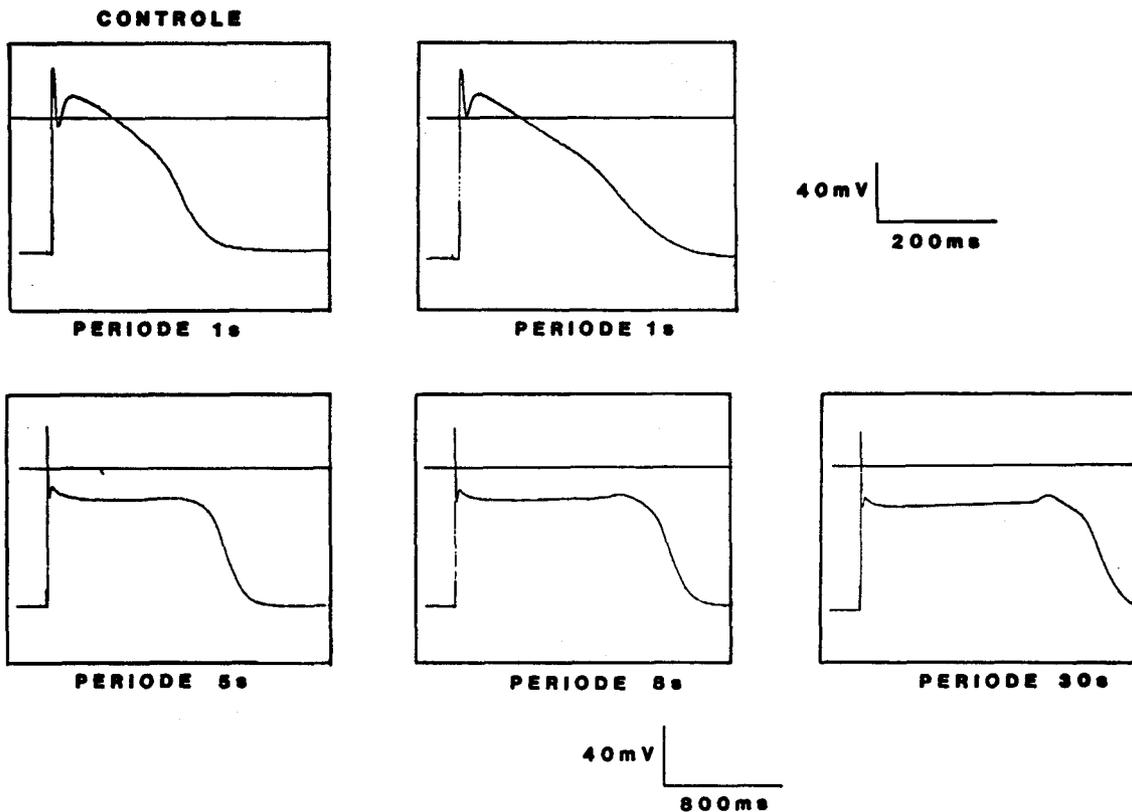


Figure 29 Influence de l'augmentation de la période de stimulation sur l'allongement du PA de fibre de Purkinje de lapin, en solution de Tyrode appauvrie en K^+ , en présence de $30\mu M$ d'hydroxy 3S quinidine.

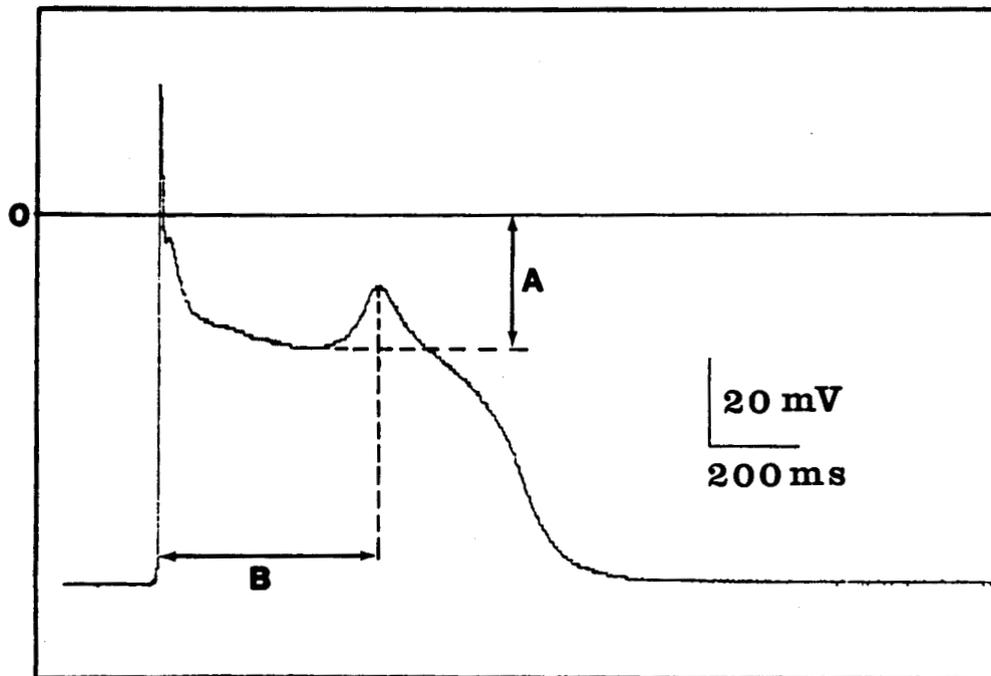
La superfusion de cette substance à la période de 1 seconde, provoque un abaissement et un allongement importants du plateau. A la période de 30 secondes, une légère dépolarisation de 5 mV d'amplitude apparaît à la fin du plateau, au potentiel de -25 mV.

La figure 30 représente un exemple d'EAD obtenue en présence de LNC 834. Ce tracé indique, en outre, la détermination des différents paramètres des EAD, selon la méthode de DAMIANO et ROSEN (1984). Le potentiel d'activation représente le potentiel de membrane maximal où débute l'EAD. Son amplitude est mesurée à partir de ce potentiel d'activation. L'intervalle de couplage est le temps séparant la phase de dépolarisation rapide du PA et l'amplitude maximale de l'EAD.

Ces EAD naissent à différents niveaux de potentiel de membrane. Il est possible de définir deux grands groupes d'EAD basés sur le niveau du potentiel d'activation. Des EAD peu polarisées apparaissent au niveau du plateau, lorsque l'augmentation de la période de stimulation favorise l'abaissement et l'allongement du plateau sans ralentissement important de la phase 3 du potentiel d'action. Par contre, si le ralentissement de la phase finale de repolarisation est prédominant, des EAD apparaissent au niveau de la phase 3 du PA.

DECLENCHEMENT D'EAD PEU POLARISEES PENDANT ET A LA FIN DU PLATEAU DU POTENTIEL D'ACTION.

Les EAD peu polarisées sont les plus fréquemment observées. Elles surviennent sur des potentiels d'action présentant un abaissement et un allongement important du plateau, pour des périodes de stimulation d'au moins 2 secondes. Ce sont des oscillations du potentiel de membrane qui naissent pendant ou à la fin du plateau du PA. Les EAD peu polarisées apparaissent en présence des quatre substances, pour des potentiels d'activation compris entre -10 et -30 mV ($-21,2 \pm 1,1$ mV). Leur amplitude est faible ($6,4 \pm 0,8$ mV) et dépasse rarement 10 mV. Lorsque l'EAD naît pendant le plateau, son intervalle de couplage varie entre 200 et 700 ms, il est en moyenne de 536 ± 50 ms en présence de quinidine (n=8), de 563 ± 91 ms en présence d'hydroquinidine (n=5), de 647 ± 24 ms en présence d'hydroxy 3S quinidine (n=4) et de 474 ± 41 ms en présence de LNC 834 (n=8).



A: POTENTIEL D'ACTIVATION
B: INTERVALLE DE COUPLAGE

Figure 30 : Méthode de mesure des paramètres des post-dépolarisations précoces.

Le potentiel d'activation est le potentiel de membrane où débute l'EAD. L'amplitude de l'EAD est mesurée à partir de ce potentiel d'activation. L'intervalle de couplage est défini par la mesure du temps séparant la phase de dépolarisation rapide du PA et l'amplitude maximale de l'EAD.

La figure 31 montre des exemples de déclenchement d'EAD recueillies au cours de deux essais différents, en présence de $30\mu\text{M}$ de LNC 834. Le premier (figure 31A) montre l'effet de l'augmentation de la période de stimulation de 1 à 8 s et le second (figure 31B) l'influence de l'augmentation du temps de superfusion, pour une même période de stimulation (8 secondes). Après 165 minutes de superfusion de LNC 834 (figure 31B), le PA présente un abaissement du plateau, une DPA_{90} de 480 ms et un rapport $\text{DPA}_{50}/\text{DPA}_{90}$ de 0,58. Après 245 minutes, une EAD peu polarisée apparaît sur un PA plus long ($\text{DPA}_{90} = 880$ ms). Cette EAD possède une amplitude de 10 mV, un potentiel d'activation de -24 mV et un intervalle de couplage de 500 ms. Après 250 minutes de superfusion de LNC 834, l'amplitude de l'EAD augmente (13 mV) et son potentiel d'activation est légèrement mieux polarisé (-26 mV).

L'élévation de la période de stimulation favorise l'apparition d'une succession d'EAD, le nombre et l'amplitude des EAD sont généralement augmentés par l'allongement de la période de stimulation. La figure 32 montre une succession de deux EAD observée dans le même essai que dans la figure 31A. La première de faible amplitude (5 mV) et peu polarisée (-22 mV) est observée dès la période de 4 secondes. L'augmentation de la période de stimulation de 4 à 8 secondes permet la survenue à chaque PA d'une seconde EAD mieux polarisée (-29 mV) et de plus grande amplitude (28 mV). Par contre aux périodes de stimulation de 9 et 10 secondes, l'amplitude de cette seconde EAD diminue et son potentiel d'activation devient moins polarisé. La figure 33 montre un exemple d'une succession d'EAD dont le nombre mais pas l'amplitude augmente par élévation de la période de stimulation, ces enregistrements ont été obtenus avec $3\mu\text{M}$ de quinidine. Une EAD peu polarisée (-35 mV), d'amplitude 9 mV, apparaît à la période de stimulation de 2 secondes. Lorsque cette période est augmentée (4 et 5 secondes), une succession d'EAD de même amplitude (14,5 mV) est observée au même potentiel d'activation (-35 mV).

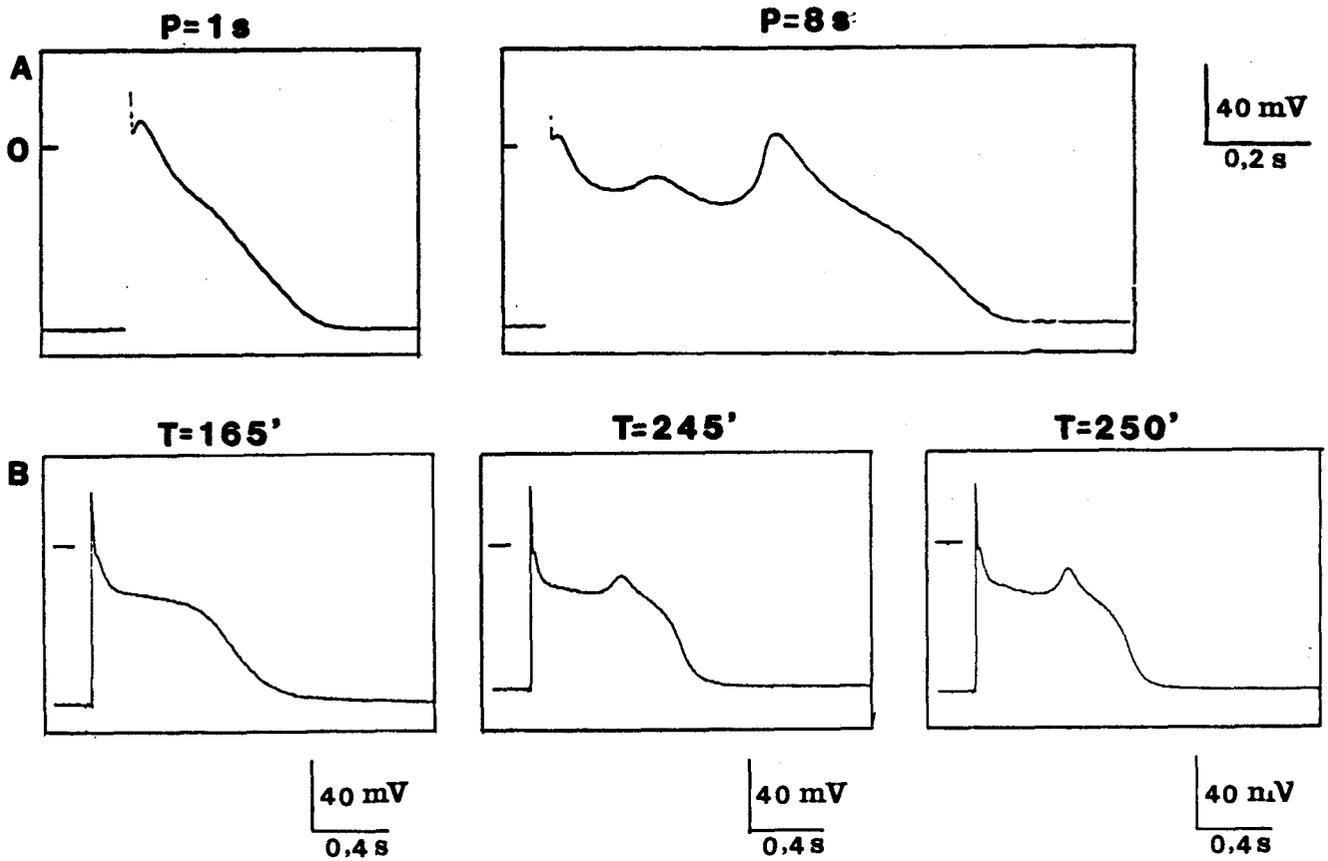


Figure 31 : Exemples d'enregistrement d'EAD apparaissant pendant le plateau du PA de fibre de Purkinje de lapin, en solution de Tyrode appauvrie en K^+ et en présence de $30\mu M$ de LNC 834.

Figure 31A : L'augmentation de la période de stimulation favorise l'apparition d'EAD peu polarisées : la première d'amplitude 5 mV apparait au potentiel de -22 mV, la seconde de plus grande amplitude (28 mV) a un potentiel d'activation de -29 mV.

Figure 31B : Lorsque la période de stimulation de 8 secondes est maintenue, l'augmentation du temps de perfusion de LNC 834 allonge le PA et permet le déclenchement d'une EAD : Après 165 minutes de perfusion de LNC 834, la DPA₉₀ du PA est de 480 ms, 80 minutes plus tard, la DPA₉₀ est de 880 ms et une EAD d'amplitude 10 mV, apparait au potentiel de membrane de -24 mV.

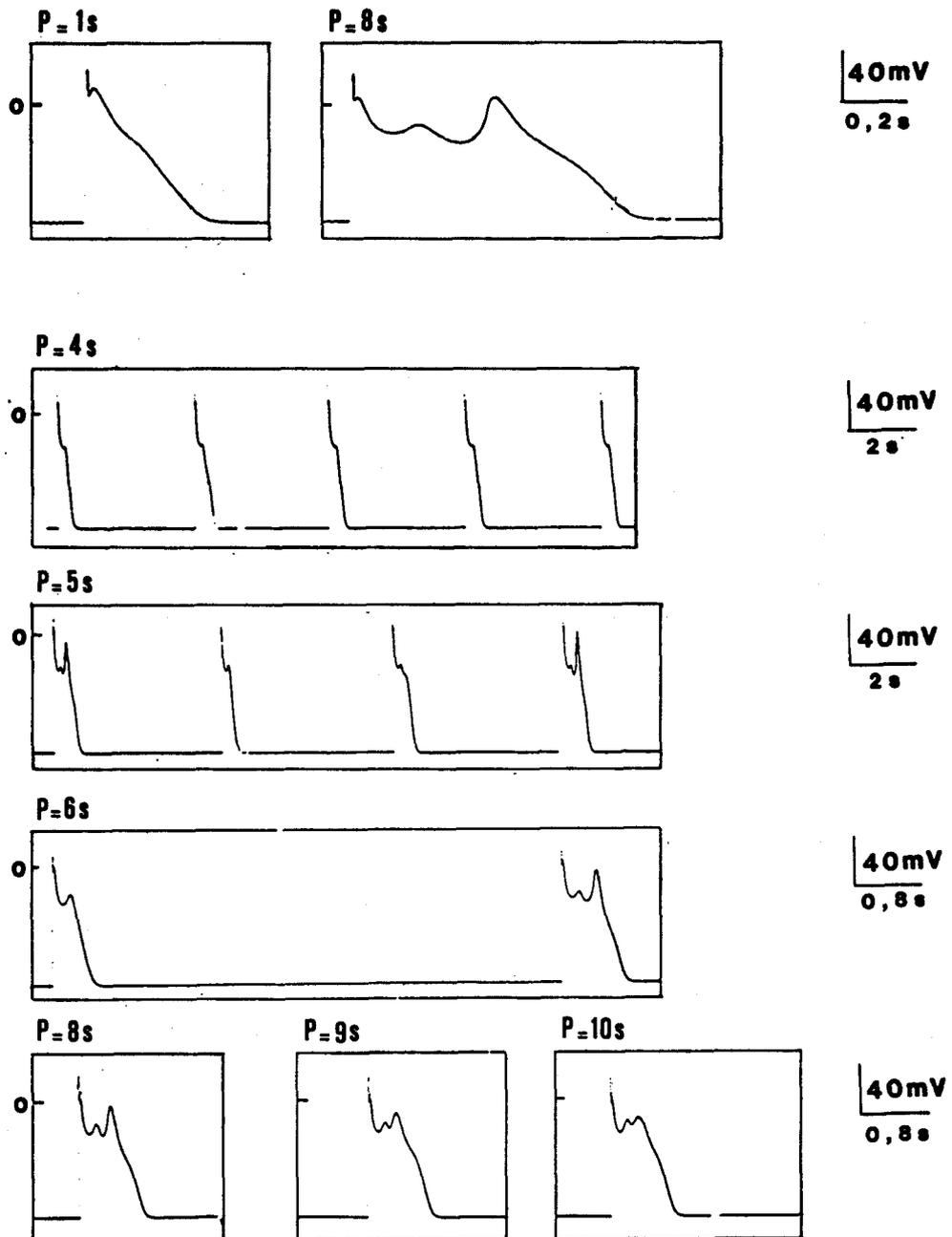


Figure 32 : Influence de la période de stimulation sur le déclenchement d'EAD apparaissant au niveau du plateau du PA de fibre de Purkinje de lapin, en solution de Tyrode appauvrie en K^+ , en présence de $30\mu M$ de LNC 834.

A la période de 4 secondes, un "second plateau" apparaît. Lorsque la période de stimulation est augmentée, une EAD de faible amplitude (5 mV) survient à chaque fois au niveau du plateau au potentiel de -22 mV. Une seconde EAD de plus grande amplitude (28 mV) apparaît une fois tous les trois PA à la période de 5 secondes, une fois sur 2 à la période de 6 secondes et à chaque PA à la période de 8 secondes. Aux périodes de stimulation plus grandes (9 et 10 secondes), l'amplitude de cette seconde EAD diminue et son potentiel d'activation est moins polarisé.

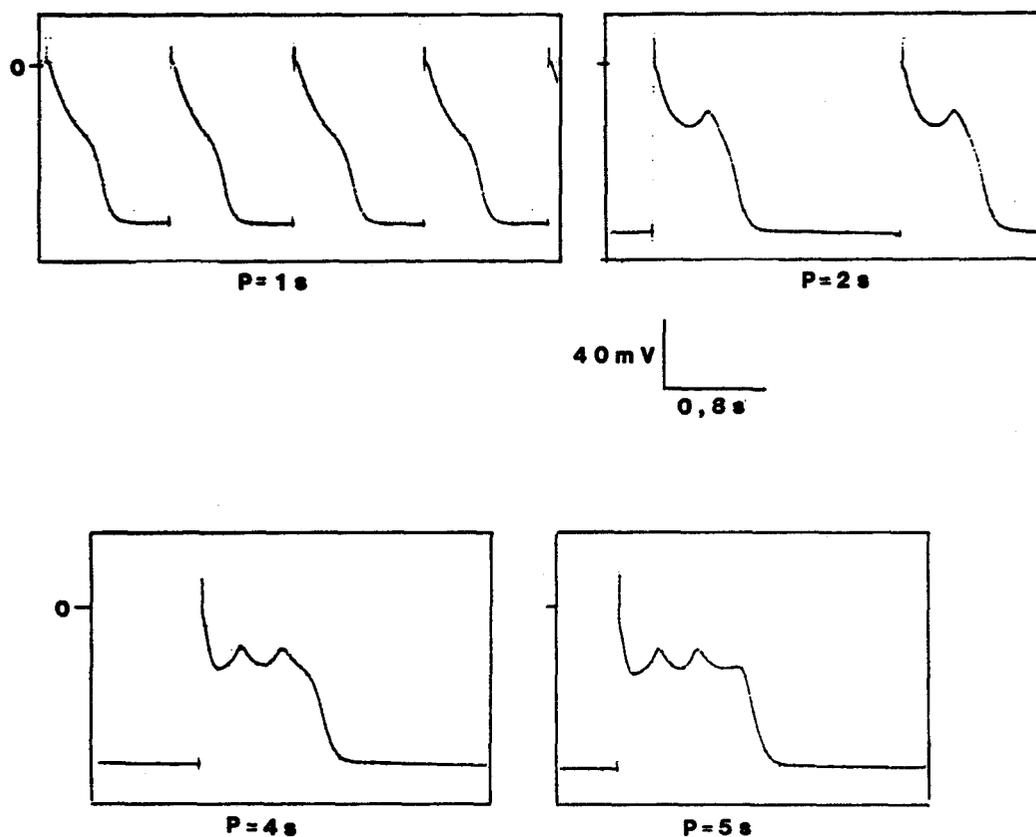


Figure 33 : Exemple d'EAD peu polarisées apparaissant au niveau du plateau du PA de fibre de Purkinje de lapin, en solution de Tyrode appauvrie en K^+ , en présence de $3\mu M$ de quinidine.

Une légère dépolarisation est observée dès la période de stimulation de 2 secondes, son amplitude est de 9 mV, elle apparait au potentiel de membrane de -36 mV. Lorsque la période de stimulation est augmentée (4 et 5 secondes), on observe une succession d'EAD, l'amplitude de ces EAD est de 14,5 mV, elles apparaissent toutes au même niveau de potentiel (-36 mV).

Dans certains cas, sous l'influence de la quinidine (n=2), de l'hydroquinidine (n=4) et de l'hydroxy 3S quinidine (n=1), des EAD peu polarisées naissent à la fin du plateau du PA, leur intervalle de couplage est supérieur à 1300 ms. Un exemple de ce type d'EAD est donné en présence de quinidine dans la figure 34. La superfusion de 3 μ M de quinidine à la période de 1 seconde entraîne un allongement du PA à tous les niveaux de la repolarisation. La DPA 90 passe de 250 ms en situation contrôle (figure 34A) à 420 ms en présence de quinidine (figure 34B), alors que le rapport DPA50/DPA90 n'est pas modifié (0,70). Le ralentissement de la stimulation (période de 5 et 8 secondes) entraîne une augmentation de la DPA50 plus importante que celle de la DPA90, conduisant à une élévation du rapport DPA50/DPA90 : de 0,82 à la période de 5 secondes (figure 34C) à 0,87 à la période de 8 secondes (34D). Lorsque cette période de stimulation est maintenue (figure 34E), une EAD de faible amplitude (8 mV), apparaît à la fin du plateau, au potentiel d'activation de -21 mV. Son intervalle de couplage est de 1620 ms, le rapport entre cet intervalle et la DPA90 est de 0,84.

L'amplitude et le potentiel d'activation de ces EAD sont peu modifiés par l'élévation de la période de stimulation, seul l'intervalle de couplage augmente proportionnellement à la durée du PA. Comme le montre la figure 35, le ralentissement de la fréquence de stimulation entraîne, en présence de 3 μ M d'hydroquinidine, un abaissement très important du plateau du PA. L'allongement du PA et l'abaissement du plateau sont d'autant plus importants que la période de stimulation est grande et/ou que le temps de superfusion est long. L'intervalle de couplage de l'EAD apparaissant à la fin du plateau augmente (1700 ms à la période de 5 secondes (figure 35D), 2700 ms à la période de 8 s (35E) et de 5200 ms à la période de 30 s (figure 35G)) et le potentiel d'activation est mieux polarisé (-37 mV à la période de 5 s, -40 mV à la période de 8 s et -43 mV à la période de 30 s). Les mêmes observations ont été faites en présence de quinidine et d'hydroxy 3S quinidine.

