

Digoxine et Amiodarone : Ni retraités, ni intermittents !

Elles servent en thérapeutique depuis près de 40 ans, et bien davantage, si l'on remonte aux origines de l'emploi des substances digitaliques. Cependant, malgré le développement des nombreux autres traitements cardiovasculaires, la *digoxine* et l'*amiodarone* jouent toujours un rôle important en thérapeutique. Elles sont encore parfois prescrites, tout particulièrement en France, selon des schémas posologiques discontinus, basés sur des notions dépassées d'utilité de fenêtres thérapeutiques. Or, ces intermittences dans le traitement de troubles cardiaques chroniques ne sont pas justifiées.

ORIGINE HISTORIQUE DES FENETRES THERAPEUTIQUES

A l'origine, c'est la crainte d'accumulation de ces médicaments qui a conduit à les administrer de façon discontinue. Ex : sauf samedi-dimanche, 5 jours sur 7, un jour sur 2, ... Ainsi, la toxicité chronique de la *digitaline* par accumulation a-t-elle fait l'objet d'évocations célèbres : on lui attribua la cause de la "folie" de Van Gogh pour expliquer, qu'à la fin de sa vie, le peintre ne peignait plus qu'en dominante jaune ou verte et ne parlait que de la couleur jaune, signe révélateur d'une dyschromatopsie chronique¹.



➤ De la digitale à la digoxine¹

En 1785, Withering, médecin anglais, publie une monographie de la digitale (*digitalis purpurea*) et en propose des modalités d'utilisation basées sur des observations cliniques.

En 1868, Nativelle isole le principe actif de la digitale pourpre : il extrait la *digitaline* cristallisée et la surnomme "sa petite fille en robe de diamant".

En 1907, Huchard, clinicien français, écrit à propos de la toxicité et des précautions d'emploi :

"On ne doit jamais continuer l'administration de la digitale trop longtemps même à petite dose (...). Il faut prescrire la digitale à dose assez massive pendant quelques jours ou mieux pendant un seul jour, et n'en répéter l'emploi qu'après élimination totale du médicament, c'est-à-dire après 10, 15 ou 20 jours. Grâce à cette précaution bien simple, jamais les accidents digitaliques ne sont à craindre".

Il propose l'utilisation des "3 doses de *digitaline*" :

⇒ 1^{ère} dose : (massive) : dose anti-asytologique, 50 gouttes de solution au millième de *digitaline* en prise unique, soit 1 mg, à répéter éventuellement 8 à 10 jours plus tard.

⇒ 2^{ème} dose : (faible) : dose qui combat les palpitations, 5 à 10 gouttes de solution au millième 5 jours de suite, puis suspendre l'administration.

⇒ 3^{ème} dose : (très faible) : dose d'entretien cardiotonique ; 3 à 4 gouttes de solution au millième pendant des semaines ou des mois, avec des **fenêtres thérapeutiques** de 1 à 2 semaines tous les 15 à 20 jours. Ce procédé permet de rester **en deçà du risque d'accumulation toxique**".

Vers 1930, une divergence des pratiques apparaît entre :

⇒ Les USA qui s'orientent vers un schéma avec une haute dose initiale, suivie d'un traitement d'entretien continu, considérant que l'idée est de remplacer la dose éliminée chaque jour.

⇒ L'Europe, où l'on opte pour une digitalisation plus progressive, suivie d'un traitement discontinu, car la crainte des effets cumulatifs reste débattue.

Dans les années 1970-1980, avec la mise à disposition de la *digoxine*, extraite de la digitale laineuse et caractérisée par une élimination plus rapide, on voit apparaître dans les publications la suggestion d'une prise quotidienne^{2,3}. Mais, en parallèle, on retrouve proposés des schémas intermittents (Ex : intervalle de 48 h entre les prises, administration 5 jours sur 7 chez l'insuffisant rénal)^{4,5}. Il n'y a pas eu d'évolution radicale des schémas thérapeutiques entre la *digitaline* et la *digoxine*⁶, ce qui suggère une assimilation erronée entre les 2 digitaliques.

