

LES TONICARDIAQUES

Les médicaments inotropes positifs ont pour but d'augmenter la force de contraction myocardique et constituent le traitement théorique idéal de l'insuffisance cardiaque

Certains de ces médicaments peuvent être utilisés par voie intraveineuse au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë, mais au long cours les digitaliques demeurent le seul traitement inotrope utilisable per os de l'insuffisance cardiaque chronique.

Les effets des médicaments inotropes positifs relèvent de mécanismes d'action divers qui aboutissent généralement tous à une augmentation du calcium libre intra-cellulaire, pour réagir avec les protéines contractiles de manière à renforcer la puissance de la contraction myocardique.

1. LES GLUCOSIDES DIGITALIQUES

Les digitaliques ont une origine exclusivement végétale et sont extrait de feuilles de la digitale, découverts dès le 18e siècle,

Ils sont considérée comme un traitement de 2e intention, efficace sur les symptômes mais ne réduisant pas la mortalité. (étude DIG)

1.1- Mécanismes d'action

Les digitaliques se lient spécifiquement à la $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ membranaire (pompe à sodium) et inhibe l'activité de cet enzyme. Le Na^+ ne pouvant plus sortir de la cellule s'accumule dans le cytoplasme sous la membrane, induisant l'échange $\text{Na}^+-\text{Ca}^{++}$ pouvant permettre une entrée de Ca^{++} dans la cellule qui active les éléments contractiles à l'origine de l'effet inotrope positif.

1.3- Pharmacocinétique

a. Absorption : la digoxine n'est absorbée que partiellement (80 %) après prise orale et certains médicaments peuvent ralentir son absorption.

b. Distribution : La digoxine est fortement liée aux protéines (90 %) ce qui explique l'existence de taux plasmatiques élevés. Le pic de concentration plasmatique est obtenu en 60 à 90 minutes. La distribution tissulaire est rapide.

La fixation myocardique augmente en hypokaliémie et diminue en hyperkaliémie.

c. Métabolisme et élimination :

La digoxine est en partie dégradée par le foie, mais son élimination est principalement rénale, après filtration glomérulaire et faible sécrétion tubulaire.

La demi-vie d'élimination est de 36 heures en moyenne.

1.4- Facteurs modifiants le métabolisme de la digoxine

a. Chez le sujet âgé, la posologie doit être nettement réduite et basée sur le calcul de la clairance de la créatinine.

b. Insuffisance rénale : elle prolonge notablement la demi-vie de la digoxine dont l'élimination rénale est effondrée. La clairance de la digoxine étant proportionnelle à celle de la créatinine, qui sera le meilleur guide pour l'adaptation de la posologie journalière chez l'adulte :

- de 0,25 mg pour une clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/mn,
- de 0,1875 mg pour une clairance de 25 à 50
- et de 0,125 mg pour une clairance de 10 à 25.

La dialyse péritonéale et l'hémodialyse ne permettent d'éliminer que des quantités faibles de digoxine.

c. Dysthyroïdie : les hyperthyroïdiens sont peu sensibles à la digoxine, alors que les hypothyroïdiens ont une sensibilité accrue.

d. Insuffisance respiratoire : l'hypoxie augmente les risques d'intoxication digitalique, favorisant notamment les arythmies atriales.

e. Désordres hydro-électrolytiques :

- Potassium : l'hypokaliémie augmente la sensibilité aux digitaliques, et l'hyperkaliémie entraîne une résistance aux digitaliques qui est mise à profit pour le traitement des intoxications, l'augmentation du K⁺ extracellulaire inhibant la fixation des digitaliques sur les récepteurs ATPasiques.

- Calcium : l'hypocalcémie diminue les effets des digitaliques alors que l'hypercalcémie les augmente. L'injection de calcium est contre-indiquée en cas de traitement digitalique.

f. Interactions médicamenteuses : De nombreux médicaments cardiologiques peuvent augmenter les taux plasmatiques notamment les quinidiniques, l'amiodarone et le carvedilol.

1 - 5- Propriétés pharmacodynamiques

a. Actions cardiaques : la digoxine est inotrope positif et dromotrope et chronotrope négatif.

