

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE BLIDA
HOPITAL FRANTZ -FANON- BLIDA
SERVICE DE MEDECINE INTERNE ET CARDIOLOGIE
Pr. MT BOUAFIA

UNIVERSITE SAAD DAHLEB-BLIDA-FACULTE DE MEDECINE

MODULE DE CARDIOLOGIE

ANNEE UNIVAIRSITAIRE 2018-2019

LES TONICARDIAQUES

Dr DAMMENE DEBBIH.N

Plan

I. Les digitaliques : la digoxine

1. Origine et structure chimique.
2. Mécanismes d'action.
3. Pharmacocinétique.
4. Propriétés pharmacodynamiques
5. Sources de la variabilité de la réponse.
6. Effets utiles en clinique.
7. Effets secondaires
8. Contre-indications.
9. Utilisation de la digoxine.
10. Surveillance des effets

II. Agonistes beta-adrénergiques.

III. Inhibiteurs des phosphodiésterases :

- 1- mécanismes d'action
- 2 -Indication thérapeutique: insuffisance cardiaque aiguë.

Les médicaments inotropes positifs ont pour but d'augmenter la force de contraction myocardique, leurs effets relèvent de mécanismes d'action divers qui aboutissent tous à une augmentation du calcium libre intracellulaire, pour réagir avec les protéines contractiles de manière à renforcer la contraction myocardique.

I. Les digitaliques :

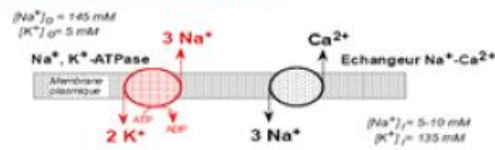
1. Origine et structure chimique : c'est des hétérosides, constitués d'une fraction glucidique et d'une fraction non glucidique (génine) support de l'activité pharmacologique, d'où leur dénomination (glycosides cardiaques ou glycosides digitaliques).

2. Mécanismes d'action :

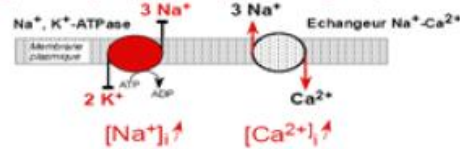
- La digoxine se lie spécifiquement à la **Na/ K ATPase** membranaire des cellules cardiaque (pompe à sodium) et inhibe l'activité de cet enzyme. Le Na^+ ne pouvant plus sortir de la cellule s'accumule dans le cytoplasme, ceci entraîne un ralentissement de l'échange Na/Ca^{++} d'où une moindre sortie de Ca^{++} . Avec augmentation de la concentration du Ca^{++} intracellulaire et activation des éléments contractiles à l'origine de l'effet inotrope positif.
- La digoxine inhibe la pompe **Na/ K ATPase** des cellules baro-réceptrices sino-carotidiens, aortiques et cardio-pulmonaires. Il en résulte une diminution de l'activité du système sympathique et un rétablissement partiel du tonus vagal.

Mécanismes d'action des digitaliques

1- Mouvements normaux des ions



2- Blocage de la pompe à Na^+ par des digitaliques



3. Pharmacocinétique

- **Absorption** : absorbée partiellement (80 %) après prise orale.
- **Distribution** : La digoxine est principalement présente sous forme libre dans le sang, non liée aux protéines plasmatiques (80 %), ce qui explique sa rapidité d'action : début d'activité, 10 à 30 minutes par voie veineuse, 1 à 2 heures per os.

Le principal réservoir tissulaire est le muscle squelettique, avec un large volume de distribution (5 l/kg) expliquant la mauvaise efficacité de l'hémodialyse en cas d'intoxication.

- **Métabolisme et élimination** : élimination principalement rénale, biotransformation hépatique négligeable.
- **La demi-vie** : 36 heures en moyenne.