Depuis les années 1990, la *digitaline* n'est plus qu'une alternative à la *digoxine* en cas d'insuffisance rénale sévère où l'élimination de la *digoxine* est nettement ralentie. L'usage de la *digoxine* est désormais prépondérant car elle offre une plus grande marge de sécurité (élimination plus rapide, bradycardie moins accentuée) et une administration quotidienne est alors préconisée⁷. Cependant, il subsiste une grande disparité des fréquences d'administration. Une étude a, par exemple, recensé 12 schémas différents en secteur gériatrique : doses fixes quotidiennes ; doses fixes 1 j/2, 1 j/3, 1 j/4, 1 j/7, 2 j/7, 3 j/7, 4 j/7, 5 j/7 ; doses différentes en alternance 1 j/2, 5 j/7 ou 6 j/7⁸.

➤ Amiodarone

- L'*amiodarone*, molécule synthétisée en 1961, a été développée initialement comme anti-angineux en Belgique.
 - Ses effets antiarythmiques sont découverts en 1969 et son mécanisme d'action est expliqué en 1970 par l'anglais Vaughan Williams, qui la désigne comme chef de file d'une nouvelle classe d'antiarythmiques : la classe III.
 - Les premières applications chez l'homme comme antiarythmique apparaissent en Europe au début des années 1970⁹.
 - Les schémas proposés sont à l'origine discontinus, puis ils évolueront selon la tendance américaine ou la tendance européenne.
- ⇒ Pour les USA, on retrouve qu'en 1977, la posologie habituellement employée est de 200 à 400 mg 20 jours par mois¹⁰. Des fenêtres thérapeutiques de 1 semaine tous les 1 à 2 mois, voire de 2 ou 3 jours par semaine, sont proposées pour éviter les dépôts cornéens, qui sont les principaux effets accumulateurs importants connus à l'époque. On s'interroge sans tarder sur le bien fondé de cette pratique : le mauvais contrôle de l'arythmie est plus délétère que le risque de dépôts oculaires¹¹. La même source ne propose plus en 1989 qu'un schéma quotidien d'administration¹².

⇒ Pour l'Europe (la France plus particulièrement), le recours à une posologie de 200 à 400 mg 5 jours sur 7 s'est généralisé. De 1975 à 1990, ce schéma est cité la plupart du temps^{3, 9, 13, 14} : la règle de prescription est de tenir compte de l'accumulation progressive de l'*amiodarone*. Le motif de la fenêtre, qui est peu discuté, est de minimiser les effets indésirables dont l'apparition est jugée fonction de la dose quotidienne administrée. Cette règle fixée empiriquement est très peu remise en cause : en 1991, même si on ne le considère plus comme indispensable, le recours à une fenêtre thérapeutique reste pratiqué en raison de la rémanence du produit¹⁵. Cette situation reste encore couramment constatée aujourd'hui.

N.B. Aucune étude comparative entre ces deux approches ne semble avoir été menée.

RATIONNEL PHARMACOCINETIQUE : VOIR GRAPHIQUES

➤ Digoxine¹⁶

Demi-vie d'élimination	T _{1/2} = 36 H à 48 H si fonction rénale normale. + de 67 H si Clcr ≤ 30 ml/mn ¹⁷ . 37 % du pool corporel éliminés/24 H, par voie urinaire, à 90 % sous forme inchangée.
Délai d'atteinte des concentrations à l'équilibre	5 T _{1/2} , soit de 7 jours à 20 jours ou +.
Biodisponibilité	Absorption 70 - 80 % - Tmax : 90 min à 5 H après prise unique.
Distribution	Volume de distribution (Vd) : 6 à 8 L/kg. Fixation tissulaire ++ (cœur, muscles striés, poumons, reins, foie). Concentrations myocardiques > concentrations sanguines ¹⁸ .
Métabolisation faible	10 %
Taux plasmatiques	Taux thérapeutiques : 0,8 à 2 ng/ml. Le dosage plasmatique est utilisé pour le suivi thérapeutique, car dans cette fourchette la relation entre la digoxinémie et l'effet inotrope thérapeutique est linéaire.