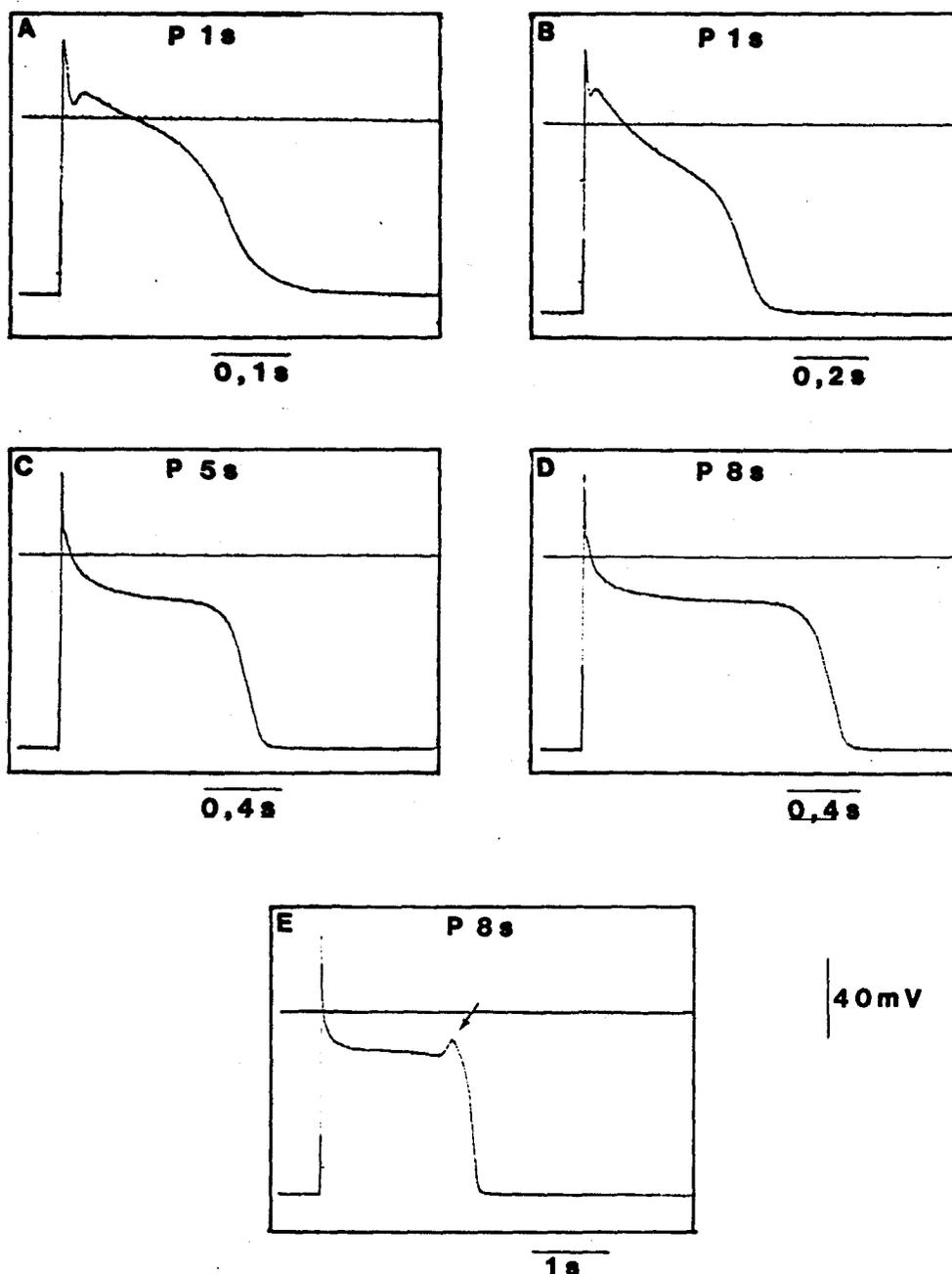


Figure 34 : Exemple d'EAD apparaissant à la fin du plateau du PA de fibre de Purkinje de lapin, en solution de Tyrode appauvrie en K^+ , en présence de $3\mu M$ de quinidine.

A la période de stimulation de 1 seconde (A) la DPA_{90} du PA est de 175 ms, le rapport DPA_{50}/DPA_{90} de 0,70. Après 180 minutes de superfusion de quinidine à la même période de stimulation (B), le PA s'est allongé ($DPA_{90} = 290$ ms), le rapport DPA_{50}/DPA_{90} demeure inchangé. L'augmentation de la période de stimulation (5 et 8 secondes), entraîne un allongement plus important du plateau que de la phase finale de repolarisation, de ce fait le rapport DPA_{50}/DPA_{90} augmente : 0,82 à la période de 5 secondes (C) et 0,87 à la période de 8 secondes (D). A cette période de stimulation (E), une EAD d'amplitude 8 mV apparaît à la fin du plateau (au potentiel de -21 mV), avec un intervalle de couplage de 1625 ms (le rapport entre l'intervalle de couplage et le DPA_{90} est de 0,90).

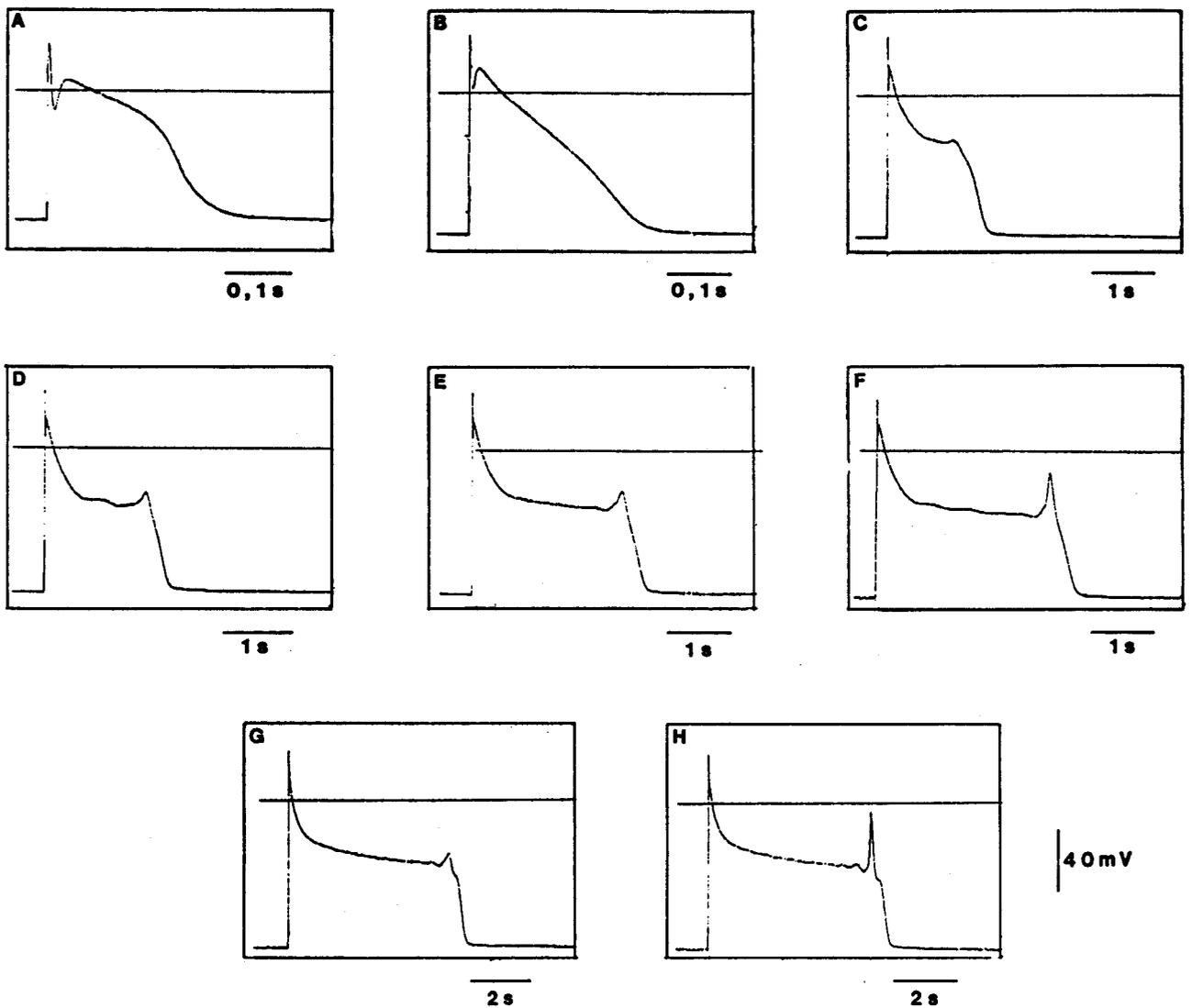


Figure 35 : Exemple d'EAD apparaissant à la fin du plateau du PA de fibre de Purkinje de lapin, en solution de Tyrode appauvrie en K^+ , en présence de $3\mu M$ d'hydroquinidine.

A la période de stimulation de 1 seconde (A), la DPA_{90} est de 260 ms, elle atteint après 115 minutes de superfusion d'hydroquinidine, 520 ms. L'augmentation de la période de stimulation favorise l'abaissement et l'allongement du plateau du PA. Ces effets sont d'autant plus importants que la période de stimulation est grande et/ou que le temps de superfusion est long. Le potentiel de membrane mesuré à la fin du plateau et le rapport DPA_{50}/DPA_{90} sont respectivement : -29 mV et 0,7 à la période de 5 secondes (C), -37 mV et 0,85 après 20 minutes à la même période de stimulation (D), -38 mV et 0,87 à la période de 8 secondes (E), -40 mV et 0,87 après 20 minutes à la même période de stimulation (F), -43 mV et 0,92 à la période de 30 secondes (G) et -45 mV et 0,91 après 20 minutes à la même période de stimulation (H). Une EAD apparaît à la fin de ce long plateau dès la période de 5 secondes (D).

Par contre, ce type d'EAD peu polarisée ayant un intervalle de couplage long n'a jamais été observé en présence de LNC 834.

Dans certaines préparations des EAD peu polarisées apparaissant pendant et à la fin du plateau du PA ont été observées. La figure 36 montre qu'en présence de quinidine, l'augmentation de la période de stimulation a entraîné à la fois un allongement et un abaissement du plateau et de ce fait, une augmentation du rapport DPA_{50}/DPA_{90} (0,60 à la période de 1 seconde versus 0,96 à la période de 30 secondes). A cette dernière période, des EAD peu polarisées surviennent, la première est observée au début du plateau, avec un intervalle de couplage de 210 ms, alors que la seconde naissant à la fin du plateau présente un intervalle de couplage de 2300 ms. A la période de 60 secondes, l'intervalle de couplage de la première EAD n'est pas modifié, alors que celui de la seconde a augmenté (3500 ms). La diminution de la période de stimulation, provoque une disparition progressive de la première EAD, la seconde n'est pas modifiée, bien que son intervalle de couplage diminue comme la durée du PA.

APPARITION D'EAD PENDANT LA PHASE 3 DU POTENTIEL D'ACTION.

Si le ralentissement de la période de stimulation entraîne un allongement homogène de la durée du PA ou une augmentation plus importante de la DPA_{90} par rapport à la DPA_{50} , c'est-à-dire si le rapport DPA_{50}/DPA_{90} est peu modifié ou diminué, des EAD mieux polarisées apparaissent pendant la phase 3 du PA. Elles sont moins fréquemment observées que les EAD peu polarisées.

Un exemple de ce type d'EAD observé en présence de 30 μM de LNC 834 est donné dans la figure 37. L'augmentation de la période de stimulation entraîne un allongement progressif du PA. Cependant l'allongement de la DPA_{90} est plus important que celui de la DPA_{50} , le rapport DPA_{50}/DPA_{90} diminue : 0,78 en situation contrôle (figure 37A), 0,68 en présence de LNC 834 à la période de 1 seconde (figure 37B) et 0,51 à la période de 8 secondes (figure 37C). A cette période (figure

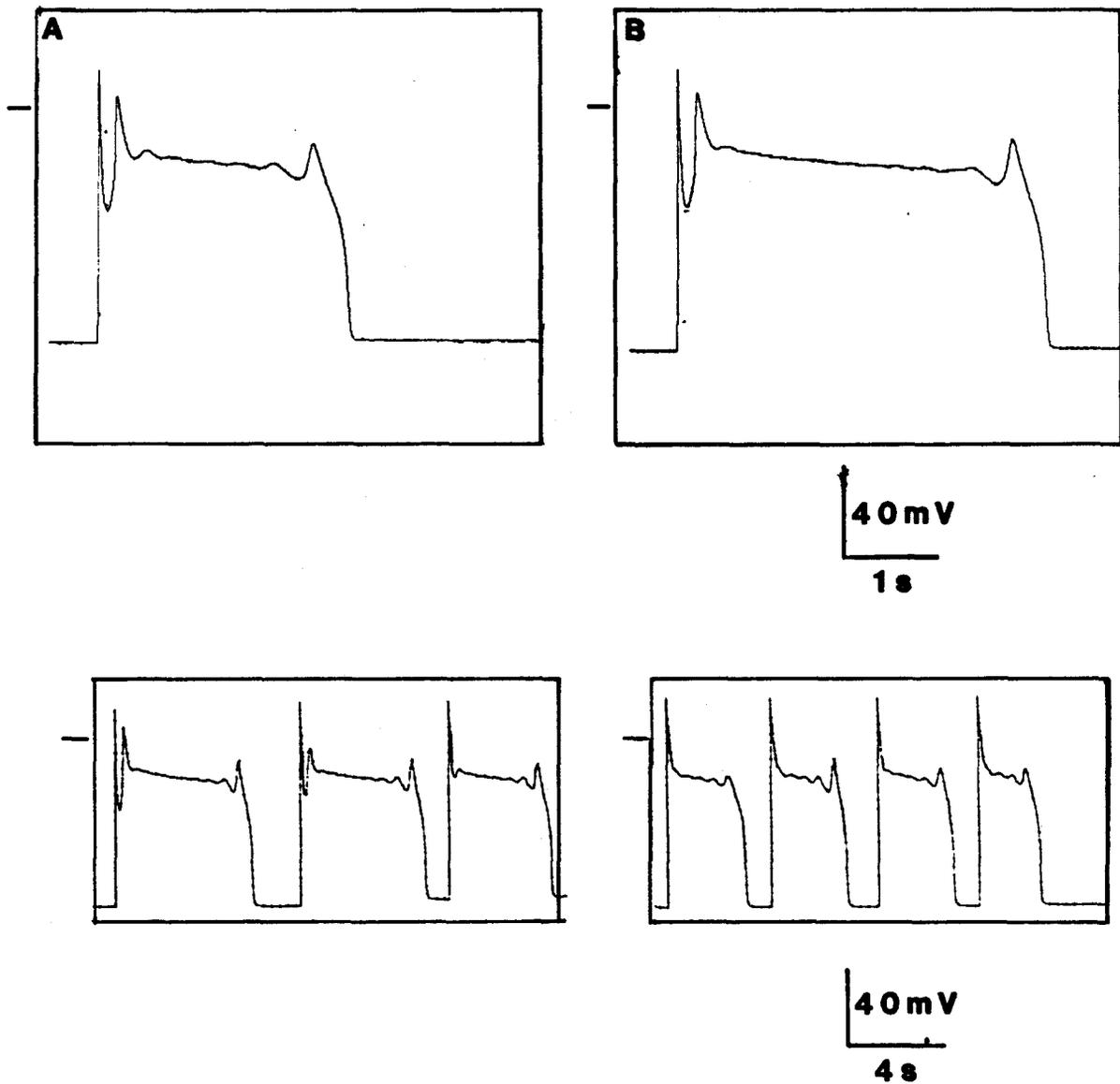


Figure 36 : Exemple d'EAD apparaissant pendant et à la fin du plateau du PA de fibre de Purkinje de lapin, en solution de Tyrode appauvrie en K^+ , en présence de $3\mu M$ de quinidine.

A la période de 30 secondes (A), après 120 minutes de perfusion de quinidine, la DPA_{90} est de 2650 ms et le rapport DPA_{50}/DPA_{90} est de 0,94 alors qu'il était de 0,60 à la période de 1 seconde. Deux EAD sont observées, la première, très précoce, d'amplitude 48 mV apparaît pendant le plateau au potentiel de -31 mV pour un intervalle de couplage de 210 ms, la seconde d'amplitude 14 mV survient à la fin du plateau au potentiel de -18 mV pour un intervalle de couplage de 2300 ms. A la période de 60 secondes, la durée du PA est plus grande (DPA_{90} : 3900 ms), la première EAD n'est pas modifiée, la seconde EAD a un intervalle de couplage plus grand (3500 ms). Lorsque la période de stimulation est diminuée (C), la durée du PA décroît, la première EAD disparaît progressivement, la seconde EAD est peu modifiée, son intervalle de couplage dépend de la durée du plateau du potentiel d'action.

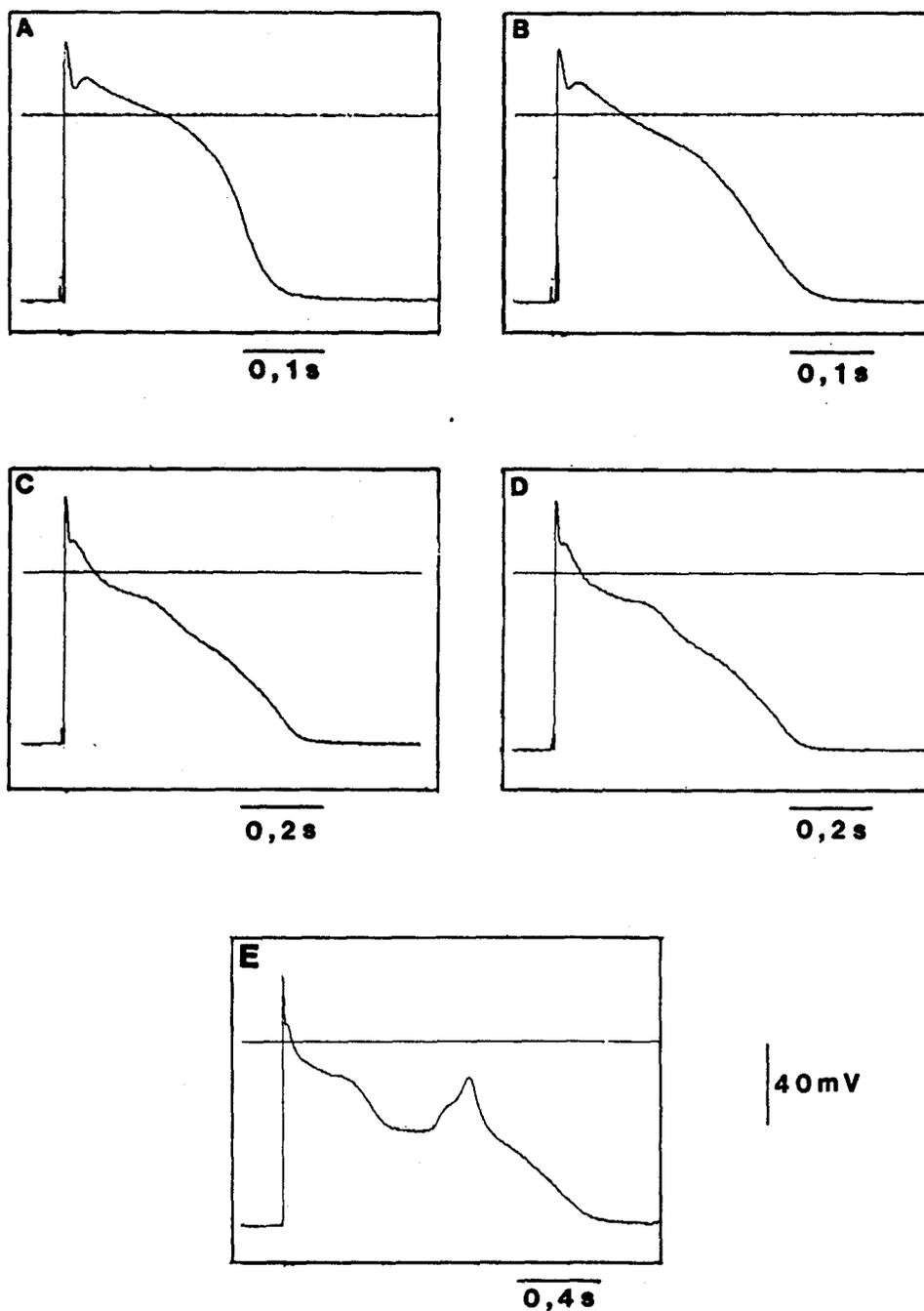


Figure 37 : Exemple d'EAD apparaissant pendant la phase 3 du PA de fibre de Purkinje de lapin, en solution de Tyrode appauvrie en K^+ , en présence de $30 \mu M$ de LNC 834.

A la période de 1 seconde (A) la DPA_{90} du PA est de 250 ms, le rapport DPA_{50}/DPA_{90} de 0,78. En présence de LNC 834 (B), la durée du PA augmente ($DPA_{90} = 295$ ms) et le rapport DPA_{50}/DPA_{90} diminue (0,68). Avec l'élévation de la période de stimulation (8 secondes), la DPA_{90} augmente et le rapport DPA_{50}/DPA_{90} diminue (C), ils sont respectivement de 560 ms et de 0,41. 15 minutes plus tard (D), des oscillations du potentiel de membrane apparaissent pendant la phase de repolarisation, puis une EAD d'amplitude 28 mV, survient durant la phase 3 du PA (au potentiel de -42 mV), pour un intervalle de couplage de 910 ms.

37E), la DPA90 du PA est de 1400 ms, une EAD bien polarisée (potentiel d'activation : -42 mV), d'amplitude 28 mV, apparait pour un intervalle de couplage de 910 ms (le rapport entre cet intervalle de couplage et la DPA90 est de 0,64).

Elles peuvent également être observées en début de la phase 3 du PA, comme le montre la figure 38. Dans cette expérience, l'augmentation brutale (figure 38A) ou soutenue de la période de stimulation, favorise le déclenchement d'une succession d'EAD. A la période de 8 secondes (figure 38A), le PA présente à la fois un abaissement du plateau et un allongement de la phase finale de repolarisation. L'augmentation brutale de la période de stimulation (30 secondes), favorise le déclenchement d'une succession d'EAD en début de la phase 3, alors que la durée du plateau est peu modifiée. A la période de 60 secondes, la durée du plateau et le nombre d'EAD augmentent. Lorsque la période de stimulation est maintenue, la même observation est faite. La durée du plateau lorsque la période passe de 5 secondes (figure 38B) à 30 secondes (figure 38C), est peu modifiée et le nombre d'EAD augmente. A la période de 60 secondes (figure 38D), le plateau est allongé, les premières EAD sont moins individualisées et se présentent sous forme d'oscillations du potentiel de membrane.

En présence d'hydroxy 3S quinidine (figure 39), l'augmentation de la période de stimulation favorise à la fois un abaissement du plateau et un allongement de la phase 3 du PA. Le rapport DPA50/DPA90 diminue : 0,70 en situation contrôle à la période de 1 seconde (figure 39A), 0,45 en présence d'hydroxy 3S quinidine à la même période (figure 39B), 0,58 à la période de 5 secondes (figure 39C) et 0,52 à la période de 8 secondes (figure 39D). A la période de 30 secondes (figure 39E), la DPA90 est de 3900 ms, une EAD d'amplitude 38 mV apparait au potentiel d'activation de -40 mV, avec un intervalle de couplage est de 2500 ms. Le rapport entre cet intervalle de couplage et la DPA90 est de 0,64. A cette même période de stimulation, des salves d'EAD ont été enregistrées (figure 39G).

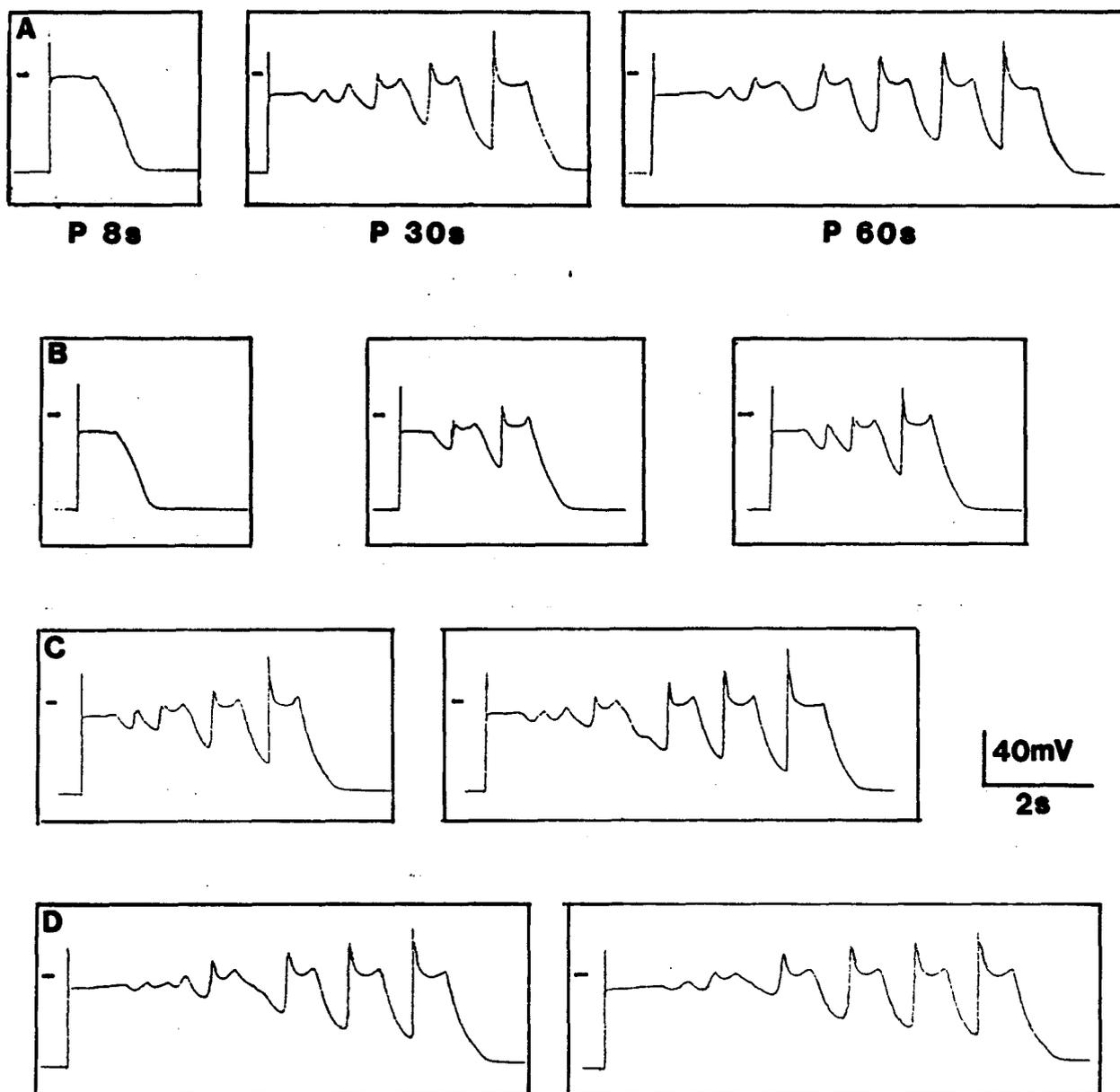


Figure 38 : Exemple d'EAD apparaissant au début la phase 3 du PA de fibre de Purkinje de lapin, en solution de Tyrode appauvrie en K^+ , en présence de $30 \mu M$ de LNC 834.

