

**ENSEIGNEMENT COORDONNÉ**  
**– UE 5: Maladies cardiovasculaires –**

<b>Semaine</b> : n° (du 19/02/2018 au 23/02/2018) <b>Date</b> : 23/02/2018	<b>Heure</b> : de 10h 30 à 12h00	<b>Professeur</b> : Pr. Belarbi
<b>Binôme</b> : n°57	<b>Correcteur</b> : n°36	
<b>Remarques du professeur</b> : <ul style="list-style-type: none"><li>Aucunes</li></ul>		

**PLAN DU COURS**

- I. **Un peu d'histoire**
- II. **Propriétés pharmacologiques**
- III. **Spécialités**
- IV. **Pharmacocinétique de la digoxine**
  - 1) **Absorption**
  - 2) **Distribution**
  - 3) **Métabolisation**
  - 4) **Élimination**
  - 5) **Facteurs influençant la pharmacocinétique/dynamie**
  - 6) **Les interactions médicamenteuses avec les digitaliques**
- V. **Action sur le système cardiovasculaire**
- VI. **Effets indésirables de la digoxine**
- VII. **Indications de la digoxine**
- VIII. **Contre-indications**
- IX. **Interactions médicamenteuses**
- X. **Précaution d'emploi :**
- XI. **Le traitement de l'intoxication aux digitaliques**
  - 1) **Physiopathologie de l'intoxication**
  - 2) **Le traitement**
  - 3) **L'antidote**
  - 4) **La posologie**

## I. Un peu d'histoire

**1785 :** Le médecin et botaniste anglais, **William Withering** décrit l'efficacité et la toxicité de la substance active contenue dans les feuilles de digitale.

**1868 :** **Claude-Adolphe Nativelle** ( pharmacien et chimiste français ) isole la digoxine et la digitoxine. On isole le principe actif de la substance extraite des feuilles de digitale.

**1888 :** **Léon-Albert Arnaud** étudie des poisons à flèches de quelques Apocynacées et isole l'ouabaine de plantes du genre *Acokanthera*. On peut voir l'effet toxique des digitaliques à fortes doses.

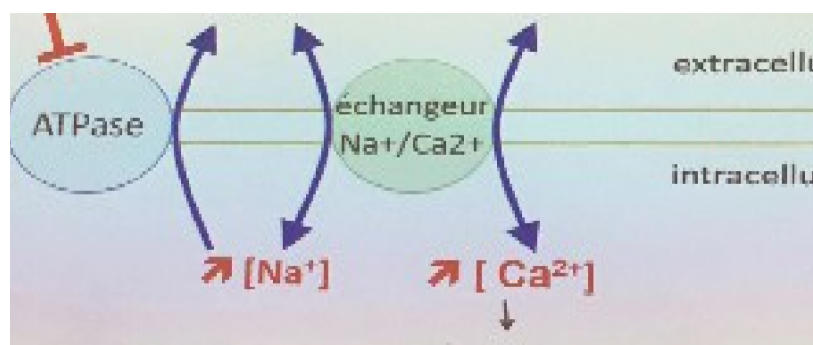
**1965 :** **Jens C Skou** (Prix Nobel de chimie 1997) démontre le mécanisme moléculaire par lequel ces hétérosides ( digoxine, digitoxine, ouabaine ) agissent. Et il montre que ces hétérosides se lient aux sous-unités alpha de l'ATPase  $\text{Na}^+/\text{K}^+$

## II. Propriétés pharmacologiques

### Mécanisme d'action :

- Les digitaliques sont des molécules cardiotoniques.
- Les digitaliques **inhibent la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase membranaires**. Aujourd'hui, la digoxine est le seul glucoside cardiotonique utilisé en thérapeutique.
- Cette inhibition de la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase membranaires **augmente la concentration intracellulaire de  $\text{Na}^+$** , et secondairement **par échange calcium-sodium il y a une augmentation de la concentration intracellulaire en calcium**.
- Cette augmentation du calcium intracellulaire est à l'origine de l'**effet inotrope positif de la digoxine**. Le calcium est important pour la contraction des cellules musculaires lisses cardiaques.

