

Digitaliques

Les digitaliques ou glucosides cardiotoniques sont des médicaments tonicardiaques ou agents inotropes utilisés depuis très longtemps dans le traitement de certaines des maladies du cœur. D'abord employés pour leurs propriétés diurétiques, aujourd'hui, ils sont prescrits au cours de l'insuffisance cardiaque congestive à bas débit et des troubles du rythme supraventriculaires (fibrillation auriculaire ou flutter auriculaire). Leurs principales propriétés sont :

- une action inotrope positive, conduisant à une augmentation du débit cardiaque par augmentation de la force contractile du myocarde ;
- une action chronotrope négative (bradycardie) avec diminution de la fréquence cardiaque chez l'insuffisant cardiaque.

Leur action globale répond donc à la règle des « 3 R » : ils ralentissent, renforcent et régularisent les battements d'un cœur pathologique.

Cette action s'exerce par inhibition de l'activité ATP-asiq membrane Na/K dépendante, plus connue sous le nom de pompe à sodium. Cette inhibition conduit à une augmentation de la concentration intracellulaire de sodium, ce qui active l'échange sodium-calcium et augmente indirectement le calcium intracellulaire.

L'inconvénient majeur des digitaliques est leur index thérapeutique étroit, car le risque toxique apparaît dès 4 nmol/l (3 µg/l) pour la digoxine. Les principaux effets toxiques des digitaliques incluent des effets cardiaques qui peuvent apparaître à des concentrations relativement faibles (augmentation de l'automatisme ventriculaire et perturbations du rythme) et, à plus fortes concentrations, des effets extra-cardiaques comprenant des signes gastrointestinaux (anorexie, nausées, vomissements), neurologiques (vertiges, céphalées, vision colorée en jaune) et parfois endocriniens.

Les divers glucosides cardiotoniques forment un groupe homogène en raison de leur origine uniquement végé-

tale, de la similitude de leur structure chimique hétérosidique (composée d'une génine et d'une partie osidique) et enfin d'une action pharmacodynamique qualitativement identique.

Les principales molécules historiquement utilisées en thérapeutique et pour lesquelles l'intérêt du dosage plasmatique est bien établi sont la digoxine et la digitoxine.

Le tableau 4 dresse leurs principales caractéristiques pharmacocinétiques.

La digitoxine n'est plus commercialisée en France et en Suisse depuis 2004.

De nombreuses causes de modifications de la pharmacocinétique et des effets pharmacologiques des digitaliques participent à la nécessité du suivi plasmatique de la digoxinémie :

- les malabsorptions intestinales, y compris celles provoquées par certains traitements (laxatifs, pansements gastriques, cholestyramine, néomycine) diminuent la biodisponibilité des digitaliques ;
- l'insuffisance rénale allonge la demi-vie de la digoxine fortement éliminée dans les urines. Il en est de même lors d'un traitement associé à la spironolactone, qui réduit son élimination tubulaire ;
- l'insuffisance hépatocellulaire entraîne une augmentation de la demi-vie plasmatique de la digitoxine à fort métabolisme hépatique, alors qu'un traitement prolongé par des inducteurs enzymatiques (phénobarbital, phénytoïne, rifampicine) abaisse les valeurs plasmatiques ;
- l'hypokaliémie et l'hypercalcémie potentialisent les effets des glucosides cardiotoniques. Ainsi, l'insuline, les laxatifs, les diurétiques, les corticoïdes et les perfusions glucosées qui diminuent la kaliémie accroissent les effets des digitaliques ;
- les troubles de la fonction thyroïdienne : les hyperthyroïdiens sont plus résistants aux digitaliques alors que les myxœdémateux y sont plus sensibles ;
- une potentialisation des effets pharmacologiques des digitaliques a été soulignée lors de leur association

Tableau 4. Principales caractéristiques pharmacocinétiques des digitaliques

Dénomination commune et commerciale	Absorption digestive	Liposolubilité	Demi-vie	Liaisons aux protéines plasmatiques	Inactivation hépatique	Élimination rénale
Digoxine Digoxine® Hemigoxine®	70 %	Faible	39 heures	20 %	Faible (10 %)	Rapide (90 %) et complète en 2 à 6 jours
Digitoxine Digitaline®	100 %	Forte	161 heures	95 %	Forte (90 %) mais élimination lente en 18 jours	Faible (10 %)

avec la quinidine, le vérapamil, la nifédipine et l'amiodarone. Ainsi les concentrations de digoxine peuvent-elles être multipliées par 2,5 lorsqu'un traitement à doses thérapeutiques de quinidine est administré ;