A : A la période de 8 secondes, le PA présente un plateau stable de 660 ms et un ralentissement de la phase 3 du PA, la DPA90 est de 1300 ms. Lorsque la période de stimulation est brutalement diminuée, la durée du plateau augmente légèrement (700 ms) et une succession d'EAD apparaît au début de la phase 3, la première EAD présente un temps de couplage de 1080 ms. Le potentiel d'activation des EAD suivantes se repolarise progressivement et leur phase de dépolarisation s'accélère. A la période de 60 secondes, la durée du plateau et le nombre d'EAD augmentent.

B : Le même phénomène est observé lorsque la période de stimulation est fixée à 5 s (B), 30 s (C) ou 60 s (D). Lorsque la période de stimulation est maintenue à la fréquence de 5 s, le premier PA présente un plateau stable et un léger ralentissement de la phase finale de repolarisation, les PA suivants présentent une succession d'EAD au début de la phase 3, la durée du plateau n'est pas modifiée. A la période de 30 s, le nombre d'EAD augmente. A la période de 60 s, le plateau est allongé, les premières EAD sont peu individualisées, leur potentiel d'activation est moins polarisé.

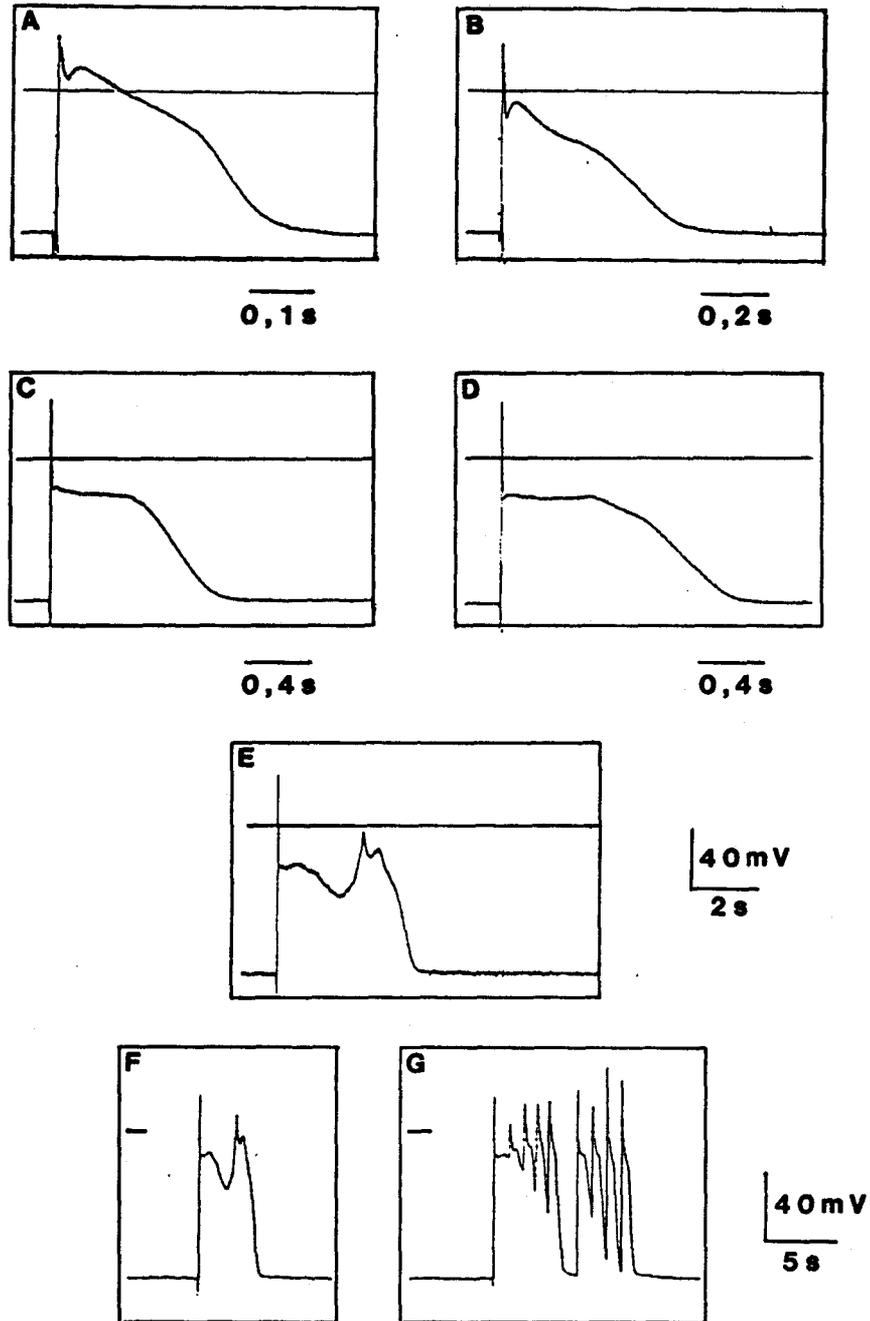


Figure 39 : Exemple d'EAD apparaissant pendant la phase 3 du PA de fibre de Purkinje de lapin, en solution de Tyrode appauvrie en K^+ , en présence de $30\mu M$ d'hydroxy 3S quinidine.

A la période de 1 seconde, la DPA_{90} du PA est de 305 ms. Après 160 minutes de superfusion d'hydroxy 3S quinidine (B) la durée du PA augmente ($DPA_{90} = 470$ ms), le plateau s'abaisse et la phase 3 du PA s'allonge. A la période de 5 secondes (C), le même observation est faite, abaissement du plateau et allongement de la phase 3 du PA. Cet allongement de la phase 3 du PA devient plus important à la période de 8 secondes (D) et une EAD d'amplitude 38 mV, apparaît au potentiel de -40 mV pour un intervalle de couplage de 2500 ms. A la période de 30 secondes, nous observons soit l'EAD apparaissant pendant la phase 3 du PA (F), soit une succession d'EAD, ayant une phase de dépolarisation rapide (G), leur potentiel d'activation se polarise progressivement au fur et à mesure de la succession des EAD.

Dans la figure 40 est représenté un autre exemple d'EAD naissant pendant la phase 3 du PA, en présence de $3\mu\text{M}$ d'hydroquinidine. A la période de 15 secondes (40A), le PA présente un plateau stable et un ralentissement de la phase finale du PA, une anomalie de la repolarisation est observée pendant la phase 3 du PA, au potentiel de membrane de -48 mV . A la période de 30 secondes (40B), le décours du PA est interrompu (représenté par la flèche), une EAD apparaît au potentiel de membrane de -46 mV , elle ne présente pas de phase de dépolarisation lente. A la période de 60 secondes (40C), une EAD de faible amplitude (12 mV) ayant un intervalle de couplage de 1900 ms alterne avec une EAD d'amplitude plus grande (44 mV) avec un intervalle de couplage plus court (1560 ms).

La présence ou l'absence de dépolarisation lente précédant l'EAD peut signifier que l'activation de l'EAD se produit dans la fibre empalée par la microélectrode ou dans une fibre voisine. Il est possible que l'EAD observée à la période de 30 secondes (40B), soit la résultante de l'activation d'un PA voisin présentant également une EAD avec un intervalle de couplage plus court. Ce phénomène peut être à l'origine de la salve d'EAD à temps de couplage court observée dans la figure 39 (39F et 39G). A la période de 30 secondes, le PA présente soit une EAD au potentiel de membrane de -40 mV avec un intervalle de couplage de 2500 ms , soit une succession d'EAD ayant des phases de dépolarisation rapides. Le potentiel d'activation de ces EAD est mieux polarisé au fur et à mesure de la succession des EAD.

Dans la figure 41, est représenté en présence d'hydroquinidine, un exemple caractéristique d'EAD donnant naissance à une activité soutenue sur la fibre de Purkinje de chien. L'augmentation de la période de stimulation de 2 à 3 puis à 6 secondes favorise l'allongement du PA, l'abaissement du plateau et le déclenchement d'une EAD peu polarisée au niveau du plateau. A cette période (6s), une seconde EAD de grande amplitude, apparaît pendant la phase finale de repolarisation. A la période de 10 secondes, une salve d'EAD survient au potentiel

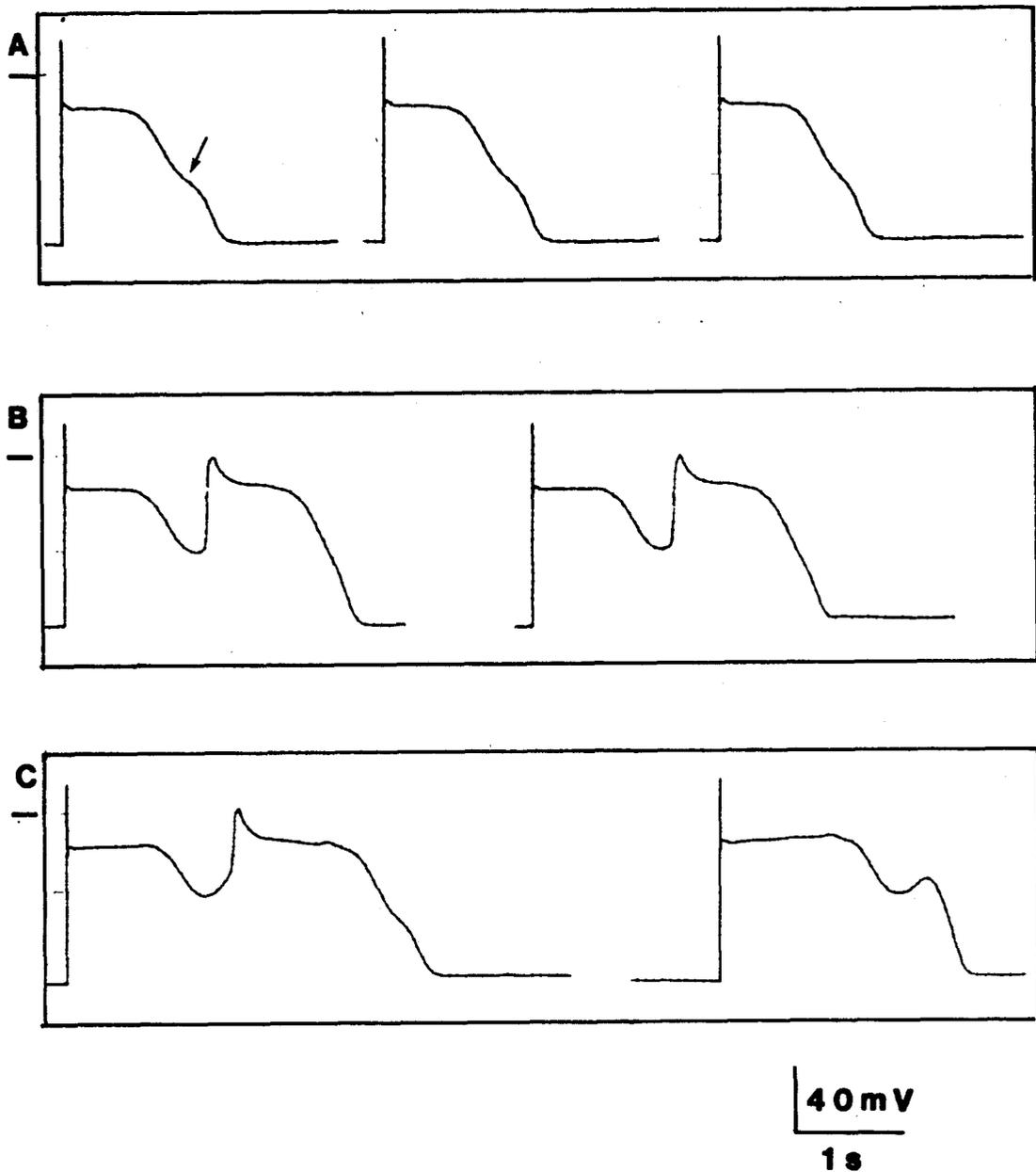


Figure 40 : Exemple d'EAD apparaissant pendant la phase 3 du PA de fibre de Purkinje de lapin, en solution de Tyrode appauvrie en K^+ , en présence de $3\mu M$ d'hydroquinidine.

A la période de 15 secondes (A), le PA présente un abaissement du plateau et une phase 3 allongée. Une anomalie de la repolarisation est observée au potentiel de -50 mV. A la période de 30 secondes (B) une EAD apparaît au potentiel de -46 mV, elle ne présente pas de phase de dépolarisation lente. A la période de 60 secondes nous observons au potentiel de membrane de -40 mV, soit une EAD de grande amplitude avec une phase de dépolarisation rapide pour un intervalle de couplage de 1560 ms, soit une EAD de faible amplitude avec une phase de dépolarisation lente pour un intervalle de couplage de 1900 ms.

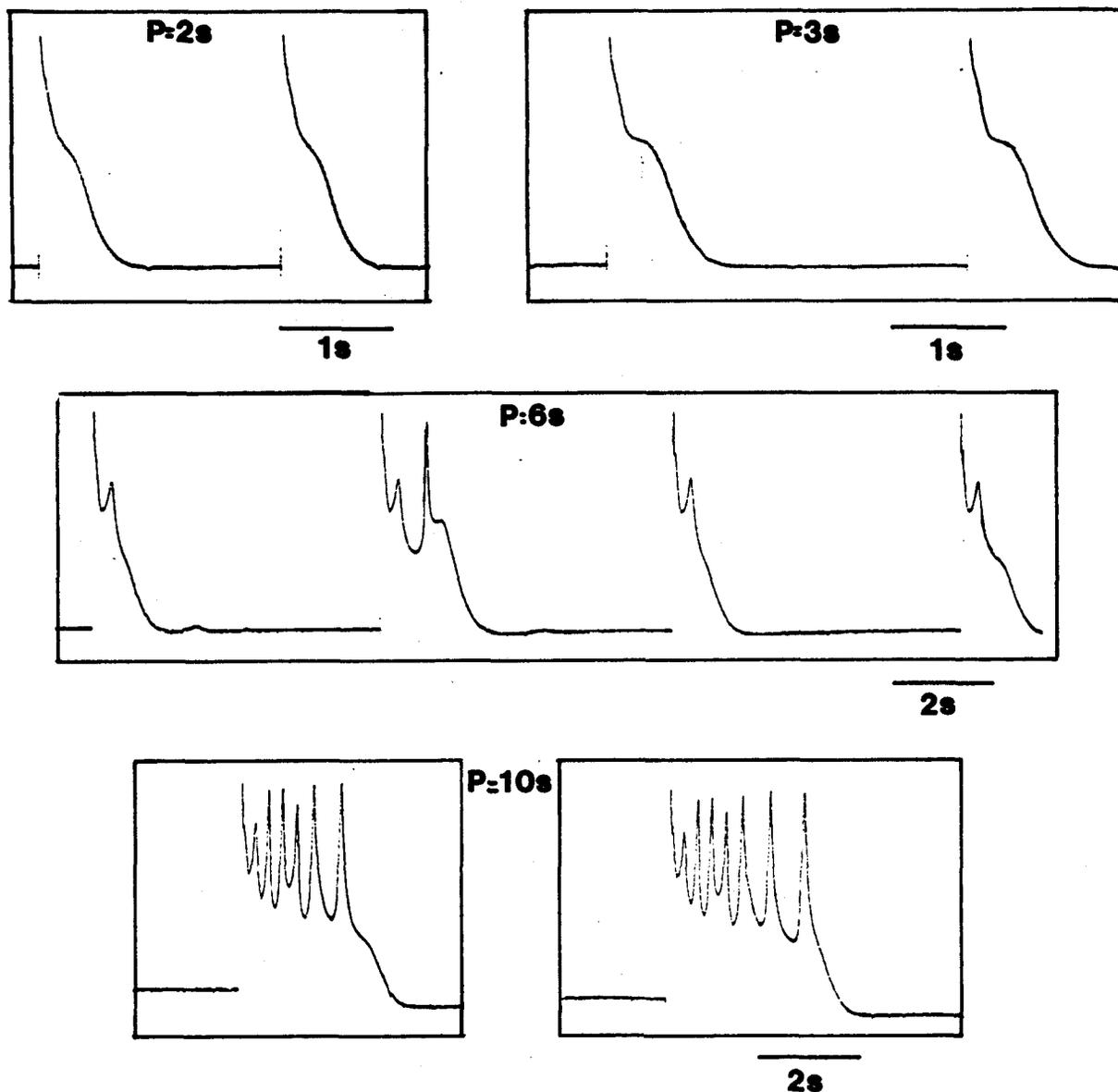


Figure 41 : Exemple d'EAD apparaissant pendant la phase 3 du PA de fibre de Purkinje de chien, en solution de Tyrode appauvrie en K^+ , en présence de $3\mu M$ d'hydroquinidine.

Aux périodes de 2 et 3 secondes, "un second plateau" apparaît au potentiel de -33 mV. A la période de 6 secondes, une EAD de faible amplitude (10 mV) survient au potentiel d'activation de -38 mV et une EAD d'amplitude 58 mV au potentiel d'activation de -57 mV. A la période de stimulation de 10 secondes, une activité déclenchée est observée. Le nombre d'EAD déclenchées est d'autant plus important que la période de stimulation est grande et/ou que le temps de superfusion est long.

d'activation bien polarisé alors que l'EAD naissant pendant le plateau n'est pas modifiée. Le nombre d'EAD pendant la salve augmente avec l'élévation du temps de superfusion, le potentiel d'activation de ces EAD se polarise progressivement. Le même phénomène est retrouvé dans la figure 42, sur la fibre de Purkinje de lapin en présence de $3\mu\text{M}$ d'hydroquinidine. A la période de 5 secondes (42B), un retard de la phase finale de repolarisation apparaît au potentiel de membrane de -68 mV (représenté par la flèche). Avec l'élévation de la période de stimulation (20 s) (42C), une succession d'EAD est observée, la première EAD apparaît au même potentiel de membrane (-68 mV) puis le seuil d'activation des EAD suivantes devient progressivement plus négatif. A la période de 60 secondes, survient soit une activité déclenchée à partir de ce potentiel de membrane (42D), soit un arrêt de la repolarisation (42E). Dans cette situation, le potentiel de membrane reste stable pendant 3 secondes, bien que des oscillations de faible amplitude soient visibles pendant cette période. Elle est suivie par un potentiel d'action déclenché.

Dans plusieurs essais, des EAD peu polarisées naissant pendant et à la fin du plateau et des EAD apparaissant à la phase 3 du PA des fibres de Purkinje ont été observées sur la même préparation. Un exemple est donné dans la figure 43 en présence d'hydroquinidine. A la période de stimulation de 5 secondes (43A), le PA présente un abaissement du plateau et un ralentissement de la phase finale de repolarisation. Le rapport $\text{DPA}_{50}/\text{DPA}_{90}$ passe de 0,63 à 0,70 lorsque la période de stimulation est augmentée de 5 à 8 secondes (43B) et des irrégularités apparaissent au niveau du plateau. A la période de 15 secondes (43C), des EAD peu polarisées apparaissent pendant le plateau ; la première survient au potentiel de -14 mV pour un intervalle de couplage de 510 ms, la seconde naît à la fin du plateau, au potentiel de -20 mV pour un intervalle de couplage de 940 ms (le rapport entre l'intervalle de couplage et la DPA_{90} est de 0,70). A cette même période de stimulation mais 40 minutes plus tard (43D), il apparaît, en plus des EAD peu polarisées, une EAD de faible amplitude, à la phase 3 du PA (au potentiel

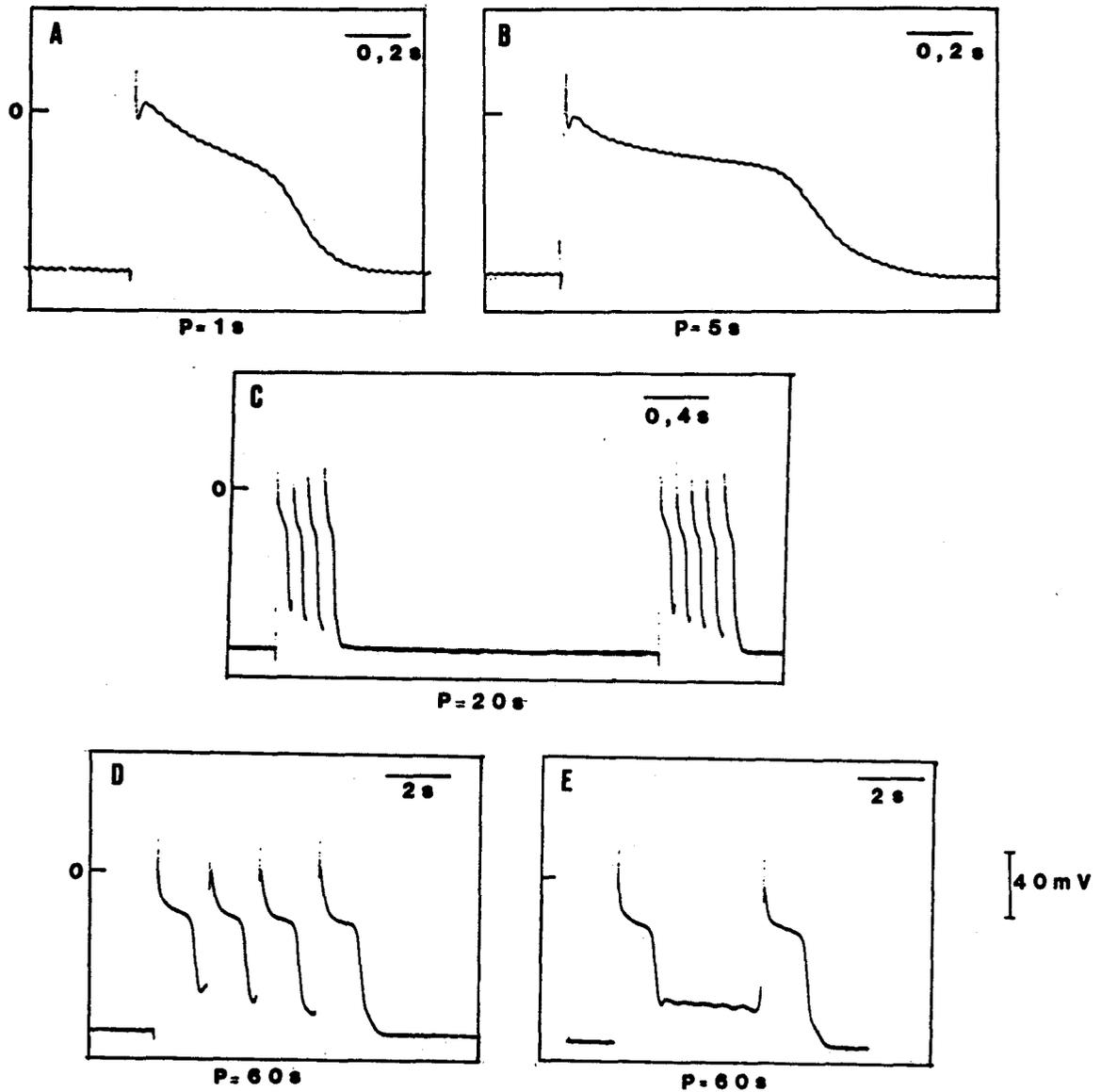


Figure 42 : Exemple d'EAD apparaissant pendant la phase 3 du PA de fibre de Purkinje de lapin, en solution de Tyrode appauvrie en K^+ , en présence de $3\mu M$ d'hydroquinidine.

A la période de 1 seconde (A), la superfusion d'hydroquinidine entraîne un allongement du plateau et de la phase finale de la repolarisation. A la période de 5 secondes (B), un retard de la phase finale de repolarisation apparaît au potentiel de -68 mV. Avec l'augmentation de la période de stimulation (20 secondes), une succession d'EAD apparaît à ce même niveau de potentiel, le potentiel d'activation de ces EAD se repolarise progressivement. A la période de 60 secondes, nous observons soit une activité déclenchée (D), soit un arrêt de la repolarisation (E), la cellule reste quiescente au potentiel de -68 mV pendant 3 secondes, des oscillations de faible amplitude sont observées pendant cette période, puis un PA est déclenché.

