

LES TONICARDIAQUES

PLAN DU COURS

1. GLUCOSIDES CARDIOTONIQUES : (digitaliques)

- 1.1- Mécanismes d'action**
- 1.2- Origine et structure chimique**
- 1.3- Pharmacocinétique**
- 1.4- Facteurs modifiants le métabolisme**
- 1.5- Propriétés pharmacodynamiques**
 - Actions cardiaques**
 - Actions extracardiaques**
- 1.6- Effets au cours de l'insuffisance cardiaque**
- 1.7 - Utilisation et Dosage**
- 1.8- Indications thérapeutique**
 - Insuffisance cardiaque**
 - Arythmies atriales**
- 1.9- Contre-indications absolues relatives**
- 1.10- Effets secondaires**
 - Effets secondaires cardiaques**
 - Effets secondaires extracardiaque**

2. AGONISTES BETA-ADRENERGIQUES

- 2.1- Mode d'action**
- 2.2- Molécules**
- 2.3- L'usage**

3. INHIBITEURS DES PHOSPHODIESTERASES

- 3.1- Mécanismes d'action**
- 3.2- Propriétés pharmacodynamiques**
- 3.3- Modalités d'utilisation des inhibiteurs des phosphodiesterases**
- 3.4- Indication : Insuffisance cardiaque aiguë**

4. MOLECULES DU FUTUR

- 4.1 Agonistes du calcium**
- 4.2 Sensibilisateurs au calcium**

5. CONCLUSION

INTRODUCTION :

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.

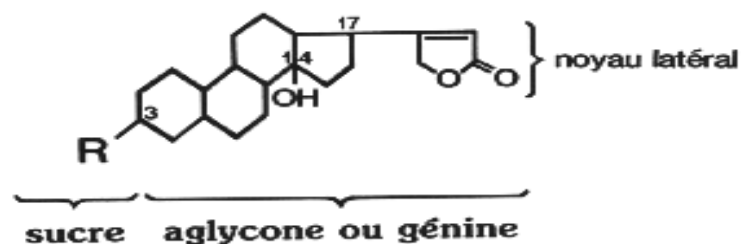
Les effets des médicaments inotropes positifs relèvent de mécanismes d'action divers qui aboutissent généralement tous à une augmentation du calcium libre intracellulaire, disponible pour réagir avec les protéines contractiles de manière à renforcer la puissance de la contraction myocardique. Certains nouveaux agents peuvent également augmenter la sensibilité des myofilaments pour le calcium.

1. LES GLUCOSIDES CARDIOTONIQUES : (digitaliques)

La DIGOXINE est la seule survivante de cette classe, la production de la digitoxine (DIGITALINE^o) ayant été arrêtée. Elle est actuellement considérée comme un traitement de 2^e intention de l'insuffisance cardiaque chronique.

1 - 1 Origine et structure chimique

Les digitaliques ont une origine exclusivement végétale et sont extraits de feuilles de la digitale. Sur le plan chimique, ce sont des hétérosides, constitués d'une fraction glucidique et d'une fraction non glucidique ou génine support de l'activité pharmacologique.

Fig.4 structure chimique des digitaliques**1 - 2 Mécanismes d'action**

La DIGOXINE se lie spécifiquement à la **Na⁺K⁺ATP ase** 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 une diminution du gradient de concentration entre Na⁺ extra et intracellulaire. Ceci entraîne un **ralentissement de l'échange Na⁺-Ca⁺⁺** d'où une moindre sortie de Ca⁺⁺, voire une inversion de l'échange Na⁺-Ca⁺⁺ pouvant permettre une entrée de Ca⁺⁺ dans la cellule. **L'augmentation de la concentration du Ca⁺⁺ intracellulaire** active les éléments contractiles à l'origine de l'effet inotrope positif.

Au niveau des barorécepteurs sinocarotidiens, aortiques et cardio-pulmonaires, la digoxine inhibe la pompe Na⁺-K⁺ATP^{ase} des cellules baro-réceptrices, dont l'activité est anormalement augmentée au cours de l'insuffisance cardiaque,

restaurant ainsi la sensibilité du baroréflexe. Il en résulte une diminution de l'activité du système sympathique et un **rétablissement partiel du tonus vagal**.