➤ Amiodarone^{19, 20, 21}

Demi-vie d'élimination	T _{1/2} en moyenne de 14 à 53 jours, jusqu'à > 100 jours. Elimination essentiellement fécale (< 1 % par voie urinaire). Elimination urinaire d'iodes (6 mg/24 H pour une posologie de 200 mg/j) ²² .
Délai d'atteinte des concentrations à l'équilibre	5 T _{1/2} , soit de 3 mois environ à plus d'un an, en l'absence de dose de charge.
Biodisponibilité	Absorption : 40 % en moyenne (30 à 80 % : variabilité individuelle en fonction de l'effet de 1 ^{er} passage hépatique). Tmax : 3 à 7 H après prise unique.
Distribution ²³	Vd : 66 L/kg. Fixation tissulaire +++ (foie, tissus adipeux, poumons, cœur, muscles striés, thyroïde). Concentrations tissulaires >> concentrations sanguines (et concentration tissulaire DEA > concentration <i>amiodarone</i>).
Métabolisation hépatique très importante	Le principal métabolite <i>Deséthylamiodarone</i> (DEA), également doté d'activité antiarythmique et qui pourrait être responsable des effets indésirables, est éliminé légèrement plus lentement. La biotransformation libère également de l'iode qui interfère avec la synthèse thyroïdienne.
Taux plasmatiques	Des taux de 1 à 2,5 µg/ml correspondent le plus souvent à un contrôle satisfaisant de l'arythmie. Cependant, le dosage plasmatique n'est pas utilisé pour l'adaptation posologique. Les concentrations plasmatiques ne sont pas un bon indicateur des concentrations myocardiques, beaucoup plus importantes, ni de la réponse clinique, car l'équilibre entre le compartiment sanguin et les tissus est long à s'établir. L'adaptation posologique est donc guidée par la sévérité de l'arythmie et par la réponse clinique. Pas de taux commun à tous les effets indésirables associés à un seuil toxique. Le suivi des concentrations plasmatiques ne permet pas de prédire la survenue d'effets indésirables, bien qu'ils soient plus probables au-dessus de 2,5 µg/ml. De plus, les dosages n'expriment en général que les concentrations en <i>amiodarone</i> , en omettant celle du DEA.

REPERCUSSIONS PRATIQUES

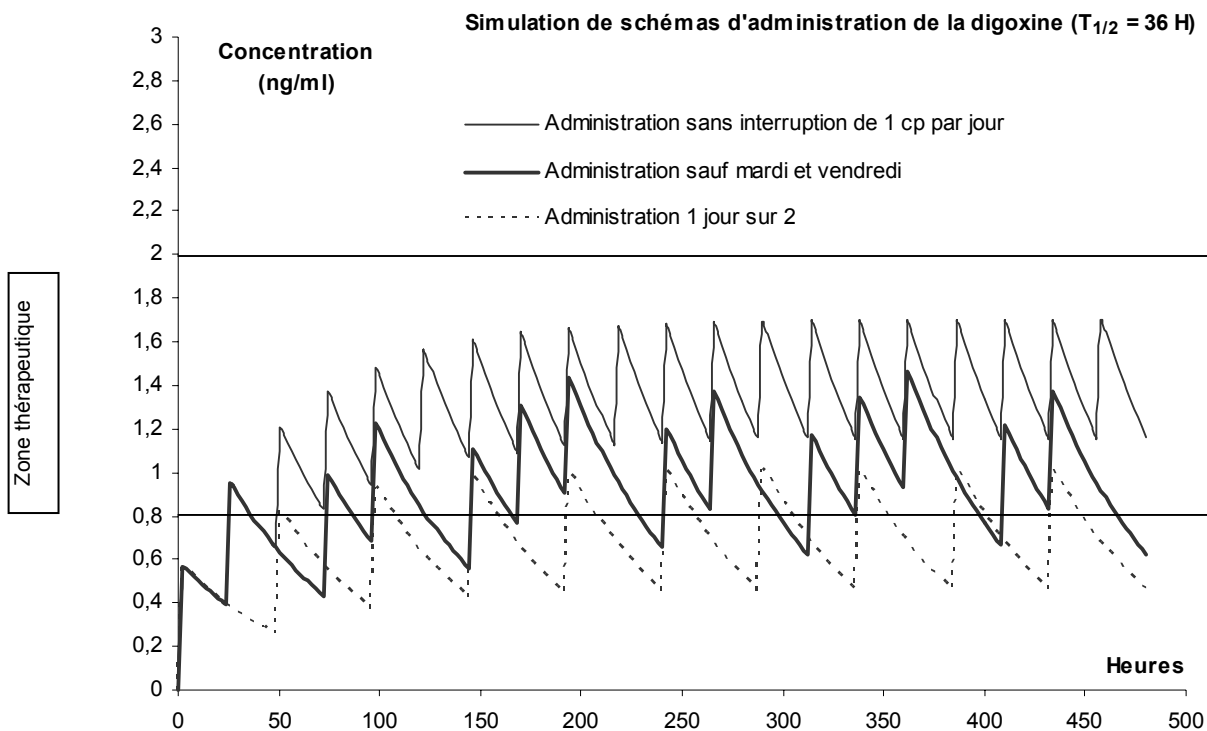
➤ Digoxine¹⁷

- ⇒ Environ 2/3 des patients adultes considérés cliniquement digitalisés, sans signes de toxicité, ont des concentrations comprises entre 0,8 et 2 ng/ml.
- ⇒ Cependant, la *digoxine* peut produire un résultat clinique satisfaisant en-dessous de 0,8 ng/ml, et une concentration restant en dessous de 2 ng/ml ne suffit pas à exclure l'éventualité d'apparition de signes de toxicité, même si ce seuil est franchi dans les 2/3 des cas de survenue de manifestations cliniques de toxicité. Il est malgré tout exceptionnel de rencontrer des effets toxiques en dessous de 0,8 ng/ml.
- ⇒ On considère qu'un pool corporel en *digoxine* de 8 à 12 µg/kg constitue habituellement un bon compromis en matière de rapport bénéfices/risques pour un patient normorénal (6 à 10 µg/kg chez l'insuffisant rénal), dans le traitement de l'insuffisance cardiaque sans altération du rythme sinusal. Cette réserve (pool P) sera en général obtenue par un cumul des premières doses compris entre 0,750 et 1,250 mg, pour un patient normorénal de 70 kg.
- ⇒ Une base indicative d'instauration de traitement est souvent proposée^{17, 20}.

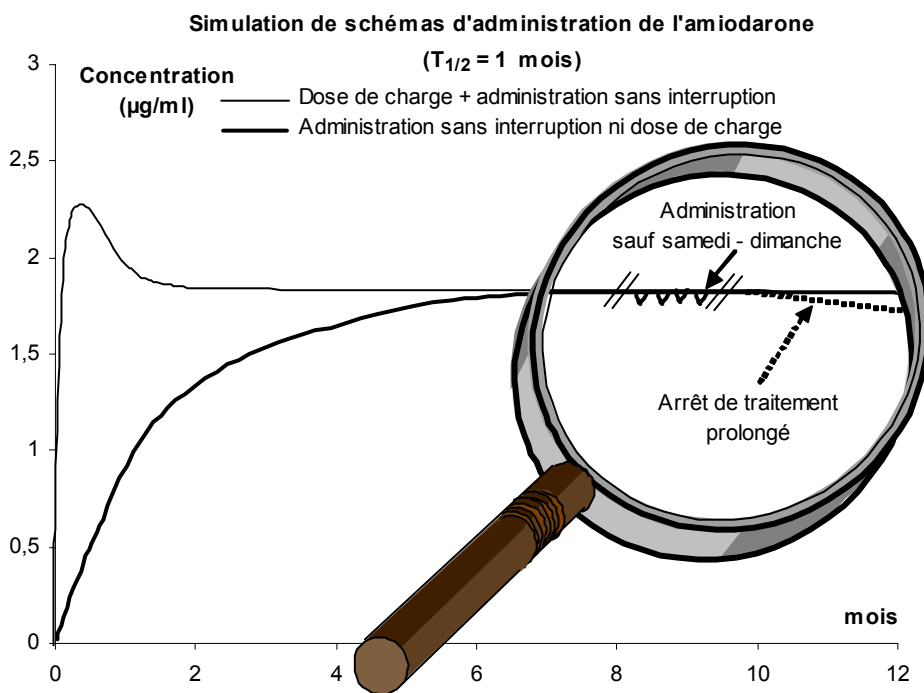
Age	Fonction rénale	Dose <i>digoxine</i> (1 prise/jour)
< 70 ans	Normale	0,250 mg
> 70 ans	Ou Insuffisance modérée	0,125 mg
< ou > 70 ans	Insuffisance sévère	0,0625 mg

La dose d'entretien (D) cherchera à compenser la fraction (X) du pool (P) éliminée quotidiennement, soit D = P x X / 100.