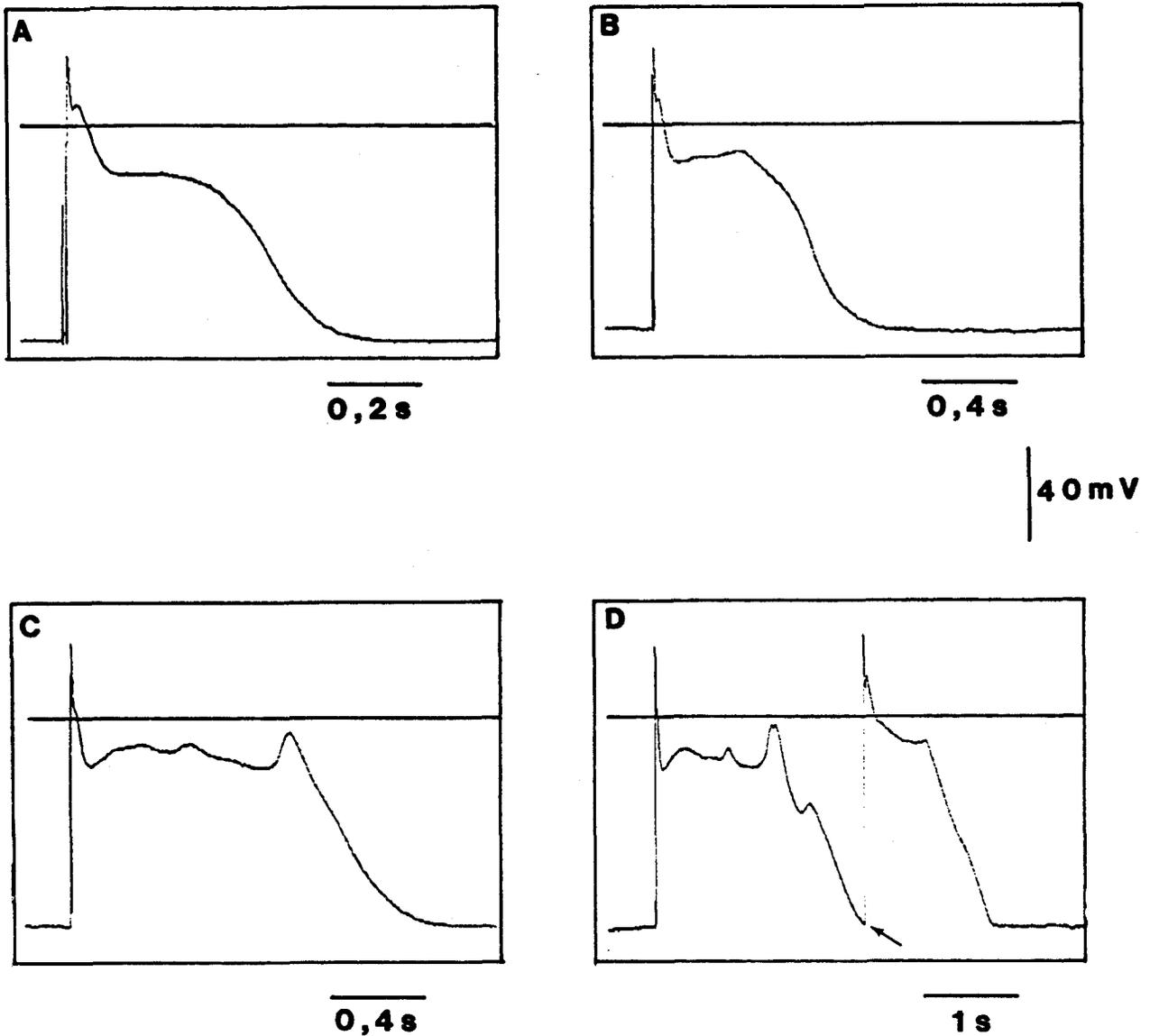


Figure 43 : Exemple d'EAD apparaissant pendant le plateau, à la fin du plateau et à la phase 3 du PA de fibre de Purkinje de lapin, en solution de Tyrode appauvrie en K^+ , en présence de $3\mu M$ d'hydroquinidine.

A la période de 5 secondes (A), le PA présente un abaissement du plateau et un allongement de la phase finale de repolarisation. Le rapport DPA_{50}/DPA_{90} est de 0,63, il augmente à la période de 8 secondes (B). Des EAD apparaissent au niveau du plateau à la période de 15 secondes (C), la première d'amplitude 6 mV apparaît au potentiel de -14 mV pour un intervalle de couplage de 510 ms, la seconde apparaît à la fin du plateau (intervalle de couplage de 940 ms) son amplitude est de 16 mV et son potentiel d'activation de -20 mV. A cette même période de stimulation, mais 40 minutes plus tard (D), une troisième EAD apparaît pendant la phase 3 du potentiel d'action, son amplitude est de 5 mV, son potentiel d'activation de -42 mV et son intervalle de couplage de 1675 ms. Lorsque le PA est totalement repolarisé un PA est déclenché.

de membrane de -42 mV). Lorsque la fibre est totalement repolarisé, un PA non stimulé (représenté par la flèche) est observé.

INFLUENCE DU TEMPS DE COUPLAGE.

Quelle que soit la substance utilisée, les EAD apparaissent sur des cellules, électriquement stimulées, pour des périodes de stimulation supérieures à 2 secondes, généralement de 5 à 15 secondes. Cependant, dans certaines expériences des EAD ont été observées pour des temps de couplage plus courts. Un exemple est donné dans la figure 44, en présence de $3\mu\text{M}$ de quinidine. Après 15 minutes de superfusion de quinidine à la période de 1 seconde, le PA est allongé à tous les niveaux de la repolarisation (44A). A la période de 8 secondes (44B), une anomalie de la repolarisation survient au potentiel de -76 mV. Cette anomalie conduit à ce niveau de potentiel à la formation d'un "plateau" à l'issue duquel un second potentiel d'action se déclenche. A la période de 15 secondes (44C), une série de PA déclenchés apparaît à ce niveau de potentiel et des EAD sont observées au niveau du plateau. A la période de 60 secondes, le même phénomène se reproduit, toutefois le nombre de PA apparaissant à ce niveau de potentiel augmente encore. Le temps de couplage entre deux PA déclenchés est variable. Pour un temps de couplage de 3200 ms, Le nombre et l'amplitude des EAD restent stables tant que le temps de couplage est voisin de 3200 ms, lorsqu'il est compris entre 1400 et 1500 ms, seule la dernière EAD est encore observée, elle disparaît lorsque le temps de couplage est inférieur à 800 ms.

Les diminutions brutales de la période de stimulation favorisent soit l'apparition d'EAD soit l'augmentation de leur amplitude. Un exemple caractéristique est rapporté dans la figure 45. Lorsque la période de stimulation est brutalement diminuée de 10 secondes à 5 secondes (45A), la durée des premiers PA augmente, il apparaît une succession d'EAD peu polarisées. Si la période de stimulation est maintenue, l'amplitude et le nombre d'EAD diminuent

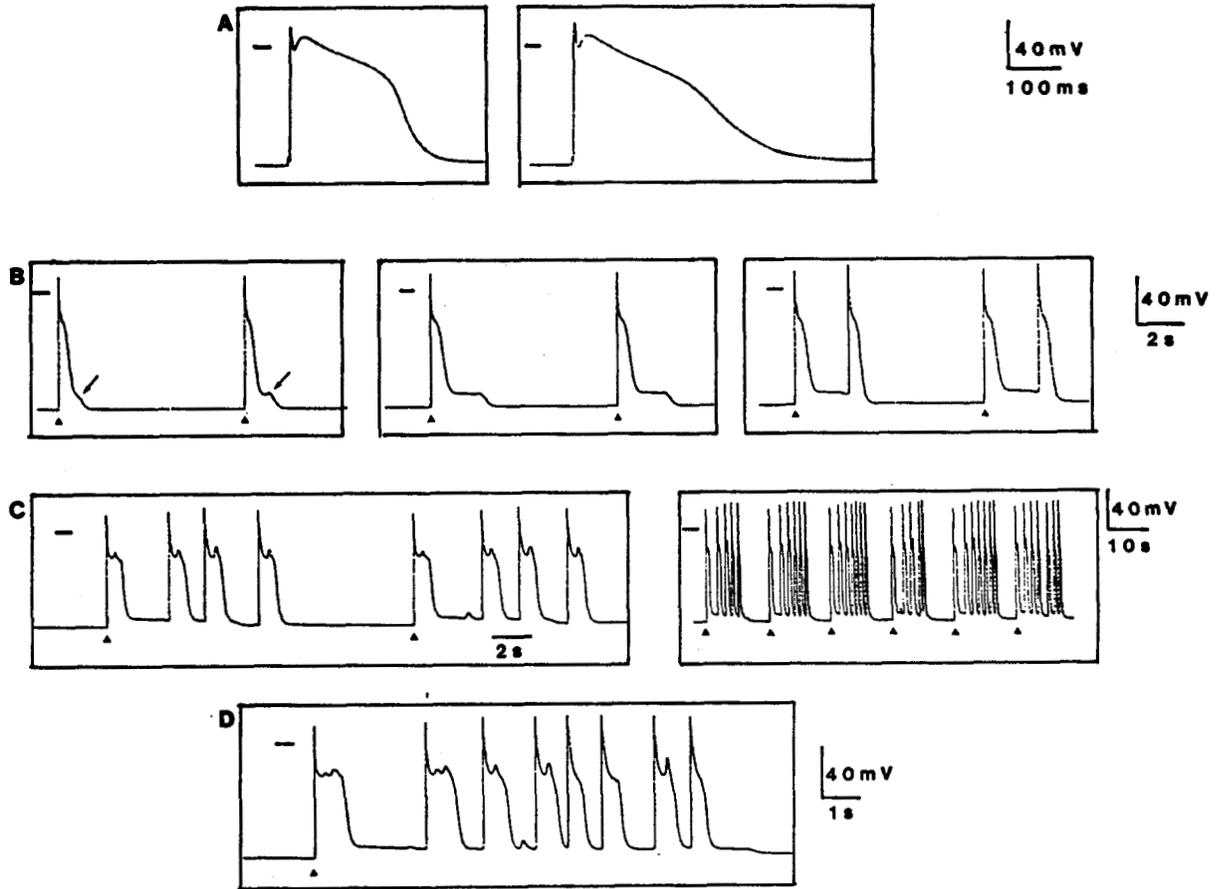


Figure 44 : Exemple d'EAD apparaissant sur un PA de fibre de Purkinje de lapin, en solution de Tyrode appauvrie en K^+ , en présence de $3\mu M$ de quinidine.

A la période de 1 seconde (A), le PA présente en présence de quinidine un allongement du plateau et un ralentissement de la phase 3. A la période de 8 secondes (B), une anomalie de la repolarisation apparaît au potentiel de -78 mV, le potentiel de membrane reste quiescent à ce niveau de potentiel, puis un second PA apparaît à ce niveau dépolarisé (la stimulation est représentée par un triangle). A la période de 15 secondes (C), trois PA sont déclenchés à partir de ce niveau dépolarisé, les PA présentent des EAD naissant au niveau du plateau. Le nombre de PA déclenchés augmente à la période de stimulation de 60 secondes. Pour des temps de couplage de 3,2 secondes, on note une succession d'EAD. Lorsque le temps de couplage diminue (1,5 ; 1,4 secondes), seule la dernière EAD est encore observée, elle disparaît pour des temps de couplage supérieurs à 0,9 seconde.

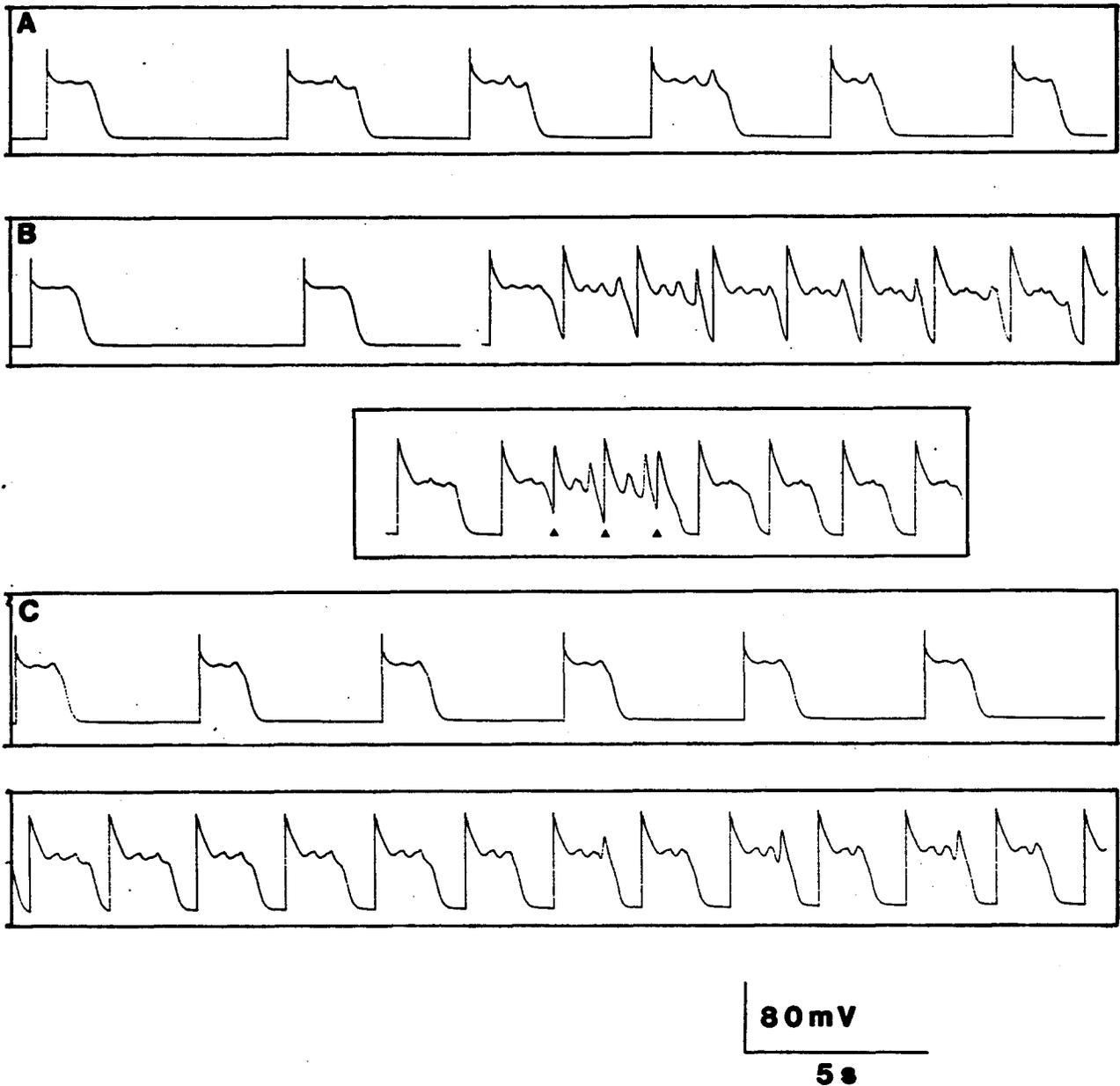


Figure 45 : Exemple d'EAD apparaissant sur un PA de fibre de Purkinje de lapin, en solution de Tyrodé appauvrie en K^+ , en présence de $30 \mu M$ de LNC 834, lorsque la période de stimulation est brutalement modifiée.

Si la période initiale est brutalement diminuée (de 10 secondes à 5 secondes dans la figure 45A), des EAD peu polarisées, d'amplitude variable, apparaissent au niveau du plateau des premiers PA. Lorsque la nouvelle période de stimulation est maintenue, la durée du PA diminue et les EAD disparaissent.

Alors que la préparation est stimulée à la période de 5 secondes (figure 45B), celle-ci est brutalement augmentée, des EAD sont observées sur les premiers PA, puis leur durée diminue et les EAD disparaissent. Lorsqu'un extrastimulus est appliqué avant la repolarisation finale du PA, l'amplitude des EAD augmente à nouveau. La même observation est faite dans la figure 45C, la diminution brutale de la période de stimulation (de 5 secondes à 0,8 seconde) favorise le déclenchement d'EAD peu polarisées, d'amplitude variable.

et le PA se raccourcit. Dans la figure 45B, la période initiale est de 10 secondes, le PA présente une phase de plateau longue. La diminution brutale de la période de stimulation favorise l'apparition d'EAD d'amplitude variable au niveau du plateau, la durée du PA diminue et les EAD disparaissent lorsque la période de stimulation rapide est maintenue. Si des extrastimuli (représentés par les triangles) sont appliqués avant la repolarisation finale du PA, des EAD de grande amplitude apparaissent de nouveau. La même observation est faite lorsque la période de stimulation initiale de 5 secondes est diminuée à 0,8 seconde : la durée des premiers PA se maintient, des EAD s'individualisent et augmentent en amplitude.

Sur la fibre de Purkinje de chien, présentant un automatisme de type pace-maker (période > 1 seconde), la superfusion de quinidine favorise l'apparition d'EAD pour des périodes plus courtes que celles nécessaires à l'obtention d'EAD sur des préparations non automatiques (figure 46). Les EAD surviennent pour des temps de couplage supérieurs à 2,8 secondes à des potentiels de membrane variant entre -57 et -61 mV. Dix minutes après l'apparition de ces EAD (figure 46B), le temps de couplage a augmenté (5 secondes en moyenne). L'amplitude des EAD dépend de l'intervalle de couplage (de 1400 à 1600 ms).

Les EAD induites par la quinidine et l'hydroquinidine sur des fibres de Purkinje de lapin ne semblent pas différentes de celles provoquées par leurs métabolites, cependant les EAD peu polarisées apparaissant seules à la fin du plateau n'ont jamais été observées en présence de LNC 834. La fréquence de survenue des EAD semble plus importante en présence de quinidine et d'hydroquinidine qu'en présence de leurs métabolites. Dans 17 expérimentations sur 20, des EAD sont apparues en présence de quinidine, dont 11 pendant le plateau, 2 à la fin du plateau et 8 à la phase finale de repolarisation. La fréquence de déclenchement d'EAD pendant le plateau est en présence d'hydroquinidine de 5/11 et 4/11 à la fin du plateau, des EAD à la phase finale de repolarisation ont été observées dans deux expérimentations. En présence d'hydroxy 3S quinidine, la fréquence d'apparition

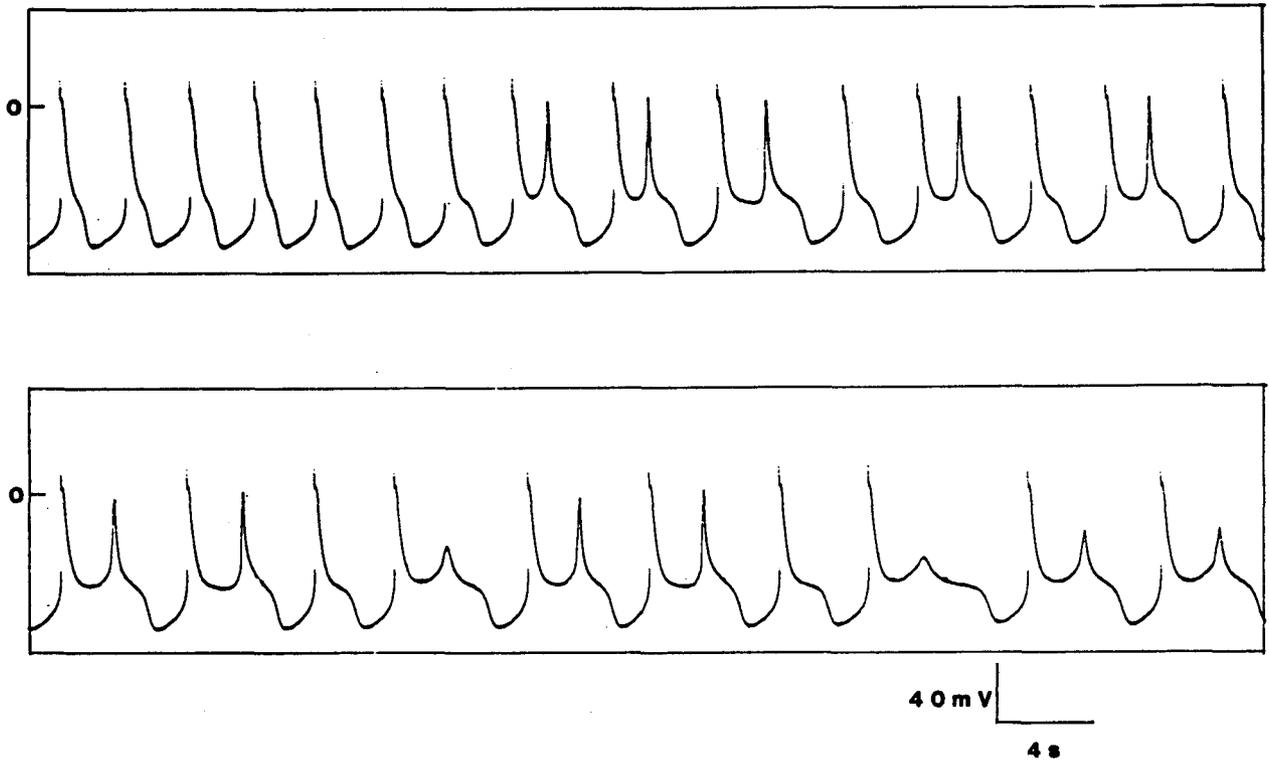


Figure 46 : Exemple d'EAD obtenues sur des fibres de Purkinje de chien présentant un automatisme de type pacemaker, en solution de Tyrode appauvrie en K^+ , en présence de $3 \mu M$ de quinidine.

Les EAD apparaissent pour des périodes supérieures à 2,8 secondes, à des potentiels de membrane variant entre -57 et -61 mV. Dix minutes après l'apparition des EAD (tracé du bas), la période est en moyenne de 5 secondes, l'amplitude des EAD semble dépendre de leur intervalle de couplage (de 1400 à 1600 ms).

des EAD est moins importante, sur 10 expérimentations 6 ont présenté des post-dépolarisations précoces. Des EAD naissant pendant le plateau ont été observées 4 fois et 1 seule à la fin du plateau, celles apparaissant pendant la phase 3 du PA ont été obtenues 3 fois. La fréquence de déclenchement des EAD est encore moins importante en présence de LNC 834 (10/20), les EAD naissant pendant le plateau ont été observées dans 8 expériences, alors que celles survenant pendant la phase finale de repolarisation ne sont survenues que dans 2 essais. Les EAD apparaissant seules à la fin du plateau du PA n'ont jamais été observées en présence de cette substance.

DISCUSSION

Les résultats de cette étude expérimentale montrent que la quinidine, l'hydroquinidine et leurs métabolites prolongent la durée des PA des fibres de Purkinje et favorisent l'apparition de post-dépolarisations précoces, lorsque les préparations sont stimulées à faible fréquence de stimulation et perfusées par une solution de Tyrode appauvrie en potassium. L'augmentation de la durée du PA n'est pas homogène à tous les niveaux de la repolarisation. Lorsque l'augmentation de la durée de plateau est plus importante que celle de la phase finale de repolarisation, des EAD apparaissent pendant et/ou à la fin du plateau. Par contre, si le PA présente un ralentissement important de la phase 3, avec ou sans allongement du plateau, les EAD apparaissent pendant la phase finale de repolarisation.

A l'exception du LNC 834, la probabilité d'obtenir l'un des trois types d'EAD ne semble pas très différente d'une substance à l'autre. En effet, nous n'avons jamais observé d'EAD apparaissant seule à la fin du plateau en présence de LNC 834. Cependant les EAD surviennent plus fréquemment en présence de quinidine (17/20) et d'hydroquinidine (9/11), qu'en présence d'hydroxy 3S quinidine (5/9) et de LNC 834 (10/20).

Sur des préparations de fibres de Purkinje perfusées par une solution de Tyrode appauvrie en K^+ et stimulées à la fréquence de 60 bpm, la quinidine, l'hydroquinidine à la concentration de 3 μM , l'hydroxy 3S quinidine et le LNC 834 à la concentration de 30 μM modifient peu le potentiel diastolique maximal, diminuent l'amplitude et la V_{max} des PA. L'allongement du PA est corrélé au temps de superfusion de la substance. SICOURI et al. (1988) ont montré qu'à faible fréquence de stimulation (<60 bpm), les effets dépresseurs de la V_{max} en présence de la quinidine, étaient stabilisés après 15 à 30 minutes de superfusion alors que l'allongement du PA se développait plus lentement. Après 4 heures de superfusion, l'état stable n'est toujours pas atteint.

A la fréquence de 60 bpm, l'allongement de la durée de PA se produit à tous les niveaux de la repolarisation en présence de quinidine, d'hydroquinidine et d'hydroxy 3S quinidine, de ce fait le rapport DPA_{50}/DPA_{90} est peu modifié. Par contre, ce rapport est diminué en présence de LNC 834 car l'allongement de la DPA_{50} est moins marqué. Cette augmentation de la durée du PA des fibres de Purkinje a également été observée par différents auteurs, en présence de quinidine (COLATSKY, 1982b ; RODEN et al, 1986 ; SALATA et WASSERSTROM, 1987),

d'hydroquinidine (THOMPSON et al., 1987) et des métabolites (JULLIARD et al., 1983 ; UEMATSU et al., 1987).

L'augmentation de la période de stimulation favorise également l'allongement de la durée du PA en présence des quatre substances. Cet effet n'est pas homogène à tous les niveaux de la repolarisation. Dans certains cas, il est associé à un abaissement et un allongement important du plateau, sans modification de la phase 3 du PA, entraînant une augmentation du rapport DPA₅₀/DPA₉₀. L'abaissement du plateau et l'allongement de la durée du PA semble être les conditions nécessaires au développement des EAD en présence de BAY K 8644 (JANUARY et al., 1988). Par contre, lorsque la phase 3 du PA est ralentie, avec ou sans abaissement du plateau, le rapport DPA₅₀/DPA₉₀ est peu modifié ou diminué.

Lorsque la durée du PA des fibres de Purkinje est suffisamment allongée, des post-dépolarisations précoces apparaissent. En présence des quatre substances, elles surviennent sur les fibres de Purkinje de lapin lorsque la durée du PA est supérieure à 1 seconde. La même observation a été faite par NATTEL et QUANTZ (1988) en présence de quinidine.

