

Médicaments de l'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est caractérisée par une diminution du débit cardiaque qui devient insuffisant pour assurer un apport sanguin convenable aux divers organes. Son traitement comporte une restriction sodée et le maintien d'une activité physique compatible avec la gravité de la maladie.

Les médicaments de l'insuffisance cardiaque peuvent être classés en 2 grands groupes :

- ceux qui tendent à diminuer le travail du cœur en abaissant les résistances vasculaires périphériques et en baissant la pression artérielle
- et ceux qui renforcent les contractions cardiaques et qu'on appelle **tonicardiaques**.

1. Stades évolutifs de l'IC :

- stade I :** asymptomatiq, pas de limitation de l'activité physiq
- stade II :** asymptomatiq au repos, dyspnée modérée pr les efforts imp
- stade III :** symptômes minimes au repos, dyspnée pr les efforts de la vie quotidienne
- stade IV :** dyspnée de repos s'aggravant au moindre effort

2. Traitements non médicamenteux :

- **Oxygénothérapie :**
 - Dans cœur pulmonaire chronique +++ (pour diminuer l'hématose)
 - Dans l'OAP (pour assurer une hématose correcte)
 - Moins utile dans l'IC chronique surtout si compensée
- **Hygiéno-diététiques :**
 - = régime hyposodé (~3 à 5 g de Na/jour) → évite l'accumulation de liquide dans l'organisme
 - ! pas désodé strict car sinon il y a activation du SRAA (uniquement fait lorsq IC avancée)
 - existence de gélules de sel : permet d'ajuster la posologie
 - éviter les erreurs de régimes grossières : charcuterie, conserves,...
- **Exercice physique :**
 - indiqué pour patients stables, IC non décompensée
 - exercice en anaérobie : ↑ extraction d'O₂
 - contre-indiqué si rétrécissement aortique serré ou cardiomyopathies obstructives (obs° écho cardiaq)

3. Traitements médicamenteux :

Medicaments	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
IEC ou candesartan	oui	oui	oui	oui
Bêta bloquants	Après IDM	oui	oui	oui
Diurétiques	non	oui	oui	oui
Spironolactone	Après IDM	Après IDM	oui	oui
Digoxine	non	+/-	oui	oui
Dérivés nitrés	non	non	non	oui
Resynchronisation ventriculaire	non	non	oui	oui
Transplantation	non	non	+/-	oui

3.1 Vasodilatateurs au sens large :

3.1.1 IEC :

Utiles +++

Effet sur la survie des patients

Plusieurs molécules indiquées avec posologies augmentées (par rapport à l'HTA)

- Plusieurs effets :

- Prévention de la vasoconstriction car empêche la formation d'Angiotensine II (↓ AT II : ↓ aldostérone, ↓ remodelage du VG, inh° de la vasoconstriction)
- Inhibent la sécrétion d'Aldostérone responsable de la rétention hydro-sodée
- Utiles car vont **diminuer le remodelage ventriculaire gauche** (surtout dans post-IdM)
- D'autant + efficaces q le SRA est activé
- Effets bénéfiques :
 - Diminution des signes cliniques (essoufflement,...), ↓ mortalité, ↓ morbidité
 - Au niveau cardiaque : ↓ post et précharge , ↑ débit cardiaque
 - Au niveau rénal : ↑ du débit rénal, ↑ natriurèse (kaliurèse non modifiée)

- Classe actuellement recommandée à tous les stades de l'IC, quelle que soit l'étiologie :

- **Post-IdM** : prévention de l'altération de la fonction cardiaque
- **IC chronique** :
 - Diminution de la mortalité
 - Amélioration des symptômes
 - Diminution du nombre d'hospitalisations

- Précautions :

- Posologie tjs progressive
- Surveillance tensionnelle et rénale (1 à 2 fois/sem entre chaque palier de dose car risque d'hypotension artérielle et orthostatique)

- Effets indésirables :

- Hypotension : lorsque on a un problème de circulation rénale (athérosclérose rénale) : circulation rénale très dépendante du SRAA

- Toux d'irritation : svt nocturne ne cédant pas à un antitussif classique (bradykinine, et prostaglandines↑)
 - NB : bradykinine =vasodilatateur, natriurétique et /douleur.
 - Agueusie
 - Hyperkaliémie par inhibition de la production d'aldostérone
 - Problèmes d'allergie : rash cutané, leucopénie, thrombopénie...
 - Aggravation d'une IR : si augmentation trop rapide et trop importante des doses
- CI :
 - Sténose bilatérale des artères rénales ou sténose sur rein unique
 - Grossesse, allaitement
 - IAM :
 - Diurétiques hyperkaliémiant (amiloride)
 - Lithium