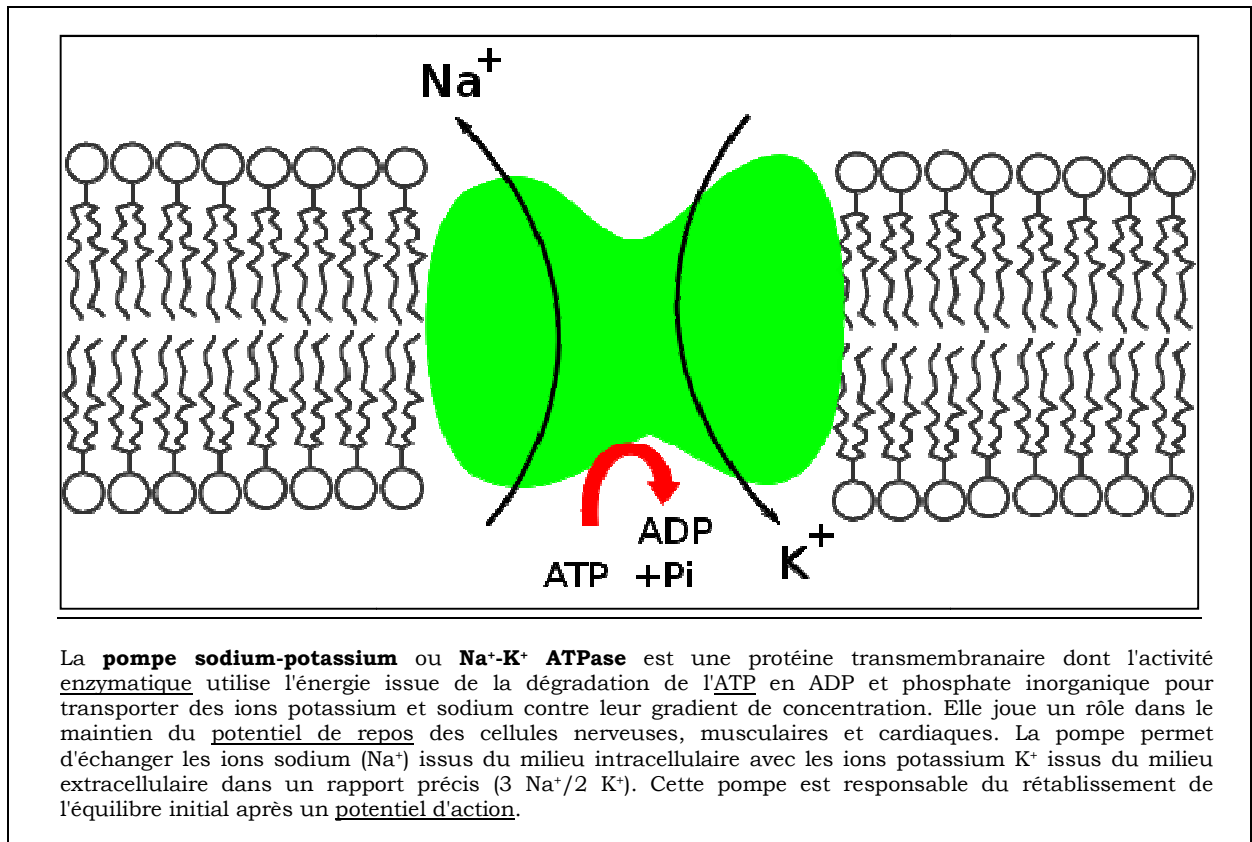


Fig.1 Pompe Na⁺-K⁺ATPase et échange Na⁺ Ca⁺⁺

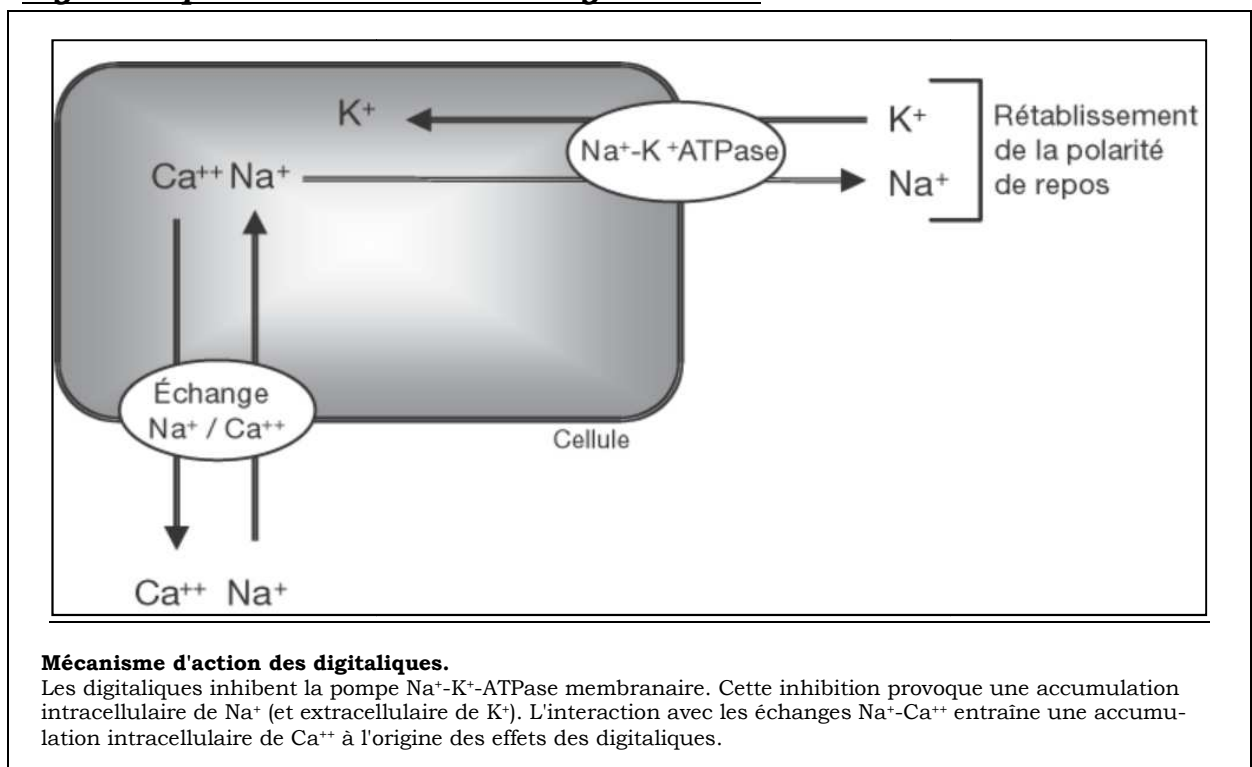


Fig.2 Pompe Na⁺K⁺ATP ase bloquée

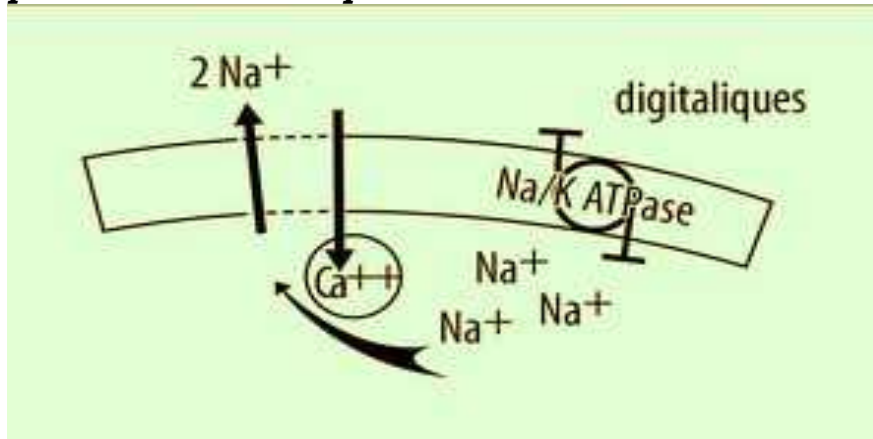
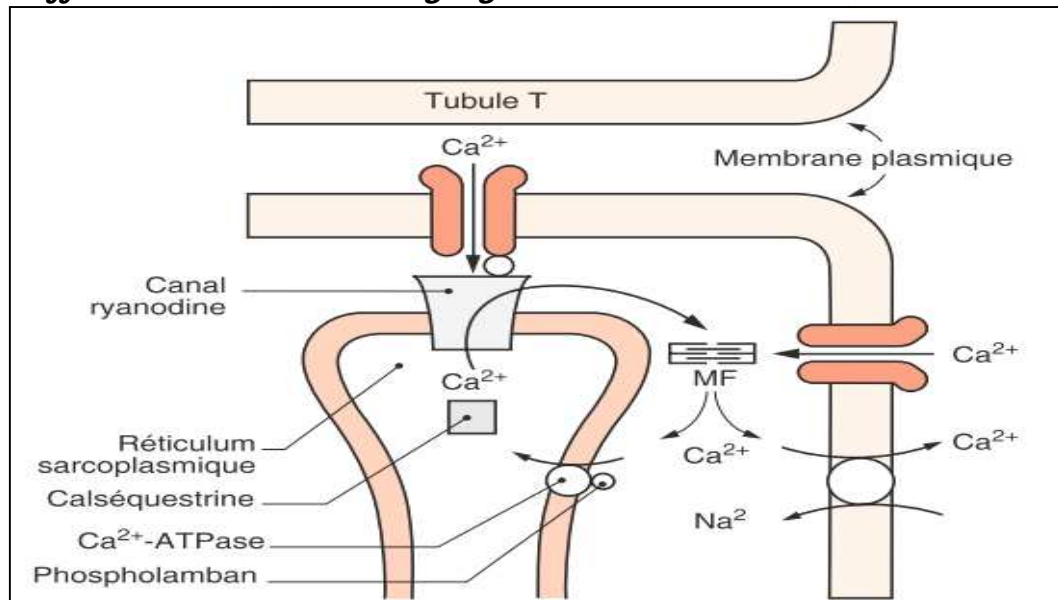


Fig.3 Afflux de Ca²⁺ dans la myocyte



1 - 3 Les molécules :

| DCI | Nom commercial | présentation | Posologie | Demi vie | Elimination |
|------------------|----------------|----------------------------------|------------|----------|-------------|
| Acetyldigitoxine | acylanide | Comp 0,2 mg | 1cp/j | 8jours | hepatique |
| Digitoxine | digitaline | Comp 0,1 mg | 1cp/j | 4jours | Hepatique |
| | | Amp iv 0,2mg | 1amp en iv | | |
| Digoxine | digoxine | Comp 0,25mg | 1cp/j | 36heures | renale |