Les EAD apparaissent sur des fibres de Purkinje électriquement silencieuses, lorsque la période de stimulation est supérieure à 2 secondes, et généralement pour des périodes de stimulation comprises entre 5 et 15 s. Selon NATTEL et QUANTZ (1988), le déclenchement d'EAD induites par la quinidine apparait pour des périodes de stimulation de $8,4 \pm 3,7$ s. Elles sont cependant plus fréquemment observées lorsque la fibre de Purkinje présente un automatisme lent de type pacemaker. La survenue des EAD est également favorisée lorsque la période de stimulation est brutalement diminuée (figure 45) ou augmentée (figure 38).

Ces EAD induites par la quinidine, l'hydroquinidine et leurs métabolites apparaissent à différents niveaux de potentiel et pour des intervalles de couplage variés. Nous avons défini deux catégories d'EAD en fonction de leurs potentiels d'activation et de la modification du rapport DPA₅₀/DPA₉₀ des précédents PA. En effet, lorsque le PA de la fibre de Purkinje présente un abaissement et un allongement important du plateau sans ralentissement de la phase 3, des EAD sont fréquemment observées pendant et/ou à la fin de ce plateau. Ce sont des oscillations de faible amplitude ayant des potentiels d'activation compris entre - 10 et - 35 mV.

Lorsqu'elles apparaissent pendant le plateau, leur intervalle de couplage varie entre 200 et 700 ms. Il est moins important pour le LNC 834 que pour la quinidine et l'hydroquinidine. L'augmentation de la période de stimulation

favorise l'apparition d'une succession d'EAD généralement mieux polarisées. L'amplitude et le potentiel d'activation de ces secondes EAD augmentent avec la période de stimulation.

Par contre l'amplitude et le potentiel d'activation des EAD naissant à la fin du plateau du PA sont peu modifiés par les variations de la période de stimulation. Leur intervalle de couplage, généralement supérieur à 1 300 ms, est corrélé à la durée du PA, celle-ci augmente avec l'élévation de la période de stimulation et/ou du temps de superfusion. Ce type d'EAD n'a jamais été observé en présence de LNC 834. Cependant, l'étude des effets des quatre substances sur l'allongement de la durée du PA des fibres de Purkinje, à la fréquence de 60 bpm, a montré que le LNC 834 diminuait le rapport DPA_{50}/DPA_{90} , alors qu'il n'était pas modifié par la quinidine, l'hydroquinidine et l'hydroxy 3S quinidine. Ces EAD sont observées aux périodes de stimulation lentes, lorsque le rapport DPA_{50}/DPA_{90} est augmenté (figure 34), c'est à dire lorsque le plateau du PA est abaissé et allongé sans modification importante de la phase finale de repolarisation, alors qu'en présence de LNC 834, les modifications du plateau du PA sont toujours associées à un ralentissement de la phase 3 du potentiel d'action.

Si l'allongement de la durée du PA se traduit par un ralentissement important de la phase 3, quelle que soit l'évolution du plateau, c'est-à-dire lorsque le rapport DPA_{50}/DPA_{90} est peu modifié ou diminué, les EAD apparaissent pendant la phase 3 du PA. Ce second type d'EAD survient à un potentiel de membrane compris entre - 40 et - 70 mV. Leur amplitude est d'autant plus importante que le potentiel d'activation est mieux polarisé. Leur intervalle de couplage est généralement supérieur à 1000 ms. L'augmentation de la période de stimulation favorise l'apparition d'une succession d'EAD se polarisant progressivement.

DAMIANO et ROSEN (1984) ont étudié l'effet du K^+ sur des EAD induites par le chlorure de césium. Celui-ci allonge la durée du PA par inhibition du courant IK_1 et favorise l'apparition d'EAD. Ces auteurs ont également différencié deux types d'EAD selon la $[K^+]_e$ et le potentiel de membrane auquel elles sont initialisées. A la $[K^+] = 4$ mM, les EAD "bas voltées" apparaissent au niveau du plateau, pour une gamme de potentiels de - 3 à - 30 mV et un intervalle de couplage de 240 à 680 ms. Par contre à la $[K^+] = 2,7$ mM, les EAD "haut voltées" apparaissent pendant la phase 3 du PA à un potentiel de membrane compris entre - 50 et - 70 mV. Leur intervalle de couplage est plus long.

Cependant cette discrimination entre EAD "bas voltées" et EAD "haut voltées" n'est pas aussi clairement établie dans d'autres situations. Les EAD induites

par l'acidose se produisent exclusivement pendant la phase 3 du PA, au potentiel de membrane de $-62,3 \pm 4,1$ mV (CORABOEUF et al., 1979). En présence de quinidine, RODEN et HOFFMAN (1985) ont observé l'apparition d'EAD soit à la fin du plateau, soit au début de la phase 3 du PA, pour des potentiels d'activation compris entre -40 et -55 mV. Des résultats similaires sont obtenus sur la fibre de Purkinje de chien et en présence de quinidine par NATTEL et QUANTZ (1988).

Les caractéristiques des EAD et leur capacité à induire une activité déclenchée, dépendent du potentiel de membrane auquel elles sont initiées. Dans la figure 41, des EAD apparaissent sur la fibre de Purkinje de chien, en présence de $3 \mu\text{M}$ d'hydroquinidine à la période de 6 secondes. L'élévation de la période de stimulation favorise l'apparition d'une succession d'EAD mieux polarisées. En présence d'une salve, le seuil d'activation des EAD se polarise progressivement. Lorsque le potentiel diastolique maximal initial est atteint, l'activité spontanée cesse. Cependant NATTEL et QUANTZ (1988) ont montré sur des fibres de Purkinje de chien, en présence de quinidine, que le seuil d'activation des EAD est d'autant mieux polarisé et la phase de dépolarisation d'autant plus rapide que l'on s'éloigne de la cellule à l'origine de cette anomalie (figure 47). Les temps de couplage entre les EAD sont identiques pour les deux enregistrements. Ce phénomène pourrait expliquer les effets observés dans la figure 42 en présence d'hydroquinidine où les EAD bien polarisées présentent des phases rapides de dépolarisation dont leur potentiel d'activation se polarise progressivement. Par contre, dans la figure 39 nous observons en présence d'hydroxy 3S quinidine, soit une EAD au potentiel de -40 mV pour un intervalle de couplage de 2500 ms soit une salve d'EAD. L'intervalle de couplage de la 1ère EAD peu polarisée est plus court (1000 ms) et sa phase de dépolarisation rapide. Il est possible que dans ce cas, une fibre de Purkinje présentant une succession d'EAD ayant des intervalles de couplage plus courts, active cette cellule avant l'apparition de l'EAD. Ce phénomène n'a pas été observé sur la fibre de Purkinje de chien isolée. La disposition anatomique des préparations prélevées chez le lapin peut être impliquée dans cette différence. En effet, chez le lapin la préparation présente un réseau de fibres de Purkinje encore reliées au myocarde. La microélectrode est fréquemment positionnée à l'intersection de plusieurs fibres de Purkinje, qui sont susceptibles d'exercer des interactions réciproques.

L'apparition des EAD sur des fibres de Purkinje et l'activité spontanée se produisent à un potentiel de membrane proche du niveau du potentiel de repos peu polarisé, décrit par CRANFIELD (1977). A ce niveau de potentiel, une diminution faible des courants sortants ou une légère augmentation des courants entrants peut soit provoquer des EAD soit arrêter la repolarisation à ce niveau de potentiel peu

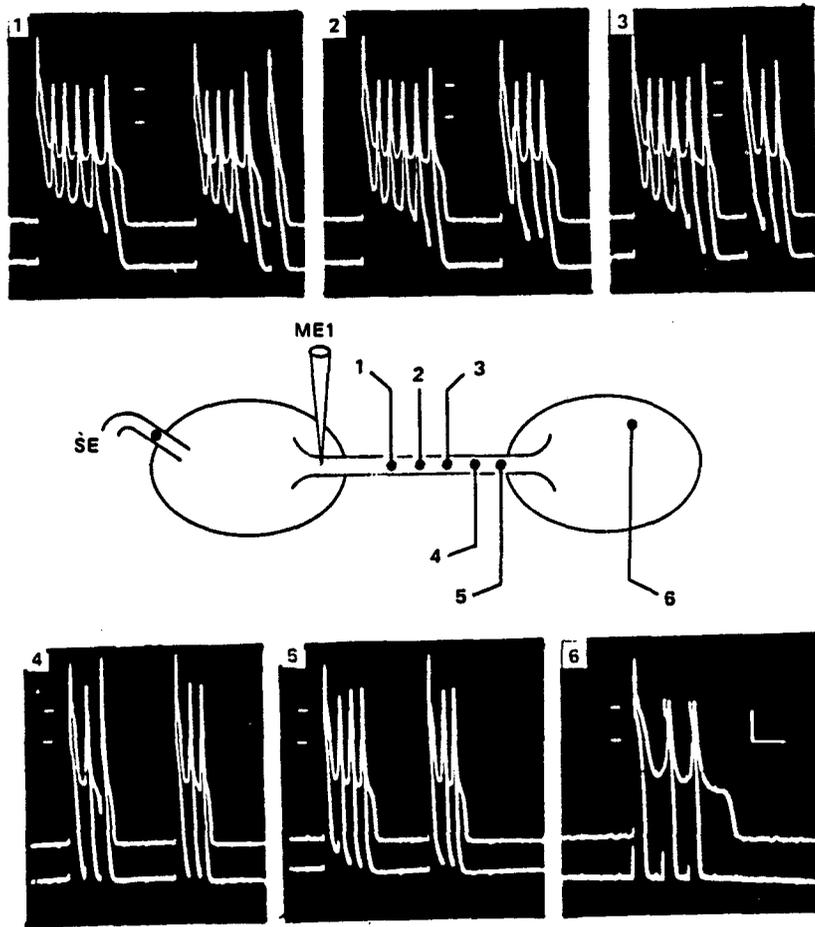


Figure 47 : Potentiels d'action recueillis à partir de multiples emplacements dans une préparation de fibre de Purkinje au cours de la survenue d'EAD induites par la quinidine. Une microélectrode (ME1) est maintenue en position constante, une deuxième microélectrode (ME2) permet le recueil des PA des endroits 1 à 6 de la préparation en s'éloignant progressivement de ME1. Dans chaque photo le tracé du haut est le PA recueilli par ME 1, tandis que celui du bas est le PA recueilli par ME2 (le numéro de la photo correspond au site de recueil de ME2). Echelle verticale : 20 mV, échelle horizontale : 2 secondes (pour les tracés de 1 à 5) et 1 seconde pour le tracé 6, SE : électrode de stimulation. (Selon NATTEL et QUANTZ, 1988).

polarisé. Différents courants sont impliqués dans le déclenchement de cette anomalie.

- LES COURANTS POTASSIQUES

L'inhibition des courants potassiques sortants favorise l'augmentation de la durée du PA. La diminution de la concentration externe en K^+ ou l'exposition de chlorure de césium entraîne une diminution de la conductance de g_{K1} , ce qui a pour effet de prolonger la phase 3 du PA des fibres cardiaques. Cependant cette prolongation n'est pas homogène et concerne essentiellement les fibres de Purkinje (MOTTE, 1984). Lorsque la $[K^+]_e$ est diminuée de 4 mM à 2,7 mM, la durée du PA des fibres de Purkinje augmente à tous les niveaux de la repolarisation alors que celle du PA du muscle ventriculaire est peu modifiée. A la fréquence de 90 bpm, la DPA90 du PA du muscle papillaire de cobaye est de 178 ± 4 ms en solution de Tyrode normal ($K^+ = 4$ mM) et de 186 ± 5 ms lorsque la concentration potassique est diminuée ($K^+ = 2,7$ mM), alors que celle de la fibre de Purkinje de lapin à la fréquence de 60 bpm, a augmenté de 224 ± 14 ms à 252 ± 15 ms. Cette réactivité différente vis-à-vis de la diminution du potassium extracellulaire favorise un asynchronisme des repolarisations et des périodes réfractaires à la jonction Purkinje-ventricule (WATANABE, 1975). Cette diminution de la $[K^+]_e$ augmente les pentes de dépolarisation diastolique des fibres automatiques, accélérant ainsi les automatismes latents ou générant des automatismes anormaux. Enfin, de faibles concentrations potassiques favorisent ou créent des post-dépolarisations précoces à l'origine d'activités déclenchées isolées ou répétitives (CORABOEUF et al., 1980). En fait la diminution de la concentration extracellulaire en potassium est le plus souvent un facteur favorisant mais non déclenchant des EAD.

Les substances antiarythmiques comme la quinidine, l'hydroquinidine, le N-acétyl procaïnamide inhibent, indépendamment de la fréquence de stimulation, le courant sortant retardé (I_{X1} ou I_K). Elles favorisent l'allongement du plateau du PA (COLATSKY, 1982b ; BALSER et al., 1987) et le déclenchement de post-dépolarisations précoces (DANGMAN et HOFFMAN, 1981 ; RODEN et HOFFMAN, 1985 ; THOMPSON et al., 1987).

Aux fréquences de stimulation lentes, le courant sortant transitoire I_{To} est augmenté et contribue aux modifications du plateau du PA (FOZZARD et HIRAOKA, 1973 ; KUKUSHIN et al., 1983). La quinidine modifie également ce courant (NAKAYAMA et FOZZARD, 1987)

Lorsque le PA est suffisamment long, l'activation de faibles courants dépolarisants est capable d'initialiser les EAD. Ces courants dépolarisants peuvent être le courant Na-Window et/ou le courant entrant calcique lent.

- LE COURANT Na-WINDOW

Son amplitude dépend du nombre de canaux sodiques non complexés au médicament, pendant la phase de dépolarisation rapide du PA (GINTANT et al., 1984 ; ELHARRAR, 1988). Nos résultats ont montré que la V_{max} des fibres de Purkinje est augmentée en milieu hypopotassique et l'inhibition phasique de la V_{max} par les quatre substances est peu observée aux périodes de stimulation longues. De ce fait, l'amplitude du courant Na-Window est suffisamment importante pour participer au plateau du PA des fibres de Purkinje. COULOMBE et al. (1985) ont étudié le rôle du courant Na-Window dans le déclenchement des EAD induites par l'acidose et l'anoxie sur des fibres de Purkinje. Les EAD obtenues dans ces conditions apparaissent pour des potentiels de membrane ($-62,3 \pm 4,1$ mV) où les canaux sodiques rapides sont partiellement réactivés. Pour ces auteurs la source de courant entrant responsable de l'apparition des EAD est ce courant Na-window, qui est d'autant plus important que les PA sont plus longs. De plus la tétródotoxine qui inhibe ce courant Na-window, abolit les EAD.

- LE COURANT ENTRANT LENT CALCIQUE.

Lorsque la période de stimulation est diminuée, le plateau du PA s'abaisse et augmente en durée. Dans ces conditions, le réticulum sarcoplasmique se vide progressivement de son calcium et la $[Ca^{++}]_i$ diminue. L'inactivation du courant calcique, qui dépend du potentiel de membrane et de la concentration intracellulaire en calcium, se trouve ralentie (ALLEN et al., 1976). De ce fait, la quantité de calcium entrant dans la cellule pendant le plateau du PA, via les canaux calciques, augmente. Cette élévation du courant calcique serait responsable du déclenchement des EAD. NATTEL et QUANTZ (1988) ont montré que la tétródotoxine, en inhibant le courant Na-window, abolit les EAD en raccourcissant le PA, alors que les antagonistes du calcium, comme le vérapamil et la nifédipine, éliminent les EAD sans modifier le décours du PA. La stimulation β -adrénergique, obtenue avec l'isoprénaline, est capable de restaurer les EAD malgré la présence des antagonistes du calcium. Ces auteurs suggèrent que la phase de dépolarisation des EAD induites par la quinidine est provoquée par l'activation du courant entrant lent calcique. Cette hypothèse est confirmée par le fait que le BAY-K 8644, un agoniste du calcium, favorise l'apparition d'EAD sur des fibres de Purkinje de mouton (JANUARY et al., 1988).

La prévalence d'un mécanisme ionique par rapport aux autres peut expliquer les différentes modifications du rapport DPA50/DPA90 et les différents types d'EAD observées en présence des quatre substances. Dans certaines expériences, où l'allongement du plateau est plus marqué que celui de la phase finale de repolarisation, entraînant une augmentation du rapport DPA50/DPA90, les EAD apparaissent à la fin du plateau du PA. Les caractéristiques des EAD observées, dans ce cas, sont similaires à celles obtenues par JANUARY et al. (1988) en présence de BAY K 8344. Les EAD induites par cette substance se produisent pour un potentiel d'activation compris entre -15 et -40 mV et un intervalle de couplage de 532 ± 59 ms alors que celles apparaissant pendant le plateau, en présence des quatre substances ont un intervalle de couplage de 536 ± 50 ms. Le BAY K 8644 favoriserait l'activation du courant calcique, il est de ce fait possible que la source de courant entrant responsable de ces EAD soit ce courant calcique.

Par contre les EAD apparaissant pendant la phase 3 du potentiel d'action ont des caractéristiques similaires à celles des EAD obtenues par CORABOEUF et al (1979) et COULOMBE et al. (1985) lorsque les fibres de Purkinje étaient soumises à une acidose et une anoxie. La polarisation du potentiel d'activation de ces EAD serait en faveur de l'activation du courant Na⁺-window dans le déclenchement de cette anomalie de la repolarisation (BRACHMANN et al., 1983). Ces EAD sont cependant moins fréquemment observées que celles apparaissant au niveau de plateau du PA des fibres de Purkinje.

IMPLICATIONS CLINIQUES.

La quinidine provoque chez 1 à 3 % des patients une tachycardie ventriculaire particulière associée à un allongement de l'intervalle QT, cette arythmie est appelée "torsade de pointes" par DESSERTENE (1966), (RODEN et al., 1986). Elle est caractérisée par un allongement de l'espace QT et des modifications cycliques du complexe QRS dont les pointes paraissent se tordre autour de la ligne de base. BARDY et al. (1983) ont montré que le changement de morphologie de la torsade de pointes était lié à un changement du point initial d'activation épiscardique. La torsade de pointes se produit fréquemment pendant les premiers jours de traitement, lorsque la concentration plasmatique de quinidine est faible (SELZER et WRAY, 1967).

Pendant plusieurs années, l'hétérogénéité des périodes réfractaires ventriculaires semblait être la principale cause dans l'induction de cette arythmie.

En effet, au niveau ventriculaire, la durée des PA est plus grande dans les fibres de Purkinje que dans les cellules ventriculaires. Cette différence joue un rôle important au niveau de la jonction Purkinje-ventricule. De plus la diminution de la concentration potassique extracellulaire entraîne l'allongement des PA de la fibre de Purkinje alors que les PA des cellules du myocarde ventriculaire sont peu modifiés (CHRISTE, 1982)..

Depuis les travaux de BRACHMAN (1983), il est maintenant établi que les activités déclenchées par les post-dépolarisations précoces constituent un des mécanismes des torsades de pointes, parallèlement au mécanisme de réentrée initialement évoqué (MOTTÉ et al., 1970). Les facteurs favorisant les torsades de pointes sont d'une part le ralentissement de la fréquence cardiaque, la prolongation de l'intervalle QT, l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie. D'autre part, certaines substances cardiotropes sont connues pour faciliter leur survenue : les antiarythmiques de la classe I de VAUGHAN-WILLIAMS de type quinidinique et les substances bradycardisantes (béta-bloquants et amiodarone).

L'hypokaliémie n'est pas systématiquement retrouvée chez les patients présentant des torsades de pointes. Toutefois, la kaliémie ne reflète pas exactement la concentration extracellulaire en K⁺. Le vrai K⁺ extracellulaire est celui qui est au contact extérieur des membranes, au niveau des espaces restreints intercellulaires (MOTTÉ, 1984). Il a été mis en évidence au moyen de microélectrodes sensibles au potassium qu'au niveau de ces interstices, la [K⁺] pouvait être très différente de celle du plasma et qu'elle variait au cours du cycle cardiaque, c'est le phénomène d'accumulation-déplétion décrit par KLINE et MORAD (1978).

Les facteurs qui ont, dans nos conditions expérimentales, favorisé le déclenchement des EAD en présence de quinidine, d'hydroquinidine et de leurs métabolites, c'est-à-dire le ralentissement de la fréquence et la diminution de la concentration extracellulaire en potassium, sont également observés dans l'induction de torsades de pointes chez l'homme. Cependant la fréquence de stimulation appliquée aux préparations de fibres de Purkinje est généralement inférieure à 30 bpm, alors que la bradycardie connue pour favoriser chez l'homme le syndrome du QT long se situe généralement entre 50 et 70 bpm.

Différents modèles expérimentaux permettent d'observer des torsades de pointes chez le chien vigile (DAVY et al., 1988) ou anesthésié (BARDY et al., 1983 ; LEVINE et al., 1985). Ces derniers ont enregistré des PA monophasiques (MAP) grâce à une électrode à succion. Chez des chiens présentant un syndrome du QT long et des arythmies induites par l'injection de chlorure de césium, les EAD enregistrées

par les MAP sont identiques à celles obtenues *in vitro*. Ces EAD précèdent toujours les arythmies ventriculaires. L'intervalle de couplage et l'amplitude des EAD sont superposables aux battements ventriculaires des torsades de pointes.

Le changement de morphologie de la torsade de pointes lié au changement du point initial d'activation épicaudique, mis en évidence par BARDY et al. (1983), est à rapprocher de l'observation faite à propos de la disposition en réseau des fibres de Purkinje de lapin. Il était proposé que le déclenchement d'EAD apparaissant avec un intervalle de couplage long, soit gommé par l'activation de fibres voisines présentant également des EAD mais avec un intervalle de couplage plus court (figure 39). L'enregistrement simultané de plusieurs PA de fibres de Purkinje sur de telles préparations devrait faciliter la compréhension de ce phénomène.

Les salves d'EAD obtenues expérimentalement sur les fibres de Purkinje ont une durée limitée et cessent spontanément. Cette constatation peut être rapprochée de la réalité clinique puisque, hormis les rares cas où les torsades dégénèrent en fibrillation ventriculaire, conduisant à la mort du patient, la plupart d'entre elles sont heureusement spontanément résolutive (figure 48).

Le traitement des torsades de pointes implique non seulement le retrait des médicaments éventuellement incriminés mais également la correction des troubles ioniques : l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie (WANG, 1986).

L'isoprénaline, stimulant spécifique des récepteurs β_1 et β_2 adrénergiques, s'est révélée efficace dans le traitement des torsades de pointes (JACKMAN et al., 1983). L'augmentation de la fréquence sinusale par l'intermédiaire des récepteurs béta 1, semble être le support de son activité. Cependant, si l'augmentation du courant calcique qu'elle induit n'est pas contrebalancée par l'élévation de la fréquence cardiaque, elle peut aggraver cette arythmie. Ainsi, en présence d'un bloc auriculo-ventriculaire complet, l'isoprénaline, qui ne peut engendrer qu'une faible augmentation de la fréquence cardiaque, risque d'aggraver la torsade de pointes.

Un entraînement électrosystolique rapide (100 à 120 battements par minute) se révèle fréquemment efficace même en l'absence de bradycardie. La

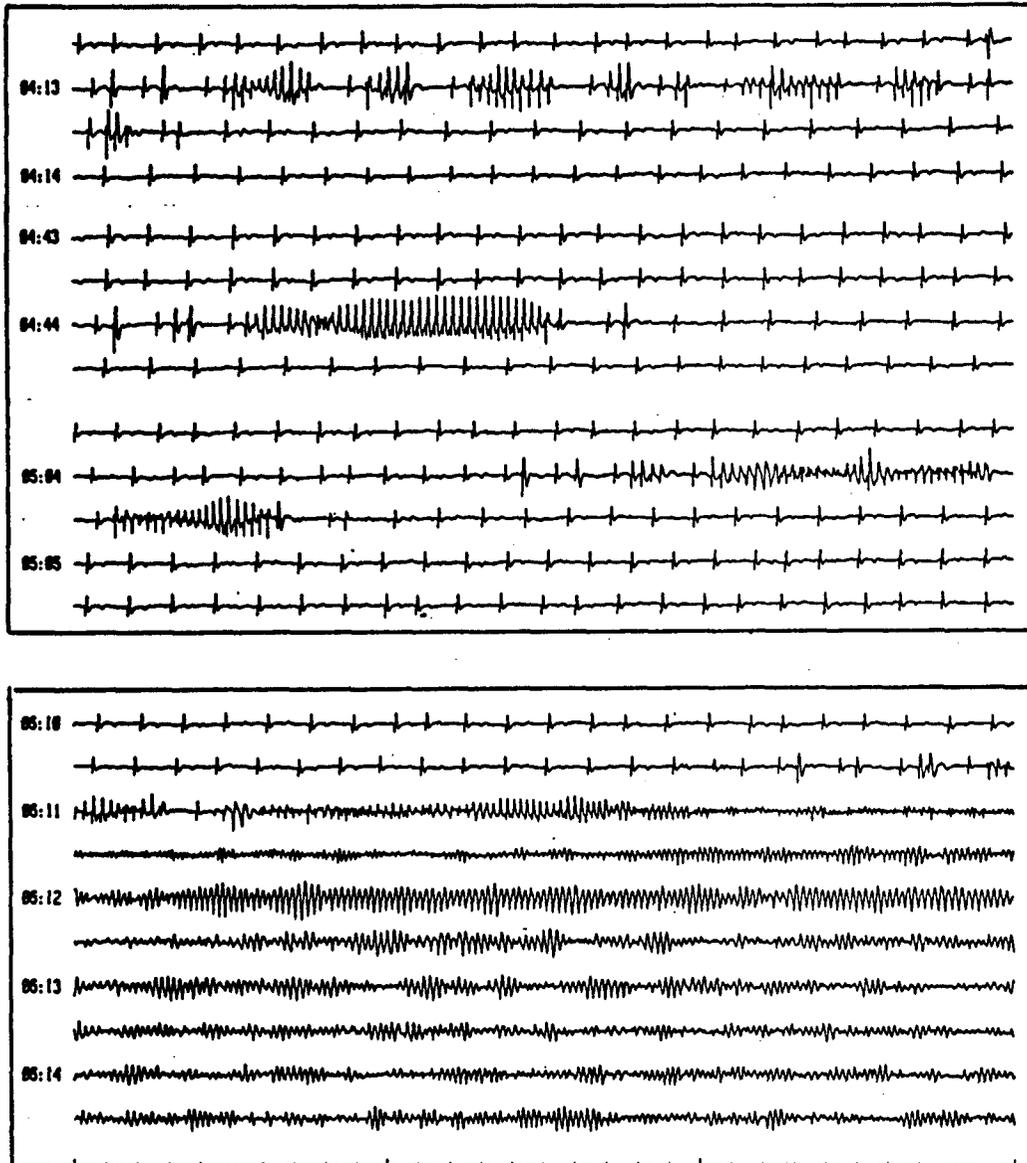


Figure 48 : Exemple d'enregistrements électrocardiographiques de Torsades de pointes, spontanément résolutive (tracé du haut), se dégradant en fibrillation ventriculaire (tracé du bas).

même observation est faite avec les EAD expérimentales qui sont supprimées par élévation de la fréquence de stimulation. Il est permis de penser que l'électrostimulation cardiaque à fréquence élevée diminue la durée du PA et réduit la disparité des périodes réfractaires.

