

5

PHARMACOLOGIE

DES CONCEPTS FONDAMENTAUX AUX APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Publié sous la direction de

Michel Schorderet
Professeur-associé
Ecole de Pharmacie (Lausanne)
Privat-docent, Maître d'enseignement et de recherche
Département de Pharmacologie
Centre médical universitaire (Genève)

Editions FRISON-ROCHE
18, rue Dauphine
75006 PARIS

Editions SLATKINE
Case postale 765
1211 GENÈVE 3

1989

accumuler et relarguer le calcium dans des conditions compatibles avec une régulation physiologique.

Le réticulum sarcoplasmique présente une affinité plus grande pour le calcium que celle des mitochondries. Il est vraisemblable qu'il joue un rôle plus important dans les régulations rapides. Toutefois, la capacité d'accumulation des mitochondries étant plus grande, leur rôle pourrait être important dans les régulations au long cours. Il convient de signaler ici qu'une accumulation exagérée de calcium dans les mitochondries a lieu à l'occasion de phénomènes anoxiques; elle entraîne une altération progressive de leur fonction et de leur structure. La constance de la concentration intracellulaire du Ca^{2+} n'est possible que parce que l'efflux de calcium corrige l'influx. Ceci ne peut être assuré que par une expulsion du calcium cellulaire par un ou des mécanismes aptes à surmonter le gradient de potentiel électrochimique évoqué plus haut. Deux types de mécanismes peuvent intervenir: une pompe à calcium qui expulse activement le cation aux dépens de l'hydrolyse d'ATP et un mouvement de Ca^{2+} couplé à un mouvement de Na^+ . Dans la plupart des cellules, la pompe à calcium ATP-dépendante opère plus efficacement en présence de la *calmoduline* qui augmente l'affinité de la pompe pour le calcium.

Il existe une différence essentielle dans les mécanismes d'extrusion du calcium dans le cœur et les muscles lisses. Dans le cœur, l'échange $Na^+ - Ca^{2+}$ est plus important que le transport ATP-dépendant, alors que la situation inverse est rencontrée dans le muscle lisse. Lors du potentiel d'action cardiaque, la dépolarisation de la membrane produit une augmentation de sa perméabilité au calcium qui entre dans la cellule en fonction du gradient électrochimique et à l'intervention de l'échange $Na^+ - Ca^{2+}$ électrogène. La quantité de calcium qui entre pendant le plateau du potentiel d'action n'est pas suffisante pour produire la contraction du cœur. Un mécanisme d'amplification est assuré par la libération du calcium à partir du réticulum sarcoplasmique induit par le calcium lui-même (section 1). Le retour aux conditions de repos est assuré par les mécanismes décrits plus haut, notamment par le recaptage du calcium dans le réticulum sarcoplasmique qui peut être activé par l'AMPc (section 1).

Dans le cas du muscle lisse, la contraction peut être produite par la dépolarisation ou par l'activation des récepteurs qui ne s'accompagne pas de dépolarisation. L'origine du calcium activateur a été établie initialement par l'étude des contractions évoquées par divers agents dans les milieux normaux ou des milieux dépourvus de calcium. Ainsi, d'abord, la dépolarisation au KCl isotonique produit une augmentation de la perméabilité membranaire du calcium. Le muscle vasculaire relâché dans la solution dépolarisante dépourvue de calcium répond par une contraction à l'addition de calcium dans le milieu extérieur. Cependant, le muscle lisse vasculaire immergé dans un milieu dépourvu de calcium répond encore à l'adrénaline quand la dépolarisation au KCl ne peut plus l'activer. Ces premiers travaux indiquent que la réponse contractile aux *catécholamines* résulte de la mobilisation de deux sources de calcium, une intracellulaire et l'autre extracellulaire. Cette conclusion a été confirmée par la mesure des mouvements de calcium résultant de la stimulation des récepteurs adrénériques montrant comment la *noradrénaline* stimule l'influx de calcium dans la cellule et la libération du calcium intracellulaire. Très récemment, on a montré que les agonistes adrénériques α_2 (*clonidine* et *oxymétazoline*) stimulent une contraction qui dépend uniquement du calcium extracellulaire (cf. section 4.2, ch. 4).

