

TONICARDIAQUES

I Introduction

Les médicaments inotropes positifs ont pour but d'augmenter la force de contractilité myocardique ; l'agent inotrope positif idéal devrait améliorer la contractilité myocardique sans entraîner une accélération de la fréquence cardiaque, des troubles du rythme, ou une augmentation de la consommation myocardique en oxygène.

Les médicaments inotropes positifs appartiennent à une classe hétérogène de point de vu structure et mécanisme d'action, mais qui aboutissent généralement tous à une augmentation du calcium intra cellulaire, disponible pour réagir avec les protéines contractiles de manière à renforcer la puissance de la contractilité myocardique. Certains nouveaux agents peuvent également augmenter la sensibilité des myofilaments pour le calcium.

Nous envisagerons les tonicardiaques suivants :

- Les digitaliques
- Les agents β adrénergiques
- Les inhibiteurs de la phospho-di-estérase

II les digitaliques

A- Origine et structure chimique

- Ils ont une origine exclusivement végétale : feuille de la digitale pourprée ou laiteuse.
- Sur le plan chimique ce sont des hétérosides constitués d'une fraction glucidique et d'une fraction aglycone, non glucidique ou gène support de l'activité pharmacologique.

B -mode d'action :

Les glucosides digitaliques se lient spécifiquement à la $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ (pompe à sodium) et inhibent l'activité de cette enzyme. Le SODIUM (Na^+) ne pouvant plus sortir de la cellule s'accumule dans le cytoplasme sous la membrane, il s'ensuit une diminution du gradient de concentration entre le Na^+ intra cellulaire et extra cellulaire, ceci entraîne un ralentissement de l'échange $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{++}$ d'où une moindre sortie du calcium (Ca^{++}), voire une inversion de l'échange $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{++}$ pouvant permettre une entrée du Ca^{++} dans la cellule.

L'augmentation de la concentration du Ca^{++} intra cellulaire active les éléments contractiles et donc un effet Inotrope positif au niveau cardiaque.

C- propriétés pharmacologiques

Sont de deux ordres

- L'augmentation de la force de contraction par inhibition de la pompe de Na^+ entraînant alors une diminution du volume télé systolique (VTS) et augmentation du volume d'éjection systolique (VES) et indirectement une diminution du volume télé diastolique (VTD) et par conséquent une diminution des signes congestifs.
- Action électro physiologique s'exerce par un double mécanisme vagal et direct :
 - En augmentant la période réfractaire du tissu de conduction, ce qui entraîne un ralentissement de la cadence cardiaque (action chrono trope négative) et des troubles conductifs (action dromotrope négative) à type de bloc auriculo ventriculaire (BAV)
 - En diminuant la période réfractaire du myocarde auriculaire et ventriculaire, ce qui augmente l'excitabilité (action bathmotrope positive) et peut créer des troubles du rythme : tachysystolie auriculaire avec bloc et surtout extrasystole ventriculaire (ESV) , tachycardie ventriculaire (TV) puis fibrillation ventriculaire (FV).

- Les digitaliques raccourcissent l'espace QT de l'ECG et entraînent sa déformation en cupule, à concavité supérieure, tandis que s'aplatit l'onde T cet effet est un signe d'imprégnation et non d'intoxication digitalique.
- Les effets thérapeutiques des digitaliques sont au niveau du cœur un renforcement de la contraction, un ralentissement de la cadence et la régulation des troubles du rythme auriculaire, un effet diurétique par amélioration du débit cardiaque.

D pharmacocinétique

1-Absorption

- Digitoxine : digitaline : très liposoluble est totalement absorbée
- Digoxine peu liposoluble est plus lentement et moins complètement absorbée
- Ouabaïne : liposolubilité nulle
- Lanatoside C : très faible liposolubilité

2-Fixation au protéine

- Digitoxine : liée en grande partie aux protéines plasmatiques (95 %)
- Digoxine : faiblement liée au protéine (20 %)
- Ouabaïne : nulle
- Lanatoside C : négligeable

3-Délai d'action

- Digitoxine : 4 à 6 h
- Digoxine 1 à 2 h
- Ouabaïne 3 à 20 min
- Lanatoside C 30 min

