

Digitaliques

I- ACTIONS PHARMACOLOGIQUES DES DIGITALIQUES

A/ Cardiaques et extracardiaques

1. Mécanisme d'action sur le muscle cardiaque ou lisse

a) Direct

– Les digitaliques se fixent sur des récepteurs membranaires et inhibent la Na^+ / K^+ ATPase membranaire. Cela bloque la sortie extracellulaire de Na^+ , augmente la concentration de Ca^{++} , ce qui augmente la force contractile de la cellule myocardique (effet inotrope positif).

b) Indirect

– Par activation du tonus vagal.

c) La résultante

– Elle dépend des effets respectifs directs ou indirects, variables en fonction du site et de la concentration des récepteurs, qui est :

* forte au niveau du septum interventriculaire, du ventricule gauche ;

* faible au niveau des oreillettes, du ventricule droit.

2. Effets cardiaques

● Les digitaliques :

– augmentent la force contractile : effet inotrope positif ;

– augmentent l'excitabilité du myocarde : effet bathmotrope positif ;

– diminuent la fréquence cardiaque : effet chronotrope négatif ;

– diminuent la conduction des influx électriques : effet dromotrope négatif.

a) Effet inotrope

– Lié à la régulation intrinsèque (loi de Starling) :

* les digitaliques augmentent la force de contraction des sarcomères, à pré- et postcharge constantes, donc sur le myocarde insuffisant, VES augmente, VTS diminue, de même que la taille du coeur.

– Lié à la régulation extrinsèque :

* les digitaliques sensibilisent le coeur à l'action inotrope des catécholamines : cela expliquerait

l'action des digitaliques à taux infrathérapeutiques au cours de l'insuffisance cardiaque

* l'effet inotrope est net sur le coeur insuffisant ; l'efficacité est proportionnelle à la dose administrée et aux taux sériques, sans effet de tolérance à long terme ;

* la consommation myocardique en O_2 diminue sur un coeur en insuffisance cardiaque.

b) Effet chronotrope négatif = bradycardisant

– Par augmentation du tonus vagal.

- Par diminution de la stase veineuse.

c) Effet dromotrope négatif

- Au niveau du noeud de Tawara et du faisceau de His :

* les périodes réfractaires sont allongées ;

* la vitesse de conduction est ralentie.

- Cela explique l'effet antiarythmique des digitaliques lors du traitement des tachycardies supraventriculaires.

d) Effet bathmotrope positif

- C'est la propriété de déclencher un pacemaker intrinsèque au niveau des oreillettes et des ventricules, à l'origine des troubles du rythme, nets en cas d'intoxication digitalique.

3. Effets extracardiaques

a) Rein

- L'amélioration des conditions hémodynamiques de perfusion rénale a un effet antirénine, anti-aldostérone, antioedémateux et donc un effet diurétique indirect.

b) Vaisseaux

- Vasoconstriction artériolaire (élévation des résistances périphériques).

- Augmentation du tonus veineux (élévation de la précharge, intervenant dans le débit cardiaque).

c) Système nerveux central

- Stimulation des centres vagues et du vomissement.

- À doses toxiques, excitation corticale à l'origine d'hallucinations et de troubles de la vue.

d) Système nerveux autonome :

- À taux thérapeutique : activation du tonus vagal (à tous les niveaux) ; pas d'effet sympathique

(inhibé par le parasymphatique).

- À taux toxique : activation du système sympathique avec augmentation de la libération de catécholamines, dont les conséquences chez l'homme restent mal connues.

