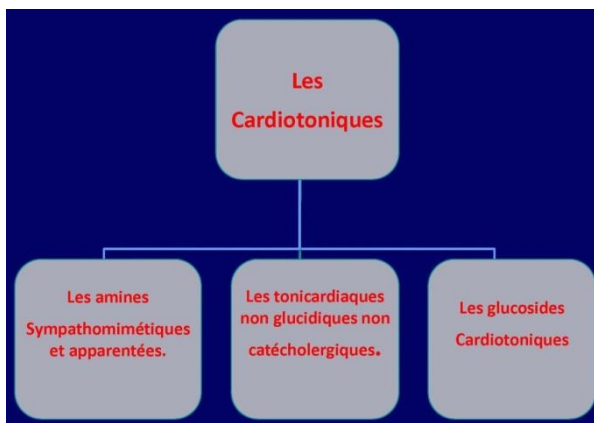


**MEDICAMENTS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE**

- Plusieurs types de médicaments améliorent le fonctionnement cardiaque:
- Les cardiotoniques, les antiarythmisants, les antiangoreux, les analeptiques cardiaques.
- Les cardiotoniques tonicardiaques ou **inotropes positifs** sont des produits ayant en commun la capacité à augmenter la concentration **de calcium** dans la cellule myocardique et de ce fait la **force contractile** du myocarde.
- Améliorent la contraction et le débit cardiaques dans l'insuffisance cardiaque.
- Leur action tonicardiaque est caractérisée par le ralentissement, le renforcement et la régularisation des battements cardiaques
- Les médicaments Ils appartiennent à des familles chimiques très différentes.



Les digitaliques sont les seuls à être autorisés dans le traitement des insuffisances cardiaques chroniques.

Les autres tonicardiaques, bêta-mimétiques et inhibiteurs des phosphodiesterases, ne sont autorisés que dans le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë.

**RAPPELS: Physiopathologie**

**DEFINITION** : IC = incapacité du myocarde à assurer un débit de sang adapté : besoins en O2 ne sont pas satisfaits

**ETIOLOGIE** : Multiple !!!

- Surcharge de volume : insuffisance coronarienne
- Surcharge de pression : HTA, sténose aorte
- Maladie du muscle cardiaque : IDM, hypertrophie
- Obstacle au remplissage

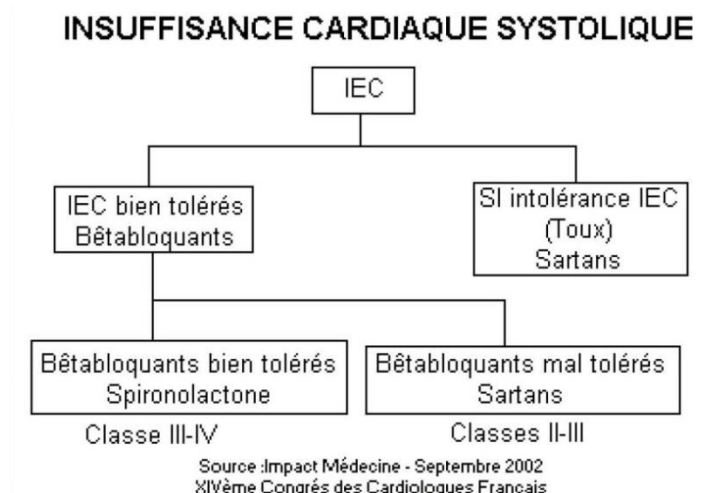
**REPERCUSSIONS**

- Structurale = ! Hypertrophie du myocarde !
- Clinique : différente si IC Gauche ou IC Droite

IC Gauche	IC Droite
Œdème pulmonaire : Hypoxie, Hypercapnie Râles crépitants, mousse rose	Œdème périphérique : Blanc, mou
Dyspnée d'effort puis crise d'étouffement	Hépatalgie avec reflux gastrojugulaire

**PRINCIPES DU TRAITEMENT**

BUT = rétablir le débit cardiaque en: augmentant le volume d'éjection et diminuant la congestion