Afin de mieux décrire les changements de perméabilité au calcium, il est actuellement habituel, par extension de la théorie de Hodgkin et Huxley, de considérer qu'ils consistent en

l'ouverture de canaux calcium membranaires, canaux opérés par des variations du potentiel de la membrane (VOC) ou l'activation des récepteurs membranaires (ROC). On a, à ce jour, identifié trois types VOC de canaux calcium (L, N, T). Il est vraisemblable que les canaux calcium présentent des spécificités tissulaires, ce qui renforce notamment la différence entre les mécanismes d'activation du cœur et des vaisseaux.

b) Les inhibiteurs de l'entrée de calcium: définition

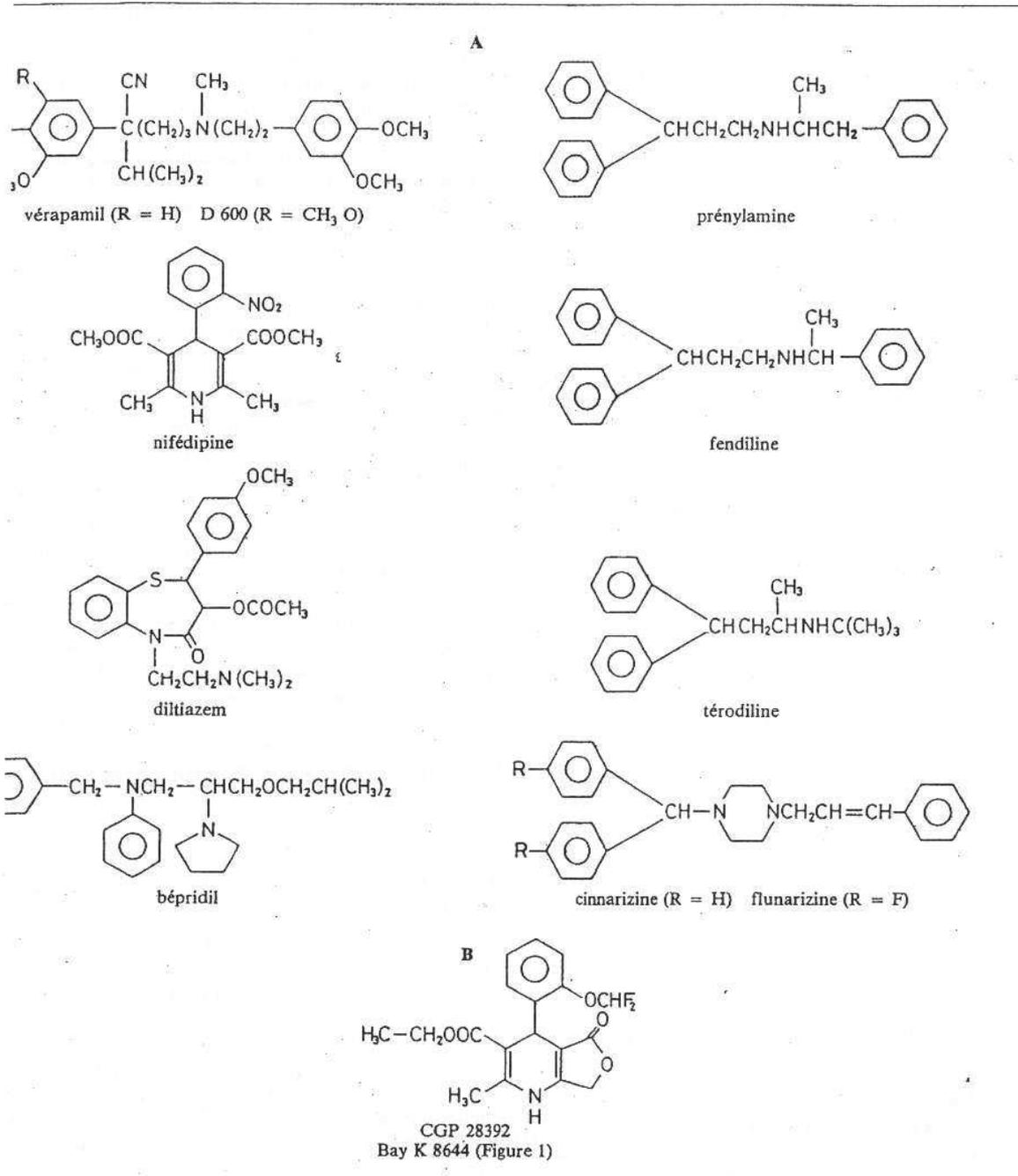
Dès 1965, des travaux ont été menés par T. Godfraind afin de rechercher les mécanismes par lesquels certaines substances médicamenteuses inhibent la réponse contractile à plusieurs agents vasoactifs. L'hypothèse proposée était que la perméabilité de la membrane au calcium pourrait être inhibée par ces agents pharmacologiques, ce qui constituerait le mécanisme commun sur lequel agiraient des antagonistes polyvalents. La technique expérimentale la plus simple, permettant de montrer qu'un agent pharmacologique est à même d'inhiber l'entrée du calcium, consiste à préincuber un muscle lisse dans une solution physiologique dépourvue de calcium, de le dépotariser dans une solution riche en KCl et d'augmenter graduellement la concentration de calcium dans la solution de perfusion. Ceci provoque une augmentation de tension du muscle dont la grandeur évolue jusqu'à un maximum en fonction de la concentration de calcium. Lorsque ce protocole est répété en présence d'une substance supposée inhiber l'entrée de calcium ainsi que cela fut réalisé pour la première fois avec la *cinnarizine*, les réponses contractiles sont inhibées d'une manière dose-dépendante. Un concept semblable a été appliqué pour décrire l'action du *vérapamil* sur le cœur. Le *vérapamil* a été d'abord considéré comme un β -bloquant, mais son action est plus complexe puisqu'il exerce une action inhibitrice sur le couplage excitation-contraction. Sur le muscle papillaire, le *vérapamil* abolit la contraction en ne modifiant guère le potentiel d'action. Cette observation a amené Fleckenstein à considérer le *vérapamil* comme un antagoniste du calcium.

