Question mise à jour le 11 février 2005

INSTITUT LA CONFÉRENCE HIPPOCRATE

www.laconferencehippocrate.com

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

CARDIOLOGIE
PHARMACOLOGIE

Digitaliques

HP-03

Dr Alain COMBES
Praticien Hospitalier Universitaire

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3ème cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site **laconferencehippocrate.com.** Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

Digitaliques

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 cœur.

– Lié à la régulation extrinsèque :
  * les digitaliques sensibilisent le cœur 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 cœur insuffisant ; l'efficacité est proportionnelle à la dose administrée et aux taux sériques, sans effet de tolérance à long terme ;
  * la consommation myocardique en O2 diminue sur un cœur 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 nœud de Tawara et du faisceau de His :
  * les périodes réfractaires sont allongées ;
  * la vitesse de conduction est ralentie.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

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

Actions cardiaques des digitaliques

Effet	Oreillettes	Nœud AV et faisceau de His	Ventricules
Direct	↗ Contractilité ↗ Période réfractaire ↘ Conduction ↗ Excitabilité	↗ Période réfractaire ↘ Conduction	↗ Contractilité ↘ Période réfractaire ↗ Excitabilité
Indirect vagal	↘ (Période réfractaire) ↗ Conduction	↗ Période réfractaire ↘Conduction	Pas d'effet
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 de surdosage	Extrasystoles Tachycardie	↘ Conduction ou bloc de conduction	Fibrillation Extrasystoles Tachycardie

** Signes d'imprégnation et non d'intoxication.*
D'après T. Godfraind – Cardiotoniques et antagonistes du calcium – in Pharmacologie ; éd. Michel Charderet-Genève, Slatkine, Éd. 1988.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

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).

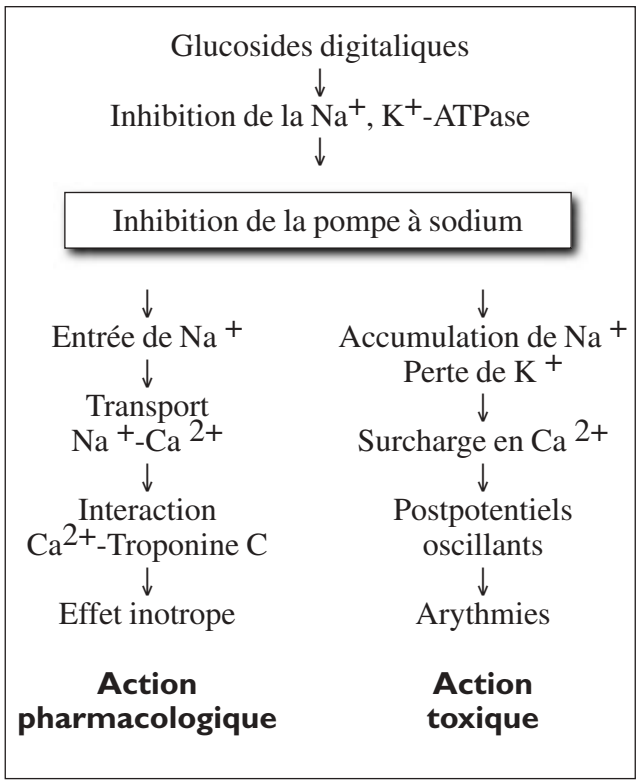
4. Les manifestations cardiaques dominent le pronostic

- 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 :

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier



– 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.

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 cœur 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) ;

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

– 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.

N.B. : Les digitaliques sont contre-indiqués en cas de FA sur Wolff-Parkinson-White : en diminuant la période réfractaire antérograde du faisceau accessoire, ils provoquent une augmentation de la fréquence ventriculaire (risque de syncope, de mort subite si passage en TV ou FV).

CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

1. Contre-indications

- Bloc auriculo-ventriculaire de haut degré non appareillé (Un BAV 1° n'est pas une contre-indication-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.

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 Cimétidine Néomycine	Réduction de l'absorption digestive de la digoxine
INH-Myambutol	Digitoxinémie diminuée
Rifadine	Digoxinémie diminuée chez les sujets hémodialysés

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

- Tachycardies ventriculaires.
- ESV répétitives, polymorphes.
- Wolff-Parkinson-White.
- Grandes déchéances myocardiques.
- Hypokaliémie, hypercalcémie.
- Cardiopathies obstructives ou restrictives.

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

2. Associations thérapeutiques à surveiller

- Les médicaments modifiant la pharmacocinétique sont données dans le tableau « Interactions médicamenteuses ».
- 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.

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

Posologies chez l'adulte			
DCI	**Nom commercial**	**Présentation**	**Posologie**
Digoxine	Digoxine	cp : 0,25 mg *Solution buvable :* 0,05 mg par ml Injectable : 0,05 mg/ml 0,25 mg/ml	1 cp par jour si la fonction rénale est normale 1/2 cp par jour si insuffisance rénale, sujet âgé (posologie à adapter en fonction du calcul de la T 1/2)
Digitoxine	Digitaline	cp : 0,1 mg	1 cp par jour 5 jours sur 7 mi-dose chez le sujet âgé pas de modification en cas d'insuffisance rénale (surveillance des taux de digitalinémie et digoxinémie)

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

• Contrôle de la créatinine, de la kaliémie, de la calcémie.

4. Dosage biologique des digitaliques

a) Quand le demander ?

– Dépistage d'une intoxication devant des signes évocateurs (nausées, tachycardie auriculaire).
– Confirmation de l'intoxication et évaluation de sa gravité.
– Surveillance de la décroissance des taux après arrêt du produit en cas d'intoxication.

– Surveillance des taux plasmatiques en pratique quotidienne :
  * quand l'efficacité clinique est difficilement appréciable : patients porteurs de stimulateurs ;
  * quand on associe une thérapeutique modifiant la pharmacocinétique de la digitaline.

b) Les taux thérapeutiques (voir tableau)

c) Causes d'un taux sérique trop bas (en digoxine)

Dose trop faible ou non-prise.
Malabsorption (hypothyroïdie, résines, rifampicine).
Sécrétion rénale augmentée (vasodilatateurs augmentant la filtration glomérulaire).

d) Causes de taux sériques en digoxine trop élevés

Dose trop élevée.
Excrétion rénale diminuée (filtration glomérulaire diminuée, hypokaliémie, quinidine, vérapamil, amiodarone, antialdostérones, insuffisance cardiaque).
Érythromycine, tétracycline.
Propafénone. ■

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier