

LES TONICARDIAQUES

Objectifs pédagogiques

- Savoir différencier les tonicardiaques
- Connaître les mécanismes d'action des différentes classes
- Connaître leurs modes d'utilisation
- Connaître leurs indications, contre-indications et effets indésirables

Plan

1. LA DIGOXINE

- 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 extra-cardiaques
- 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 extra-cardiaque

2. AGONISTES BETA-ADRENERGIQUES

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 .

CONCLUSION

oo

Les médicaments inotropes positifs ont pour but d'augmenter la force de contraction myocardique et constituent le traitement théorique idéal de l'insuffisance cardiaque. Cette voie thérapeutique a fait l'objet de beaucoup de travaux ces dernières années, à la recherche de nouveaux inotropes plus puissants et moins toxiques que les digitaliques. Cette recherche s'est avérée peu fructueuse, soit en raison d'un épuisement rapide des effets, soit en raison d'une majoration du risque rythmique et de la mortalité. 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 intra-cellulaire, 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. LA DIGOXINE

Elle est la seule survivante de cette classe, la production de la digitoxine (*DIGITALINE*^o) ayant récemment été arrêtée.

Malgré l'ancienneté de la découverte des propriétés de la feuille de digitale dès le 18^e siècle, la place de la digoxine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique n'a été précisée que récemment par l'étude DIG. Elle est actuellement considérée comme un traitement de 2^e intention, efficace sur les symptômes mais ne réduisant pas la mortalité. La faible marge thérapeutique et l'utilisation d'autres agents chronotropes négatifs (bêtabloquants) au cours de l'insuffisance cardiaque ont réduit sa prescription.

1.1- Mécanismes d'action

La digoxine se lie spécifiquement à la Na⁺K⁺ATPase 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 intra cellulaire. 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 baro-récepteurs sinocarotidiens, aortiques et cardio-pulmonaires, la digoxine inhibe la pompe Na⁺-K⁺ ATPase 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.

1.2- 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.

1.3- Pharmacocinétique

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

1 – 3 – 1 Absorption :

elle se fait essentiellement dans le duodénum et le jéjunum par un mécanisme de diffusion passive conditionné par la liposolubilité : la digoxine n'est absorbée que partiellement (80 %) après prise orale et certains médicaments peuvent ralentir son absorption.

1 – 3 – 2 Distribution :

La digoxine est fortement liée aux protéines (90 %) ce qui explique l'existence de taux plasmatiques élevés alors que la digoxine est faiblement liée aux protéines plasmatiques (20 %), sa concentration plasmatique étant dix fois moindre. 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⁺ ATPase. 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, expliquant la diminution de son volume de distribution chez les sujets âgés où la masse musculaire est réduite. La fixation myocardique augmente en hypokaliémie et diminue en hyperkaliémie. La forte corrélation existant entre concentration myocardique et plasmatique rend compte de l'utilité en thérapeutique du dosage plasmatique de la digoxine.

1 – 3 – 3 Métabolisme et élimination :

La digoxine est en partie dégradée par le foie, mais son élimination est principalement rénale, après filtration glomérulaire et faible sécrétion tubulaire (ce dernier mécanisme est essentiel chez l'enfant expliquant en partie les fortes posologies employées). L'élimination biliaire est accessoire. La demi-vie d'élimination est de 36 heures en moyenne. En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie peut être très prolongée.

1.4- Facteurs modifiant le métabolisme de la digoxine

- 1 – 4 – 1 Le vieillissement :

chez le sujet âgé, de nombreux facteurs s'associent pour entraîner un allongement de sa demi-vie plasmatique et une diminution de son volume de distribution responsable d'une hypersensibilité aux : troubles de l'absorption intestinale, modifications des lésions protéiques, altérations du métabolisme hépatique, ralentissement de l'élimination rénale, diminution de la masse musculaire et hypersensibilité des récepteurs membranaires. La posologie doit donc être nettement réduite chez le sujet âgé et basée sur le calcul de la clairance de la créatinine.