Au cours de ces dernières années, l'ambiguïté du terme antagoniste du calcium lui a fait préférer la dénomination inhibiteur de l'entrée de calcium, *anticalcique* (*calcium entry blocker*) ou *bloquant des canaux calcium*. Un inhibiteur de l'entrée du calcium peut être défini comme une substance qui agit au niveau de la membrane cellulaire pour y bloquer l'augmentation de la perméabilité membranaire au calcium, due à la dépolarisation ou à l'activation des récepteurs. L'action d'une telle substance sur la contraction ne peut résulter ni d'une modification de la libération du calcium, ni d'une interaction avec les mécanismes cellulaires d'extrusion du calcium.

L'ensemble des observations actuellement disponibles permet donc de conclure que la variation de sensibilité d'un organe à un inhibiteur de l'entrée de calcium dépend d'une part de la proportion relative du calcium intra- et extracellulaire mobilisé pour la contraction et, d'autre part, de l'affinité des canaux calcium pour l'inhibiteur considéré. Le premier facteur détermine le pourcentage de réponse sensible et le second la concentration active. Ainsi que nous le reverrons encore plus loin, une petite modification de structure de certains antagonistes du calcium en inverse les effets: d'antagonistes, ils deviennent agonistes. Pour cette raison, la terminologie «modulateurs du calcium» a été proposée pour décrire

* L pour *late* (inactivation retardée); T pour *transient* (transitoire); N pour *narrow* (ni lent, ni transitoire). Seuls les deux premiers se trouvent au niveau cardiaque.

Figure 4. Structures chimiques (DCI) de bloqueurs de l'entrée de calcium (A) et d'agonistes du calcium (B)



de ces molécules appartenant à des familles chimiques (Figure 4 et Tableau 7).

ion des canaux calcium

des propriétés des canaux calcium peut être réalisées techniques: mesure de la contraction musculaire différentes conditions de contrôle pharmacologique; des courants ioniques par les techniques électriques, caractérisation des sites de liaison des ligands radioactifs, étude des propriétés isolé à l'aide de la méthode du «patch-clamp». Cette technique particulièrement performante permet

d'enregistrer au niveau d'une seule cellule l'activité électrique d'une portion membranaire minuscule («patch») ne comportant qu'un seul canal calcium. On constate que la dépolarisation de la membrane produit des salves d'ouverture et de fermeture du canal. Ces salves sont séparées par des intervalles de fermeture plus ou moins prolongés, ceci constitue le «mode 1» de fonctionnement. Très rarement, on observe des phases d'ouverture de longue durée («mode 2»). Parfois encore, le canal ne s'ouvre pas du tout lors de la dépolarisation («mode 0»). On considère que le «mode 0» correspond à l'état inactivé du canal calcium, sa fréquence d'apparition augmentant avec la durée de la dépolarisation. Dans les cellules cardiaques (mais pas dans les cellules musculaires lisses), les agonistes β -adrénergiques augmentent l'intensité du cou-

