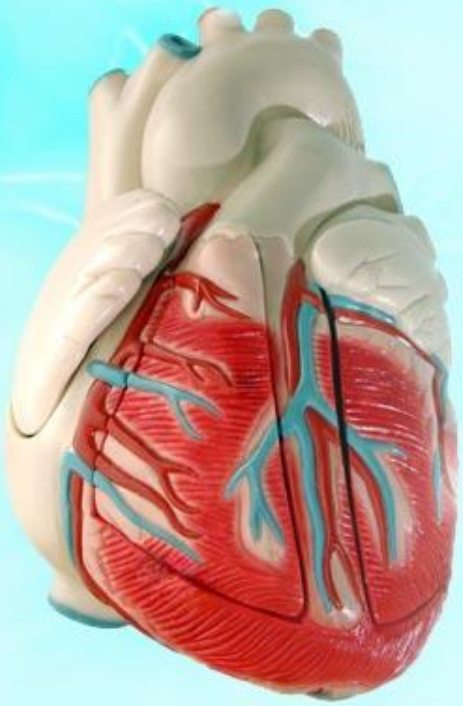
Université d'Oran 1
Faculté de Médecine
3ème année Médecine

Les cardiotoniques

Année universitaire: 2019-2020

I. INTRODUCTION



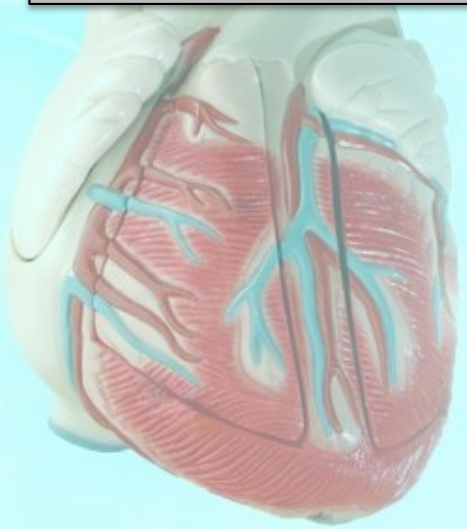
L'Insuffisance Cardiaque (IC) constitue un **problème majeur de santé publique** par sa fréquence et ses conséquences en termes de morbidité et de mortalité.

II. Insuffisance cardiaque

II. Insuffisance cardiaque

Définition

L'IC est **l'incapacité du cœur** à assurer dans les conditions normales **le débit sanguin nécessaire** aux **besoins** métaboliques et fonctionnels des différents **organes**.



III. Les médicaments cardiotoniques

III. Les médicaments cardiotoniques

➢Les cardiotoniques sont des médicaments qui ont la capacité **d'améliorer le débit et la contractilité cardiaque** dans l'insuffisance cardiaque : ce sont des médicaments **inotropes positifs.**

1. Cardiotoniques digitaliques

2. Cardiotoniques non digitaliques

1. Cardiotoniques digitaliques

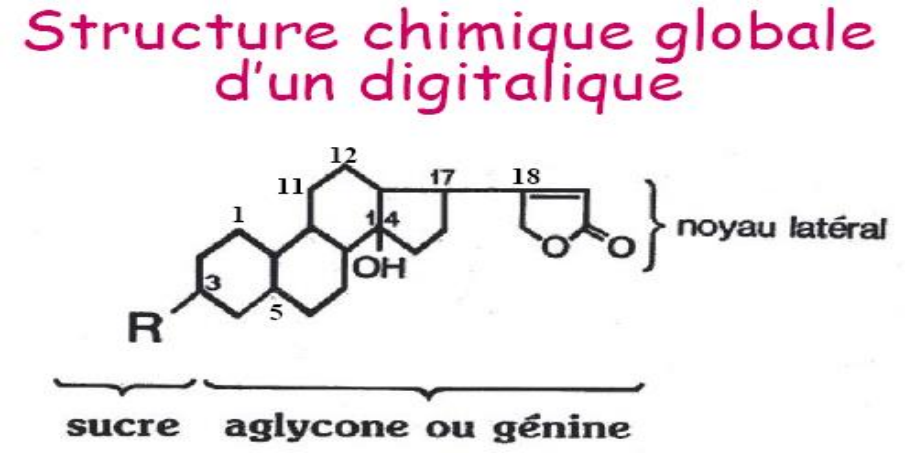
Définition

C'est une famille qui présente une analogie de structure chimique, et dont l'origine est végétale, mais présente des différences dans leurs propriétés pharmacocinétiques

Digoxine

Digitoxine

Ouabaine



Pharmacocinétique

molécule	digoxine	Digitoxine
Absorption	Bonne substrat de la glyco protéine P.	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

Pharmacocinétique

Tableau Délai d'obtention de l'état d'équilibre lors d'un traitement par digoxine.