| | | Susp buv pediatrie 50µg/ml | 1amp en iv | | |
| | | Amp iv 0,5mg | | | |
| Lanatoside C | cédilanide | Amp iv 0,4mg | 1amp en iv | | |

1 – 4 Pharmacocinétique

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la digoxine règlent les conditions de sa prescription.

1 – 4 – 1 Absorption :

Elle se fait essentiellement dans le duodénum et le jéjunum. La digoxine n'est absorbée que partiellement (80 %) après prise orale et certains médicaments peuvent ralentir son absorption.

1 – 4 – 2 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 distribution de la digoxine est très largement réalisée dans le corps humain en raison de la très large répartition de la Na⁺-K⁺ ATP ase.

Si elle se fixe spécifiquement sur le cœur, ce sont les muscles squelettiques qui contiennent le plus de digoxine du fait de leur masse importante.

1 – 4 – 3 Métabolisme et élimination :

La digoxine est en partie dégradée par le foie, mais son **élimination est principalement rénale**. L'élimination biliaire est accessoire.

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

1 – 5 Facteurs modifiant le métabolisme de la digoxine**1 – 5 – 1 Le vieillissement :**

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

1 – 5 – 2 Insuffisance rénale :

Elle prolonge notablement la demi-vie de la digoxine. La clairance de la créatinine sera le meilleur guide pour l'adaptation de la posologie journalière.