- enfin, l'âge, aux deux extrêmes de la vie, a une importance essentielle concernant l'effet des digitaliques. Ainsi, les enfants en dessous de 2 ans seraient moins sensibles aux glucosides cardiotoniques que les adultes. À l'inverse, les personnes âgées le sont davantage. Cette dernière constatation est liée à plusieurs facteurs isolés ou concomitants : plus grande sensibilité des récepteurs myocardiques, hypokaliémie associée, réduction de la masse musculaire et du volume de distribution des digitaliques et enfin altération de la fonction rénale.

La multitude et la variabilité des facteurs pouvant influencer la pharmacologie des digitaliques d'une part, et l'existence d'une bonne relation entre la concentration plasmatique et l'effet thérapeutique d'autre part mettent en valeur l'importance du suivi thérapeutique de ces derniers par le dosage plasmatique. Les indications de ce dosage sont donc multiples :

- surveillance des cas à risque élevé de réponse perturbée (insuffisance rénale, malabsorption, associations médicamenteuses...);
- recherche d'une éventuelle non-observance ;
- diagnostic d'une intoxication.

Les méthodes immunologiques pour la détermination de ces molécules ont permis le développement du suivi thérapeutique. De très nombreuses méthodes existent. Elles diffèrent entre elles principalement par le type de marquage et donc le signal détecté : techniques radio-immunologiques à l'iode 125, supplantées par les techniques non isotopiques : immunoenzymatiques en phase homogène (EMIT) ou immunofluoropolarimétriques à la fluorescéine (FPIA) ou plus récemment techniques CEDIA (*Cloned Enzyme Donor Immunoassay*).

Quelle que soit la méthode utilisée, elle implique d'une part des procédures strictes dans leur application et

d'autre part la connaissance de leurs limites respectives. La spécificité des anticorps utilisés est très liée au résidu génine de la molécule, alors que le rôle de la copule glucidique est très réduit. En effet, la génine possède les principaux sites d'interaction avec les immunoglobulines.

La digoxine est en France le seul digitalique encore commercialisé et utilisé en thérapeutique. Le plateau plasmatique est atteint en 6 jours et le prélèvement effectué juste avant une nouvelle prise thérapeutique ou 12 heures après la dernière prise doit donner un résultat du dosage compris entre 0,65 et 2,6 nmol/l (0,5 à 2 µg/l).

L'interprétation des résultats doit tenir compte d'un certain nombre de facteurs d'ordre méthodologique comme les facteurs endogènes à réactivité digoxinique (« digoxin-like ») : des substances réagissant avec les anticorps anti-digoxine ont été détectées principalement chez les insuffisants rénaux, les insuffisants hépatiques, les femmes enceintes au 3^e trimestre de grossesse ainsi que chez les nouveau-nés. Ces facteurs endogènes entraînent l'apparition de taux quantifiables chez des sujets non traités ou une fausse élévation du résultat chez les sujets traités. Il est à noter qu'une augmentation de la durée et de la température d'incubation des méthodes radioimmunologiques, ainsi qu'une phase d'extraction préalable (extraction sur microcolonne en gel de silice, ultrafiltration, précipitation « douce » des protéines plasmatiques) pour les méthodes immunoenzymologiques permettent de réduire sensiblement l'interférence de ces facteurs « digoxin-like ».

L'administration d'anticorps anti-digitaliques spécifiques ou fragments Fab au cours de certaines intoxications aiguës permet d'éliminer la digoxine sous forme de complexes inactifs par voie urinaire, mais rend inadaptés les dosages immunologiques de la digoxine.



- Gelu M, Caron J, Libersa C.
Substances inotropes positives (digitoxine et digoxine). Principes et règles d'utilisation.
Rev Prat 1999 ; 49 : 1017-1023.
- Houin G, Royer-Morrot MJ, Lacarelle B.
Suivi thérapeutique des digitaliques.
In : Marquet P.
Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments.
Paris : Elsevier, 2004 ; pp. 323-330.