Clairance de la créatinine (ml/min)	Durée pour obtenir l'état d'équilibre (jours)
5	13
15	12
35	10
60	8
90	6

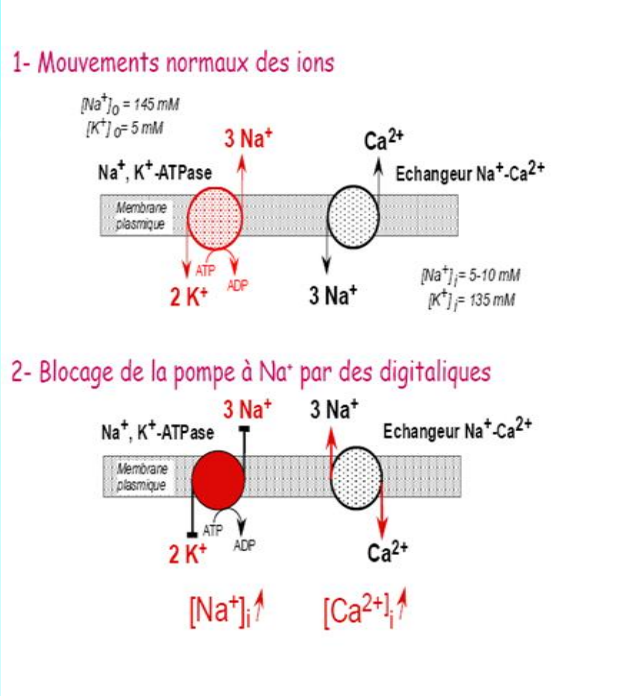
Mécanisme d'action

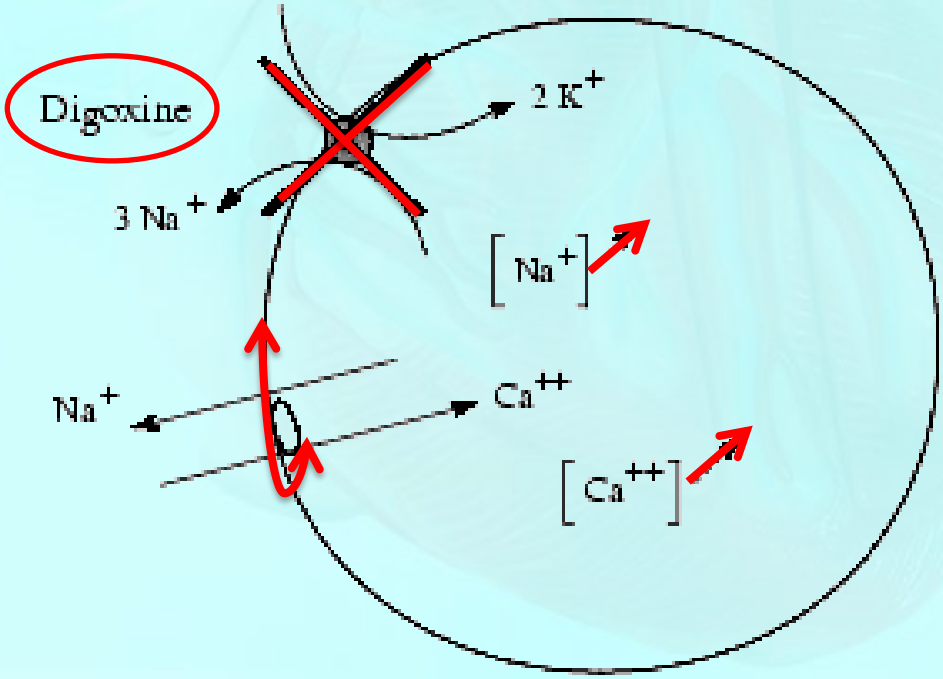
Inhibe la Na+-K+ ATPase membranaire : sur la face extracellulaire

Na+ s'accumule sous la membrane

Inversion de l'échangeur Na^+/Ca^{2+}

Augmentation du Ca ++ intracellulaire





Propriétés pharmacologiques

Règle des 3 “R” des digitaliques:

Renforcer les contractions du cœur:

Effet inotrope positif.

Ralentir la fréquence cardiaque:

Effet chronotrope négatif.