La dialyse péritonéale et l'hémodialyse ne permettent d'éliminer que des quantités faibles de digoxine et n'altèrent pas de façon significative sa pharmacocinétique.

1 – 5 – 3 Désordres hydro-électrolytiques :

Potassium : l'hypokaliémie augmente la sensibilité aux digitaliques et inversement, l'hyperkaliémie entraîne une résistance aux digitaliques qui est mise à profit pour le traitement des intoxications.

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

1- 5 – 4 Interactions médicamenteuses :

De nombreux médicaments cardiologiques peuvent augmenter les taux plasmatiques notamment les quinidiniques, l'amiodarone et le carvedilol (Krédex*).

1- 6 Propriétés pharmacodynamiques**1 – 6 – 1 Actions cardiaques :**

La digoxine est inotrope positif et dromotrope et chronotrope négatif.

- L'effet inotrope positif est la propriété essentielle du digitalique qui augmente 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 du digitalique sont dus à l'association de l'effet direct cellulaire et indirect sur le système nerveux autonome.
 - Les effets de la digoxine sur le système nerveux autonome : inhibition du système sympathique et majoration du tonus vagal, participent à son action bradycardisante, en diminuant la fréquence sinusale et en augmentant la période réfractaire du nœud auriculo-ventriculaire.
 - Les effets de la digoxine sur le potentiel d'action expliquent les anomalies de la repolarisation ventriculaire qu'elle génère sur l'ECG(**signes d'imprégnation digitalique**):
 - décalage inférieur du segment ST avec raccourcissement de l'intervalle QT, donnant une **image en cupule** concave vers le haut.
 - majoration plus ou moins nette de l'onde U.
 - Ces modifications s'associent souvent à un ralentissement de la fréquence sinusale et à un discret allongement de l'intervalle PR.

Elles sont un témoignage du traitement (signes d'imprégnation) et non un signe d'intoxication.

1 – 6 – 2 Actions extracardiaques :

Elles sont d'un intérêt limité et peuvent rendre compte des signes de l'intoxication digitalique. Ainsi au niveau du système nerveux central, aux doses toxiques, la digoxine stimule les chémorécepteurs de la zone gâchette du vomissement ainsi que le cortex visuel.

1 – 7 Effets au cours de l'insuffisance cardiaque

1 – 7 – 1 Effets symptomatiques :

La digoxine améliore les signes fonctionnels ainsi que les performances à l'effort des insuffisants cardiaques. Ses effets favorables sont particulièrement évidents au cours de l'insuffisance cardiaque en fibrillation auriculaire du fait de son action dromotrope négative.

1 – 8 Utilisation de la digoxine

1 – 8 – 1 Posologie :

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 25 mg/jour soit 1 comprimé de DIGOXINE*
- chez le sujet âgé : 0,125 mg/jour soit 1 comprimé d'HEMIGOXINE*
- 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).

1 – 8 – 2 Dosage de la digoxinémie :

Il est particulièrement utile pour adapter la posologie chez le sujet âgé, en cas d'insuffisance rénale ou 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. La zone thérapeutique de la digoxine varie de 0,7 à 2 ng/ml avec une zone toxique au-delà de 3 ng/ml.

1 – 9 Indications thérapeutiques

1 – 9 – 1 Insuffisance cardiaque

Longtemps considérés comme la base du traitement de l'insuffisance cardiaque, les digitaliques ont vu leur indication se restreindre au profit des IEC et des bêtabloquants. La digoxine n'est actuellement considérée que comme un traitement d'appoint à visée fonctionnelle.

En cas d'insuffisance cardiaque chronique en fibrillation auriculaire, la digoxine demeure largement prescrite pour ralentir la fréquence ventriculaire et améliorer la gêne fonctionnelle.

Au cours de l'insuffisance cardiaque chronique en rythme sinusal, la digoxine n'est utilisée chez le sujet d'âge moyen qu'après les IEC, les bêtabloquants et les diurétiques. Son indication est d'autant plus justifiée qu'il persiste des symptômes.