- L'effet **inotrope** positif (propriété essentielle), Ils augmentent la vitesse de contraction, le volume d'éjection systolique, le débit cardiaque et diminue le volume et la pression télédiastoliques.

- Les effets **dromotropes et chronotropes négatifs** : sont dus aux effets sur le système nerveux autonome, inhibition du système sympathique et majoration du tonus vagal, qui participent à l'action bradycardisante, en diminuant la fréquence sinusale et en augmentant la période réfractaire du noeud auriculo-ventriculaire.

Les effets dromotrope et chronotrope négatifs ne sont pas identiques au niveau du tissu nodal et du reste du myocarde : la digoxine augmente la période réfractaire du tissu de conduction, elle raccourcit la période réfractaire du myocarde auriculaire et ventriculaire.

Au niveau du noeud sinusal, elle diminue la conduction de la jonction sino-auriculaire et la fréquence cardiaque.

Au niveau du noeud auriculoventriculaire, elle diminue la conduction et l'automatisme.

Par contre à fortes posologies la digoxine exalte l'automatisme des foyers ectopiques auriculaires et ventriculaires, favorisant les **arythmies atriales et ventriculaires**.

Les effets de la digoxine sur le potentiel d'action expliquent les anomalies de la repolarisation ventriculaire qu'elle génère sur l'électrocardiogramme :

- décalage inférieur du segment ST avec raccourcissement de l'intervalle QT, donnant une image en **cupule concave vers le haut**.
- aplatissement de l'onde T, et majoration de l'onde U.
- ralentissement de la fréquence sinusale et à un discret allongement de l'intervalle PR.

Elles sont un témoignage du traitement et non un signe d'intoxication.

b. Actions extra-cardiaques : Au niveau du système nerveux central, aux doses toxiques, la digoxine stimule la zone gâchette du vomissement ainsi que le cortex visuel.

1.6- Effets au cours de l'insuffisance cardiaque

Amélioration des signes fonctionnels et des performances à l'effort des insuffisants cardiaques. l'étude DIG qui a démontré une diminution de la fréquence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque sous l'effet de la digoxine.

1.7 – Utilisation de la digoxine

La prescription doit être journalière et la posologie adaptée à l'âge et la clairance de la créatininémie. Les doses les plus fréquemment utilisées sont :

- chez le sujet d'âge moyen à 0,25 mg/jour soit 1 comprimé de DIGOXINE*
- chez le sujet âgé : 0,125 mg/jour
- la voie injectable est réservée au ralentissement de la fréquence ventriculaire des arythmies atriales : Digoxine injectable de 2 ml (0,5 mg) : 1 à 2 amp/ 24 h avec relais par la voie orale.

Dosage de la digoxinémie : particulièrement utile pour adapter la posologie chez le sujet âgé, en cas d'insuffisance rénale ou d'utilisation d'un médicament ayant une interaction avec la digoxine, ou en cas de signes cliniques ou ECG pouvant évoquer une intoxication.

La zone thérapeutique de la digoxine varie de 0,7 à 2 ng/ml (zone toxique > 3 ng/ml).

1. 8- Indications thérapeutiques

- insuffisance cardiaque
En cas d'insuffisance cardiaque en fibrillation auriculaire.
Au cours de l'insuffisance cardiaque en rythme sinusal, la digoxine n'est utilisée qu'en 4e intention après les IEC, les diurétiques et les bêtabloquants.
Au cours de l'insuffisance cardiaque à fonction systolique d'éjection conservée, la digoxine n'est pas indiquée.
- Arythmies atriales : particulièrement utilisée au cours de la fibrillation auriculaire chronique en association avec les anticoagulants.