Tableau 7: Classification des modulateurs du calcium¹

<p>A. INHIBITEURS (ANTAGONISTES DU CALCIUM)</p> <p>1. Agents actifs à la membrane plasmique</p> <p>1.1. Inhibiteurs de l'entrée du calcium</p> <p>Groupe I: Bloqueurs sélectifs</p> <p>Sous-groupe I.A.: agissant sur le canal calcium lent du myocarde (<i>voltage-clamp</i>)</p> <p><i>Phénylalkylamines:</i> vérapamil, anipamil, gallopamil (D 600), dévapamil (D 888), falipamil (AQ-A-39), tiapamil</p> <p><i>Dihydropyridines:</i> nifédipine, amlodipine, dazodipine (PY 108-068), félo-dipine, isrodipine (PN 200-110), nicardipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, ryosidine</p> <p><i>Benzothiazépines:</i> diltiazem</p> <p>Sous-groupe I.B.: n'agissant pas sur le canal calcium lent du myocarde (<i>voltage-clamp</i>)</p> <p><i>Diphenylpipérazines:</i> cinnarizine, flunarizine</p> <p>Groupe II: Bloqueurs non sélectifs</p> <p>Sous-groupe II.A.: agissant à des concentrations voisines sur les canaux sodium rapides bencyclane, bépridil, caroverine, étafénone, fendiline, lidoflazine, perhexiline, prénylamine, térodiline, tiapamil</p> <p>Sous-groupe II.B.: agents ayant un site d'action primaire différent du canal calcium anesthésiques locaux, barbituriques, diazépam, lopéramide, phénytoïne, phénoxybenzamine, phénothiazines, pimozide, propranolol, réserpine...</p> <p>1.2. Inhibiteurs de l'échange sodium-calcium amiloride et dérivés</p> <p>2. Agents actifs dans la cellule</p> <p>2.1. Actifs sur le réticulum sarcoplasmique dantrolène, TMB-8</p> <p>2.2. Actifs sur les mitochondries rouge de ruthénium</p> <p>2.3. Antagonistes de la calmoduline phénothiazines: trifluopérazine, chlorpromazine dérivés du naphthalène: W-7 anesthésiques locaux: dibucaïne antagonistes de la dopamine: pimozide, halopéridol calmidazolium (R-24571)</p> <p>B. FACILITATEURS</p> <p>1. Agents actifs à la membrane plasmique</p> <p>Agonistes du calcium <i>Dihydropyridines:</i> BAY K 8644, CGP 28392, YC 170</p> <p>2. Agents actifs sur le réticulum sarcoplasmique inositol 1,4,5-triphosphate (IP₃) ☒ caféine</p> <p>3. Ionophores A 23187, ionomycine</p>

¹ D'après Godfraind T. *et al.*, 1986.

rant entrant de Ca²⁺ en accroissant la probabilité d'ouverture des canaux. Cette action résulterait de la phosphorylation dépendante de l'AMPC d'un site du canal. La technique du *patch-clamp* a permis l'identification de plusieurs types de canaux calcium voltage-dépendants. Dans les **cellules cardiaques**, on décrit un canal de **type L** et un canal de **type T**. Ce

dernier s'ouvre à des potentiels imposés plus négatifs et s'active plus rapidement que le canal L. De plus, sa conductance est nettement moindre que celle du canal L. Dans les **cellules nerveuses**, on trouve un troisième type de canal appelé **N** et les propriétés sont intermédiaires entre celles des canaux L et T des cellules cardiaques. Les **cellules musculaires lisses** possèderaient également deux types de canaux voltage-dépendants apparentés, les canaux L et T des cellules cardiaques. Les **antagonistes du calcium** utilisés en thérapeutique **interagissent uniquement avec les canaux de type L**. Ils diminuent la probabilité d'ouverture de ces canaux en favorisant le «mode 0». Certaines **dihydropyridines** exercent un effet opposé, elles augmentent la probabilité d'ouverture des canaux L en favorisant le «mode 2». Ces agents dénommés **agonistes du calcium** exercent des effets inotropes positifs et vasoconstricteurs.

La sensibilité des canaux L aux inhibiteurs de l'entrée du calcium dépend du potentiel de membrane et de la nature physico-chimique de l'inhibiteur. Ainsi, des substances comme le *diltiazem* et le *vérapamil* qui sont ionisées au pH physiologique extracellulaire voient leur action s'accroître avec la fréquence d'excitation parce que dans ces conditions elles sont à même de diffuser au travers du canal calcium ouvert par la dépolarisation. Ceci oppose ce groupe à celui des *dihydropyridines* qui sont plus lipophiles et ne sont pas ionisées au pH physiologique et peuvent diffuser dans les membranes. Il apparaît toutefois que l'effet de certaines *dihydropyridines* s'accroît avec la durée de la dépolarisation, ceci parce que dans ces conditions, on favorise le «mode 0» du canal, c'est-à-dire sa forme inactivée. Ces *dihydropyridines* se lient préférentiellement à la forme inactivée du canal empêchant sa réactivation et, de ce fait, sont donc plus actives lors de stimulations dépolarisantes de longue durée tel qu'on les rencontre, par exemple, dans des états d'ischémie.