Au cours de l'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée, la digoxine n'est pas indiquée.

1 – 9 – 2 Arythmies atriales

La digoxine est utilisée pour ralentir la fréquence ventriculaire lors des tachycardies atriales.

Elle est particulièrement utilisée au cours de la fibrillation auriculaire chronique.

1 – 10 Contre-indications

La digoxine risque d'être 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**.

1 – 10 – 1 Les contre-indications absolues sont :

- les blocs auriculo-ventriculaires du 2^e et du 3^e degré non appareillés
- les troubles du rythme ventriculaires graves
- les syndromes de pré-excitation
- les cardiomyopathies hypertrophiques obstructives
- les troubles du rythme secondaires à une intoxication digitalique

1 – 10 – 2 Les contre-indications relatives sont représentées par :

- 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- 11 Effets secondaires

Presque toujours secondaires à un surdosage, la marge thérapeutique de la digoxine étant étroite. → **SURDOSAGE** = intoxication digitalique

1 – 11- 1 Effets secondaires cardiaques

Ils 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 jonctionnelles
- arythmie atriale (tachysystolie)

- tachycardie ventriculaire
- bloc sino-auriculaire
- asystolie.

► **Qui peuvent menacer la vie du patient**

L'association chez un même patient de troubles de l'excitabilité et de la conduction oriente vers une intoxication digitalique.

1 – 11 – 2 Effets secondaires extracardiaques :

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

Troubles neuropsychiques : dyschromatopsie, scotome scintillant, céphalées, asthénie, paresthésie, névralgie faciale, confusion, délire, psychose...

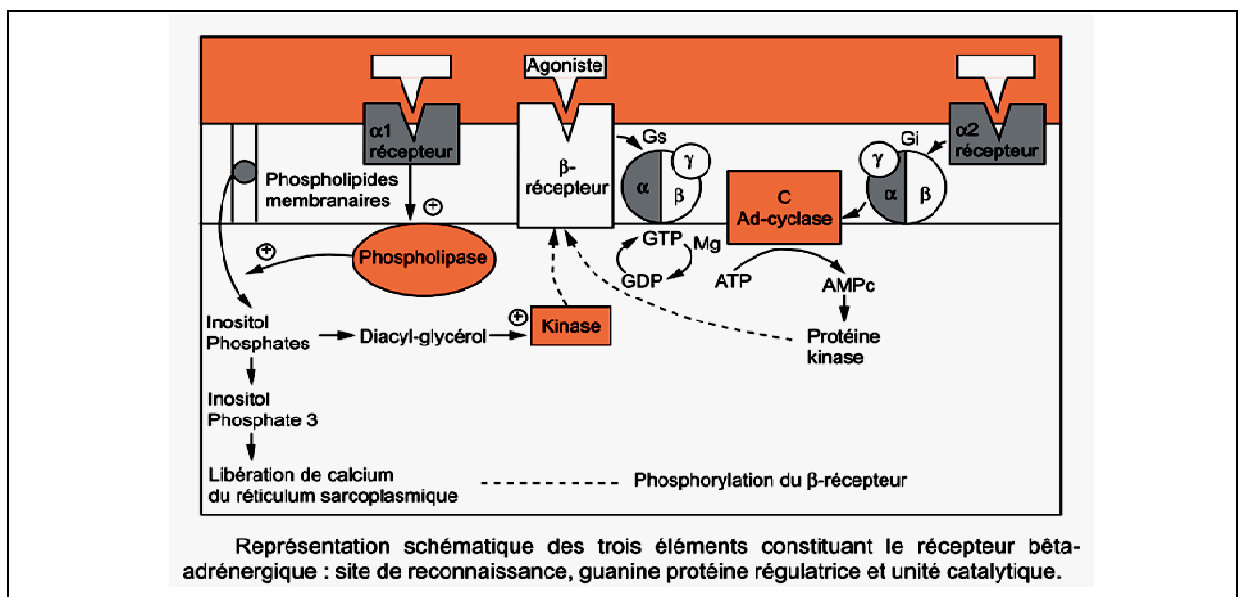
Bien qu'aspécifiques ces anomalies doivent conduire à la réalisation d'un dosage plasmatique de digoxinémie et à un arrêt du traitement.