CONCLUSION

La quinidine reste toujours l'antiarythmique de référence. La justification de son emploi tient à la longue expérience dont elle bénéficie et à son efficacité clinique tant à l'étage ventriculaire qu'à l'étage auriculaire. Cependant son utilisation est parfois limitée par ses effets indésirables notamment par la survenue de graves arythmies ventriculaires (les torsades de pointes), responsables de syncopes quinidiniques et parfois de morts subites. Ces torsades de pointes semblent liées au développement d'une anomalie de la repolarisation des fibres de Purkinje : les post-dépolarisations précoces.

L'étude pharmacocinétique de la quinidine et de l'hydroquinidine a établi l'existence d'un effet de premier passage hépatique et a permis la mise en évidence de métabolites participant à l'action antiarythmique de la substance-mère (FLOUVAT et al., 1988). Ces métabolites méritent d'être évalués car ils pourraient (et leurs dérivés) constituer de nouveaux médicaments éventuellement plus efficaces en intensité et/ou en durée d'action et/ou présentant moins d'effets indésirables que la substance qui leur a donné "physiologiquement" naissance.

C'est ainsi que nous avons, d'une part, comparé les effets électrophysiologiques de l'hydroxy 3S quinidine et de l'hydroxy 3S hydroquinidine (LNC 834) à ceux de leur substance-mère sur du myocarde ventriculaire de cobaye et, d'autre part, tenté d'apprécier leur potentialité arythmogène sur des fibres de Purkinje de lapin en solution de Tyrode appauvrie en potassium.

Les résultats de notre étude électrophysiologique sur le muscle papillaire de cobaye confirment que l'hydroxy 3S quinidine et le LNC 834 se comportent comme des antiarythmiques de classe IA, de type quinidinique. La dépression du courant sodique, évaluée par la mesure de la V_{max} du PA, est pour ces deux métabolites comme pour les substances-mères dépendante de la concentration, du potentiel de membrane et de la fréquence de stimulation.

Cependant, les métabolites sont pondéralement moins puissants que la quinidine et l'hydroquinidine. Toutefois VOZEH et al. (1987) ont montré que l'hydroxy 3S quinidine est moins liée aux protéines plasmatiques que la quinidine elle-même : le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques est de 50 % pour l'hydroxy 3S quinidine versus 79 % pour la quinidine. Il en résulte que la différence

d'efficacité observée in vitro pour les métabolites pourrait être atténuée in vivo par l'augmentation de la concentration plasmatique en substance libre .

L'hydroxy 3S quinidine et le LNC 834 se distinguent de leurs substances-mères en maintenant l'allongement de la phase finale de repolarisation du PA, aux fréquences rapides, qui conduisent en présence de quinidine et hydroquinidine à une normalisation de la durée du PA par rapport à la situation contrôle (figure 20). De plus ce maintien de la durée du PA lorsque la fréquence de stimulation est augmentée, se produit à tous les niveaux de la repolarisation pour le LNC 834. En présence de cette substance, l'inhibition tonique des courants potassiques reste prépondérante aux fréquences de stimulation rapides, alors qu'elle est gommée avec la quinidine et l'hydroquinidine par l'inhibition phasique des courants entrants impliqués dans le plateau. Cette particularité devrait augmenter le "potentiel" antiarythmique de cette substance, puisque l'allongement de la durée du PA, associé à une augmentation de la période réfractaire effective est le mécanisme cellulaire qui a justifié la création d'une classe III par VAUGHAN-WILLIAMS.

Lorsque l'on stimule à faible fréquence (période supérieure à 2 secondes) des fibres de Purkinje superfusées par du liquide de Tyrode appauvri en potassium, en présence de quinidine et d'hydroquinidine , des post-dépolarisations précoces (EAD) surviennent quasi systématiquement. Les résultats que nous avons obtenus sur des fibres de Purkinje de lapin et de chien sont en accord avec ceux de la littérature (RODEN et HOFFMAN, 1985; THOMPSON et al., 1987; ANTZELEWITCH et al., 1988). Les EAD surviennent dans 17 expériences sur 20 avec 3 μ M de quinidine et dans 9 expériences sur 11 avec 3 μ M d'hydroquinidine. Leur nombre et leur amplitude augmentent avec la période de stimulation et/ou la durée de superfusion. Le potentiel de membrane pour lequel elles sont déclenchées est variable. Lorsque l'augmentation de la durée du plateau est plus importante que celle de la phase finale de repolarisation , les EAD apparaissent pendant et/ou à la fin du plateau. Par contre, si le PA présente un ralentissement important de la phase 3, avec ou sans allongement du plateau , elles surviennent durant la phase finale de repolarisation . Ce type d'EAD est moins fréquemment observé.

Sous hydroxy 3S quinidine, la survenue des EAD est moins fréquente. Elles ont été observées dans 6 expériences sur 10.

Le LNC 834 se comporte différemment des autres composés. D'une part la fréquence de survenue des EAD est plus faible : 10 fois sur 20 expériences. D'autre

part, l'allongement de la durée du PA est toujours associé à un ralentissement de la phase finale de repolarisation. De ce fait, les EAD apparaissant seules à la fin du plateau (figure 34) n'ont jamais été observées en présence de 30 μ M de LNC 834 quelle que soit la fréquence de stimulation et/ou le temps de superfusion.

Un dernier point caractérise le LNC 834. La durée d'une salve d'EAD est plus longue en présence de LNC 834 (figure 38), qu'en présence de quinidine, hydroquinidine et hydroxy 3S quinidine (figure 41). De plus, les temps de couplage des EAD durant la salve sont moins courts, en moyenne de 1200 ms pour le LNC 834 et de 400 ms pour l'hydroquinidine, car le métabolite permet le maintien de l'allongement de la durée du PA même aux fréquences élevées. Si chaque EAD est capable de déclencher une dépolarisation ventriculaire, comme le montrent NATTEL et QUANTZ (1988) (Figure 47), la fréquence de la dysrythmie ventriculaire sera "lente" avec le LNC 834 et rapide avec les trois autres substances.

Une étude approfondie de l'influence conjuguée des variations brusques de fréquence et de l'une ou l'autre des substances nous paraît indispensable pour établir plus précisément le pouvoir arythmogène de l'hydroxy 3S quinidine et du LNC 834, métabolites respectifs de la quinidine et de l'hydroquinidine, dont le profil électrophysiologique s'est révélé très voisin de celui de leur substance-mère.

BIBLIOGRAPHIE

- ADAMANTIDIS M.M., DURIEZ P.R., ROUET R.H., DUPUIS B.A. (1984)
Etude électrophysiologique des effets arythmogènes de la digoxine sur des fragments de myocarde ventriculaire de cobaye stimulés à basse fréquence. Action inhibitrice de la caféine. *J. Pharmacol. (Paris)*, 15: 287-300.
- ADAMANTIDIS M.M., CARON J.F., DUPUIS B.A. (1986)
Triggered activity induced by combined mild hypoxia and acidosis in guinea pig Purkinje fibers. *J. Moll. Cell. Cardiol.*, 18: 1287-1299.
- AKAIKE N., YATANI A., NISKI K., OYAMA Y., KURAOKA S. (1984)
Permeability to various cations of the voltage-dependent sodium channel of rat single heart cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 228: 225-229.
- AKHTAR M., DAMATO A.N., BATSFORD W.P., RUSKIN J.N., OGUNKELU J.B., VARGAS G. (1974)
Demonstration of re-entry within the His-Purkinje system in man. *Circulation*, 50: 1150-1157
- ALLEN D.G., JEWELL B.R., WOOD E.H. (1976)
Studies of the contractility of mammalian myocardium at low rates of stimulation. *J. Physiol.*, 245: 1-17.
- ANTZELEVITCH C., DAVIDENKO J.M., SHEN X., MAC G.K. (1985)
Reflected reentry electrophysiology and pharmacology. In Zipes D.P., Jalife J. eds. *Cardiac electrophysiology and arrhythmias* New York : Grune and Stratton Publ., 253.
- ANTZELEVITCH C., SICOURI S., IODICE A., COHEN L., GINTANT G. (1988)
Quinidine-induced early afterdepolarizations (EAD) and triggered activity. (abst). *Cardio. Stim. 88. Monaco Juin.*
- ATWELL D., COHEN I., EISNER D., OHBA M., OJEDA C. (1979)
The steady-state TTX-sensitive ("Window") sodium current in cardiac Purkinje fibers. *Pfluegers Arch.*, 379: 137-142.
- BALSER J.R., HONDEGHEM L.M., RODEN M. (1987)
Quinidine block IK accumulates at negative potentials (abst.). *Circulation*, 76: 149.
- BARDY G., UNGERLEIDER R., SMITH W., IDEKER R. (1983)
A mechanism of torsades de pointe in a canine model. *Circulation*, 67: 52-59.
- BASSINGTHWAIGHTE J.B., FRY C.H., Mc GUIGAN J.A. (1976)
Relationship between internal calcium and outward current in mammalian ventricular muscle : a mechanism for the control of the action potential duration ? *J. Physiol (London)*, 262: 15-37.
- BEAN B.P. (1985)
Two kinds of calcium channels in canine atrial cells. Differences in kinetics, selectivity and pharmacology. *J. Gen. Physiol.*, 86: 1-30.
- BEAN B.P., COHEN C.J., TSIEN R.W. (1983)
Lidocaine block of cardiac sodium channels. *J. Gen. Physiol.*, 81: 613-642.
- BEELER G.W., REUTER H. (1977)
Reconstitution of the action potential of ventricular myocardial fibers. *J. Physiol. (London)*, 268: 177-210.

- BENNETT P.B., Mc KINNEY L.C., KASS R.S., BEGENISICH T. (1985)
Delayed rectification in the calf cardiac Purkinje fibers : Evidence for multiple state kinetics. *Biophys J.*, 48: 553-567.
- BOYETT M.R., FEDIDA D. (1984)
Changes in the electrical activity of dog cardiac Purkinje fibers at high heart rates. *J. Physiol.*, 350: 361-391.
- BOYETT M.R., FEDIDA D. (1988)
The effect of rate on the membrane currents of isolated sheep Purkinje fibers. *J. Physiol.*, 399: 467-491.
- BRACHMANN J., SCHERLAG B.J., ROSENSHTRAUKH L.V., LAZZARA R. (1983)
Bradycardia-dependent triggered activity : relevance to drug-induced multiform ventricular tachycardia. *Circulation*, 68: 846-856.
- BRACHMAN J., SENGES J., LENGFELDER W., JAUERNIG R., RIZOS I., CZYGAN E., COBBE S.M., KÜBLER W. (1985)
Contribution of delayed ventricular repolarization to the antiarrhythmic efficacy of sotalol. *Eur. Heart. J.*, Nov: 171-174.
- BROWN H.F., DI FRANCESCO D. (1980)
Voltage-clamp investigations of membrane currents underlying pacemaker activity in rabbit sino-atrial node. *J. Physiol.*, 308: 331-351.
- BRUGADA J., SASSINE M., MASSE C., ROMEROAYALA L., RESPLANDY G., GAYET J.L. (1986)
Comparative study of electrophysiological effects of quinidine and hydroquinidine in anesthetized dogs (abst). *Acta. Pharmacol. Toxicol.*, 59, suppl. 5: 283
- CAMPBELL T. (1983a)
Importance of physico-chemical properties in determining the kinetics of the effects of class I antiarrhythmic drugs on maximum rate of depolarization in guinea pig ventricle. *Br. J. Pharmacol.*, 80: 33-40
- CAMPBELL T. (1983b)
Kinetics of onset of rate-dependent effects of Class I antiarrhythmic drugs are important in determining their effects on refractoriness in guinea pig ventricle, and provide a theoretical basis for this subclassification. *Cardiovasc. Res.*, 17: 344-352.
- CAMPBELL R.W.F., HIGHAM D., ADAMS P., MURRAY A. (1987)
Potassium : Its relevance for arrhythmias complicating acute myocardial infarction. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 10: S25-S27.
- CANNEL M.B., LEDERER W.J. (1986)
The arrhythmogenic current I_{T1} in the absence of electrogenic sodium-calcium exchange in sheep cardiac Purkinje fibers. *J. Physiol. (London)*, 374: 201-219.
- CARMELIET E. (1977)
Repolarisation and frequency in cardiac cells. *J. Physiol (Paris)*, 73: 903-923.
- CARMELIET E., BIERMANS G., CALLEWAERT G., VEREECKE J. (1987)
Potassium currents in cardiac cells. *Experientia*, 43: 1175-1184.
- CARMELIET E., SAIKAWA T. (1982)
Shortening of the action potential and reduction of pacemaker activity by lidocaine, quinidine and procainamide in sheep cardiac Purkinje fibers. An effect on Na or K currents ? *Circ. Res.*, 50: 257-272.

- CHEN C., GETTES L.S., KATZUNG B. (1975)
Effect of lidocaine and quinidine on steady-state characteristics and recovery kinetics of $(dV/dt)_{max}$ in guinea pig ventricular myocardium. *Circ. Res.*, 37: 20-29.
- CHEN C.M., GETTES L.S. (1976)
Combined effects of rate, membrane potential and drugs on maximal rate of rise (V_{max}) of action potential upstroke of guinea pig papillary muscle. *Circ. Res.*, 38: 464-469.
- CLARKSON C.W., HONDEGHEM L.M. (1985)
Evidence for a specific receptor for lidocaine, quinidine and bupivacaine associated with cardiac sodium channels in guinea pig ventricular myocardium. *Circ. Res.*, 56: 496-506.
- CLARKSON C.W., MATSUBARA T., HONDEGHEM L.M. (1984)
Slow inactivation of V_{max} in guinea pig ventricular myocardium. *Am. J. Physiol.*, 247: H645-H654.
- CHRISTE G. (1982)
Effects of low $[K^+]_o$ on the electrical activity of human cardiac ventricular and Purkinje cells. *Cardiovasc. Res.*, 17: 243-250.
- COHEN I. (1984)
Maximal upstroke velocity as an index of available sodium conductance. *Circ. Res.*, 54: 636-651.
- COHEN I., KLINE R. (1982)
 K^+ fluctuations in the extracellular spaces of cardiac muscle. *Circ. Res.*, 50: 1-16.
- COLATSKY T.J. (1980)
Voltage clamp measurements of sodium channel properties in rabbit cardiac Purkinje fibers. *J. Physiol (London)*, 305: 215-234.
- COLATSKY T.J. (1982a)
Quinidine block of cardiac sodium channels is rate- and voltage-dependent. *Biophys. J.*, 37: 343a.
- COLATSKY T.J. (1982b)
Mechanisms of action of lidocaine and quinidine on action potential duration in rabbit cardiac Purkinje fibres. An effect on steady-state sodium current? *Circ. Res.*, 50: 17-27.
- COLQUHOUN D., NEHER E., REUTER H., STEVENS C.F. (1981)
Inward current channels activated by intracellular Ca^{++} in cultured cardiac cells. *Nature.*, 294: 752-754.
- CONN H.L., LUCHI R.J. (1964)
Some cellular and metabolic considerations relating to the action of quinidine as a prototype antiarrhythmic agent. *Am. J. Med.*, 37: 685.
- CORABOEUF E., BOISTEL J. (1953)
L'action des taux élevés de gaz carbonique sur le tissu cardiaque, étudiée à l'aide de microélectrodes intracellulaires. *C.R. Soc. Biol.*, 147: 654-658.
- CORABOEUF E., DEROUBAIX E., COULOMBE A. (1979)
Effect of tetrodotoxin on action potentials of the conducting system in the dog heart. *Am. J. Physiol.*, 236: H561-H567.

- CORABOEUF E., DEROUBAIX E., COULOMBE A. (1980)
Acidosis-induced abnormal repolarization and repetitive activity in isolated dog Purkinje fibers. *J. Physiol. (Paris)*, 76: 97-106
- CORABOEUF E., DEROUBAIX E., HOERTER J. (1976)
Control of ionic permeabilities in normal and ischemic heart. *Circ. Res.*, 38: 192-198.
- CORABOEUF E., WEIDMANN S. (1949)
Potentiel de repos et potentiels d'action du muscle cardiaque, mesurés à l'aide d'électrodes intracellulaires *C.R. Soc. Biol., Paris*, 143: 1329-1331.
- COULOMBE A., CORABOEUF E., MALECOT C., DEROUBAIX E. (1985)
Role of the "Na-window" current and other ionic currents in triggering early afterdepolarizations and resulting reexcitations in Purkinje fibers. In Zipes D.P., Jalife J. Eds. *Cardiac electrophysiology and arrhythmias* New York : Grune and Stratton, 43-50.
- COURTNEY K.R. (1975)
Mechanism of frequency-dependent inhibition of sodium currents in frog myelinated nerve by lidocaine derivative GE A 968. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 195: 225-236.
- COURTNEY K.R. (1980)
Interval-dependent effects of small antiarrhythmic drugs on excitability of guinea pig papillary muscle. *J. Moll. Cell. Cardiol.*, 12: 1273-1286.
- COURTNEY K.R. (1987)
Quantitative structure/activity relations based on use-dependent block and repriming kinetics in myocardium. *J. Moll. Cell. Cardiol.*, 19: 319-330.
- CRANFIELD P.F. (1977)
Action potentials, afterpotentials, and arrhythmias. *Circ. Res.*, 41: 415-423.
- DAMIANO B.P., ROSEN M.R. (1984)
Effects of pacing on triggered activity induced by early afterdepolarizations. *Circulation*, 69: 1013-1025.
- DANGMAN K.H., DANILO P., HORDOF A.J., MARYRABINE L., REDER R., ROSEN M.R. (1982)
Electrophysiologic characteristics of human ventricular and Purkinje fibers. *Circulation*, 65: 362-368.
- DANGMAN K.H., HOFFMAN B.F. (1981)
In vivo and in vitro antiarrhythmic and arrhythmogenic effects of N-acetyl procainamide. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 217: 851-862.
- DANGMAN K.H., MIURA D.S. (1987)
Does it control normal automatic rate in canine cardiac Purkinje fibers? Studies on the negative chronotropic effects of lidoflazine. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 10: 332-340.
- DAUT J., RÜDEL R. (1982)
The electrogenic sodium pump in guinea pig ventricular muscle : inhibition of pump current by cardiac glycosides. *J. Physiol. (London)*, 330: 243-264.
- DAVIS L.D. (1973)
Effect of changes in cycle length on depolarization produced by ouabain in canine Purkinje fibers. *Circ. Res.*, 32: 206-214.

- DAVY J.M. (1989)
L'éternelle jeunesse des quinidines. Monaco, *Cardiostim*, 1988. Rev. Prat. (Paris), 39: 503-505.
- DAVY J.M., WEISSENBURGER J., ERTZBISCHOFF O. (1988)
Comparison of electrophysiological effects of quinidine and hydroquinidine in anesthetized dogs. *J. Electrophysiol.*, 2: 10-18.
- DESSERTENNE F. (1966)
La tachycardie ventriculaire a deux foyers opposés variables. *Arch. Mal. Coeur.*, 59: 263-272
- DI FRANCESCO D. (1981a)
A new interpretation of the pace-maker current in calf Purkinje fibers. *J. Physiol. (London)*, 314: 359-376.
- DI FRANCESCO D. (1981b)
A study of the ionic nature of the pace-maker current in calf Purkinje fibers. *J. Physiol. (London)*, 314: 377-393.
- DI FRANCESCO D., DUCOURET P., ROBINSON R. (1989)
Muscarinic modulation of the cardiac rate at low acetylcholine concentrations. *Science, Fevrier*: 669-671.
- DRAYER D.E., LOWENTHAL D.T., RESTIVO K.M., SCHWARTZ A., COOK C.E., REIDENBERG M.M. (1978)
Steady-state serum levels of quinidine and active metabolites in cardiac patients with varying degrees of renal function. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 24: 31-39.
- DRAYER D.E., RESTIVO K., REIDENBERG M.M. (1977)
Specific determination of quinidine and (3S)-3-hydroxyquinidine in human serum by high-pressure liquid chromatography. *J. Lab. Clin. Med.*, 90: 816-822.
- DUCOURET P. (1976)
The effect of quinidine on membrane electrical activity in frog auricular fibres studied by current and voltage clamp. *Br. J. Pharmacol.*, 57: 163-184.
- DUCOURET P. (1985)
Mode d'action des antiarythmiques, étude électrophysiologique en voltage imposé, essai d'interprétation générale et moléculaire. Thèse de Docteur es Sciences Naturelles. Université de Poitiers.
- DUPUIS B., GUIZE L., FAUTREZ V., LEHEUZEY J.L., LAVERGNE J., GAYET J.L. (1988)
Differential effect of quinidine and hydroquinidine on action potential in rabbit atrium and guinea-pig muscle (abst). *Cardio. Stim. 88. Monaco Juin*.
- DURRER D., SCHUILENBURG R.M., WELLENS H.J.J. (1970)
Pre-excitation revisited. *Am. J. Cardiol.*, 25: 690-695
- EICK (1984)
Two types of voltage dependent Na channels suggested by differential sensitivity of single channel to tetrodotoxine. *Biophys. J.*, 45: 70-73.
- EISNER D., LEDERER W.J. (1979)
Inotropic and arrhythmogenic effects of potassium depleted solutions on mammalian cardiac muscle. *J. Physiol.*, 294: 255-277.

- EISNER D.A., LEDERER W.J., OJEDA C. (1978)
Arrhythmogenic effect of hypokalaemia on mammalian ventricular muscle. *J. Physiol.*, 280: 74-75.
- ELHARRAR V. (1988)
Recovery from use-dependent block of V_{max} and restitution of action potential duration in canine cardiac Purkinje fibers. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 246: 235-242.
- EL SHERIF N., GOUGH W.B., ZEILER R.H., MEHRA R. (1983)
Triggered ventricular rhythms in 1-day-old myocardial infarction in the dog. *Circ. Res.*, 52: 566-579.
- EL SHERIF N., SCHERLAG B.J., LAZZARA R., HOPE R.R. (1977)
Re-entrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period :
1. Conduction characteristics in the infarction zone. *Circulation.*, 55: 686-701
- FABIATO A., FABIATO F. (1977)
Calcium release from the sarcoplasmic reticulum. *Circ. Res.*, 40: 119-128.
- FAUTREZ V., ADAMANTIDIS M., GUILLAUME M-C., DUPUIS B. (1989)
Comparative electrophysiological effects of hydroquinidine and quinidine in guinea pig papillary muscle. Frequency- and voltage-dependence. *J. Electrophysiol. (sous presse)*.
- FENARD S., KOENIG J.J., JAILLON P., JARREAU F.X. (1982)
Propriétés hémodynamiques et antiarythmiques d'un métabolite de la quinidine, la 3-hydroxy-quinidine, et de son dérivé hydrogéné, la 3-hydroxy-hydroquinidine. *J. Pharmacol. (Paris)*, 13: 150-151.
- FERRIER G.R. (1976)
The effects of tension on acetylstrophanthidin-induced transient depolarizations and aftercontractions in canine myocardial and Purkinje tissues. *Circ. Res.*, 38: 156-162.
- FERRIER G.R. (1977)
Digitalis arrhythmias : role of oscillatory afterpotentials. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 19: 459-474.
- FERRIER G.R., SAUNDERS J., MENDEZ C. (1973)
Cellular mechanism for the generation of ventricular arrhythmias by acetylstrophanthidin. *Circ. Res.*, 32: 610-617.
- FILLETTE F., LASCAULT G., HENAO L., GROSGOGÉAT Y. (1986)
Torsade de pointe. *Medicorama.*, 275.
- FLECKENSTEIN A., (1981)
Pharmacology and electrophysiology of calcium antagonist. In : Calcium antagonism in cardiovascular therapy. Eds : ZANCHETTI A., KRILLER D.M., *Experta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton*, 10-29.
- FLOUVAT B., RESPLANDY G., ROUX A., FRIOCOURT P., VEIL C., PLAT M. (1988)
Métabolites de la dihydroquinidine observés après administration à l'homme d'une formulation à libération prolongée. *Thérapie.*, 43: 255-261.
- FOZZARD H.A., HANCK D.A., MAKIELSKI J.C., SCANLEY B.E., SHEETS M.F. (1987)
Sodium channels in cardiac Purkinje cells. *Experientia.*, 43: 1162-1168.