Les **antagonistes du calcium** montrent une **sélectivité tissulaire** qui est la base de leur **spécificité thérapeutique** (cf. section 5, ch. 1 pour la définition de ces termes).

d) Applications thérapeutiques des inhibiteurs de l'entrée de calcium

La plupart des inhibiteurs et leurs propriétés principales sont présentés dans le Tableau 8. On constate actuellement une extension des utilisations et des indications thérapeutiques des **antagonistes du calcium** en dehors du domaine cardiovasculaire, notamment dans certaines affections neurologiques. Le Tableau 8, élaboré par un comité de l'O.M.S. résume les indications des 4 classes chimiques principales d'antagonistes du calcium (I = vérapamil; II = nifédipine; III = diltiazem; IV = flunarizine) (Figure 4 et Tableau 7 classification).

Arythmies

Les bloqueurs des canaux calcium constituent une classe particulière d'**agents anti-arythmiques** (cf. sections 3.3 et 4, ch. 14). Leurs actions électrophysiologiques s'exercent principalement au niveau du tissu nodal (nœud auriculo-ventriculaire, nœud sinusal), dont les potentiels d'action sont de type lent et sont très dépendants du courant calcium entrant. Les substances utilisées comme anti-arythmiques sont principalement le *vérapamil* et ses dérivés (*gallopamil*, *tiapamil*) et *diltiazem*; les *dihydropyridines* (*nifédipine*) sont dépourvues de cette action. Le *vérapamil* et le *diltiazem* prolongent le temps de conduction intranodal et allongent la période réfractaire effective du nœud auriculo-ventriculaire. Au niveau du nœud sinusal, leur effet chronotrope négatif est contre-

Tableau 8: Indications cliniques des antagonistes du calcium

Appréciation de l'indication	Affections cliniques	Dérivés utilisés	Niveau d'utilisation
Bonne	Cardiovasculaire	I, II, III	+++
	Angor d'effort	I, II, III	+++
	Angor de repos (variable, Prinzmetal)	I, III	+++
	Tachycardie paroxystique supraventriculaire	I, III	++
	Fibrillation et flutter auriculaires	I, II, III	+++
	Hypertension		
Bonne	Neurologique	II, IV	++
	Prophylaxie de la migraine	IV	+++
	Vertige		
Raisnable	Cardiomyopathie hypertrophique	I	++
	Insuffisance cardiaque	II, III	+
	Vasospasmes cérébraux secondaires à une hémorragie sous-arachnoïdienne	II	++
	Cardioplégie	I, II, III	+
	Syndrome de Raynaud	I, II, III, IV	++
Expérimentale	Protection du myocarde ischémié		
	Réduction de l'étendue de l'infarctus	I, II, III	+
	Prévention des arythmies ventriculaires	I, III	+
	Hypertension pulmonaire primitive	II	++
	Protection du tissu nerveux anoxique ou ischémié	I, II, IV	+
	Epilepsie	IV	+
	Episodes ischémiés vertébro-basilaires	I, II, IV	++
	Troubles vasculaires des membres inférieurs	IV	++
	Dysménorrhée	II	+

I = vérapamil; II = nifédipine ou nimodipine; III = diltiazem; IV = flunarizine

par l'activation sympathique réflexe résultant de leur action vasodilatatrice.

Les effets les plus remarquables du *vérapamil* et du *diltiazem* sont la suppression des tachycardies paroxystiques supraventriculaires de réentrée, ainsi que le ralentissement du rythme ventriculaire dans la fibrillation et le flutter auriculaires (cf. section 4.4, ch. 14). Ces dérivés sont également intéressants dans le contrôle chronique de la réponse ventriculaire en cas de fibrillation ou de flutter auriculaires, ainsi que dans la prophylaxie des tachycardies paroxystiques supraventriculaires récurrentes. Tous ces *antagonistes du calcium* suppriment les arythmies ischémiées dues à des spasmes des coronaires et sont efficaces dans les tachycardies d'effort survenant dans un contexte de maladie ischémiée du cœur.

Angor et ischémie myocardique

Les personnes souffrant d'angor de Prinzmetal et celles qui présentent une composante de restriction dynamique bénéficient d'un traitement par les antagonistes du calcium (cf. section 3, ch. 15). La *nifédipine*, le *vérapamil* et le *diltiazem* donnent tous trois d'excellents résultats dans l'angor variable, qu'il y ait ou non lésion obstructive des coronaires. Ces composés sont également efficaces dans l'angor d'effort. Plusieurs mécanismes d'action peuvent entrer en jeu. En diminuant la résistance périphérique et la contractilité cardiaque, les *antagonistes du calcium* diminuent les besoins du cœur en oxygène, quoique ces effets soient contre-balancés par l'activation des réflexes sympathiques.

Diverses études ont montré que, chez les patients déjà sous β -bloquant, l'addition de *nifédipine* réduisait nettement l'inci-

dence de l'infarctus du myocarde ou la récurrence des symptômes d'ischémie.