Conduite a tenir devant une intoxication digitalique

- Hospitalisation en USIC, surveillance ECG continue, **Arrêt du traitement**
- **Digoxinémie:** pour confirmer
- **Traitement symptomatique**
 - Traitement des troubles du rythme ventriculaire
 - Atropine en cas de bradycardie excessive
 - Sonde d'entraînement électro-systolique en cas de trouble majeur de la conduction ne répondant pas à l'atropine
 - Correction des troubles hydro-électrolytiques (apport potassique +++)
- **Traitement spécifique**
 - Sérothérapie spécifique (**anticorps anti digitaliques: DIGIDOT®**)

2. AGONISTES BETA ADRENERGIQUES = BETAMIMETIQUES

2.1 Mode d'action :



Les agonistes bêta-adrénergiques produisent leur action inotrope par une stimulation des bêta-1-récepteurs ce qui conduit à augmenter l'activité de l'adénylcyclase membranaire et donc la formation d'acide adénosine-monophosphorique (AMP) cyclique intracellulaire, responsable de l'augmentation de la concentration du Ca⁺⁺ intracellulaire.

Sur les cellules myocardiques auriculaires et ventriculaires, les substances bêta-agonistes exercent un effet inotrope positif dose-dépendant.

Cet effet se produit de façon directe par augmentation des flux entrants lents de sodium, mais surtout de calcium qui devient disponible pour activer la contraction des protéines (actine-myosine).

Au niveau vasculaire, la stimulation sympathique est à l'origine du tonus vasoconstricteur. En fait, il existe, à ce niveau, trois types de récepteurs : les récepteurs **alpha** vasoconstricteurs, les récepteurs **bêta-2**-vasodilatateurs et les récepteurs **DA1 dopaminergiques** vasodilatateurs, rendant compte des effets différents des catécholamines, en fonction de leurs concentrations et des territoires vasculaires intéressés.

2.2 L'usage :

Choc cardiogénique : le traitement vise l'augmentation de la contractilité et donc du débit cardiaque par stimulation des récepteurs bêta1 adrénergiques avec la moindre stimulation possible des récepteurs bêta2 adrénergiques (pourvoyeuses de trouble du rythme) et alpha adrénergiques (qui augmentent les résistances périphériques).

Le schéma standard utilise la dobutamine par paliers.

Ils ne doivent être utilisés que sur une période la plus courte possible car à la longue une désensibilisation de myocarde par internalisation des récepteurs apparaît.

2.3 Molécules

| DCI | Nom commercial | Posologie | Effets | Indications |
|--------------|----------------|--|--------------------|-----------------------------------|
| isoprénaline | Isuprel | 5amp a 0,2mg dans 250cc de SGI (débit a 7gouttes/min ajusté sur la FC) | B2+++ B1+/- | Bradycardie sévère sur BAV ou non |
| dobutamine | dubutrex | 5a20µ/kg/min SE | B1+++ B2+/- | Choc cardiogénique |
| | | >20µ/kg/min SE | Alpha++ | |
| Dopamine | dopamine | 2a5µ/kg/min SE | Dopa+ | Insuf renale flle |
| | | 5a20µ /kg/min SE | Beta1++ Beta2++ | Choc cardiogénique |
| | | >20µ/kg/min SE | Alpha++ | |

3. INHIBITEURS DES PHOSPHODIESTERASES

3.1- Mécanismes d'action

Les inhibiteurs des phosphodiesterases agissent en aval du bêta-récepteur, en inhibant spécifiquement la phosphodiesterase 3, ce qui entraîne une augmentation intracellulaire de l'adénosine monophosphorique (AMP) cyclique.

Au niveau du myocarde, l'élévation de l'AMP cyclique entraîne, en augmentant la teneur en calcium intracytosolique et en favorisant son recaptage par le réticulum sarcoplasmique, une augmentation de la force contractile et de la vitesse de relaxation. Au niveau des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire, l'élévation de l'AMP cyclique est à l'origine d'une vasodilatation.