Régulariser le débit cardiaque:

Effet dromotrope négatif

Effets des digitaliques

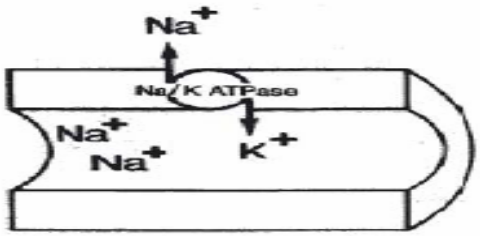
- Action sur le rein:
  - Inhib. Na/K ATPase des cellules tubulaires rénales.
  - Inhibition de la réabsorption rénale.
  - Natriurèse augmentée.

- Effet émétique:

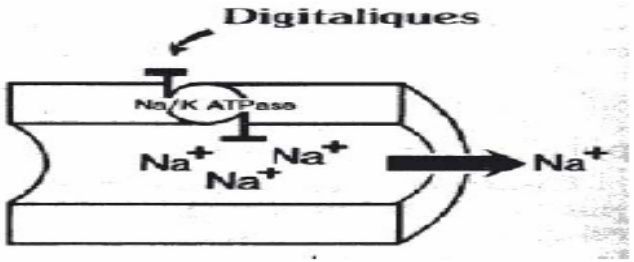
  Par stimulation du centre du vomissement: Area postrema.

Actions rénales des digitaliques

1- Fonctionnement normal de la Na^+, K^+-ATPase au niveau des tubules rénales



2- Inhibition de la Na^+, K^+-ATPase par les digitaliques



- L'inhibition de la Na^+-K^+-ATPase des cellules tubulaires rénales : inhibition de la réabsorption de Na^+ avec natriurèse augmentée.
- L'augmentation du débit cardiaque sous traitement digitalique améliore l'hémodynamique rénale : diurèse augmentée.

Indications

- IC.
- Troubles du rythme cardiaque.

Effets indésirables

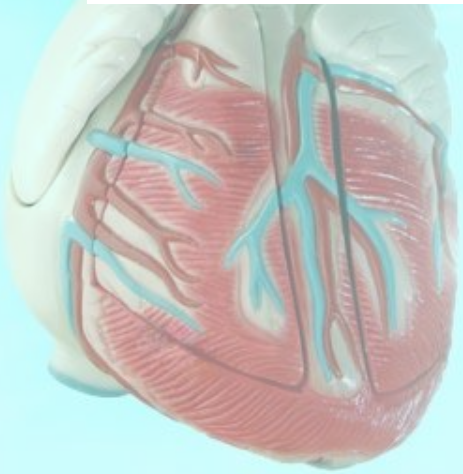
- Troubles digestifs (N, V, D, Anorexie)
- Troubles neurosensoriels (céphalées, insomnie, vertiges, troubles de la vision, convulsions,…).
- Troubles psychiques: délire, psychose, hallucination.
- Manifestations cardiaques / surdosage.

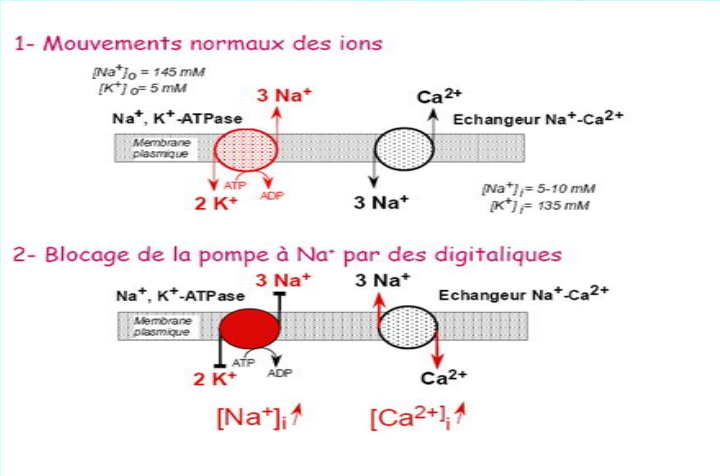
Troubles hydroelectrolytiques

- Hypokaliémie et/ou Hypercalcémie
  - Potentialisation des effets digitaliques.
  - Risque de toxicité.

- Hyperkaliémie
  - Réduit l'effet des digitaliques.

- Digoxine CI: **Sels de Ca en IV.**





Toxicité

Marge thérapeutique étroite

•Concentration thérapeutique de digoxine :
0,5 à 1,6 ng/mL
•Concentration toxique de digoxine
> 2 ng/mL

Ce suivi est justifié :
à l'instauration du traitement ;
lors d'un changement de posologie ;
en cas de trouble métabolique avéré (insuffisance rénale : adaptation de la posologie de digoxine) ;
afin de vérifier l'observance ;
en cas d'associations médicamenteuses modifiant la pharmacocinétique des digitaliques.