4-demi vie

- Digitoxine : 5 j
- Digoxine: 36 h
- Ouabaïne : 31 h
- Lanatoside C : 36 h

5-Etat d'équilibre

- Digitoxine : 30 jours
- Digoxine : 6 jours

6-Transformation

- Au niveau des microsomes hépatiques
- Digitaline : 90%, les 10 % restants étant transformés en Digoxine
- Digoxine : 5 %
- Ouabaïne : nulle
- Lanatoside C : dégradé en Digoxine

7-élimination

- Digitoxine : par voie biliaire avec existence d'un cycle entéro hépatique
- Digoxine : par voie urinaire
- Ouabaïne : 50 à 70 % par voie urinaire, 30 à 40 % par voie fécale
- Lanatoside C : par voie urinaire

E facteurs modifiant leur métabolisme

- Insuffisance rénale pour la Digoxine
- Insuffisance hépatique pour la Digitaline
- Poids peu important augmente la captation myocardique
- Hyperthyroïdie diminue les concentrations plasmatiques
- La grossesse diminue les concentrations plasmatiques
- Hypothyroïdie augmente la sensibilité
- Insuffisance respiratoire augmente la sensibilité
- Hyper K⁺ diminue la pénétration myocardique
- Hypo-K⁺ + augmente la pénétration myocardique
- Hyper Ca⁺⁺ augmente la pénétration myocardique

- Hypo-Mg⁺ prédispose à l'intoxication
- Les Quinidines augmentent le taux sérique de Digoxine
- Barbituriques diminuent le taux sérique de digitoxine

F indications

- Ralentissement d'une tachycardie supraventriculaire rapide
- Insuffisance cardiaque évoluée

G contre-indication

1-absolues

- Wolf parkinson white (WPW) : diminue la période réfractaire de la voie accessoire et peut induire une fibrillation ventriculaire (FV)
- Rétrécissement aortique (RAO) serré, cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHO) : augmente le gradient de pression intra ventriculaire gauche
- Bradycardie : bloc auriculoventriculaire (BAV) 2^{ème} et 3^{ème}.
- Troubles du rythme ventriculaire graves : tachycardie ventriculaire (TV), extrasystole ventriculaire (ESV) nombreuses et polymorphes
- En cas d'hypo K⁺ ou hyper Ca⁺⁺ : risque de fibrillation ventriculaire (FV), en cas de surdosage ou intoxication digitalique

2-relatives

- Dans les 8 j qui précèdent le choc électrique externe (CEE)
- Phase aiguë de l'infarctus du myocarde (IDM)
- Cardiopathie très évoluée

H- présentation et posologie

- Digitoxine : CP 0,1 mg, gouttes : 5 gt =1CP, dose d'attaque : 3 à 4 CP /j, dose d'entretien ½ à 1 CP
- Digoxine : CP :0,25 mg, dose d'attaque 3 CP/j, dose d'entretien : 1CP /j
- Lanatoside C : ampoule 0,40 mg, dose d'attaque 1 à 3 ampoules / 24 h.

I surveillance du traitement

1- Effets bénéfiques

De point de vue clinique : diminution de la dyspnée, des œdèmes, ralentissement du pouls

De point de vue électrique : signes d'imprégnation digitaliques

- Bradycardie
- Allongement du PR < 0,25
- Sous décalage diffus du segment ST en cupule
- Diminution de QT
- Onde T plate
- Apparition d'onde U

2- Effets toxiques

Cliniquement : nausées, vomissement, anorexie, asthénie, déshydratation, amaigrissement par diarrhées, syndrome confusionnel, céphalées, troubles psychiques, troubles oculaires (dyschromatopsie) vision vert jaune, aggravation d'une insuffisance cardiaque, palpitations, bradycardie, mort subite

Electriquement :

- Tachysystolie auriculaire
- Troubles du rythme supra ventriculaire
- Bloc auriculo ventriculaire (BAV)
- Bloc sino auriculaire (BSA)
- Extrasystole ventriculaire (ESV) bigéminisme
- Tachycardie ventriculaire (TV)
- Fibrillation ventriculaire (FV)

Biologiquement :

- Digitoxinémie normale 5 à 25 ug / l ; toxique > 30 ug / l
- Digoxinémie normale 0,5 à 2,5 ug / l ; toxique > 3 ug / l

Trois moyens de surveillance

Clinique, biologique (kaliémie, calcémie, créatinémie) et électrique : électrocardiogramme de surface (ECG)

J conduite pratique devant une intoxication digitalique

1-Surdosage digitalique

- Arrêter le traitement
- Doser la kaliémie et corriger un éventuel déficit en K⁺
- Donner un anti-nauséux
- Ces mesures suffisent généralement pour faire cesser des nausées et des extrasystoles ventriculaires (ESV)

2-Intoxication sévère

- Doser le médicament dans le sang
- Monitoring
- Troubles du rythme ventriculaire sévère : di-phényl-hydantoïne ou β bloquant
- Si bloc auriculo ventriculaire (BAV) : entraînement électro systolique endocavitaire temporaire
- Tentatives de suicide : anticorps (AC) spécifique anti-digoxine d'origine ovine fragments Fab.