4- Actions cardiaques des digitaliques

a- Effet Oreillettes Noeud AV Ventricules et faisceau de His

Direct ↗ Contractilité ↗ Période réfractaire ↗ Contractilité

↗ Période réfractaire ↘ Conduction ↘ Période réfractaire

↘ Conduction ↗ Excitabilité

↗ Excitabilité

Indirect vagal ↘ (Période réfractaire) ↗ Période réfractaire Pas d'effet

↗ Conduction ↘ Conduction

b- ECG* Changement de P PR Aplatissement de l'onde T

Raccourcissement de QT

Décalage inférieur cupuliforme concave vers le haut de QT

Apparition d'une onde U

Troubles en cas Extrasystoles ↘ Conduction Fibrillation **de surdosage** Tachycardie ou bloc de conduction Extrasystoles

II- INTOXICATION DIGITALIQUE

1. Mécanismes de la toxicité

a) *L'inhibition marquée de la pompe Na/K*

- Elle est à l'origine d'une accumulation de Na⁺, de Ca⁺⁺ intracellulaire et d'une chute de pH intracellulaire. Les conséquences en sont une perturbation de l'homéostasie cellulaire.
- Hyperexcitabilité des fibres automatiques par oscillation du potentiel, à l'origine d'activités répétitives. La stimulation sympathique renforce ces oscillations à l'origine d'arythmie et de tachycardie aux étages auriculaire et ventriculaire.
- L'effet direct des digitaliques sur le NAV et l'hypertonie vagale sont à l'origine de BAV.

b) *Facteurs aggravants à l'échelon cellulaire*

- Surcharge calcicosodique intracellulaire.
- Chute du potassium extracellulaire.
- Niveau élevé du tonus adrénergique.

2. Circonstances de survenue

a) *Surdosage thérapeutique*

- Favorisé par la marge étroite existant entre doses thérapeutiques et doses toxiques.
- Dépisté par la surveillance systématique des dosages digitaliques ou au moindre signe évocateur de toxicité.

b) *L'intoxication massive, souvent plus grave, accidentelle, volontaire ou criminelle.*

- La prescription de doses d'attaque chez des sujets encore imprégnés en digitaliques favorise la toxicité.

c) *Les concentrations toxiques*

- 3 ng/ml pour la digoxine,
- 35 ng/ml pour la digitoxine.

3. Manifestations extracardiaques

- Digestives: anorexie, nausées, vomissements, troubles du transit, rarement syndrome occlusif dans un contexte d'ischémie mésentérique.
- Oculaires: troubles de la vision des couleurs : dyschromatopsie au jaune, au vert ; halo coloré, vision floue, scotome.
- Neurologiques: céphalées, insomnie, névralgie du V, dépression, convulsions.
- Plus rarement exanthème localisé ou généralisé (hyperéosinophilie) ; gynécomastie ; spasme artériel diffus (troubles vasculaires des extrémités).

4. Les manifestations cardiaques dominant le pronostic

- Troubles de conduction AV.
- Troubles du rythme auriculaire, ventriculaire (souvent associés).
- Tachysystolie auriculaire toujours évocatrice.
- Flutter ou fibrillation auriculaire plus rares.
- Tachycardie jonctionnelle.
- Extrasystoles auriculaires, ventriculaires, TV, FV.
- Tachycardie ventriculaire bidirectionnelle (plusieurs foyers d'automatisme).
- Troubles conductifs nodaux.
- À un stade tardif, troubles conductifs intraventriculaires et inexcitabilité.

5. Traitement

- Arrêter toute administration de digitaliques.
- Pratiquer un prélèvement sérique pour dosage.
- Admission en USIC si arythmie à haut risque.

- Diminution de l'absorption :

4- Action pharmacologique toxique

Inhibition de la pompe à sodium

- lavage gastrique, si précoce (< 3 heures).
- Apport potassique systématique (P-O ; IV : 4 à 8 g/24 h) sauf si :
 - hyperkaliémie initiale ;
 - insuffisance rénale ;
 - troubles conductifs de haut degré.
- Montée d'une sonde d'entraînement électrosystolique en cas de BAV complet avec rythme d'échappement lent.
- Atropine IV (0,5 à 1 mg) si troubles de conduction mineurs (bradycardie sinusale, BSA, BAV mineur).
- Dans le cas d'intoxication massive, avec signes de gravité (TV, FV, hyperkaliémie, choc, bradycardie réfractaire à l'atropine), on pratique l'immunothérapie :
 - anticorps antidigitaliques, disponibles dans les centres antipoisons ou à la pharmacie centrale des hôpitaux ;
 - ce sont des immunoglobulines polyvalentes efficaces, quel que soit le digitalique, qui libèrent dans l'organisme des fragments Fab, gardant des sites de liaison pour les hétérosides, les déplaçant de leurs sites membranaires et s'éliminant avec eux par voie urinaire.