### Schéma :



La pompe ATPase normalement consomme de l'ATP, elle fait rentrer des ions potassiums et sortir des ions sodiums. Les digitaliques vont inhiber la pompe ATPase  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , cela va provoquer au niveau intracellulaire une augmentation des concentrations de  $\text{Na}^+$  et secondairement via l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  il va avoir une augmentation des ions  $\text{Ca}^{2+}$  donc il y a un effet inotrope positif.

### III. Spécialités

#### Formes pour administration per os

- DIGOXINE, cp 250 µg
- HEMIGOXINE, cp 125 µg  
→ 125 à 250 µg/jour en 1 prise
- DIDOXINE, soluté buvable : 60 mL à 5 µg / ml

#### Formes injectables

- DIGOXINE injectable, ampoule de 2mL = 500 µg  
1 à 2 ampoule en attaque, ½ à 1 ampoule en entretien
- **Attention : la posologie est à adapter à chaque individu et en cas d'insuffisance rénale, sujets âgés, cardiopathie évoluée, hypercalcémie, obésité, hypothyroïdie...**
- C'est un médicament **à fenêtre thérapeutique étroite.**
- **La dose est ajustée selon le dosage de la digoxine dans le sang ( digoxinémie )** vers la fin de la première semaine de traitement et au moins 8h après la dernière prise.

### IV. Pharmacocinétique de la digoxine

#### 1) Absorption :

Il y a une bonne absorption digestive à 70%

#### 2) Distribution :

La molécule se lie à 20% aux protéines plasmatiques et il y a une forte liaison tissulaire.

#### 3) Métabolisme :

Il y a une faible bio-transformation hépatique.

#### 4) Élimination

Élimination à 90% par voie urinaire, qui est complète en 2 à 6 jours.

La demi vie est en moyenne de **39 heures** mais elle va varier selon les individus, la fonction rénale. L'état d'équilibre est atteint après 6 jours.

**Taux plasmatiques thérapeutiques : 0,9 à 2 ng / ml**

**Surdosage si > ou = 2 ng / ml**

#### 5) Facteurs influençant la pharmacocinétique/dynamie :

- Insuffisance rénale, **personnes âgées ( ATTENTION )+++**
- L'hypokaliémie qui permet la phase de repolarisation

- **L'hypomagnésiémie** qui intervient dans la contraction des cellules musculaires lisses et donc du myocarde
- **L'hypercalcémie** qui est très importante car les digitaliques (= la digoxine ) va augmenter la calcémie intra-cellulaire.  
→ Cela va **augmenter la sensibilité du myocarde aux digitaliques et augmenter les troubles du rythme ventriculaire** car l'hypokaliémie va ralentir la repolarisation, l'hypomagnésiémie va jouer sur la contraction. Avec l'hypercalcémie, il y aura plus de calcium à l'intérieure des cellules et les digitaliques vont encore agir pour augmenter le calcium dans la cellule.

#### 6) Les interactions médicamenteuses avec les digitaliques :

- Les médicaments qui provoquent une **diminution de l'absorption digestive** : hypokaliémiantes et antiacides
- Les médicaments qui **augmentent la toxicité cardiaque favorisant l'hyperexcitabilité ventriculaire** : sels de calcium, bêta-stimulants, hypokaliémiantes ( diurétiques et laxatifs )

### V. Action sur le système cardiovasculaire :

- **Inotrope positif** : augmentation de la force et de la vitesse de contraction
- **Chronotrope négatifs** : ralentissement de la fréquence cardiaque car les digitaliques augmentent le tonus vagal du parasympathique et diminuent le tonus sympathique
- **Dromotrope négatif** : notamment la conduction auriculo-ventriculaire.
- **Bathmotrope positif** : augmentation de l'automatisme cardiaque, augmentation de la pente de dépolarisation diastolique ; Il y a un risque d'apparition de foyers d'automatisme ectopiques.  
→ Cet effet bathmotrope positif explique **l'effet pro-arythmogène en cas de surdosage**.