- 1 – 4 – 2 Insuffisance rénale :

elle prolonge notablement la demi-vie de la digoxine dont l'élimination rénale est effondrée. La clairance de la digoxine étant proportionnelle à celle de la créatinine, celle-ci sera le meilleur guide pour l'adaptation de la posologie journalière qui chez l'adulte est :

- de 0,25 mg pour une clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/mn,
- de 0,1875 mg pour une clairance de 25 à 50
- et de 0,125 mg pour une clairance de 10 à 25.

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 – 4 – 3 Dysthyroïdie :

les hyperthyroïdiens sont peu sensibles à la digoxine d'autant plus que les concentrations plasmatiques sont diminuées, alors que les hypothyroïdiens ont une sensibilité accrue avec des taux plasmatiques plus élevés.

- 1 – 4 – 4 Insuffisance respiratoire :

l'hypoxie augmente les risques d'intoxication digitale, favorisant notamment les arythmies atriales.

- 1 – 4 – 5 Désordres hydro-électrolytiques :

° Potassium : l'hypokaliémie augmente la sensibilité aux digitaliques et inversement, et l'hyperkaliémie entraîne une résistance aux digitaliques qui est mise à profit pour le traitement des intoxications, l'augmentation du K⁺ extracellulaire inhibant la fixation des digitaliques sur les récepteurs ATPasiques.

° 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 digitale.

-1-4-6 Interactions médicamenteuses :

elles peuvent altérer les différentes étapes de la pharmacocinétique de la digoxine. De nombreux médicaments cardiologiques peuvent augmenter les taux plasmatiques notamment les quinidiniques, l'amiodarone et le carvedilol (Krédex*).

1 - 5- Propriétés pharmacodynamiques

1 – 5 – 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. Au niveau cellulaire, l'inhibition de la Na⁺-K⁺ ATPase membranaire réduit les échanges ioniques de cations monovalents, entraînant une accumulation de Na⁺ à l'intérieur de la cellule et une augmentation de la concentration de K⁺ extracellulaire, déterminant une réduction du potentiel membranaire. L'action électrophysiologique de la digoxine a été essentiellement étudiée sur les cellules de Purkinje où elle entraîne une diminution du potentiel diastolique maximum, une augmentation de la pente de dépolarisation spontanée, une diminution de la vitesse de l'amplitude de la phase 0 du potentiel d'action ce qui ralentit la conduction, une diminution de la durée du potentiel d'action et une accélération de la repolarisation. Quand les effets toxiques apparaissent, le potentiel de repos est encore réduit d'où une augmentation de l'automatisme et l'apparition de post potentiels tardifs, puis la montée du potentiel d'action est amortie, la vitesse de conduction se ralentit et les fibres peuvent devenir inexcitables.

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 dromotrope et chronotrope négatifs ne sont pas identiques au niveau du tissu nodal et du reste du myocarde. Ainsi, alors que la digoxine augmente la période réfractaire du tissu de conduction, elle raccourcit la période réfractaire du myocarde auriculaire et ventriculaire. Au niveau du nœud sinusal, la digoxine diminue la conduction de la jonction sino-auriculaire et la fréquence cardiaque. Au niveau du nœud auriculo-ventriculaire, la digoxine diminue la conduction et l'automatisme. Par contre à fortes posologies la digoxine exalte l'automatisme des foyers ectopiques auriculaires et ventriculaires, favorisant les arythmies atriales et ventriculaires.

Les effets de la digoxine sur le potentiel d'action expliquent les anomalies de la repolarisation ventriculaire qu'elle génère sur l'électrocardiogramme :

- décalage inférieur du segment ST avec raccourcissement de l'intervalle QT, donnant une image en cupule concave vers le haut, ou pouvant même mimer un courant de lésion sous endocardique
- aplatissement de l'onde T,
- 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 plus visibles en regard du ventricule hypertrophié. Elles sont un témoignage du traitement et non un signe d'intoxication.

1 – 5 – 2 Actions extra-cardiaques :

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.