4. Propriétés pharmacodynamiques :

- **Inotrope** positif est la propriété essentielle du digitalique qui augmente la vitesse de contraction, le volume d'éjection systolique et diminue le volume et la pression télédiastoliques.
- **Bathmotrope** positif : le potentiel de repos est encore réduit d'où une augmentation de l'automatisme et l'apparition de post potentiels tardifs. à fortes posologies la digoxine exalte l'automatisme des foyers ectopiques auriculaires et ventriculaires, favorisant les arythmies atriales et ventriculaires.
- **Dromotrope** et **chronotrope** négatif du digitalique sont dus à l'association de l'effet direct cellulaire (une diminution de la vitesse de l'amplitude de la phase 0 du potentiel d'action ce qui ralentit la conduction) et indirect sur le système nerveux autonome.

5. Sources de la variabilité de la réponse :

- Le vieillissement: allongement de sa demi-vie plasmatique et hypersensibilité aux digitaliques.
- L'insuffisance rénale : elle prolonge notablement la demi-vie de la digoxine. Nécessité d'adaptation la posologie selon la clairance.
- La dysthyroïdie: les hyperthyroïdiens sont peu sensibles à la digoxine, alors que les hypothyroïdiens ont une sensibilité accrue.

- L'insuffisance respiratoire : l'hypoxie augmente les risques d'intoxication digitalique.
- Les désordres hydro-électrolytiques :
 - Potassium : l'hypokaliémie augmente la sensibilité aux digitaliques et inversement pour l'hyperkaliémie.
 - Calcium : l'hypocalcémie diminue les effets des digitaliques alors que l'hypercalcémie les augmente.
- Les interactions médicamenteuses :
 - Augmenter du aux plasmatiques : les quinidiniques, l'amiodarone et le carvedilol.
 - Augmentation de la toxicité: tous les médicaments hypokaliémiants (diurétiques, laxatifs, corticoïdes) et le calcium I.V.

6. Effets utiles en clinique :

- a) **Insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique**: La digoxine n'est plus un traitement de première intention de l'insuffisance cardiaque : effet neutre sur la mortalité, tout en améliorant les symptômes). Cependant:
- En cas de fibrillation auriculaire pour ralentir la fréquence ventriculaire
 - En recours chez des patients restant symptomatiques sous traitement médical optimal.
- b) **Troubles du rythme supra-ventriculaire** : Fibrillation auriculaire ; flutter auriculaire à réponse ventriculaire rapide.

7. Effets secondaires : presque toujours secondaires à un surdosage.

- **Effets secondaires cardiaques**: associent troubles de l'excitabilité et de la conduction, avec par ordre de fréquence décroissante : extrasystoles ventriculaires volontiers polymorphes; bloc auriculo-ventriculaire du 1er, 2e ou 3e degré ; extrasystoles et tachycardie jonctionnelle; arythmie atriale; tachycardie ventriculaire ; bloc sino-auriculaire et asystolie.
- **Effets secondaires extracardiaques** : ils sont essentiellement digestifs (anorexie, nausées, vomissements, diarrhée...) et neuropsychiques (dyschromatopsie, scotome scintillant, céphalées, asthénie, paresthésie, névralgie faciale, confusion, délire, psychose).

Conduite d'urgence :

- Arrêt du digitalique et repos.
- En cas de bradycardie : atropine ;
- En cas d'hyperexcitabilité myocardique : phénytoïne, lidocaïne.
- L'utilisation des anticorps monoclonaux spécifiques Fab, antidote spécifique, est indiquée en cas de toxicité avec mise en jeu du pronostic vital (arythmies ventriculaires graves ou bloc atrio-ventriculaire ne répondant pas à l'atropine).

8. Contre-indications :

Formelles :

- Bloc auriculo-ventriculaire de 2° ou 3° degré.
- Hyperexcitabilité ventriculaire.
- Hypokaliémie : augmente la toxicité myocardique des digitaliques.
- Syndrome de Wolff- Parkinson-White (risque d'accélération de la conduction sur le faisceau accessoire).
- La cardiomyopathie hypertrophique obstructive et le rétrécissement aortique serré.
- Cardiothyroïse.
- Calcithérapie par voie intra-veineuse.