### **MECANISMES :**

- Diminution de la pré-charge et de la post-charge
- Pré-charge : dilatation des vaisseaux veineux : IEC + Dérivés Nitrés
- Post-charge : dilatation des vaisseaux de résistance (artères) : IEC
- Substances inotropes positives :
- améliore fraction d'éjection et pression diastolique
- Hérérosides cardiotoniques, (inhibiteur phosphodiesterase, sympatomimétique)

### **MEDICAMENTS utilisés dans le traitement de l'IC :**

#### **HETEROSIDES CARDIOTONIQUES :**

#### **STRUCTURE**

- Sucre extrait de le digitale pourpre: utilisé depuis 1785
- digoxine : Digoxine Nativelle® (cp, goutte, inj), Hémigoxine Nativelle®)
- (et digitoxine : Digitalline Nativelle® )

#### **MECANISME**

- Inhibition de la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase des fibres musculaires cardiaques et vasculaires
- Augmentation de la concentration en Ca<sup>2+</sup> dans la cellule

Le K<sup>+</sup> et les digitaliques sont en compétition pour la fixation sur la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase : une diminution de la kaliémie augmente les effets des digitaliques et inversement. Les glucosides cardiotoniques inhibent la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase du myocarde, du tissu conducteur cardiaque, des fibres vasculaires lisses et de certains autres tissus comme le globule rouge. Ils ont peu d'effet sur la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase des muscles squelettiques.

#### **Mécanisme d'action :**

Inhibition Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase : Les glucosides cardiotoniques, digoxine, digitoxine, et ouabaïne, sont les principaux inhibiteurs de la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase. \*Ils agissent en se fixant sur la partie extracellulaire de l'enzyme, c'est-à-dire celle qui fixe le potassium pour le transférer à l'intérieur de la cellule. L'efflux extracellulaire du Na<sup>+</sup> est réduit d'où la majoration de la [Na<sup>+</sup>] intracellulaire. A l'origine d'une stimulation indirecte d'un autre système Na<sup>+</sup>/Ca<sup>++</sup> (l'échangeur Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> lorsqu'il fait **entrer le Na<sup>+</sup> (trois ions Na<sup>+</sup>) et sortir le Ca<sup>2+</sup> (un ion Ca<sup>2+</sup>)**, soit encore en l'activant lorsqu'il fonctionne dans le sens inverse, en faisant **entrer le Ca<sup>2+</sup> et sortir le Na<sup>+</sup>**. qui établit la possibilité d'un efflux de Na<sup>+</sup> hors de la cellule, mais ceci au prix d'une entrée de Ca<sup>++</sup>. Ce système peut expliquer l'action inotrope (+). Augmentation de l'excitabilité par un phénomène de post-polarisation

## Effets pharmacodynamiques :

### Au niveau cardiaque :

**Inotrope (+) (contractilité) :** C'est l'effet fondamental : augmentation de la force contractile et de la vitesse de contraction (donc du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque)

**Chronotrope (-) (fréquence).** La bradycardie résulte :

- de l'action directe sur le nœud sinusal,
- de l'action indirecte sur le S. N. sympathique : L'inhibition par les digitaliques de l'ATPase Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup> au niveau des cellules des barorécepteurs aortiques et carotidiens les sensibilise à la pression artérielle, d'où une plus grande stimulation pour un même niveau de pression artérielle aboutissant à une inhibition du tonus sympathique et une augmentation du tonus vagal. Ces effets se traduisent par un ralentissement de la fréquence cardiaque et de la conduction auriculo-ventriculaire.

**Dromotrope (-) (conduction).** Ralentissement de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire (stimulation du nerf vague) . Cette diminution de la conduction améliore la qualité de la contraction cardiaque

**Bathmotrope (+) (excitabilité).** Au niveau ventriculaire avec diminution des périodes réfractaires.

### Au niveau système nerveux autonome :

Les hétérosides cardiotoniques sont contracturants des fibres lisses du tractus gastro-intestinal, des bronches et de l'utérus à dose toxique par un mécanisme d'accroissement des mouvements transmembranaires du calcium et d'inhibition des transports de sodium et de potassium. L'ATP-ase membranaire est inhibée. La résistance périphérique vasculaire est diminuée grâce à une vasodilatation artériolaire et à une vasodilatation veineuse.