La valeur de X peut être approchée par la formule X = 14 + Clcr/5
Clcr = Clairance à la créatinine (ml/mn).



Commentaire : Les schémas posologiques intermittents augmentent l'écart $C_{max} - C_{min}$. Les concentrations peuvent ne pas se trouver, + ou - durablement, dans la zone thérapeutique (infrathérapeutique dans les exemples présentés, mais on pourrait obtenir, de même, des périodes en zone suprathérapeutique/toxique).



Commentaire : Cette représentation n'est qu'une image servant à illustrer l'évolution des concentrations plasmatiques, lors d'arrêt ou d'intermittence de traitement. Il n'existe pas de relation linéaire entre elles et l'activité antiarythmique, sur laquelle une interruption de 2 jours ne produit pas de variation pouvant être objectivée, en raison de l'importance de l'accumulation tissulaire (concentrations tissulaires $\gg \gg$ concentrations plasmatiques).

➤ Amiodarone

⇒ Il est indispensable d'utiliser une dose de charge, sans quoi l'activité pharmacologique ne s'exprimerait qu'au bout de plusieurs mois, et l'évaluation de son efficacité clinique serait d'organisation difficile, inconfortable et risquée¹⁵.

⇒ Divers schémas d'instauration sont proposés^{18, 22} :

Posologies en mg/jour	France (AMM)*	Royaume-Uni	USA
Dose de charge initiale	600 durant 8 à 10 jrs ou 800 à 1000 durant 5 à 7 jrs	200 X 3 durant 7 jrs	1600 durant 1 à 3 semaines
Dose de charge complémentaire		200 x 2 durant 7 jrs	600 à 800 durant 1 mois
Dose d'entretien	Directement 100 à 400	100 à 200	400

* Dans la pratique, des schémas plus intensifs sont employés dans les services spécialisés.

⇒ La mesure des concentrations plasmatiques ne permet pas de "jauger" le statut thérapeutique ou toxique du fait de la disproportion entre les volumes de distribution tissulaires et plasmatiques, qui détermine l'expression de ses activités pharmacologiques. Le médecin ne peut se baser que sur l'appréciation clinique et rythmologique de l'effet du médicament.

⇒ La dose de 400 mg/j semble correspondre à un niveau déterminant pour les effets secondaires^{24, 25}, résultant du phénomène de dépôt de l'amiodarone et de son métabolite DEA : dysthyroïdies, toux et pneumopathies interstitielles, élévation des transaminases, photophobie, photosensibilité cutanée, ...¹⁹.

EN CONCLUSION

⇒ D'une manière générale, l'instauration et la conduite d'un traitement par *digoxine* ou *amiodarone* seront avant tout basées sur l'évaluation de la réponse clinique et des effets indésirables ou toxiques. La dose minimale efficace sera systématiquement recherchée pour l'*amiodarone*^{25, 26}.

⇒ Le dosage plasmatique de la *digoxine* fournit des indications utiles. Il ne présente pas d'intérêt pour l'*amiodarone*.

⇒ Le recours à une dose de charge est rarement nécessaire pour la *digoxine*¹⁶. Il est de règle pour l'*amiodarone*, dans ses principales indications.

⇒ Des synthèses, tables, formules et nomogrammes existent qui permettent de guider les différentes phases de conduite des traitements et de manier ces produits dans le cadre de protocoles relativement standardisés. Ils indiquent les principes d'ajustement appropriés aux caractéristiques principales^{20, 24, 27} :

- *digoxine* : âge, poids, fonction rénale, dénutrition/surcharge pondérale
- *amiodarone* : fonction hépatique
- les 2 : bilans biologiques, associations/interactions médicamenteuses

⇒ Une fois le traitement équilibré et correctement surveillé, la pratique d'intermittences ou discontinuités des prises quotidiennes n'est pas justifiée, car elle est :

- Dangereuse pour la *digoxine* (éventualité de couverture infrathérapeutique)
- Inutile pour l'*amiodarone*, car sans objet ni effet.