1.6- Effets au cours de l'insuffisance cardiaque

1 – 6 – 1 Effets symptomatiques :

la digoxine améliore les signes fonctionnels ainsi que les performances à l'effort des insuffisants cardiaques. L'augmentation de la consommation en oxygène est comparable à celle générée par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Ses effets favorables sont particulièrement évidents au cours de l'insuffisance cardiaque en fibrillation auriculaire du fait de son action dromotrope négative.

Au cours de l'insuffisance cardiaque en rythme sinusal, deux essais de retrait ont confirmé l'efficacité de la digoxine, son arrêt étant à l'origine, y compris chez les patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'une diminution de la tolérance à l'exercice et d'une augmentation du nombre de poussées d'insuffisance cardiaque, associée à une diminution de la fraction d'éjection.

Ces effets favorables ont été confirmés par les résultats de l'étude DIG qui a démontré une diminution de la fréquence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque sous l'effet de la digoxine. Le bénéfice est apparu plus important en cas de dyspnée invalidante, de cardiomégalie importante sur la radiographie pulmonaire, ou d'altérations sévères de la contractilité myocardique (fraction d'éjection inférieure à 25 %).

1-6 – 2 Effets sur la mortalité :

au cours de l'étude DIG, ayant comparé la digoxine au placebo au cours de l'insuffisance cardiaque systolique en rythme sinusal, la digoxine n'a pas diminué la mortalité.

1.7 – Utilisation de la digoxine

Au cours de l'insuffisance cardiaque aiguë, la digoxine par voie intra-veineuse n'est plus utilisée, la dobutamine étant plus efficace.

Au cours de l'insuffisance cardiaque chronique, en cas d'insuffisance rénale, on utilise la digoxine en adaptant la posologie à la clairance de la créatinine.

1 – 7 – 1 Posologie :

Le traitement d'attaque autrefois préconisé afin d'atteindre la concentration tissulaire optimale rapidement n'est plus utilisé.

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) à la posologie d'une ou deux ampoules pendant 24 h avec alors relais par la voie orale.

1 – 7 – 3 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. Les valeurs doivent cependant être interprétées en fonction du contexte clinique et en connaissant l'existence d'une zone de chevauchement entre les zones thérapeutiques et toxiques où pour une concentration sérique donnée, la réponse de chaque patient reste individuelle, dépendant notamment de l'âge ainsi que du type et de la sévérité de la cardiopathie.

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. 8- Indications thérapeutiques

1 – 8 – 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 en fibrillation auriculaire, la digoxine demeure largement prescrite pour ralentir la fréquence ventriculaire et améliorer la gêne fonctionnelle bien que l'on ne dispose pas d'essai l'étudiant chez ce type de patients.

Au cours de l'insuffisance cardiaque en rythme sinusal, la digoxine n'est utilisée chez le sujet d'âge moyen qu'en 4^e intention après les IEC, les diurétiques et les bêtabloquants. Son indication est d'autant plus justifiée qu'il persiste des symptômes malgré cette trithérapie, que l'auscultation retrouve un galop, qu'il existe une cardiomégalie sur le cliché thoracique, et que la fraction d'éjection est inférieure à 25 %.

Ses effets adverses, notamment rythmiques, prédominant au cours des cardiopathies ischémiques, les cardiomyopathies dilatées primitives constituent son indication préférentielle.

En cas de prescription antérieure, son retrait n'est pas indiqué en raison du risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Au cours de l'insuffisance cardiaque à fonction systolique d'éjection conservée (fraction d'éjection < 50 %), la digoxine n'est pas indiquée.

1 – 8 – 2 Arythmies atriales

La digoxine est utilisée pour tenter de réduire et ralentir la fréquence ventriculaire lors des tachycardies atriales. Elle est particulièrement utilisée au cours de la fibrillation auriculaire chronique en association avec les anticoagulants.

1 – 9 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 – 9 – 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, la digoxine déprimant la conduction dans la voie nodo-hissienne et favorisant le passage de l'influx dans la voie accessoire
- les cardiomyopathies hypertrophiques obstructives
- les troubles du rythme secondaires à une intoxication digitalique

1 – 9 – 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– 10 Effets secondaires

Ils étaient autrefois fréquents, presque toujours secondaires à un surdosage, la marge thérapeutique de la digoxine étant étroite.

