

LES CARDIOTONIQUES

Généralités :

L'**insuffisance cardiaque** est définie par l'inaptitude de la pompe cardiaque à assurer un débit circulatoire suffisant aux besoins de l'organisme.

Cliniquement, elle se manifeste par une dyspnée d'effort des œdèmes des membres inférieurs et un OAP. Le ventricule gauche d'un insuffisant cardiaque se révèle dilaté.

Cette insuffisance résulte du découplage entre la pression de remplissage et la pression d'éjection systolique. Les causes peuvent être : un obstacle à l'éjection ou une altération de l'élément contractile du myocarde.

La conséquence directe de la chute du débit est une **activation sympathique** (augmentation des RP, des catécholamines, et du système rénine-AgII) associée à une **diminution du tonus parasympathique**. Ces deux facteurs contribuent à l'aggravation de la maladie.

Le traitement de l'insuffisance cardiaque comprend :

- ♣ **Les cardiotoniques digitaliques**
- ♣ **Les agonistes β adrénergiques**
- ♣ **Les inhibiteurs de la phosphodiesterase**
- ♣ **Les IEC et vasodilatateurs**
- ♣ **Les anticoagulants**

I-LES DIGITALIQUES :

Les principales molécules utilisées sont **la digoxine est la digitoxine**, elles agissent par la règle des trois R :

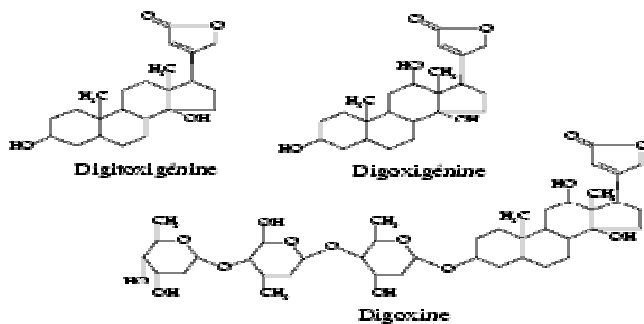
- ♣ **Renforcement des contractions cardiaques : EI +**
- ♣ **Ralentissement du rythme cardiaque : ECh -**
- ♣ **Régularisation de la fonction cardiaque : ED –**

I-1- relation structure activité : La structure comprend :

Une Génine : fraction stéroïdique sur laquelle les OH en 13 et 14 ainsi que les CH₃ en 13 et 10 et le cycle lactone en 17 sont indispensables à l'activité

Une fraction osidique : dont le premier sucre est déterminant pour l'activité

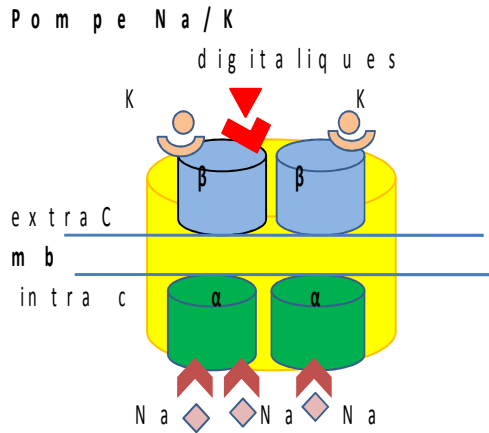
Par ailleurs la configuration cis des cycles C et D est nécessaire. Le nombre d'OH détermine la polarité, ainsi la digitoxine est plus liposoluble que la digoxine



I-2-mécanisme d'action :

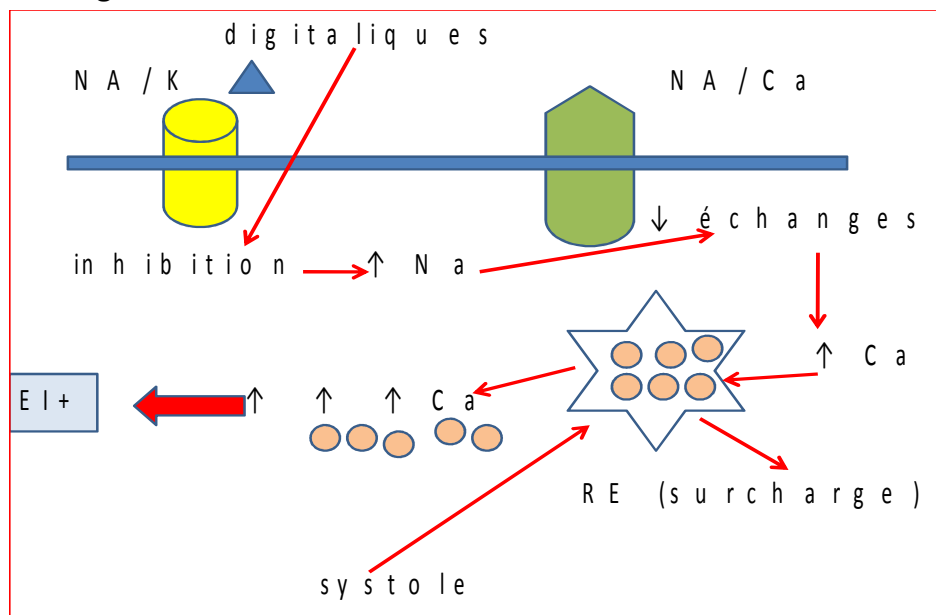
Pour rappels, le potentiel d'action cardiaque est sous la dépendance des mouvements ioniques ; la phase de dépolarisation implique l'entrée rapide de Na⁺ et Ca²⁺ suivie du courant Ca²⁺ lent (libération par le réticulum endoplasmique). La phase de repolarisation est assurée par le captage du Ca²⁺ par le réticulum via la pompe Ca²⁺/Mg²⁺ et l'extrusion du Ca²⁺ vers l'extérieur de la cellule par la pompe 3Na⁺/1Ca²⁺. Il s'ensuit une hyperpolarisation ; pour rétablir le potentiel de repos, la pompe Na⁺/K⁺ fait sortir 3 Na⁺ contre l'entrée de 2 K⁺

