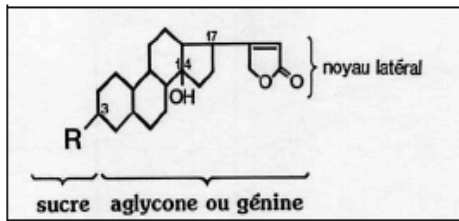


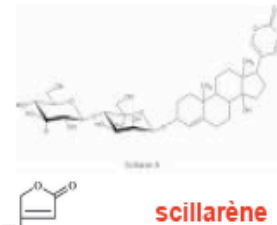
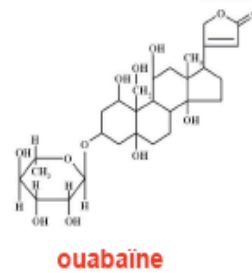
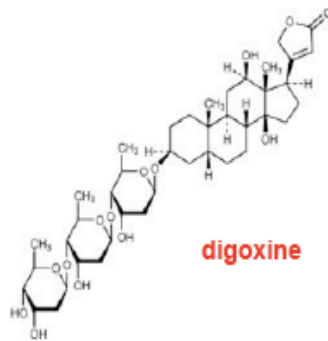
LES HÉTÉROSIDES CARDIOTONIQUES

- 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

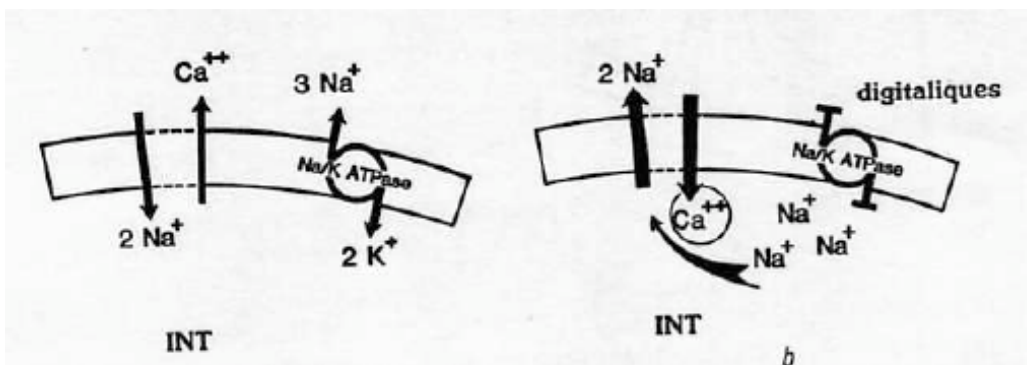


Hétéroside :
 ✓ fraction génine ou aglycone = activité
 ✓ fraction glucidique



2 Mécanisme d'action / pharmacologie

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



antiporteur Ca/Na
 repolarisation

inhibition du transport actif Na, K

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

Section 5 item 14

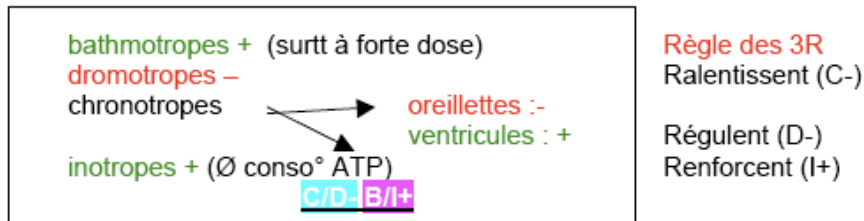
➤ Effets cardiaque :

- $[K^+]_{intrac} \downarrow \rightarrow [Na^+]_{intrac} \uparrow \rightarrow [Ca^{++}]_{intrac} \rightarrow$ **Inotrope +** (↑ force de contraction du coeur)
- 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 coeur



➤ Effets extra-cardiaques :

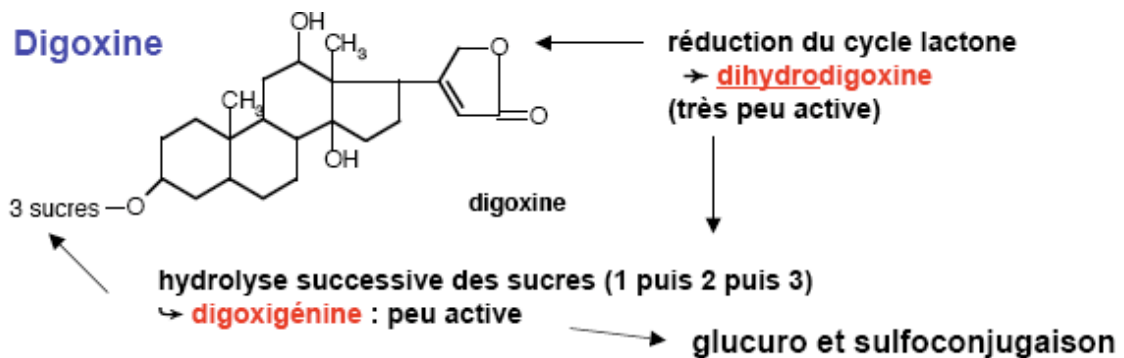
- Effet digestif :
 - Action sur les fibres lisses digestive → **diarrhées**
 - Stimulation des centres du **vomissement**
- Effet rénal :
 - Effet **natriurétique** à forte dose en IV
 - Baisse de la réabso du Na⁺ par la pompe Na/K du TCP et TCD
 - ↓ du SRAA
- Léger effet vasoconstricteur artériels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

3 Pharmacocinétique

	Digoxine
Polarités (nb de gpts OH)	2
Solubilité	Hydro > Lipo
Absorption digestive	80%
Délag 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



Digitoxine : 8-10% par CYP3A → digoxine
70% métabolisé idem

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

- **EI généraux** :
 - Asthénie
 - Amaigrissement, anorexie
- **EI 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

→ EI majorés si hypoK ou hypoMg

6 Surdosage → Cf Tox

- Complication courante, grave et parfois fatale (20% des cas), due à un index thérapeutique étroit + demie vie longue → Accumulation !
 - ✓ **IC** : dose létale = 5-10 fois la dose minimale efficace
 - les 1^{ères} 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

Section 5 item 14

➤ 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 Vt
- Risque d'hypokaliémie aggravante

➤ Thérapeutique :

- Épurateur : lavage gastrique (charbon peu efficace car pdt émétisant)
- 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®

Section 5 item 14

3- **spécifique: IMMUNOTHÉRAPIE** par Ac spécifiques antidigitaliqu
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 x biodispo.
- ✓ si pas connue : 10 flacons

*surdosage:

[concentration sérique x Vd x 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 Interaction médicamenteuses

1- **Ca²⁺ intraveineux** → ↑↑↑ [Ca⁺⁺]_{sg}

2- tt médicament **hypokaliémiant**

- Thiazidiques
- Laxatifs stimulants
- Amphotéricine B IV
- AIS
- Amiodarone

3-enzymes sensibles aux **inductions** (digoxine=inducteur) :

4-**charbon actif** (absorbe digitaliq)

5-**amiodarone** (interaction lors de l'éliminat° rénale→ ↓ clairance digoxine)

6-**Sultopride**, Midodrine(BB), quinine : **TdP**

7-**Millepertuis**=inducteur : **sous-dosage**

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

Section 5 item 14

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

8 Contre-indications

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