Relatives :

- Les blocs de branche bilatéraux et les maladies du sinus.
- L'association à diverses drogues dromotropes négatives doit être prudente.
- Dans les cœurs pulmonaires chroniques avec hypoxie.
- les sujets âgés, avec amaigrissement et fonction rénale altérée
- Hypercalcémie.

9. Utilisation de la digoxine :

La prescription doit être journalière (une prise quotidienne) et la posologie est adaptée à l'âge et la clairance de la créatininémie.

-chez le sujet d'âge moyen à 0,25 mg/jour soit 1 comprimé de DIGOXINE*

-chez le sujet âgé : 0,125 mg/jour soit 1 comprimé d'HEMIGOXINE*

– selon la clairance: 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.

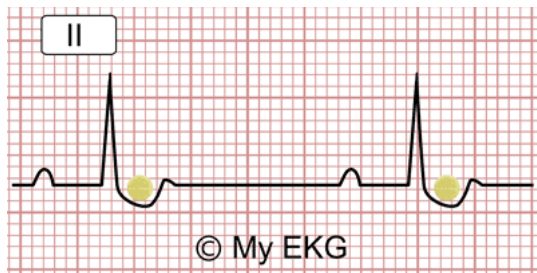
-la voie injectable est réservée au ralentissement de la fréquence ventriculaire des arythmies atriales et on utilise alors la digoxine sous la forme injectable de 2 ml (0,5 mg) à la posologie d'une ou deux ampoules pendant 24 h avec alors relais par la voie orale.

10. Surveillance des effets :

- La surveillance de base est clinique.
- Le dosage de la digoxinémie: il est particulièrement utile pour adapter la posologie chez le sujet âgé, en cas d'insuffisance rénale ou cas d'utilisation d'un médicament susceptible d'avoir une interaction avec la digoxine, ou en cas de signes cliniques ou électrocardiographiques pouvant évoquer une intoxication (Les concentrations plasmatiques thérapeutiques recommandées sont de 0,9 à 2 ng/ml).

NB : Modifications électrocardiographiques : ou imprégnation digitalique: elle sont un témoignage d'un traitement à dose thérapeutique et non un signe d'intoxication.

- Décalage inférieur du segment ST avec raccourcissement de l'intervalle QT, donnant une image en cupule concave vers le haut, ou pouvant même mimer un courant de lésion sous endocardique
- Aplatissement de l'onde T.
- Majoration plus ou moins nette de l'onde U.
- Un ralentissement de la fréquence sinusale. Allongement discret de l'intervalle PR.



II. Agonistes beta-adrénergiques : Insuffisance cardiaque aiguë: ils constituent par voie intraveineuse le traitement de base (cf catécholamines et autres sympathicomimétiques directs).

III. Inhibiteurs de la phosphodiesterase type III :

1) Mécanismes d'action : inhibe spécifiquement la phosphodiesterases 3, entraînant une augmentation intracellulaire de l'adénosine monophosphatique (AMP) avec comme corolaire une augmentation de la teneur en calcium intracytosolique et par conséquent une augmentation de la force contractile.

2) Indication thérapeutique: l'insuffisance cardiaque aiguë : elle constitue l'indication électorale des IPDE, ils restent intéressants dans 2e intention : en relais thérapeutique de la dobutamine devenue inefficace. Leurs utilisations au long cours par voie orale est abandonnée.

Ces médicaments ne sont utilisables que par voie intraveineuse, 2 molécules sont toujours utilisées la milrinone et l'énoximone.

Bibliographie :

1-Les digitaliques -Pr Jean-Luc Cracowski Faculté de médecine de Grenoble.

2-L'ensemble de la pharmacologie sur le web : P2-D2 : <http://www.pharmacomedicale.org>.

3-Galinier M, Buys S et Bounhoure JP. Tonicardiaques. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Cardiologie-Angéiologie, 11-900-A-10, 1998, 22 p.