Les digitaliques inhibent la pompe Na⁺/K⁺ cardiaque par fixation sur le site extracellulaire de (sous unité β).



Conséquence de l'inhibition de la Na^+/K^+ :

- ◆ Un effet inotrope + par élévation du Na^+ intracellulaire et inhibition des échanges $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$



- ◆ Effet chronotrope négatif par amélioration du débit et réduction du tonus sympathique contre une augmentation du parasympathique
- ◆ Effet dromotrope négatif par stimulation centrale du parasympathique
- ◆ Effet tonotrope par diminution de la taille du ventricule gauche

Autres effets de digitaliques :

- ◆ Effet parasympathomimétique et parasympatholytique

- ♣ Réduction probable de l'activité rénine-AgII (peu d'études)
- ♣ Augmentation du tonus des viscères
- ♣ Peu d'effets sur les vaisseaux et la pression artérielle

I-3-effets indésirables : l'index thérapeutique est très étroit, les effets indésirables sont :

- ♣ Bradycardie
- ♣ Troubles digestifs et neurosensoriels
- ♣ Gynécomastie (structure stéroïdique)
- ♣ Acidose (toxicité) : le Ca^{2+} en surcharge déplace les ions H^+ de leurs sites de fixation intracellulaires

I-4- indications / contre-indications :

Les digitaliques sont indiqués dans le traitement de l'insuffisance cardiaque en association avec un IEC ou un diurétique ; la digoxine étant la molécule la plus utilisée.

Aussi, ils sont indiqués dans certains troubles du rythme supra ventriculaire

Par contre, ils sont proscrits en cas d'arythmies ventriculaires (bloc auriculo ventriculaire, extrasystole ventriculaire, fibrillation)

L'hypo kaliémie et l'hypocalcémie sont également des contre indications

I-5- interactions médicamenteuses :

La cholestyramine, le charbon activé et la néomycine entravent le cycle entérohépatique des digitaliques et diminuent leurs concentrations plasmatiques

La quinidine, les anti Ca^{2+} , les anti vitamine K : augmentent les concentrations plasmatiques

La spironolactone potentialise l'effet des digitaliques

Les digitaliques sont sensibles à l'action des inducteurs enzymatiques du métabolisme

I-6- pharmacocinétique :

| molécule | digoxine | Digitoxine |
|-------------------|--|----------------------------|
| Absorption | Bonne | Rapide et totale |
| Liaison protéique | 20-30% | 90% |
| Distribution | Cœur**, muscles, poumons, rein**, Foie | Cœur**** |
| Métabolisme | Peu important | Métabolites inactifs |
| élimination | Urine + CEH T1/2=44H | Urine + CEH T1/2=7jrs |

II-les agonistes β adrénergiques : dopamine et dobutamine

Indiquées dans les syndromes de bas débit et les états de choc (voir mdct du SNA) : A faibles doses : vasodilatation

A doses moyenne : effet inotrope positif et chronotrope +

A doses fortes vasoconstriction, augmentation de la force de contraction cardiaque et de la diurèse.

III-les inhibiteurs de la phosphodiesterase (PDE) :

Enoximone : inhibe la PDE III et augmente le taux d'AMPc entraîne une augmentation du débit et diminution des RP avec effet inotrope + et léger effet chronotrope+

A doses forte, elle inhibe la pompe Na^+/K^+ . Utilisée uniquement en milieu hospitalier sous surveillance dans l'insuffisance cardiaque congestive

Amrinone et milrinone : à effet inotrope positif, ils ont une action vasodilatatrice directe, utilisée par voie IV en milieux hospitalier pour une courte durée de traitement.

IV-IEC et vasodilatateurs : voir les anti hypertenseurs