3.2- Propriétés pharmacodynamiques

Au cours de l'insuffisance cardiaque ce double mécanisme d'action myocardique et vasculaire apparaît bénéfique.

Les inhibiteurs des phosphodiesterases associent en effet à leur action myocardique inotrope et lusinotrope positive un effet vasodilatateur artériel et veineux entraînant une réduction de la pré et de la post charge, concourant à l'amélioration de l'état hémodynamique des insuffisants cardiaques.

3.3- Modalités d'utilisation des inhibiteurs des phosphodiesterases

Ces médicaments ne sont utilisables que par voie intra-veineuse, 3 molécules ont été développées, 2 dérivés de la bipyridine, l'amrinone et la milrinone, et un dérivé imidazolé, 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 de 20 ml à 10 mg): 1,5 mg/kg en 3 minutes, puis 5 à 15 µg/Kg/min
- Milrinone (COROTROPE*, amp de 10 ml à 10 mg): 50 µg/Kg en 10 min puis 375 à 750 µg/Kg/min
- Enoximone (PERFANE*, amp de 20 ml à 100 mg): 1 mg/Kg en 10 min puis 5 à 15 µg/Kg/min.

3.4- Indications

Insuffisance cardiaque aiguë : elle constitue l'indication élective des IPDE.

Cependant la dobutamine reste l'agent inotrope injectable de 1^{ère} intention, l'utilisation des IPDE étant gênée par leur effet hypotenseur et par leur demi-vie d'élimination longue, située entre 6 et 8 heures.

Les IPDE restent intéressants en 2^{ème} intention : en relais thérapeutique d'une amine sympathicomimétique devenue inefficace du fait de la désensibilisation des bêtarécepteurs ou à faible posologie en association thérapeutique avec la dobutamine dans le but d'exercer un effet aditif tout en limitant les effets délétères de chacune des molécules utilisées isolément à fortes doses.

Insuffisance cardiaque chronique : il est clairement établi que les inhibiteurs des phosphodiesterases par voie orale majorent la mortalité en traitement chronique aboutissant en plus de leur hépatotoxicité et à des effets hématologiques (thrombopénie) non exceptionnels à leur non commercialisation.

4. MOLECULES DU FUTUR

4.1 Agonistes du calcium

Les agonistes du calcium sont en cours d'étude comme agents inotropes. Le BayK8644, dérivé hydroxyridinique, est responsable d'une augmentation de la contractilité par une amplification du canal calcique entrant. Mais le produit entraîne également une élévation significative des résistances périphériques qui limite son utilisation. Les recherches s'orientent vers la mise au point d'agents agonistes calciques cardiosélectifs.

4.2 Sensibilisateurs au calcium

Ce sont les seuls agents inotropes positifs dont les mécanismes d'action cellulaires n'aboutissent pas à augmenter les concentrations calciques intracellulaires. Ils améliorent la contractilité par sensibilisation directe de la myofibrille au calcium cytosolique. Certaines molécules, comme la pimobendane, augmentent cependant également l'AMP cyclique intracellulaire, en raison d'un faible degré d'inhibition de la phosphodiesterase. A la différence de la dobutamine et des inhibiteurs des phosphodiesterases, le MCI-154, sensibilisateur au Ca⁺⁺, améliore l'inotropisme et le débit cardiaque chez des patients insuffisants cardiaques sans majorer la consommation myocardique en oxygène qui a même tendance à diminuer.

5. 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 intracellulaire induit 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).

Références :

[1] Galinier M, Buys S et Bounhoure JP. Tonicardiaques. EncyclMédChir (Elsevier, Paris), Cardiologie-Angéiologie, 11-900-A-10, 1998, 22 p.

[2] Bres J, Clauzel AM, Pistre MC et al. Métabolisme des substances bêta-adrénergiques. Implications thérapeutiques. Bull EurPhysiopsthRespir1985 ; 210 : 19S-34S

[3] Smith TW, Antman EM, Friedman PL, Blatt CM, Marsh JD. Digitalis glycosides: mechanisms and manifestations of toxicity. ProgCardiovasc Dis 1984 ; 26 : 413