III- INDICATION DES DIGITALIQUES

- L'insuffisance cardiaque.
- Les troubles du rythme supraventriculaires.

1. L'insuffisance cardiaque congestive

- Les digitaliques sont indiqués dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive débutante ou confirmée.
- Ils sont d'autant plus efficaces :
 - que le coeur est dilaté ;
 - qu'il existe une arythmie complète par fibrillation auriculaire ;
 - que le patient n'est pas en hypovolémie ;
 - que l'insuffisance cardiaque n'est pas terminale (la réserve contractile est alors nulle, l'effet bénéfique disparaît et les risques toxiques augmentent) ;

2- Interactions médicamenteuses

- Quinidine Digoxinémie multipliée par 2
- Amiodarone Digoxinémie : + 30 %
- Propafénone Digoxinémie augmentée
- Nifédipine, diltiazem, bépridil Pas d'interaction
- Thiazidiques et diurétiques de l'anse Pas d'interaction directe
- Warfarine (AVK) Digoxinémie augmentée (défixation protéique)
- IEC Digoxinémie augmentée (la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire sont déprimées) Colestyramine
- Laxatifs
- Gels antiacides Réduction de l'absorption digestive de la digoxine
- Cimétidine
 - qu'ils sont associés aux autres thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque.
- Les digitaliques sont contre-indiqués si:
 - maladie de surcharge ;

- rétrécissement aortique, cardiomyopathie obstructive ;
- insuffisance cardiaque à débit élevé ;
- péricardite chronique constrictive, tamponnade.

2. Les troubles rythmiques supraventriculaires

- C'est l'indication préférentielle des digitaliques:
- au cours de la FA, du flutter aigu ;
- au cours de la FA chronique.

IV- CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

1. Contre-indications

- Bloc auriculo-ventriculaire de haut degré non appareillé (Un BAV 1° n'est pas une contreindication- l'espace PR doit être surveillé.)
- La maladie rythmique auriculaire et les dysfonctions sinusales.
- Les digitaliques peuvent aggraver ou favoriser la survenue d'une bradycardie ; en cas d'aggravation des anomalies sinusales, la mise en place d'un PM semble logique avant une digitalisation prolongée.
- Tachycardies ventriculaires. ESV répétitives, polymorphes., Wolff-Parkinson-White.
- Grandes déchéances myocardiques. Hypokaliémie, hypercalcémie., Cardiopathies obstructives ou restrictives.

2. Associations thérapeutiques à surveiller

- Les médicaments modifiant la pharmacocinétique
 - Les médicaments bradycardisants (amiodarone, bêtabloquants, calcium-bloqueurs bradycardisants)
- peuvent être associés aux digitaliques, mais ces associations sont à risque de BAV et doivent être étroitement surveillées.

V- SURVEILLANCE D'UN TRAITEMENT DIGITALIQUE

1. Clinique

- Quotidienne lors du traitement d'attaque, la surveillance s'espace ensuite.
- En cas d'insuffisance cardiaque, la fréquence cardiaque diminue (70 par minute), les signes fonctionnels s'amendent, la diurèse augmente et la dilatation VG diminue.

2. L'ECG

- Il montre des signes d'imprégnation :
 - ralentissement de la FC ; cupule digitalique, raccourcissement du QT.
- Les troubles de repolarisation gênent l'interprétation de ST au cours des épreuves d'effort.

3. Biologie

* Digoxine Digitoxine

- Taux thérapeutique : Taux thérapeutique, 1 à 2 ng/ml 20 à 30 ng/ml
- Zone de surveillance : Zone de surveillance, 2 à 3 ng/ml 30 à 45 ng/ml
- Taux toxiques: Taux toxiques, > 3 ng/ml > 45 ng/ml

* Posologies chez l'adulte

- **DCI Nom commercial Présentation Posologie**
- **Digoxine Digoxine cp : 0,25 mg 1 cp par jour**
Solution buvable : si la fonction rénale est normale