### VI. Effets indésirables de la digoxine :

- dysfonction sinusale
- bloc auriculo-ventriculaire
- troubles du rythme ventriculaire
- allergie cutanée ( elle est rare )

#### Si il y a un surdosage ( digoxinémie > ou = 2 ng/ml ):+++

- **troubles digestifs** avec nausées, vomissements, diarrhées
- **troubles neurosensoriels** avec des vertiges, céphalées et une vision colorée en jaune
- **troubles neuro-psychiques** avec des convulsions, hallucinations et psychose
- **troubles de la conduction et de l'excitabilité cardiaque** avec la bradycardie car il y a l'effet chronotrope négatif lié a la stimulation du nerf vague, bloc sino ou auriculo-ventriculaire dromotrope négatif et une arythmie ventriculaire.

→ il faut connaître ces troubles car il y a un risque vital pour le patient !

## VII. Indications de la digoxine :

- **Troubles du rythme supraventriculaire** avec fibrillation auriculaire, flutter.
- **Insuffisance cardiaque**, car il y a une augmentation de la contractilité surtout en cas de fibrillation auriculaire associée car il va avoir un effet chronotrope positif.

## VIII. Contre-indications :

- Bloc auriculo-ventriculaire du 2e ou 3e degré ( non appareillé )
- Dysfonction sinusale
- hyperexcitabilité ventriculaire
- Syndrome de Wolff-Parkinson-White
- Infarctus du myocarde ( Le médicament est davantage utilisé en cas d'insuffisance cardiaque et NON en cas d'infarctus du myocarde car la digoxine augmente la contractilité et la consommation en oxygène du cœur )
- Hypokaliémie car augmente la sensibilité du myocarde au digitalique puisqu'il y a un retard de la repolarisation
- Hypercalcémie car augmente la sensibilité du myocarde au digitalique et donc augmente les troubles du rythme ventriculaires liés aux digitaliques ( Par exemple, une injection de calcium chez un patient sous digitalique pourra provoquer des troubles du rythme très grave )

## IX. Interactions médicamenteuses

- **Le calcium** en IV est contre-indiqué.
- **Amiodarone, bêtabloquants, inhibiteurs calciques bradycardisants ( Verapamil, diltiazem ) et la quinidine** → risque de bradycardie importante et de troubles de conduction
- **Attention avec les médicaments hypocalcémiants** : corticostéroïdes, diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse qui diminuent la kaliémie → augmentation de la cardiotoxicité de la digoxine

## X. Précaution d'emploi :

**Avant prescription** : toujours analyser l'ionogramme ( kaliémie, créatinémie ) et la fonction rénale. On vérifie que le patient n'a pas d'hypokaliémie ou une fonction rénale altérée car l'élimination de la digoxine est essentiellement rénale.

On réduit la posologie en cas d'insuffisance rénale, chez les sujets âgés, et en cas d'hypothyroïdie

### Surveillance régulière :

- de l'ECG pour vérifier qu'il n'y a pas de troubles du rythme,
- la fonction rénale,

- la kaliémie ( surtout si le sujet a plusieurs pathologies avec une prescription de diurétiques),
- le dosage de la digoxine dans le plasma. Il y a une bonne corrélation des concentrations plasmatiques, tissulaires et myocardiques.

### Il faut connaître les signes de surdosage de la digoxine

Les signes d'imprégnation digitalique sur l'ECG : *ralentissement de la fréquence cardiaque (environ 70 battements par minute), discret allongement de l'intervalle PR, aplatissement de l'onde T, cupule digitalique (segment ST).*

## XI. Le traitement de l'intoxication aux digitaliques

### 1) Physiopathologie de l'intoxication :

On **inhibe le fonctionnement de la pompe qui fait passer les ions potassium** ( pompe ATPase membranaire ).