1. 9 Contre-indications

La digoxine est peu efficace, voire **délétère**, lorsque les signes de défaillance cardiaque sont secondaires à un obstacle mécanique (sténose aortique et mitrale, cardiopathie congénitale cyanogène avec sténose artérielle pulmonaire sévère ou hypertension artérielle pulmonaire importante, péricardite constrictive), lors des cardiomyopathies restrictives et des insuffisances cardiaques à haut débit.

a. Les contre-indications absolues sont :

- les blocs auriculo-ventriculaires du 2e et du 3e degré non appareillés
- les troubles du rythme ventriculaires graves
- les syndromes de pré-excitation, la digoxine déprimant la conduction dans la voie nodohissienne et favorisant le passage de l'influx dans la voie accessoire
- les cardiomyopathies hypertrophiques obstructives
- les troubles du rythme secondaires à une intoxication digitalique

b. Les contre-indications relatives sont:

- les blocs de branche bilatéraux
- les maladies du sinus
- le cœur pulmonaire chronique où l'hypoxie et les troubles acido-basiques favorisent leur toxicité.

1– 10 Effets secondaires

Effets secondaires cardiaques : Ils associent troubles de l'excitabilité et de la conduction.

Effets secondaires extra-cardiaque : ils sont essentiellement digestifs et neuro-psychiques :

Troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissements, diarrhée...

Troubles neuro-psychiques : dyschromatopsie, scotome scintillant, céphalées, asthénie, paresthésie, névralgie faciale, confusion, délire, psychose...

Ces anomalies indiquent la réalisation d'un dosage de digoxinémie et à un arrêt du traitement.

2. AGONISTES BETA-ADRENERGIQUES

Ces substances ne sont utilisables que par voie veineuse n'étant pas résorbées par voie orale. Leur demi-vie d'élimination est très courte de quelques minutes, nécessitant une administration par perfusion intra-veineuse continue.

Au niveau cellulaire, **la dobutamine** stimule l'activité de l'adénylyl-cyclase, entraînant une augmentation de la concentration de l'AMP cyclique et du calcium dans le cytosol du cardiomyocyte, produisant une augmentation de la contractilité et du débit cardiaque ; avec une baisse des résistances vasculaires systémiques et de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion.

Indications thérapeutiques : les situations d'insuffisance cardiaque aiguë pour restaurer l'hémodynamique.

La dobutamine a pour principaux effets secondaires une baisse de la pression artérielle systémique, le déclenchement d'arythmies et l'augmentation de la consommation myocardique d'oxygène.

3. INHIBITEURS DES PHOSPHODIESTERASES

Les inhibiteurs des phosphodiesterases agissent en aval du bêta-récepteur, en inhibant spécifiquement la phosphodiesterase 3, ce qui entraîne une augmentation intra-cellulaire de l'adénosine monophosphatique (AMP) qui entraîne une augmentation de la force contractile et de la vitesse de relaxation, en augmentant la teneur en calcium intracytosolique et en favorisant son recaptage par le réticulum sarcoplasmique.

Modalités d'utilisation : ils ne sont utilisables que par voie intra-veineuse, 3 molécules ont été développées : l'amrinone, la milrinone, et l'énoximone. Après administration d'une dose de charge qui n'est cependant pas obligatoire, ils sont administrés à la seringue électrique :

- amrinone Inocor* : amp 20 ml à 10 mg : 1,5 mg/kg en 3 min, puis 5 à 15 µg/Kg/min
- milrinone Corotrope*, amp 10 ml à 10 mg : 50 µg/Kg en 10 min puis 0,375 à 750 µg/Kg/min
- énoximone (Perfane*, amp 20 ml à 100 mg) : 1 mg/Kg en 10 min, puis 5 à 15 µg/Kg/min.

Indications :

Insuffisance cardiaque aiguë : elle constitue l'indication élective ; Cependant la dobutamine reste l'agent inotrope injectable de 1ère intention, l'utilisation des IPDE étant gêné par leur effet hypotenseur (puissant effet vasodilatateur) et par leur demi-vie d'élimination longue, située entre 6 et 8 heures.

CONCLUSION

Les effets délétères sur la survie retrouvaient au cours des traitements au long cours par les nombreux inotropes développés suggèrent que c'est l'augmentation du calcium intra-cellulaire induite par ces agents qui compromettrait la viabilité des cellules myocardiques.

Une autre piste en développement est celle des agents inotropes augmentant la sensibilité au calcium des protéines contractiles sans majorer la teneur calcique myocardique (lévosimendan).