3.1.2 Inhibiteurs des récepteurs de l'AT II: Sartans

- Meilleure tolérance que les IEC (pas de pb de toux) mais d'efficacité variable
- Amélioration fonctionnelle et augmentation de la survie
- Etude positive pr **Losartan** et **Valsartan** : AMM pour le ttt de l'IC ; Irbesartan en cours d'étude pour le ttt de l'IC à fonction systolique préservée (non ut chez patients de stade avancé)
- Inhibent l'enzyme appelée chymase ayant une affinité très élevée pour l'AT I qui induit la formation d' AT II : ↓ AT II

3.1.3 Dérivés nitrés :

- Utilisés dans l'IC pour leur effet **vasodilatateur veineux** : notamment dans la phase aiguë pour empêcher l'afflux de sang au niveau du cœur
- En chronique, l'effet s'épuise en qlq jours
- Ttt de l'OAP
- PO, IV ou voie transcutanée
- Pas de bénéfice supplémentaire sur la survie

3.2 Diurétiques :

- On les utilise dans :
 - Les situations d'urgence ++ : pour diminuer le volume circulant :
 - OAP ++
 - Manifestations congestives au niveau périphérique : OMI
 - En chronique : Spionolactone ++
- Activité différente selon les classes, notamment sur la mortalité :
 - Diurétiques de l'anse :
 - En aigu ++ → diurèse très rapide qui soulage le cœur
 - Objectif d'amélioration fonctionnelle
 - Furosémide IV en phase de décompensation cardiaque

- **Diurétiques thiazidiques** : pas en chronique, peuvent être associés à d'autres diurétiques
- **Diurétiques épargneurs du potassium** :
 - Pour l'IC chronique
 - Par leur effet anti-aldostérone qui s'oppose à la réabsorption de Na
 - **Spironolactone** : efficacité sur la mortalité (le seul) et diminue le nombre de réhospitalisations (récidives) → pour IC à stade avancé ++
 - Association avec les IEC : augmente l'efficacité des IEC, mais surveiller le potassium et la fonction rénale

Phase aiguë	Phase chronique
<ul style="list-style-type: none"> - Diurétique de l'anse de Henlé+++ (les + efficaces) → PO ou IV - Diurétique thiazidique (+ rarement) - Asso D. de l'anse + D thiazidique (ds IC graves) (→hypokaliémie) 	<ul style="list-style-type: none"> - 1^{er} diurétique ut + diurétique épargneur de K+ ou substitut° du 1^{er} diu / diurétique épargneur de K+ - ut ° des inhibiteurs de l'aldostérone au niv du TC = spironolactone : ALDACTONE® d'activité ↑ surtt lorsq hyperaldostéronisme - ↓ mortalité, ↓ hospitalisations - surveillance de la fct rénale (hyperkaliémie)

3.3 Bêta-bloquants :

- Classe auparavant CI dans l'IC !!
- Maintenant : **médicaments essentiels de l'IC chronique** → **effet bénéfique sur la mortalité et les récidives**
- Pas de ttt par β- en phase aiguë de l'IC, uniquement à distance d'un épisode de décompensation (≥ 1 mois)
- **Mécanisme d'action** :
 - Action cardiaque
 - Mais surtout action centrale de modulation de l'activité cardiaque : bloquent l'action du SΣ qui aggrave l'IC (circuit d'autoentretien) → inhibition de la sécrétion des catécholamines, diminution de la vasoconstriction périphérique
 - Diminution de la fréquence cardiaque et donc de la conso en O2 du cœur
- **Utilisation avec précaution**
- **Initiation de la posologie très stricte** :
 - Dose faible
 - Augmentation longue et progressive
 - Jusqu'à la dose minimale efficace
- **On utilise les produits antagonistes β-1 bradycardisants** :
 - **Bisoprolol CARDENSIEL®** 1.25 mg → 10 mg (β- cardioselectif β1),
 - **Carvédilol KREDEX®** 3.25 mg → 50 mg (β- + α -)
 - Métoprolol

- **Effets II^R :**
 - Bradycardie, hypotension artérielle
 - Peuvent aggraver des signes de l'IC :
 - si posologie de départ est trop ↑
 - dans ce cas, on ↓ poso des β- et on ↑ celle des diurétiques
- **CI relatives :**
 - Asthme
 - BAV, bradycardie, hypotension
 - Σ de Reynaud
 - Choc cardiogénique
 - (floctafénine=IDARAC®)

3.4 Tonicardiaques :

3.4.1 Digitaliques : cf plus bas (hétérosides cardiotoniques)

- Ne sont plus considérés comme indispensables
- Indiqués dans le ttt des arythmies auriculaires et jonctionnelles
- Règle des 3R
- Faible marge thérapeutique

Digoxine	Digitoxine (digitaline)
<ul style="list-style-type: none"> • ! toxicité rénale / accumulation • Surtt si en asso° avec diurétique à dose très ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> • Elimination exclusivement hépatiq, cycle EH • Métabolite actif = digoxine • évitée en raison de sa rémanence (1/2 vie = 5j !!!) → (tox cardiaq)