Les ions potassium reste en dehors de la cellule. On aura une **hyperkaliémie extracellulaire qui traduit la déplétion potassique intracellulaire**. Quand on mesure l'hyperkaliémie extra cellulaire cela ne veut pas forcément dire qu'on a une hyperkaliémie à l'intérieure des cellules. L'hypercalcémie est lié à l'inhibition de la pompe ATPase Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> donc les ions restent en dehors de la cellule, on a une hyperkaliémie extracellulaire mais par contre on a une déplétion potassique intracellulaire ( c'est pour ça que la toxicité est majoré par les hypokaliémiant ). La pompe normalement fait rentrer le potassium de l'extérieur de la cellule vers l'intérieur de la cellule.

Il y aura des **anomalies électrocardiographiques**.

### 2) Le traitement

- Confirmation par **dosage plasmatique** (si on a les signes de surdosage on va demander un dosage pour confirmer mais cela ne doit pas retarder le traitement car c'est une situation d'urgence)
- **Arrêt de digitaliques** si on suspecte un surdosage.
- **Charbon activé ( CARBOMIX ou TOXICARB ) si intoxication aiguë** :  
pour réduire l'absorption du toxique et celle des métabolites excrétés dans la bile : 50 g ( 1g/kg chez l'enfant ) puis 25g (0.5g/kg chez l'enfant) toutes les 4 à 6h pendant 24 à 48h.
- Prise en charge des déséquilibres électrolytiques :
  - **corriger l'hypokaliémie en administrant des ions potassiums.**
  - **l'hyperkaliémie doit être respectée**, il ne faut pas diminuer les concentration en potassium.
  - corriger l'hypercalcémie
- **Si bradycardie : atropine** (parasymphatique) 1 mg IV, à renouveler si besoin.

### 3) L'antidote

L'antidote est le **DIGIFAB ( anticorps antidigitaliques )**

- Flacon de 40mg ( à diluer dans 4ml d'eau ppi ) il faut utiliser la solution préparé dans les 4h

- Perfusion de l'antidote par voie IV à travers un filtre de 0.22 µlitres ( pour éviter tout anticorps non dissous à être injecté par voie IV ) Le délai d'action est de 30min. Liste 1 réservé aux hôpitaux.

Le fragment Fab d'anticorps anti-digitaliques a une affinité pour la digoxine qui est plus élevée que l'affinité entre la digoxine et ces récepteurs. Elle va être capable de déplacer la digoxine des récepteurs et donc d'empêcher l'action de la digoxine et favoriser son élimination avec les Fab.

40mg d'Ac va venir lier 0.5mg de digoxine.

**Contre-indication** : allergie aux globulines de mouton car ces anticorps sont obtenu chez le mouton.

L'amélioration clinique apparaît dans les 30 minutes suivant l'administration des Fab.

#### 4) La posologie

##### **QUANTITÉ DE DIGOXINE INGÉRÉE EST INCONNUE ( ADULTE OU ENFANT > 20 KG )**

- la dose peut varier de ½ flacon jusque 20 flacons ( en cas d'intoxication potentiellement mortelle ) en monitorant toujours le patient, en administrant si besoin de l'atropine, en corrigeant l'hypercalcémie et l'hypokaliémie

##### **SI LA DOSE INGÉRÉE EST CONNUE ( ADULTE OU ENFANT > 20KG ) :**

- nombre de flacon = quantité de digoxine ingéré (mg) x 1.6

##### **ALTERNATIVE POUR LES ENFANTS < 20KG LORSQUE LA CONCENTRATION SÉRIQUE EN DIGOXINE EST INCONNUE :**

- un flacon de DigiFab est généralement suffisant pour une neutralisation complète

##### **DIGOXINÉMIE CONNUE :**

- le nombre de flacon = (quantité sérique de digoxine ( ng/ml ) x le poids ( kg ) du patient ) / 100