### Au niveau rénal :

Les cardiotoniques provoquent une diurèse aqueuse et sodique chez le cardiaque par amélioration de la pression artérielle dans le glomérule. Ils augmentent le débit sanguin rénal et la vitesse de filtration glomérulaire. Le sodium est excrété par suite de l'inhibition de l'ATP-ase membranaire sodium-potassium dépendante. Les échanges entre le sodium et le potassium dans le segment proximal du tube contourné sont inhibés. À forte dose, les cardiotoniques inhibent l'excrétion du Na

### EI = signes de surdosage :

- Troubles digestifs
- Troubles vision : dyschromatopsie
- Troubles cardiaques : arythmie, BAV

### SURVEILLANCE

- Marge thérapeutique étroite : 0,5 - 2,5ng/mL : digoxinémie 6 jours après début traitement
- Apparition signe surdosage

### DERIVES NITRES :

Peu utilisés dans l'IC : cf antiangoreux

### STRUCTURE : précurseur du NO

- Trinitrine : Lenital®
- nitroprussiate de sodium : Nitriate®
- dinitrate d'isosorbide : Langoran®, Risordan®

**MECANISME :** Production de GMPC : relaxation

**EFFETS :** Diminution de la pré-charge par dilatation des veines (vasodilatation)

### Effets indésirables :

- Tolérance = échappement : nécessite fenêtre thérapeutique (8-12h la nuit)
- Vasodilatation excessive : migraine, vertige, hypotension, érythème de la face
- Surdosage : méthémoglobulinémie: cyanose+ polypnée : bleu de méthylène

## AUTRES • AUTRES VASODILATEURS

### IEC (« -pril »):

- Recommandés à tous les stades de l'IC quel que soit son origine
- EI : Hypotension artérielle orthostatique, toux, IR, hyper K, œdème de Quincke

### Sartans

- qd intolérance aux IEC
- EI : pas de toux
- associé qqe fois aux IEC

### INHIBITEURS CALCIFIQUES : Dihydropyridines

(Loxen®, Amlor®, Flodil®)

- indiqués lors de manifestations congestives (œdème pulmonaire ou des membres inférieurs)
- tjs en association avec IEC

### DIURETIQUES

- de l'anse : furosémide (Lasilix®), bumétanide (Burinex®)
- épargneurs de K<sup>+</sup> : spironolactone (Aldactone®)

### β-BLOQUANTS

- Certains : carvedilol (Kredex®), bisoprolol (Cardensiel®), métoprolol (Selozok®)
- Les autres sont CI en raison du risque OP
- Initiation très stricte : dose initiale faible et augmentée lentement et progressivement

## IC AIGUE

### INHIBITEURS DES PHOSPHODIESTERASES

- milrinone (Corotrope®), enoximone (Perfane®)
- Mécanisme : augmentation du Ca<sup>2+</sup>
- Effets : inotrope + puissant, vasodilatateur puissant
- Pharmacocinétique : longue durée d'action !!!!
- EI : rares : thrombopénie, hypokaliémie, élévation des transaminases

### SYMPATOMIMETIQUES

- Dopamine : stimulant cardiaque + action sur vaisseaux varie selon dose (vasodilatation-vasoconstriction)
- Dobutamine (Dobutrex®) : inotrope positif puissant, augmente débit cardiaque
- Isoprénaline (Isuprel®) : inotrope, chronotrope, bathmotrope, dromotrope positifs puissants
- Adrénaline : vasoconstriction, bronchodilatation, inotrope, chronotrope, bathmotrope +
- Dopaxémine (Dopacard®) : augmentation débit cardiaque, diminution post-charge, inotrope +

## TRAITEMENTS COMPLEMENTAIRES

### ANTICOAGULANTS

- Éviter embolie et thrombose veineuse profonde
- Héparine non fractionnée
- Héparine bas poids moléculaire : Lovenox®

### ELECTROLYTES : K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>