III les agonistes β adrénergiques :

Les agonistes β adrénergiques produisent leur action Ino trope par une stimulation des β_1 récepteurs ce qui conduit à augmenter l'activité de l'adényl cyclase membranaire et donc la formation de l'Adénosine Mono Phosphate cyclique (AMP) cyclique responsable de l'augmentation de la concentration du Ca⁺⁺ intra cellulaire

A- Adrénaline

Substance α et β stimulante dont l'action tachycardisante, hypertensive et arythmogène font que son emploi se réduit à certains états de choc à la dose de 0,01 mg/kg en s/c ou intramusculaire (IM) ou intraveineuse (IV).

B- ISUPREL : ISOPRENALINE

Substance β_1 et β_2 stimulante utilisée en perfusion IV à la dose de 0,2 à 10 mg/24h pour son effet dromotrope positif dans les torsades de pointe, les grandes bradycardies du bloc auriculo ventriculaire (BAV) et accessoirement dans les états de choc et de bas débit cardiaques, elle provoque souvent une hyper excitabilité ventriculaire, elle existe en comprimés d'absorption perlinguale.

C- Dopamine

Tonicardiaque prescrit en perfusion IV dans les chocs cardiogéniques précurseur naturel de la noradrénaline, son action est dose dépendante

- A faible dose < 15 ug /kg/min : substance β_1 et β_2 stimulante
- A forte dose > 15 ug / kg/min : substance α stimulante : action vasoconstrictive périphérique.

Cette substance entraîne une accélération du cœur et peut provoquer une hyperexcitabilité ventriculaire, la dose habituelle est de 5 à 10 ug /kg/min.

D- DOBUTAMINE : DOBUTREX

Substance β_1 stimulante, catécholamine de synthèse douée d'une action inotropique positive relativement sélective elle augmente le débit cardiaque, coronaire, rénal, sans accélérer la fréquence cardiaque (FC), diminuant la pré charge et la post charge et ne provoque pas de vasoconstriction périphérique, la dose est de 2,5 à 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

IV inhibiteurs de la phospho-di-estérase

Agissent par augmentation de l'AMPc intracellulaire en diminuant sa dégradation : augmentation du courant calcique lent et augmentation du relargage à partir du réticulum sarcoplasmique
Au niveau vasculaire : l'augmentation de l'AMPc dans la fibre musculaire inhibe à ce niveau la liaison Ca^{++} calmoduline et inhibe ainsi la contraction.

Par leur double effet inotropique positif et vasodilatateur ces médicaments sont très utilisés dans les insuffisances cardiaques évoluées compliquées d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)..

Ces médicaments sont prescrits en relais thérapeutique d'une amine sympathomimétique devenue inefficace ou en association thérapeutique avec ses agents dans le but d'exercer un effet additif.

- AMRINONE : INOCOR ampoule 20 ml, 100 mg/ ampoule dose d'attaque 1,5 mg/kg en 3min, dose d'entretien 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
- MILRINONE : COROTROPE, ampoule 10 ml dose d'attaque 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en 10 min, dose d'entretien 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

V – LEVOSIMENDAN

A- Mécanisme d'action

Le Levosimendan va se positionner sur une partie de la troponine C, accessible seulement lorsqu'elle a modifié sa conformation après avoir fixé le calcium. La présence du Levosimendan va stabiliser la protéine sous cette forme.

B- Pharmacologie

Le levosimendan a une demi-vie brève d'environ une heure. L'action de la molécule mère est elle-même relativement courte. Mais le métabolisme hépatique du levosimendan aboutit à un métabolite de demi-vie beaucoup plus longue (environ trois jours).

C- Mode d'administration

Les doses recommandées de Levosimendan sont : un bolus de 12-24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ administré en 10 minutes, suivi d'une perfusion de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ pendant 24 heures.