1 – 9 – 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 1^{er}, 2^e ou 3^e degré
- extrasystoles et tachycardie jonctionnelles
- arythmie atriale (tachysystolie)
- tachycardie ventriculaire
- bloc sino-auriculaire
- asystolie.

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

1 – 9 – 2 effets secondaires extra-cardiaque :

ils sont essentiellement digestifs et neuro-psychiques :

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

troubles neuro-psychiques : 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.

2. AGONISTES BETA-ADRENERGIQUES

Insuffisance cardiaque aiguë : ils constituent par voie intraveineuse le traitement de base (cf cours catécholamines et autres sympathicomimétiques directs).

Au cours de l'insuffisance cardiaque chronique, le développement de formes orales a été arrêté. En effet, il était associée d'une part, à une perte d'efficacité au long cours du fait d'une désensibilisation progressive des bêta-récepteurs myocardiques et d'autre part à une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire par rapport au placebo.

3. INHIBITEURS DES PHOSPHODIESTERASES

Les espoirs nés de l'utilisation de ces nouveaux agents inotropes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque n'ont pas été confirmés.

A court terme par voie parentérale, face à une défaillance myocardique aiguë, ils peuvent être utiles pour passer un cap, mais n'ont pas détrôné dans cette indication la dobutamine qui reste l'inotrope intraveineux de première intention, leur puissant effet vasodilatateur rendant souvent leur emploi difficile.

Quant à leur utilisation au long cours par voie orale, il est clairement établi qu'il est à l'origine d'une surmortalité au cours du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique, essentiellement en raison de leur effet pro-arythmogène.

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 intra-cellulaire de l'adénosine monophosphatique (AMP) cyclique dont découle leur effet pharmacologique.

Au niveau du myocarde, l'élévation de l'AMP cyclique entraîne une augmentation de la force contractile et de la vitesse de relaxation, en augmentant la teneur en calcium intracytosolique et en favorisant son recaptage par le réticulum sarcoplasmique.

Au niveau des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire, l'élévation de l'AMP cyclique est à l'origine d'une vasodilatation, en activant une protéine kinase qui entraîne la phosphorylation de protéines cellulaires modifiant les flux ioniques aboutissant à une diminution de la teneur en calcium cellulaire.

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. Au plan électrophysiologique, les IPDE facilitent la conduction auriculo-ventriculaire, raccourcissent les périodes réfractaires auriculaires et ventriculaires et favorisent la survenue de post potentiels précoces ou tardifs, expliquant leur effet pro-arythmogène.

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 minutes puis 0,375 à 750 µg/Kg/min
- énoximone (PERFANE* : amp de 20 ml à 100 mg) : 1 mg/Kg en 10 minutes 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 dans 2^e intention : en relais thérapeutique d'une amine sympathicomimétique devenue inefficace du fait de la désensibilisation des bêtarécepteurs, 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 depuis l'étude PROMISE que les inhibiteurs des phosphodiesterases par voie orale majorent la mortalité en traitement chronique. Ces résultats obtenus avec la milrinone sont venus confirmer la surmortalité retrouvée avec l'amrinone et l'énoximone lors de leur utilisation per os au cours du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique. Ces résultats, associés à une hépatotoxicité et à des effets hématologiques (thrombopénie) non exceptionnels ont abouti à leur non commercialisation.

Les effets délétères sur la survie des IPDE ne paraissent cependant pas spécifiques de cette classe, mais semblent communs à tous les médicaments qui augmentent l'AMP cyclique intracellulaire, puisque retrouvés également avec les agonistes bêta-adrénergiques utilisés au long cours, que ce soit la dobutamine intra-veineuse en cure discontinue ou les agents utilisables par voie orale. En effet, la diminution de la production d'AMP cyclique constatée au cours de l'insuffisance cardiaque évoluée pourrait constituer un mode d'adaptation des cellules myocardiques, peut être grâce à l'atténuation du mécanisme essentiel par lequel des taux élevés de cathécolamines endogènes exercent leur effet toxique sur le cœur.

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 intra-cellulaire 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).