3.4.2 Cardiostimulants :

= puissants stimulants de l'inotropisme cardiaque ; que IV, sous surveillance très stricte

- **Amines sympaticomimétiques :**
 - Si situation d'urgence, choc cardiogénique : stimulent la fonction cardiaque par leur action inotrope +
 - A forte dose, ce sont des produits proarythmogènes surtt si bradycardie ischémique
- **Adrénaline :** effet β1 cardiaque + β2 périph : *non utilisée* ds l'IC à bas débit
- **Isoprénaline :** effet β1+ β2 : *parfois* utilisée ds l'IC à bas débit (pour stimuler le cœur)
- **Dopamine :**
 - Précurseur endothélial de la NAD
 - effet dose dpdt :
 - 1 à 5 µg/kg/min = vasodilatation (effet dopa : Rc dopaminergique)
 - 5 à 10 µg/kg/min = stimulation β, effet inotrope +
 - > 15 µg/kg/min = effet vasoconstricteur (sur R alpha)

- **Dobutamine :**
 - effet β_1 majoritaire : poso fct de l'état cardiaque et de la réponse (5 à 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)
 - Effet stimulant cardiaque (pas d'effet vasodilatateur péricardial)
 - En phase aigüe pour rétablir la fonction cardiaque
 - Pas en chronique

→ Dopa et Dobu s'utilisent dans les IC très sévères en poussées évolutives (urgence thérapeutique)
- **Inhibiteurs de la phosphodiesterase (PDE) :**
 - Inhibition de la dégradation de l'AMPc / PDE → ↑ effet β adrénergique au niveau cardiaque : effet inotrope +, vasodilatat°
 - Forme IV uniquement (formes orales abandonnées car surmortalité)
 - Milrinone, vulrinone, enorinone, amrinone
 - Produits qui peuvent remonter la fonction cardiaque (un peu comme beta-mimétiques)
 - Utilisables en aigüe
 - En chronique = surmortalité !!!
 - EI: hyperexcitabilité ventriculaire à fortes doses, TR

3.5 Traitements anticoagulants :

Thrombus artériel	Thrombus veineux
<ul style="list-style-type: none"> - risq d'embolie ds circu° artérielle lorsq : <ul style="list-style-type: none"> • valvulopathie mitrale en fibrillat° auriculaire (OG) • anévrisme ventriculaire 	<ul style="list-style-type: none"> - risq de migration vers le poumon - surtt chez sujet âgé de stade avancé où le décubitus strict est exigé <ul style="list-style-type: none"> → risq thrombogène des veines périph - lovenox® = HBPM, - AVK en ttt chroniq

3.6 Traitement antiarythmique :

- Avec précaution, problème de surmortalité (effet dépresseur cardiaque possible)
- Indiqué dans la fibrillation auriculaire (fqte ds l'IC)
- Justifie *parfois* l'ut° de digitaliq et svt l'ut° des β - pr ralentir le rythme
- Antagonistes calciq non ut car aggravent l'IC

3.7 Thérapeutiques électrolytiques substitutives :

- ttt de fond de l'IC : diurétiq de l'anse de Henlé + diurétiq thiazidiq : **hypoK, hypoMg, hypoCl**
 - adm K⁺ (sirop de chlorures de potassium) : correction de la kaliémie et de la chlorémie
- Correction hypomagnésémie (si pas HTA ni diabète)
- = ttt de fond pr prévenir mortalité à long terme

4. Stratégie thérapeutique :

- Prise en charge habituelle de l' IC :
 - Vasodilatateur mixte (IEC avant tout) ou ARA II
 - Bêtabloquant ayant l'AMM pour l' IC :
 - *installation progressive*
 - Nébivolol = Temerit®
 - Métoprolol = Lopressor®
 - Bisoprolol = Cardensiel®
 - Carvédidol = Kredex®
 - Restriction sodée
 - Diurétique
 - Spironolactone +/- digitaliques
 - Traitement étiologique

4.1 Diagnostic formel positif :

- tachycardie de repos
- bruit de galop
- râles crépitants bilatéraux aux bases de stase pulmonaire
- asthénie, dyspnée, essoufflement
- hypotension
 - IVG → poumon cardiaque, OAP
 - IVD → foie cardiaque et œdème périphérique en amont du VD

4.2 Diagnostic étiologique :

Surtout ne pas passer à côté d'1 cause curable

→ prévoir un certains nombres d'examens complémentaires :

- examen cardiaque
- radio
- écho doppler pour les valvulopathies
- Causes curables :
 - valvulopathies mitrales et aortiques
 - cardiopathies du myocarde hypertensives et ischémiques
 - cardiomyopathies non obstructives (diabète)
 - maladies thyroïdiennes : cardiothyroïdose
 - NB : si manifestation cardiaque de l'insuffisance respiratoire = cœur pulmonaire chronique :
ttt / oxygénothérapie et pas de digitalique.