- FOZZARD H.A., HIRAOKA M. (1973)
The positive dynamic current and its inactivation properties in cardiac Purkinje fibers. *J. Physiol. (London)*, 234: 569-586.
- GADSBY D., CRANFIELD P.F. (1977)
Two levels of resting potential in cardiac Purkinje fibers. *J. Gen. Physiol.*, 70: 725-746.
- GETTES L.S., REUTER H. (1974)
Slow recovery from inactivation of inward currents in mammalian myocardial fibers. *J. Physiol. (London)*, 240: 703-724
- GINTANT G.A., DATYNER N.B., COHEN I.S. (1984)
Membrane current following activity in cardiac Purkinje fibers. *J. Gen. Physiol.*, 83: 771-799.
- GINTANT G.A., HOFFMAN B.F., NAYLOR R.C. (1983)
The influence of molecular form of local anesthetic-type antiarrhythmic agents on reduction of the maximum upstroke velocity of canine cardiac Purkinje fibers. *Circ. Res.*, 52: 35-746.
- GRANT A.O., KATZUNG B.G. (1983)
The effects of quinidine and verapamil on electrically induced automaticity in the ventricular myocardium of guinea pig. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 196: 407-419.
- GRANT A.O., STARMER C.F., STRAUSS H.C. (1984)
Antiarrhythmic drug action. Blockade of the inward sodium current. *Circ. Res.*, 55: 427-439.
- GRANT A.O., TRANTHAM J.L., BROWN K.K., STRAUSS H.C. (1982)
pH-dependent effects of quinidine on the kinetics of dV/dt max in guinea pig ventricular myocardium. *Circ. Res.*, 50: 210-217.
- HAN J., MOE G.K. (1964)
Nonuniform recovery of excitability in ventricular muscle. *Circ. Res.*, 14: 44-60.
- HANNEDOUCHE T., DELGADO A., (1988)
Hypokaliémie, hypomagnésémie et arythmies ventriculaires au cours du traitement diurétique de l'hypertension artérielle. *Arch. Mal. Coeur*, 81: 819-824.
- HASHIMOTO K., MOE G.K. (1973)
Transient depolarizations induced by acetylcholinesterase inhibitor in specialized tissue of dog atrium and ventricle. *Circ. Res.*, 32: 618-624.
- HAUSWIRTH O., NOBLE D., TSIEN R.W. (1969)
The mechanism of oscillatory activity at low membrane potentials in cardiac Purkinje fibers. *J. Physiol. (London)*, 200: 255-265.
- HAUSWIRTH O., NOBLE D., TSIEN R.W. (1972)
The dependence of plateau currents in cardiac Purkinje fibres on the interval between action potentials. *J. Physiol., London*, 222: 27-49.
- HILLE B. (1977)
Local anesthetics: Hydrophilic and hydrophobic pathways for the drug-receptor reaction. *J. Gen. Physiol.*, 69: 497-515.

- HIRAOKA M., SAWADA K., KAWANO S. (1986)**
Effect of quinidine on plateau currents of guinea pig ventricular myocytes. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 18: 1097-1106.
- HODGKIN A.L., HUXLEY A.F. (1952)**
A quantitative description of membrane current and its applications to conduction and excitations in nerve. *J. Physiol. (London)*, 117: 500-514.
- HOFFMAN B.F. (1958)**
The action of quinidine and procainamide on single fibers of dog ventricle and specialized conduction system. *An. Acad. Bras. Cienc.*, 29: 365.
- HOFFMAN B.F., CRANFIELD P.F. (1960)**
Electrophysiology of the heart. New York. McGraw-Hill.
- HOFFMAN B.F., ROSEN M.R. (1981)**
Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias. *Circ. Res.*, 49: 1-15.
- HONDEGHEM L.M. (1978)**
Validity of V_{max} as a measure of the sodium current in cardiac and nervous tissues. *Biophys. J.*, 23: 147-152.
- HONDEGHEM L.M., KATZUNG B.G. (1977)**
Time- and voltage-dependent interactions of antiarrhythmic drugs with cardiac sodium channels. *Biochim. Biophys. Acta.*, 472: 373-398.
- HONDEGHEM L.M., KATZUNG B.G. (1980)**
Test of a model of antiarrhythmic drug action. Effects of quinidine and lidocaine on myocardial conduction. *Circulation*, 61: 1217-1226.
- HONDEGHEM L.M., KATZUNG B.G. (1984)**
Antiarrhythmic agents: The modulated receptor mechanism of action of sodium and calcium channel-blocking drugs. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 24: 387-423.
- HONDEGHEM L.M., MATSUBARA T. (1988)**
Quinidine blocks cardiac sodium channels during opening and slow inactivation in guinea pig papillary muscle. *Br. J. Pharmacol.*, 93: 311-318.
- HONG K., KARAGUEUZIAN H., MANDEL W.J., PETER T. (1987)**
Electrophysiologic and antiarrhythmic effects of dihydroquinidine (abst). International conference on the management of cardiac arrhythmias. 2-4 Septembre 1987.
- HONORE E., ADAMANTIDIS M., CHALICE C.E., DUPUIS B.A., GUILBAULT P. (1987a)**
Calcium channels and excitation-contraction coupling in cardiac cells. 1. Two components of contraction in guinea-pig papillary muscle and their relationship with two transmembrane calcium currents. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 65: 1821-1831.
- HONORE E., ADAMANTIDIS M., CHALICE C.E., DUPUIS B.A., GUILBAULT P. (1987b)**
Calcium channels and excitation-contraction coupling in cardiac cells. 2. A pharmacological study of the biphasic contraction in guinea-pig papillary muscle. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 65: 1832-1839.
- HORDOF A., EDIE R., MALM J., HOFFMAN B., ROSEN M. (1976)**
Electrophysiologic properties and response to pharmacologic agents of fibers from diseased human atria. *Circulation*, 54: 774-779.

- IMAIZUMI Y., GILES W.R. (1987)
Quinidine-induced inhibition of transient outward current in cardiac muscle.
Am. J. Physiol., 254: H704-H708.
- IMANISHI S., SURAWICZ B. (1975)
Effects of lidocaine and verapamil on slow channel-dependent automatic depolarization in depolarized guinea-pig ventricular myocardium (abst.). *Am. J. Cardiol.*, 35: 145.
- IMANISHI S., SURAWICZ B. (1976)
Automatic activity in depolarized guinea pig ventricular myocardium characteristics and mechanism. *Circ. Res.*, 39: 751-759.
- ISENBERG G. (1975)
Is potassium conductance of cardiac Purkinje fibers controlled by [Ca] ? *Nature (London)*, 253: 273-274.
- JACKMAN W.M., CLARK M., FRIDAY K.J., ALIOT E.M., ANDERSON J., LAZZARA R. (1984)
Ventricular tachyarrhythmias in the long QT syndrome. *Med. Clin. North Am.*, 68: 1079-1109.
- JAILLON P., HECKLE J., AUBRY J.P., WEISSENBURGER J., CHEYMOL G. (1981)
Cardiac electrophysiologic effect of quinidine and propranolol isomers in anesthetized dogs : Concentration response relationships. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 3: 431-445.
- JANSE M.J., KLEBER A.G. (1981)
Electrophysiological changes and ventricular arrhythmias in the early phase of regional myocardial ischemia. *Circ. Res.*, 49: 1069-1081.
- JANUARY C.T., RIDDLE J.M., SALATA J.J. (1988)
A model for early afterdepolarizations : induction with the Ca⁺⁺ channel agonist BAY K 8644. *Circ. Res.*, 62: 563-571.
- JOHNSON E.A., Mc KINNON M.G. (1956)
The differential effect of quinidine and pyrilamine on the myocardial action potential at various rates of stimulation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 117: 237-244.
- JOSEPHSON M.E., HOROWITZ L.M., FARSHIDI A. (1978)
Continuous local electrical activity : A mechanism of recurrent ventricular tachycardia. *Circulation*, 57: 659-665.
- JULIARD J.M., HECKLE J., JAILLON P., POIRIER J.M., AUBRY J.P., CHEYMOL G., JARREAU F.X. (1983)
Comparaison des effets électrophysiologiques cardiaques de la quinidine, de la 3 hydroxy-quinidine et de la 3-hydroxy-hydroquinidine chez le chien anesthésié. Etude des relations effets-concentrations plasmatiques. *Arch. Mal. Coeur.*, 6: 670-678.
- KAKEI M., NOMA A., SHIBASAKI T. (1985)
Properties of adenosine-triphosphate-regulated potassium channels in guinea pig ventricular cells. *J. Physiol. (London)*, 363: 441-462.
- KAMEYAMA M., KAKEI M., SATORU., SHIBASAKI T., MATSUDA H., IRISAWA H. (1984)
Intracellular Na⁺ activates a K⁺ channel in mammalian cardiac cells. *Nature*, 309: 354-356.

- KASS R.S., LEDERER W.J., TSIEN R.M., WEINGART R. (1978a)
Role of calcium ions in transient inward currents and aftercontractions induced by strophanthidin in cardiac Purkinje fibers. *J. Physiol. (London)*, 281: 187-208.
- KASS R., TSIEN R., WEINGART R. (1978b)
Ionic basis of transient inward current induced by strophanthidin in cardiac Purkinje fibers. *J. Physiol. (London)*, 281: 209-226.
- KATZUNG B.G. (1975)
Effects of extracellular calcium and sodium on depolarization-induced automaticity in guinea pig papillary muscle. *Circ. Res.*, 37: 118-127.
- KATZUNG B.G., MORGENSTERN J.A. (1977)
Effects of extracellular potassium on ventricular automaticity and evidence for a pacemaker current in mammalian ventricular myocardium. *Circ. Res.*, 40: 105-111.
- KAVANAGH K.M., GILES W.R., IMAIZUMI Y., RAHMBERG M., CLARK R.B., DUFF H.J. (1988)
Differential epicardial-endocardial response to quinidine. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 11: 40A
- KLINE R.P., MORAD M. (1978)
Potassium efflux in heart muscle during activity: extracellular accumulation and its implications. *J. Physiol. (London)*, 280: 537
- KODAMA I., TOYAMA J., TAKANA C., YAMADA K. (1987)
Block of activated and inactivated sodium channels by class I antiarrhythmic drugs studied by using the maximum upstroke velocity (V_{max}) of action potential in guinea pig cardiac muscles. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 19: 367-377.
- KUKUSHKIN N.I., GAINULLIN R.S., SOSUNOV E.A. (1983)
Transient outward current and rate dependence of action potential duration in rabbit cardiac ventricular muscle. *Pflüegers Arch.*, 399: 87-92.
- KUO C.S., MUNAKATA K., REDDY C.P., SURAWICZ B. (1983)
Characteristic and possible mechanism of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential durations. *Circulation*, 67: 1356-1367.
- KUPERSMITH J., HOFF P., DUO G.S. (1986)
In vitro characteristics of repolarization abnormality. A possible role for arrhythmias. *J. Electrocardiol.*, 19: 361-370.
- KUPERSMITH J., HOFF P. (1985)
Occurrence and transmission of localized repolarization abnormalities in vitro. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 6: 152-160.
- LATORRE R., CORANADO R., VERGARA G. (1984)
K⁺ channel gated by voltage and ions. *Ann. Rev. Physiol.*, 46: 485-495.
- LE HEUZEY J.Y., BOUTJDIR M., GAGEY S., LAVERGNE T., GUIZE L., PERONNEAU P. (1987)
Comparative electrophysiology effects of quinidine and hydroquinidine in rabbit sinus node (abst.). *Eur. Heart. J.* 8, Suppl. 2: 81.
- LE MAREC H. (1987)
Mécanismes cellulaires des troubles du rythme cardiaque. *Arch. Mal. Coeur*, 3: 379-387.

- LECOQ B., JAILLON P., LECOQ V., FERRY A., CARDIN M.E., JARREAU C., LEROYER R., PAYS M., JARREAU F.X. (1988)
Clinical pharmacology of hydroxy-3(S)-dihydroquinidine in healthy volunteers following oral administration. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 12: 445-450.
- LEDERER W.J., TSIEN R.W. (1976)
Transient inward current underlying arrhythmogenic effects of cardiotonic steroids in Purkinje fibers. *J. Physiol.*, 263: 73-100.
- LEVINE J.H., SPEAR J.F., GUARNIERI T., WEISFELDT M.L., CEES D.J. DE LANGEN, BECKER L.G., MOORE E.N. (1985)
Cesium chloride-induced long QT syndrome demonstration of afterdepolarizations and triggered activity in vivo. *Circulation.*, 72: 1092-1103.
- Mc ALLISTER R.E., NOBLE D. (1966)
The time and voltage dependence of the slow outward current in cardiac Purkinje fibers. *J. Physiol. (London)*, 186: 632-662.
- MIRRO M.J., WATABABE A.M., BAILEY J.C. (1980)
Electrophysiological effects of disopyramide and quinidine on guinea pig atria and canine cardiac Purkinje fibers. *Circ. Res.*, 46: 660-668.
- MOTTE G. (1984)
Troubles du rythme par déficit potassique. *Arch. Mal. Coeur.*, Avril: 17-22.
- MOTTE G., COUMEL P., ABITBOL G., DESSERTENNE F., SLAMA R. (1970)
Le syndrome du QT long et syncopes par "torsades de pointe". *Arch. Mal. Coeur.*, 63: 831-853.
- MOTTE G., SEBAG C., DAVY J-M. (1982)
La quinidine. Eds: Laboratoire Nativelle, 5-140.
- NAKAYAMA T., FOZZARD H.A. (1987)
Quinidine reduced outward current in single Purkinje cells of the canine heart (abst.). *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 18: 50.
- NAKAYAMA T., IRISAWA H. (1985)
Transient outward current carried by potassium and sodium in quiescent atrioventricular node cells of rabbits. *Circ. Res.*, 57: 65-73.
- NATTEL S., BAILEY J.C. (1983)
Time course of the electrophysiological effects of quinidine on canine Purkinje fibers : Concentration dependence and comparison with lidocaine and disopyramide. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 225: 176-180.
- NATTEL S., ELHARRAR V., ZIPES D.P., BAILEY J. (1981)
pH-dependent electrophysiological effects of quinidine and lidocaine on canine cardiac Purkinje fibers. *Circ. Res.*, 48: 55-61.
- NATTEL S., QUANTZ M. (1988)
Pharmacological response of quinidine induced early afterdepolarizations in canine cardiac Purkinje fibers : insights into underlying ionic mechanisms. *Cardiovasc. Res.*, 22: 808-817.
- NATTEL S., ZENG F. (1984)
Frequency-dependent effects of antiarrhythmic drugs on action potential duration and refractoriness of canine Purkinje fibers. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 229: 283-291.

- NAWRATH H. (1981)**
Action potential, membrane currents and force of contraction in mammalian heart muscle treated with quinidine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 216: 176-182.
- NAWRATH H., ECKEL L. (1979)**
Electrophysiological study of Human ventricular heart muscle treated with quinidine : Interaction with isoprenaline. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1: 415-425.
- NEW W., TRAUTWEIN W. (1972)**
Inward membrane currents in mammalian myocardium. *Pflüegers Arch.*, 334: 1-23.
- NILIUS B., HESS P., LANSMAN J.B., TSIEN R.W. (1985)**
A novel type of cardiac calcium channel in ventricular cells. *Nature.*, 316: 443-446.
- NISHIMURA M., HUAN R.M., HABUCHI Y., TSUJI Y., NAKANISHI T., WATANABE Y. (1987)**
Membrane action of quinidine sulfate in the rabbit atrioventricular node studied by voltage clamp method. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 244: 780-788.
- NOBLE D. (1984)**
The surprising heart. *J. Physiol.*, 353: 1-50.
- NOBLE D. (1985)**
Ionic bases of rhythmic activity in the heart. Zipes D.P., Jalife J. Eds. *Cardiac electrophysiology and arrhythmias*, New york : Grune and Stratton, 3-11.
- NORDREHAUG J.E., JOHANNESSEN K.A., VON DER LIPPE G. (1985)**
Serum potassium concentration as a risk factor of ventricular arrhythmias early acute myocardial infarction. *Circulation*, 71: 645-649
- OSHITA S., SADA H., KOJIMA M., BAN P. (1980)**
Effects of tocainide and lidocaine on transmembrane action potential as related to external potassium and calcium concentration in guinea pig papillary muscle. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 314: 67-82.
- PELZER D., TRAUTWEIN W. (1987)**
Currents through ionic channels in multicellular cardiac tissue and single heart cell. *Experientia.*, 43: 1153-1162.
- RAMEE S.R., WHITE C.J., SVINARICH J.T., WATSON T.D., FOX R.F. (1985)**
Torsades de pointe and magnesium deficiency. *Am. Heart J.*, 109: 164-167.
- REUTER H. 1967**
The dependence of slow inward current in Purkinje fibers on the extracellular calcium-concentration. *J. Physiol. (London)*, 192: 479-492.
- REUTER H. (1984)**
Ion channels in cardiac cell membranes. *Ann. Rev. Physiol.*, 46: 473-484
- RODEN D., HOFFMAN B.F. (1985)**
Action potential prolongation and induction of abnormal automaticity by low quinidine concentrations in canine Purkinje fibers. *Circ. Res.*, 56: 857-867.
- RODEN D.M., BENNET P.B., HONDEGHEM L.M. (1986)**
Quinidine blocks cardiac potassium channels in a time- and voltage-dependent fashion (abst). *Biophys. J.*, 49: 352a.

- RODEN D.M., BENNET P.B., SYNDERS D.J., BALSER J.R., HONDEGHEM L.M. (1988)
Quinidine delays IK activation in guinea pig ventricular myocytes. *Circ. Res.*, 62: 1055-1058.
- RODEN D.M., IANSMITH D.H.S. (1987)
Effects of low potassium or low magnesium concentration on isolated cardiac tissue. *Am. J. Med.*, 82: 18-23.
- RODEN D.M., IANSMITH D.H.S., WOOSLEY R.L. (1987)
Frequency-dependent interactions of mexiletine and quinidine on depolarization and repolarization in canine Purkinje fibres. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 243: 1218-1224.
- RODEN D.M., THOMPSON K.A., HOFFMAN B.F., WOOSLEY R.L. (1986)
Clinical features and basic mechanisms of quinidine-induced arrhythmias. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 8: 73A-78A.
- ROSEN M.R., DANILO P. (1980)
Effects of tetrodotoxin, lidocaine, verapamil, and AHR-2666 on ouabain-induced delayed afterdepolarizations in canine cardiac Purkinje fibers. *Circ. Res.*, 46: 117-124.
- ROSEN M.R., WIT A.L. (1983)
Electrophysiology of antiarrhythmic drugs. *Am. Heart J.*, 106: 829-839.
- ROUGIER O., VASSORT G., GARNIER D., GARGOUIL Y.M., CORABOEUF E. (1969)
Existence and role of a slow inward current during the frog atrial action potential. *Pfluegers Arch.*, 308: 91-110.
- SAITOT T., OTOGURO M., MATSUBARA T. (1978)
Electrophysiological studies of the mechanism of electrical induced sustained rhythmic activity in the rabbit right atrium. *Circ. Res.*, 42: 199-206.
- SAKMANN B., NOMA A., TRAUTWEIN W. (1983)
Acetylcholine activation of single muscarinic K channels in isolated pacemaker cells of the mammalian heart. *Nature*, 303: 250-253.
- SALATA J.J., WASSERSTROM A. (1988)
Effects of quinidine on action potentials and ionic currents in isolated canine ventricular myocytes. *Circ. Res.*, 62: 324-337.
- SICOURI S., WOVSKY S., KRISNAN S., ANTZELEVITCH C. (1987)
Quinidine induced early afterdepolarizations (EAD) in canine ventricular muscle (abst.). *Circulation*, 76: 150.
- SELZER A., WRAY H.W. (1964)
Quinidine syncope: Paroxysmal ventricular fibrillation occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias. *Circulation*, 30: 17-26.
- SHEETS M.F., HANCK D.A., FOZZARD H.A. (1987)
Quinidine alters the relationship of Vmax to Na current in single cardiac Purkinje cells. *Circulation*, 76,IV: 149-153.
- SHEETS M.F., HANCK D.A., FOZZARD H.A. (1988)
Nonlinear relation between Vmax and INa in canine cardiac Purkinje cells. *Circ. Res.*, 63: 386-398.

- SHEN X., ANTZELEVITCH C. (1986)
Mechanism underlying the antiarrhythmic and arrhythmogenic actions of quinidine in a Purkinje fiber-ischemic gap preparation of reflected reentry. *Circulation.*, 76, 6: 1342-1353.
- SIEGELBAUM S.A., TSIEN R.W. (1980)
Calcium-activated transient outward current in calf cardiac Purkinje fibers. *J. Physiol. (London)*, 299: 485-506.
- SINGH B.N., JEWITT D.E. (1974)
Beta-adrenergic receptor blocking drugs in cardiac arrhythmias. *Drugs.*, 7: 426.
- SPACH M.S., DOLBER P.C. (1985)
The relation between discontinuous propagation in anisotropic cardiac muscle and the "vulnerable period" of reentry. In : Zipes, J. Jalife, eds. *Cardiac electrophysiology and arrhythmias*. Grune and Stratton Publ., 241-252.
- STARMER C.F., GRANT A.O., STRAUSS H.C. (1984)
Mechanisms of use-dependent block of sodium channels in excitable membranes by local anesthetics. *Biophys. J.*, 46: 15-27.
- STRAUSS H.C., BIGGER J.T., HOFFMAN B.F. (1970)
Electrophysiological and beta-receptor blocking effects of MJ 1999 on dog and rabbit cardiac tissues. *Circ. Res.*, 26: 661-678.
- STRAUSS H.C., PRYSTOWSKY E.N., SCHEINMANN M.M. (1977)
Sino-atrial and atrial electrogenesis. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 19: 385-392.
- STRICHARTZ G.R. (1973)
The inhibition of sodium currents in myelinated nerve by quaternary derivatives of lidocaine. *J. Gen. Physiol.*, 62: 37-57.
- STRICHARTZ G., COHEN I. (1978)
 V_{max} as a measure of G_{Na} in nerve and cardiac membranes. *Biophys. J.*, 23: 153-156.
- STRUTHERS A.D., DOLLERY C.T. (1985)
Central nervous system mechanism in blood pressure control. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 28: 3-11.
- SURAWICZ B. (1971)
Ventricular fibrillation. *Am. J. Cardiol.*, 28: 268-275.
- SURAWICZ B., IMANISHI S. (1976)
Automatic activity in depolarized guinea pig ventricular myocardium : characteristics and mechanisms. *Circ. Res.*, 39: 751-759.
- THOMAS R. (1972)
Electrogenic sodium pump in nerve and muscle cells. *Physiol. Rev.*, 52: 563-594.
- THOMPSON K.A., BLAIR I.A., WOOSLEY R.L., RODEN D.M. (1987)
Comparative in vitro electrophysiology of quinidine, its major metabolites and dihydroquinidine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 241: 84-90.
- THOMPSON K.A., MURRAY J.J., BLAIR I.A., WOOSLEY R.L., RODEN D.M. (1986)
Plasma concentration of quinidine, its major active metabolites and dihydroquinidine in patients with torsades de pointes. *Clin. Res.*, 34 : 408-414.

- THOMPSON T.J., HANIG J.P. (1988)
Quinidine enhancement of digoxin toxicity in rats and minipigs. *J. Cardiol. Pharmacol.*, 9: 165-172.
- TOYAMA J., KAMIYA K., KODAMA J., YAMADA K. (1987)
Frequency- and voltage-dependent effects of aprindine on the upstroke velocity of action potential in guinea pig ventricular muscles. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 9: 165-172.
- TRAUTWEIN W., GOTTSTEIN U., DUDEL J. (1954)
Der aktionsstrom der myokardfaser im sauerstoffmangel. *Pluegers Arch.*, 260: 40-60.
- TSIEN R.W., HESS P., NILIUS B. (1987)
Cardiac calcium currents at the level of single channels. *Experientia.*, 43: 1169-1172.
- TSIEN R.W. (1983)
Calcium channels in excitable cell membranes. *Ann. Rev. Physiol.*, 45: 341-358.
- UEMATSU T., VOZEH S., HA H.R., FOLLATH F., NAKASHIMA M. (1987)
A method for stable measurement of electrocardiogram in isolated guinea pig heart : evaluation of RR-QT relationship and the effect of quinidine on it. *J. Pharmacol. Meth.*, 18: 179-184.
- UEMATSU T., SATO R., VOZEH S., FOLLATH F., NAKASHIMA M. (1989)
Relative electrophysiological potency of quinidine, 3-OH quinidine and quinidine-N-oxide in guinea pig heart. *Arch. Pharmacodyn.*, 297: 29-38.
- VARRO A., ELHARRAR V., SURAWICZ B. (1985)
Frequency-dependent effect of several class I antiarrhythmic drugs on the Vmax of the action potential upstroke in canine cardiac Purkinje fibers. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 7: 482-492.
- VARRO A., NAKAYA Y., ELHARRAR V., SURAWICZ B. (1986)
Effect of antiarrhythmic drugs on the cycle length-dependent action potential duration in dog Purkinje and ventricle muscle fibers. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 8: 178-185.
- VARRO A., SAITOH H., SURAWICZ B. (1987)
Effects of antiarrhythmic drugs on premature action potential duration in canine ventricular muscle fibers. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 10: 407-414.
- VASSALLE M. (1970)
Electrogenic suppression of automaticity in sheep and dog Purkinje fibers. *Circ. Res.*, 27: 361-377.
- VASSALLE M. (1977)
The relationship among cardiac pacemakers : overdrive suppression. *Circ. Res.*, 41: 269-278.
- VASSALLE M. (1987)
Contribution of the Na⁺/K⁺ -pump to the membrane potential. *Experientia.*, 43: 1135-1140.
- VASSALLE M., MUGELLI A. (1981)
An oscillatory current in sheep cardiac Purkinje fibers. *Circ. Res.* 48: 618-631.

