

# Quinidine et hydroquinidine

La quinidine, alcaloïde extrait de l'écorce du quinquina, est un isomère de la quinine et constitue la molécule antiarythmique de référence la plus anciennement utilisée (Longacor®). L'hydroquinidine (Serecor®) possède, à un degré renforcé, toutes les propriétés de la quinidine. Les antiarythmiques sont utilisés pour réduire ou prévenir les troubles du rythme cardiaque et agissent en réduisant l'automaticité normale et anormale ainsi qu'en modifiant la conduction des fibres myocardiques et/ou du tissu nodal.

La quinidine et l'hydroquinidine font partie de la classe I, sous-classe A de la classification des antiarythmiques de Vaughan-Williams et ont une importante variabilité pharmacocinétique interindividuelle. Leurs effets antiarythmiques dépendent essentiellement de l'effet stabilisant de membrane. Par inhibition du canal sodique rapide entrant au niveau des cellules myocardiques, elles diminuent la vitesse de dépolarisation cellulaire et allongent la période réfractaire. Elles possèdent des propriétés anticholinergiques. Elles augmentent la durée du potentiel d'action et l'espace QT au niveau de l'ECG.

La résorption de la quinidine par voie orale est bonne : plus de 80 % de la dose ingérée. Elle apparaît dans le sang 30 minutes après l'absorption, le pic de concentration est atteint en 1 à 2 heures selon la forme administrée. La demi-vie est en moyenne de 7 heures pour les formes simples et 12 heures pour les formes retard. La liaison de la quinidine aux protéines plasmatiques est de 70 à 90 %. La quinidine est rapidement métabolisée par hydroxylation hépatique. Le principal métabolite est la 3-hydroxy-quinidine, pharmacologiquement actif et responsable d'effets secondaires (torsades de pointe). L'élimination est urinaire, sous forme inchangée (10 à 40 %) ou sous forme de métabolites (élimination diminuée par alcalinisation des urines).

L'hydroquinidine possède une biodisponibilité orale de plus de 90 %, et le pic de concentration maximale est

atteint en 7 heures. Elle donne également, comme la quinidine, un métabolite 3-OH.

Les dosages sont effectués par une méthode de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS). La zone thérapeutique chez l'adulte pour un prélèvement effectué avant la prise suivante, à l'état d'équilibre, est de :


- pour la quinidine : 6,10 à 15,40  $\mu\text{mol/l}$  (2 à 5 mg/l) ; des taux supérieurs à 6 mg/l sont potentiellement toxiques ;
- pour l'hydroquinidine : 3 à 6,10  $\mu\text{mol/l}$  (1 à 2 mg/l) ; des taux supérieurs à 4 mg/l sont potentiellement toxiques.

Chez certains sujets, on décrit des effets indésirables :

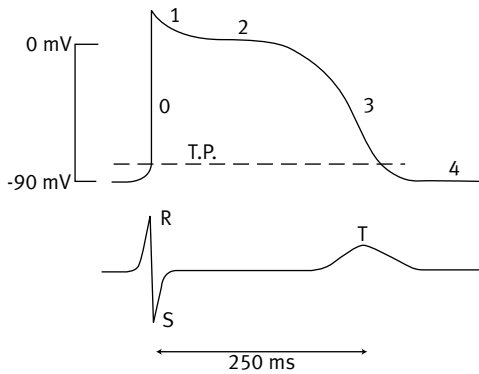
- idiosyncrasie : réaction d'hypersensibilité immédiate, survenant dans les premières heures après la prise d'un seul comprimé ;
- incidents tardifs bénins : nausées, vomissements, vertiges ;
- incidents majeurs : troubles du rythme avec dissociation auriculo-ventriculaire, fibrillation.

L'alcalinisation des urines et l'hypokaliémie potentialisent l'activité de la quinidine. Son association avec la digoxine est à surveiller, car la quinidine en augmente les taux sériques. Les inducteurs enzymatiques (phénobarbital, phénytoïne, diazépam) peuvent diminuer l'activité par augmentation du métabolisme (figure 1).

## Amiodarone, Flécaïnide

-  Delhotal B, Compagnon P, Diquet B.  
Suivi thérapeutique de la quinidine.  
In : Marquet P.  
Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments.  
Paris : Elsevier, 2004 ; pp. 331-336.
- Delhotal B, Compagnon P.  
Suivi thérapeutique de l'hydroquinidine.  
In : Marquet P.  
Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments.  
Paris : Elsevier, 2004 ; pp. 337-341.
- Saeed AJ, Valdes R.  
Antiarrhythmics.  
Therapeutic Drug Monitoring and Toxicology (AACC) 1997 ; 18/10 : 261-267.

**Figure 1. Classification des antiarythmiques selon leurs propriétés électrophysiologiques au niveau cellulaire  
(classification de Vaughan-Williams)**



entrée rapide de  $\text{Na}^+$

0 : dépolarisation

entrée lente de  $\text{Na}^+$  et de  $\text{Ca}^{++}$ , entrée de  $\text{Cl}^-$ , sortie de  $\text{K}^+$

1 : repolarisation précoce

2 : plateau

sortie de  $\text{K}^+$

3 : repolarisation

retour à l'état initial

4 : potentiel de repos

Classe I : diminution de la vitesse de conduction par l'inhibition de l'entrée du sodium par les canaux voltage-dépendants

- classe IA : ils ralentissent aussi la repolarisation cellulaire en inhibant la sortie du potassium
  - quinidine
  - hydroquinidine
  - dysopyramide
- classe IB : ils accélèrent la repolarisation cellulaire en favorisant la sortie du potassium
  - lidocaïne
  - mexilétine
- classe IC : ils modifient peu la repolarisation et ne changent pas la durée du potentiel d'action
  - flécaïne
  - propafénone
  - aprindine

Classe II : ralentissement du cœur par diminution de la pente de dépolarisation diastolique lente

- $\beta$ -bloquants

Classe III : prolongation de la durée du potentiel d'action par freination de la sortie du potassium

- amiodarone
- sotalol

Classe IV : ralentissement de la dépolarisation diastolique lente et de la phase 0 du potentiel d'action par inhibition de l'entrée du calcium dans la cellule

- diltiazem
- vérapamil
- bépridil