4.3 Mise en route du traitement :

- Prévoir une surveillance clinique ++ : régulière
 - Pouls, TA, diurèse, poids, ECG
 - Suivi des désordres électrolytiques
 - Recherche si IR associée
- Mesures hygiéno-diététiques :
 - Régime hyposodé ++ : 3-5g de Na+/24h
 - Exercice

- **Evacuation des épanchements pleuraux :** par atteinte même de la plèvre ou induits par l'IC + oxygénothérapie si existence d'une hypoxie imp (ttt de fond)
- **Instauration d'urgence d'un ttt anticoagulant :**
 - Car IC = fort potentiel emboligène
 - Utilisation de dérivés héparinés
 - Surveillance du ttt par héparine (mesure du TCA : doit être > 2 fois témoin)
- **Ttt diurétique indispensable :**
 - Diurétiques de l'anse+++ : Furosémide LASILIX®, Bumétanide BURINEX®
 - Posologie initiale ↑ puis ↓° progressive des doses suivant réponse
 - Pour éliminer l'excès de liquide (oedèmes, surcharge liquidienne)
- **Ttt des arythmies :**
 - Si fibrillation auriculaire (rythme rapide et irrégulier) : introduction d'une digitalisation (sauf si hypokaliémie ou hypoxie)

4.4 Traitement chronique, au long cours :

- **Mise en route de 3 autres médicaments :**
 - **IEC / Sartans**
 - **Bêta-bloquants**
 - **Diurétiques**
- } **Batterie thérapeutique**

IEC	B-bloquants	Diurétiques
Indispensables	Meilleurs effets sur la survie en assoc aux IEC	D'abord D. de l'anse
Introduction prudente et progressive	A distance d'un épisode de décompensation (3 sem-1 mois)	Ensuite assoc possible à la Spironolactone → peuvent être maintenus à long terme et même à un stade avancé
	on essaye de casser le circuit autoentretenu de l'IC	
	asso β- avec digitaliq	

NB: progression de la survie lorsque assoc : diurétiques + IEC + β-

- **Utilisation possible des digitaliques :**
 - Utilisation fréquente sauf si hypokaliémie ou hypoxie profonde
 - Indiqués en cas d'arythmies : IC svt associée à une fibrillation auriculaire (digitaliques diminuent le rythme)
- **Critères de survie :**
 - disparition des œdèmes et essoufflement
 - ralentissement pouls jusqu'à 70bat/min
- **Suivi nécessaire :**

- notamment pour la fonct ionrénale et les électrolytes
- digitaliques + diurétiques : risques d'hypotension
- →poso du diurétique doit être la + faible possible
- **Si stade avancé** : Spironolactone = effets positif sur la survie
- **Si récides des signes de l'IC** :
 - manque d'observance ?
 - aggravation de la cardiopathie
 - complication : migration embolique pulmonaire
 - progression du défaut contractile → majoration de l'IC (signes congestifs)
- **Si IVG aiguë** :
 - amines sympathomimétiques + inhibiteurs de la PDE en + du ttt diurétique
 - puis passage à un ttt conventionnel : diu + IEC + β -

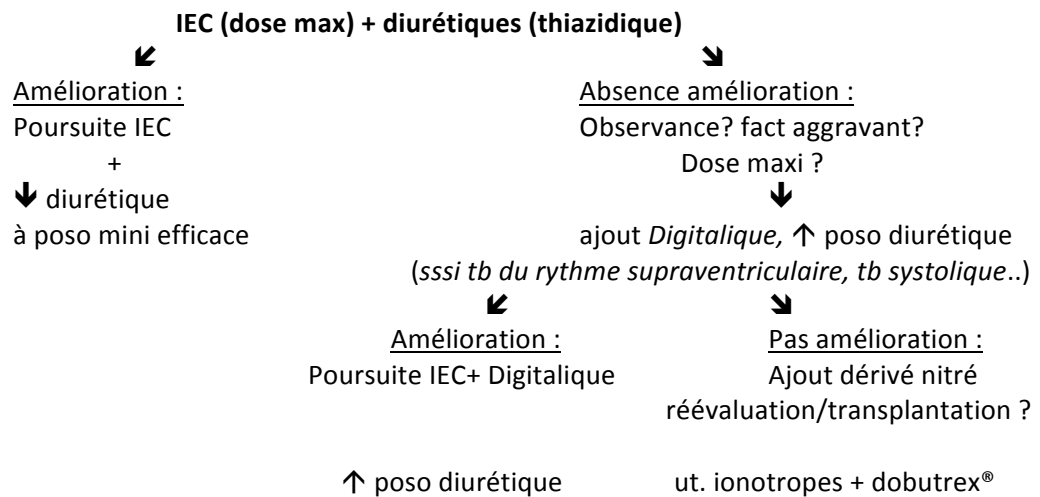
5. Traitement type selon le stade d'IC :