- VAUGHAN-WILLIAMS E.M. (1958)
The mode of action of quinidine on isolated rabbit atrial interpreted from intracellular potential records. *Br. J. Pharmacol.*, 13: 276-278.
- VAUGHAN-WILLIAMS E.M. (1970)
Classification of antiarrhythmic drugs. In : Sandoe E., Flensted-Jensen E., Olesen K., Eds. *Cardiac arrhythmias*. Sodertalje, Sweden : Astra, 449-473.
- VAUGHAN-WILLIAMS E.M. (1975)
Classification of antidysrhythmic drugs. *Pharmacol. Ther. B.*, 1: 115-138.
- VOZEH S., OTI-AMAOKO K., UEMATSU T., FOLLATH F. (1987a)
Antiarrhythmic activity of two quinidine metabolites in experimental reperfusion arrhythmia : Relative potency and pharmacodynamic interaction with the parent drug. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 243: 297-301.
- VOZEH S., BINDSCHEDLER M., HA H.R., KAUFMANN G., GUENTERT T.W., FOLLATH D. (1987b)
Pharmacodynamics of 3-hydroxy-quinidine alone and in combination with quinidine in healthy persons. *Am. J. Cardiol.*, 59: 681-684.
- WATANABE Y. (1975)
Purkinje repolarization as a possible cause of the U wave in the electrocardiogram. *Circulation*, 51: 1030.
- WANG T., BERGSTRAND R.H., THOMPSON K.A., SIDDOWAY L.A., DUFF H.J., WOOSLEY R.L. (1986)
Concentration-dependent pharmacologic properties of sotalol. *Am. J. Cardiol.*, 57: 1160-1165.
- WEIDMAN S. (1955)
The effects of membrane potential on the rapid availability of the sodium carrying system. *J. Physiol. (London)*, 127: 213-224.
- WELD F.M., COROMILAS J., ROTTMAN J., BIGGER J. T. (1982)
Mechanisms of quinidine induced depression of maximum upstroke velocity in ovine cardiac Purkinje fibers. *Circ. Res.*, 50: 369-376.
- WELD F.M., ROTTMAN J., BIGGER J.T. (1980)
Quinidine toxicity : an electrophysiological evaluation in cardiac Purkinje fibers (abstr.). *Am. J. Cardiol.*, 45: 428.
- WINKLE R.A., GLANTZ S.A., HARRISON D.C. (1975)
Pharmacologic therapy of ventricular arrhythmias. *Am. J. Cardiol.*, 36: 629-635.
- WIT A.L., CRANFIELD P.F. (1976)
Triggered activity in cardiac muscle fibers of the simian mitral valve. *Circ. Res.*, 38: 85-98.
- WIT A.L., CRANFIELD P.F. (1977)
Triggered and automatic activity in the canine coronary sinus. *Circ. Res.*, 41: 435-445.
- WIT A.L., CRANFIELD P.F., HOFFMAN B.F. (1972)
Slow conduction and reentry in the ventricular conducting system. Return extrasystole in canine Purkinje fibers. *Circ. Res.*, 30: 1-10.

WIT A.L., ROSEN M.R. (1983)

Pathophysiologic mechanisms of cardiac arrhythmias. *Am. Heart. J.*, 106: 798-811.

WOODING-SCOTT R.A., VISCO J., SLAUGHTER R.L. (1987)

Total and unbound concentrations of quinidine and 3-hydroxyquinidine at steady-state. *Am. Heart J.*, 113: 302-306.

ANNEXES

		CTRL mV	1 μ M mV	5 μ M mV	10 μ M mV	30 μ M mV	50 μ M mV	100 μ M mV
QUINIDINE (n=10)	M E. ST.	-86,90 0,64	-86,70 0,70	-86,70 0,62	-87,00 0,36	-86,10 0,59	-86,20 0,73	
HYDROQUINIDINE (n=10)	M E. ST.	-87,90 0,66	-87,40 0,40	-86,60 0,60	-87,20 0,39	-87,50 0,45	-86,90 0,77	
OH 3S QUINIDINE (n=8)	M E. ST.	-86,88 0,40	-87,50 0,38	* -89,25 0,68	* -89,38 0,26	* -89,50 0,76	* -89,00 0,68	-88,63 0,87
LNC 834 (n=8)	M E. ST.	-87,75 0,72	-88,38 0,68	-89,13 0,52	-88,50 0,53	-87,88 0,92	-88,63 0,42	-88,67 0,41

Tableau 1 : Effets des concentrations cumulées de la quinidine, de l'hydroquinidine, de l'hydroxy 3S quinidine et du LNC 834 sur le potentiel de repos du muscle papillaire droit de cobaye, enregistré à la fréquence de 90 bpm. (* : $p < 0,05$).

		CTRL mV	1 μ M mV	5 μ M mV	10 μ M mV	30 μ M mV	50 μ M mV	100 μ M mV
QUINIDINE (n=10)	M E. ST.	124,20 1,62	123,20 1,49	123,90 1,54	125,70 0,65	* 121,50 1,13	* 118,30 1,22	
HYDROQUINIDINE (n=10)	M E. ST.	128,00 0,86	127,00 0,65	125,40 1,24	124,60 1,15	* 123,60 0,52	* 119,90 1,20	
OH 3S QUINIDINE (n=8)	M E. ST.	120,13 1,29	121,38 1,51	124,00 1,15	124,13 1,01	123,63 1,21	121,13 1,06	118,50 1,64
LNC 834 (n=8)	M E. ST.	126,75 1,33	126,50 1,29	127,50 1,02	126,38 0,84	125,38 0,87	123,25 1,21	* 119,33 1,02

Tableau 2 : Effets des concentrations cumulées de la quinidine, de l'hydroquinidine, de l'hydroxy 3S quinidine et du LNC 834 sur l'amplitude du potentiel d'action du muscle papillaire droit de cobaye, enregistré à la fréquence de 90 bpm. (* : $p < 0,05$).

		CTRL V/s	1 μ M V/s	5 μ M V/s	10 μ M V/s	30 μ M V/s	50 μ M V/s	100 μ M V/s
QUINIDINE (n=10)	M E. ST.	184,00 5,66	* 174,50 4,36	* 155,60 3,72	* 145,60 3,27	* 121,00 2,51	* 98,80 1,75	
HYDROQUINIDINE (n=10)	M E. ST.	194,90 5,03	* 170,10 3,11	* 144,40 1,52	* 130,80 1,47	* 112,00 2,13	* 87,90 1,36	
OH 3S QUINIDINE (n=8)	M E. ST.	193,50 5,13	* 191,75 1,60	* 190,00 2,43	* 187,13 2,17	* 164,63 3,54	* 139,88 5,09	* 113,13 4,30
LNC 834 (n=8)	M E. ST.	181,63 2,87	* 180,38 4,33	* 172,63 3,82	* 159,50 6,00	* 139,50 5,86	* 121,50 5,29	* 89,00 2,67

Tableau 3 : Effets des concentrations cumulées de la quinidine, de l'hydroquinidine, de l'hydroxy 3S quinidine et du LNC 834 sur la vitesse maximale de dépolarisation du potentiel d'action du muscle papillaire droit de cobaye, enregistré à la fréquence de 90 bpm. (* : $p < 0,05$).

		CTRL ms	1 μ M ms	5 μ M ms	10 μ M ms	30 μ M ms	50 μ M ms	100 μ M ms
QUINIDINE (n=10)	M E. ST.	125,30 1,78	* 130,80 1,39	* 136,10 1,84	* 134,50 2,45	128,30 3,32	* 117,50 2,31	
HYDROQUINIDINE (n=10)	M E. ST.	122,80 3,04	* 128,30 3,83	125,80 3,49	122,00 4,08	* 113,10 5,29	* 104,20 5,95	
OH 3S QUINIDINE (n=8)	M E. ST.	114,25 4,82	116,50 5,18	118,25 5,23	* 120,13 4,55	* 121,13 3,64	118,50 3,01	115,50 3,07
LNC 834 (n=8)	M E. ST.	122,00 6,42	120,75 6,01	119,50 5,46	119,88 5,67	119,75 6,47	120,88 5,34	117,00 0,71

Tableau 4 : Effets des concentrations cumulées de la quinidine, de l'hydroquinidine, de l'hydroxy 3S quinidine et du LNC 834 sur la durée du potentiel d'action à 30 % de la repolarisation du muscle papillaire droit de cobaye, enregistré à la fréquence de 90 bpm. (* : $p < 0,05$).

		CTRL ms	1 μ M ms	5 μ M ms	10 μ M ms	30 μ M ms	50 μ M ms	100 μ M ms
QUINIDINE (n=10)	M E. ST.	158,50 3,05	* 168,90 2,45	* 176,20 3,69	* 178,60 5,14	* 169,70 5,06	154,80 3,81	
HYDROQUINIDINE (n=10)	M E. ST.	152,80 2,61	* 162,90 3,24	* 166,20 3,11	* 164,20 3,88	152,40 5,39	* 137,40 7,17	
OH 3S QUINIDINE (n=8)	M E. ST.	147,50 2,64	149,88 3,63	* 152,25 3,26	* 155,50 2,48	* 159,00 3,73	* 159,38 4,26	* 156,50 4,77
LNC 834 (n=8)	M E. ST.	150,13 6,71	150,00 5,74	149,50 5,83	152,00 5,90	* 155,13 6,52	* 155,50 6,46	* 155,33 2,04

Tableau 5 : Effets des concentrations cumulées de la quinidine, de l'hydroquinidine, de l'hydroxy 3S quinidine et du LNC 834 sur la durée du potentiel d'action à 50 % de la repolarisation du muscle papillaire droit de cobaye, enregistré à la fréquence de 90 bpm. (* : $p < 0,05$).

		CTRL ms	1 μ M ms	5 μ M ms	10 μ M ms	30 μ M ms	50 μ M ms	100 μ M ms
QUINIDINE (n=10)	M E. ST.	190,60 4,02	* 203,80 4,00	* 213,50 5,32	* 220,70 7,11	* 213,20 7,14	* 202,20 5,34	
HYDROQUINIDINE (n=10)	M E. ST.	183,60 3,04	* 199,60 4,21	* 210,30 3,64	* 210,60 3,42	* 198,90 4,73	186,20 6,23	
OH 3S QUINIDINE (n=8)	M E. ST.	186,63 2,60	188,63 3,77	* 192,00 3,07	* 196,50 3,28	* 208,63 4,70	* 214,88 5,58	* 215,75 6,76
LNC 834 (n=8)	M E. ST.	179,00 6,91	179,50 5,97	* 182,13 5,88	* 187,63 5,81	* 193,75 6,58	* 196,00 6,34	* 197,67 2,95

Tableau 6 : Effets des concentrations cumulées de la quinidine, de l'hydroquinidine, de l'hydroxy 3S quinidine et du LNC 834 sur la durée du potentiel d'action à 90 % de la repolarisation du muscle papillaire droit de cobaye, enregistré à la fréquence de 90 bpm. (* : $p < 0,05$).

		CTRL ms	1 μ M ms	5 μ M ms	10 μ M ms	30 μ M ms	50 μ M ms	100 μ M ms
QUINIDINE (n=10)	M E. ST.	185,56 3,87	* 197,78 3,57	* 207,89 5,21	* 215,89 7,01	* 210,11 8,64	* 201,78 5,21	
HYDROQUINIDINE (n=10)	M E. ST.	187,56 3,55	* 201,44 4,00	* 209,11 2,48	* 208,89 3,24	* 192,56 3,69	* 182,11 5,61	
OH 3S QUINIDINE (n=8)	M E. ST.	186,25 5,66	* 191,50 5,80	* 194,00 5,95	* 202,00 8,48	* 217,25 10,34	* 217,63 9,19	* 222,13 9,00
LNC 834 (n=8)	M E. ST.	175,43 6,97	* 177,71 7,13	* 182,29 6,61	* 186,43 7,30	* 199,14 7,64	* 205,14 6,64	* 217,67 5,62

Tableau 7 : Effets des concentrations cumulées de la quinidine, de l'hydroquinidine, de l'hydroxy 3S quinidine et du LNC 834 sur la période réfractaire du potentiel d'action du muscle papillaire droit de cobaye, enregistré à la fréquence de 90 bpm. (* : $p < 0,05$).

		CTRL U/s	1 μ M U/s	5 μ M U/s	10 μ M U/s	30 μ M U/s	50 μ M U/s	100 μ M U/s
QUINIDINE (n=10)	M E. ST.	193,11 3,66	* 190,67 4,36	* 187,11 3,72	* 177,56 3,27	* 165,22 2,51	* 154,78 1,75	
HYDROQUINIDINE (n=10)	M E. ST.	199,84 4,03	* 194,40 3,11	* 188,56 1,52	* 188,28 1,47	* 187,96 2,13	* 184,72 1,36	
OH 3S QUINIDINE (n=8)	M E. ST.	194,38 2,65	195,14 2,56	* 206,90 2,54	* 210,00 2,71	* 203,14 2,18	* 196,95 1,99	* 184,05 4,30
LNC 834 (n=8)	M E. ST.	205,38 2,87	203,63 2,33	* 197,06 3,82	* 196,97 2,63	* 191,94 2,86	* 186,91 2,32	

Tableau 8 : Evaluation du bloc tonique.

Effets des concentrations cumulées de la quinidine, de l'hydroquinidine, de l'hydroxy 3S quinidine et du LNC 834 sur la vitesse maximale de dépolarisation du premier potentiel d'action du muscle papillaire droit de cobaye, après un période de repos. (* : $p < 0,05$).

		1 bpm mV	30 bpm mV	60 bpm mV	90 bpm mV	120 bpm mV	180 bpm mV
CONTROLE (n = 10)	M E. ST.	-87,00 0,76	-86,11 0,70	-86,11 0,75	-85,89 0,62	-85,22 0,60	-82,67 0,84
QUINIDINE (n = 10)	M E. ST.	-86,30 1,05	-85,70 0,78	* -84,00 0,61	* -84,10 0,53	* -83,70 0,40	-81,40 1,05
HYDROQUINIDINE (n = 9)	M E. ST.	-87,22 0,66	-87,11 0,61	-85,56 0,90	-85,33 0,82	-84,44 0,90	-84,33 0,99
OH 3S QUINIDINE (n = 10)	M E. ST.	* -90,50 0,96	* -89,70 0,70	* -89,10 0,96	* -88,60 0,91	* -87,30 0,70	* -84,60 1,54
LNC 834 (n = 9)	M E. ST.	-87,44 0,55	-87,22 0,82	-85,33 0,72	-86,00 0,85	-86,67 0,91	-85,33 0,89

Tableau 9 : Influence de la fréquence de stimulation sur le potentiel de repos du muscle papillaire de cobaye, en situation contrôle et en présence de 30 μ M de quinidine, de 30 μ M d'hydroquinidine, de 50 μ M d'hydroxy 3S quinidine et de 50 μ M de LNC 834. (* : $p < 0,05$)

		1 bpm mV	30 bpm mV	60 bpm mV	90 bpm mV	120 bpm mV	180 bpm mV
CONTROLE (n = 10)	M E. ST.	127,67 1,40	126,33 1,59	123,22 1,59	121,33 2,11	121,00 1,95	117,67 1,86
QUINIDINE (n = 10)	M E. ST.	125,10 0,97	122,20 1,36	* 116,30 1,76	* 113,30 1,23	* 111,30 0,78	* 105,90 0,81
HYDROQUINIDINE (n = 9)	M E. ST.	126,67 1,07	121,00 1,52	* 116,89 1,40	* 114,11 1,77	* 110,78 2,31	* 107,11 2,60
OH 3S QUINIDINE (n = 10)	M E. ST.	127,50 2,40	123,80 2,31	120,20 2,62	117,90 2,64	114,40 2,71	* 108,30 3,57
LNC 834 (n = 9)	M E. ST.	126,33 0,74	121,44 1,19	118,33 1,49	117,22 1,07	* 115,33 1,11	* 110,56 2,15

Tableau 10 : Influence de la fréquence de stimulation sur l'amplitude de potentiel d'action du muscle papillaire de cobaye, en situation contrôle et en présence de 30 μM de quinidine, de 30 μM d'hydroquinidine, de 50 μM d'hydroxy 3S quinidine et de 50 μM de LNC 834. (* : $p < 0,05$)

		1 bpm U/s	30 bpm U/s	60 bpm U/s	90 bpm U/s	120 bpm U/s	180 bpm U/s
CONTROLE (n = 10)	M E. ST.	209,11 6,40	211,33 5,15	204,56 6,13	201,22 6,02	198,78 5,55	187,67 5,70
QUINIDINE (n = 10)	M E. ST.	* 195,30 6,53	* 158,80 7,75	* 129,60 5,86	* 114,30 4,87	* 105,20 4,37	* 83,70 6,22
HYDROQUINIDINE (n = 9)	M E. ST.	* 195,78 7,60	* 144,33 7,21	* 123,67 8,59	* 108,89 6,55	* 97,67 6,06	* 86,56 6,06
OH 3S QUINIDINE (n = 10)	M E. ST.	204,60 4,89	* 169,20 5,20	* 154,10 5,97	* 148,20 6,23	* 135,30 6,35	* 116,80 7,62
LNC 834 (n = 9)	M E. ST.	188,22 6,18	* 146,67 4,36	* 133,11 3,72	* 118,11 5,05	* 110,11 4,92	* 100,56 6,15

Tableau 11 : Influence de la fréquence de stimulation sur la vitesse maximale de dépolarisation du potentiel d'action du muscle papillaire de cobaye, en situation contrôle et en présence de 30 μ M de quinidine, de 30 μ M d'hydroquinidine, de 50 μ M d'hydroxy 3S quinidine et de 50 μ M de LNC 834.
(* : $p < 0,05$)

		1 bpm ms	30 bpm ms	60 bpm ms	90 bpm ms	120 bpm ms	180 bpm ms
CONTROLE (n = 10)	M E. ST.	139,67 3,49	132,78 4,18	124,22 3,59	113,00 3,86	93,67 4,09	79,00 3,58
QUINIDINE (n = 10)	M E. ST.	145,00 5,23	137,60 4,76	125,00 4,96	105,00 3,92	86,20 5,58	71,90 3,84
HYDROQUINIDINE (n = 9)	M E. ST.	142,22 5,65	121,89 7,12	106,00 6,48	** 93,67 5,53	82,44 5,29	69,56 4,82
OH 3S QUINIDINE (n = 10)	M E. ST.	144,30 8,79	132,20 9,23	115,10 9,62	* 98,80 7,19	87,00 7,63	72,30 7,94
LNC 834 (n = 9)	M E. ST.	* 159,67 3,23	* 146,56 3,39	* 138,00 6,00	* 125,44 5,55	* 111,89 6,58	* 95,00 5,34

Tableau 12 : Influence de la fréquence de stimulation sur la durée du potentiel d'action à 30 % de la repolarisation du muscle papillaire de cobaye, en situation contrôle et en présence de 30 μ M de quinidine, de 30 μ M d'hydroquinidine, de 50 μ M d'hydroxy 3S quinidine et de 50 μ M de LNC 834.
(* : $p < 0,05$)

		1 bpm ms	30 bpm ms	60 bpm ms	90 bpm ms	120 bpm ms	180 bpm ms
CONTROLE (n = 10)	M E.ST.	167,67 3,91	162,11 4,38	148,67 3,09	139,00 3,14	119,00 3,90	102,00 3,57
QUINIDINE (n = 10)	M E.ST.	* 187,90 7,25	* 182,40 6,76	* 164,70 5,43	140,60 4,70	116,60 6,13	97,90 4,30
HYDROQUINIDINE (n = 9)	M E.ST.	* 183,44 6,06	* 165,22 7,72	146,44 5,69	131,44 4,96	115,78 4,54	98,00 4,88
OH 3S QUINIDINE (n = 10)	M E.ST.	* 189,40 5,14	* 181,00 7,49	155,80 10,58	142,30 9,23	126,10 9,05	104,70 9,63
LNC 834 (n = 9)	M E.ST.	* 196,33 4,34	* 186,33 4,49	* 179,11 6,20	* 166,78 5,81	* 150,00 6,71	* 132,44 6,14

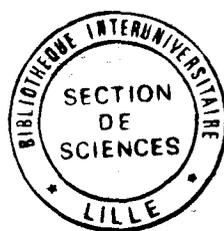
Tableau 13 : Influence de la fréquence de stimulation sur la durée du potentiel d'action à 50 % de la repolarisation du muscle papillaire de cobaye, en situation contrôle et en présence de 30 μ M de quinidine, de 30 μ M d'hydroquinidine, de 50 μ M d'hydroxy 3S quinidine et de 50 μ M de LNC 834. (* : $p < 0,05$)

		1 bpm ms	30 bpm ms	60 bpm ms	90 bpm ms	120 bpm ms	180 bpm ms
CONTROLE (n = 10)	M E. ST.	193,11 4,77	190,33 4,44	180,67 2,54	167,89 2,84	150,33 3,02	133,22 3,15
QUINIDINE (n = 10)	M E. ST.	* 240,80 9,03	* 232,60 8,74	* 215,20 6,06	* 188,90 4,21	* 166,50 4,96	* 146,40 3,12
HYDROQUINIDINE (n = 9)	M E. ST.	* 222,44 6,00	* 214,00 6,70	* 197,89 3,28	* 181,33 3,14	* 166,00 2,75	* 145,22 3,83
OH 3S QUINIDINE (n = 10)	M E. ST.	* 262,40 5,98	* 254,70 5,51	* 229,30 9,74	* 213,30 7,48	* 200,70 7,50	* 180,40 10,12
LNC 834 (n = 9)	M E. ST.	* 231,00 6,01	* 227,78 4,92	* 224,11 5,13	* 211,22 5,69	* 194,78 5,94	* 176,00 6,43

Tableau 14 : Influence de la fréquence de stimulation sur la durée du potentiel d'action à 90 % de la repolarisation du muscle papillaire de cobaye, en situation contrôle et en présence de 30 μM de quinidine, de 30 μM d'hydroquinidine, de 50 μM d'hydroxy 3S quinidine et de 50 μM de LNC 834. (* : $p < 0,05$)

		1 bpm ms	30 bpm ms	60 bpm ms	90 bpm ms	120 bpm ms	180 bpm ms
CONTROLE (n = 10)	M E. ST.	193,11 4,77	190,33 4,44	180,67 2,54	167,89 2,84	150,33 3,02	133,22 3,15
QUINIDINE (n = 10)	M E. ST.	* 240,80 9,03	* 232,60 8,74	* 215,20 6,06	* 188,90 4,21	* 166,50 4,96	* 146,40 3,12
HYDROQUINIDINE (n = 9)	M E. ST.	* 222,44 6,00	* 214,00 6,70	* 197,89 3,28	* 181,33 3,14	* 166,00 2,75	* 145,22 3,83
OH 3S QUINIDINE (n = 10)	M E. ST.	* 262,40 5,98	* 254,70 5,51	* 229,30 9,74	* 213,30 7,48	* 200,70 7,50	* 180,40 10,12
LNC 834 (n = 9)	M E. ST.	* 231,00 6,01	* 227,78 4,92	* 224,11 5,13	* 211,22 5,69	* 194,78 5,94	* 176,00 6,43

Tableau 15 : Influence de la fréquence de stimulation sur la période réfractaire du potentiel d'action du muscle papillaire de cobaye, en situation contrôle et en présence de 30 μ M de quinidine, de 30 μ M d'hydroquinidine, de 50 μ M d'hydroxy 3S quinidine et de 50 μ M de LNC 834. (* : p < 0,05)



FAUTREZ Véronique

THESE DE DOCTORAT D'UNIVERSITE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE ANIMALES DE L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE-FLANDRE-ARTOIS

LA QUINIDINE, L'HYDROQUINIDINE ET LEURS METABOLITES : ETUDE DES EFFETS ELECTROPHYSIOLOGIQUES ET ARYTHMOGENES PAR LA TECHNIQUE DE LA MICROELECTRODE.

Mots-clefs : Quinidine - Hydroquinidine
- Hydroxy 3S quinidine - hydroxy 3S hydroquinidine
- Potentiel d'action - post dépolarisation précoce

RESUME DE LA THESE

La quinidine (Q) et l'hydroquinidine (HQ), antiarythmiques de la classe IA de la classification de VAUGHAN-WILLIAMS, entraînent, chez 1 à 3 % des patients, des arythmies ventriculaires graves : les torsades de pointes que l'on pense liées à des anomalies de la repolarisation des fibres de Purkinje : les post dépolarisations précoces (EAD). L'étude pharmacocinétique de la Q et de l'HQ a montré l'existence de métabolites : l'hydroxy 3S quinidine (OH 3S Q) et l'hydroxy 3S hydroquinidine (LNC 834).

Nous avons (1) comparé les effets électrophysiologiques des deux métabolites à ceux de leurs substances-mères sur du myocarde ventriculaire de cobaye et (2) étudié leur potentialité arythmogène sur les fibres de Purkinje de lapin.

(1) Les résultats obtenus sur le myocarde contractile montrent que l'OH 3S Q et le LNC 834 exercent un effet dépresseur de la conductance sodique rapide moins puissant que celui des substances-mères. L'action ambivalente de la Q et de l'HQ sur la durée du PA (allongement aux faibles concentrations et faibles fréquences et raccourcissement aux fortes concentrations et fréquences rapides) n'est pas retrouvé avec les métabolites.

La potentialité arythmogène est recherchée sur des fibres de Purkinje de lapin placées dans un milieu appauvri en potassium et stimulées à des fréquences inférieures à 30 bpm. En présence de Q et d'HQ, des EAD, apparaissant le plus souvent pendant et à la fin du plateau, surviennent dans 80 % des préparations. En présence d'OH 3S Q et de LNC 834, la survenue de ces anomalies de la repolarisation est moins fréquente (50 %). En outre, les EAD n'apparaissant qu'à la fin du plateau n'ont jamais été observées avec le LNC 834. Ces observations suggèrent une moindre potentialité arythmogène de l'OH 3S Q et le LNC 834, qui par ailleurs présentent un profil électrophysiologique très voisin de celui de leurs substances-mères.

JURY

Président : Monsieur le Professeur A. ROBELET
Rapporteurs : Monsieur le Professeur P. GUILBAULT
Monsieur le Professeur G. MOTTE
Examineurs : Monsieur le Professeur B. DUPUIS
Monsieur le Professeur P. JAILLON