Par contre, elle peut compromettre la compliance du patient à son traitement (oublis, confusions, détournement de l'attention du patient des conseils sur les signes d'efficacité/intolérance/toxicité).

⇒ Des schémas posologiques quotidiens sans intermittence doivent donc être préférés.

La conversion de schémas pratiqués de façon discontinue doit pouvoir être opérée, dans le cadre d'une surveillance médicale et clinique transitoirement renforcée :

- à posologie identique pour l'*amiodarone*
- à posologie identique, ou légèrement inférieure, pour la *digoxine*, selon le niveau d'équilibre plasmatique spécifique au patient, vérifié par dosage, et en fonction de sa sensibilité de réponse propre, par rapport aux seuils plasmatiques thérapeutiques et toxiques de référence.

Hélène PICHAVANT
Interne en Pharmacie

Bibliographie

1. Y. C. Champaud. Historique de la thérapeutique digitalique des origines jusqu'à nos jours. Thèse de Médecine 1988, Rennes.
2. G. Festal, R. Caquet. Les cardiotoniques. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 1975, 29-42.
3. Les médicaments des maladies cardio-vasculaires : pharmacologie clinique, utilisation pratique. Société Française de Cardiologie, 1980.
4. J. P. Tillement et al. Digoxine. Savoir Prescrire 1978.
5. F. I. Marius. Etat actuel du traitement digitalique. Thérapie 1982 ; 37 : 181-96.
6. J. Gay. Les digitaliques dans les insuffisances cardiaques. La Revue du Praticien 1970 ; 20 : 5618-28.
7. M. Berkman. Les digitaliques vont-ils connaître un seconde jeunesse ? Le Concours Médical 1998 ; 120 : 2771-5.
8. D. Saada. Optimisation de la prescription de digoxine chez le sujet âgé. Thèse de Pharmacie 1996, Paris XI.
9. P. Puech. Amiodarone : un antiarythmique ubiquiste. La Revue du Praticien 1980 ; 40 : 2240-6.
10. Martindale The Extra Pharmacopeia. The Pharmaceutical Press, London 1977 ; 27th édition.
11. W. F. Lubbe, C. J. Mercer. Amiodarone : its side effects, adverse reactions and dosage schedules. New Zealand Medical Journal 1982 ; 95 : 502-4.
12. Martindale The Extra Pharmacopeia. The Pharmaceutical Press, London 1989 ; 29th édition.
13. J.A. Trigano et J. Torresani. Les traitements par l'amiodarone et le brétylium. La Revue du Praticien 1975 ; 25 : 3532-3543.
14. J. P. Tillement et al. Amiodarone. Savoir Prescrire 1978.
15. Amiodarone : aujourd'hui et perspectives d'avenir. Labaz, 1991, Brochure 09/91 00A 30 30750.
16. R Haïat. Digitaliques : l'ère de la digoxine. Frison-Roche, 1995.
17. Micromedex Physician Desk ; vol 118, exp dec 2003.
18. Martindale The Extra Pharmacopeia. The Pharmaceutical Press, London 2002 ; 33th édition.
19. J. Gill, C. R. Heel, A. Fitton. Amiodarone : An overview of its pharmacological properties, and its therapeutics use in cardiac arrhythmias. Drugs 1992 ; 1 : 69-110.
20. Micromedex Drugdex ; vol 118, exp dec 2003.
21. T. J. Campbell, K. M. Williams : Therapeutic drug monitoring : Antiarythmique drugs. Br J Clin Pharmacol 2001 ; 32 : 21S-34S.
22. Vidal 2003.
23. B. N. Singh et al. The historical development, cellular electrophysiology and pharmacology of Amiodarone. Progress in Cardiovascular Disease 1989 ; 31 : 249-80.
24. Anon. Drug and Therapeutics Bulletin 2003 ; 41 : 9-12.
25. D. Hilleman et al. Optimal management of amiodarone therapy : efficacy and side effects. Pharmacotherapy 1998 ; 18 : 138S-45S.
26. M. Gelu, J. Caron, C. Libersa. Substances inotropes positives (digitoxine et digoxine). La Revue du Praticien 1998 ; 49 : 1017-23.
27. S. Juteau. Digoxine : modalités pratiques d'utilisation. Bulletin d'Information du Médicament et de Pharmacovigilance 1995 ; 57.