Hypertension

L'hypertension essentielle est caractérisée par une résistance vasculaire élevée. On constate que l'effet vasodilatateur des *antagonistes du calcium* est particulièrement marqué chez les hypertendus et est fonction du degré d'hypertension. De plus, l'effet antihypertenseur est d'autant plus marqué que l'activité *rénine* plasmatique est faible. Le *vérapamil*, la *nifédipine* et le *diltiazem* présentent une activité antihypertensive comparable et du même ordre que celle des β -bloquants ou des diurétiques (cf. section 2.3, ch. 11).

Insuffisance cardiaque

L'administration aiguë de *dihydropyridines* améliore la fonction ventriculaire gauche en diminuant la résistance périphérique. Des études à plus long terme sont en cours pour évaluer ces traitements, notamment avec la *nisoldipine*, dihydropyridine d'action vasculaire spécifique.

Claudication intermittente

La complexité de cette affection en rend l'analyse thérapeutique complexe. Chez les fumeurs, la *flunarizine* allonge largement le périmètre de marche; chez les non fumeurs, les effets sont moins spectaculaires.

Hémorragie sous-arachnoïdienne

L'incidence des séquelles permanentes est réduite lorsque l'intervention chirurgicale précoce est combinée à l'administration intraveineuse prophylactique de *nimodipine* (dihydropyridine).

Migraine

La *flunarizine* et la *nimodipine* sont efficaces à titre prophylactique dans la migraine (essai en double-insu, avec placebo). Elles paraissent préférables aux *dérivés de l'ergot de seigle* qui causent des effets indésirables vasoconstricteurs (ch. 17).

5. LE POINT DE VUE DU CARDIOLOGUE SUR LA THÉRAPEUTIQUE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

par M. JAEGER

Lire le texte qui précède rappelle tout d'abord que l'usage actuel de la *digitale* remonte à plus de 200 ans puisque le travail de W. Withering est daté de 1785. Ce produit que l'on a appelé «l'opium du cœur» ou «le lait des vieillards» ne semble pas avoir perdu de son intérêt; plus de la moitié de ce chapitre, qui énumère pourtant les médicaments de substitution les plus modernes, reste consacrée à la digitale et aux problèmes que pose son emploi.

Parmi ceux-ci figurent les interactions avec d'autres médicaments et le rôle des niveaux plasmatiques du *potassium* et du *magnésium*. Les posologies doivent être d'autant mieux appropriées qu'il y a, plus qu'autrefois, prise simultanée d'autres agents: *diurétiques*, *anti-arythmiques*, par exemple. Il faut donc tenir compte, en les fixant, de l'âge des patients (enfants, adultes, vieillards) et de l'état de leur fonction rénale ou hépatique. Ceci mènera peut-être à choisir selon les cas plutôt la *digitoxine* que la *digoxine* et surtout à tenir compte du **taux plasmatique** de ces médicaments; là encore, il faut demeurer vigilants et unifier les méthodes: l'horaire relatif de l'absorption du produit et des prélèvements sanguins doit en particulier être précisé.

Il ne faut pourtant pas passer sous silence les critiques qui sont faites aujourd'hui à la digitale ou tout au moins les mises en garde que l'on adresse à ses utilisateurs. Dans un symposium tenu en 1986 à propos du traitement de l'insuffisance cardiaque, P.R. Moret («*Digitale et insuffisance cardiaque*», Méd. et Hyg. 44, 1720-1721, 1986) restreignait ses indications à la **fibrillation** et au **flutter auriculaires** davantage du reste comme *anti-arythmique* que comme *cardiotonique*; dans l'insuffisance cardiaque du rythme sinusal, il ne lui trouvait qu'une place modeste et encore seulement à sa phase de décompensation aiguë. Cette mise au point récente souffre sans doute des exceptions mais il faut probablement se montrer plus critiques lors de la prescription initiale ou du maintien de cette médication, en cas de dysfonction ventriculaire chronique avec rythme sinusal régulier.

A la place de la digitale, la tendance actuelle est de prescrire d'autres groupes médicamenteux, non seulement les *diurétiques* déjà anciennement utilisés mais aussi les *vasodilatateurs* et, dans ce contexte, les *antagonistes du calcium* et les *inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine* (IECA). L'avenir permettra sans doute de mieux juxtaposer ces différents moyens de traitement auxquels une place substantielle est déjà accordée dans ce manuel. Mentionnons que

la tendance actuelle est de recommander le recours aux IECA et aux vasodilatateurs, dès le dépistage d'une **diminution de la fonction ventriculaire gauche**; le pronostic vital pourrait s'en trouver amélioré.