La détermination des concentrations plasmatiques doit impérativement se faire à l'état d'équilibre. Cet état est atteint dans un délai qui varie en fonction de la clairance rénale de la créatinine du patient

<u>NB :</u> TRT intox. : Ac anti-digitaliques.

Médicaments altérant la fonction rénale : surdose de digoxine

La *digoxine* est éliminée principalement sous forme inchangée par voie rénale. Une diminution de la fonction rénale entraîne une accumulation de *digoxine* avec un risque de surdose grave.

Autres médicaments augmentant la digoxinémie

Des augmentations de la digoxinémie ont été observées lors de l'association avec de nombreux médicaments. Beaucoup de ces médicaments sont des inhibiteurs de la glycoprotéine P.

• Macrolides : surdose de digoxine

Une augmentation de la digoxinémie est observée en présence de certains macrolides : l'*azithromycine*, la *clarithromycine*, l'*érythromycine*, la *josamycine*, la *roxithromycine* et la *télithromycine*.

Médicaments diminuant la digoxinémie

De très nombreux médicaments diminuent la digoxinémie. Certains sont des inducteurs de la glycoprotéine P ;le *millepertuis*

La conséquence est une diminution des effets de la *digoxine* et donc de son efficacité. Devant cette diminution d'effet, on peut être amené à augmenter la dose et des symptômes de surdose risquent d'apparaître lors de l'arrêt du médicament associé à l'origine de l'interaction.

- **Charbon, colestyramine, topiques gastro-intestinaux : diminution de la digoxinémie**

De nombreux médicaments d'action locale sur la muqueuse digestive diminuent l'absorption digestive de la *digoxine*.

2. Cardiotoniques non digitaliques

Inhibiteurs de la phosphodiestérase

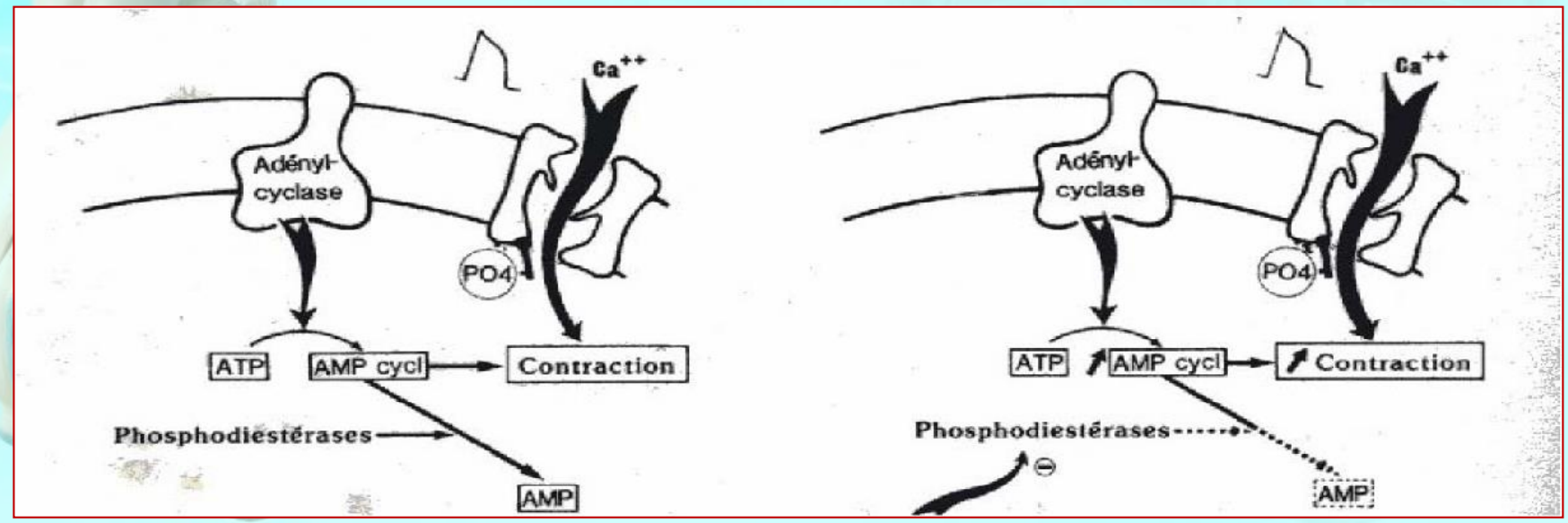
Agonistes β-adrénergiques

Inhibiteurs de la phosphodiestérase

Mécanisme d'action

Milrinone : Corotrope®
Amrinone : INOCOR®
Enoximone: Perfane ®

- ✓ Inhibition de PDE III cardiaque
- ✓ Accumulation d'AMPc
- ✓ Contraction Ca-dépendante