5.1 Stade 1 :

- Si rythme sinusal : IEC → **traitement de réf** (Sartans sont utilisables : si toux persistante ou angioedème sous IEC)
- Si FA : AVK+ Digitalique (Cordarone® en préventif FA) + IEC (ou β Bloquant)

5.2 Stades 2 & 3 :

- Traitement étiologique si possible
- Mesures hygiéno-diététiques (régime hyposodé)
- Recherche et correction des facteurs déclenchants ou aggravants
- β -bloquant utilisable : CARVEDILOL® si disfonctionnement systolique post IDM
- Dérivés nitrés: si Angor associé ou résistance à l'association IEC + diurétique+ digoxine
- Stade 2 et 3 sont traités par les mêmes molécules mais poso plus élevées dans stade 3
- Surveillance : dose maxi IEC surveillance hyponatrémie éventuelle et hypotension.
- Dosage digoxinémie régulière



5.3 Stade 4 :

- Obligation d'hospitalisation
- IEC tjrs utilisables
- Diurétiques IV (parfois forte dose : jusqu'à 1g/j)
- Cure dobutamine (agent inotrope qui est un tonique cardiaque)
- !! β-bloquants **CI** à ce stade!!
- Assistance circulatoire en attente greffe
- greffe

6. Causes de récurrence d'IC avec réhospitalisation :

- Arrêt du ttt par le patient
- Aggravation de la cardiopathie
- Complication par une migration embolique pulmonaire
- **Progression de la maladie +++** : même cas de ttt correct (progression du défaut contractile)
- **Insuffisance ventriculaire G aiguë : OAP** → on rajoute au ttt des amines et des inhibiteurs de phosphodiesterase (IV) = permettent de stimuler le cœur jusqu'à passer le cap puis retour au ttt habituel
- **IC diastolique :**
 - Très fréquente chez les personnes âgées, mal connue difficile à traiter
 - Pb de relaxation cardiaque
 - Ttt : diurétiques (CI en cas de signes congestifs) + IEC + molécules bradycardisantes (Vérapamil) et BB
 - Digitaliques CI

7. Remarques :

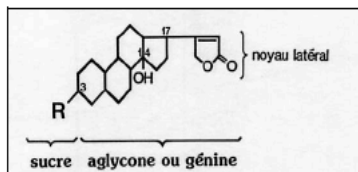
- **Médicaments aggravant les symptômes d'IC :**
 - AINS
 - Corticoïdes
 - Glitazones

- Médicaments avec effet inotrope négatif (antiarythmiques, itraconazole, anthracyclines, trastuzumab, anti-TNF...)
- **Risque d'hyperK+** = IEC (ou Sartans) + diurétique hyperkaliémant
- **Si IR** = AINS + diurétique ou IEC (ou Sartans) → risque de surdosage en digoxine
- Epléronone = métabolisme hépatique (CYP 3A4) → interactions

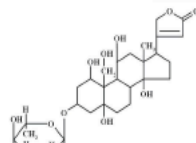
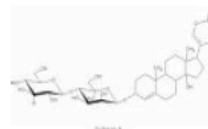
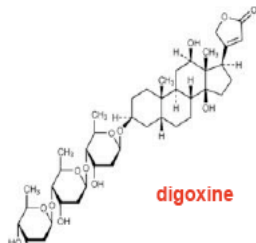
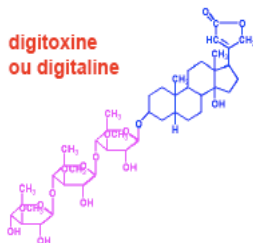
Les hétérosides cardiotoniques

- 1 seule molécule sur le marché : la **Digoxine** = **DIGOXINE NATIVELLE**® (cp à 0,25 mg, IV à 0,5mg, sol buvable), **HEMI-GOXINE**®
- Utilisé essentiellement pour le ttt de l'insuffisance cardiaque et des troubles du rythme cardiaque
- Sa toxicité limite son utilisation → Surveillance !!!