En 1981, une autre thérapeutique a été proposée avec l'usage des *facteurs natriurétiques auriculaires* (FNA), actuellement synthétisés et disponibles, qui ont été étudiés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive sévère. Chez l'homme, seul leur effet aigu a été envisagé pour l'instant et l'on sait déjà qu'il se manifeste de manière variable. Là aussi, c'est l'avenir qui montrera ce qu'il faut retenir; le mode d'action assez large de ces facteurs autorise pourtant des espoirs.

D'autres voies encore ont été abordées pour tenter de traiter certaines formes d'insuffisance cardiaque particulièrement rebelles. C'est ainsi que l'on a proposé l'emploi des *β-bloquants* dans les formes graves; les biopsies myocardiques ont montré en effet qu'avec ce groupe de médicaments le nombre des récepteurs fonctionnels β avait tendance à augmenter. Par ailleurs, il a été isolé à partir de 1970 des substances naturelles à l'homme (et à l'animal) que l'on a appelées «*digitaliques endogènes*»; elles inhibent l'ATPase membranaire comme le font les digitaliques et présentent une réaction avec les anticorps anti-digoxine. C'est dire que des voies diverses se dessinent; restera à voir où elles mèneront.

Après avoir passé en revue les moyens médicamenteux d'actualité ou quelquefois peut-être d'avenir, il faut aussi rappeler les éléments de la thérapeutique traditionnelle qui n'ont pas perdu tout leur intérêt; ils sont un complément souvent nécessaire et parfois déterminant.

Sans entrer dans trop de détails, rappelons l'importance du repos physique et mental, qui pourra aller temporairement jusqu'à l'alitement ou qui se limitera à une restriction de l'activité physique; même si des mises au repos extrêmement prolongées ont pu être imposées (par exemple pour des cardiomyopathies décompensées), il faudra prendre garde à leurs multiples conséquences négatives. Si les boissons ne sont généralement plus limitées, la quantité de sel sera mesurée, pouvant encore aller parfois jusqu'au régime strictement désodé, et le poids corporel devra revenir à sa référence idéale, en tenant compte de l'atrophie musculaire qui attend ces malades. A l'occasion, il faudra évacuer des épanchements par ponctions (si les *diurétiques* n'y ont pas suffi); la fonction cardiaque ou les symptômes qui en dépendent peuvent parfois en bénéficier. L'oxygénothérapie ne doit pas être oubliée et sera complétée par une physiothérapie visant à redonner une meilleure fonction ventilatoire. Enfin, à immobiliser les patients, à réduire leur rétention hydrique, on risque de favoriser des complications thrombo-emboliques qui peuvent déjà s'inscrire spontanément dans le cadre d'une insuffisance cardiaque congestive, parfois accompagnée elle-même de fibrillation auriculaire; c'est dire que souvent les précautions antithrombotiques seront justifiées, allant dans une partie des cas jusqu'à une anticoagulation d'un type ou d'un autre.

Outre le traitement médicamenteux et les moyens auxiliaires, classiques ou d'actualité plus immédiate, il faut encore mentionner ce qui relève de la thérapeutique chirurgicale. Celle-ci est d'autant plus justifiée que ce sera, pour certaines insuffisances circulatoires plutôt que myocardiques, une thérapeutique salvatrice. Passons très vite en revue quelques têtes de chapitre.

1. Les interventions chirurgicales à visée correctrice seront la méthode de choix pour les cardiopathies congénitales, et tout au moins pour certaines d'entre elles: communication interventriculaire, persistance du canal artériel, communication interauriculaire, sténoses pulmonaire ou aortique.

précisons qu'avec la technique de Rashkind et les dilata-tions valvulaires transluminales, ce ne sera plus toujours une chirurgie «à ciel ouvert». D'autres pathologies relèvent aussi d'une intervention: valvulopathie acquise, péricardite chronique constrictive, anévrisme ventriculaire gauche, lésions endocardiques voire tumorales.

2. **L'électrostimulation cardiaque** est un moyen dirigé non seulement contre les asystolies syncopales mais aussi contre les bradycardies génératrices d'insuffisance cardiaque congestive. Avec les stimulateurs actuels, dont la fréquence peut s'accélérer avec l'exercice physique, c'est devenu aussi une méthode permettant de compenser certaines dysfonctions ventriculaires dont l'insuffisance cardiaque latente requiert une tachycardie à l'effort pour qu'un débit cardiaque suffisant soit alors maintenu.

3. **La chirurgie des troubles du rythme** a aussi une certaine part dans le traitement de l'insuffisance cardiaque dans la mesure où des tachycardies (le plus souvent paroxystiques) ont un effet négatif sur le débit cardiaque: tachycardie supraventriculaire et fibrillation auriculaire du WPW, tachycardies ventriculaires.