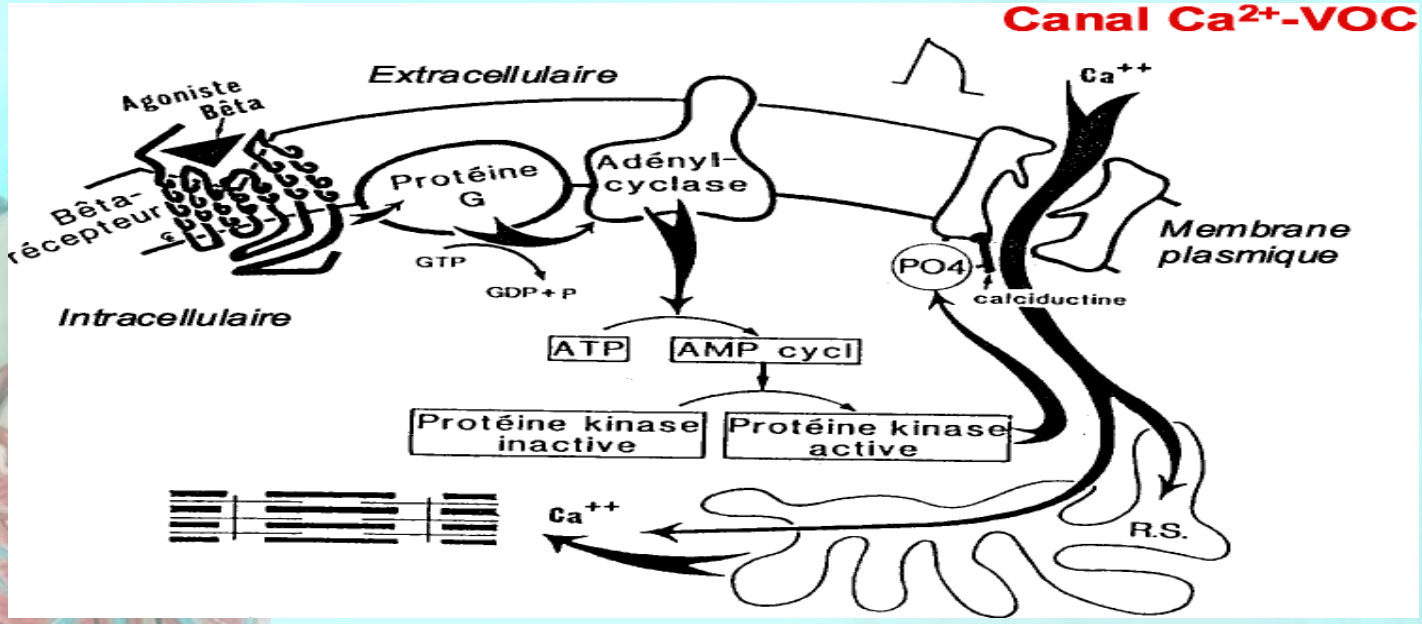
Inhibiteurs de la phosphodiestérase

- Effets pharmacologiques: "Ino-dilatateurs"
  - Inotrope positifs
  - Vasodilatation artérielle et veineuse périphérique.
- Indications: **Trt de IC aigue.**
- CI: **IR sévère** (éliminés par le rein)

Agonistes β-adrénergiques

Mécanisme d'action:

Stimulation des récepteurs β1⇒ augmentation AMP_c ⇒ augmentation Ca++ intracellulaire



Isoprénaline (ISOPREL®)
Dobutamine (DOBUTREX®)
Dopamine (DOPAMINE®)

VI. Conclusion

- Les cardiotoniques améliorent la contraction et le débit cardiaque dans l'insuffisance cardiaque. Leur action tonicardiaque est caractérisée par le ralentissement, le renforcement et la régulation des battements cardiaques.

- L'individualisation par suivi thérapeutique du traitement par les hétérosides cardiotoniques est admise depuis de nombreuses années.

- Le dosage de digoxinémie est utile chez les patients en période de postchirurgie cardiaque et pour la recherche de l'innefficacité par non-observance, malabsorption, dose inappropriée ou mauvaise réponse pharmacologique individuelle.