1 Structure



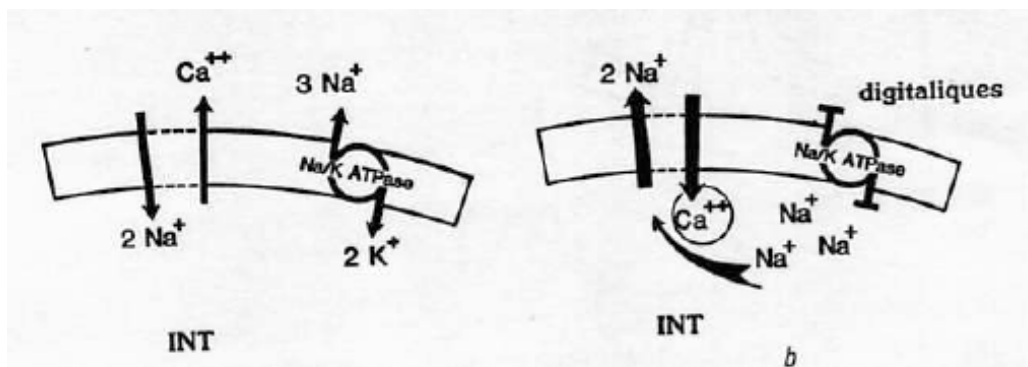
Hétéroside :
 ✓ fraction génine ou aglycone = activité
 ✓ fraction glucidique



I ETIOLOGIE

2 Mécanisme d'action / pharmacologie

- Mécanisme général → Inhibition de la pompe Na/K au niveau cardiaque

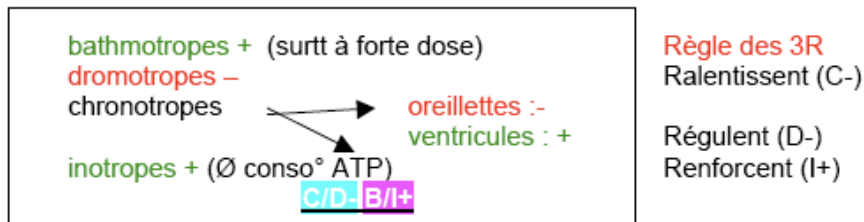


antiporteur Ca/Na
repolérisation

inhibition du transport actif Na, K

- ↳ ↑ [Na⁺] intracellulaire
- ↳ inversion de l'échange (Ca rentre)
- ↳ ↑ Ca intracytoplasmique
- ↳ ↑ force de contraction = **effet inotrope +**

- **Effets cardiaques :**
 - $[K^+]_{intrac} \downarrow \rightarrow [Na^+]_{intrac} \uparrow \rightarrow [Ca^{++}]_{intrac} \rightarrow$ Inotrope + (↑ force de contraction du cœur)
 - Inhibition du baroréflexe → Chronotrope – (↓ la fréquence cardiaque)
 - ↑ l'excitabilité du cœur à forte dose → Bathmotrope + (!! toxicité → TdR)
 - **Effets sur le SNA (pΣ) :**
 - ↑ pΣ → ralentit le nœud sinusal → Chronotrope –
 - ↑ pΣ au niv du NAV → ↓ conduction A-V → Dromotrope –
- ↑ conso en O₂ du cœur



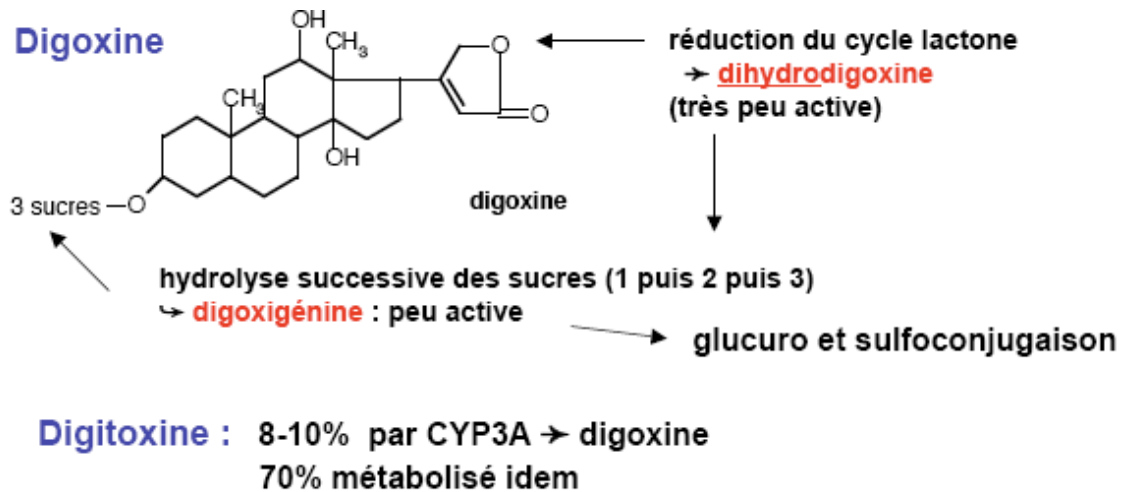
- **Effets extra-cardiaques :**
 - Effet digestif :
 - Action sur les fibres lisses digestive → diarrhées
 - Stimulation des centres du vomissement
 - Effet rénal :
 - Effet natriurétique à forte dose en IV
 - Baisse de la réabso du Na⁺ par la pompe Na/K du TCP et TCD
 - ↓ du SRAA
 - Léger effet vasoconstricteur artériels et veineux par action sur les CML