4. Enfin, lorsque toutes les cartes ont été jouées, il reste la **greffe cardiaque** et un jour peut-être le cœur artificiel définitif; ce sont là encore des mesures dirigées contre l'insuffisance cardiaque, témoins en sont leurs indications principales: cardiomyopathies, primitives ou ischémiques.

POUR EN SAVOIR PLUS

Cardiotoniques (inotropes positifs)

- Akera, T. and Brody, T.M. (1978). «The role of Na⁺-K⁺-ATPase in the inotropic action of digitalis». *Pharmacol. Rev.*, 29, 187-220.
- Colucci, W.S. et al. (1986). «New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure». *New England J. of Medicine*, 314, 290-299; 349-358.
- Erdmann, E. et al. (1985). *Cardiac Glycosides 1785-19875*. Steinkopff Verlag Darmstadt, Springer Verlag, New York.
- Farah, A.E. et al. (1984). «Positive inotropic agents». *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 24, 275-328.
- Gillis, R.A. and Quest, J.A. (1980). «The role of the nervous system in the cardiovascular effects of digitalis». *Pharmacol. Rev.*, 31, 19-97.
- Godfraind, T. (1975). «Cardiac glycoside receptors in the heart». *Biochem. Pharmacol.*, 24, 823-827.
- Godfraind, T. (1977). *Concentration plasmatique et usage thérapeutique des digitaliques*. Editions Arscia S.A., Bruxelles.
- Godfraind, T. (1980). «Stimulation et inhibition de la pompe à sodium par les hétérosides cardiotoniques». *Bull. Acad. Roy. Méd. Belg.*, 135, 174-192.
- Godfraind, T. (1984). «Mécanismes d'action des substances inotropes positives». *Ann. Cardiol.*, 33, 197-201.
- Godfraind, T. (1985). «Withering: 200 years is not enough». *TIPS*, 6, 360-363.
- Greeff, K. (ed.) (1981). «Cardiac glycosides. Part I: Experimental pharmacology». *Handbook of experimental Pharmacology*, vol. 56, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
- Greeff, K. (ed.) (1981). «Cardiac glycosides. Part II: Pharmacokinetics and clinical pharmacology». *Handbook of experimental Pharmacology*, vol. 56, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
- Noble, D. (1980). «Mechanism of action of therapeutic levels of cardiac glycosides». *Cardiovascular Res.*, 14, 495-514.
- Schwartz, A. et al. (1975). «The sodium-potassium adenosine triphosphatase: pharmacological, physiological and biochemical aspects». *Pharmacol. Rev.*, 27, 1-134.
- Smith, T.W. et al. (1982). «Treatment of life-threatening digitalis intoxication with Fab fragments of digoxin-specific antibodies». *New England J. of Medicine*, 307, 1357-1362.

Antagonistes du calcium

- Fleckenstein, A. (1983). *Calcium antagonism in heart and smooth muscle. Experimental facts and therapeutic prospects*. John Wiley and Sons, New York.
- Fleckenstein, A. and Roskamm, H. (1980). *Calcium antagonism*. Springer Verlag, Berlin.
- Godfraind, T. (1985). «Pharmacology of calcium antagonists». In: *Calcium and Cell Physiology*, edited by D. Marmé, Springer Verlag, Berlin.
- Godfraind, T. et al (eds.) (1982). *Calcium Modulators*. Elsevier Biomedical Press, Amsterdam.
- Godfraind, T. et al. (eds.) (1984). *Calcium entry blockers in cardiovascular and cerebral dysfunctions*. Martinus Nijhoff Publishers, The Hague.
- Godfraind, T. et al. (eds.) (1985). *Calcium entry blockers and tissue protection*. Raven Press, New York.
- Godfraind, T. et al. (1986). «Calcium antagonism and calcium entry blockade». *Pharmacol. Rev.*, 38, 321-416.
- Henry, P.D. (1980). «Comparative pharmacology of calcium antagonists: nifedipine, verapamil and diltiazem». *Am. J. Cardiol.*, 46, 1047-1058.
- Opie, L.H. (ed.) (1984). *Calcium antagonists and cardiovascular disease*. Raven Press, New York.
- Schwartz, A. and Triggle, D.J. (1984). «Cellular action of calcium channel blocking drugs». *Ann. Rev. Med.*, 35, 325-339.
- Scriabine, A. et al. (eds.) (1984). *Nitrendipine*. Urban and Schwarzenberg, Baltimore.
- Stone, P.H. and Antman, E.M. (eds.) (1983). *Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders*. Futura Publishing Company, New York.
- Weiss, G.B. (ed.) (1981). *New perspectives on calcium antagonists*. American Physiological Society, Bethesda.