3 Pharmacocinétique

	Digoxine
Polarités (nb de gpts OH)	2
Solubilité	Hydro > Lipo
Absorption digestive	80%
Délai d'action	15-30min
Cmax	4-6h
Fixation aux protéines	20%
Vd	5L/kg
Métabolisation hépatique	10%
Élimination rénale inchangée	90% (!! IR)
Demie-vie	36h
Temps d'élimination totale	2-6j (= rapide)
Taux thérapeutiques normaux	0,5 – 2,5 ng/mL (=mg/L)

Glucoside	Deslanoside	digoxine	digitoxine
Polarité (nombre de groupements OH)	2	2	1
Solubilité	hydro. > lipo.	hydro. > lipo.	lipo.
Absorption digestive	inconstante faible	80%	≈ 100%
Fixation protéique	négligeable	25%	90%
Biotransformation	en digoxine	10%	80% (en digoxine)
Voie d'élimination	rein ++ (fèces)	rein ++ (fèces)	rein : 10% ; fèces: 90%
Délai d'action*	10 - 30 min	15 - 30 min	1/2 - 2 h
Pic d'action*	1 - 2 h	1 - 5 h	4 - 12 h
Temps de demi-vie plasmatique*	36 h	36 h	5 - 7 j
Temps d'élimination totale		2-6jours = élim rapide	18jours = élim lente
Taux thérapeutiques normaux		0,5 - 2.5ng/ml	15-30ng/ml

* Après injection d'une dose unique intraveineuse



4 Indications thérapeutiques :

- **Insuffisance cardiaque congestive à bas débit (car I+ et C-) :**
 - en asso avec un diurétique + IEC
 - Asso possible avec les beta-bloquant (bisoprolol, carvedilol, mais prudence car normalement CI ! → uniquement en service hospitalier spécialisé)
 - Indiqué, notamment si arythmie complète par FA.
 - Prévient les récives, mais ne réduit pas la mortalité cardiaque.
- **Trouble du rythme supraventriculaire (= auriculaire), par voie IV :**
 - FA
 - Flutter auriculaire
 - Mais efficacité < à l'amiodarone

5 Effets indésirables :

NB : Médicament à faible marge thérapeutique + demie vie longue

- **El généraux :**
 - Asthénie
 - Amaigrissement, anorexie
- **El cardiaques :**
 - Bradycardie
 - BAV

- Extrasystoles auriculaires, jonctionnelles, ventriculaires
 - Tachycardies
 - Fibrillation
 - **Troubles digestifs** : NVD, douleurs abdo (Signes précoces → annonciateur d'une intoxication)
 - **Troubles nerveux** :
 - Dyschromatopsie = modification de la vision des couleurs.
 - Névralgies,
 - Troubles psychiatriques (confusion, agitation, angoisse)
 - CMF
- El majorés si hypoK ou hypoMg

6 Surdosage → Cf Tox

- Complication courante, grave et parfois fatale (20% des cas), due à un index thérapeutique étroit + demi-vie longue → Accumulation !

✓ **IC** : dose létale = 5-10 fois la dose minimale efficace
 les 1ères manifestations toxiques : 2fs dose efficace

✓ **adulte sain** : dose toxique 2-5mg ;
 enfant = 10fs la dose théra

- **Mécanisme d'action** :

à doses toxiques :

① **effets directs sur le myocarde** : dérèglement de l'homéostasie

↓ **K intracellulaire**

↳ ↓ potentiel de membrane ⇒ ↓ conduction

↳ hyperkaliémie

↑ **Ca intracellulaire** : saturation

↳ courants calciques internes avec le RS



→ phénomènes de postdépolarisation

→ arythmies secondaires

② **action sur SNA** : ↑ tonus sympathique cardiaque

③ **stimulation directe du SNC (BHE)**:

- excitation corticale : troubles de la vue, troubles mentaux

- centres médullaires : area postrema → troubles digestifs

- **Facteurs de risque** :
 - sujet âgé,
 - IR,
 - homme,
 - antécédents BAV,

- hypokaliémie, hyperCa⁺⁺, ischémie
- médicaments associés: Ca²⁺ IV, quinidine, β+

→ L'intoxication peut être très progressive chez un sujet traité depuis longtemps et dont les fonctions d'épuration se sont peu à peu dégradées. Il est alors difficile de rattacher des signes peu nets à leur cause réelle.

Interruption du ttt au moindre doute et dosage des concentrations plasmatiques.

➤ Signes:

- **Effets centraux annonciateurs (dès la 1ere heure)**

- TGI: V (1^{er} signe: activation area postrema), N, anorexie, D
- Visuels : dyschromatopsie jaune /vert, photophobie, ↘ acuité visuelle,
- Neuropsychiatriques : CMF, malaise, confusion mentale, angoisse

- **Effets CV dès 6^{ème} h:**

- Altération relaxation par surcharge en Ca (B+)
- TDR par surcharge en Na⁺ :
 - Trouble de la conduction → bradycardie S, AV et V → tachy V
 - Trouble de l'automatisme surtt V → Extrasystole, réentrée
 - Décès dans 65% des cas par fibrillation Vr
- Risque d'hypokaliémie aggravante

➤ Thérapeutique :

- Épurateur : lavage gastrique (charbon peu efficace car pdt émetisant)
- Sympatomatique: *arrêter le médicament puis repos immédiat (au lit !)*
 - Correction hydro-electrolytiques :
 - KCl si hypokaliémie (NB : hypoK = facteur aggravant, hyperK = facteur de gravité)
 - Correction du Ca⁺⁺ et autres électrolytes
 - Correction des troubles cardiaque :
 - Atropine si bradycardie (CI des cathécolamines)
 - Phénytoïne si hyperexcitabilité ventriculaire (B-)
 - Lidocaïne si arythmie
 - Sonde d'entraînement en cas de BAV
- Antidote :
 - Ac anti-digitaliques (polyvalente) si intoxication massive
 - 80mg de F_{ab} pour 1mg digoxine) = DIGIFAB®, DIGIDOT®

3- spécifique: IMMUNOTHÉRAPIE par Ac spécifiques antidigitaliques

Digidot® flacon 40 mg en IV

seul antiarythmique + corrige hyperkaliémie ↓ décès



> production :

digitalique + albumine humaine → mouton → Ac → Fab
Fab/ Ac : Vd ↗, action + rapide, immunogénicité ↘, élimination rénale

> intérêt :

✓ Fab fixé sur la partie génine → digitalique inactif
1/2 vie du complexe immun 10-20h

✓ grande affinité :

libération du site sur la pompe
dissociation de la liaison avec les protéines plasmatiques

↪ gradient ➡ sortie des digitaliques de la cellule

> indications : pronostic vital en jeu

- fonction de la dose ingérée, âge, ATCD
- hyperK K > 5meq/l
- BAV sévère (<40/min)
- arythmies V

> posologie : 40mg neutralisent 0,6mg de digitaliques

estimation de la charge corporelle :

*ingestion massive :

✓ si dose connue : $Q \times biodispo.$

✓ si pas connue : 10 flacons

*surdosage:

$[concentration\ sérique \times Vd \times pds\ (Kg)] / 1000$

> efficacité : réversibilité des signes cliniques: 30 à 60 min de la kaliémie dans la 1^{ère} h

effets secondaires exceptionnels de type immunoallergiques (0,8%)

> Surveillance :

- ECG: ↘ FC, cupule ST, allongement de Période réfractaire, signes de surdosage,
- Biologique: K⁺, créatinine, bilan hépatique
- Réduire la posologie en cas: IR, (digoxine), IHC (digitoxine), cardiopathie grave, obésité (↘ Vd), hypothyroïdie (↘ FC) et hypoxie par insuffisance respiratoire et dans toutes les situations d'hypercalcémies
- Clinique

7 Intéraction médicamenteuses :

- Ca²⁺ intraveineux → ↑↑↑ [Ca⁺⁺]_{sg}
- Médicament hypokaliémiant :
 - Thiazidiques
 - Laxatifs stimulants
 - Amphotéricine B IV
 - AIS
 - Amiodarone
- Enzymes sensibles aux inductions (digoxine=inducteur) :
- Charbon actif (absorbe digitaliq)
- Amiodarone (interaction lors de l'éliminat° rénale→ ↓ clairance digoxine)
- Sultopride, Midodrine(BB), quinine : TdP
- Millepertuis = inducteur : sous-dosage

Médicaments	
Substances à action cardiaque, potentialisation des effets:	
β-stimulants Midodrine (C.I.) , β-bloquants Vérapamil, dilthiazem Sultopride (C.I.) , amiodarone, quinidine	
Substances modifiant l'équilibre H/ E: synergie ou antagonisme	

Diurétique, laxatifs stimulants, insuline, corticoïdes, ampho B etc.
Sels de calcium (IV) (C.I.) Sels de K ⁺ , EDTA sodique (chélateur du Ca ds les intox)
Substances modifiant la pharmacocinétique
Anti-acides, charbon activé, sucralfate et salazopyrine
Cholestyramine
Vérapamil, amiodarone
Inducteurs enz: (Phénobarbital et RMP), inhib (érythro, itraconazole)
Quinidine

8 Contre-indications :

- BAV de 2eme ou 3eme degré
- TV ou FV
- Hyperexcitabilité ventriculaire (extrasystole notamment)
- Syndrome de WPW
- Ca++ IV